

УНИВЕРЗИТЕТ “СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ” - СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
(КАТЕДРА ЗА ОНКОЛОГИЈА СО РАДИОТЕРАПИЈА)

НАТАЛИЈА АНГЕЛОВСКА, ОЛИВЕР АРСОВСКИ,
СЛАВИЦА ВЕЉАНОСКА, АНЕТА ДИМИТРОВСКА,
ДРАГОЉУБ ЈОВАНОВСКИ, ВАЛЕНТИНА КРСТЕВСКА,
ЛИЛЈАНА МАНЕВА, ВАСИЛИКИ МИЦКОВСКА,
ЛИЛИЈА НИКОЛОВА, СНЕЖАНА СМИЧКОСКА,
ИГОР СТОЈКОВСКИ, ЦВЕТА ТОЛЕВСКА

РАДИОТЕРАПИСКА ОНКОЛОГИЈА

Одговорен уредник:
ДРАГОЉУБ ЈОВАНОВСКИ

СКОПЈЕ, 2002 ГОДИНА

**Одобрено со решение на ректорат бр. 11.411 од 28.XII. 2001 год како
основен учебник**

Главен
уредник: Драгољуб ЈОВАНОВСКИ

Рецензенти: д-р Кирил ВЕЛКОВ, професор на медицин-
скиот факултет во Скопје
д-р Михајло ЕФТИМОВСКИ, професор на
медицинскиот факултет во Скопје
д-р Иван ДИМЧЕВ, професор на медицин-
скиот факултет во Скопје

Лектура: Стојан САРЕВСКИ

Компјутерска
обработка: инж. Пепи ДАМЈАНОВСКИ
– „Прима продукција“ – Скопје

Печати: Графо Б&С – Скопје

Тираж: 500 примероци

CIP - Каталогизација во публикација
Народна и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

338.23.336.74 (497.7)
336.71 (497.7)

Библиографија;

ISBN 9989-43-190-6
a)

**Копирање и умножување на било кој дел на учебникот или учебникот во
целина е забрането согласно законот за авторски права.**

ПРЕДГОВОР

Учебникот по радиотераписка онкологија е заеднички труд на лекарите од Катедрата за онкологија и радиотерапија и е наменет за студентите по медицина, лекарите по општа медицина и лекарите од другите специјалности кои се занимаваат со проблемите на дијагностирањето и лекувањето на малигните заболувања.

Приближно 50-70% од болните со малигни заболувања, за време на лекувањето, се подложуваат на зрачна терапија. Тргнувајќи од овој податок, од една страна, а од друга страна, постепениот и постојан растеж на зачестеноста на малигните заболувања, се наметнува, како неопходна, потребата од учебно помагало со кое студентите по медицина ќе се запознаат со основите на современата онкологија, особено со радиотераписката онкологија.

До пред десетина години предметот радиотераписка онкологија им се предаваше на студентите по медицина и стоматологија во состав на предметот радиологија. Со поделбата на Катедрата за радиологија на две дисциплини, и тоа: радиодијагностика и онкологија со радиотерапија, се појави неопходна потреба од појавување на учебник за радиотераписка онкологија на ниво на Медицинскиот факултет во Скопје.

Радиотераписката онкологија, во последниве децении, се развива брзо преку развојот на силни суперволтажни машини за перкутана зрачна терапија (кобалт-бомба, бетатрон, линеарен акселератор, циклотрон и други), кои овозможуваат производство на X-зраци со големи енергии и корпускуларни честички. Развојот на срдствата и помагалата за планирање на зрачната терапија, како што се: симулатор, компјутеризирана томографија и, во поново време, магнетна-резонанца, овозможуваат точна локализација на малигниот тумор и овозможуваат максимална заштита на здравите структури, а, преку компјутерско изодозно планирање на зрачниот третман, се овозможува оштетувањата од зрачната терапија да се избегнат или да се сведат на минимум. Сите овие новини овозможија развој на тродимензионалната комформална и на стереотактичната радиотерапија. Со стереотактичната радиотерапија, покрај лекувањето на малигните тумори во централниот нервен систем, може да се лекуваат и некои бенигни тумори и малформации на крвните садови во него.

Пронаоѓањето на нови радиоактивни изотопи и соодветни машини за нивна примена во лекувањето на малигните тумори, доведоа до брз развој на брахитерапијата.

Исто така, развојот на радиофизиката и радиобиологијата придонесоа за поголема ефикасност на радиотераписките методи во третманот на малигните тумори од различен вид и локализација, така што

радиотерапијата, денес, заедно со хирургијата и хемотерапијата, се најупотребуваните методи во лекувањето на малигните заболувања.

Учебникот ги опфаќа најзначајните поглавја на општата онкологија, радиотераписката физика, радиобиологијата, оштетувањата и заштитата од јонизирачкото зрачење, техниките на перкутаната и брахитераписката зрачна терапија, како и некои најчести нозолошки видови на малигни тумори, што се опфатени со наставната програма на Медицинскиот факултет. Сите се изнесени на едноставен и достапен начин.

Во специјалниот дел, особено е обработена епидемиологијата, этиологијата, клиничката слика, дијагностичките процедури, патологијата, стадиумот, индикациите и техниките на лекување на различните видови и локализации на малигните тумори со радиотераписки методи, употребени како самостојни или во комбинација со други тераписки модалитети во куративни или палијативни цели.

Изкусните наставници и соработници од Катедрата онкологија со радиотерапија при Медицинскиот факултет во Скопје вложија голем труд во настојувањето, да ги изнесат, на едноставен, прегледен и разбиралив начин денешните сознанија од областа на радиотераписката онкологија.

30.3.2002 година

Проф. д-р сци Драгољуб Јовановски

ОПШТ ДЕЛ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА

Малигните заболувња се едни од најчестите и најфаталните болести на современиот свет.

Во целиот свет годишно заболуваат околу пет милиони луѓе. Во 1994 година, во САД, се дијагностицирани 1.070.000 новооткриени болни со малигни тумори.

Стапката на морталитетот на малигните заболувња е на второ место во сите здравствено развиени земји. Ретки се земјите каде што морталитетот на ракот не надминува над 100 заболени на 100.000 жители. Заболувањето од малигните болести е во постојан и постепен раст. Мажите почесто умираат од жените, а морталитетот кај жените е во постепен пад. Во САД има преку 5.000.000 Американци кои имаат историја на карцином. Од нив 3.000.000 имаат поставена дијагноза повеќе од пет години. Повеќето од нив се сметаат за излечени, додека преостанатите сè уште имаат евидентен карцином.

КОЛКУ ДОЛГО ЖИВЕАТ БОЛНИТЕ ОД КАРЦИНОМ?

Само неколку пациенти со карцином во 1900-та год. имаа надеж за долготрајно преживување. Во 1930 година, од пет заболени - помалку од еден живееше најмалку пет години по лекувањето. Во 1940 година овој однос изнесуваше еден - од четворица, а во 1960 год. односот беше еден - од три заболени. Според најновите статистички податоци, приближно 3.750.000 Американци или четворица - од десет пациенти што ќе се разболат од карцином ќе бидат живи повеќе од пет години по дијагностицирањето.

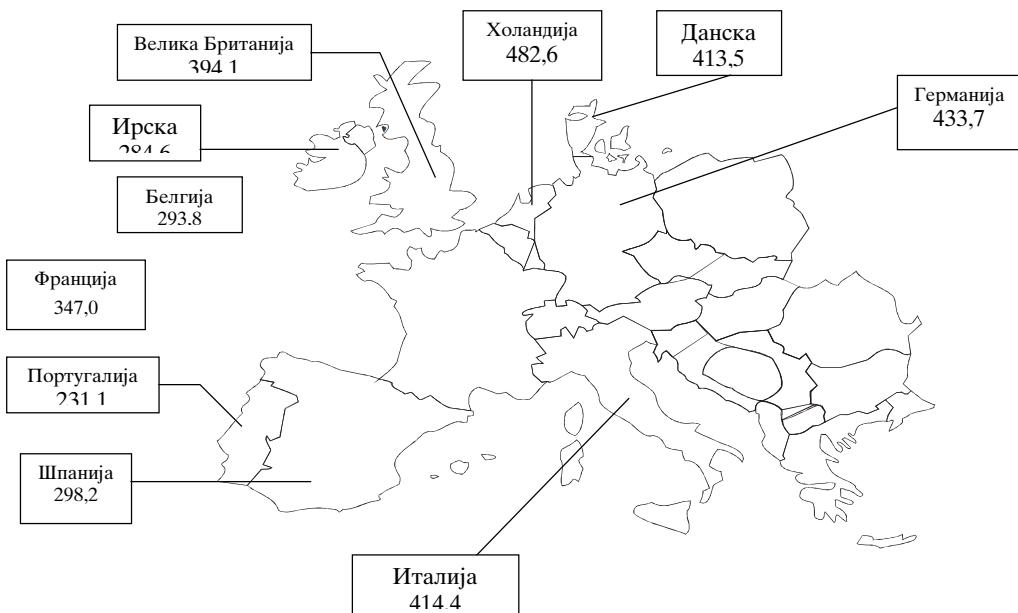
Инциденција на малигните тумори е променлива величина, во зависност од возрастта, полот, локализацијата, географските разлики, фамилијарниот фактор, средината и друго (графикон 1).

ВОЗРАСТ

Малигните заболувња може да се развијат во било која животна возраст, меѓутоа инциденцијата се зголемува со староста. Возраста има најсилно влијание врз инциденцијата и морталитетот на заболените од рак.

Инциденцијата во САД двојно се зголемува на секои пет години, по 25 - годишна возраст. Одредени видови рак постигнуваат максимална инциденција на возраст и меѓу 60 и 80 години (рак на простата, желудник

**Графикон 1. Инциденца на малигните заболувања во Европа
(на 100.000 жители) во 1994 година**



и дебело црево), а, пак, други - во периодот од раѓањето до десетгодишна возраст (акутна лимфобластна леукемија).

ПОЛ

Просечната инциденција на малигните заболувања е слична кај двата пола, за разлика од стапката на морталитетот, која е повисока кај мажите.

До десетгодишна возраст зачестеноста на ракот е повисока кај мажите, помеѓу дваесет и шеесетгодишна возраст зачестеноста на ракот е повисока кај жените. Тоа е особено нагласено во возрасната група од 35 до 60 години, бидејќи во овие возрасти постои брз раст на зачестеноста на ракот на грлото на матката и на дојката кај женската популација. После шеесетгодишна возраст, инциденцијата покажува значително зголемување кај мажите.

ГЕОГРАФСКА РАСПРЕДЕЛБА

Секој вид тумор има специфична географска распределба. Некои тумори се приближно подеднакво распределени низ светот. Некои тумори

имаат најголема инциденција во некои области на светот, а, пак, други имаат многу мала инциденција. Овие географски разлики во инциденцијата на ракот се проучувани кај емигранските популации.

Карциномот на желудникот е четирипати помал во САД од 1930 година, меѓутоа тој е многу чест во Јапонија. Со текот на времето доселениците од Јапонија во САД подеднакво заболуваат со месното население од карцином на желудникот.

Инциденцијата на карциномот на дојката и колонот во Јапонија е мала, а кај јапонските емигранти во САД инциденцијата е еднаква со останатата популација.

МЕСТО НА НАСТАНУВАЊЕ

Зачестеноста на различните малигни тумори, според местото на настанување, се разликува помеѓу мажите и жените, а именно:

- стапката на зачестеноста на ракот на горните делови на дигестивните и дишните патишта е поголема кај мажите;
- стапката на зачестеноста на ракот на желудникот или лимфоретикуларниот систем е поголема кај мажите;
- ракот на дојката, половите органи и на штитната жлезда е почест кај жените;
- за преостанатите локализации, стапката на зачестеноста е слична кај двата пола.

Фамилијарен фактор

Од досегашните истедувања не е докажано дека малигните заболувања се наследни, Меѓутоа, ракот на дојката почесто се јавува кај жените, чии мајки боледувале од овој вид рак, отколку кај другите.

СРЕДИНА

Врската помеѓу времетраењето на експозицијата и интензитетот на сончевите зраци со ракот на откриентите делови на кожата и усните е докажана. Исто така, е забележана поголема инциденција на ракот на дишните патишта кај лица, кои живеат во предели во кои загаденоста на воздухот е голема. Меѓународните истражувања покажале разлики во зачестеноста на ракот во различни средини, кои делумно може, да зависат од навиките, обичаите и начинот на живеење (возрастта на стапување во брак, бројот на забременувања, доењето, пушењето, храната и социјално - економските услови).

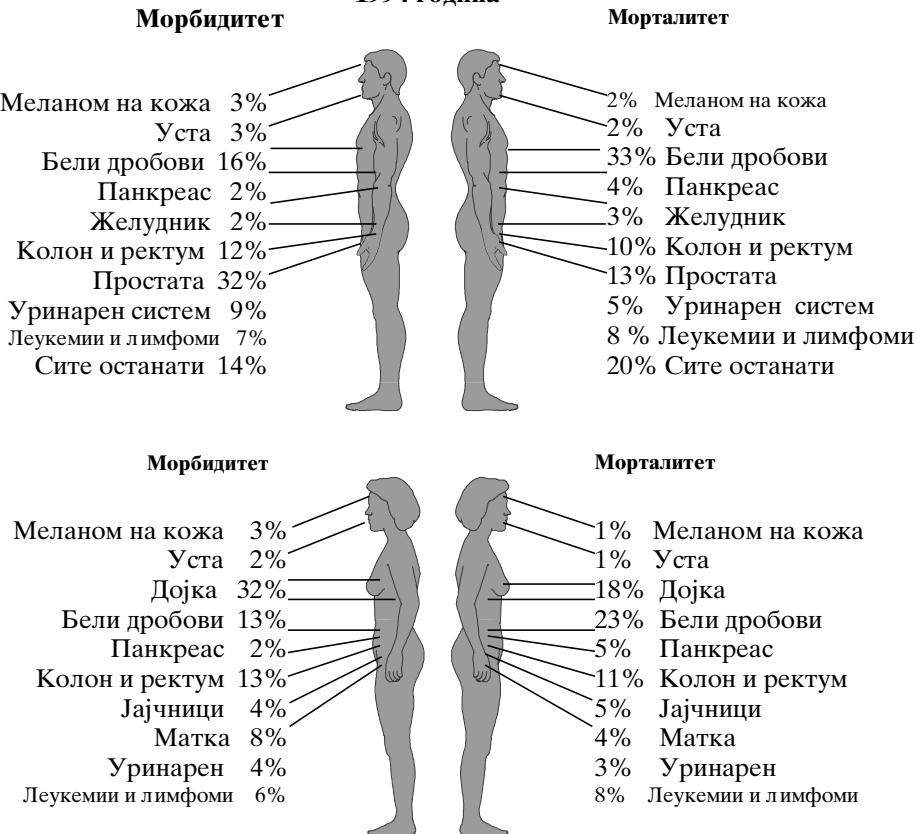
СМРТНОСТ (МОРТАЛИТЕТ)

Во почетокот на XIX век, во поголем број земји, главна причина за смртноста биле заразните болести (туберкулозата и разните болести на белите дробови). Подоцна, со намалување на бројот на умрени од овие заболувања, а уште повеќе - на новороденчињата, денес во развиените земји со развиена здравствена служба, стапката на смртноста е најголема кај болните со кардиоваскуларни и малигни заболувања.

Просечната стапка на смртност од рак во развиените земји е поголема кај мажите отколку кај жените.

Зголемениот ризик за смрт кај машката популација се објаснува со анатомската распределба на малигните заболувања кај мажите и жените. Кај мажите е поголема инциденцијата на карциномите, кај кои е мала можноста за излекување (рак на белите дробови и на желудникот), додека кај жените, најчести се ракот на дојката и на матката, кои се излечиви кај најголем број болни жени (графикон 2).

Графикон 2. Дистрибуција на малигните заболувања кај мажот и жената во 1994 година



ЛИТЕРАТУРА

1. MacMahon B, Trichopoulos D. Epidemiology:principles and methods, ed 2. Boston:Little, Brown, 1996.
2. Medunarodna unija za borbu protiv raka: Klinika onkologija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1975, 3-8.
3. National headquarters; American Cancer Society, INC., 90 Park Avenue, New York,1986,1-31.
4. Пиљац Г, и др.: Рак клиничка онкологија, 1977, 20-28.
5. Robert Berkow M.D.et al: The merck manual of diagnosis and therapy, Published by Merck Research Laboratories, 1992, 1263-1264.
6. Trichopoulos D,Petridou E. Epidemiologic studies and cancer etiology in humans. Med Exerc Nutr Health 1994; 3:206.

ЕТИОЛОГИЈА - ОНКОГЕНЕЗА

Терминот онкогенеза (според грчките зборови oncos - израсток и genesis -создавање) значи настанување на малигните тумори. Во употреба се и изразите карциногенеза (според грчкиот збор carcinos), бластомгенеза (според грчкиот збор blastos – зачеток) и канцерогенеза (според латинскиот збор cancer-рак). Според тоа, во буквална смисла, овој термин го означува подрачјето од онкологијата кое се занимава со проучување и запознавање со директните и индиректните причинители на ракот, како и со објаснување на механизмот според кој тие дејствуваат.

Теориите за причините за развојот на ракот се менувале според развојот на научните сознанија. Историски, постојат повеќе теории за причините на малигната трансформација на нормалните клетки (теорија на хронична иритација, паразитарна теорија,теорија на ембрионални остатоци, теорија на онкогени вируси и други).

ТЕОРИЈА НА ХРОНИЧНА ИРИТАЦИЈА

Оваа теорија потекнува од Potta, кој забележал кај оцачарите дека се развива рак на кожата на скротумот заради долгогодишна претходна воспалителна реакција. Според тоа, настанувањето на туморот е поврзан со хронична неспецифична иритација, како синоним на често повторуваната повреда на ткивото. На оваа теорија и погодувал фактот дека долготрајното изложување на сонце доведува до развој на рак на кожата, по развојот на сончевата дерматоза. Меѓутоа, теоријата не дава одговор за развојот на ракот во внатрешните органи. Покрај тоа, потврдено е дека истиот вид хиперпластична реакција може да предизвикаат одредени канцерогени, коканцерогени, антиканцерогени или агенси кои воопшто немаат ниедно од наброените својства.

ПАРАЗИТАРНА ТЕОРИЈА

Оваа теорија се базира на многубројните обиди да се изолираат микроорганизмите или паразитите во туморското ткиво на човекот или животните. Обидите биле мотивирани од верувањето дека туморите се слични на воспалителните процеси, поради што тие треба да имаат иста етиологија. Оваа теорија, во целина брзо е напуштена заради сознанието дека се работи за два сосема различни патолошки ентитета. Меѓутоа, и денес, сè уште се поврзува појавата на некои тумори со присуството на некои паразити, како што е ракот на желудникот кај стаорците заразени со нематодата *Congylonema neoplastikum*, потоа саркоми на сврзnotкивната капсула околу цистите во хепарот кај стаорци заразени со *Teniata*

crassiocollis, и развиток на рак на мочниот меур кај лугето заразени со *Schistosoma haematobium*.

ТЕОРИЈА НА ЕМБРИОНАЛНИ ОСТАТОЦИ

Оваа теорија прави обид да го објасни развојот на туморот со карактеристиките на ембрионалното ткиво, бидејќи ова ткиво се карактеризира со брзо растење, слаб степен на диференцијација, слично како и кај туморите. Според оваа теорија, неопластичниот растеж е случајна неправилност, манифестирајќи се на ембрионалните функции кај возрасните луѓе, а сите тумори би се развивајќи од ембрионалните остатоци во зрелите ткива. Теоријата е набргу отфрлена, бидејќи поголемиот дел од ембрионалните остатоци кај возрасните луѓе не се развиваат во тумори; туморите со ембрионално потекло покажуваат многу помал степен на малигност во споредба со други тумори; повеќето тумори се развиваат од органи во кои многу ретко може да се најдат ембрионални остатоци и заради тоа што туморите се разликуваат од ембрионалното ткиво во поглед на растот, диференцијацијата и организацијата.

Теоријата не можела да биде потврдена експериментално, бидејќи не можело да се предизвикаат тумори кај возрасни животни со имплантација на ембрионално ткиво.

ВИРУСНА ТЕОРИЈА

Според оваа теорија онкогениот вирус внесува дополнителна генетска информација во клетките, што води до нивно малигнизирање. Туморите се предизвикани од вирусите на тој начин што нивното влијание врз клетката се состои од промена на наследните својства на клетката. Туморската преобразба на клетките е предизвикана не од самиот вирус, туку од неговата нуклеинска киселина. Вирусот се јавува како носител на факторот што предизвикува туморска преобразба. Новата генетска информација, која се пренесува од нуклеинската киселина на вирусот во клетката, се икорпорира делумно или наполно во генот на клетките. Наследените измени, условени од тој процес, го нарушуваат заемниот однос меѓу клетките и регулирачките клеточни умножувачки системи на организмот, поради што клетките излегуваат од нивната потчинетост и започнува нерегуларното умножување кое води до појава на тумори.

Вируси кои се поврзани со развојот на малигните тумори се: papillomaviruses (cervicalen carcinom), cytomegalovirus (Kaposi's sarcoma), Epstein-Barr virus (Burkitt's lymphoma, immunoblastic lymphomas, и nasopharyngeal carcinoma), и hepatitis B (hepatocellular-carcinoma). Човечките ретровируси се поврзани со развојот на T cell lymphomas (HTLV-1). Овој

тумор има тенденција да ја инволвира кожата, предизвикува хиперкалцемија и често се манифестира со леукемична фаза.

Virusot HIV I и II се одговорни за развојот на AIDS и пациентите со AIDS имаат предиспозиција за развој на Kaposi`s sarcoma или lymphoma.

Дефинитивно ракот е генетско заболување на соматската клетка. И покрај тоа што клеточните и молекуларните појави што водат до малигна трансформација сè уште се нејасни, изминатава деценија даде најголем број податоци кои ја поддржуваат констатацијата дека ракот е предизвикан од поединечни или мултипли промени на DNA во хромозомите или во митохондриите. И покрај тоа што се јавува фенотипска хетерогеност во секоја малигна неоплазма, генотипски се смета дека определен рак потекнува од клон на трансформирани клетки. И покрај тоа што факторите кои предизвикуваат промени се непознати, делецијата, транслокацијата или дупликацијата на важните гени ќе даде на зафатената клетка пролиферативна предност над нормалните клетки, и туморот ќе се развие. Малку е познато за генетиката на повеќето видови рак, меѓутоа деловите на загатката полека доаѓаат на место.

Со новите техники на молекуларната генетика, повеќето од гените, вклучени во канцерската предиспозиција, појавата и прогресот на ракот може да се поделат во три групи:

1.Тумор - супресорни гени, чии продукти ја контролираат клеткината пролиферација и чијашто инактивација ги елеминира супресорните механизми кои ја спречуваат малигната алтернација на клетката. Во оваа група спаѓаат повеќе гени, меѓу кои и генот p53, ген кој е поврзан со појавата на белодробниот карцином;

2.Прото-онкогени или доминантни онкогени кои ја изразуваат својата активност откако ќе се активираат со точкеста мутација или со други механизми кои ја зголемуваат нивната експресија. Во основа, тоа се нормални гени кои се одговорни за контрола на ембрионалниот и феталниот развиток, и се присутни кај секого. Нормално, тие се неактивни и такви остануваат. Се смета дека овие гени се активни во напреднатите стадиуми на онкогенезата, стимулирајќи го неоплатичниот фенотип во неговиот напреднат стадиум;

3.Гени кои се одговорни за синдромите на хромозомската нестабилност, односно кои се одговорни за групата автозомни, рецесивни нарушувања кои, меѓу другото, се манифестираат и со канцерска предиспозиција.

Како на пример, кај Bloom`s - синдромот, тоа е ретко автосоматско рецесивно нарушување што се карактеризира со застој во растот,

ментална ретардација, фотосензибилизирачки телеангиетатичен еритем на лицето, како и други неправилности на лицето и имаат пораст на инциденцијата на акутните леукемии и солидни тумори кај пациентите под 30 - годишна возраст. Карактеристиките на Fanconi's - синдромот, вклучуваат конституционална анапластична анемија, која при крајот се трансформира во нелимфоцитна леукемија, ретардација на растот, хиперпингментација, генитоуролошки неправилности и деформации на скелетот и ушите. Пациентите со Down - синдром имаат дванаесет до дваесет пати зголемена инциденција на акутна леукемија. Ненормалностите во хромозомот 21 водат до пораст на честотата на акутната миелоична леукемија, de novo.

Во науката на туморската преобразба на нормалните клетки има многу термини. Средствата кои предизвикуваат рак се нарекуваат **канцерогени**. Процесот на претворењето на нормалните клетки во туморски се нарекува **индуцирање или туморска индукција**. Постојат канцерогени средства или фактори кои го забрзуваат туморското претворање на нормалните ќелии. Овој процес се нарекува **коканцерогенеза**, а самите средства или фактори - **коканцерогени**. Претворањето на нормалната клетка во туморска клетка се извршува со силен канцероген наречен **иницијатор**, а самиот стадиум - initiation. Дополнителниот фактор (на пример, катрановото масло или хормон), се нарекува **promoter**, а самиот II стадиум на карциногенезата - **promotion**. Промоторите дејствуваат по завршувањето на иницирачкото дејство. Канцерогеното влијание се изразува како адитивно или синергистичко. **Адитивно** е кога кокарциногениот агенс има сопствена канцерогена активност, а **синергистично** е во случаите кога комбинираниот ефект го надминува дејството на канцерогените поодделно.

Подготвително дејство е кога канцерогениот агенс ја зголемува осетливоста на инволвиралиот орган на дејство на силен канцероген. Обратниот процес на коканцерогенезата се нарекува антиканцерогенеза. Канцероген агенс, кој е активен само во однос на еден од стадиумите на канцерогенезата, се вика инкомплетен, а тој што дејствува на двета стадиума, се нарекува комплетен.

На крајот, кога некое средство има сопствено канцерогено својство и нема потреба од претходна хемиска преобразба во организмот, се нарекува **ultimate-канцероген**, а кога е неопходно претходно активирање и метаболизирање на средството за да може да дејствува, се нарекува **proximate-канцероген**.

ВИДОВИ КАНЦЕРОГЕНИ

Многу е тешко да се направи соодветна класификација на средствата и агенсите кои предизвикуваат тумори. Канцерогените можеме да ги поделиме на следните групи: зрачење (јонизирачко зрачење, радиоактивни елементи и ултравиолетово зрачење), хемиски средства, јатрогени хемиски средства, основни навики, вируси и паразити и фактори од работната околина.

1.Зрачење

A.Јонизирачко зрачење

Биолошкото дејство на јонизирачкото зрачење е добро проучено, што овозможува приближно точна проценка на опасностите што произлегуваат од него за човековата популација. Последиците од зрачењето не зависат само од примената доза, туку и од површината и начинот на зрачење. Леукемијата е главната малигна болест предизвикана од јонизирачкото зрачење.

Главен доказ за канцерогеното дејство на јонизирачкото зрачење преставува бројот на заболени меѓу професионално изложените лица. Денес се знае дека за болеста на белите дробови кај рударите од Jachymova (Чехословачка) и Schneeberga (Германија), позната уште од 16 век, всушност, се работело за белодробен карцином предизвикан од радиоактивните руди во рудниците. Натамошните докази се добиени по извршените атомски експлозии во Јапонија и со испитувањето на долгогодишните последици кај пациенти подложени на зрачење во дијагностички или тераписки цели.

Постои богато искуство во врска со ракот и леукемијата предизвикани од зрачењето на човековата популација, која накратко би се состоела од:

1. Кожниот карцином бил многу чест кај персоналот на првите рендгенски апарати, бидејќи се уште не биле стандардизирани заштитните мерки;

2. Белодробниот карцином е многу чест меѓу рударите во рудниците за цинк, ураниум и други, во споредба со останатата популација, заради присуството на гасот радон во нив. Вдишувањето на гасот радон води до негово депонирање во белите дробови. Радонот еmitира силни радиоактивни алфа честички;

3. Развојот на остеосарком кај работничките кои ги бојадисувале стрелките на часовниците со светлечки бои. Утврдено е дека боите содржеле радон. Работничките, при бојадисувањето, со усните ги влажеле

четките и така делумно ги голтале материите кои се таложеле во коските, а кои се причинители за појавата на остеосаркомот.

4. Високата инциденција на хепатален карцином е најден кај пациенти кај кои е употребуван контрасниот материјал торотраст. Торотрастот е алфа емитер;

5. Кај преживеаните од атомската бомба во Хирошима и Нагасаки е забележан висок процент на леукемија и солидни тумори;

6. Мал пораст на инциденцијата на леукемија е забележан кај пациенти со анкилозен спондилитис кои добиле радиотерапија за смирување на болката;

7. Зголемен процент на тироиден карцином е забележан кај деца кои во првите две години од животот се зрачени заради хиперпластичен тимус или лимфаденитис;

8. Забележан е пораст на инциденцата на карцином на дојката кај пациентки кои примиле радиотерапија заради постпартален маститис .

Секојпат има латентен период помеѓу зрачењето и појавата на предизвиканата малигна болест. Кај болните со леукемија латентниот период е покус од 5 до 7 години после зрачењето, додека кај солидните тумори, латентниот период е многу подолг и може да трае до 40 години, просечно 20 години.

B. Радиоактивни елементи

Нивото на зрачењето на околината од природните или вештачките радиоактивни изотопи е како можен причинител за појавата на малигните заболувања кај човекот.

Затоа е препорачливо радиоактивниот J^{131} во дијагностички цели да се користи во помали дози, а во тераписки цели не би требало да се применува кај луѓе помлади од 40 години.

B. Ултравиолетово зрачење

Во почетокот на 20 век е забележано дека кожниот карцином се јавува кај луѓе кои работат на отворено и тоа на делови на телото кои се најповеќе изложени на сончевата светлина. Подоцна е утврдено дека ултравиолетовите зраци од сончевиот спектар со бранова должина од 2900-3300 Å се канцерогени за кожата на животните. За да се развие кожен карцином , потребни се 40.000 - 180.000 часа излагање на кожата на сончевата светлина.

Според податоци од литературата, 86% од кожните карциноми се локализирани на кожата на лицето и вратот. Инциденцата на кожниот карцином е најголема во седмата деценија од животот.

ХЕМИСКИ СРЕДСТВА

ЗАГАДУВАЊЕ НА ВОЗДУХОТ

Загадуването на воздухот е еден од факторите за порастот на стапката на зачестеноста на белодробниот карцином во 20 век. Споредбените истражувања за зачестеноста на ракот на белите дробови меѓу селското население, каде загаденоста на воздухот е мала, и во градовите, покажале помала зачестеност на белодробниот карцинум во селата, особено кај непушачите. Помеѓу долго годишните пушачи разликата во стапката на зачестеноста се губи.

Од студиите направени во САД произлегува јасен однос помеѓу смртноста поради ракот на белите дробови и загаденоста на воздухот кај непушачите во градската средина и смртноста поради ракот на белите дробови во селската средина. Непушачите во градовите имаат 43% до 120% поголем процент на смртност отколку непушачите во селската средина.

Смртта поради ракот на желудникот, исто така, е во корелација со загаденоста на воздухот, како и смртноста поради ракот на хранопроводот и мочниот меур.

Воздухот е загаден со честички и гасови, кои им припаѓаат на различни хемиски групи, и сите не се утврдени. Постојат три главни извори на загадување: греењето на населението, оцациите на фабриките и издувните гасови од автомобилите. Во воздухот се утврдени околу 10 полициклични ароматични јагленохидрати чие канцерогено дејство е потврдено со експерименти на животни. Исто така, постојат неколку загадувачи на воздухот за кои не е докажана канцерогенезата, меѓутоа тие го надразнуваат и оштетуваат треплестиот епител на трахеобронхијалната слузница и на таков начин се вклучени во процесот на задржување и продирање на канцерогените честички.

Хемиските канцерогени средства, обично, напаѓаат специфични органи, целта им се епителните ќелии и се причина за генетските оштетувања (генотоксични).

Хемиското оштетување на DNA се случува директно од изложеноста во средината или индиректно со активација на ендогените мутациони патишта, таканаречени (oxyradicali). Соматската мутациона врска во патогенезата на ракот е докажана после канцерогената изложеност на експериментални животни, и патиштата на канцерогениот метаболизам се дефинирани во врска со гнетските промени, а овие придонесуваат за ризикот од појавата на рак.

ИСХРАНА

Географските разлики во зачестеноста на малигните заболувања делумно се поврзуваат со различните обичаи на исхрана. Различната географска распределба на ракот на хранопроводот, желудникот и цревата, потоа податоците од последните децении дека зачестеноста на ракот на желудникот се намалува, а ракот на хранопроводот и цревата се зголемува, може да се заклучи дека се различни етиолошките причинители за секоја локализација на туморите во гастроинтестиналниот тракт. Ракот на желудникот е многу почест во Јапонија, Исланд, Финска и Чиле, отколку во други земји. Како можно толкување на оваа појава се разгледани вишокот или недостаоците на различните прехранбени производи. Во земјите со голема зачестеност на ракот, како можни причини поврзани со настанувањето на стомачниот тумор, се наведени: поголемо консумирање овошје и зеленчук кои содржат цитринска киселина, млеко и млечни производи, витамин А, Б12 и Ц.

Откриено е дека некои природни прехранбени производи и нивните преработки имаат канцерогени особини или може да ги стекнат во текот на складирањето или преработката.

Алфатоксините и лактоните се едни од најсилните прехранбени канцерогени кои ги создаваат габичките *Aspergillus flavus*. Овие можат да ги загадат земјоделските производи, особено ако складирањето е направено во топла и влажна средина. Производите што се подложни на загадување со габата *Aspergillus flavus*, се: кикиритките, сојата, гравот, пченката, пченицата, брашното и други. Со пречистување се уништуваат алфатоксините во кикиритките. Орално дадени алфатоксиини на стаорец предизвикуваат рак на хепарот и желудникот, а вбрзган со поткожна инјекција предизвикува рак на кожата на местото на инјектирањето. Постои автоматски одбранбен механизам кој се состои во земање белковини во исхраната кои го потикнуваат зголеменото лачење на стомачниот сок, кој го разложува канцерогенот и ја поттикнува неговата елиминација. Кај лубето кои трошат големи количини месо, особено ако се консумира веднаш по пржењето, мала е зачестеноста на стомачниот рак.

Изгответи се повеќе студии за да се испита врската меѓу примарниот хепатален карцином и афлатоксинот во храната. Една ваква студија е направена во Тајланд. Во една провинција каде што внесувањето на афлатоксинот со храната било релативно ниско, примарниот хепатален рак имал иста инциденција како во САД или во северозападните држави во Европа.

ЈАТРОГЕНИ ХЕМИСКИ СРЕДСТВА

ЛЕКОВИ

Средството торотраст, кое некогаш е користено како контрастно средство, предизвикува малигни тумори кај експериментални животни и луѓе, бидејќи е алфаемитер.

Друго средство со канцерогени својства е клорнафазинот (користен за лекување на полицитемија вера) одговорен за предизвикување на рак на мочниот меур кај некои пациенти. Катранската маст се смета за одговорна за настанување на кожен карцином.

Исто така, и според една шведска студија, кај луѓе кои во голема количина го земале лекот фенацетин, барем 1g дневно во текот на една или повеќе години, е откриен хроничен пиелонефрит или бubreжна папиларна некроза. Во текот на следењето на овие болни (1 до 11 години) откриен е и бubreжен карцином кај осум случаи. Во една друга студија од 28 пациенти со бubreжен карцином, 5 од нив земале големи количини фенацетин.

ХОРМОНИ

Хормоните се употребуваат во лекување и контролирање на рапањето. Се користат различни хормони, како што се: антитироидни супстанци, естрогени, прогестерон и други. Антитироидните супстанци се користат повеќе децении и досега нема податоци кои би наговестиле нивна канцерогеност за лубето.

Епидемиолошките проучувања за последиците од долготрајното лекување со естрогени не покажуваат пораст на инциденцијата на ракот на дојката и матката.

Исто така, нема извештаи дека оралните контрацептивни средства предизвикуваат малигни тумори, а забележан е само брз раст на фиброаденомот кај некои жени кои земале контрацептивни средства.

ОСНОВНИ НАВИКИ

ПУШЕЊЕ

При истражувањето на причинските врски меѓу пушењето и смртноста кај заболените од малигни заболувања, бронхитис, емфизем, чир, срцеви заболувања и туберкулоза, е утврдено дека пушачите на цигари имаат приближно 30-80% поголема смртност отколку непушачите, со најчеста застапеност меѓу 45-54 години од животот. Сите испитувања укажуваат дека ризикот од ракот на белите дробови расте со бројот на дневно испушните цигари, па така за "тешките" пушачи (преку 20 цигари

дневно) ризикот изнесува 15-30 пати повеќе во споредба со непушачите. Ризикот се зголемува со вдишување на димот од цигарите, возраста кога личноста започнала со пушењето и од пушачкиот стаж. Според тоа, пушењето цигари е главната причина за појавата на рак на белите дробови. Ризикот од ракот на белите дробови се намалува по престанувањето на пушењето, меѓутоа ризикот никогаш не се враќа на ниво како кај непушачите. Кај 1990 луѓе, што умреле од болести поврзани со пушењето на цигари, е утврдено дека тие веројатно би живееле 15 години повеќе доколку никогаш не би пушеле активно или пасивно.

Чадот од цигарите содржи повеќе од 40 мутагени или канцерогени средства. Оштетувањето на ДНА од чадот на цигарите е утврден во многу различни студии. Оштетувањето на ДНА од пушењето е поврзано со пораст на промени во хроматинските вериги, микројадрените структури, мутација во hypoxanthine-quanine phosphoribosyl transverase како и пораст на мутациите во p53 тумор - супресорниот ген.

Исто така е соопштено дека има пораст на фреквенцијата на мутациите кај p53 супресорниот ген кај пушачи со карцином на главата и вратот. Чадот од цигарите содржи специјални хемиски средства, како што се: полициклични ароматични хидрокарбонати, Н нитрозамини, ароматични амини, етилен оксиди и агенси кои се причина за оксирадикални оштетувања.

Направени се повеќе ретроспективни и проспективни студии во кои е проучувана врската меѓу пушењето и појавата на белодробниот карцином.

Во 7 проспективни студии во кои се вклучени преку 1 милион луѓе (5 - во САД, 1 - во Канада и 1 - во Велика Британија) се посочени следните почести причини за смрт кај пушачите во споредба со непушачите : бронхитис и енфизем (6, 1), малигни тумори на белите дробови (10,8 пати), ларингс (5, 4), болести на усната шуплина (4, 1), хранопроводот (3, 4), мочениот меур (1, 9), бубрегот (1, 5), други малигни тумори (1, 4) и болести на коронарните arterии.

Во една студија која е спроведена во Њујорк, е испитувана појавата на ракот на белите дробови кај пушачите - на луле и пури. Во студијата е забележано дека пушачите на луле и пури имаат поголем ризик за развој на белодробен карцином од непушачите, меѓутоа помал ризик од пушачите на цигари. Врската меѓу пушењето и појавата на малигните тумори во усната шуплина е докажана, особено кај пушачите на луле и пури. Пушачите заболуваат 3,4 пати, повеќе од малигни болести во усната шуплина во споредба со непушачите.

Друг карцином за кој е утврдена корелација со пушењето е на хранопроводот, меѓутоа проценката е отежната, бидејќи тој се поврзува со алкохолизмот. Исто така постои корелација со ракот на мочниот меур.

Многу експерименти покажале дека од чадот на цигарите може да се развијат малигни тумори кај експериментални животни . Кај куче со трахеостома е предизвикан рак на белите дробови.

АЛКОХОЛ

Врската меѓу прекумерното консумирање алкохол и ракот на устата, фарингсот, ларингсот и хранопроводот е спорна. Во неколку земји, меѓу работниците кои ги подготвуваат алкохолните пијалаци или во области со поголемо трошење алкохол, е најдена зголемена зачестеност на овие облици малигни заболувања. Во неколку ретроспективни студии меѓу болните од рак на хранопроводот и дишните патишта е утврдена голема потрошувачка на алкохол. Тешко е да се даде конечен заклучок, бидејќи алкохолизмот е често поврзан со пушење и недоволно земање квалитетна храна.

Меѓутоа, некои испитувачи прекумерното консумирање алкохол го поврзуваат со развојот на хепаталниот карцином. Во повеќе аутопсични материјали на болни умрени од цироза е утврден хепатален карцином. Цирозите биле последица од прекумерното консумирање алкохол.

ПОЛОВ ЖИВОТ

Ракот на грлото на матката е поредок кај девојките отколку кај мажените жени, поредок е кај жените кои подоцна почнуваат со полови односи во споредба со жените кои рано имале полови односи и тоа со повеќе од еден човек. Ракот на грлото на матката е почест кај жени кои родиле повеќе деца. Ризикот од ракот на грлото на матката е почест за 14 пати кај жените кои забремениле пред 15 годишна возраст, отколку кај неротките. Исто така, ракот на грлото на матката е многу почест кај жени со 3 породувања, отколку кај неротките.

Зачестеноста на ракот на грлото на матката во Израел е приближно 1/6 од зачестеноста во Шведска и воопшто е многу мала кај Еvreите и во заедници каде што мажите (и да не се обрежани) одржуваат високо ниво на лична хигиена, а со тоа и хигиена на половиот орган.

Болните од рак на дојката, подоцна се мажат и забременуваат, имаат помалку деца отколку во контролната група.

Според едно истражување на историите на болеста кај 414 жени со рак на дојката, во споредба со нормална контролна група, се покажало дека следните фактори значително го зголемуваат ракот на дојката:

- 1) појавата на првата менструација на 17 - годишна возраст и подоцна,
- 2) почеток на сексуални односи по 30 - годишна возраст,
- 3) кратки и нередовни сексуални односи,
- 4) фригидност и
- 5) намалено либидо.

Ракот на дојката е тесно поврзан со првото породување после 26-тата година, стерилност, мал број на деца, слаба или никаква лактација, многубројни абортуси и болести на дојките.

Обрежување

Малигни тумори на машкиот полов орган, практично, се непознати кај Европеите кои се обрежуваат осмиот ден од животот, и во други заедници, каде што обрежувањето се врши во текот на првите две години на животот. Зголемена инциденција на ракот на грлото на матката и пенисот авторите го припишуваат на смегмата која кај обрежаните може да се занемари. Кај муслиманите обрежувањето се прави во пубертетот и кај личностите обрежани поради неверски причини после втората година од животот, заштитниот механизам од операцијата е многу помал и карциномите на пенисот може да се јават повеќе години подоцна. Механизмот со кој обрежнувањето го штити пенисот од рак не е познат, можеби е поврзан со подобрата хигиена.

ВИРУСИ

Доказот за вирусното потекло на некои малигни тумори, особено на оние од лимфоретикуларниот систем и дојката, при што кај некои експериментални животни е успеано да се предизвика болест со инакулација на вируси, ги поттикна многу научници на размислување за вирусната етиологија на малигните заболувања кај човекот, особено за леукемијата и туморите од лимфатично потекло.

Малигниот тумор, кој е највнимателно исследуван поради можноста за вирусна етиологија, е Burkitt-овиот тумор. Болеста е ендемска во тропските и суптропските предели на Африка и Нова Гвинеја. Во туморското ткиво се најдени неколку вируси од видот на херпес-вируси и реовирус 3.

Вируси кои се поврзани со развојот на човечки малигни тумори се: papillomaviruses (предизвикува цервикален карцином), cytomegalovirus (предизвикува Kaposi`s sarcoma), Epstein-Barr вирус (одговорен за развојот на Burkitt`s lymphoma, immunoblastic lymphoma и nasopharyngeal carcinoma) и

Hepatitis B (предизвикува hepatocellular carcinoma). Човечките ретровируси се поврзани со развојот на T cell lymphoma (HTLV-1). Овој тумор има тенденција да ја инволвира кожата, предизвикува хиперкалцемија и често се манифестира со леукемична фаза. Механизмот од HTLV-1 - малигната трансформација и интеграцијата од провирусот, настанува од двократното настраданата DNA припишана од вирусниот RNA - ген во ќелискиот ген. HTLV-1 ретко се поврзува со необичната форма на hairy cell - леукемија од Т - ќелиски верижен спој.

HIV видот I и II се патогенетски во врска со AIDS и пациентите со AIDS се предиспонирани за развој на Kaposi's sarcoma и lymphoma.

ПАРАЗИТИ

Најдобро истражената корелација помеѓу паразитите и малигните тумори е онаа на Shistosomijazata и ракот на бешиката во некои земји (Египет). Испитувањата покажуваат дека малигните тумори на мочниот меур се многу почести меѓу заразените луѓе, отколку кај незаразените, меѓутоа вистинската причина на оваа појава сè уште не е утврдена.

ФАКТОРИ ОД РАБОТНАТА СРЕДИНА ВО КАНЦЕРОГЕНЕЗАТА

Јонизирачкото зрачење и некои хемиски средства може да предизвикаат епителни тумори или саркоми кај експериментални животни, меѓутоа ретки се средствата кои сигурно предизвикуваат професионални малигни тумори кај човекот. Доколку тоа се случи, најчесто се зафатени кожата, мочниот и дишниот систем т.е. системи кои се во директен допир со канцерогените средства или со нивните активни метаболити за време на апсорцијата (кожа, дишниот систем и, во текот на екскрецијата, мочниот систем).

Долгиот временски период од почетокот на изложеноста до појавата на малигната болест е проблем за добивање податоци за професионалното малигно заболување.

Pott во 1775 година прв забележал голема зачестеност на епителиоми на скротумот кај оџачарите и укажал на можната врска со работата што ја вршат и ги навел сагите како можна причина. Потоа, како канцерогено средство се откриени катранот и смолата и нивните деривати и минералните масла. Овие средства предизвикуваат голема зачестеност на ракот на кожата кај ткајачи и механичари кои користат алат подмачкан со минерални масла што содржат ароматичен јагленоводород. Долго време е познат кожниот карцином предизвикан од арсен.

Туморот е обично мултипен. Покрај рударите на арсенот и бакарот, професионално се изложени и лозарите кои употребуваат арсенски соединенија.

Јонизирачкото зрачење често предизвикува малиген тумор на прстите и ракниот зглоб кај радиолозите. Латентниот период од изложеноста до појавата на туморот е од 9 до 22 години.

Ракот на мочниот меур, предизвикан од ароматски амини, е потврден како професионална болест во индустријата за гуми.

Од средствата што се користат во производството на аналиински бои, како канцерогени за бешиката се: бензидин, бета -нафтиламин и 4-аминодифенил. На овие средства се изложени работниците во индустријата на гумени производи, работниците во производството на кабли обвиткани со гума, во индустријата за гас и оние што работат во одржувањето на инсталациите за производство на ароматични амини. Кај професионално изложените работници карциномот на мочниот меур се развива на средна возраст од 45 години, додека кај преостанатата популација - на 55 години. Малигните тумори предизвикани на мочните патишта од ароматските амини се папиломи и карциноми кои често се со мултипна локализација.

Работници кои се изложени на соединенијата на хром, главно, хроматин и дихроматин, заболуваат 15 до 30 пати почесто од карцином на белите дробови во споредба со преостанатото население.

Малигните тумори на дишниот систем, предизвикани од азбестот, се едни од најчестите професионални малигни тумори. Опасноста од вдишување азбестна прашина постои во околината на скоро сите големи индустриски градови, поради неговата интезивна употреба во различни индустриски гранки. Забележана е зголемена зачестеност на ракот на белите дробови и малигниот мезотелиом на плеврата и перитонеумот, не само кај луѓе што се непосредно изложени на постојано дејство на азбестот, туку и кај луѓе кои се изложени повремено на дејството на азбестот. Времето од првиот контакт со азбест до појавата на првите клинички симптоми, варира од 20 до 30 години. Во една студија, во која биле вклучени 113 работници што работеле со азбест во Њујорк , а умреле од рак на белите дробови, мезотелиом и азбестоза, сите биле повеќе од 30 години изложени на азбест.

Долгорочно вдишување на бензол предизвикува токсични последици во коскената срцевина, предизвикувајќи анемија, панцитопенија, дури и акутна леукемија. Заchestеноста на леукемијата кај работниците изложени на бензол е дваесет пати поголема во споредба со преостанатото население. Бензолската леукемија е, обично, акутна, често леукопенична и придржена со мало зголемување на слезината. Апластичната анемија и леукемијата се јавуваат кај личности кои се

изложени на бензол, меѓутоа таа може да се појави и многу години по престанокот на изложеноста.

Смртноста од рак на белите дробови е поголема за 2,8 пати кај работници во индустријата за никел, отколку кај преостанатото население.

Во една студија од Норвешка, во која биле вклучени 1916 мажи, вработени во преработка на никел, меѓу нив, во период од 19 години, се откриени 48 случаи со рак на белите дробови, 14 случаи со рак на параназалните синуси и со рак на лариксот се откриени 5 случаи. Заболувањето кај овие работници од рак на дишните патишта било 5,6 пати поголем во споредба со преостанатото население.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Cancer: Principles & Practice of Oncology, Fifth Edition; edited by Vincent T, DeVita, Jr M.D, Samuel Hellman,D.D., Steven A. Rosenberg, M. D. Ph.D.; Chapter 8, 9, 10, 11, pp 153-184,185-202, 219-229, 203-218 Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 2.Fiore MC, et al: Trends in cigarette smoking in the United States :the changing influence of gender and race. JAMA 1989; 261:49.
- 3.Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics of solid tumors. Adv Histopathol, 1995;15:37
- 4.International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 55. Solar and ultraviolet radiation . Lyon: IARC, 1992.
- 5.Kaklamani E, et Al: Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. JAMA 1991;265:1974.
- 6.Milatovich A, Heerema NA, Palmer CG. Cytogenetic studies of endometrial malignancies. Cancer Genet Cytogenet 1990; 46:41.
- 7.Mitelman F. Catalog of chromosome aberration in cancer, ed 5. New- York: Wiley-Liss, 1994.
- 8.Parkin DM, et al: Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 53:594.
- 9.Samet JM. The epidemiology of lung cancer , Chest 1993; 103:20S
- 10.Vena JE. Air pollution as a risk factor in lung cancer. Am J Epidemiol 1982; 116:42.
- 11.Yu MC , Garabrant DH, et al: Tobacco, alcohol diet ,occupation, and carcinoma of the esophagus. Cancer Res 1988; 48:3843.

ПАТОЛОГИЈА НА ТУМОРИТЕ

Канцерот (рак) би можел да се дефинира како клеточна малигност, чија основна карактеристика е губење на клеточната контрола, што резултира со нерегуларен раст, губење на диференцијацијата и можност за локална инвазија на ткивата и метастазирање.

Туморите, класично, се поделени во две групи: бенигни и малигни. Бенигните тумори имаат ограничена способност за растење, остануваат ограничени и, обично, не предизвикуваат опасни последици. Малигните тумори брзо се размножуваат и се шират низ телото и, доколку не се лекуваат благовремено, сигурно предизвикуваат смрт.

Основна карактеристика на малигните тумори е во абнормалноста на клетките, која се искачува преку намалената контрола на растењето и функциите, предизвикувајќи погубни штетни последици за заболеното лице со инвазивното растење и метастазирање.

ПОДЕЛБА НА ТУМОРИТЕ

Постојат многу поделби на туморите, кои, главно, се темелат врз следните критериуми: 1 - хистогенеза, 2 - хистолошка слика, 3 - биолошко однесување на туморот, 4 - епоними и 5 - анатомија.

1. *Хистогенеза на туморите.* Туморите се класифицирани според видот на клетките од кои потекнуваат. Според потеклото, познати се два вида тумори: епителни и мезенхимални. Потешкотии настануваат при распоредување на туморите, што потекнуваат од клетки чие потекло е спорно (пр. меланоми и тумори на овариумот) или од клетки кои нормално не се наоѓаат во организмот на возрасните (ембрионални тумори)

2. *Хистолошка слика на туморите.* Според неа туморите се поделени на добро, средно и слабо диференцирани, зависно од степенот на зрелоста на клетките. Доколку постои целосно губење на идентитетот на туморот спрема ткивото од кое потекнува, тогаш го нарекуваме недиференциран или анапластичен.

3. *Биолошко однесување на туморите.* Туморите, според биолошкото однесување, ги делиме на бенигни и малигни. Кај бенигните тумори клетките се многу слични на клетките на ткивата од кои потекнуваат; добро се диференцирани; растат полека со експанзија и, обично, туморот е инкапсулиран. Малигните тумори имаат недиференцирани клетки и се карактеризираат со прогресивно растење и продор во околните ткива. Со текот на времето малигните клетки навлегуваат во крвните и во лимфните садови и по овие патишта пристигнуваат во другите делови на организмот каде што настануваат метастази или секундарно растење.

Постојат и тумори со семималигно однесување, кои вообичаено ги нарекуваме локално малигни. Во оваа група тумори потенцирано е локалното растење, додека исклучително ретко се јавуваат далечните метастази.

4. *Епоними.* Некои тумори се познати според авторите што ги опишале, на пр. Wilmsov, тумор Hodgkinov lymphom, Brennerov tumor и други.

5. *Анатомија.* Некои тумори се нарекуваат по органот, а не според ткивото од каде што потекнуваат, на пример: хепатом, тимом.

Современата поделба на туморите се темели на комбинацијата од хистогенетските, хистолошките и биолошките својства на туморот. Карциномите (планоцелуларен, аденокарцином и анапластчен) се малигни тумори со потекло од епителот. Саркомите се малигни тумори на мезенхималното ткиво и хистолошкиот опис се темели на ткивото од кое потекнуваат (фибросарком, хондросарком, остеосарком, миосарком и др.). Саркомите од лимфоретикуларното ткиво се лимфомите (Hodgkin и non Hodgkin lymphomi и леукемиите).

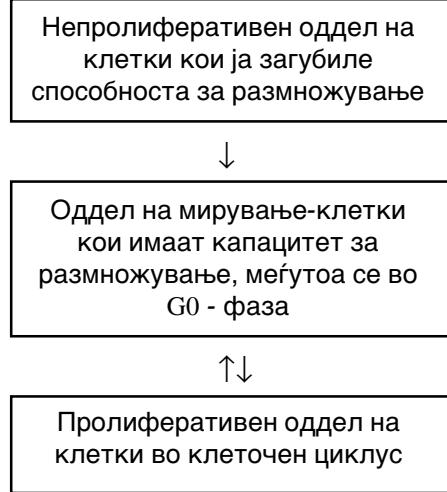
Канцер (рак) е генеричко име и може да се примени за секоја од горенаведените групи, и покрај тоа што тој ретко се применува за малигните неоплазми по потекло од лимфното и хематopoетското ткиво.

РАСТЕЊЕ И ШИРЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ

Малигните тумори може да се развијат од било кое ткиво и орган и на било која возраст.

Пред да го разгледаме растењето и ширењето на малигните тумори, ќе се потсетиме на клеточната кинетика, т.е. на размножувањето на нормалните клетки во ткивата. Сите хумани, клетки кои се способни да се размножуваат (коскена срцевина, гастроинтестинален тракт) влегуваат во т. н. **клеточен циклус**, кој се состои од четири фази и тоа: G0 – фаза во мирување, кога клетките не пролиферираат; G1 - менлива пред DNA синтетична фаза - трае од 12 часа до неколку дена; S - синтеза на DNA, обично, трае од 2 до 4 часа; G2-фаза по DNA синтеза - трае од 2 до 4 часа, а во клетките е присутно тетраплоидна количина на DNA и M1-митоза и трае 1 до 2 часа.

Создадените клетки - ќерки влегуваат или во фаза на мирување со различно време на траење, или повторно влегуваат во клеточниот циклус. Примарниот малигни тумор ќе настане со малигна преобразба на една или повеќе клетки при поволни услови. Клетките кои се множат со едноподруга делба ќе создадат неколку рода на клетки кои се собираат и ја создаваат првобитната туморска маса.



Малигните клетки, вообичаено имаат клеточен циклус, кој трае повеќе денови.

Генерациското време е времето што е потребно малигната клетка да влезе во клеточен циклус и од неа да се создадат две клетки - ќерки.

Повеќето антineопластични лекови се активни тогаш, кога клетката ќе влезе во клеточен циклус, а некои од нив дејствуваат во точно одредена фаза.

Може да се смета дека туморот се состои од оддели на клетки. Во било која фаза од туморскиот раст, клетките на туморот може да бидат или во фаза на мирување, или во клеточен циклус, или може да минуваат од фаза на мирување во клеточен циклус и обратно. Вториот оддел на клетки се непролиферативни клетки кои ја изгубиле способноста да се размножуваат и на кои се должи големината на туморот.

Малите тумори имаат поголем процент на клетки во циклус и, според тоа, имаат поголем пролиферативен потенцијал. Наспроти нив, големите тумори имаат помал број на клетки во циклус и многу помала пролиферативна активност. Туморскиот раст се утврдува со т.н. Гомперцова крива на раст, имено почетниот експоненцијален раст на туморот е следен од фаза на плато кога процентот на изумрените клетки се изедначува со создадените клетки - ќерки.

Во суштина, никогаш не се наоѓа солиден тумор, кој е исклучително граден од малигни клетки, затоа што е потребна строма да се обезбеди нивниот опстанок.

Малиген тумор со пречник од 1 cm (тоа е тумор кој може да се забележи) содржи 10^9 малигни клетки, а тумор со тежина од 1 kg, содржи 10^{12} малигни клетки и е доволно голем да предизвика смрт.

Сите малигни тумори имаат способност за локално навлегување и далечно ширење, меѓутоа одделени тумори меѓусебно значително се разликуваат. На една страна на скалилото се малигните тумори со локално навлегување без далечни метастази, на пример, базоцелуларниот карцином, краниофарингиом, добро диференциран фибросарком. На другата страна се малигните тумори наклонети кон изразено метастазирање, на пример: меланом, карцином на белите дробови и на дојка. Малигните тумори се шират со локална инвазија, лимфогено, хематогено и со имплантација.

Локално ширење. Под ова ширење се подразбира директно проникнување во околината на малигниот тумор. Микроскопската проширеност секогаш ги надминува неговите видливи граници. Малигните клетки проникнуваат кон правецот на најмалиот отпор и тоа по површината на ткивото, додека фасциите, перихондриумот или периостот даваат отпор при проникнувањето на туморот.

Локалното дејство на туморот на организмот се изразува со експанзивно растење, со инфильтрација, деструкција и некроза на ткивото.

Со експанзивното растење, се зголемуваат димензиите на туморот и на овој начин туморот врши компресија врз нормалните ткива, со што може да предизвика имфламација или туморот создава супстанци (колагеназа) кои предизвикуваат деструкција.

Кај инфильтративното растење од значење е размножувањето на периферијата на малигниот тумор, при што одделни групи клетки создаваат израстоци во околното ткиво што наликуваат на краците и штипалките на ракот, односно на морскиот пајак , од каде што потекнува називот за малигните тумори. Израстоците и прододжетоците навлегуваат меѓу структурите на здравото околното ткиво и проникнуваат во нив.

Деструктивното дејство на малигните тумори на околината може разнообразно да се изрази, со оглед на нарушените функции во оштетеното и многу често некротизирано ткиво, на различните органи. Манифестијите од деструктивното дејство на туморот се разнообразни, како на пример: перфорација на цевчести органи , патолошки фрактури на коски, нарушување на нервните и ендокрините функции, нарушување во хематопоетскиот систем и друго.

Последиците од локалната некроза се: крвавење, болка, инфекции, зголемена температура и друго.

Лимфогено ширење. Карциномите, главно, метастазираат по лимфен пат. Од малигниот примарен тумор, кој расте инфильтративно и деструктивно , може да се одвојат помали или поголеми групи малигни клетки, кои, потоа, проникнуваат во лимфните садови и патуваат по лимфната циркулација, и преку аферентните лимфни садови достасуваат

во регионалните лимфни јазли. Количината на достасаните малигни клетки во лимфниот јазел може да биде преголема, поради што настанува затнување на аферентните садови, со што се спречува натамошното движење на клетките од малигниот тумор во тој лимфен јазол. Нови транспорти на малигни клетки може да почнат да се движат по колатерални патишта и да достигнат до други, односно далечни лимфни јазли. Емболусите на малигните клетки се сместуваат во периферните и централните синуси на лимфниот јазол и ги оформуваат метастазите. Метастазата во развој го зафаќа целиот лимфен јазол, малигните клетки поминуваат низ капсулата на јазолот и потоа клетките достасуваат во понатамошната лимфна циркулација до групи на далечни лимфни јазли. Лимфогеното ширење на малигниот тумор станува хематогено тогаш, кога лимфата, која содржи малигни клетки, достасува во крвната циркулација преку дуктус торацикус. Во оваа фаза е тешко да се разликува лимфогеното од хематогеното метастазирање.

Хематогено ширење. По правило, саркомите метастазираат по крвен пат. Меѓутоа и карциномите метастазираат хематогено во напреднат стадиум на болеста. Еден од условите за навлегување на малигните тумори во крвната циркулација (обично низ сидот на вените) е нивното брзо растење. Скоро од почетокот туморот расејува клетки во циркулацијата. Од експериментални животински модели е утврдено дека тумор од 1 см расејува повеќе од еден милион клетки за 24 часа во венската циркулација. Циркулирачки туморски клетки се идентифицирани кај болни со ран стадиум на карцином на дојката и колонот. Меѓутоа, пронаоѓањето на циркулирачки туморски клетки кај хуманите малигноми не претсажува ран рецидив или, пак, ограничено преживување, имено, можноста единичната циркулирачка туморска клетка да прерасне во метастатски јазол е помала од $1\ 000\ 000 : 1$. Кај животните циркулирачките туморски клетки, обично, умираат како резултат на траума во артериската или венската циркулација. Колку подолго клетката е во циркулацијата, толку е поголема шансата таа да биде уништена.

За да се развие метастаза, нужно е да се исполнат три степени на развиток:

- 1) проникнување на малигните клетки во крвните и лимфните садови;
- 2) настанување на емболуси или механичко пренесување и
- 3) сместување и прогресивно растење на клетките.

Хематогените метастази се развиваат како резултат на атхезија на малигните клетки на васкуларниот ендотел (сидот на крвниот сад). Како што метастазата расте, така и исхраната се обезбедува со директна дифузија од циркулацијата.

Локалниот притисок на туморот и колагеназата овозможуваат деструкција на нормалните ткива. Последователно, синтезата на т. н. тумор аngиогенеза - фактор овозможува создавање на независна крвна мрежа за исхрана на туморскиот јазол. Како што тој продолжува да расте, малигните клетки се расејуваат преку аферентната циркулација и мал број од клетките го преживуваат притисокот и траумата и се создава независен туморски јазол, имено - метастаза.

Во рамките на индивидуалниот тумор, извесни малигни клетки се привлечни за специфични ткива, а други не. Како што расте бројот на метастазите, така и метазираните јазли овозможуваат растење на нови метастази.

Прифаќањето, развојот и натамошното растење на метастазите, кои ќе се закотват во некој дел на организмот, зависат од факторите на околината: имунолошката состојба, биохемиските особености на ткивата, од претходните оштетувања и патолошки процеси во ткивата кои ги примаат метастазите, од хормонските и ензимските нивоа, од пермеабилитетот на крвните садови и од тераписките методи.

Метастазите во одредени органи се релативно почести (лимфни јазли, црн дроб, бели дробови), а додека во некои органи метастазите се многу ретки (слезина, мускули, кожа). Причините за овие разлики не се доволно проучени.

Имплантационо ширење. Издвоени групи малигни клетки од површината на туморите може да се шират со имплантација, и тоа по механички пат. Овој начин на ширење особено е чест во серозните шуплини. Во перитонеалната шуплина, малигните клетки се наклонети да се спуштат во малата карлица во просторот позади родницата и мочниот меур. Хирургот, по пат на имплантација, може да пренесе малигни клетки и да ги всади во оперативната рана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Fifth Edition; edited by Vincent T, DeVita, Jr M.D.Samuel Hellman,D.D., Steven A. Rosenberg, M. D. Ph.D.; Chapter 7, 135-155. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
2. Keith E. Halnan M.D.et all: Treatment of Cancer, IGAKU-SHOIN, New York, 1994, 3 -5.
3. Medunarodna unija za borbu protiv raka: Klinicka onkologija. Medicinska kniga, Beograd-Zagreb.1975, 28-58.
4. Пиљац Г, и др.: Рак клиничка онкологија, 1977, 94-99.
5. Robert Berkow M.D.et al: The merck manual of diagnosis and therapy, Published by Merck 5. Research Laboratories, 1992, 1264-1266.

ДИЈАГНОЗА НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА

Дијагнозата на малигните заболувања кај болни со изразени симптоми е лесна. Меѓутоа, и во овие прилики постојат отежнувачки околности, доколку малигното заболување е скриено или неговото настанување се манифестира со атипични симтоми. Сето ова може да придонесе малигното заболување да не биде навреме дијагностицирано и лекувано.

Подобрувањето на резултатите од лекувањето на карциномите, пред сè, зависи од нивното рано дијагностиирање. Во почетните стадиуми малигните тумори се локален патолошки процес, што може наполно да биде отстранет или уништен со искористените методи на лекување.

Напредокот на медицинските дисциплини и техники овозможува рано откривање на малигните тумори. Приближно 75% од малигните тумори потекнуваат од делови на човечкиот организам кои се достапни за физикален преглед.

Кај заболувања што не се наполно јасни, секогаш треба да се мисли на евентуалното присуство на малигни тумор. Сомневањето е клуч на раното дијагностиирање. Најважни фактори во раното дијагностиирање на карциномите се лекарите од општа практика. Тие не треба да се задоволат само со дијагностиирање на малигните тумори, туку тие треба да бидат вклучени директно во превентивата на карциномите преку периодични прегледи на здрави луѓе.

Раното откривање на карциномот се подразбира како барање и негово препознавање, или неговите претстадиуми кај лица без симтоми. Заради погоре изнесеното, онколозите се сложуваат со заклучокот дека многу животи може да се спасат со примена на соодветни техники за рано откривање и дијагностиирање на малигните заболувања во амбулантите по општа медицина.

Дијагнозата на малигните заболувања се поставува со внимателно земена анамнеза, физикален преглед, лабораториски истражувања, рендгенски и изотопски истражувања, ехомографски и ендоскопски истражувања, како и со цитопатолошка потврда на туморот.

АНАМНЕЗА

Од болниот треба внимателно да се земат анамнестички податоци, бидејќи таа е една од најважните делови на прегледот. Најголема неправда што може лекарот да ја направи спрема болниот е превидот на важен

знак или симптом, кој, ако навреме забележан, може да го спаси животот на болниот со примена на соодветни и дијагностички процедури и методи на лекување.

ФАМИЛИЈАРНА АНАМНЕЗА

Покрај земање вообичаени податоци, вниманието треба да се насочи кон тоа дали некој член од блиската фамилија на болниот боледувал или умрел од малигно заболување и дали некој од фамилијата имал преканцерозна промена или умрел од некоја болест која би можела да се дијагностицира како карцином.

Доколку се добијат вакви податоци, тие треба внимателно да се испитаат и да се процени ризикот од нив за болното лице.

Малигните тумори не се наследна болест во класична смисла, меѓутоа постојат таканаречени "ракови фамилии" кај кои повеќе членови од фамилијата боледуваат од малигни тумори, дури од еднаков вид и иста локализација (дојка, матка, желудник и др.).

ЛИЧНА АНАМНЕЗА

Освен земање вообичаени податоци, потребно е да се утврди следното:

1. Дали болниот некогаш лежел во болница, бил опериран или на некој друг начин е лекуван од рак или преканцерозна промена?

2. При многу локализации, во голем процент од случаите, болните сами ја откриваат туморската творба, на пример при ракот на дојката, на штитната жлезда, при саркомите на меките ткива, зголемените лимфни жлезди и др. Многу е битно да се добие сознание - пред колку време е откриена промената и дали промената се зголемува, намалува или стагнира.

3. Дали постои некоја сомнителна или нејасна болест? Болните често не знаат зошто се оперирани, особено ако се работи за малигни тумор. Тогаш треба да се побара помош од членовите на фамилијата или од личниот лекар.

4. Личните навики: пушењето и пиењето алкохол треба внимателно да се испитаат. Доколку болниот пушки, треба да се праша кога почнал да пушки, колку време, приближен број дневно испушени цигари и дали го вовлекува тутуновиот чад. Во врска со пиењето алкохол, прашањата се поврзани со тоа, дали редовно пие или повремено, видот на пијалакот, количината и колку долго консумира алкохол.

5. Од работната анамнеза битно е да се открие изложувањето на канцерогени средства во животната и професионалната средина: работа во хемиска и нафтена индустрија, во рудници за азбест, арсен, уран, никел,

хром и др. Многу е битно да се дознае времетраењето на изложеноста на канцерогените средства.

6. Дали болниот некогаш, во детството, е зрачен во пределот на вратот или тимусот, заради опасност од развој на рак на штитната жлезда.

7. Присуството на болка, нејзиниот карактер и јачината се битна основа за диференцијално дијагностичко решавање и ориентирање за локализацијата и проширеноста на болеста.

8. Промените на апетитот, телесната тежина, работоспособноста се од значење за правилната дијагностичка насоченост.

9. Патолошките излучувања од анусот, вагината, мочните патишта, мамилата и дишните патишта (присуство на крв или крв помешана со слуз, гној и серозни излучувања) се вознимирувачки сигнали за евентуалното присуство на малигно заболување.

ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД

Прегледот може да се направи во секоја амбуланта по општа медицина. По правило, за време на прегледот болниот треба да биде наполно гол. Се мери температурата, артерискиот крвен притисок, висината и тежината, а потоа се започнува со физикалниот преглед. Тој треба да се изврши внимателно и промислено. Грешни и неточни дијагнози се појавуваат ако лекарот е наклонет кон делумен преглед. Болниот може да се жали на нејасна болка, а точната дијагноза ќе се постави дури по извршениот целосен преглед. Секоја површност на лекарот, може да се одрази врз животот на болниот. Прегледот на секој орган е описан во подглавјата на малигните тумори по органи.

ЛАБОРАТОРИСКИ ИСЛЕДУВАЊА

Направените лабораториски истражувања при дијагностиката и лекувањето на малигните заболувања се многубројни. За секој болен за кого се сомневаме дека можеби има малигно заболување, треба да се направат следните рутински лабораториски тестови: седиментација, комплетна крвна слика со периферна размаска, црнодробни трансаминаси (SGOT, SGFT, LDH), алкална и кисела фосфатаза, црнодробни проби, уреа и креатинин, електролитен статус и преглед на урината.

Намалените вредности на хемоглобинот укажуваат на неколку работи: загуба на крв преку гастроинтестиналниот тракт или мочните патишта, анемија често како последица на хронична болест, додека зголемената вредност на хемоглобинот и еритроцитите се карактеристика на хепатоцелуларниот карцином.

Зголемените вредности на црнодробните трансаминази и алкалната фосфатаза укажува на присутни црнодробни метастази, што треба да се потврдат со компјутериизирана томографија на абдоменот, радиоизотопско скенирање или со ехотомографско исследување.

Покачената вредност на серумскиот ензим-алкална фосфатаза е многу осетлив и за претскажување на можните метастази во црниот дроб или коските. Зголемената вредност на алкалната фосфатаза и калциумот може да е првиот знак за коскени метастази. Кај остеолитичните коскени метастази (дојка) алкалната фосфатаза не е зголемена или е зголемена минимално, додека кај остеобластичните метастази (простата), серумската алкална фосфатаза е покачена кај 80 до 90% од пациентите.

Зголемената серумска вредност на киселата фосфатаза укажува на екстра-капсуларна проширеност на простатичниот карцином. Кај болни со карцином на простатата без метастази, киселата фосфатаза е покачена кај 25% од случаите, додека кај метастазиран карцином, таа е покачена во 80 до 90% од случаите.

Покачените вредности на креатининот и уреата може да укажат на неколку работи: опструктивна уропатија од присутни метастази во малата карлица, потоа на интранурална опструкција од тубуларно таложење на протеини кај малигниот меланом или на ацидум урична нефропатија предизвикана од лимфомите или други малигни тумори.

ТУМОРСКИ МАРКЕРИ

Идеалните тестови за рано откривање на малигните тумори би требало да се едноставни, евтини, сигурни и многу осетливи и специфични за малигните заболувања. Обидот да се воведе единствен општ тест за сите видови малигни заболувања досега не успеал.

Серумските туморски маркери ги покажуваат вредностите на циркулирачките тумор - специфични антигени. Идеален туморски маркер треба да ги има следниве карактеристики: претскажување на малигниот тумор кога тој не може да се открие со ниедна метода, следење на оперираните болни со маркерот и можноста за претскажување на исходот од лекувањето. Во употреба се многу серумски туморски маркери, а некои од нив се сензитивни и специфични за одделни видови малигни тумори.

Така на пример, карциноембрионалниот антиген (CEA) е сензитивен и специфичен за колоректалниот карцином. Кај напреднат колоректален карцином се утврдени високи вредности на маркерот во висок процент од случаите. Маркерот има вредност во следење на оперираните болни од колоректален карцином, бидејќи нормализирањето на вредностите на маркерот зборува дека туморот, во целина е отстранет, зголемувањето на нивото на CEA укажува на прогрес на туморот.

Алфа - фетопротеин (AFP) е сензитивен и специфичен за хепатомот и несеминомските тестикуларни тумори.

Хуман-хориогонадотропин (β -HCG) е сензитивен и специфичен за хориокарциномите и тестикуларните тумори.

Серум - имуноглобулините се сензитивни и специфични за мултипниот миелом.

Рендгенски изследувања

Рендгенската дијагностика е една од најзначајните методи во дијагностирањето на малигните заболувања. Рендгенските изследувања кај раните форми на малигните тумори, ги имаат следните цели:

- 1) дијагностичко потврдување или отфрлање на клиничкото сомнение за постоење малигно заболување;
- 2) утврдување на максимално можните граници на топографските промени на засегнатиот орган, како и однесувањето на органот кон блиските и далечните органи;
- 3) можностите за лекување се утврдуваат преку прогностичките информации од направените рендгенолошки изследувања и
- 4) контролирање на терапискиот ефект.

Кај раните форми на малигните тумори од особено значење е правилниот избор на неопходните начини и методи што ќе се употребат за да се добијат најдобри информации за патолошкиот процес.

Најчесто користени рендгенски методи за раното откривање на малигните тумори се: на белите дробови, гастроинтестиналниот тракт, интравенозната или ретроградна урографија, лимфографијата, мамографијата, компјутеризираната томографија и магнетната резонанца.

Графијата на грачиот кош е едноставен и евтин скрининг - тест за откривање на примарниот белодробен карцином, како и метастази во белите дробови, ребрата и медијастинумот.

Мамографијата е рендгенолошко изследување на меките ткива на дојката. Се користат меки рендгенски зраци, без филтрирање, филмот е со фина зрнеста емулзија и не се употребува засилувачка фолија. Мамограмските слики со тркалезни, мазни и добро ограничени промени се интерпретираат како наод за бенигни тумори. Малигните тумори на мамограмите се претставени како несоодветно ограничени промени од околината, тие се со назабени рабови, со израсотци и содржат микрокалцификати. Мамографијата се користи и при системските прегледи на жените за рано откривање на карциномот на дојката . Меѓутоа, методата не може да го замени физикалниот преглед и хистолошката потврда на туморот.

Комјутеризирана томографија (CT) се употребува за откривање на примарни тумори, како и метастази со многу мали димензии во белите дробови, централниот нервен систем, перитонеумот, супареналните лимфни жлезди, црниот дроб и сплината. СТ е метод на избор за евалуација на третманот кај мозочните тумори, а исто така се користи и за планирање на зрачната терапија.

Според тоа СТ е, често, најдобрата метода за утврдување на анатомската локализација и проширеноста на малигниот тумор и СТ е најосетливиот метод за откривање на постоењето на далечни метастази.

Магнетна резонанца (MRI) дава слични информации што се добиваат со компјутеризираната томографија, меѓутоа MRI дава подобри информации за мозочните тумори и кај `рбетниот мозок (подобро го разграничува нормалното од малигното ткиво).

РАДИОИЗОТОПСКИ ИСЛЕДУВАЊА

Одделни радиоактивни изотопи (J^{131} , Sr^{87} , Tc^{99} и др.) се употребуваат за испитување на функцијата, како и за дијагностицирање на метастазите во некои органи (црниот дроб, коските, централиот нервен систем). За да може некој радиоактивен изотоп да се употреби во радиоизотопските исследувања мора селективно да биде прифатен од испитуваниот орган, потоа концентрацијата на радиоактивниот изотоп во органот треба да биде доволно голема за да може зрачењето да биде поголемо во споредба со околните ткива. Радиоактивниот изотоп треба да има голема енергија, за да може да се регистрира зрачењето. Изотопот, исто така, треба да има краток полуживот со цел оштетувањата од зрачењето да се сведат на минимум. Скенот на црниот дроб може да ги дијагностицира метастазите во црниот дроб, како и да утврди спленомегалија. Скенот на коскениот систем е многу осетлив во откривањето на метастазите, пред да се забележат метастазите на рендгенските графии.

УЛТРАСОНОГРАФИЈА

Методата е едноставна неинвазивна и често се користи во онкологијата за дијагностички цели. Ехотомографијата работи со електронски инструмент кој открива и забележува одгласување на звукот што се одбива од ткивата со различна густина. Се користат фреквенции од 2.0 до 10.0 мегахерци. Со ехотомографската метода може да се исследуваат тиреоидната жлезда, срцето, перикардот, црниот дроб, панкреасот, бубрегот и ретроперитонеалната област.

Таа служи како водич кај некои видови на тенкоиглени перкутани биопсии, ги разликува цистичните од солидните туморски творби, бидејќи

кај цистите не се регистрира одгласот на звукот. Со оваа метода се определува структурата и содржината на туморот.

ЕНДОСКОПСКИ ИСПИТУВАЊА

Со ендоскопските методи се разгледуваат внатрешните површини на шупливи органи. Се користат специјално конструирани апарати. Покрај разгледувањето на внатрешните површини на шупливите органи, со специјално изработени инструменти може да се земе материјал од патолошкиот супстрат за хистолошко или цитолошко истражување. Со новите современи ендоскопски методи може да се изврши оперативно отстранување на некои малигни тумори или нивните метастази.

Ендоскопот во едни случаи се внесува во шупливите органи преку природните отвори на телото, како при бронхоскопијата, гастроскопијата, ректоскопијата, цистоскопија и др., а во други случаи преку оперативен зафат, како при лапараскопијата, торакоскопијата, медиастиноскопијата и други.

Гастроскопија.. Преку грлото и хранопроводот флексибilen гастроскоп се внесува во желудникот. Може да се разгледа внатрешната површина и да се земе биопсија од туморската творба. Гастроскопијата е многу употреблива метода за дијагностицирање на ракот на желудникот.

Бронхоскопија - е метода со која го докажуваме ракот на белите дробови. Бронхоскопот може да биде ригиден и флексибilen. Со флексибилиниот бронхоскоп се евакуираат бронхите до супсегменталните. Со него, покрај земање материјал за хистолошка анализа, може да се шмука испирок од бронхијалното стебло за цитолошка анализа.

Ларингоскопија - може да биде директна и индиректна. Индиректната ларингоскопијата би требало да ја прави и општиот лекар. Директната ларингоскопија се прави со општа анестезија, и со помош на микроскоп може да се прегледаат сите делови на ларингсот и да се земе биопсија.

Ректосцизмоскопија се прави со метална цевка долга 25 см опремена со светло за да може да се посматра внатрешноста на цревото со зголемувач или без него. Методата е многу корисна, бидејќи околу 70% од туморите на дебелото црево се наоѓаат во долнiот дел на дебелото црево.

ХИСТОЛОШКА И ЦИТОЛОШКА ВЕРИФИКАЦИЈА

Основно начело во онколошката практика е неопходноста од хистолошка или цитолошка потврда на малигниот тумор. Малигните тумори се инвазивни или неинвазивни, таканаречен карцинома ин ситу. Кај неинвазивниот карцином базалната мембрana на клетката не е

пробиена, додека кај инвазивните карциноми базалната мембрana е пробиена.

Цитодиагностиката е важна метода за рано откривање на малигните тумори, кај асимптоматски пациенти. Со оваа метода, исто така, можеме да откриеме преканцерозни промени и *carcinom in situ*. Цитолошката метода е евтина, технички лесно се изведува, не е поврзан со болка и се прави во амбулантни услови.

Цитолошката метода има големо значење за раната дијагноза на цервикалниот карцином. Дијагнозата може да се постави кај 95% од случаите со цервикален карцином. Клетките за цитолошко истедување се добиваат лесно и безболно од површината на слузницата на цервиксот и се прави размаска на предметно стакленце. Материјал за цитолошко истедување може да се земе од повеќе органи како и од израстоци кои се достапни за цитолошка пункциона биопсија.

Класификација на цитолошкиот наод по George Papanicolaou:

- I - ва група; во препаратот не се гледаат знаци за малигна неоплазма, нема атипични клетки;
- II - ра група; во препаратот нема знаци за малигна неоплазма, постојат атипични клетки;
- III -та група; во препаратот се наоѓаат клетки кои побудуваат сомнение за постоење на малигна неоплазма;
- IV- та група; прилично сигурен наод за постоење на малигна неоплазма и
- V - та група; во препаратот постои малигна неоплазма.

Некои цитолози наодот го означуваат како негативен, сомнителен и позитивен.

КЛАСИФИКАЦИЈА НА МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ СПОРЕД КЛИНИЧКАТА ПРОШИРЕНОСТ (TNM)

Клинички точно утврдената проширеност на болеста и локализацијата од каде што потекнува туморот, се најважни предуслови за планирање на лекувањето.

Според тоа, раковиот staging ги категоризира пациентите во групи според проширеноста на нивната болест. Цели на раковиот Staging се: 1 - да прибави информации во врска со прогнозата; 2 - да биде основа во планирањето на соодветната терапија; 3 - да помогне во евалуација и компарација на различните третмани, особено за оние што се развиени во различни медицински центри и 4 - да се добијат информации околу биолошката основа на малигните тумори.

Меѓународното здружение за борба против ракот (UICC) го изработи TNM - системот за клиничката проширеност на малигните тумори, врз основа на четири компоненти:

T-ja означува големината и проширеноста на примарниот тумор,
N-ја означува состојбата на регионалните лимфни жлезди,
M-присуство или отсуство на далечни метастази и
G-хистопатолошкиот степен на диференцијација на клетките од туморот.

Со додавање на броеви на овие букви (T1, T2, T3, T4, - N0,N1,N2, N3, - M0 M1, -G1,G2,G3,G4) се означува проширеноста на болеста и степенот на диференцијацијата на малигните клетки од туморот. На пример: кај ракот на кожата T2,N1,M0, значи дека туморот е поголем од 2 см, меѓутоа не од 5 см во својата најголема големина, или постои минимална инфильтрација на кожата, без оглед на големината на туморот, се палпираат зголемени подвигни лимфни жлезди од страна на туморот и не се утврдени далечни метастази.

Класификацијата по TNM - системот може да се примени само кај нелекувани болни. Проширеноста се одредува со клинички и други потребни исследувања. Оперативните наоди се исклучени, бидејќи многу малигни тумори се лекуваат и без хируршка интервенција.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горан Пиљац и др. Рак клиничка онкологија, ТИЗ "ЗРИНСКИ" Чаковец, Збор љечника Хрватске, 1977, 105-129.
2. Meduародна унија за борба против рака : Klinicka onkologija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1975, 59-79.
3. Robert B. Cameron, M.D.: Practical oncology; Prentice- Hall International Inc, 1994, 1-4.

ПРЕВЕНЦИЈА И РАНО ОТКРИВАЊЕ НА МАЛИГНОМИТЕ

Превенцијата на ракот е тешко да се спроведе сè додека не се открие дефинитивниот механизам на неговото настанување. Сепак, превенцијата е можна во смисла на отстранување од животната средина на познатите надворешни канцерогени, како и здравствено просветување на населението за здрава исхрана и елиминација на штетните навики (пушење, алкохол). Во таа смисла, во рамките на активносите на Европската заедница во борбата против ракот, издаден е т.н. "Европскиот кодекс против ракот", кој се состои од неколку препораки.

Одредени канцери може да се избегнат

1. Не пуши!
2. Умерено консумирај алкохол !
3. Избегнувај прекумерно изложување на сонце !
4. Следи ги здравствените и сигурносните инструкции на упаствата на канцерогените агенси!
5. Консумирај често свежо овошје и зеленчук!
6. Избегнувај прекумерна тежина!

Примарна превенција - се чекори што може да се превземат за да се избегнат факторите кои предизвикуваат малигни заболувања. Најчести фактори на ризик се:

ПУШЕЊЕ

Пушењето цигари е одговорно за 85% од случаите со белодробен карцином кај мажите и 75% меѓу жените, или средно за двата пола - 83%. Лубето кои пушат по две кутии цигари или повеќе дневно, имаат поголема смртност од белодробен карцином 15 до 25 пати во споредба со непушачите.

ИСХРАНА

Ризикот од карцином на дебелото црево, дојката и матката е поголема кај дебелите луѓе. Се смета дека мрсната храна е фактор за развој на карциномот на дојката, дебелото црево и простатата. Високовлакнеста храна може да го намали ризикот од рак на дебелото црево. Храната богата со витамиини А и Ц го смалува ризикот за развој на

карциномот на ларингсот, езофагусот и белите дробови. Прекумерното земање алкохол, а особено кога е придружен со пушење го зголемува ризикот за развој на карцином на усната шуплина, ларингсот, хранопроводот и црниот дроб.

СОНЧАЊЕ

Повеќе од 400.000 случаи со немеланомски кожен карцином се развиваат секоја година во САД и се смета дека се во врска со сончевите зраци. Најновите епидемиолошки податоци покажуваат дека изложеноста на сончевото зрачење е главниот фактор за развој на меланомот и инциденцата расте кај луѓето кои живеат близку до екваторот.

АЛКОХОЛ

Карциномот на усната шуплина, ларингсот, езофагусот и црниот дроб се случува многу почесто кај тешките алкохоличари.

ЕСТРОГЕНИ

Кај климактеричните жени постои извесен ризик од естрогениот третман на климактеричните симптоми, бидејќи расте ризикот од ендометријалниот карцином. Меѓутоа, естрогените може да се даваат сигурно со внимателна лекарска контрола.

ОПАСНОСТИ ОД РАБОТАТА

Изложувањето на многубројни индустриски агенси (никел, хром, азбест, винил - хлорид и други) го зголемува ризикот. Ризичниот фактор е многу поголем, ако е придружен со пушење.

ЗРАЧЕЊЕ

Прекумерната изложеност на X - зраци го зголемува ризикот за развој на карциномот.

Секундарна ѕревенција - се чекори преземени за откривање на најраните можни форми на развиениот карцином.

КОЛОНОРЕКТАЛЕН ТЕСТ

Американското канцер - здружение препорачува три теста за рано откривање на колоноректалниот карцином кај луѓе без симптоми. Тоа

препорачува ректален дигитален преглед, еднаш годишно, по 40 - годишна возраст, еднаш годишно преглед на изметот за окултно квартрење по 50 - годишна возраст и ректосигмоскопско испитување се спроведува секоја 3 до 5 година по 50 - годишна возраст, доколку двегодишните испитувања се со негативен резултат.

ПАП - ТЕСТИРАЊЕ

За средно ризичните жени ПАП - тестот се препорачува еднаш годишно до два последователни негативни тестирања, и потоа еднаш на три години. ПАП - тестот е високо ефикасен за откривање на цервикалниот карцином, меѓутоа тој е помалку успешен во откривањето на ендометријалниот карцином.

ОТКРИВАЊЕ НА РАКОТ НА ДОЈКИТЕ

Американското канцер - здружение препорачува самостоен преглед на дојките, еднаш месечно, почнувајќи од 20 - годишна возраст, и прегледот треба да преставува здравствена навика. Дојките треба да се прегледуваат од лекар секоја трета година во старосната група меѓу 20-40 години, и потоа еднаш годишно.

Базичната мамографија се прави меѓу 35 и 39 години. Жените меѓу 40 и 49 години би требало да прават мамографија еднаш годишно или на две години, во зависност од физикалниот и мамографскиот наод; додека, жените после 50 - годишна возраст мамографија треба да прават еднаш годишно.

Ракот може да се развие во секое ткиво и орган и на секоја возраст. Повеќето канцери откриени во раниот стадиум на болеста се потенцијално курабили. Оттука произлегува и потребата за нивно рано откривање. Во таа смисла се спроведуваат т.н. скрининг - програми, со цел болеста да се открие рано, по можност во претклиничкиот стадиум, со што значително се наголемува и шансата за нејзино излекување.

Скринингот е оправдан кога:

- болеста е честа;
- болеста е во биолошки развиток, кој се карактеризира со тивка претклиничка фаза и со влошување на прогнозата со продолжување на времето и зголемување на стадиумот;
- ако има ефикасна метода за рано откривање со разумна висока специфичност и сензитивност и
- кога за болеста има ефикасен третман во раните стадиуми кој ќе резултира со подобрено преживување.

Целта на скринингот и раната дијагноза е: 1 - намалување на морталитетот, 2 - овозможување на помалку радикална терапија и 3 - намалување на цената на лекувањето.

Скрининг - процедурите, за кои дефинитивно е докажано дека го намалуваат морталитетот, се: брис по Папаниколау за карцином на цервиксот, самопреглед на дојката и скрининг - мамографија за која прелиминарните податоци укажуваат дека ја намалува смртноста од ракот на дојката за 30%.

Препораки на Американското канцер - здружение во однос на скрининг - процедурите

Процедура	Став
За мажи и жени на која било возраст:	
РТГ на белите дробови	Не се препорачува рутински
Цитологија на спутумот	
За мажи и жени:	
Испитување на изметот за окултно крвавење	Еднаш годишно по 50-та година
Ректален преглед	Еднаш годишно по 40-та година
Проктоскопија	На секои три години по 50-та година
За жени:	
Карличен преглед	На секои три години меѓу 20 и 40, потоа еднаш годишно
Папаниколау брис	На секои три години меѓу 20 и 65
Самопреглед на дојката	Месечно по 20-та година
Физикален преглед на дојката	На секои три години меѓу 20 и 40 години, а потоа еднаш годишно
Мамографија	Базична мамографија меѓу 35 и 40 години, секоја една до две години од 40 до 49 години, а потоа еднаш годишно

ЛИТЕРАТУРА

1. National headquarters; American Cancer Society, INC., 90 Park Avenue, New York, 1986, 1-31.
2. Robert Berkow M.D. et al: The merck manual of diagnosis and therapy, Published by Merck Research Laboratories, 1992, 1263-1264

ЛЕКУВАЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА

Откога со споменатите дијагностички методи ќе се утврди дефинитивната дијагноза и стадиумот на болеста, се пристапува кон третманот. Денес ни стојат на располагање следните методи на лекување: хируршко, радиотераписко, примена на хемотерапија (цитостатска и хормонска) и имунотерапија. Тие може да се користат самостојно или, почесто, во комбинација. Која метода на лекување ќе се примени, зависи од повеќе фактори:

- Од клиничкиот стадиум, т.е проширеноста на болеста. По правило, доколку болеста е дијагностицирана во ран стадиум, болниот се оперира и обратно, во напреднати стадиуми почесто се применуваат конзервативните методи на лекување.
- Локализацијата на туморот. Иако од локализацијата на туморот помалку зависи изборот на третманот, во некои случаи таа може да влијае тој да се измени, т.е. да отстапи од вообичаениот. На пример, малигните тумори на централниот нервен систем секогаш се оперираат независно од големината на туморот. И кај локално напреднатите тумори се изведува хируршка интервенција со цел да се евакуира што е можно повеќе туморско ткиво и да се изврши декомпресија. Исклучок се туморите кои се развиле во тешко достапни регии за интервенција, во близина на витални центри. Заради ризикот од интраоперативен летален исход болниот се лекува со радиотерапија. Слично е со карциномите на епифарингусот. Заради неповолната локализација, тие не се оперираат, туку се третираат со зрачна терапија.
- Хистопатолошкиот вид на туморот. Одредени хистопатолошки форми се одликуваат со изразита радиосензibilност на туморот и осетливост кон хемиски агенси. Тие се третираат со радиотерапија и цитостатска терапија, независно од стадиумот.
- Општата состојба и возраста на болниот. Додека возрастта денес не претставува посебна бариера за изведување на хируршката интервенција, од општата состојба сè уште зависи која од постојните методи на лекување ќе се примени. Пациенти со оштетувања на јетрата, бубрезите, срцето, ќе бидат кандидати за радиотерапија, и покрај тоа што според стадиумот на болеста и останатите параметри, се операбилни.

Лекувањето на малигните тумори е комплексно и бара познавање на повеќе медицински дисциплини. Тоа бара мултидисциплинарен пристап, т.е. тим од специјалисти кој ќе донесе заедничка одлука за видот на лекувањето. Тимот го сочинува: патолог, радиолог, радиотерапевт, хирург од одредена област, на пример неурохирург, оториноларинголог, гинеколог, интернист-хематолог, педијатар-онколог итн. Тој изработува протоколи за лекување на секое малигно

заболување или ги презема од некој значаен онколошки центар во светот. Во протоколот е јасно прецизирано кои испитувања се неопходни за утврдување на дијагнозата и стадиумот на болеста и која метода на лекување треба да се примени за секој стадиум поединечно.

За успехот на третманот покрај раната и точна дијагноза, многу е важен и изборот на адекватен вид терапија и стручноста на оној кој ја изведува. Во онкологијата важи старото правило дека првиот третман е најважен. Од него зависи понатамошната судбина на пациентот. Лекувањето на рецидивите, односно релапсот на болеста многу поретко има куративен ефект.

ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

Хирургијата е најстара и една од најзначајните гранки во онкологијата. Таа се применува кај најголемиот број тумори кои се развиваат кај човекот: туморите на дигестивниот тракт, дојката, уринарниот систем, централниот нервен систем, машките и женските генитални органи, меланомот, мекоткивните тумори и некои коскени тумори.

Хирургијата може да биде радикална (куративна) или палијативна метода на лекување. Под радикална хирургија се подразбира комплетно отстранување на туморот со широки граници на здраво околно ткиво, избегнувајќи, притоа, имплантирање или дисеминација на туморски клетки. Од радикалната хирургија се очекува излекување или долготрајно преживување. Притоа, болеста треба да биде во ран стадиум, односно да се работи за тумор со мали димензии. Честопати е нужно, покрај примарниот тумор да бидат отстранети и регионалните лимфни јазли, од што, во голема мера ќе зависи и прогнозата на болеста. Поради тоа, овој вид терапија е локо-регионална терапија. Таа рутински се применува кај ракот на дојката, при што, освен мастектомија или туморектомија, се спроведува евакуирање на аксиларните лимфни јазли. При ресекција на желудникот, ректумот или сигмата се отстрануваат и околните регионални лимфни јазли.

Во радикалната хирургија спаѓаат и суперрадикалните операции. Тие се изведуваат кај локално напреднати тумори кои инфильтрирале соседни органи, во отсуство на далечни метастази. Типични примери за ваква операција се ресекција на желудникот заедно со ресекција на мезоколонот, дел од дебелото црево, панкреасот и црниот дроб или операција на Brunschwig кај IV стадиум на ракот на грлцето на матката при што заедно со матката се отстрануваат ректумот и бешиката. Благодарејќи на новите достигнувања во хирургијата, современата анестезија и реанимација, постоперативната смртност кај овие случаи е значително намалена. Секако вака сложени операции се изведуваат само во високо специјализирани онколошки центри.

Голем придонес во терапевтските резултати има и пластичната или реконструктивната хирургија и васкуларната хирургија кои со успех ги покриваат дефектите после мутилантни хируршки интервенции, особено кај туморите на главата и вратот, опсежни карциноми на кожата и друго.

Палијативната хирургија има за цел да елиминира или намали одредени симптоми (болка, крвавење, опструкција), да превенира компликации и да обезбеди подолг и со подобар квалитет живот на болниот. Тука спаѓаат:

- палијативни ресекции кај колоректалниот и другите гастроинтестинални тумори;
- тумори на билијарниот и уринарниот тракт кои предизвикуваат опструкција и крвавење;
- разни bypass - методи при кои по пат на анастомози се заобиколува примарниот тумор, се обновува проодноста и се овозможува примена на конзервативни методи на лекување;
- ампутација на екстремитет при напреднат сарком кој крвави, доведува дојаки болки и го интоксицира организмот, или отстранување на напреднат улцеративен карцином на дојката којшто, исто така, доведува до интоксикација од распадните продукти на туморот;
- ресекција на солитарни метастази во белите дробови, поретко црниот дроб, мозокот, доколку примарниот тумор е саниран и доколку се работи за радиорезистентен тумор;
- декомпресија на medula spinalis, ургентна интервенција со која се избегнуваат трајни неуролошки последици;
- трахеотомија, anus preternaturalis, лигатура на големи крвни садови;
- кастрација, т.е овариектомија при напреднат рак на дојката која го забавува текот на болеста и доведува до долготрајни ремисии;
- операција на рецидиви после радиотерапија или после претходна операција. Честопати овие интервенции имаат и куративен ефект.

ТЕРАПИЈА СО ЛАСЕР

Овој вид терапија се користи со успех во третманот на гастроинтестинални тумори (фибер ласертерапија за ендоскопска апликација), како: рак на желудникот, колонот, ректумот, при ракот на мочниот меур, тумори во усната празнина и грлото, интраепителијален рак на цервиксот или вулвата (локална контрола до 90%). Во торакалната хирургија се применува како палијативна интервенција при малигна опструкција на трахеобронхијалното стебло. Освен тоа, ласер терапијата има голема хемостатична улога, со што го скратува времето на оперативната интервенција.

Ласерската терапија се користи и во комбинација со фотохемотерапијата, при што се употребуваат одредени фотосензибилизаторски средства, најчесто порфирините кои се задржуваат во малигните ќелии, ја апсорбираат ласерската енергија и предизвикуваат селективна некроза на туморот. Ова се користи при ракот на езофагусот, кожата, јајчникот, мочниот меур, дојката.

Хирургијата има улога и во профилаксата на малигните тумори со отстранување на преканцерозни лезии на кожата, усните, цервиксот на утерусот, полипи на дебелото црево, мешани тумори на паротидната жлезда и друго.

УЛОГАТА НА РАДИОТЕРАПИЈАТА ВО ТРЕТМАНОТ НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА

Со употребата на високоенергетски машини, after-loading методи во брахитерапијата и софицицираното фракционирање, радиотерапијата си обезбеди значајно место во онкологијата во локо-регионалниот третман на малигните болести. Ако се спореди со хирургијата, таа има свои предности и недостатоци. Така, нејзиниот успех зависи од радиосензibilноста на туморот, што ги ограничува индикациите за нејзината примена, за разлика од оперативната интервенција која не зависи од хистолошкиот вид на туморот. Предноста на радиотерапијата е во нејзината волуменска можност, бидејќи со неа може да се опфати значително поголем волумен на ткиво, на пример цел абдомен или граден кош, при што се избегнуваат опсежни, мутилантни операции. Исто така, во многу ситуации радиотерапијата ја потиснала хирургијата заради подеднаквите тераписки резултати, но подобрите козметски и функционални ефекти кои овозможуваат сочувување на зафатениот орган. Тука спаѓаат голем дел од туморите на главата и вратот (јазикот, ларинксот, епифаринксот), усните, грлцето на матката, простатата, мочниот меур, кожата.

Радиотерапијата може да биде **радикална** и **палијативна** метода на лекување. Како радикална метода се користи кај рани стадиуми на радиосензibilни тумори како Хочкиновата болест и не-Хочкиновите лимфоми, семиномите, дизгерминомите и погоре споменатите тумори од епително потекло. Бидејќи кај радикалната радиотерапија се очекува излекување, или во најмала мерка долготрајно преживување, треба да се одбере најдобра техника на зрачење и фракционирање и аплицирање на полната доза со истовремена максимална заштита на здравите ткива.

На табелата бр.1 се дадени вообичаените дози во радиотерапијата за одделни видови тумори.

Палијативната улога на радиотерапијата е, исто така, од голема вредност. Со неа се копираат знаците и симптомите кои произлегуваат од примарниот тумор и далечните метастази. Таа игра значајна улога во намалување на болката и превенцијата на патолошките фрактури (кај коскени метастази),

Табела бр. 1. Дози во радикалната радиотерапија за одделни видови на тумори

20 Gy-30 Gy	Семином на тестисот, дизгермином на овариумот Акутна лимфоцитна леукемија
30 Gy-40 Gy	Семином (голем тумор), Wilms-ов тумор, неуробластом
40 Gy-50 Gy	Хочкиновата болест, не-Хочкинови лимфоми Рак на кожата
50 Gy-60 Gy	Метастатски лимфни јазли (N_0, N_1) Планоцелуларен карцином, рак на грлцето на матката, рак на јајчикот Тумори на главата и вратот, рак на дојката, ембрионални тумори Медулобластом, ретинобластом, Ewing сарком
60 Gy-65 Gy	Рак на ларинксот (< 1 см), рак на дојката (кај туморектомија)
70 Gy-75 Gy	Рак на усната шуплина (< 2 см, 2-4 см), орофаринкс, епифаринкс, хипофаринкс Рак на мочниот меур, метастатски лимфни јазли (1-3 см), белодробен карцином Рак на грлцето или телото на матката, рак на јајникот
≥ 80 Gy	Тумори на глава и врат (> 4 см), рак на дојката (>5 см) Глиоми, остеосарком, мекоткивни тумори, меланом, рак на штитната жлезда, метастатски лимфни јазли (> 6 см)

Rubin P, Siemann DW: Principles of radiation oncology and cancer radiotherapy. In: Rubin P, McDonald S, Quazi R eds: Clinical Oncology: A multidisciplinary Approach ed 7, p72. Philadelphia, WB Saunders, 1993.

намалување на опструкција (трахејална, бронхијална, езофагеална), хеморагии (од мочен меур, утерус, тумори на главата и вратот), компресивни синдроми (v. cava superior, компресија на medula spinalis), состојба на асфиксija (медијастинален тумор, рак на грлото). Освен кај овие ургентни состојби, палијативниот ефект на радиотерапијата придонесува за продолжување на квалитетот на животот кај иноперабилните тумори на белите дробови, дојката, гениталните органи кај мажот и жената, коскените и мекоткивните тумори, метастатските тумори, тумори на дигестивниот тракт (езофагус, ректум) и други.

Бидејќи кај палијативната радиотерапија не се очекува трајно излекување, не мора да се води сметка во голема мерка за доцните реакции на здравите ткива како на пр. при радикалната радиотерапија. Поради тоа, зрачењето честопати се спроведува со помал број фракции, повисока дневна доза и поедноставни техники на зрачење.

Радиотерапијата може да се користи како **самостојна** метода на лекување (рак на кожата, тумори на главата и вратот, Хочкиновата болест, цервикалниот карцином) или **во комбинација** со други методи на лекување.

ИНТРАОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Заради неуспесите на радиотерапијата во лекувањето на радиорезистентните тумори на одредени внатрешни органи, во поново време, во високо специјализирани центри во светот се изведува интраоперативна радиотерапија. Оваа техника се изведува со електрони или во вид на брахитерапија интраоперативно на самиот тумор или на лежиштето на ресецираниот тумор. Предноста на оваа метода е што туморот може да прими висока доза на зрачење, а околните ткива да бидат сочувани од ирадијација. По две до три недели од операцијата, се продолжува со надворешна ирадијација. На овој начин резистентниот тумор прима значително повисока туморска летална доза. Оваа терапија се применува кај ракот на простатата (куративна терапија), рак на панкреасот, желудникот, колоноколоните и билијарни тумори, тумори на мозокот. При интраоперативната брахитерапија се користи имплантација на J-125, во комбинација со надворешна ирадијација кај белодробниот карцином, мезотелиом на плеврата и рак на простатата.

СТЕРЕОТАКТИЧНА РАДИОТЕРАПИЈА

Стереотактичната радиотерапија е еден вид конформална радиотерапија којшто наоѓа се поголема примена во клиничката практика, благодарејќи на новите технолошки достигнувања. Основното во оваа терапија е постигнување максимална техничка и анатомска прецизност поради што главата на пациентот се позиционира за време на третманот во иста стереотактична рамка која што се користи за време на КТ и за време на биопсијата. Одредениот интракраниален таргет-волумен (волуменот кој што треба да биде означен) потоа се озрачува со мултипни, мали кружни полиња со дијаметар од 20-30 mm. Оваа метода уште се вика и радиохирургија, бидејќи со помош на високи дози на ирадијација концентрирани на мал волумен врши деструкција на патолошкиот процес слично како да е извршена хируршка интервенција. Доколку се користат зраци на кобалт-60, се употребува и терминот gamma knife (гама нож). Освен гама-зраци, може да се користат и протони, хелиумови јони, неутрони или X-зраци добиени од линеарен акселератор, модифициран и адаптиран за стереотактична радиотерапија.

За изведување на оваа техника на зрачење неопходна е претходна КТ на мозокот, магнетна резонанца, ангиографија, а во некои случаи и томографија со позитронска емисија. Со нивна помош се одредува прецизно таргет-волуменот. Потоа на главата на пациентот се фиксира стереотактична рамка којашто овозможува точно центрирање на зрачниот сноп преку X, Y и Z

координантниот систем. Овој систем се користи и за време на локализирањето и дефинирањето на таргет-волуменот којшто треба да биде третиран.

Стереотактичната радиотерапија се разликува од конвенционалната перкутана ирадијација по неколку значајни карактеристики:

- мал таргет волумен, од 1-30 см²
- една фракција на зрачење, иако се почесто се применуваат и повеќе фракции;
- поголема прецизност во локализирањето на патолошкиот процес и во неговиот третман. Ова се овозможува само со компјутерска симулација и прилагодување на изодозните криви според таргет-волуменот. Варијациите во точноста на таргет-волуменот се движат од 0.1 до 0.2 мм;
- зрачните снопови навлегуваат во краниумот низ повеќе точки на површината на главата и се сечат во една заедничка точка. Тридимензионалната дистрибуција на дозата овозможува таргет-волуменот да прими висока доза, со максимална заштита на здравите околни ткива;
- бидејќи терапијата се изведува преку една фракција, грешки не се дозволени, бидејќи со тоа се промашува дел од туморот, а со тоа и целиот третман. Затоа се потребни по неколку проверки во секој сегмент во планирањето на терапијата;
- терапијата е сврзана со големи финансиски издатоци. Затоа стереотактичната ирадијација, засека, е привилегија само на најразвиените земји. Инсталирањето на еден gamma knife оддел чини околу 3.5 милиони долари. Според податоци од 1996 година, во светот има само 57 центри за gamma knife терапија од кои 20 се наоѓаат во Северна Америка и 12-во Јапонија.

Индикации за стереотактична ирадијација

Со стереотактична ирадијација може да бидат третирани лезии што не се поголеми од 4 см во пречник и кои може да дадат поволен одговор на еднократна висока доза на зрачење. Тука спаѓаат: бенигни и малигни тумори на мозокот, облитерација на васкуларни малформации и селективна деструкција на нервни патишта.

Досега најголемо искуство е стекнато во третманот на артериовенозните малформации во мозокот. Околу 44% од вкупниот број третирани отпаѓаат на овие промени. На второ место се шваномите на p.acusticus-14%, потоа доаѓаат метастатските лезии во мозокот-12%, менингеомите-11%, примарни тумори на мозокот-8% итн.

Радиохирургијата на васкуларните лезии на мозокот е подеднакво ефикасна како и хируршката интервенција, плус тоа, се избегнува краниотомијата и оперативниот морбидитет. Кај артериовенозните малформации целта на терапијата е да се постигне комплетна облитерација на малформацијата

со сочувување на околниот мозочен паренхим. Со радиохирургијата се постигнува оклузија на малите крвни садови (endarteritis obliterans) и се развива сврзно ткиво околу малформацијата којашто на тој начин се исклучува од циркулацијата.

Стереотактичната ирадијација се применува со успех и кај бенигните и кај малигните тумори на мозокот. Од бенигните тумори најзастапени се менингеомите, а од малигните - глиомите. Дозата изнесува 15 Gy - 45 Gy. И кај едните и кај другите најчесто се користи кај:

- рецидиви после операција (и ирадијација, доколку пациентот е ирадиран), со што се спречува повторната краниотомија со сите придружни компликации;
- кај резидуални тумори после оперативна интервенција и
- во комбинација со стандардна ирадијација на мозокот, како дополнение;

Оваа метода се користи и кај секундарните (метастатски) тумори на мозокот, најчесто солитарни, но и кај мултипни, самостојно, или во комбинација со надворешна ирадијација како замена на хируршката интервенција. Дозата изнесува 20 Gy - 30 Gy во една фракција. Најчесто третирани церебрални метастази потекнуваат од ракот на белите дробови, хипернефромот, колоректалниот карцином и ракот на дојката.

ИРАДИЈАЦИЈА НА ЦЕЛО ТЕЛО (TOTAL BODY IRRADIATION)

Ирадијацијата на целото тело се користела уште од почетокот на овој век кај леукемиите и одделните видови малигни лимфоми. Ефектите од оваа терапија биле поволни, но краткотрајни, бидејќи максималната доза што може да се аплицира на целото тело е само 3 Gy. Со воведувањето на цитостатската терапија во шеесеттите години, улогата на ирадијацијата на целото тело уште повеќе се намалува. Но, во последните две декади примената на оваа метода одново се актуелизира, со воведувањето на трансплантирање на коскена срцевина. Имено, доколку се планира трансплантирање на коскена срцевина или хематопоетски матични клетки кај пациенти со леукемии, лимфоми, но, и кај солидни тумори, освен употребата на цитостатици, неопходна е ирадијација на целото тело за да се уништат и оние туморски клетки што цитотоксичните агенси не успеале да ги убијат. На пример, кај леукозите доста е честа појавата на резидуални витални малигни клетки во тестисите, или во централниот нервен систем и после примената на агресивна цитостатска терапија. Трансплантирањето на коскената срцевина, или на матичните хематопоетски клетки, која што следува после ирадијацијата на целото тело, овозможува да се аплицираат повисоки дози, со што терапијата станува поефикасна.

Ирадијацијата на целото тело се применува од две причини. Првата, веќе спомената е уништување на малигни клетки, а втората причина е

постигнување на имуносупресија. Познато е дека сите хематопоетски матични клетки и лимфоидни клетки се радиосензибилини. Со нивно уништување се постигнува имуносупресија која е потребна како превентивна мерка против отфрлање на трансплантатот од страна на домаќинот. Во практиката убивањето на малигните клетки сепак е поважна причина, бидејќи придонесува во спречувањето на релапс на болеста, што е позначаен проблем отколку прифаќањето на трансплантатот.

Ирадиацијата на целото тело се користи најмногу кај леукемиите заради изразитата радиосензибилиност на леукемичните клетки кон ирадијација, потоа кај одредени видови лимфоми и значително поретко, кај метастатски солидни тумори. Исто така, се користи и кај апластичната анемија.

ТЕХНИКИ НА ЗРАЧЕЊЕ

Кај ирадијацијата на целото тело постојат различни техники на зрачење. Тие зависат во голема мерка од опременоста на институцијата со апарати и фреквенцијата на пациенти, односно оптеретеноста на постојните апарати, бидејќи озрачувањето на целото тело бара ангажираност на одреден апарат за подолг период (од 2-5 часа). Малку институции во светот имаат специјално наменет апарат за ирадијација на целото тело и посебна просторија во којашто може да се обезбеди доволно голема дистанца (најмалку 2 метри) меѓу изворот и пациентот за да може да се опфати огромното зрачно поле што го формираат димензиите на самиот пациент. Доколку пациентот се зрачи во легната положба, најчесто легнат на страна, со рацете свитканы на градниот кош, полето може да има димензии и 190-200 см x 60-65 см.

Доколку не е можно да се обезбедат посебни услови за спроведување на терапијата на вака големи полиња, пациентот може да се зрачи и свиткан во позиција на фетус, како што е прикажано на цртежот бр. 1, што е малку непријатно, бидејќи во таа положба треба да остане неколку часа.



Цртеж бр. 1. Зрачење на целото тело. Пациентот е свиткан во вид на фетус за да може да биде опфатен во целост со максималното поле што го овозможува акселераторот.

ПОДГОТОВКА НА БОЛНИОТ

Вообичаено е ирадијацијата на целото тело да се спроведува заедно со цитостатик којшто има јако изразен миелосупресивен ефект, како на пример циклофосфамидот. Ирадијацијата се аплицира еден ден после хемотерапијата. Неколку часа пред ирадијацијата се дава премедикација од јаки антиеметични средства, најдобро-ондансетрон (Navoban, Zofran), а пред самата терапија се дава фенобарбитон како превенција од хиперпирексија, а подоцна може да се даде и дијазепам 5-10 мг.

При подготовката, односно селекцијата на пациенти за оваа терапија мора да се води сметка за состојбата на белите дробови, возраста на пациентот и да се добие податок за претходна ирадијација. Пациенти во понапредната возраст, со претходна ирадијација и со оштетена функција на белите дробови, не се погодни за ирадијација на целото тело.

ФРАКЦИОНИРАЊЕ И ДИСТРИБУИРАЊЕ НА ДОЗАТА

Ирадијацијата на целото тело може да се спроведе со фракционирање на дозата или со одредување на една фракција. И двете методи имаат свои предности и негативни страни, но сепак преовладува мислењето дека од гледна точка на радиобиологијата фракционираната техника се преферира, бидејќи се намалуваат доцните оштетувања на нормалните ткива, особено оштетувањата на белите дробови и се намалува заостанувањето во растот предизвикано со ирадијацијата кај децата.

Фракционираната ирадијација се дава со брзина на дозата од 0.10-0.15 Gy/мин така што секоја фракција трае околу 20 мин.

Доколку се спроведува терапија со само една фракција, брзината на дозата изнесува 0.04 Gy/мин, а вкупниот третман трае 4-5 часа. И кај двете методи се остава време пациентот да се заврти на другата страна и да се премести термолуминисцентниот дозиметар којшто ја мери дозата *in vivo*.

Вообичаени дози кај фракционираната метода се 12 Gy остварени во 6 фракции, а кај користењето на една фракција - 10 Gy.

Бидејќи кај ирадијацијата на целото тело истовремено се третираат делови на телото со различна дебелина, се јавува тенденција за нехомогена дистрибуција на дозата. Така, потенките делови (глава, врат, стапала) ќе примат повисока доза од оние делови кои што имаат поголема дебелина (трупот). Овие разлики се надминуваат со менувањето на позицијата на пациентот за време на терапијата, од положба на грб во положба на страна и обратно. Со тоа вариациите на дозата на разни делови на телото не се поголеми од 10%.

ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ

Ирадиацијата на целото тело е сврзана со низа споредни, несакани токсични ефекти, па и компликации. Токсичните реакции можат да бидат акутни, интермедиерни и хронични.

Акутните реакции вклучуваат: гадење, повраќање, главоболка и хипертермија, понекогаш немир и возбуда. Тие се најрани реакции што се јавуваат уште во текот на терапијата. Во текот на првите неколку дена се јавува и болка во пределот на паротидната жлезда заради воспалителни промени, дијареа, еритем на кожата, проблеми со видот (фотофобија), едем на конјунктивата и губење на влажноста на окото.

Интермедиерната токсичност опфаќа: интерстициелен пнеумонитис, хепатична вено-оклузивна болест, сомноленција и алопеција. Овие промени се јавуваат после неколку недели или месеци. Најтешка компликација е пнеумонитот којшто се јавува кај околу 30% од зрачените, и кај повеќе од 80% од нив е фатален. За високиот процент на пнеумонити не е виновна само ирадиацијата, туку и други придружни негативни фактори, како: цитостатиците (циклофосфамидот и метотрексатот), инфекцијата со цитомегало вирусот и други.

Во доцните токсични ефекти спаѓаат: ендокрини нарушувања (хипотироидизам, стерилитет, предвремена менопауза), забавување на растот, катаракта и канцерогениот ефект.

Освен ирадиација на целото тело, постои и метода за зрачење на половина од телото (hemi-body irradiation): горната, долната или средишната половина од телото. Целта е аплицирање на повисока доза, бидејќи се озрачува само една половина од телото. Кај овие случаи обично не се спроведува трансплантирање на коскена срцевина.

Индикациите за терапија се: купирање на болките кај мултилни метастази во скелетот кај тумори од различно потекло, мултилниот миелом, лимфоми и други дисеминирани тумори.

Многу почесто од озрачувањето на половина тело се користи секвенцијалната терапија кај којшто најнапред се озрачува едната половина, на пример горната, а потоа другата (долната) половина на телото.

КОМБИНАЦИЈА НА РАДИОТЕРАПИЈАТА СО ХИРУРГИЈАТА

Комбинација на радиотерапијата со хирургијата се користи во следните случаи:

- кога секоја метода на лекување применета како самостојна, дава помали можности за излекување;

- кога не е можно изведување на радикална операција, а се работи за ограничено осетливи тумори на ирадијација;
- кога со примена на двете методи се избегнуваат мутации од опсежни оперативни интервенции под услов да не се намалуваат изгледите за излекување;
- кога комбинирана терапија може да ги подобри резултатите од лекувањето без зголемување на морбидитетот.

Во комбинација со хирургијата, радиотерапијата се користи како предоперативна- за редукција на туморот и девитализирање на малигните клетки, или постоперативна- за елиминирање на евентуално присутни малигни клетки во оперативното поле или кога операцијата не била радикална. Главна индикација за предоперативна радиотерапија се епителни анапластични тумори со изразена тенденција за лимфогено и хематогено метастазирање. Основна цел на постоперативната радиотерапија е спречување на рецидиви, имплантациони тумори и стерилизација на регии со лимфогени метастази. Двете методи со успех се надополнуваат при ракот на дојката, некои тумори во предел на главата и вратот, тумори на урогениталниот систем, езофагусот, ректумот.

Рецидивите и резидуумите, после радиотерапија се третираат хирушки и, ако се со мали димензии, може да бидат комплетно излекувани.

За жал, рецидивите или резидуумите после операција се санираат потешко со радиотерапија, бидејќи најчесто имаат поголеми димензии и оперативната лузна со сврзното ткиво ја намалува микроциркулацијата и оксигенацијата, а со тоа и ефектите на радиотерапијата.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата ја сочинуваат цитостатската и хормонската терапија. Цитостатската терапија започнува да се употребува после Втората светска војна, со воведување на нитроген-мустардот во терапијата на некои лимфоми. Во наредните декади, со развојот на фармацевтската индустрија, напредува и откривањето на нови цитостатици. Денес во клиничка употреба се над 40 цитотоксични агенси кои се користат во терапијата на разни видови неоплазми. Заедничко за сите е што преку разни механизми дејствуваат на синтезата или репликацијата на ДНК со последователна смрт на клетката.

Во зависност од хемиската структура и механизмот на дејствување, цитостатиците може да бидат класифицирани во неколку групи (табела 1).

Алкилирачките цитостатици се добиваат од незаситени јаглероводороди од кои е откинат еден водороден атом. Тие дејствуваат така, што со алкилирање на ДНК и РНК доведуваат до инхибиција на митозата кога клетката е во фаза меѓу две делења.

Табела 1. Класификација на цитостатските агенси

Алкилирачки:	mechlorethamine (Nitrogen mustard),* cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan), ifosfamid, chlorambucil (Leukeran), melphalan (Alkeran), triethylenephosphoramide (Thio-Tepa), busulphan (Myleran), cisplatin, dacarbazine (DTIC), nitrosourea (BCNU,CCNU, methyl CCNU)
Антиметаболити:	methotrexate, edatrexate, 6-mercaptopurine (Purinethol), cytosine arabinoside, gemcitabine (Gemzar), 6-thioguanine, 5-fluorouracil
Од растително потекло:	винка алкалоиди: vinblastin (Velbe), vincristin (Oncovin), vindesine, vinorelbine (Navelbine), токсини на подофилинот: VM 26, VP16, etoposide (Vepesid)
Антитуморски антибиотици:	actinomycin D, doxorubicin (Adriamycin), daunorubicin, epirubicin, (Farmarubicin), bleomycin, mitomycin C
Останати некласифицирани:	l-asparaginase, procarbazine (Natulan), hydroxyurea, таксаны: paclitaxel (Taxol) и docetaxel (Taxotere)

* Имињата во заграда го означуваат фабричкото име на лекот

Антиметаболитите имаат хемиска градба слична на некои важни метаболити во организмот. Се сврзуваат стабилно со ензимите и ја прекинуваат биолошката реакција. Метотрексатот е антиметаболит на фолната киселина, 6-меркаптопуринот на пуринот, 5-флуороурацилот и цитозин арабинозидот на пиримидинот итн.

Цитостатиците од раститело потекло ја инхибираат митозата со оштетување на хромозомите, додека антитуморските антибиотици ја спречуваат синтезата на ДНК и РНК.

Таксаните се нова група ефикасни цитостатици кои со сврзување на одделни места со целуларните микротубули, доведуваат до инхибиција на митозата.

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ НА ХЕМОТЕРАПИЈАТА

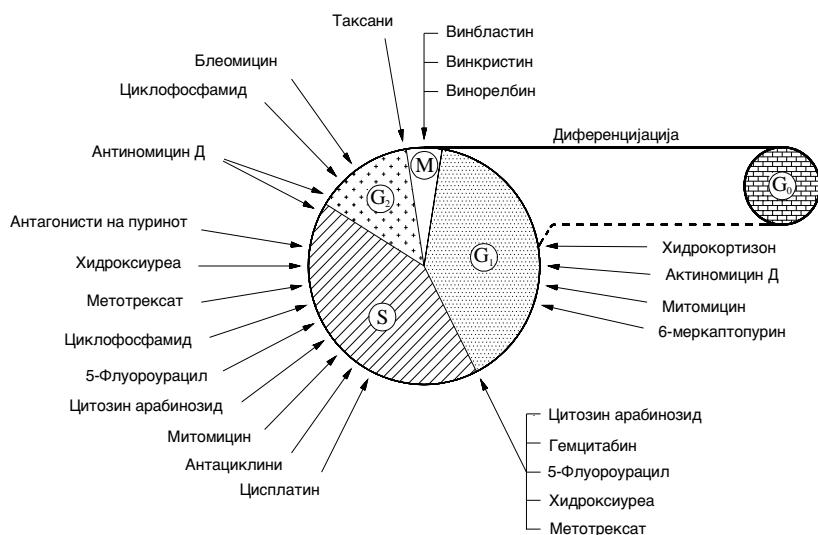
Во шеесетите години Skipper и соп. (38) ги унапредуваат базичните принципи на хемотерапијата кои се засноваат на биологијата на туморскиот раст. Преку моделот на L 1210-леукемија кај глувци, ги изведуваат следните заклучоци:

- постои дирекрен сооднос меѓу ефектите на цитотоксичниот агенс и големината на туморот;
- една леукемична клетка после повеќе делби е доволна да го убие домаќинот;
- за повеќето цитостатици постои зависност меѓу дозата и ерадикацијата на туморските клетки;
- одредена доза на лекот убива константна фракција, а не константен број на туморски клетки, што значи иста количина на антиканцерско средство е потребна за редукција на тумор од 1 милион на 10 клетки, како и за намалување на тумор од 100 000 на една клетка.

Овие постулати применети во практика значат дека хемотерапијата е поефикасна кога туморот или метастатските лезии се со помал волумен, дека дозите на цитостатиците треба да бидат доволно високи, а третманот да трае доволно долго за да се уништи и последната туморска клетка.

ЕФЕКТИТЕ НА ЦИТОСТАТИЦИТЕ ВРЗ ЦИКЛУСОТ НА КЛЕТКАТА

Секоја клетка, способна за пролиферација, има свој циклус кој се состои од неколку фази. После делбата (митоза-M), минува низ фаза на одмор (G1) во која се врши синтеза на протеини и РНК или се исклучува од циклусот (Go) и се наоѓа во состојба на мирување. После G1, клетката минува во S-фаза или фаза на синтеза на ДНК. Потоа преминува во премитотична (G2) фаза во која клетката се подготвува за наредна митоза. Траењето на циклусот зависи, во најголема мерка, од должината на G1-фазата која може да трае од 0-30 часа.



Графикон број 1. Местото на делување на цитостатиците во поедини фази на клеточниот циклус

Траењето на останатите фази варира во помала мерка и кај нормалните и кај туморските клетки, и изнесува: S-фазата 6-8 часа, M-помалку од 1 час, G2-од 2-4 часа, а целиот циклус трае од 9-43 часа. Кај агресивните тумори со голема пролиферативна способност G1-фазата е кратка и циклусот е пократок, со што бројот на митози е почест. Процентот на клетките кои активно пролиферираат, ја сочинуваат фракцијата на растот на туморот. Доколку оваа фракција е поголема, и одговорот на хемотерапија е поголем.

На графиконот бр. 1 е прикажано местото на дејствување во клеточниот циклус на цитостатиците кои се најчесто во употреба.

Алкилирачките агенси, антрацилините (адриамицинот, дауномицинот), актиномицинот, митомицинот, 5-флуороурацилот, дакарбазинот дејствуваат во повеќе фази, додека винка-алкалоидите, таксаните и повеќето антиметаболити дејствуваат само на одреден специфичен дел од циклусот на клетката.

НАЧИН НА ПРИМЕНА

Цитостатиците може да се користат поединечно (монотерапија) или, многу почесто, во комбинација од неколку лекови (полихемотерапија). При составување на шемата при полихемотерапијата, главно, се одбираат цитостатици со различен механизам на дејствување. На тој начин се зголемува можноста за уништување на што поголем процент од туморските клетки при секоја апликација. Целта е добивање на адитивен, а во некои случаи синергистички ефект. На пример, често користена комбинација на цитостатици е CAV (циклофосфамид, адриамицин, винクリстин). Секој од овие лекови припаѓа на различна група на цитостатици и дејствува на различни нивои при делбата на клетката. Освен тоа, секој има различна органо-специфична токсичност: циклофосфамидот е миелосупресивно средство, адриамицинот е кардиотоксичен, а винクリстинот доведува до оштетување на периферните нерви. Значи, при користењето на полицитостатската терапија ефикасноста од терапијата е зголемена при подеднаква токсичност во споредба ако секој од цитостатиците се употребува поединечно. Исто така, во комбинираната терапија секој лек си ја задржува полната доза, т.е истата доза која би ја примил ако се даде како монотерапија. При комбинирање на шемата, мора строго да се води сметка да не дојде до потенцирање на токсичните ефекти на одреден агенс.

ПАТИШТА НА АПЛИЦИРАЊЕ

Цитостатиците може да се аплицираат на следниот начин:

- **Per os.** Овој начин не се користи често заради слабата апсорпција и лошата подносливост од страна на пациентот (гадење, повраќање);
- **Интраартеријално.** Целта е обезбедување на брз и, во голем процент, дотур на лекот директно во туморот, односно во зафатениот орган, при што се избегнуваат далечните (системски) токсични ефекти. Се користи

како предоперативна метода за постигнување на редукција на туморот. Незгодна страна е што при постоење на микрометастази, тие не се опфатени со дејствувањето на лекот;

- Интравенски. Најчесто применувана и најцелисходна апликација, бидејќи цитотоксичните агенси доаѓаат во контакт со сите малигни клетки кои се наоѓаат во циркулацијата. Најчесто се користи инфузија која трае од половина до повеќе часови, а во одредени ситуации и по неколку дена (kontинуирана инфузија);
- Интратекално. Повеќето цитостатици не ја минуваат хематоенцефалната бариера. Доколку е потребен дотур на лекот во централниот нервен систем (зафатеност на менингите при одредени форми на леукемија и лимфоми) тој се внесува по интратекален пат. Најчесто применуван цитостатик, кој се внесува на овој начин, е метотрексатот.

ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИМЕНА НА ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА

Цитостатската терапија, за разлика од хирургијата и радиотерапијата, претставува системна терапија која се користи во напреднати стадии (локално напреднат тумор или далечни метастази) и за ерадикација на супклинички метастази. Терапевтскиот потенцијал на цитостатската терапија е доказан кај хематолошките заболувања и туморите на РЕС-системот, како: акутната лимфобластична леукемија кај децата и возрасните, лимфомите со висок степен на малигнитет, Хочкиновата болест, туморите на тестисот, Wilms-овиот тумор, хориокарциномот. Кај овие болести хемотерапијата, како самостојна метода или во комбинација, може да доведе до трајно излекување кај поголем број од болните.

Кај друга група малигни тумори, цитостатската терапија доведува до квалитетни и повеќегодишни ремисии: метастатски рак на дојката, овариумот, одредени видови лимфоми, ситноклеточниот рак на белите дробови, одделни мекоткивни тумори, миеломот, акутната миелоична леукемија.

Кај трета група тумори хемотерапијата има слаб палијативен ефект, односно доведува до слаб одговор на терапијата и незнатно влијае на процентот на преживувањето. Тука спаѓаат туморите на дигестивниот тракт, главата и вратот, меланомот, ракот на белите дробови и матката, хипернефромот и други.

Во сите споменати групи се користи полихемотерапија, 6-8 циклуси аплицирани во интервал од 3-4 недели. Доколку за време на третманот дојде до прогресија на болеста или се утврди дека одредена шема е без ефект, таа се прекинува (обично после 3-4 циклуси) и се воведува нова.

При ординаријето на цитостатската терапија мора да се води сметка за општата состојба на болниот, возраста (кај болни над 70 годишна возраст се дава претпазливо), функцијата на црниот дроб, бубрезите и срцето.

Цитостатиците се метаболираат во црниот дроб, а екскретираат преку бубрезите заради што, при нивно оштетување, доаѓа до зголемување на токсичните ефекти.

СПОРЕДНИ ЕФЕКТИ НА ЦИТОСТАТСКАТА ТЕРАПИЈА

И покрај големиот придонес во продолжувањето на животот кај низа малигни тумори, цитостатската терапија има доста непожелни и токсични ефекти кои се лимитирачки фактор во нејзината долготрајна употреба. Компликациите од хемотерапијата се прикажани на табелата бр. 2, како непосредни, рани, интермедијарни и доцни.

Табела 2. Компликации од цитостатската терапија

непосредни (после неколку секунди)	анафилактичен шок, срцева аритмија, болка на местото на инекцијата со можна некроза
рани (после неколку часа)	гадење, повраќање, покачена температура, црвенило, хиперсензитивни реакции, цистит (може да биде и касен)
интермедиерни (после неколку дена)	депресија на коскена срцевина, стоматит, дијареа, алопеција, периферна неуропатија вклучувајќи паралитичен илеус, имуносупресија
касни (после повеќе месеци)	иштетување на важни органи (срце, бели дробови, јетра, бубрези), хиперпигментација на кожата, намалување на репродуктивната способност, ендокрини пореметувања (феминизам, вирилизам), успорување на растот и развојот кај деца, тератогени ефекти после повеќе години, психолошки ефекти

Во практиката најчесто среќавани споредни ефекти, се: гадење, повраќање, стоматит, дијареа, алопеција и оштетување на коскената срцевина со намалување на продукцијата на леукоцити и тромбоцити. Пријако изразени токсични ефекти, кои одат со леукопенија и тромбоцитопенија и опасност од секундарна инфекција, мора да дојде до времено прекинување на терапијата, сè до нормализирање на крвната слика. Долготрајно прекинување на терапијата не е пожелно, бидејќи со тоа се намалува терапискиот ефект и се зголемува можноста за создавање резистенција на туморските клетки кон цитотоксичните агенси.

Во последните години направен е значаен чекор напред во премавнувањето на голем број од непожелните ефекти на цитостатиците. Воведени сејаки антиеметици (Navoban, Zofran) кои го ублажуваат повраќањето и дехидратацијата, со што терапијата станува поподнослива за пациентот, како и стимулирачки фактори на хематопоезата (види имунотерапија).

КОМБИНАЦИЈА НА ХЕМОТЕРАПИЈАТА СО ХИРУРГИЈАТА И РАДИОТЕРАПИЈАТА

Цитостатската терапија се користи како самостојна метода на лекување или, почесто, како дел од интегриран третман во комбинација со другите тераписки модалитети. Таа е доста ефикасна во редукцијата на туморскиот волумен, со што овозможува понатамошен хируршки третман (остеосарком, мекоткивни тумори, локално напреднат рак на дојката) или радиотерапијата (медијастинална форма на лимфом, рак на дојката, Ewing-саркомот). Тоа е т.н. **неоадјувантна хемотерапија**.

Докажана е и вредноста на **адјувантната хемотерапија** како дел од иницијалниот куративен третман после операција на ракот на дојката, нефробластомот, јувенилниот рабдомиосарком, Ewing-саркомот, одредени видови лимфоми и други тумори со висок степен на малигнитет. Се користи и после завршената радиотерапија кај истите видови тумори. Целта на адјувантната хемотерапија е постигнување повисок процент на преживување преку уништување на евентуални микрометастази.

Кај **конкомитантната или конкурентната хемотерапија**, радиотерапијата и цитостатската терапија се одвиваат истовремено, паралелно. Се постигнуваат добри ефекти, бидејќи се намалува можноста за репопулација на туморските клетки за време на фракционираното зрачење. Добиени се подобрувања во резултатите на лекување кај гастроинтестиналните тумори. Така, кај карциномите на езофагусот е постигнато 5-годишно преживување од 30%, наспроти 0% при користење на 5-флуороурацил, цисплатин и радиотерапија. Со комбинација на цисплатин, метотрексат и винбластин плус радиотерапија се добиени подобри резултати во лекувањето на иноперабилен рак на мочниот меур. Незгодна страна е што токсичноста врз здравите ткива е многу голема. Описаны се само изразени белодробни компликации, структури на езофагусот, хематолошки оштетувања.

Со **наизменичното менување на хемотерапијата** и радиотерапијата (**алтерирачка хемотерапија**) се добиени добри тераписки ефекти, особено кај тумори кои послабо реагираат на цитостатици (туморите на главата и вратот и други). При оваа комбинација радиотерапијата се применува за време на слободните интервали меѓу два курса на хемотерапија. И при оваа метода се јавуваат само изразени токсични реакции (леукопенија).

Кај **континуираната инфузиона хемотерапија** и радиотерапија терапевтските резултати се еднакво ефикасни во споредба со класичната и.в. апликација, но токсичните ефекти се значително намалени. Освен тоа туморските клетки се константно изложени на дејството на лекот, што во некои случаи доведува и до подобри тераписки резултати. Најчесто користени цитостатици во континуираната хемотерапија се блеомицинот, етопозидот, 5-флуороурацилот, цисплатинот и адриамицинот. Последните три лека најчесто

се употребуваат со истовремена радиотерапија и имаат радиосензибилизирачки ефект. Поволни тераписки резултати се добиени кај тумори на главата и вратот, езофагусот, ректумот, анусот, панкреасот и мочниот меур.

ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА

Хормонската терапија има значајна улога во третманот на некои малигни тумори. Иако механизмот на дејствување не е потполно разјаснет, утврдено е дека таа може не само да ја спречи прогресијата на туморот, туку и да доведе до негово намалување. Постојат хормонозависни тумори (околу 15% од вкупниот број) кај кои хормонската терапија е метода на избор во палијативниот третман, бидејќи доведува до долготрајни ремисии со минимални споредни ефекти.

Најдобар пример за успешна хормонска терапија е напреднатиот рак на дојката. Доколку туморот содржи естрогени рецептори, кај 50-60% од болните се јавува добар одговор на терапијата, и обратно, естроген негативните болни имаат минимален одговор (5-10%). Прогнозата на ракот на дојката е во директна зависност од присуството на рецепторите. Ако тестот е позитивен, прогнозата е значително подобра, и обратно. При понапредната возраст, веројатноста дека туморот ќе содржи стероидни рецептори, е поголема. Исто така, доколку се повисоки концентрациите на рецепторот, поголема е веројатноста од одговор на терапијата. Кај овие случаи, хормонската терапија се применува со години и има 2-4 пати подобар ефект од цитостатската терапија, при што се избегнуваат нејзините токсични ефекти.

Хормонската терапија се употребува како адитивна и аблативна.

Адитивната (давање високи дози хормони) се користи со успех кај лимфомите и леукозите (кортикостероиди): напреднат рак на дојката (естрогени, андрогени, кортикостероиди), телото на матката (прогестерон), простатата (естрогени, кортикостероиди). Тироидните хормони дејствуваат како “профилакса“ против постоперативни рецидиви на тироиден карцином и честопати во третманот на рецидивите преку супресија на TSH.

Воведувањето на нестероидни антагонисти на естрогените или антиестрогените (tamoxifen) во третманот на ракот на дојката, претставува значаен придонес во хормонската терапија, бидејќи при исти тераписки ефекти ги сведува на минимум непожелните ефекти, на природните хормони. Истото се постигнува и при напреднат рак на простатата, каде што наместо естрогени, со успех се применува синтетскиот антиандроген препаратор андрокур.

Тамоксифенот се користи како постоперативна адјувантна терапија или при метастатски рак на дојката. Позитивните естрогени ефекти се намалување на тоталниот холестерол (намалување на кардиоваскуларни заболувања) и зачувување на минерализацијата на коската, т.е. превенција на остеопорозата

кај постменопаузални жени. Негативна страна е можниот карциноген ефект врз ендометриумот. Утврдена е трипати зголемена инциденца на ендометријален карцином кај жени кои се под долготрајна терапија со тамоксилен.

Аблативната хормонска терапија се состои во кастрација, адреналектомија и хипофизектомија. Најчесто се применува кастрацијата (хируршка или со ирадијација) кај ракот на дојката кај жената и кај мажот и при рак на простата.

Хормоните може да се користат и во други случаи во третманот на малигните болести, на пример, кај кортикостероидите за намалување на интракранијалниот притисок и за подобрување на апетитот.

ИМУНОТЕРАПИЈА

Имунотерапијата е биолошка терапија која покажува антитуморски ефекти со стимулирање на одбранбените способности на домаќинот или преку внесување на природни супстанци од цицаци. Иако во последните декади е сторено многу за подоброто разбирање на базичните аспекти на механизмите на одбрана на домаќинот-носител на туморот, биолошката терапија сè уште не ги достигнала очекуваните резултати заради низа нерешени биотехнолошки проблеми.

Имунотерапијата може да биде активна (специфична и неспецифична) и пасивна (табела бр. 1).

Табела 1. Класификација на имунотерапијата

класификација	примери
Активна имунотерапија	
специфична	- имунизација со вакцини од туморски антиген
неспецифична	- имуни адјуванси: BCG вакцина, <i>corinebacterium parvum</i> , левамизол, цитокини, интерферон, IL-2
Пасивна имунотерапија	
антитела	- моноклонални или поликлонални антитела, сами или коњугирали со токсини или радиоизотопи
клетки	- TIL (тумор инфильтрирачки лимфоцити) и LAK (со лимфокини активирани клетки-убици)
Индиректна имунотерапија	- фактори кои вршат отстранување или блокирање, инхибирање на факторите на раст или ангиогени фактори

(Адапт.). Rosenberg SA: Principles of Cancer Management: Biologic Therapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology, ed 5, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997, 363

АКТИВНА СПЕЦИФИЧНА ИМУНОТЕРАПИЈА

Антитуморски вакцини. Во поново време се изработени вакцини од автологни или алогени туморски клетки кои се користени кај меланомот постоперативно, како адјувантна терапија, или при постоење на метастази. Тие претставуваат генетски модифицирани туморски клетки кои доведуваат до индукција на Т-клеточниот одговор против туморот. Исто така, произведена е вакцина која користи СЕА-антigen кај ректалниот карцином, вакцина која користи ген за PSA кај ракот на простатата, вакцина против ракот на бубрегот, лимфомите, леукемиите, миеломот, цервиксот на утерусот, овариумот и дојката. Сите се користени само во рамките на клиничкото истражување, и кај некои видови тумори резултатите се охрабрувачки.

АКТИВНА НЕСПЕЦИФИЧНА ИМУНОТЕРАПИЈА

Таа е значително почеста во практиката. При оваа терапија се користат биолошки агенси, микроорганизми или материјал добиен од нив, синтетички препарати и друго, кои ги стимулираат општите одбранбени механизми на домаќинот. Во клиничка употреба, но со ограничена вредност, се: BCG-вакцината кај меланомот, суперфициелна форма на ракот на бешиката и ран (постоперативен) рак на белите дробови. Докажано е дека кај меланомот BCG-вакцината не го продолжува преживувањето, но доведува до регресија на кожни (мекоткивни) метастази при директна локална апликација. Левамизолот заедно со 5-флуороурацилот има позитивен ефект како адјувантна терапија при ракот на дебелото црево. Заедничко за сите е дека се во состојба да деструираат само мали количини туморски клетки, односно дека се ефикасни само во супклиничка форма на болеста.

Многу поефикасни средства во активната неспецифична терапија се **цитокините**. Тие претставуваат хетерогена група на белковини со мала молекуларна маса кои функционираат како медијатори на клеточните комуникации во физиолошки и патолошки услови. Тие имаат регулаторна функција во имуниот систем. Нив ги продуцираат лимфоцитите и моноцитите. Цитокините, кои ги продуцираат лимфоцитите, се нарекуваат лимфокини, а оние кои ги продуцираат моноцитите- монокини. Во цитокините спаѓаат: интерферонот, интерлеукините, факторот на туморска некроза и хематопоетските фактори на раст.

Интерфероните имаат имуномодулаторни, антивирусни и антипролиферативни ефекти врз нормалните и туморските клетки во сите стадии на клеточниот циклус. Особено се активни во инхибицијата на синтезата на РНК и протеините кои се потребни за синтеза на ДНК. Го модулираат имуниот систем со дејствување врз природните клетки-убијци, ја активираат фагоцитарната активност на макрофагите, ја инхибираат ангиогенезата, ја регулираат диференцијацијата на клетката и ја зголемуваат експресијата (пројавата) на многубројни антигени кои се наоѓаат на површината на клетката. Постојат три

групи интерферони: алфа, бета и гама, од кои интерферонот алфа има најголема клиничка примена. Неговата антитуморска активност е докажана кај hairy cell leukemia, хроничната миелоична леукемија, кожна форма на Т-клеточен лимфом, Kaposi-саркомот, не-Хочкиновите лимфоми со низок степен на малигнитет, миеломот како и кај многубројни солидни тумори. Процентот на одговорот е сумиран на табелата бр. 2.

Табела 2. Одговор на терапијата со интерферон

вид на тумор	објективен одговор %
интраепителен тумор на цервиксот	80-90
базоцелуларен карцином	90
суперфициелен рак на мочниот меур	60-70
малигни неуроендокрини тумори	30-80
Kaposi саркомот (при СИДА)	35
рак на јајникот	
парентерално	10-15
интраперитонеално	40
глиоми	30
рак на бубрегот	15-20
рак на назофаринксот	20
меланом	10-15
hairy cell leukemia	80-90
хронична миелоична леукемија	
новодијагностицирани	70-80
напредната	10-25
кожен Т клеточен лимфом	
без претходна терапија	80
претходно третирани	55
не-Хочкинов лимфом (релапс)	
низок степен на малигнитет	40-50
интермедиерен и висок степен	15
Хочкинова болест (релапс)	20
мултиплен миелом	
без претходна терапија	50
претходно третирани	15-20
хронична лимфоцитна леукемија	10-15
акутна лимфоцитна леукемија	10-20

(адапт.). Kurzrock R, Talpar MG, Herman JU. Interferons: clinical applications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Biologic therapy of cancer. Philadelphia: JB Lippincott, 1991, 334

Во комбинација со 5-флуороурацилот, интерферонот доведува до значително повисок процент на одговор (63%) кај ректалниот карцином, наспроти одговорот на секое средство поединечно.

При терапијата со интерферон се јавуваат следните споредни ефекти: трески, црвенило, гадење, повраќање. Обично се јавуваат на почетокот на терапијата, а потоа исчезнуваат. Доцните ефекти, после две и повеќе недели, вклучуваат мускулна слабост и болки, замор, губење апетит и тежина, главоболки, неуролошки тегоби. Јачината на симптомите е во директна зависност од висината на дозата.

Од досега проучените петнаесетина **интерлеукини**, во клиничка употреба најчест е интерлеукинот 2 (IL-2). Овој лимфокин е протеин којшто го продуцираат активирани Т-клетки како одговор на дејството на антигенот и интерлеукинот 1. Тој има централна улога во имунорегулаторните механизми. Ги стимулира Т-клетките и го активира нивниот цитотоксичен одговор, го стимулира туморицидниот ефект на макрофагите, претставува кофактор во растот и диференцијацијата на Б-клетките, го стимулира ослободувањето на други цитокини. Се користи кај не-Хочкиновите лимфоми со низок степен на малигнитет: меланомот, ракот на бубрегот и колоректалниот карцином. Најголемо клиничко искуство е стекнатото кај напреднатиот карцином на бубрегот и кај меланомот каде што објективниот одговор на терапијата се движи меѓу 10-26% (32). Токсичните ефекти се слични како при интерферонот, плус тоа, може да се јави и зголемување на телесната тежина и периферен едем заради капиларна слабост и зголемена васкуларна пермеабилност.

Хематопоетските фактори на раст се цитокини кои ја регулираат пролиферацијата, диференцијацијата и виталноста на прогениторните и матичните клетки во коскената срцевина и на зрелите крвни елементи. Тука спаѓаат стимулирачките фактори на колоните на гранулоцитите, на гранулоцитите и макрофагите, еритропоетинот, тромбопоетинот и други. Заради стимулирање на хематопоезата тие имаат голема примена за ублажување на токсичните ефекти на цитостатиците врз коскената срцевина. Со употребата на првите две средства се санира леукопенијата предизвикана од цитостатската терапија и се скратува периодот на неутропенија после трансплантирање на коскена срцевина, а со еритропоетинот се ублажува анемијата предизвикана од терапијата или од самиот тумор. Со помош на овие средства се овозможува побезбедно давање на високи дози на хемотерапија, побрзо закрепнување и подобри резултати во лекувањето. Имаат широк спектар на индикации за нивна примена: малигните лимфоми, акутната миелоична леукемија, малигните тумори во детската возраст и други ситуации каде што хемотерапијата доведува до висок процент на одговор.

ПАСИВНА ИМУНОТЕРАПИЈА

Моноклонални антитела. Моноклоналните антитела дејствуваат против многубројни туморски антигени кои се наоѓаат на површината на клетката. Антителата ги препознаваат овие антигени, кои претставуваат протеински молекули, и се сврзуваат со нив. Моноклоналните антитела се користат за дијагноза на малигните тумори, следење на болеста после терапија и во тераписки цели. Во терапијата се употребуваат самостојно, користејќи комплемент или клетки како медијатор или конјугирани со токсини, радиоизотопи или цитостатици, со цел да се зголеми нивната антитуморска активност. Тумор-специфични моноклонални антитела се користат и за уништување на малигни клетки со кои е контаминирана евакуираната коскена срцевина кај пациенти кои се подготвуваат за трансплантирање на коскена срцевина. Кај нив после дадената миелосупресивна цитостатска терапија, треба одново да се врати истата коскена срцевина, но без присуство на туморски клетки.

Предноста на терапијата со моноклонални антитела е во нивното селективно дејствување на туморското ткиво и минималната токсичност. Проблеми кои се уште ја ограничуваат нивната поширока примена се: ниската количина на инјектирани антитела која фактички доаѓа до туморот, слабата дифузија на имуноглобулинските молекули низ поголема туморска маса како и нивно инхибирање од страна на солубилни антигени кои, сврзувајќи се со нив, го спречуваат нивното сврзување со туморскиот антиген. Голем проблем е НАМА-феноменот (human anti-mouse antibodies), односно создавање антитела против имунизирани глувчешки клетки од кои се добиваат моноклонални антитела и кои можат да ги инактивираат инектирани антитела. Продукцијата на НАМА е ублажена со производство на рекомбинирани моноклонални антитела кои имаат хумани антитела на константниот регион и глувчешки антитела на варијабилниот регион на имуноглобулинот.

Во клиничка употреба, со, засега најефикасно дејство е Mabthera (Rituximab) кој се користи при не-Хочкиновите лимфоми од Б-тип. Тој се сврзува со антигенот CD20 на мембраната на “пре” Б или зрели Б-клетки, вклучувајќи ги и клетките на лимфомот. CD (cluster of differentiation) претставуваат “обележувачи”, антигенски молекули кои се наоѓаат на површината на лимфоцитите. Ритуксимабот ја активира апоптозата (програмирана келиска смрт), ја инхибира пролиферацијата на малигни клетки, а резистентните клетки ги сензibilизира кон цитостатски средства. Доведува до тераписки одговор кај 50% од пациентите со не-Хочкинов лимфом кои биле претходно интензивно лекувани, вклучувајќи ги оние кои се рефрактерни на цитостатска терапија. Во случај на релапс, одговорот на терапијата е, исто така, висок (44%). Може да се користи истовремено со цитостатици, при што терапискиот одговор се качува на 95%. Споредните ефекти (покачена температура, треска, гадење) се јавуваат на почетокот на терапијата и имаат транзиторен карактер.

Моноклоналните антитела може да се конјугираат со токсини од растително потекло (рицин и други), со бактериски токсини (*pseudomonas aeruginosa*, *corinebacterium diphtheriae*), со цитостатици (доксорубицин) или радиоизотопи (J-131 и Y-90). Целта на последниот вид терапија е комплексот антитело-изотоп, сврзан за антиген позитивната туморска клетка, да ги озрачи соседните антиген-негативните клетки. Засега изотоп кој најмногу ветува е итриумот-90 заради поволните физикални својства (бета емитер со просечна продорност од 6 mm).

Адоптивна имунотерапија. Пасивната имунотерапија со TIL и LAK-клетките се вика адоптивна имунотерапија. Таа претставува трансфер на лимфоцити со антитуморска активност во домаќинот-носителот на туморот. Лимфоцитите претходно стимулирани со IL-2 ги зголемуваат своите цитотоксични ефекти и стануваат способни да лизираат свежи туморски клетки (LAK). TIL се изолирани од повеќе видови тумори кај човекот. Во комбинација со IL-2, се користени во третманот на метастатски меланом со објективен одговор на терапија од 27% до 35%. Способноста на TIL да се акумулираат во туморот е искористена за нивно генетско менување со цел да се зголеми антитуморската активност. Така со трансдукција на TIL со ген на неомицин-фосфотрансферазата при напреднат меланом, или со ген на фактор за туморска некроза, започна ерата на новиот вид биолошка терапија – терапија со гени. Прв трансфер на гени кај човекот е изведен во 1987г. во Националниот институт за рак во САД.

ТЕРАПИЈА СО ГЕНИ

При оваа тераписка техника функционирачкиот ген се воведува во одредена клетка за да корегираат метаболни абнормалности или да започне нова функција. Бидејќи ракот е резултат на мутации или загуба на генетски материјал во клетките, идеален пристап во антитуморската терапија би било воведување на гени кои ќе ги корегираат овие абнормалности. Но, бидејќи ова не е сè уште технички можно *in vivo*, и не постои можност да се изведе трансфер на гени во сите туморски клетки на пациентот, пренесувањето на гени се врши преку вируси, поретко преку други средства. Најчесто користени вируси, односно нивни вектори се ретровирусите и аденовизусите.

Терапијата со гени се заснова на една од трите основни стратегии:

1. Генетска модификација на имуниот одговор.

- Активна имунизација, на пример модификација на туморски клетки со гени кои ја зголемуваат туморската имуногеност. Тука спаѓа имунизација на пациентот со туморски клетки во кои се воведуваат гени на цитокини, најчесто IL-2 или стимулирачки фактор на гранулациите и макрофагите.

- Генетска модификација на имуните, ефекторни клетки било со продолжување на животот на имуните клетки (трансдукција на тумор-специфични лимфоцити со IL-2), зголемување на препознавањето на туморот, зголемување на антитуморските ефекти на имуните клетки или намалување на токсичноста на ефекторните клетки.

2. Модификација на туморот со гени кои имаат директни антитуморски ефекти, на пример замена на мутирани или отсутни тумор-супресорни гени (p53), за да се намали растот на туморот, или намалување на експресијата на продукти на активирани онкогени, убивање на туморски клетки со воведување на гени кои продуцираат токсични материји итн.

3. Воведување на гени во хематопоетските матични клетки за да се намали токсичноста на хемотерапијата (трансдукција на клетки од коскена срцевина со MDR-multi drug resistance гени).

Досега се изведени над 100 протоколи за терапија со гени кај пациенти со меланом: рак на бубрегот, миелоична леукемија, при трансплантирање на коскена срцевина, миеломот, рак на колонот, овариумот, тумори на мозокот итн. После евалуација на резултатите од седумгодишно искуство со овој вид терапија, донесен е заклучок дека се уште постојат проблеми со векторите на трансфер на гените и нивната експресија и дека „ниту еден протокол не покажал значајна клиничка ефикасност“. Но, почетните клинички истражувања укажуваат дека и самиот факт што може безбедно да се манипулира со генетскиот материјал и да се воведува во човечкиот организам, треба да служи како поттик за продолжување на истражувањата на ова поле.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ НА ТЕРАПИЈАТА

После примената на било која од конзервативните методи на лекување или нивна комбинација, се евалуира објективниот одговор на терапијата и разни субјективни параметри. Објективниот одговор може да се манифестира како комплетна или парцијална ремисија.

Комплетна ремисија означува потполно исчезнување на туморот (клиничко, рендгенолошко, хематолошко, биохемиско) за период од најмалку 1 месец.

Парцијална ремисија е намалување на туморот за повеќе од 50% од првобитната големина, при што не дошло до појава на нови туморски огништа за период од најмалку 1-2 месеца.

Подобрување - претставува намалување на туморот за помалку од 50%

Без промени - големината на туморот не се изменила за време на терапијата.

Прогресија - туморот расте во текот на терапијата.

Евалуацијата на субјективните параметри, како: болката, промени во телесната тежина, апетитот, органо-специфични симптоми итн, се изразува преку скала, со градуирање на симптомите, започнувајќи со: 0-нема симптоми, 1-благи, 2-умерени, 3-јаки, 4-екстремно јаки, го загрозуваат животот.

Токсичните ефекти се изразуваат на сличен начин, на пример: гадење, повраќање: 0 (нема), дијареа-1 (благи), стоматит-2 (умерени), алопеција-3 (јаки), специфична токсичност на органи (бели дробови, срце, бубрег, нервен систем, кожа)-4(екстремно јаки).

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Завршувањето на терапијата не значи и прекинување на грижата кон болниот. Околу 50% од туморите рецидивираат или проявуваат метастази после спроведената терапија. Оттука произлегува и важноста на следењето, односно контролирањето на пациентите после завршениот третман. Во планирањето на самата терапија, потребно е да се интегрира рехабилитацијата, санирањето на доцните компликации од терапијата и раната дијагноза на рецидиви и метастази.

Како што беше нагласено понапред, првиот третман е најважен, бидејќи неадекватна терапија води до релапс на болеста чие лекување е значително отежнато. Но, постојат одредени ситуации при кои рецидивите може да бидат успешно санирани доколку се откријат навреме: рецидиви (резидууми) на ларингеален карцином или други тумори на органите на главата и вратот, вклучувајќи појава на лимфогени метастази на вратот, одделни рецидиви на цервиксот на утерусот, дојката, колонот и, во ретки ситуации, солитарни метастази во белите дробови, црниот дроб, коската.

Следењето на болните е важно и за откривање на напредната фаза на болеста, бидејќи со низа палијативни методи на лекување може да се продолжи и да се обезбеди поквалитетен живот. Доколку терапијата започне порано, резултатите ќе бидат подобри.

Интервалите на контролните прегледи зависат од видот на малигниот тумор, неговата проширеност, компликациите од болеста и третманот итн. Вообично е во првата година по завршувањето на терапијата пациентите да бидат следени на два месеца, до третата година-на три месеци, до петтата година на пет-шест месеци. Потоа, доволно е еднаш годишно.

Успешното следење на болните се остварува само со соработка од страна на пациентот. За таа цел тој треба да биде доволно здравствено едуциран и запознат со својата болест, со нејзиниот тек, и со значењето на контролните прегледи во откривањето на раните рецидиви.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Al Sarraf M, Martz K, Hersković A et al (1996). Superiority of chemoradiotherapy vs radiotherapy in patients with esophageal cancer, final report of an intergroup randomized and confirmed study. Proceedings of ASCO thirty-second Annual Meeting, Philadelphia, vol 15, 206.
- 2.American Society of Clinical Oncology (1994).Recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines (Review) J Clin Oncol 12, 2471.
- 3.Bukowski RM, McLain D, Olenski T et al (1993). Interleukin 2: use in solid tumors (Review) Stem Cells 11, 26.
- 4.Bystryn JC (1995). Clinical activity of a polyvalent melanoma antigen vaccine. Recent Results Cancer Res 139, 337.
- 5.Conry RM, Lobuglio AF, Loeschel F et al (1995). A carcinoembryonic antigen polynucleotide vaccine has in vivo antitumor activity. Gene Ther 2, 59.
- 6.Dagleish AG (1994). Cancer vaccines. Eur J Cancer 30A, 1029-35.
- 7.Dagleish AG, Stein RC (1995). Cytokines and cancer therapy. In: Price P and Sikora K eds, Treatment of Cancer, Chapman and Hall, London. 189-203.
- 8.DeNardo GL, DeNardo SJ, Goldstein DS et al (1998). Maximum-tolerated dose, toxicity and efficacy of (131) I-Lym-1 antibody for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 16(10) 3246-56.
- 9.DeVita VT (1997). Principles of cancer management: Chemotherapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, 333-46.
- 10.DeVita VT, Lippman M, Hubbard SM et al (1986). The effect of combined modality therapy on local control and survival. Jnt J Radiat Oncol Biol Phys 12: 487-501.
- 11.Dunlop DJ, Eatock MM, Paul J et al (1998). Randomized multicentre trial of filgrastim as an adjunct to combination chemotherapy for Hodgkin's disease. West of Scotland Lymphoma Group. Clin Oncol 10 (2): 107-14.
- 12.Erlichman C, Loprinzi C (1997). Hormonal therapies. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia,Lippincott-Raven, 395-43.
- 13.Goldenberg DM.(1993). Monoclonal antibodies in cancer detection and therapy. Am. J Med 94, 297.
- 14.Griffin JD (1997). Hematopoietic growth factors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, Lipincott-Raven, 2639-52.

- 15.Hall RR (1996). Neo-adjuvant CMV chemotherapy and cystectomy or radiotherapy in muscle invasive bladder cancer. First analysis of MRC / EORTC intercontinental trial (abstract 612). Proceedings of ASCO 15:244.
- 16.Hwu P, Rosenberg SA (1997). Gene therapy of Cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 3005-19.
- 17.Jaffre EM, Pardoll DM (1995). Gene therapy: its potential applications in the treatment of renal-cell carcinoma. *Semin Oncol* 22, 81.
- 18.Jaivesimi LA, Buzdar AL, Decker DA et al (1995). Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years la Her. *J. Clin Oncol* 13:513.
- 19.Jeremic B, Shibamoto Y, Aćimović L and Milisavlević S (1996). Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin / etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J. Clin Oncol* 14: 1065-70.
- 20.Kwak LW. (1998). Tumor vaccination strategies combined with autologous peripheral stem cell transplantation. *Ann Oncol* 9 Suppl 1: S 41-6.
- 21.Love RR (1992). Tamoxifen prophylaxis in brest cancer. *Oncology* 6: 33.
- 22.Malone DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin JD et al (1997). IDEC - C2B8: Results of a phase I Multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 15(10), 3266-74.
- 23.Mayordomo JJ, Rivera F, Diaz-Puente MT et al (1995). Improving treatment of chemotherapy induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 87, 803.
- 24.Mc Laughlin P, Grilo-Lopez AJ, Czucman M et al (1997). IDEC-C2B8 (rituximab): clinical activity in clinically-chemoresistant low-grade or follicular NHL and in patients rclapsing after anthacycline therapy or ABMT. *Proc. ASCO* 16: 16 A.
- 25.Miller K, Abeles G, Oratz R et al (1995). Improved survival of patients with melanoma with antibody response to immunization to a polyvalent melanoma vaccine. *Cancer* 75, 495.
- 26.Munro AJ (1995). An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71: 83-91.
- 27.Order SE (1992). Radioimmunoglobulins in cancer therapy. In: Perez CA, Brady LW. eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 447-53.
- 28.Orkin SH, Motulsky AG (1996). Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. *NIH Panel Raport*.
- 29.Rain JD, Billotey C (1998). Radioimmunotherapy des lymphomes et des leucemies. *Pathol Biol* 46(5):341-5 .

- 30.Restifo NP, Sznol M (1997). Cancer vaccines. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia,Lippincott-Raven, 3023-38.
- 31.Rosenberg SA (1997). Principles of Cancer Management: Biologic Therapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia Lippincott-Raven, 349 –369.
- 32.Rosenberg SA ,Vang J.C, Topalian SL et al (1994). The treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2, *JAMA* 271, 907.
- 33.Rosenberg SA,Yannelli JR,Yang JC et al (1994). Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and IL-2.*J Natl Cancer Inst*, 86,1159.
- 34.Rotman M, Aziz H (1992). Continuous infusion chemotherapy and irradiation. In: Perez CA and Brady LW eds, *Principles and practice of radiation oncology*, 470-75.
- 35.Rutqvist LE, Johanson H, Signomklae et al (1995). Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 87: 645.
- 36.Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O et al (1992). Effects of concomitant cis-platin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer.*N Engl J Med* 326: 524-30.
- 37.Sikora K. (1995). Gene therapy. In: Price P and Sikora K eds. *Treatment of cancer*, Chapman and Hall, London 213-16.
- 38.Skipper HE, Schabel FH, Wilcox WS et al (1964).Experimental evaluation of potential anti- cancer agents. XIII on the criteria and kinetic associated with availability of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 35: 1-11.
- 39.Speccht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998).Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3.888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 16(3): 830-43.
- 40.Spooner RA, Deonarain MF, Epenctos AA.Tumor targeting (1995).In: Price P and Sikora K eds. *Treatment of Cancer*, Chapman and Hall, London 173-184.
- 41.Sreevalsan T (1995).Biologic therapy with interferon α and β ; preclinical studies. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Biologic therapy of cancer* ed. 2. Philadelphia, Lippincott-Raven. 347.
- 42.Steward WP, Cassidy J and Kaye SB (1995). Principles of chemotherapy. In: Price P and Sikora K eds. *Treatment of Cancer*, Chapman and Hall, London 91-108.

43. Stewart FA and Saunders MJ (1997). Combined radiotherapy and chemotherapy: clinical application and evaluation. In: Steel GG, Basic Clinical Radiobiology, 2nd ed .London: Arnold, 195-202.
44. Wadler S (1992). The role of interferon in the treatment of solid tumors. *Cancer* 70, 949-58.
45. Waxman J.(1995).The endocrinology of malignancy. In: Price P and Sikora Keds.Treatmant of Cancer, third ed, Chapman and Hall, London 121-126.
46. Wibault P, Bensmaine MEA, De Forni M et al (1996).Intensive concomitant chemotherapy in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of radiotherapy with cisplatin and 7-week continuous infusional fluorouracil. *J. Clin oncol* 14;1192-200.
47. Witzig TE, Camoriano JK, Schroeder G et al (1998).A phase I trial of high dose ProMACE-CytaBOM with granulocyte colony stimulating factor for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph* 28(3-4) 307-14.

ОСНОВИ НА РАДИОТЕРАПИЈАТА

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата е гранка на медицината која се занимава со лекување на малигните заболувања со јонизирачки зрачења. Поретко, јонизирачките зрачења се употребуваат за лекување на немалигни заболувања (херпес зостер, келоиди, васкуларни заболувања и др.).

Почетоците на радиотерапијата се совпаѓаат со откривањето на X-зраците од Röentgen, во 1895 година и откривањето на природната радиоактивност од Bequerel, во 1896 година. Првите соопштенија за примена на рендген терапија кај ракот на дојката се сретнуваат во журналот LANCET, во 1896 година од Bowles.

Сами по себе, се наметнуваат прашањата за природата на овие зрачења, како тие се произведуваат, какви промени предизвикуваат врз материјата низ која поминуваат (особено врз ткивата на човечкиот организам) и како може најефикасно да се применуваат во лекувањето на малигните заболувања.

ВИДОВИ НА ЈОНИЗИРАЧКИ ЗРАЧЕЊА

Јонизирачките зрачења се дефинираат како зрачења кои може да предизвикаат **ексцитација и јонизација** на атомите на материјата низ која минуваат. Јонизацијата се јавува кога зрачењето предава доволно енергија на материјата, при што доаѓа до исфрлање на еден или повеќе електрони од атомот (A^0) и притоа секогаш настанува еден позитивен јон (A^+). Тоа може да се претстави со следната формула : $A^0 \longrightarrow A^+ + e^-$. Освен јонизација, зрачењето може да предизвика и ексцитација на атомот, која може да се претстави со формулата : $A^0 \longrightarrow A''$, каде што A'' претставува атом во повисока енергетска состојба.

Јонизирачките зрачења може да бидат: електромагнетни бранови и корпускуларни честички.

1. ЕЛЕКТРОМАГНЕТНИ ЈОНИЗИРАЧКИ ЗРАЧЕЊА

Електромагнетните зрачења (фотони) претставуваат бранови со одредена бранова должина и фреквенција.

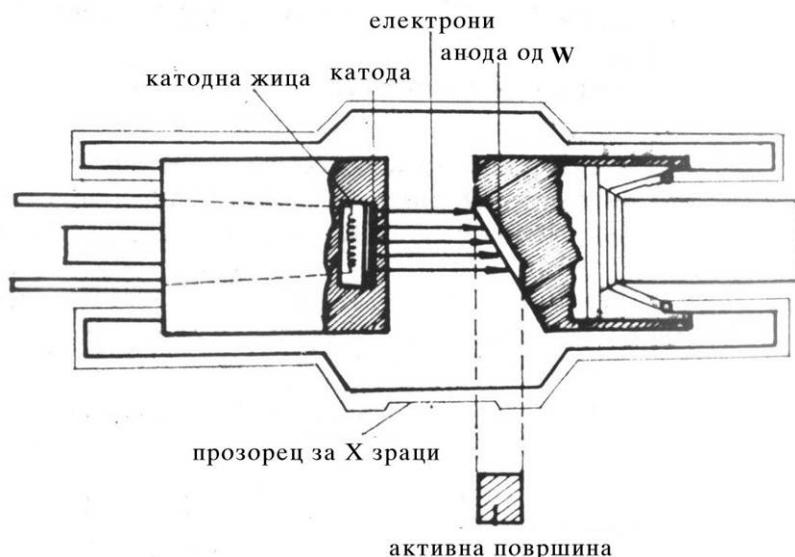
Електромагнетскиот енергетски спектар во природата се протега од нискоенергетските радиобранови (со голема бранова должина и мала фреквенција) до високо енергетските јонизирачки зрачења (со мала бранова должина и голема фреквенција). Јонизирачките зрачења доаѓаат после ултравиолетовиот спектар.

Постои правопропорционална врска на енергијата на електромагнетските зрачења со фреквенцијата на нивните бранови, и обратно-пропорционална врска со брановата должина.

Електромагнетските зрачења може да бидат: X-зраци (рендгенски зраци) и гама (γ) зраци.

a) **X-зраци (рендгенски зраци)**

X-зраците се произведуваат со **екстронуклеарни процеси**, во специјални рендгенски апарати, а нивната енергија, односно продорна моќ, е во зависност од типот на рендгенскиот апарат. Всушност, тие се произведуваат во рендгенската цевка на следниот начин: електроните произведени на катодата (со термојонизација) се забрзуваат со висок напон и се усмеруваат на анодата (таргет, мета, цел). При нивниот удар на анодата, тие нагло се закочуваат од јадрата на атомите на анодата и притоа доаѓа до емисија на X-зраци (значи, дел од кинетичката енергија на електроните се трансформира во X-зраци). Енергијата на овие зраци ќе биде поголема, доколку е поголема брzinата на електроните и доколку времето на кочење е пократко (времето на кочење опаѓа со порастот на редниот број на елементот од кој е направена анодата). На овој **kontинуиран дел на рендгенскиот спектар (бело зрачење)** суперпониран е **линискиот спектар** на т.н. **карактеристично рендгенско зрачење**. Карактеристичните зрачења се продуцираат кога забрзан електрон ќе исфрли орбитален електрон од атомот на материјата на анодата. Ослободеното место на исфрланиот електрон се пополнува со каскади-



Слика 1.1. Шематички приказ на рендгенска цевка

рање на електрон од повисоките орбитали (повисоко енергетско ниво). При ваквото каскадирање на електроните се ослободуваат карактеристични рендгенски зраци. Тие се викаат карактеристични, бидејќи нивната енергија е карактеристична за елементот од кој е направена анодата.

Инаку, рендгенските апарати се делат на апарати за рендгенска дијагностика и апарати за рендгенска терапија (разликата е во висината на напонот и анодата) (**слика 1.1**).

6) Гама (γ) - зраци

Гама - зраците се продуцираат со **интрануклеарни процеси**. Всушност, радиоактивните зрачења (α, β, γ) потекнуваат од јадрата на радиоактивните елементи кои се наоѓаат во природата, или од јадрата на вештачките радиоактивни изотопи.

Радиоактивниот распад се случува експоненцијално во функција од време. **Полуживот (полувреме)** на еден радиоизотоп претставува времето кое е потребно дадена активност да падне на половина. **Активност** е бројот на дезинтеграции на јадрата во секунда и таа се мери во **Curie (Ci)** или повторно во **Becquerel (Bq)**. Активност од 1 Ci е еднаква на $3,7 \times 10^{10}$ дезинтеграции во секунда, додека 1 Bq е еднаков на една дезинтеграција во секунда.

Гама - зраците кои се применуваат во радиотерапијата, може да бидат од природни и вештачки радиоизотопи.

ПРИРОДНИ РАДИОИЗОТОПИ

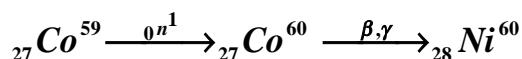
- Radium 226

Најчесто применуван природен радиоизотоп во радиотерапијата, како извор на гама - зраци, е Radium 226. Тој наоѓа примена во Кири (брахи) - терапијата. Се добива при радиоактивен распад на ураниумот и се применува во форма на соли на радиумот. Има долго време на полураспад (1.600 години), а енергијата на гама- зраците е од 0,042 - 2,4 MeV.

ВЕШТАЧКИ РАДИОИЗОТОПИ

Cobalt 60 (Co- 60)

Се добива кога природен кобалт 59 (парче метал со димензии од неколку сантиметри) се стави во нуклеарен реактор и се бомбардира со силен флукс на неutronи. Притоа, неговиот атомски број се зголемува и настанува Cobalt 60. Ваквото атомско јадро е нестабилно и емитира бета и гама зраци и притоа поминува во стабилен Nickel 60 (Ni 60)



Гама - зраците кои се ослободуваат при радиоактивниот распад на Cobalt 60 се **бихроматски**, односно со две енергии : 1,17 MeV и 1,33 MeV (средно 1,25 MeV) Времето на полураспад ($T_{1/2}$) е 5,3 години. Парчето метал Cobalt 60 се става во специјален апарат, наречен гаматрон (машина за телекобалт терапија- ТСТ, кобалт - машина, кобалт - бомба). За конструкцијата на овој апарат ќе стане збор во друго поглавје.

Iridium 192 (Ir -192)

Се добива на сличен начин како и Со 60, во нуклеарен реактор. Најчесто се користи за интерстицијална брахитерапија, во вид на жици. Енергијата на гама - зраците е 300- 612 Kev, а времето на полураспад е 74 дена. Жиците на иридиум 192 може да бидат аплицирани со preloading или afterloading техника.

Cesium 137 (Cz-137)

Се добива со преработка на истрошено нуклеарно гориво и е производ на нуклеарната реакција фисија (n,f). Најчесто се користи за интракавитарна брахитерапија, во поново време во специјални afterloading апарати. Постои и т.н. цезиумска бомба, која претставува телетерапевтска машина. Овој изотоп е бета и гама - емитер. Енергијата на гама - фотонот е 0,662 MeV, а времето на полураспад е 30 години. Поради лошите физички карактеристики (голема димензија на изворот, мала специфична активност, мала енергија на гама - зраците итн.), цезиумските бомби се користат, главно, како дополнување на терапијата со кобалт - бомбата (пример кај тумори на глава и врат). FKD е 35 см. Денес во светот има околу 150 цезиумски бомби.

Aurelium 198 (Au-198) и Jod 125 (J-125)

Овие два радиоизотопа се користат за перманентни инплантанти. Au - 198 има време на полураспад од само 2,7 дена. За помалку од две недели (околу 5 полуживоти) имплантантите на Au - 198 ќе се сведат на 5% од почетната активност. J - 125 има полуживот од 60 денови, но ниска енергија на зрачење (гама зраци 25 KeV, бета зраци 21 KeV). Ниската енергија го прави многу важен изотоп за перманентна имплантација

Jod - 131 (J-131)

Се применува за лекување на тумори на тиреоидната жлезда, бидејќи селективно се врзува за тиреоидното ткиво.

2. КОРПУСКУЛАРНИ ЈОНИЗИРАЧКИ ЗРАЧЕЊА

Корпускуларното зрачење се дефинира како зрачење кое се состои од честички (наелектризирани или ненаелектризирани) кои имаат своја маса на мирување и голема кинетичка енергија (ред на величина KeV, MeV)

a) Негативно наелектризирани честички

- електрони (e^- , β)

Од сите корпускуларни честички, за сега во радиотерапијата најчесто се применуваат електроните. Радиотрапевтската вредност на другите корпускуларни честички сè уште е во фаза на испитување.

Електроните, поради негативниот електричен полнеж и малата маса (околу 1890 пати полесни од протоните), може да бидат акцелериирани до високи енергии со помош на електрични машини, како што се линеарниот акцелератор (LINAC) или бетатронот (кружен акцелератор).

Електроните може да бидат продуцирани и при β нуклеарен распад, и тогаш се реферираат како β - честички. Вака добиените електрони поретко се применуваат во радиотерапијата поради ниската енергија и малиот домет во ткивата (очен β - апликатор)

Електроните кои се користат во радиотерапијата имаат кинетичка енергија од 5-40 MeV.

- негативни π - мезони.

b) Позитивно наелектризирани честички

- α - честички ($_2 He^4$).

Тие се, всушност, јадра на хелиумот. Имаат релативно голема маса и голема кинетичка енергија.

- протони ($_1 H^1$, $_1 p^1$)

Претставуваат јадра на водородот. Денес во радиотерапијата се дава извесна предност на терапијата со протони во однос на терапијата со други тешки честички, главно, поради технички, физички и медицински причини. Протоните се продуцираат во акцелератори на протони (циклotronи, со енергија од 60-230 MeV). Во светот денес има околу 12 циклотрони и на нив се лекувани околу 10.000 пациенти.

- позитрони (честички со иста маса како електроните, но со позитивен електричен полнеж).

- разни јони, делови од атомски јадра, π - мезони и други честички

b) Електрично неутрални честички (неutronи, $_0 n^1$)

Овие честички имаат релативно голема маса (колку протоните), но немаат електричен полнеж. За забрзување на неutronите, исто така се користат циклотрони. Брзите неutronи, во судирите со лесни молекули, ја предаваат целокупната своја кинетичка енергија, при што доаѓа до прераспределба на енергијата во молекулите и раскинување на хемиските врски. Притоа настануваат протони со високи енергии кои понатаму ја јонизираат материјата низ која минуваат. Исто така, возможна е појава на нуклеарни реакции од типот (n, f) со бавни неutronи, при што настануваат нови изотопи кои може да бидат стабилни или радиоактивни (индукцирана радиоактивност)

ИЗВОРИ НА ЈОНИЗИРАЧКИ ЗРАЧЕЊА

Како извори на јонизирачки зрачења може да бидат радиоактивните елементи(природни и вештачки) и машини (генератори) на јонизирачки зрачења.

Радитерапевтските машини најгрубо може да се поделат на: радиоизотопски машини и генератори на јонизирачки зрачења.

1. Радиоизотопските машини (апарати) поседуваат радиоактивен извор (природен или вештачки изотоп). Тие се делат на:

- машини (апарати) за брахитерапија (денес најчесто апарати за afterloading техника),
- телетерапевтски апарати (апарати за телекобалт - терапија, односно кобалт - бомба, апарат за телецезиум - терапија, односно цезиумска бомба).

2. Генератори на јонизирачки зрачења :

- апарати за класична или ортоволтажна радиотерапија (контактна, површинска, длабинска),
- апарати за суперволтажна радиотерапија (бетатрон, линеарен акцелератор, циклотрон).

Конструкцијата на овие апарати ќе биде објаснета во поглавјето за видови на радиотерапија.

ИНТЕРАКЦИЈА НА ЈОНИЗИРАЧКИТЕ ЗРАЧЕЊА СО МАТЕРИЈАТА

Радиотерапијата се базира на интеракцијата (заемно дејство) на јонизирачките зрачења со материјата низ која минуваат. Притоа се случуваат настани кои се во доменот на: **радиофизиката (на ниво на атомите), радиохемијата (на ниво на молекулите) и радиобиологијата (на ниво на клетките)**.

1. РАДИОФИЗИКА

При минување на зрачен спон низ некоја материја, од една страна материјата го менува зрачниот спон, а од друга страна, зрачниот спон ја менува материјата.

1.1. ПРОМЕНИ НА ЗРАЧНИОТ СПОН

При минување на зрачниот спон низ некоја материја, доаѓа до **негово слабеење** односно до растурање и апсорбирање од страна на материјата. Слабеењето на почетниот интензитет (I_0) се одвива експоненцијално, според **законот за инверзен квадрат на растојанието**, кој може да се презентира со следната формула:

$$I = I_0 / d^2$$

Оваа релација е многу важна во радиотерапијата, како и во заштитата од зрачење. Кога се зрачи со кратки дистанци, забележано е рапидно опаѓање на дозата според овој закон. Таква ситуација имаме кај брахитерапијата и кај површинската екстерна радиотерапија.

Најчесто, високоенергетската перкутана радиотерапија е од извесна дистанца (80-120 cm) - **телетерапија**, така што опаѓањето на дозата со дистанцата е релативно мало.

1.2 ПРОМЕНИ НА МАТЕРИЈАТА ПОД ДЕЈСТВО НА ЗРАЧЕН СПОН

При минување на X или γ - зраци низ некоја материја, се случува процес кој е спротивен од оној што се случува во рендгенската цевка: овие зраци предизвикуваат исфрлање на електрони од атомите на материјата, кои се со негативен полнеж (негативни јони), а атомите, од кои се исфрлени електроните, се со позитивен полнеж (позитивни јони). Поради тоа, целиот процес се вика **јонизација на материјата**. Всушност, јонизацијата се одвива по пат на следните феномени:

a) Фотоелектричен ефект (фотоэффект)

Кога ќе помине низ некоја материја, јонизирачкиот зрак се судира со некои од електроните во електронската обвивка на атомите од кои е таа изградена. Тој судир може да биде со некои од цврсто врзаните електрони од првата електронска патека, односно од таа што е најблиску

до атомското јадро или со некои од послабо врзаните електрони кои кружат во периферните електронски патеки. Притоа, ако енергијата на примарниот (влезен) зрак е поголема од енергијата на врската на електронот со атомското јадро, може да се случи електронот да биде исфрлен од неговата патека, односно од атомот, а примарниот зрак, откако ја предал целата своја енергија на отфрлениот електрон, престанува да постои, односно згаснува. Овој процес претставува **апсорција** на јонизирачкото зрачење, а исфрлениот електрон се вика **фотоелектрон**, додека целиот процес се вика **фотоефект**. Ваквите судири кај 80% од случаите, се одигруваат со електроните од првата електронска патека. Значи, зракот се апсорбира, односно престанал да постои, но притоа е создаден еден слободен електрон (негативен јон), но и еден позитивен јон, односно атомот во чија електронска обвивка недостасува еден електрон и поради тоа позитивниот електричен набој во неговото јадро е во вишок. Со други зборови, атомот веќе не е електрички неутрален, туку се претворил во позитивен јон.

Брзината на фотоелектронот, неговата енергија и должината на неговиот лет низ материјата (најмногу изнесува до 1 mm), зависи од енергијата на примарниот зрак. Ако енергијата на зракот е поголема, ќе биде поголема и енергијата на фотоелектронот.

Понатамошната судбина на исфрлениот фотоелектрон е следнава: на својот пат тој може да се судри со друг електрон и да го отфрли. Притоа, својата енергија може веднаш да ја загуби или, пак, постепено да ја губи во нови судири, додека сосема не згасне. **Секундарните електрони** од своја страна може да предизвикаат создавање на **терциерни електрони**. На тој начин, можно е масовно создавање секундарни и терциерни електрони, што, всушност, значи јонизација на материјата.

Овој ефект предоминира кај ниските енергии (помали од 35 KeV) и е високо зависен од атомскиот број Z на апсорбирачката материја (материјата низ која минува зрачењето). Тоа упатува на примена на олово и други елементи со висок атомски број (Z) за апсорбиција на нискоенергетското зрачење. Зрачењата со ниски енергии имаат поголема апсорција од страна на коските во однос на меките ткива и овој факт е база на **дијагностичката радиологија**. Тоа значи дека фотоефектот е доминантен кај енергиите кои се користат во дијагностичката радиологија (**слика 1.2**).

6) Комптонов ефект

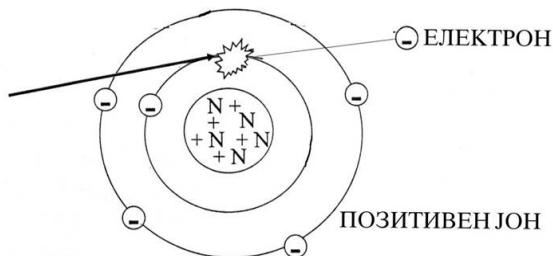
При овој процес, судирот се случува со електроните од надворешната електронска обвивка, односно со оние кои се најлабаво врзани за атомското јадро. Примарниот зрак не се гасне, односно не ја предава целата своја енергија во првиот судир, туку само дел од неа. Со остатокот на својата енергија, примарниот зрак на својот понатамошен пат се судира со други електрони, кои, исто така, ги исфрла од нивните електронски

патеки, сè додека конечно не ја изгуби целата своја енергија и не згасне. Енергијата на овие електрони (Комптонови електрони) е помала од енергијата на примарниот зрак, но таа е помала и од енергијата на фотоелектроните. Енергијата на Комптоновите електрони зависи од аголот под кој ќе биде исфрлен електронот во однос на движењето на примарниот зрак. Ако аголот е помал, енергијата на исфрлениот електрон е поголема.

Всушност, на овој начин доаѓа до **растурање** на јонизирачките зрачења. Овој процес е **најважен во радиотерапијата**. Тој е карактерисичен за енергетски опсег од 35 KeV до 50 MeV и е независен од атомскиот број (Z) на апсорбирачката материја. Тоа значи дека дадена количина зрачење е апсорбирана од еден грам маса, независно дали таа материја претставува меко ткиво или коска (**слика 1.3**).

в) Создавање парови (електрон, позитрон)

При минување на фотони со високи енергии (над 1,022 MeV) во полето на јадрата на атомите на материјата (средината), доаѓа до појава на создавање на парови (**електрон, позитрон**), при што примарниот фотон згаснува, а настануваат електрон и позитрон, кои се движат во спротивни правци, нормални на влезниот фотон. Всушност, тука доаѓа до



Слика 1.2. Фотопефекти

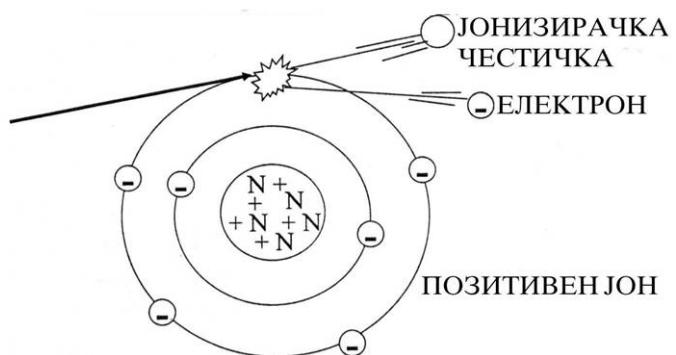
настанување на материја од енергија, односно до **материјализација на енергијата**. Бидејќи енергијата на мирување на електронот и позитронот, според теоријата на Ајнштајн изнесува 0,511 MeV, вкупната кинетичка енергија кај двете продуцирани честички (E_k) изнесува :

$$E_k = E_u - 1,022 \text{ MeV} \quad (\text{ } E_u \text{ е енергијата на влезниот зрак})$$

После настанувањето, позитронот се анихилира со електрон од обвивката на атомот на материјата низ која минува, при што настануваат два γ кванти (фотони) со енергија по 0,511 MeV, кои одат во спротивни насоки.

Настанувањето на материја од енергија и анихиляцијата на материјата и антиматеријата, при што материјата минува во енергија, претставуваат потврда на теоријата на Ајнштајн.

Овој ефект доминира во областа на поголемите енергии на фотонски зрачења (над 1,022 MeV) и поголемите атомски броеви (Z) на атомите на материјата низ која минуваат.



Слика 1.3. Комптонов ефект

г) Фотонуклеарни реакции

Ако енергијата на фотонските зрачења е поголема од 8-10 MeV, постои можност за појава на фотонуклеарни реакции, најчесто од типот (γ, n^1) , при што може да настанат радиоактивни изотопи на елементи кои се **позитронски емитери**. На пр., при енергија на фотон $E_f = 15,6 \text{ MeV}$, во ткивата настанува фотонуклеарна реакција од типот: ${}^8_{\text{N}} + \gamma \rightarrow {}^7_{\text{N}} + {}^1_{\text{n}}$. При енергија $E_f = 18,7 \text{ MeV}$, настанува реакција од типот: ${}^6_{\text{C}} + \gamma \rightarrow {}^6_{\text{C}} + {}^1_{\text{n}}$, (слика 1.4).

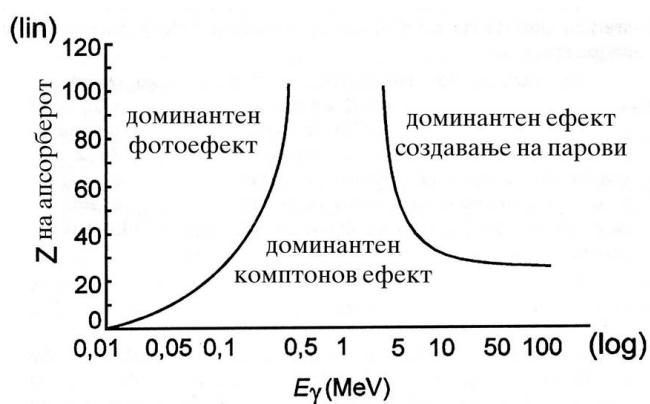
РАДИОХЕМИЈА (РАДИОБИОХЕМИЈА, МОЛЕКУЛАРНА РАДИОБИЛОГИЈА)

На физичките појави (ексцитација и јонизација на атомите), се надоврзуваат хемиските промени на материјата низ која минуваат јонизирачки зрачења.

Ткивата се состојат од атоми со низок реден и атомски број, како што се: водород, јаглерод, азот и кислород. Тие влегуваат во состав на органските и неорганските молекули. Околу 70 % од вкупната маса на ткивата на биолошките системи се состои од вода. Со оглед на тоа што молекулите се составени од атоми, интеракцијата на зрачењето и молекулите скоро потполно е иста како и интеракцијата со атомите. Кај молекулите може да се предизвика ексцитација на електроните слична како кај атомите. Покрај **електронските ексцитации**, молекулите може да имаат и други видови ексцитации, како што се **вибрациона и ротациона ексцитација**. Кај вибрационата ексцитација, атомските јадра се приближуваат и оддалечуваат едни од други, а кај ротационата ексцитација - вибрираат околу замислена оска која поминува низ тежиштето на молекулот. При ова доаѓа до загревање на средината.

Како последица на јонизацијата и ексцитацијата на молекулите, доаѓа до распаѓање на молекулите на атоми, јони и радикали. Оваа појава се вика **дисоцијација на молекулите (радиолиза)**.

Крајната цел во радиотерапијата е оштетување на ДНК (дезоксирибонуклеинската киселина) на малигната клетка кое води кон смрт на клетката. Оштетувањето може да биде преку директна или индиректна акција (ефект) врз ДНК. Познато е дека ДНК е составена од два полинуклеотидни синцири поврзани со бази и шеќери.



Слика 1.4. Вeroјатност на интеракција во зависност о9 енергијата на влезниот зраци и рефлексот број на апсорбионата материја.

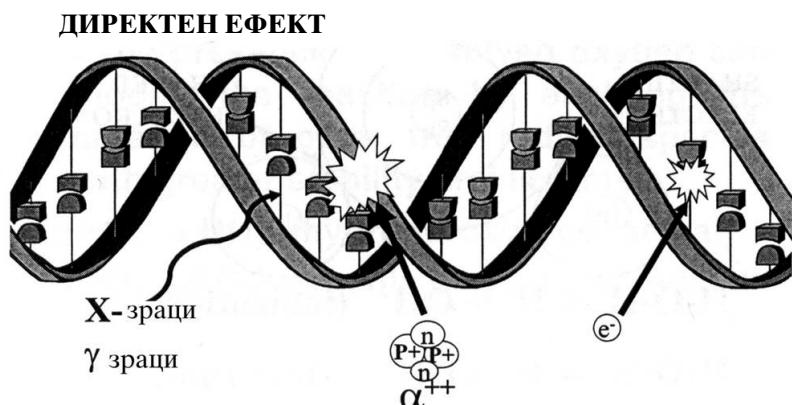
а) Директна акција (директна дисоцијација на органските молекули)

Директното оштетување на ДНК може да биде на следните начини:

- еднократно раскинување на двата полинуклеотидни синцири на ДНК (α - лезија);

- раскинување на единиот синцир на ДНК (сублезија). Сублезијата може да биде репарирана или ако се даде ново зрачење во определено време, може да дојде до раскинување на другиот синцир и сумирање на двете сублезии. Сумата од двете сублезии е наречена β - лезија и таа може да биде смртна како и α - лезијата.

Директната акција е предоминантна кај зрачењата со висока LET (Linear Energy Transfer), како што се неутрони, α - честички, тешки јони и др. (слика 1.5).



Слика 1.5. Директна акција на зрачењето врз ДНК

б) Индиректна акција (дисоцијација на водата)

Индиректната интеракција се одвива преку дејството на примарните и секундарните продукти на **радиолизата на водата**, врз органските молекули кои не претрпеле оштетување во текот на директната интеракција. При радиолиза на водата, всушност се создаваат многу активни радикали (${}^{\ast}\text{H}$ и ${}^{\ast}\text{OH}$), кои може да се рекомбинираат меѓу себе и да настанат стабилни молекули (H_2 , H_2O_2) или да реагираат со ДНК и други органски молекули.

Индиректната акција е предоминанта кај зрачењата со ниска LET, како што се фотонските зрачења (слика 1.6 и слика 1.7).

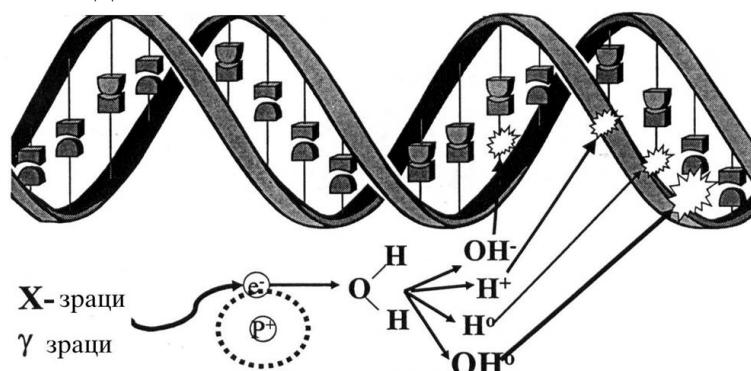
в) Ефект на кислородот

Молекулите на кислородот поседуваат два неспарени електрона во последното енергетско ниво и поради тоа ги „фаќаат“ радикалите,

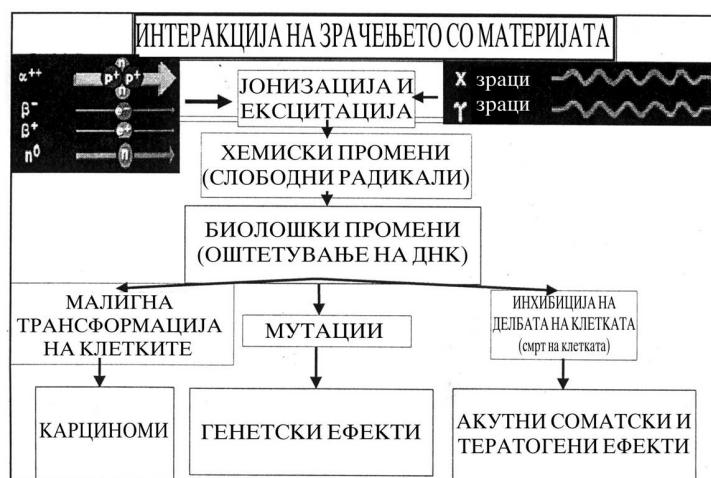
градејќи перокси - радикали. Настанатите радикали (пероксиди и хидропероксиди) се цитотоксични супстанци кои во биолошките системи доведуваат до оштетување на ДНК, а тоа е особено изразено во некои фази на циклусот на клетката (синтеза на ДНК).

Експериментално е потврдено дека присуството на зголемена концентрација на кислород го зголемува дејството на јонизирачките зрачења. Овој феномен во радиотерапијата се означува како **OER - фактор** (oxygen enhancement ratio).

ИНДИРЕКТЕН ЕФЕКТ



Слика 1.6. Индириектна акција на зрачењето врз ДНК (преку радиолиза на водата)



Слика 1.7. Шема на интеракцијата на зрачењето со материјата

РАДИОБИОЛОГИЈА

Биолошките системи се многу осетливи на јонизирачки зрачења.

Всушност, радиобиолошките промени на живата материја се јавуваат како консеквенца од претходните физички и хемиски промени.

1. ЗАКОН НА БЕРГОНИ И ТРИБОНДО (Bergonie et Tribondeau)

Во радиобиологијата, од есенцијално значење е законот на француските научници Бергони и Трибондо, кој гласи:

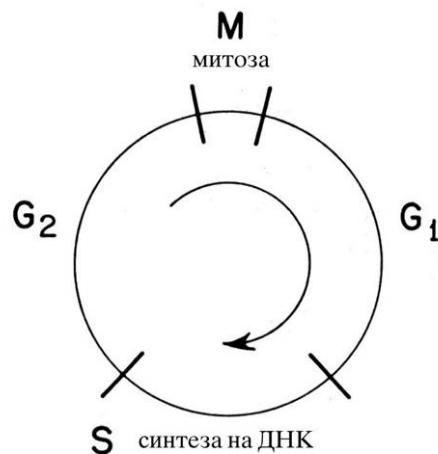
Биолошкиот ефект на зрачењето врз клетките е правопропорционален со нивната способност за делење, а обратнопропорционален со степенот на нивната диференцијација.

Тоа значи дека ткивата се поосетливи, ако нивните клетки побрзо се делат и ако се наоѓаат на понизок степен на диференцираност, односно се порезистентни ако побавно се делат и ако се на повисок степен на диференцираност.

Овој закон објаснува како зрачењето ги "препознава" малигните од здравите клетки. Всушност, малигните клетки побрзо се делат и се помалку диференцирани од здравите клетки кои им припаѓаат на здравите ткива

2. РАДИОСЕНЗИБИЛНОСТ НА КЛЕТКИТЕ

Животниот пат на една клетка од нејзиното раѓање (делба, митоза) до следното делење, шематски се претставува со еден круг, наречен **животен циклус (cell cycle)**. Животниот циклус ги содржи следните етапи: митоза (M), прв мирен период или гап (G1), синтеза на ДНК (S), втор мирен период или гап (G2). Времетраењето на еден животен циклус е различен за различни видови клетки.



Слика 1.8. Животен циклус на клетката (cell cycle)

Клетката е најрадиосензибилна во M, а потоа во G2 - фаза (особено во доцната G2), а најрадиорезистентна во S односно во G1. Најосетлив дел на клетката е јадрото (**слика 1.8**).

2.1 СОМАТСКИ ОШТЕТУВАЊА

Соматските оштетувања на клетките може да бидат реверзивни и иреверзивни. Тие имаат одреден **праг на толеранција**.

a) Реверзивни оштетувања :

- забавена делба на клетката (продолжува да се дели, но побавно),
- стериленост на клетката (продолжува нормално да живее, но ја губи способноста да се дели).

б) Иреверзивни оштетувања

- смрт на клетката после неколку делења,
- интерфазна смрт (клетката умира после неколку часови од митозата, без да дојде до нова митоза),
- моментална смрт (настапува непосредно после зрачењето, под дејство на многу високи дози од редот на 100.000 cGy; се должи на денатурација на белковините).

Клетката има способност за самоодбрана и регенерација. Доколку дојде до обновување на сите функции, тогаш се зборува за реверзивни промени. Иреверзивни промени се тие, кај кои доаѓа до смрт на клетката. Може да се регистрира во повеќе форми: кариорекса (распаѓање на јадрото), пикноза на хроматинот, лезија на протоплазмата итн.

Реверзивните промени на клетката настануваат со помали дози на зрачење, или ако клетките се порадиорезистентни. После озрачувањето може да има нормална митоза, но новите клетки може да бидат помали или поголеми од клетката - мајка.

Покрај овие очигледни оштетувања, кои се регистрираат набргу после зрачењето, клетката може да биде смртно повредена, но да не се забележува, сè додека не дејствува некој надворешен фактор, како: студ, траума и др., кој ќе доведе до манифестни оштетувања (**тардивни некрози**).

2.2 ТЕРАТОГЕНИ ОШТЕТУВАЊА (ОШТЕТУВАЊА НА ПЛОДОТ)

Фетусот е високо пролиферативен систем, со многу недиференцирани клетки и поради тоа е екстремно сензибilen на јонизирачки зрачења.

Класичниот тријас на зрачни ефекти врз плодот е следниот:

- интраутерина ретардација (заостанување) на растот (IUGR),
- смрт на ембрионот, на фетусот или новороденчето,
- конгенитални малформации.

Зрачењето на ембрионот може да доведе до смрт, тератоген ефект или ретардација на растот. При дози помали од 50 cGy, домонираат конгенитални малформации, микроцефалија и ментална ретардација. Ризикот за ментална ретардација е најголем при озрачување меѓу осмата и петнаесеттата недела (времето во кое се одвива неуроналната миграција). Зрачење од 1 Gy, добиено во овој период, доведува до ретардација кај 75% од случаите.

2.3 МУТАГЕНИ ОШТЕТУВАЊА (ГЕНЕТСКИ, СТОХАСТИЧНИ)

Овие оштетувања настапуваат поради некоректна репарација на оштетената ДНК, односно погрешно спојувања на прекинатите хроматидни нишки (хромозомски аберации односно мутации). Прекинувањето само на единиот полинуклеотиден синџир на ДНК (сублезија) не доведува до хромозомски аберации, бидејќи 90% од овие лезии се репарираат за помалку од 1 час. Прекинувањето на двата синџира на ДНК е главната причина за хромозомски аберации, како и за смртта на клетката.

Мутациите може да се случат на соматските клетки и на герминативните клетки.

а) Ако се случат на соматските клетки, може да дојде до леукемогенеза и карциногенеза, односно до појава на малигни заболувања (леукемии и карциноми). Леукемогенезата просечно трае 7-8 години, а канцерогенезата - 20-30 години.

б) Ако се случат на герминативните клетки, може да дојде до хередитарни заболувања.

Бројот на мутациите е правопропорционален со висината на дозата. Поголема доза доведува до поголем број мутации, и обратно, но никогаш овој број не доаѓа до нула. Затоа се вели дека од генетска гледна точка, не постои доза на толеранција, односно **нема prag на толеранција**.

Мутациите може да бидат доминантни, полудоминантни и рецесивни. Првите две категории се одразуваат во првото колено, а рецесивните мутации се одразуваат само кај хомозиготни индивидуи. (слика 1.7).

3. РАДИОСЕНЗИБИЛНОСТ НА НОРМАЛНИТЕ ТКИВА И ОРГАНИ

Разните ткива и органи во организмот, се разликуваат по својата сензибилност на јонизирачки зрачења

Јонизирачките зрачења предизвикуваат поголеми или помали промени кај сите ткива. Промената зависи од дозата и од ткивото кое е зрачено. Некои ткива се поосетливи, и се викаат радиосензибилни, а други се помалку осетливи, и се викаат радиорезистентни.

Според морфолошките промени после озрачување, ткивата може да се подредат по својата осетливост, на следниот начин:

- 1) лимфатичен и хематопоетски систем,
- 2) репродуктивен систем,
- 3) лигавици на дигестивен тракт,
- 4) плунковни жлезди,
- 5) фоликули на влакната,
- 6) потни и масни жлезди,
- 7) епидермис,
- 8) перикард,
- 9) бели дробови,
- 10) сврзно ткиво,
- 11) мускулатура,
- 12) коски,
- 13) нервно ткиво.

Ако испитувањата се прават со попрецизни методи (хистолошки и хистохемиски), тогаш може да се забележат функционални промени и при радиорезистентните ткива и при помали дози. Така, во централниот нервен систем, со помош на електрофизиолошки методи може да се забележат функционални промени и при сосема мали дози (5-10 cGy).

Во радиотерапијата, особено значење има сензибилноста на лимфатичниот и хематопоетскиот систем, и поради тоа се прави редовна контрола на периферната крвна слика.

Во понатамошниот текст ќе бидат изнесени промените на некои системи и ткива.

1. ЛИМФАТИЧЕН И ХЕМАТОПОЕТСКИ СИСТЕМ

Лимфатичниот систем е најосетлив на јонизирачките зрачења. На прво место доаѓаат: лимфните жлезди, слезената, тимусот и лимфатичното ткиво на другите органи. При доза од 25 cGy, во лимфните жлезди може да се забележат промени на клетките, а при доза од 50 cGy, настануваат иреверзибилни промени.

Коскената срж се доближува, по својата радиосензибилност, до лимфатичниот систем. Првите изразени хистолошки промени се забележуваат при доза од 50-100 cGy. Најосетливи се еритробластите, а потоа миелобластите, миелоцитите и мегакариоцитите.

Оформените елементи, кои циркулираат во крвта, се поотпорни. Затоа, промените во крвната слика прво се забележуваат кај оние крвни елементи, кои имаат најкраток век на живеење. Прво се забележува намалување на бројот на лимфоцитите, а потоа на другите крвни елементи

од белата лоза, и на крај на тромбоцитите. Депресијата на еритроцитите се забележува многу подоцна.

2. РЕПРОДУКТИВЕН СИСТЕМ

Овариумите и тестисите спаѓаат меѓу најосетливите органи. За комплетно блокирање на функцијата на овариумите, доволна е доза од 350-500 cGy. Помали дози водат до реверзибилни промени, чии интервали зависат од висината на дозата и може да бидат од неколку месеци до 2-3 години, кога повторно се обновува менструалниот циклус. При поголеми дози од 500 cGy, доаѓа до иреверзибилна стерилност. Машките полови жлезди имаат иста радиосензитивност како и женските, но некои автори сметаат дека овариумите се поосетливи. При експерименти на животни, хистолошки промени на половите жлезди се забележуваат уште при доза од 50 cGy. Во машките полови жлезди, најосетливи се сперматогониите.

3. ЛИГАВИЦИ НА ДИГЕСТИВЕН ТРАКТ

Најголема радиосензитивност покажува лигавицата на тенкото црево, додека лигавицата на желудникот е најотпорна. При зрачење со доза од 100 cGy, клетките во длабочината на Либеркиновите крипти, претрпиваат извесни оштетувања. Другите слоеви од цревата претрпиваат оштетувања после доза од 1000 cGy. Тешките функционални и патоморфолошки промени во разни делови на дигестивниот тракт, при потполно озрачување, се проследени со: леукопенија, хеморагии и инфективни компликации.

Сензитивност на кожата ќе биде изнесена во посебно поглавје.

4. РАДИОСЕНЗИБИЛНОСТ НА ТУМОРИТЕ

Идеална цел на радиотерапијата е да се уништи туморот, а притоа нормалното ткиво во кое се развил туморот да не биде оштетено. Значи, зрачењето треба да биде селективен деструктивен агенс, кој нема особини на каутеризација. Во практиката, идеалната цел не може секогаш да се постигне.

За одредување на радиосензитивноста на туморите, потребно е да се дефинираат поимите за туморска летална доза (ТЛД) и терапевтска ширина (ТШ)

Туморска летална доза (ТЛД) за кој било тумор е доза на зрачење, која доведува до постојана и комплетна регресија на туморот "in vivo". Таа е различна за различни видови тумори, но за еден ист вид тумори има одредена висина на дозата со која се уништуваат 80-90% од туморите. Ако сакаме да бидат опфатени преостанатите 10-20 % од туморите од истиот вид, тогаш зрачната доза треба да се зголеми неколкукратно

(докажано е експериментално на култури "in vitro"). Затоа ТЛД се дефинира како зрачна доза со која може да се уништат најголемиот процент тумори од еден ист вид.

Терапевтска ширина (ТШ) е разликата помеѓу туморската летална доза и дозата која ја толерира нормалното ткиво.

Разните видови малигни тумори, според сензибилноста на јонизирачки зрачења, се делат на следните групи:

a) Сензибилни тумори

Во оваа група спаѓаат тумори со голема терапевтска ширина, односно тумори кај кои дозата на толеранција на нормалното ткиво е неколку пати поголема од туморската летална доза (семиноми, лимфоми и др.).

б) Тумори со ограничена сензибилност

Кај овие тумори терапевтската ширина е мала, бидејќи толеранцијата на нормалното ткиво е малку поголема од туморската летална доза (кожни карциноми, карцином на дојката, карциноми на матката и др.)

в) Резистентни тумори

Кај овие тумори дозата на толеранција на нормалното ткиво е помала од туморската летална доза (остеосаркоми, тумори на централниот нервен систем, малигни меланом и др.)

Се смета дека радиосензибилноста претставува посебна карактерисична особина за секој вид на малигни тумори. Оваа особина во мала мерка може да биде модифицирана од надворешните фактори, како на пример снабдување со крв. Главно, радиосензибилноста е **инхерентна** особина на клетката од одреден тип тумори.

Постојат извесни **надворешни фактори** кои ја модифицираат инхерентната сензибилност на туморите:

- **Локализацијата** - е еден од надворешните фактори кои влијаат на сензибилноста (пр. планоцелуларен карцином на јазикот е посензibilен од истиот тип кога е проширен во лимфните јазли).
- **Локалната и општата состојба на организмот** - влијаат многу на радиосензибилноста. Пр. за неповољна локална состојба се разни лузни кои ја смалуваат сензибилноста на туморот. Лошата општа состојба, а особено анемијата, доведуваат до намалување на сензибилноста на туморите.
- **Големината на туморот** и волуменот на ткивата кои се зрачат - се, исто така, неповољни фактори.

Всушност, кај сите овие фактори причината е лошото снабдување на туморот со крв (било да е тоа од локален карактер или поради општата состојба на организмот).

Разликата во сензибилноста предизвикана од надворешните фактори е сосема мала и од секундарен карактер. Главната разлика во сензибилноста е - инхерентна особина на клетката.

5. ТОЛЕРАНЦИЈА НА НОРМАЛНИТЕ ТКИВА

Органи, односно ткива, кои се подобро васкуларизирани, можат да поднесуваат поголеми дози (пр. јазик, утерус и др.). Ткива кои се послабо васкуларизирани, послабо можат да поднесуваат зрачење (пр. коски, кожата на тибијата, лузни, претходо зрачени ткива, кај кои настапила извесна облитерација на крвните садови и др).

Доброто снабдување со крв, односно добрата оксигенација, ја зголемува терапевтската ширина.

Радиосензибилноста може да се намали со создавање хипооксија. Поголема сензибилност на туморите, може да се постигне со давање кислород во специјални комори под притисок од 3-4 атмосфери.

ДОЗИ ВО РАДИОТЕРАПИЈАТА

Во радиологијата, **количината на јонизирано зрачење**, кое предизвикува одредени физички, хемиски и биолошки промени на материјата низ која минува, се вика **зрачна доза**.

Се разликуваат два основни вида зрачни дози: физичка и биолошка доза.

ФИЗИЧКА ДОЗА

Физичка доза претставува количина апсорбирана зрачна енергија, во одреден волумен, за одредено време.

Таа зависи од:

- интензитетот на зрачењето,
- времетраењето на зрачењето,
- зрачниот волумен.

Основна единица на физичката доза е Röntgen (R,r).

Еден r претставува количина создадени јонски парови во 1 см воздух, при 0°C и при 76 см Hg столб, кога низ него минува некој вид јонизирачко значење.

БИОЛОШКА ДОЗА

Биолошка доза претставува ефективното дејство на апсорбираната зрачна енергија во одреден волумен, за одредено време.

a) Основна единица на биолошката доза е rad.

Еден rad е енергија од 1 erg, апсорбирана од 1 g маса (erg/gram).

б) Наместо rad, во SI - системот, се употребува единицата Gray.

Еден Gray е енергија од 1 Culon, апсорбирана од 1 kg маса (Culon/kg).

Емисиона доза (output, брзина на дозата)

Емисиона доза претставува интензитет (количина) на зрачење која се емитира од некој извор на зрачење, за определено време.

Бидејќи оваа доза се мери во воздухот на одредена дистанца од изворот, уште се вика **и воздушна доза**.

Таа зависи од чисто физички фактори, како на пример техничките кондиции на апаратот кој произведува јонизирачко зрачење, јачината на радиоактивниот извор, дистанцата меѓу мерниот апарат и изворот на зрачење, и друго.

КОЖНА (ЕФЕКТИВНА) ДОЗА

Кожната или ефективна доза е збир од воздушната доза која достигнала на одредено кожно поле и дополнителна доза од растурените повратни зраци од длабочината.

Кожната доза е приближно за $\frac{1}{4}$ поголема од емисионата доза. Таа зависи од следниве фактори:

- големината на зрачното поле,
- квалитетот на зрачењето,
- фокусно - кожната дистанца,
- дужината на времето на зрачење.

Кожната доза е многу важен фактор, бидејќи кожата е влезно поле при спроведувањето на телетерапијата. Разбираливо е дека треба да се избегнуваат изгореници на кожата, кои понекогаш може да достигнат степен на радионекрози.

ДЛАБИНСКА (ПРОЦЕНТУАЛНА) ДОЗА

Длабинска (процентуална) доза претставува процентуланиот остаток од емисионата доза, на одредена длабочина во ткивата на човечкиот организам.

Длабинската доза секогаш е помала од воздушната и кожната доза, бидејќи почетниот интензитет на зрачниот сноп опаѓа поради апсорпцијата од ткивата низ кои минува и поради законот за инверзно опаѓање на интензитетот со квадратот на растојанието.

Длабинската доза зависи од:

- енергијата на зрачниот сноп,
- апсорционата моќ на материјата,
- големината на зрачниот волумен,
- фокусно - кожната дистанца.

ДОЗА НА ТОЛЕРАНЦИЈА

Под доза на толеранција се подразбира количината на зрачење која ткивото може да ја поднесе, без да дојде до негово оштетување.

Таа зависи од:

- видот на ткивото,
- квалитетот на зрачниот сноп,
- големината на зрачното поле,
- дужината на времето во кое е аплицирано зрачењето.

Токсична доза

Токсична доза е дозата која ја оштетува кожата, некој орган или организмот во целина.

ФРАКЦИОНИРАЊЕ ВО РАДИОТЕРАПИЈАТА

ЗАКОН НА ШВАРЦФИЛД

Интензитетот на јонизирачкото зрачење и времето во кое се аплицира одредена количина на зрачење, се многу важни параметри во радиобиологијата. Нивното значење е опфатено со **законот на Шварцфилд**, кој гласи: **Ако една доза на зрачење се аплицира во пократок временски период, а со поголем интензитет (сконцентрирана), дава поголем биолошки ефект на клетките, отколку ако истата доза се аплицира во подолг временски период, а со помал интензитет (разредена).**

ФРАКЦИОНИРАЊЕ

Со цел да се заштитат нормалните ткива, во радиотерапијата сме принудени зрачењето да го аплицираме во повеќе фракции, а не еднократно.

Одговорот на туморот на фракционирана радиотерапија е моделиран од т.н. 4R - феномени, а тие се: реоксигенација, редистрибуција, репарација на сублеталните оштетувања и репопулација.

a) Реоксигенација

Познато е дека ткивата кои се добро оксигенирани, се поосетливи на јонизирачки зрачења (OER, oxygen enhancement ratio). После апликација на една фракција на зрачење, прво страда најосетливата популација на туморските клетки. Тоа доведува до намалување на интратуморскиот притисок и ширење на компримираните крвни садови, што овозможува зголемен доток на крв и подобро снабдување со кислород. Овој феномен е наречен реоксигенација. Таа е рапидна во првите 12 часови после дадената фракција на зрачење. Ако следната фракција дојде во овој интервал, туморските клетки ќе бидат поосетливи поради подобрена оксигенација. За 24 часа, хипооксичната фракција се враќа на нивото пред апликацијата на првата фракција.

б) Редистрибуција

Во секој тумор постои определен однос на фракциите на клетки кои се во различна возраст, односно во различни фази на животниот циклус. После аплицирањето на една зрачна доза, прво страда најосетливата фракција на туморски клетки. Но, туморот има тенденција да го врати почетниот однос на фракциите и затоа се забрзува животниот циклус на клетките. Оваа појава се вика редистрибуција. Најинтензивна е во првите 6 часа после озрачувањето. Затоа најдобро е следната доза да се даде во тој временски интервал и да ги затекне клетките во фаза на митоза, кога се најосетливи.

в) Репарација на сублеталните оштетувања

При апликација на една фракција на зрачење, доаѓа до: **α - лезии** (едновремено раскинување на двета синцири на ДНК на клетките, кои се смртни лезии) и **сублезии** (раскинување само на едниот синцир на ДНК, кои не се смртни лезии). Сублеталните лезии може да се репарираат или, ако се аплицира нова фракција на зрачење, може да се раскине и другиот синцир на ДНК и тогаш настанува **β - лезија** (сума од две сублезии, и таа е смртна). Времето на полурепарација на сублеталните лезии ($t_{1/2}$) претставува временски период во кој се репарираат половината од сублезиите. Ова време за различни тумори е различно (од 0,5-2 часа), односно за $3t_{1/2}$ се репарираат 80% од сублезиите.

г) Репопулација (регенерација)

Секое ткиво (нормално или туморско) на депопулација (деплещија), одговара со репопулација. Времето на репопулација е различно за различни тумори (ред на величина - денови). Репопулацијата на туморите е функција од вкупното време на зрачење. Најголем број тумори кај човекот имаат долго време на редуплицирање, споредено со времето кое е потребно за конвенционална радиотерапија. Кратко речено, во радиотерапијата мора да се води сметка за репопулацијата, односно за вкупното време на зрачење. Кај туморите со брз раст важно е вкупното време на зрачење да биде што пократко.

МАТЕМАТИЧКИ МОДЕЛИ НА ФРАКЦИОНИРАЊЕ

1. Модел на Ellis-Orton

Во радиотерапијата станува јасно дека дозата по фракција (d), интервалот меѓу фракциите (t), бројот на фракциите (N), тоталната доза (D), и тоталното време на зрачење (T) се од големо значење за крајниот биолошки ефект на зрачењето.

За таа цел, **Ellis (1967 год)** предлага формула која ги опфаќа релациите на T, D и N , и гласи:

$$NSD = D \times N^{0.24} \times T^{0.11}, \text{ каде што се:}$$

NSD - номинална стандардна доза (максимална толерантна доза на сврзнатото ткиво) и таа изнесува 2000 ret.,

D - тотална доза изразена во rad (Gy),

N - вкупен број фракции,

T - вкупно време на зрачење изразено во денови.

За практични цели NSD, се дефинира како број што го опишува комплетниот курс на радиотерапија, кој резултира во полната толеранција на здравото ткиво.

Врз база на овој модел, **Orton (1972 год)** го одредил односот на времето, дозата и бројот на фракциите (TDF - time ,dose, fractionation) за различни начини на фракционирање, како:

$$TDF = NSD^{1.583} \times 10^3$$

За практична примена, составени се таблици за TDF - фактори за различни шеми на неделно фракционирање (од 1-5 фракции неделно).

Со наоѓање на TDF - факторот за одреден режим на зрачење во дадената таблица, може да се најде соодветниот изоефект за друг режим на зрачење.

2. Модел на Baresden (LQ или α / β - модел, 1980 год.)

Овој модел е конструиран врз база на поновите радиобиолошки сознанија кои се базираат врз анализата на кривата на преживување Нe-La (клетки на цицачи) и врз теоријата за α и β - лезиите.

Според овие сознанија, секој тумор има специфичен $\alpha - \beta$ - однос (во принцип овој однос е мал кај ткива со бавен одговор, а голем - кај ткива со брз одговор).

За овој модел, клучна е равенката:

$$S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}, \text{ каде што:}$$

S (survival) - претставува преживување на озрачените клетки,

e - претставува константа и таа изнесува 2,713.

Моделот се вика LQ (линеарно квадратен) по експонентот $\alpha d + \beta d^2$, при што првиот член (αd) е линеарен, а вториот (βd^2) е квадратен.

Со помош на овој модел може да се креира најадекватен режим на фракционирање за одреден тумор, кој во исто време ќе обезбеди и најдобра заштита на здравите ткива.

РЕЖИМИ НА ФРАКЦИОНИРАЊЕ

Во радиотерапевтската практика постојат повеќе режими на фракционирање, како што се:

- конвенционален, односно стандарден (една фракција во 24 часа, 3-5 фракции неделно, вкупно време на зрачење - 3-6 недели);
- хиперфракциониран (повеќе од една фракција дневно, намалена доза по фракција - d, зголемен број на фракции - N, продолжено вкупно време - T, стандардна или повисока вкупна доза - D);
- акцелериран (конвенционална доза по фракција - d, повеќе фракции дневно - N, скратено вкупно време - T);
- хипофракциониран (зголемена доза по фракција - d, намален број на фракции - N, скратено вкупно време - T, поголем интервал од 24 часа меѓу фракциите - зголемено t).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bentel Gunilla et al: Treatment Planing & Dose Calculation in Radiation Oncology, Pergamon Press, Fifth Edition, 1997.
2. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. N. Engl J Med 1975; 293:80.
3. Coia R. Lawrence et al: Therapeutic Radiology for the House Officer, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1984.
4. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5 th ed, 1997, pp 2022-2082.
5. Hall EJ. Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. Br J Radiol 1972; 45:81.
6. Hellman S. Cell kinetics, models, and cancer treatment: some principles for the radiation oncologist. Radiology 1968; 90:363.
7. Rubin Philip: Clinical Oncology, American Cancer Society, Inc. Fifth Edition, 1978, USA.
8. Withers HR, Thames HA, Peters LJ. Dose fractionation and volume effect in normal tissues and tumors. Cancer treat Symp 1984; 1: 75.
9. Велков Киро, Иван Димчев, Александар Стефанов; Радиолошка терапија, скрипта за радиолошки техничари, Скопје 1974.
10. Толевска Цвета: Хиперфракционирана радиотерапија и хемиотерапија со BCNU кај малигните супратенторијални астроцитоми. Докторска дисертација, Медицински факултет Скопје, 1991.

ПЕРКУТАНА (ТЕЛЕ) РАДИОТЕРАПИЈА

Перкутаната (теле) радиотерапија е техника на зрачење од надворешен извор, кога меѓу изворот и кожата на болниот постои растојание од неколку сантиметри, до повеќе од еден метар. Оваа техника на зрачење денес има најширова примена и постојат цел низ апарати кои емитираат зрачење во вид на спонови со различни енергии. Според енергијата на зрачењето односно продорноста на зрачните спонови, телерадиотерапијата се дели на :

1. ОРТОВОЛТАЖНА РАДИОТЕРАПИЈА КОЈА СЕ ДЕЛИ НА:

- A. Контактна рендген - терапија
- B. Површинска рендген - терапија
- C. Длабинска рендген - терапија

2. ВИСОКОВОЛТАЖНА РАДИОТЕРАПИЈА КОЈА СЕ ДЕЛИ НА:

- A. Телекобалт - терапија
- B. Терапија со фотони - X - зраци со висока енергија
- C. Терапија со електрони - електронотерапија

КОНТАКТНА РЕНДГЕН - ТЕРАПИЈА (ЧАУЛ ТЕРАПИЈА)

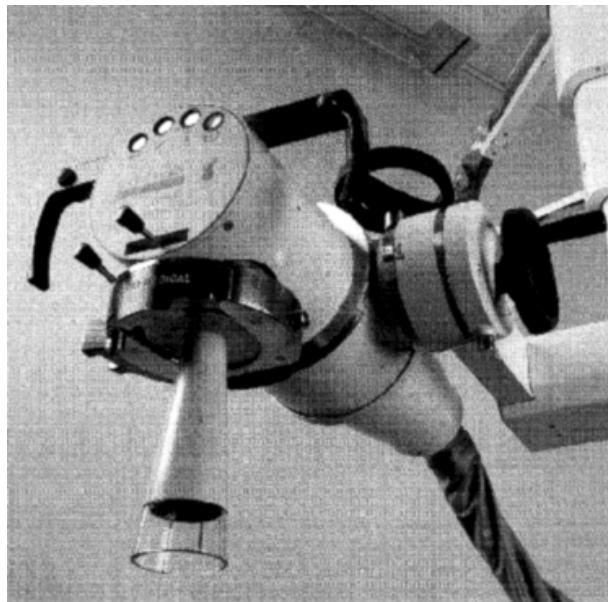
Апаратите за контактна рендген терапија работат со низок напон од 45 до 60KV и јачина на струја од 4-8 mA, а се користи мала фокална кожна дистанца од неколку милиметри до 5cm. Овие апарати продуцираат меки зраци кои се слабо продорни и тие се абсорбираат уште во првите милиметри (на површината) на кожата и поткожното ткиво. Контактната рендген - терапија служи за зрачење на површни канцерски лезии на кожата и на видливите слузокожи. Овие зраци не продираат повеќе од 5-6 mm во кожата. Таквата продорност не само што е доволна туку е извонредно поволна, бидејќи не може да дојде до поткожно оштетување, а само уништување на малигнот на површината на кожата. Постојат неколку параметри што ја карактеризираат оваа терапија, а тие се:

- малата фокусна коскена дистанца. Фокусот односно анодата е оддалечена од кожата од 1.5-5 cm и затоа оваа терапија се нарекува блиска-фокусна;
- филтерот е вграден во анодата и изнесува од 0.1-0.2 mm Al, па затоа и се добиваат ваков вид зраци.

Индикации за примена на контактната терапија се: површински кожни карциноми (планоцелуларен или базоцелуларен), сарком, површен меланом, малигном во усна шуплина, ретко вагина и ректум. Зрачењето се врши фракционирано со дневна доза од 500-600 cGy, и вкупна доза од 5000-6000 cGy. При контактна рендген-терапија напонот е 60 KV, а се зрачи на дистанца од 1.5-5 см истовремено употребениот тубус ја одредува дистанцата и величината на полето. Дозата во длабина нагло опаѓа, така, на пример, при зрачење на лезија со KFD=1.5 см дозата на 5 mm во длабочина е 40% од површната доза, а на 10 mm 25% од неа.

ПОВРШИНСКА РЕНДГЕН - ТЕРАПИЈА

За зрачење на површни лезии со големи димензии се служиме со апарати за површинска рендген терапија при кои се добиваат зраци со напон од 60-120 KV и фокусно-кожна дистанца од 15-30 см. Самото име на оваа терапија покажува дека се користи за лекување на патолошки процеси (малигни и немалигни) кои се наоѓаат на површината на телото, од неколку до десетина милиметри под кожата, односно за процеси локализирани на епидермисот и супкутисот. Кога треба да се лекуваат заболувања во епидермисот (дерматолошки заболување), се користи напон од 90 до 120 KV, а кога треба да се лекуваат процеси кои го инфильтрираат и поткожното ткиво (површни карциноми), се користи напон од 110 до 120 KV.



Слика 1: Апарат за ортоповолтажна рендген - терапија

Употребата на филтри при овој вид терапија е неизбежен и од големо значење. Тие се тенки плочки од различни метали, во зависност од тоа каков зрачен спектар е потребен. Познато е дека енергијата на зраците што излегуваат од рендгенската цевка е различен, всушност, се состои од меки непродорни, па сè до тврди и продорни зраци. Таквиот сноп се нарекува хетероген сноп, односно хетероген спектар на зраци. Поради тоа филтрите се поставени пред излезот на рендгенските зраци од рендгенската цевка и имаат за цел да ги апсорбираат меките зраци од зрачниот сноп, па така да се добие хомогенизација на зрачниот спектар. Познато е дека меките зраци немаат енергија да продрат подлабоко во ткивата, туку, главно се апсорбираат во самата кожа, па според тоа може лесно да ја оштетат, односно да предизвикаат изгоретини. Токму затоа, најзначајна улога на филтрите е елиминирање на меките зраци од рендгенскиот сноп. При површинската терапија се користат зраци добиени со напон на струја од 90-120KV односно се добива зрачен спектар со претежно меки зраци. При овој вид терапија се користат филтри од лесни метали односно метали, од ниска атомска енергија. Најчесто се користат алуминиумски филтри со дебелина од 0.5-4 mm, што зависи од тоа каков патолошки процес е во прашање. При овој вид терапија може да се зрачат и поголеми површини (во зависност од раширеноста на процесот) и поради тоа се применува едно или повеќе полиња. Треба да се внимава и на големината на полето, бидејќи од тоа зависи процентот на повратните зраци, односно таканаречената ефективна или дополнителна кожна доза.

При зрачењето на рамни површини има постепено смалување на зрачниот интензитет од центарот спрема периферијата, што зависи од аголот под кој зраците паѓаат на површината. Овде важи Holckneх-тovo правило: **Зрачниот интензитет е единаков само на зрачно поле чиј дијаметар е двапати помал од фокусно-кожното растојание.**

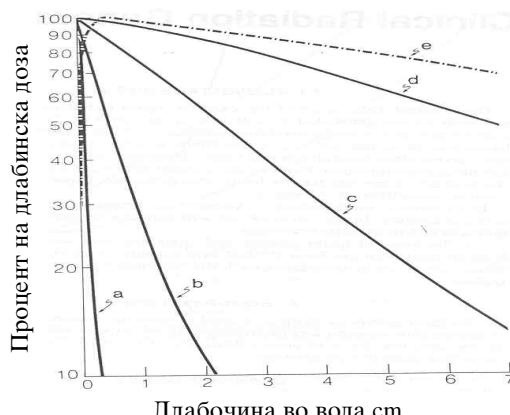
При зрачење на конвексни површини: глава, рамо, глутеална регија и друго, ова периферно слабеење на интензитетот на зраците е уште поголемо, а при зрачењето на конкавни површини, како што е аксила, вратна рамена регија и др., такво намалување на интензитетот на зрачењето нема.

Индикации за примена на површинска терапија се:

- 1) површни кожни карциноми;
- 2) дерматолошки заболувања (екземи, неуродерматити, лихен-рубер планус, фоликулити, келоиди, лупус вулгарис, трихофитии, разни мукози, специфични лимфаденити и др.).

ДЛАБИНСКА РЕНДГЕН - ТЕРАПИЈА

Длабинската рендген - терапија е техника која се користи од првите децении на овој век за лекување на малигни тумори во длабина, односно во внатрешните органи во човечкиот организам. Основната карактеристика на оваа терапија е добивање што поголема доза во длабина за озрачување, односно уништување на тумори сместени длабоко во човечкиот организам. Овие тумори можат да бидат на длабина од 10 до 15 см, а кај дебели луѓе - и до 20 см. Поради тоа, овој вид терапија е потешка и покомплицирана во споредба со површинската и контактната рендген - терапија, бидејќи реализирањето на високи дози на зрачење во поголема длабочина најдува на одредени тешкотии.



Слика 2 Проценчупален длабински пригонес при различни енергии на зрачниот сноп

На **сликата 2** се прикажани длабинско-дозни криви во вода или меки ткива со различен квалитет на зраци: крива a-Gray rays (помеки зраци од тие добиени со Чаул терапија), б-крива-контактна рендген - терапија; крива с-површинска рендген - терапија; крива д-длабинска рендген - терапија и крива е-зрачење со гама - зраци (Co-60).

Главен проблем е во тоа што се појавува голема разлика меѓу зрачниот интензитет на површината на телото и длабинската доза. Поради тоа мора да се примени поголема воздушна (кожна) доза, односно зраци со голема енергија како би можело да се оствари доволно голема длабинска доза. Со примената на голема воздушна доза, за да се оствари поголема длабинска доза, се јавува нов проблем, а тоа е големиот ризик од оштетувањето на кожата. Значи, главен проблем при длабинската терапија е што треба да се оствари што поголема длабинска доза, а притоа да се сочувва кожата и поткожните ткива од оштетување.

Фактори кои позитивно дејствуваат на процентуалната длабинска доза се: енергија на зраците, големината на полето и фокусно-кожната

дистанца (ФКД). Додека негативно, влијаат: апсорптивната моќ на материјата и квадратот на растојанието.

Енергијата на зраците е најважен фактор од кој зависи големината на процентуалната длабинска доза, па според тоа, колку енергијата на зраци е поголема, толку и длабинскиот придонес, односно процентуалната длабинска доза ќе биде поголема.

Големината на полето е втор важен фактор кој ја зголемува длабинската доза, бидејќи колку е поголем зрачниот волумен, толку ќе биде и поголем процентот на секундарното зрачење во длабина, односно создавање на таканаречена дополнителна доза.

Фокусно-кожната дистанца (ФКД), исто така, дејствува на процентуалната длабинска доза. Поголема ФКД при исти физички услови на зрачење (иста енергија на зраци и иста големина на поле) ја зголемува длабинската доза, но под услов воздушната (кожната) секогаш да биде иста. Ова на прв поглед изгледа парадоксално и невозможно, бидејќи зрачниот интензитет опаѓа со квадратот на растојанието, меѓутоа не е така, бидејќи со одалечување на фокусот од зрачниот објект, се поправа односот помеѓу површинската и длабинската доза во полза на втората. Вистинската процентуална доза е резултат како на позитивните, така и на негативните фактори, но во практичната работа нема можност оваа доза секогаш директно да се измери во длабините на човечкиот организам. Во практиката се изработуваат изодозни карти кои претставуваат збир како на негативните, така и на позитивните фактори.

Изодозна карта преставува крива линија која ги поврзува сите точки во длабина на зрачниот волумен со еднаков интензитет на зрачење. Тие се изработени преку директно мерење на зрачниот интензитет со јонизирачка - комора во разни фантоми (воден, парафински и др).

Во длабинската рендген - терапија, исто како и кај површинската, се користат филтри. Но, овде се користат филтри со поголема апсорпциона моќ, односно филтри направени од метал со атомска тежина која ќе биде во состојба да направи хомогенизација на зрачниот сноп односно да ги пропушти тврдите, а да ги апсорбира меките зраци. Филтрите кои се користат во длабинската рендген - терапија се од бакар, цинк, молибден, волфран или други легури, како што е **Тореусовиот филтер** кој се состои од калај, бакар и алуминиум.

При длабинската терапија, покрај позитивните фактори кои влијаат на зголемувањето на процентуалната длабинска доза, таа останува релативно ниска односно недоволна за уништување на малгниот тумор, ако ја прима преку едно поле. Поради тоа, во практиката е воведена метода на зрачење преку две, три, четири, па често, и преку шест полиња при што секогаш централниот зрак од секое поле, минува низ центарот на

туморот. Овој вид зрачење се вика вкрстено зрачење со кое се постигнува многу поголема туморска доза, без опасност да се оштети кожата и поткожните ткива. Но, со примената на повеќе полиња, се зголемува зрачниот волумен, што доведува до гадење, повраќање, губење на апетитот итн. За да се избегнат овие тешкотии, дозата се фракционира, односно вкупната кожна и туморска доза се дели на поединечни сеанси за одреден период на време, при што наизменично се зрачат зрачните полиња.

ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИМЕНА НА ДЛАБИНСКА ТЕРАПИЈА:

1. Длабинската рендген - терапија се применува при лекување на длабоко локализирани малигни заболувања - тумори.
2. Се применува и при некои немалигни заболувања, како што се: хемангиоми на 'рбетниот столб, бенигни аденооми на хипофизата и др.
3. Се користи при лекување на кожни заболувања (херпес зостер, лихен рубер плануси др.).

Денес оваа техника на зрачење сè помалку се користи, поради конструкцијата на новите апарати во суперволтажната терапија. Пред суперволтажната терапија, длабинската рендген - терапија наоѓаше примена за лекување на радиосензитивни длабоко сместени тумори и за палијативно зрачење.

СУПЕРВОЛТАЖНА ТЕРАПИЈА

Во суперволтажната терапија се користат извори на зрачење со енергија поголема од 1 MeV Во радиотерапијата се користат два основни вида суперволтажни апарати:

- 1.апарати при кои како извор на зрачење служат радиоактивни изотопи кои имитираат гама - зраци;
- 2.електрични апарати за акцелерација на електрони со енергија од еден до 45 MeV, кои со бомбардирање на мета од тежок метал, произведуваат спонови на продорни X-зраци или, пак, тие електрони директно се употребуваат за зрачење.

АПАРАТИ СО ИЗОТОПИ - КОБАЛТ - ТЕРАПИЈА

По откривањето на радиумот во 1898 година, правени се обиди да се направат апарати за озрачување од далечина и тоа преку кожа (транскутан). Терапијата за озрачување од далечина, се нарекува телегамна терапија. Поради малата специфична активност на радиумот, изворот бил со големи димензии, со голема полусенка и значајна самоапсорпција. Цената на радиумот била висока и затоа не се правени



*Слика 3. Апарат за ТСТ Cis Bio Cyrus од 6000 кири
Институти за радиотерапија и онкологија - Скопје*

такви апарати. Со појавата на нуклеарните реактори по Втората светска војна, сојаки снопови на неутрони станало можно да се произведат изотопи. Па затоа денес во суперволтажната радиотерапија се користат радиоактивни изотопи кои имаат енергија на гама - зрачење од неколку стотини килоелектрон - волти, до неколку мегаелектрон - волти. Во медицината, за тераписки цели најчесто се употребуваат телегама - апарати при кои, како радиоактивен извор, се применува радиоактивниот изотоп Co-60 и Cs-137. Првиот апарат со кобалт е направен во Канада во 1951 година, а со цезиум - во 1955 година, поради поголемата продорност на зраците, поголемата специфична активност и прифатливите цени, кобалтот стана доминантен во озрачувањето оддалечина (телегамтерапија), додека цезиумот се покажа погоден за зрачење од близина (брахитерапија) или во телесни шуплини (интракавитарна терапија). Со поставувањето на голем број кобалтни апарати во многу центри, радиотерапијата се осамостои како струка, со сопствени методи на работа. Воведена е посебна терминологија, планирање на зрачењето, а физичарите станаа константни членови на радиотераписките тимови.

Гама - апаратите наполнети со Cs-137 се употребуваат при лекување тумори локализирани до длабина од 5 см, бидејќи енергијата на гама - зраците на радиоактивниот цезиум изнесува 0,66 MeV, а време на полураспад му е 30 години.

Гама - апаратот наполнет со Co-60 се користи при лекување на тумори сместени подлабоко од 5 см и неговите гама - зраци се со поголема пенетрантност (слика 3). Гама - зраците, кои ги еmitува кобалтот, имаат енергија од 1,7 и 1,33 MeV со средна вредност од 1,25 MeV. Времето на полураспадот изнесува 5,27 години. Радиоактивниот Co-60 се добива од природниот изотоп Co-59 кој во реактор се бомбардира со брзи неутрони и се претвора во Co-60. При распаѓањето кобалтот испушта бета - честички со максимална енергија од 0,309 MeV и се претвора во стабилен изотоп Ni-60. Времето на полураспаѓањето на кобалтот е 5,25 години, што значи дека за еден месец активноста опаѓа за 1,1 %.

Гама - зрачењето е линеарен енергетски спектар кој се состои од одреден број кванти со определена енергија за одреден радиоактивен изотоп. Еден радиоактивен извор за да биде применет во телегама - терапијата, треба да ги има следните физикални својства: 1. долг полуживот, 2. енергија на зраци поголема од 1MeV, 3. да има висока специфична активност. Својствата на гама - зраците се следните: 1.монохроматски сноп, 2. 100% доза е на 6mm под површината на кожата, 3. длабинскиот придонес при поле со големина од 10x10cm на длабина од 10cm е 50%, 4. апсорпцијата помеѓу меките ткива и коските е иста, 5. помала интегрална доза.

Зрачниот сноп, кој е произведен од рендгенските апарати, е хетероген и секогаш треба да се употребуваат филтри за апсорпција на меките непенетрантни зраци. Кај Co-60 не се употребуваат филтри, а добиениот зрачен сноп е монохроматски. Гама - зраците на Co-60 со средна енергија од 1,25 MeV, доста се продорни и 100% доза е на 6mm длабина. Активноста на изворот е многу висока и тоа од 500 кири, до повеќе кири на минута, така што интензитетот на зрачење на далечина од 50-70 см од изворот изнесува од 80-150 R/мин. Кај современите кобалт - апарати активноста на изворот е околу 300TBq (8000 Ci), што овозможува на далечина од 80 см да се добие еднаква доза од 200cGy во минута. Јачината на апаратот се изразува во g/мин или доза - рейт (односно колку g единици изворот еmitува во една минута на одредено растојание). Јачината на апаратот се изразува уште и со јачината на експозицијата (g/час), а тоа значи: колку g единици изворот еmitува на растојание од еден метар. Секој апарат за телекобалт - терапија ги има следните составни делови:

1. Глава-со стандарден меѓународен Со - извор, носечки статив, тераписки стол и команден стол. Главата на апаратот служи за во неа да се смести изворот, системот за пуштање на снопот на зрачење, колиматорскиот систем за регулирање на големината на полето и системот за заштита од зрачењето. Главата има сфероиден облик и во нејзиниот центар се наоѓа изворот на Co-60. Обично, таа е направена од олово или волфрам, а кај некои апарати оклопот е направен од метален ураниум, па

така се намалува големината на главата. Во оклопот се наоѓа систем за отворање на спонот на зрачење. Тие системи се решени со помош на лизгачки блок, ротирачки валјак и блокови кои се раздвојуваат. Сите типови системи за отворање функционираат со помош на електромотор или силна пружина. Пред да дојде до болниот, зрачниот спон поминува низ колиматорскиот систем кој служи за регулирање на големината на полето. Тој може да даде квадратно или правоаголно поле, но постојат и додатни колиматори со кои полето може да има облик по желба. Тие се поставени на држачи под колиматорскиот систем. Стандардниот меѓународен извор кој се употребува во апаратот за Co-60 терапија, сместен е во кошулица од челик кој не рѓосува, а направен во вид на валјак со пречник на оската од 20mm и висина, исто, околу 20mm. Изворот во кошулицата херметички е затворен и, можност за контаминација, практично, не постои. Тој има особина да ги ресорбира бета - честичките. За нивната апсорпција се употребува и тенок слој пластична материја. Но, ако не постои овој филтер, доволно е да се работи со ФКР поголемо од 15 см за да настане комплетна ресорпција на бета - честичките во воздухот бидејќи нивниот максимален домет, после употреба од 4 до 6 години, изворот се заменува со нов.

2. Носечки статив - служи за држење на главата и нејзино движење. Тој може да биде висечки, стоечки и ротационен. Првите два статива се користат при зрачење со фиксни полиња. Ротационоят статив овозможува ротирање на главата така, што централниот зрак на зрачниот спон постојано да поминува преку една точка-центар на ротацијата.

3. Терапискиот стол - служи за поставување на болниот во положба на зрачење и негова удобна имобилизација. Поради тоа, тој е мобилен и може да се движи во сите три правца.

4. Командниот стол е сместен во просторија надвор од апаратот и служи за пуштање на зрачењето над болниот. Поради тоа, на него се монтираат неопходни команди, и тоа: саат, бирачи за методот на третирање, менувач на брзината на ротација, разни сигнални светла, показател на аголот на ротација, копче за вклучување и електрична брава со клуч, без која апаратот не може да се пушти во работа.

Просторијата во која е сместен апаратот, опкружена е со сидови од армиран бетон, така што директниот спон на зрачење ослабнува на толерантно ниво за околу 1m. Поради тежината на апаратот и бункерот во кој е сместен, тој редовно се наоѓа во сутеренски простории. Во сидот на бункерот се остава отвор во кој е сместен прозорец од оловно стакло кое служи за набљудување на болниот во текот на зрачењето. Покрај оловниот прозорец, во соседната просторија е сместен командниот стол. Денес, наместо прозорец, се користи камера која на мониторот ја покажува состојбата на болниот во текот на зрачењето.

Оддалеченоста од изворот (фокус) до кожата (ФКР) изнесува - кај првите апарати 55 cm (theratron junior) потоа 60 cm, 80 cm па и 100 cm. Воведен е изоцентричен начин на работа - изворот се врти околу хоризонтална оска чија мета постојано е една точка - изоцентар каде што е сместено средиштето на туморот.

Гама - нож - е посебна изведба на кобалтен апарат која содржи околу двестотини мали кобалтни извори распоредени во полуоска и колимирали во една точка за да се добие во мал волумен голема доза која се нарекува гама - нож (gama - knife). Прв таков апарат направил Leksell во Шведска, а први болни се озрачени во 1968 г. во Sophiahemmet болница во Стокхолм. Гама - ножот има 201 извори на кобалт со вкупна активност од 220 TBq (6000Ci) распоредени во полусферата на полимерот 403 mm, со точност на колимација од 0,3 mm каде што може да се постигне јачина на дозата од 400 cGy во минута. Вообичаената доза, која се дава еднократно, е 20 до 25 Gy. Со колиматорите може да се добие сноп на секој извор со промер од 4, 8, 14, 18 mm. Одделни извори може да се затворат при што одделни регии се штитат од зрачење. Целниот волумен, кој може да се озрачи со оваа техника, изнесува 0,05-3cm. Целта која се постигнува со оваа техника на зрачење е слична на хирургијата, па затоа и се нарекува радиохирургија. Индикации за радиохируршко лекување се артериовенски малформации, солидни тумори и изолирани метастази во глава.

БЕТАТРОН

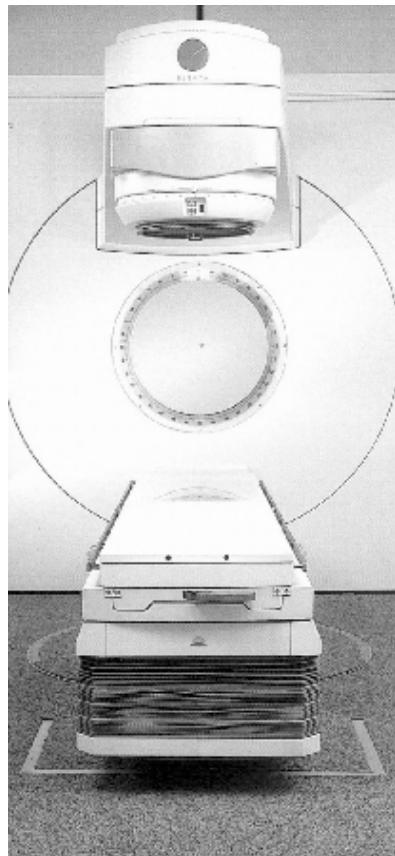
Благодарение на новата апаратура, радиотерапијата бележи големи успеси во лекувањето на малигните заболувања. Во 1950 година е изработен апарат за забрзување на електрони, наречен бетатрон, при кој забрзувањето на електроните е кружно. Тој уште се нарекува - индукционен забрзувач на електрони и создава X-зраци со висока енергија и забрзани електрони. Бетатронот е апарат кој продуцира електрони кои може да бидат исфрлени од апаратот за непосредно користење или, пак, упатени на мала волфрамова плочка поставена на самиот апарат каде што настанува бомбардирање и се создаваат X-зраци со висока енергија. Работата на бетатронот може да се спореди со обичниот трансформатор. Наместо електроните да одат во секундарниот калем, се пуштаат да се вртат во вакуумиран простор. Јакото магнетно поле создадено со синусоидна струја, во примарниот калем има двојна задача. Електроните ги држи сите заедно во стабилна патека, а истовремено им дава забрзување, создавајќи затворено, кружно електрично поле кое ги забрзува (магнетна индукција). При секое поминување низ кружната патека, електроните ја зголемуваат својата енергија за 93 eV (електронволти). За да добијат забрзување од 20 MeV, треба да направат 215 илјади кругови, што е пат од 350 km. Во линеарниот акцелератор толкава енергија

се добива на пат од 180 см. Бетатронот денес го губи значењето во радиотерапијата. Една од причините е неговата гломазност. Целиот апарат има маса од 24 тони, а само магнетот - 6 тона. Втора причина е што количината на електроните, кои може да ги прифати во патеката и да ги забрза, многу е помала од можноста на акцелераторот. Принципот на работа на Бетатронот го описал Wideroe во 1928 година, бетатрон со 20MeV, го направил Kerst во Чикаго во 1943 година.

АКЦЕЛЕРАТОРИ

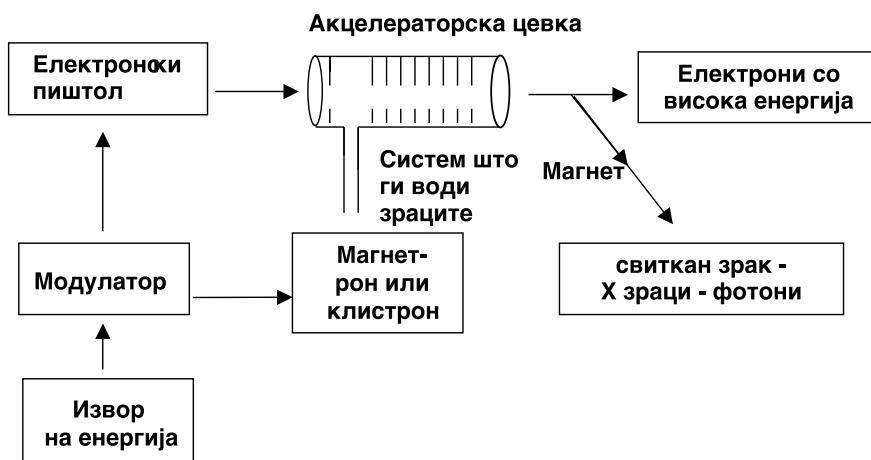
Благодарение на новата апаратура, радиотерапијата секојдневно бележи големи успеси, а тие го подобруваат процентот на излекување од малигните заболувања. Едно од епохалните откритија во радиотерапијата е конструкцијата на апаратот наречен линеарен акцелератор. Првиот линеарен акцелератор го направил Fry во Англија во 1946 год. Во 45 см долга акцелераторска туба можело на електроните да им се даде енергија од 0,5 MeV. Следната година Hansen во Stanford со 90 см долга цевка постигнува 1,7 MeV. Прв медицински линеарен акцелератор поставен е во Hammersmit болница во Лондон, во 1953 година. Со помош на магнетрон од 2 MW и акцелераторска цевка долга 3 метри, добиен е сноп од 8 MeV X-зраци, со брзина на дозата од 100 cGy/min. Денес најголеми производители на акцелератори се: Varian (Калифорнија), Siemens (Германија) и Philips (Холандија).

Линеарниот акцелератор, всушност, претставува забрзуваč на електрони. Тоа е машина која користи високо-фрекфентни електромагнетни бранови за да ги забрза електроните и да се добијат високо енергетски електронски зраци кои може веднаш да се користат за тераписки цели. Тие забрзани електрони можат да удрат на плочка - анода која е направена од метал (тунгстем) и да се создадат X-зраци со висока енергија. Акцелераторот се нарекува линеарен, бидејќи забрзувањето на електроните е линеарно за, разлика од бетатронот каде што има кружно забрзување на електроните (слика 4).



Слика 4. Линеарен акцелератор

Високоволтажните пулсации од модулаторот (примарен калем) се упатуваат кон магнетронот и симултано кон електронскиот пиштол (gun). Магнетронот е машина која продуцира микробранови кои се уфрлуваат во акцелаторската туба и служат за забрзување на електроните. Од пиштолот се инјектираат електрони со енергија од 50 до 100 KeV и се уфрлуваат во акцелаторската туба каде што, под дејство на микробрановите, се забрзуваат и како такви може да се користат во тераписки цели. Овие забрзани електрони под дејство на магнет за свртување може да удрат на волфрамова плоча и да се создадат X-зраци со висока енергија; принципот на работа на линеарниот акцелератор е прикажан на **шемата 1**.



Шема 1. Шематички приказ на принципот на работата на линеарен акцелератор

Има неколку видови линеарни акцелератори. Во радиотерапијата се користат акцелератори со патувачки стационарни електромагнетни бранови. Разликата меѓу овие два акцелератора е во дизајнот на акцелаторската структура. Исто така, акцелераторите се делат на :

1. нискоенергетски акцелератори,
2. високоенергетски акцелератори.

При нискоенергетските акцелератори акцелаторската туба е куса и електроните удираат директно на волфрамовата плоча и се создаваат нискоенергетски X-зраци или директно може да се користат како електрони со енергија не поголема од 6 MeV. Акцелераторите со висока енергија имаат многу долга акцелаторска туба и електроните при своето движење свртуваат од 90 - 270 степени, па при удирањето на волфрамот, се создаваат X-зраци со висока енергија. Но забрзаните електрони во долгата акцелаторска туба може, како такви, веднаш да се користат во тераписки цели и нивната висока енергија може да изнесува и до 42-50 MeV.

Микротрон. Кај овој апарат збир на електрони повеќе пати поминува низ иста акцелаторска цевка каде што, при секое поминување, им се зголемува енергијата за 0,5 MeV. Микротронот на шведската фабрика Scanditronics може да произведе фотони до 21 MeV, големина на полнија 37-42 см и електрони, со енергија од 2 до 22 MeV. Брзина на доза - од 50-300 cGy/min. Има микротрони каде што за водење на електроните се употребуваат и два магнета и се постигнува енергија до 50 MeV.

Акцелатори со протони. Јадрото на водородот или протон има маса 1835 пати поголема од електронот. Може да се забрзаат во циклотрони, синхроцилотрони или во големи линеарни акцелатори. Имаат исклучително тесен Braggov врв (длабинска распределба на апсорбирана доза го изразува својот максимум при крајот на патот). Првпат протоните се применети во радиотерапијата во 1955 година во Lawrence Berkley Laboratory, а во 1957 година во Uppsala. Во Медицинскиот центар во Лома Линда во Калифорнија во 1991 година изграден е посебен објект каде што се лекува со протони со енергија од 70 до 250 MeV. Радиотерапијата со протони се смета за перспективна, па поради тоа на повеќе места во светот се градат такви центри.

Апарати со неутрони. Неутрони може да се произведат ако со циклотрон се забрзаат јони на деутериум и се упатат на мета од берилиум. Кривата на длабинската распределба на апсорбираната доза од неутрони, слична е како кај X-зраците. Се користат за тумори богати со хипоксични ќелии. Примената на терапијата со неутрони е ограничена.

Апарати со мезони. При влегувањето во ткиво, мезоните (272 пати поголеми од електрон) ја губат енергијата линеарно и создаваат мезонски атом кој депонира голема енергија во околината и се создава уште поизразен врв од Bragg. Високата цена и малата брзина на дозата 0,2-1,0 cGy/min ја ограничува примената на мезоните.

Предности на зрачење со фотони (Х-зраци)

Со зголемувањето на енергијата, јонизирачкото зрачење продира подлабоко, а секундарното зрачење се насочува во правецот на централниот зрак. При конвенционалната рендген - терапија, максималната доза е на површината на кожата и затоа доаѓа до нејзино оштетување и појава на радиодерматити. При овој вид терапија, апсорпцијата на рендгенските зраци започнува од површината на кожата и постепено опаѓа во длабина, така што на 10 см туморската доза (ТД) изнесува 35% од влезната доза.

При терапија со Co-60 каде што продорноста на гама - зраците е 1,25 MeV, максималната доза е на 0,6 см, додека, пак, при зрачење со акцелатор со енергија на зраците од 16 MeV, таа е на 3 см, а со акцелатор од 42 MeV - на 6 см под зрачната површина. Овие факти ја демонстрираат најзначајната предност на фотонското зрачење и

покажуваат дека при услови кога се користат зраци со висока енергија, кожата престанува да биде пречка за реализације на потребната доза во туморското жариште, независно од неговата длабина. Поради тоа, овој вид терапија се применуваат кај тумори кои се длабоко лоцирани во организмот и тоа тумори на гениталии кај жена, тумори на мочниот меур, разни видови тумори во абдоменот и градниот кош и друго. Исто така, овој вид терапија се применува и кај тумори кои се лоцирани позади масивни коски (череп, граден кош, мала карлица и други).

ПРЕДНОСТИ НА ЕЛЕКТРОНОТЕРАПИЈАТА

Зрачењето со забрзани електрони со своите особини има предности над обичната рендген - терапија, а и над фотонското зрачење со висока енергија при зрачење на точно одредени локализирани тумори. При електронотерапијата дозата во зрачното поле е хомогена, со нејзино нагло опаѓање позади него. При овој вид терапија може да се добијат такви услови, односно да се одберат електрони со таква енергија, при што туморот да прими 100% доза, а позади него дозата да опадне за неколку mm на 10%. Така, при зрачење со забрзани електрони се добива најдобар сооднос меѓу туморската и интегралната доза. Во практиката најчесто се користат забрзани електрони, од 5-20 MeV, во зависност од длабината на која се наоѓа туморот. Овој вид терапија најчесто се применува при тумори на черепот, вратот, површината на градниот кош и други, всушност, таму каде што туморот е локализиран најмногу до 5 см длабина. При тумори лоцирани на голема површина на кожата на главата и вратот нема подобра алтернатива на лекување, освен примена на електрони. Електронотерапијата може да се користи во комбинација со фотоното зрачење при тумори при кои треба висок процент на доза на површината, а воедно треба да се сочуват структурите во длабина. После оперативен зафат (дисекција на вратот), како постоперативна ирадијација, подобро е да се примени електронотерапија, при што длабинските структури ќе примат минимална ирадијација, всушност, ќе се заштити 'рбетниот мозок. Најзначајно при терапијата со електрони е што во зависност од длабината на туморот, селективно се бара енергијата на електроните.

ЛИТЕРАТУРА

1. Absorbed dose determination in Photon and Electron Beams: International Atomic Energy Agency , Wien 1987.
2. Khan FM., - The physics of Radiation therapy (second edition) 1994.
3. Од пропагандниот материјал на фабриката "Varian".
4. Shamija M., Krajina Z., Purishich A., – Radioterapija, Zagreb, 1996.
5. Williams J.R., Thwaites D.I., – Radiotherapy Physucs in practice, Oxford, 1993.

БРАХИТЕРАПИЈА

Брахитерапијата е дел од зрачната терапија при која изворот на зрачењето (природен или вештачки радиоактивен изотоп) се поставува во некоја од природните телесни празнини и лумени или, пак, директно во туморот или во неговата непосредна близина.

Тераписката предност на брахитерапијата се должи на два фактора. Прво, можно е остварување на висока доза на ирадијација за многу кратко време. Обично 1000 до 2000 cGy се остваруваат за 24 часа, наместо за една до две недели како при конвенционалната телетерапија. Втората предност е во тоа што зрачната доза може прецизно да се фокусира или да се концентрира во самиот тумор со брз нејзин пад во однос на околните нормални структури како резултат на принципот за опаѓање на дозата со квадратот на растојанието.

Последните години повторно е зголемен интересот за примена на брахитерапијата, како резултат на откривањето на нови вештачки радиоактивни изотопи и усовршување на апаратурата за “afterloading” - техника со што се намалува озрачувањето на персоналот.

Современа техника и апаратура, со која денес се спроведува брахитерапијата, како интракавитарната, така и интерстициелната, е со т.н. “after loading” техника или “полнење отпосле”. Имено, имплантацијата на радиоактивните изотопи се спроведува така, што најпрво се поставуваат пластични катетери како нивни носачи, по што болните се поставуваат во специјално подгответи простории, а внесувањето на изворот во овие поставени носачи се врши автоматски со команда однадвор, така што персоналот кој работи е комплетно заштитен од непотребна ирадијација. (слика бр. 1).



Слика 1 Апарат за брахитерапија, Инструмент за радиотерапија и онкологија-Скопје

ВИДОВИ НА БРАХИТЕРАПИЈА

Според тоа каде се поставува изворот на зрачењето, брахитерапијата може да биде *инерстициелна, интракавитарна, интра-луминална, интраваскуларна* или остварена преку *поворшинска апликација-мулажа*. На ваков начин изворот на зрачењето се најдува во непосредна близина до туморот или, пак, во самиот тумор, со што се овозможува соодветен подобар тераписки ефект.

Според тоа дали внесениот извор на зрачење, по остварувањето на неговиот зрачен ефект, ќе се отстрани од организмот или, пак, не, брахитерапијата може да биде *перманентна и привремена*. Кај перманентната апликација внесениот радиоактивен изотоп по неговото ставање не се остранува: или заради ниската енергија која ја емитира, што е со ограничена пенетрантност во околните здрави ткива, или, пак, заради неговиот краток полуживот, бидејќи кратко време по внесувањето во организмот, тој ја губи својата активност или се исфрла преку телесните екскрети. Радиоактивни изотопи, кои најчесто се користат за перманентна апликација, се: радиоактивно злато 198 и радиоактивен јод 192. Привремена апликација подразбира употреба на извори во вид на радиоактивни жици или игли кои по остварувањето на потребната пресметана доза се отстрануваат од организмот. Со привремената апликација се овозможува подобра дозиметрија и контрола на дистрибуцијата на изворите.

Според брзината на дозата со која брахитерапијата се остварува, а според тоа и должината на потребното време за остварување на бараната зрачна доза таа се дели на брахитерапија со ниска брзина на дозата (0.4 Gy/h-2.0 Gy/h), брахитерапија со средна брзина на дозата (2.0 Gy/h-12.0 Gy/h), брахитерапија со висока брзина на дозата (>12.0Gy/h или 200cGy/min) и пулсна брахитерапија при која се користи иридиум 192 во текот на 10-30 минути со брзина на дозата од 1-3 Gy/h.

НАЈЧЕСТО УПОТРЕБУВАНИ РАДИОАКТИВНИ ИЗОТОПИ

Порано брахитерапијата се остварувала, главно, со радиум или радон. Денеска најчесто за брахитерапија се користат Cs 137, Ir 192, Au 198 и I 125.

Цезиум (Cs137)-Ефективната енергија од неговиот радиоактивен распад е 0.6 MeV-а, полуживотот е 30 години, се користи во вид на туби и игли за интракавитарна терапија на гинеколошките тумори.

Кобалит (Соб0)-Ефективната енергија е 1.25 MeV-а, полуживотот е 5.3 години, го има во вид на плочки и туби, а се користи како извор со висока активност за многу тумори со афтер лодинг техниката.

Ири9ум (Ir192)-Ефективната енергија е 0.38 MeV-а, полуживотот е 74 дена, го има во вид на жици, зрна и ленти, како привремен извор кај тумори на дојка, мозок, простата и др.

Злато (Au 198)-Ефективната енергија е 0.42 MeV-а, полуживотот е 2.7 дена, а се користи во вид на зрна како перманентен извор кај карцином на простата.

Јод (I125)-Ефективната енергија при радиоактивниот распад е 0.035 MeV-а, полуживотот изнесува 60 дена, во вид на зрна се користи како перманентен извор кај простата и како привремен извор - кај тумори на мозокот, додека во вид на плочки се користи како привремен извор кај очен меланом.

Паладиум (Pd103)-Паладиумовите зрна се достапни во брахитерапијата од неодамна. Клиничката апликација е слична со онаа на радиоактивниот јод. Полуживотот е пократок (17 дена) и обезбедува подобар биолошки ефект при перманентната апликација, бидејќи дозата се остварува за пократко време.

ИНТЕРСТИЦИЕЛНА БРАХИТЕРАПИЈА

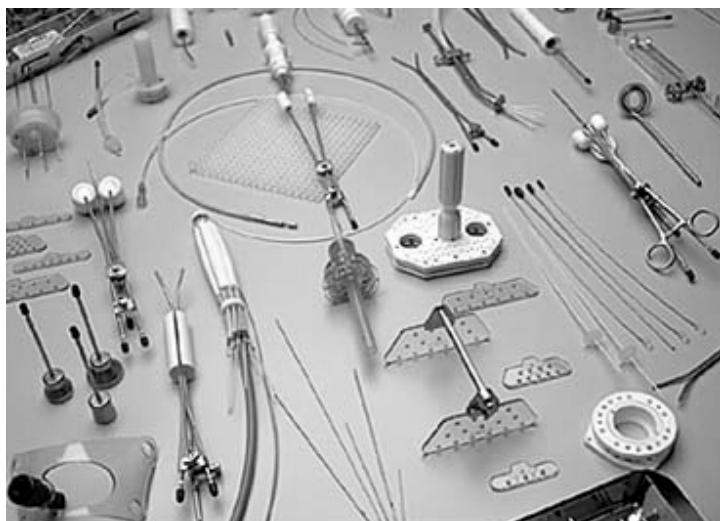
При инерстициелната брахитерапија радиоактивните извори се произведуваат во вид на игли, жици или зрна и подразбира внесување на радиоактивниот изотоп директно во туморот. Во вид на зрна најчесто се внесува радиоактивно злато или јод, и тоа како перманентна апликација, односно внесениот радиоактивен изотоп по неговото ставање не се остраницува или заради ниската енергија која ја емитира, што е со ограничена пенетрантност во ткивата, или, пак, заради неговиот краток полуживот, бидејќи кратко време по внесувањето во организмот, тој ја губи својата активност или се исфрла преку телесните екскрети. Исто така, во интерстицијалната брахитерапија се користат и привремени извори во вид на радиоактивни жици или игли кои, по остварувањето на потребната пресметана доза се отстрануваат.

Интерстициелната брахитерапија често се користи во терапијата на туморите на мозокот, главата и вратот, дојката, простатата и мочниот меур. Најчесто имплантацијата се комбинира со перкутаната телетерапија и со неа се остварува дополнителна висока доза на остатокот од туморот. Исто како и интракавитарната терапија, и интерстициелната брахитерапија понекогаш може да се примени кај рекурентната болест, кога со претходната терапија толеранцијата на околните ткива е исцрпена.

ИНТРАКАВИТАРНА БРАХИТЕРАПИЈА

При интракавитарната брахитерапија изворот на зрачење се поставува во некоја од природните телесни празнини и тој се наоѓа

непосредно до туморот или во самиот тумор. Интракавитарната брахитерапија е можна во која било достапна телесна празнина, како што се: утерус, вагина, цервикс, ректум, мочен меур. Најчесто се применува во лекувањето на гинеколошките тумори, како што се: цервикалниот и ендометријалниот канцер. Притоа се користат апликатори кои најчесто го држат изворот во фиксна конфигурација и се состојат од тандем и овоиди или прстен (слика бр. 2). Овоидите се со различни дијаметри и заштити за ректумот и мочниот меур, а тандемот е со различен степен на закривеност, во зависност од конфигурацијата на утерусот. Интракавитарната брахитерапија најчесто се комбинира со перкутаната телетерапија и се користи за остварување на дополнителна доза на волуменот со масивна зафатеност од туморот. Со примената на интракавитарната терапија, како дополнителна кај туморите во карлицата, можно е аплицирање на висока доза на туморот со истовремена апликација на мала доза на ректумот и мочниот меур, коишто се критични органи во оваа регија.



Слика 2 Апликатори за брахитерапија

ИНТРАЛУМИНАЛНА БРАХИТЕРАПИЈА

Интрапулмонарната брахитерапија подразбира апликација на радиактивниот извор во малите телесни лумени, како што се: хранопровод, бронх, трахеја, билијарниот дуктус. За таа цел се користат обични пластични катетери или, пак, специјални апликатори преку кои се внесува и центрира радиактивниот извор. Во последно време интрапулмонарната радиотерапија сè почесто се користи за зрачење на опструктивни тумори сместени во бронх или во езофагус. Овој третман има особена предност

кај рекурентните (повторувачки) тумори кај кои претходно веќе е остварена комплетна перкутана ирадијација и за кои нема толеранција за дополнителна телерадиотерапија. Кај нив е можна палијативна интрапулмонарна радиотерапија со прецизно фокусирање на дополнителната доза на опструктивната промена, со што се овозможува значително подобрување на квалитетот на животот кај пациентите кај кои, во спротивно, ќе дојде до задушување или до комплетна опструкција на езофагусот.

Ендоскуларната интрапулмонарна брахитерапија е нова тераписка метода, како дел од интрапулмонарната терапија, и подразбира апликација на радиоактивниот извор во артериите, со што се спречува нивната рестеноза.

ПОВРШИНСКА МУЛАЖНА БРАХИТЕРАПИЈА

Мулажната терапија се остварува така, што се подготвуваат специјални пластични форми, најчесто со дебелина од 1 см, што одговараат на површината што треба да се зрачи. На површината од овие пластични апликатори се поставуваат изворите на зрачењето, распоредени на начин кој ќе одговора за оптимална терапија на соодветната промена. Најчесто се применува за лекување на меланом, локализиран меѓу прстите, позади увото, тумори на торакалниот сид и др.

ПЛАНИРАЊЕ НА РАДИОТЕРАПИЈАТА

Практичното спроведување на радиотерапијата во лекувањето на онколошките болни вклучува една цела низа активности за кои што, повеќе би можело да се рече дека се конкурентни, отколку последователни. Целта на сите овие активности е да се спроведе радиотерапијата така што ќе се оствари максимално потребната доза на туморот, а околните здрави ткива и органи ќе примат минимално можна доза. Активностите на радиациониот онколог и неговите соработници, што се вклучени во спроведувањето на зрачниот третман, грубо би можеле да се поделат во следниве неколку етапи:

- 1) Консултација,
- 2) Дефинирање и локализирање на зрачниот волумен,
- 3) Планирање на радиотерапијата,
- 4) Верификација на планот за терапија,
- 5) Конструирање на направи за модификација на зрачниот сноп и
- 6) Третман.

1.КОНСУЛТАЦИЈА

Спроведувањето на ирадијацијата во тераписки цели е постепен процес кој започнува со консултација. Радиациониот онколог би требало самостојно да го прегледа пациентот, да ја потврди неговата патохистолошка дијагноза, да го потврди стадиумот на болеста и да утврди дали се потребни или пожелни евентуални дополнителни дијагностички процедури за соодветно спроведување на зрачната терапија. Врз основа на вака спроведената евалуација на болниот, радиациониот онколог би требало да утврди дали радиотерапијата ќе се спроведува со палијативна или со куративна цел. Најдобро е, доколку одлуката за модалитетите на терапија и евентуалната нивна комбинација во лекувањето на болниот, да се донесе во рамките на конзилиум којшто се состои од лекари специјалисти чија специјалност е соодветниот проблем.

2.ДЕФИНИРАЊЕ И ЛОКАЛИЗИРАЊЕ НА ЗРАЧНИОТ ВОЛУМЕН

Откако ќе се потврди дека радиотерапијата е соодветниот тераписки модалитет за определен пациент, следниот чекор е дефинирање и локализирање на зрачниот волумен. Всушност, во оваа фаза се одредува големината и формата на туморот, положбата и димензиите на нормалните органи околу туморот, како и контурите на телото на болниот. Оваа фаза започнува со внимателна клиничка евалуација, доколку е можно палпација на туморот и критична интерпретација на резултатите од направените претходни испитувања. Доколку е потребно, радиаци-

ониот онколог назначува и дополнителни испитувања, со цел да обезбедат дополнителни информации за локализацијата на туморот и за неговата проширеност. За туморите што се локализирани на површината на телото како што се карциномите на кожата, на усната и слично одредувањето на зрачниот волумен е едноставно, бидејќи и промената е видлива. Дијагностичките процедури што се: користат за дефинирање и локализација на зрачниот волумен, покрај клиничкиот преглед, се:

1. *Ендоскопските дијагностички испитувања*, како што се: ендоскопските испитувања на респираторниот тракт (епифарингоскопија, ларингоскопија, бронхоскопија), ендоскопските испитувања на гастро-интестиналниот тракт (езофагоскопија, гастроскопија, колоноскопија, ректоскопија), ендоскопски испитувања на уринарниот тракт (цистоскопија) и др;

2. *Рентгенолошки дијагностички процедури*, вклучувајќи ги и контрастните рдг испитувања;

3. *ЕхоТомографија* која е едноставна и евтина метода со која особено добро се спроведува евалуација на абдоменот (хепар,lien, бубрези, простата, лимфни јазли), а во последно време и на органите на градниот кош, а со вагиналното ехо и на гинеколошките органи;

3. *Компјутеризирана томографија (КТ)* која е особено егзактна метода со која е можна визуелизација на туморот како и неговиот сооднос со околните ткива и структури. КТ е метода која денеска се користи во планирањето на радиотерапијата во сите современи радиотераписки центри со или без контраст;

4. *Нуклеарна магнетна резонанца (НМР)* и

5. *Позитрон - емисиона топографија (ПЕТ)*.

Последниве две дијагностички процедури се вклучени во планирањето на радиотерапијата во последниве години и не се применуваат рутински. Веројатно е дека со нив би можело уште поевзактно да се утврди зрачниот волумен, со што ќе се овозможи остварување на повисока доза на туморот со мала доза на околните здрави структури.

Планирањето на радиотерапијата (зрачниот волумен) бара блиска соработка меѓу радиотерапевтот, физичарот и радиолошкиот техничар, со што се обезбедува максимално сигурна зрачна терапија. Плановите за третман се прават на напречен пресек, па според тоа, за таа рамнина се неопходни физички податоци со цел да се локализира зрачниот волумен. Планирањето на зрачниот волумен би можело да се подели на конвенционално планирање и планирање со компјутеризирана томографија.

Конвенционалното планирање е метода на планирање при која локализацијата на туморот се врши со помош на рендгенграфија во АП и профил, честопати и со примена на контрастни средства со кои всушност се означуваат контурите на туморот. За планирањето на радиотерапијата потребно е да се добијат контурите на болниот во трансверзален пресек, кој е во центарот на зрачниот волумен, и на овој пресек, кој се пренесува на хартија, се пренесуваат и податоците за големината на туморот, како и анатомските податоци за околните ткива и органи. Контурите на телото порано се земале или со помош на оловна жица, или со помош на направа што се состои од лост со подвижни прачки со кои се допира површината на кожата во одредениот пресек, а нешто посовремен апарат е оној кој користи еден дел со кој се минува по површината на телото на одредено ниво, а е поврзан со пишувач кој на хартија директно ја оцртува контурата на телото. Денеска контурите на телото се земаат со помош на КТ, и, податоците добиени вака, се пренесуваат во компјутерот за планирање на радиотерапијата. Доколку контурите на телото се земаат со претходно споменатите застарени методи со помош на рендгенграфијата и добиените контури на телото, со просто тројно правило се пресметува вистинската големина на туморот и неговата вистинска локализација. Всушност, со оваа конвенционална метода на планирање на зрачниот третман во повеќето случаи туморот сам по себе не се визуелизира, и таа всушност претставува индиректна метода со којашто се одредува зрачниот волумен.

Планирање со компјутеризирана томографија

Со откривањето на компјутеризираната томографија во доцните седумдесетти години, всушност, се обезбеди метода со која може да се добијат бараните информации за планирање на радиотерапијата сигурно и многу брзо во напречни пресеци, што е идеално за нејзиното планирање. Во повеќе случаи можна е визуелизација на примарниот тумор и неговата проширеност во околината, како и визуелизација и прецизна локализација на сензитивните органи како што се бубрезите, белите дробови и 'рбетниот мозок, со истовремено брзо одредување на контурите на пациентот. Многубројните КТ-пресеци овозможуваат одредување на локализацијата на туморот по целата негова должина, а со помош на коронарната и сагиталната реконструкција, можно е попрецизно одредување на проширеноста на туморот.

Компјутетизираната томографија, што се прави со цел да се примени во планирањето на радиотерапијата, би требало да се спроведе под услови што се идентични со оние под коишто ќе се спроведе радиотерапискиот третман. Најнапред масата на скенерот треба да биде рамна, бидејќи конкавен стол може да влијае на правилното одредување на контурите на телото и на позицијата на внатрешните органи. Широк отвор на апаратот овозможува комплетно прикажување на контурите на

телото, особено кај угоените болни. За означување на положбата на болните лонгитудинално се применува ласер со цел да се превенира латералната ротација, особено на карлицата. Положбата на секој пациент за скенирање е диктирана од последователниот аранжман на полињата што ќе се применат при терапијата и неопходно е да се регистрираат детали, како што се: положбата на држачот за главата, положбата на рацете, со цел таа идентично да се репродуцира. Важно е болниот да не се движи во текот на испитувањето, затоа што на тој начин информациите добиено со КТ може да се поврзат со референтните точки на кожата. Перманентна тетоважа, одбележана со бариумова паста за КТ се користи за координација на податоците од КТ со местештето на болните.

Недостаоци на планирањето со КТ:

- 1) интерпретација на КТ - податоците,
- 2) неможност за прикажување на микрометастазите,
- 3) несоодветна големина на отворот,
- 4) несоодветна можност за вртење на цевката,
- 5) репродуцибилност.

Дел од овие слабости се значително надминати во непосредно изминатиот период со осовременување на радиотераписката апаратура и воведување во конвенционална употреба на КТ симулаторите како поединечни машини или, пак, со надоградба на конвенционалните симулатори со т.н. КТ - опција.

Во препораките на ICRU (The International Commission on Radiation Units and Measurements) за подготвување на извештаи за терапијата со фотони се разлкуваат неколку различни зрачни волуеми, и тоа: *брuto(вкујен) туморски волумен (Gross Tumour Volume-GTV)*, *клинички зрачен волумен (Clinical Target Volume-CTV)* и *планиран зрачен волумен (Planning Target Volume-PTV)*.

Бруто(вкујен) туморски волумен (Gross Tumour Volume-GTV) го вклучува прикажаниот тумор.

Клинички зрачен волумен (Clinical Target Volume-CTV) го вклучува прикажаниот тумор (доколку е присутен), како и околниот волумен во кој се претпоставува дека туморот е присутен супклинички (на пример работ околу GTV или пак регионалните лимфни јазли кај No - стадиум, за кои се смета дека им е потребен третман). Според тоа CTV е чисто анатомско-клинички концепт.

Планирани зрачен волумен (Planning Target Volume-PTV) се состои од CTV и дополнителен раб со цел да се земат предвид варијациите во големината, формата и позицијата во однос со зрачниот сноп(ови). Според тоа, PTV е геометриски концепт кој се користи за да се обезбеди сигурност

дека CTV ќе ја прими пропишаната доза и тој се дефинира во однос на фиксна точка на пациентот.

Се разликуваат уште и поимите *трећиран волумен* (*Treated volume*) и *ирадиран волумен* (*Irradiated volume*).

Трећиран волумен е оној волумен на кој се остварува доза за која се смета дека е важна за локалната туморска контрола (излекување).

Ирадиран волумен е волуменот на кој се остварува доза за која се смета дека е важна за толеранцијата на нормалните ткива (различна од онаа посебно означена за ризичните органи, односно органите што се со мала доза на толеранција, а што неизбежно се вклучени во зрачниот волумен).

Отако ќе се дефинира и локализира зрачниот волумен, активноста продолжува на радиотерапискиот симулатор (слика бр. 3). При конвенционалното планирање симулаторот со кој се планира терапијата, е класичен рендгенски апарат со стол којшто ги има истите карактеристики како столот на апаратот (акцелератор или кобалт) на кој ќе се спроведува понатаму зрачењето, бидејќи само на таков начин можна е идентична репродукција на условите под кои се планира терапијата на терапискиот стол, со што се обезбедува егзактност во терапијата.



Слика 3, Симулатор
Институција за радиотерапија и онкологија - Скопје

При планирањето на радиотерапијата со КТ можна е примена и на КТ - симулатор, или КТ - опција приклучена на конвенционалниот симулатор. КТ - симулаторот има предност со тоа што овозможува локализација на пациентот во третманската положба без ограничувањето од апертурата на дијагностичкиот КТ- апарат; овозможува сигурно одредување на контурите на телото, како и локализација на нормалните структури, како што се, на пр. белите дробови. Со него исто така може да се добијат податоци за електронските густини што може да се искористат за корекција на дистрибуцијата на дозата кај ткивната нехомогеност.

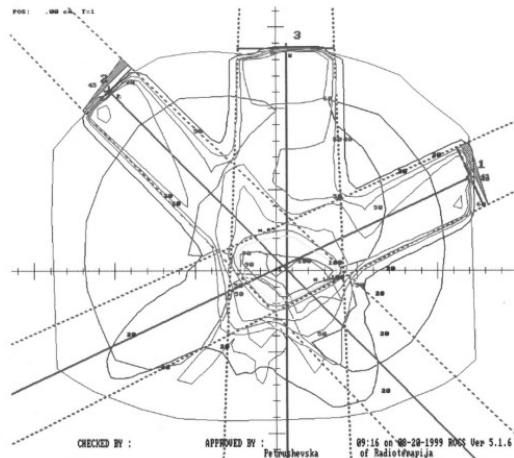
Врз основа на сите овие испитувања, конечно се определува зрачниот волумен, односно волуменот кој треба да биде вклучен во зрачните полиња.

На симулаторот, лекарот заедно со радијациониот физичар и рендгенолошкиот техничар, прават комбинации со кои го локализираат зрачниот волумен, утврдувајќи ја оптималната положба на болниот за време на третманот и започнуваат со креирање на формата, големината и правецот на третманските полиња со кои максимално добро ќе се покрие бараниот зрачен волумен. За правилно спроведување на оваа процедура, неопходно е внимателно локализирање и одредување на димензиите и формата на туморот, како и анатомската позиција на ткивата и органите кои може да бидат лимитирачки фактор за остварување на повисока доза.

3. ПЛАНИРАЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА

Планирањето на терапијата е следната етапа во која, врз база на податоците за големината и формата на туморот, локализацијата на околните здрави ткива и контурите на телото добиени со претходната процедура, радијациониот физичар конструира неколку компјутерски симулации за зрачната терапија. Се прави, всушност, комбинација на влезните зрачни полиња (едно, две или повеќе), аголот на влезното поле во однос на површината на телото, се врши избор на енергијата и видот на јонизирачките зраци што ќе се применат, се утврдува дали се потребни клинести филтри, блокови за заштита, ткивни компензатори или некои други модификатори на зрачниот сноп. Физичарот ги анализира сите можни комбинации и ја избира онаа со која се постигнува најдобра дистрибуција на дозата во туморот, со заштита на околните осетливи здрави ткива и органи. При планирањето дозата се оптимизира на 100% на туморот и во однос на оваа стопостотна доза пресметана на туморот се одредува дозата на останатите делови од зрачниот волумен (слика бр. 4).

Радиотерапијата, според тоа каков е односот на изворот на зрачењето во однос на телото, се дели на телетерапија и киритерапија. При телетерапијата, изворот на зрачењето се наоѓа на определено растојание од површината на кожата, а при кири - терапијата изворот на

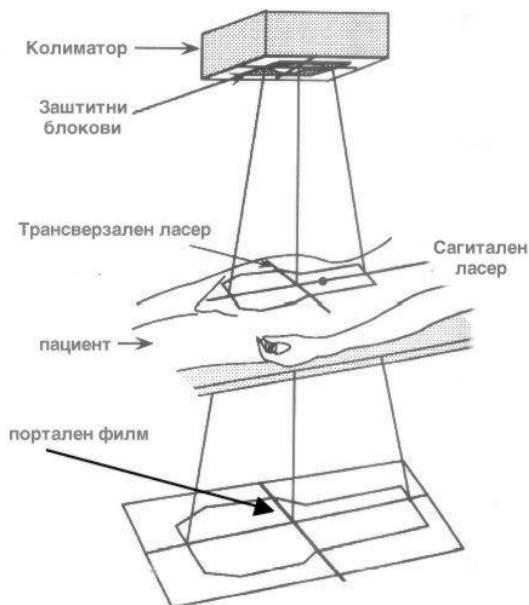


Слика 4. Планирање на зрачен тераптман на рак на хранојироводот

зрачењето е сместен во самиот тумор или во некоја од телесните празнини. При планирањето на телетерапијата најпрво се избира бројот на зрачните полиња и аголот под кој тие се во однос на површината на телото, со цел максимално добро да се покрие бараниот зрачен волумен. При зрачење на површински промени, обично, се применува едно зрачно поле со тоа што евентуално е можна комбинација на неколку различни енергии или видови јонизирачки зраци (електрони, кобалт). При зрачењето на длабоко сместени тумори во градниот кош или абдоменот, обично, се планираат две или повеќе влезни полиња, а се избираат јонизирачки зраци со поголема продорност како што се X-зраците произведени во акселератор. При зрачење на туморите на главата, заради закривеност на влезната површина, а со цел да се постигне хомогена дистрибуција на дозата во зрачниот волумен, се користат клинести филтри. При зрачење на дојката се користат тангенцијални полиња и со зрачењето се остварува висока доза на дојката, а белите дробови остануваат заштитени. Во одредени случаи се применува и т.н. динамична радиотерапија, при која главата на радиотерапискиот апарат се ротира околу пациентот, обезбедувајќи соодветна доза на туморот, а истовремено виталните нормални структури остануваат заштитени.

4.ВЕРИФИКАЦИЈА НА ПЛАНОТ ЗА ТЕРАПИЈА

Отака ќе се избере најдобрата испланирана компјутерска опција за радиотерапијата, се минува на оваа етапа. Верификацијата на планот, всушност, претставува рендгенграфија на која се прикажува зрачното поле. Оваа фаза бара уште една дополнителна процедура на симулаторот кадешто се прави квалитетен верификацион филм (рдг графија) со



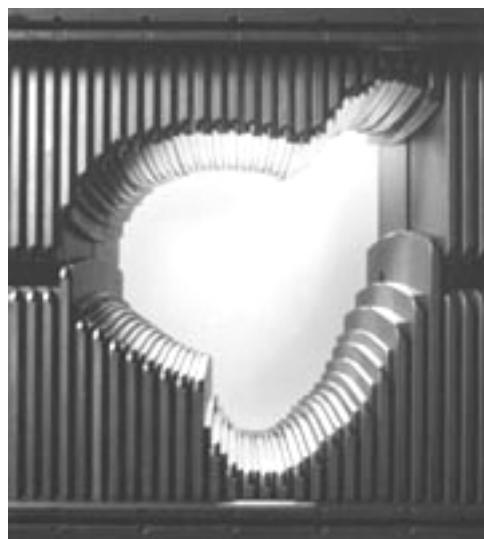
Слика 5. Верификација на јланот

дијагностички карактеристики (слика бр.5). Алтернативно, наместо правењето рдг на симулаторот, можно е правење на рдг на самиот тераписки апарат за поедноставните планови, меѓутоа овие рендгенографии не се со истиот квалитет како оние направени на симулаторот. Во рамките на современите мрежно, компјутерски поврзани радиотераписки системи, наместо правењето на класичните рендгенографии, можна е верификација и визуелизација на зрачните полиња во реално време на компјутерските монитори. Верификацијата на третманот е можна и со поставување на радијациони дозиметри на пациентот во текот на третманот или, пак, со мерење на дозата со дозиметри на фантом со што може точно да се измери колкава ќе биде дозата на туморот и на околните здрави ткива. Фантомот може да биде едноставен воден фантом или, пак, да се состои од комплексни синтетски материји што го еmitираат човековото тело.

5.КОНСТРУКЦИЈА НА НАПРАВИ ЗА МОДИФИКАЦИЈА НА ЗРАЧНИОТ ТРЕТМАН

Доколку планот за радиотерапија вклучува ткивни компензатори или клинести филтри за компензација на разликите во дебелината на ткивата или во нивната густина тие се вклучуваат во зрачниот третман во оваа фаза. Доколку, пак, се потребни заштитни блокови, тие се цртаат од страна на лекарот на верификациониот филм и потоа се прават од искусен техничар за таа работа.

Со конструирањето на мулти-лиф колиматорите во современите акцелератори (слика бр. 6), нема потреба од изготвување на заштитни блокови бидејќи соодветната заштита се остварува преку креирање на полето со мулти-лиф колиматорот, кој всушност овозможува креирање на најразлични форми на зрачното поле според потребата од зрачниот волумен.



Слика 6. Multileaf колиматор

6.ТРЕТМАН

Завршната фаза е третманот кој треба да се спроведува многу внимателно со репродукција на се она што е зацртано при планирањето на третманот. При куративната терапија, особено кога зрачните полиња се мали или тешки за репродукција потребно е верификацијоната процедура да се спроведува почесто.

РЕАКЦИИ ОД ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА

Јонизирачките зраци предизвикуваат јонизација минувајќи низ живата материја, која ја апсорбира нивната енергија. Јонизирачките зраци се судираат со атомската структура на материјата и доведуваат до нарушување на биолошката функција на клетката. Јачината на биолошкиот ефект на зрачење зависи од дозата и од видот на зраците т.е. од енергијата која се ресорбира.

При лекување на малигните заболувања со радиотерапија, со применетата доза се постигнува саканиот тераписки ефект. Главниот услов при планирање на радиотерапијата е туморот да добие максимално дозволена доза, а притоа здравите околни ткива да не бидат оштетени. За таа цел се користат повеќе извори на јонизирачка терапија. Во зависност од локализација на туморот, може да се користат X - зраци од класичен рендген апарат, γ - зраци од Co^{60} , X- зраци и електрони од линеарен акселератор, неутрони, протони. Во светот, но и кај нас, постојат апарати со кои може да се постигне висока доза на површината на телото, а во длабочината дозата нагло да опадне, со што се заштитува длабочината. Кога туморот е длабоко локализиран, се користи сноп со кој површините слоеви се поштедени, а дозата е концентрирана во длабина. Со овие апарати се постигнува максимална туморска доза, а што помала волумна (интегрална) доза.

Како резултат на апсорбираните фотони, во органите и ткивата се појавуваат разни промени кои имаат заедничко име **зрачни или јонизирачки реакции**. Тие може да бидат: реверзилни и иреверзилни односно локални и општи. Локалните се јавуваат на кожата која е вклучена во зрачниот сноп, односно во зрачното поле - радиодерматитис, а општите се на целиот организам, и се познати под името радиациона болест.

I. ЛОКАЛНИ ЈОНИЗАНТНИ РЕАКЦИИ

- 1 - промени на кожата,
- 2 - промени во ткивата (внатрешни органи).

1. ПРОМЕНИ НА КОЖАТА

Промените на кожата може да се поделат на :

- a) рани или акутни промени,
- b) доцни или хронични промени.

Кожните реакции во тек на зрачната терапија настануваат како резултат на времена редукција на пролиферативните клетки кои преку

диференцијација овозможуваат формирање и одржување на епидермалниот слој на кожата.

Јачината на овие промени зависи од неколку фактори:

- 1) локализација на туморот,
- 2) зрачен волумен,
- 3) тип на радиациона техника,
- 4) енергија на зрачење,
- 5) тотална доза,
- 6) доза по фракција.

Во радиотерапијата секогаш треба да се мисли на доза-времеволумен. Некои од промените, како: еритем, пигментација, сува десквамација се реверзабилни, но секогаш треба да се има на ум (памет) дека кожата никогаш потполно не заздравува од последиците на зрачење.

Кожните реакции се поизразени, ако истовремено се применува и цитостатска терапија.

Најсензитивни места на зрачна терапија се: ингвинумот, перинеумот, бутот, аксилата, дојката, како резултат на локална топлина, влажност, триење меѓу две кожни промени, но ова се и делови кои не се изложуваат на дејство на сончевите зраци.

Ефективната доза која е применета на кожата во зрачното поле е детерминирана со бројот на зрачните полиња, применетата техника како и енергијата на зрачната терапија.

Високоенергетските X - зраци прават помали оштетувања од електроните, поради нивниот specific skin – sparing effect.

На кожните реакции влијае тоталната доза и дневната доза. Доколку тоталната доза е поголема, и кожните реакции се поизразени, (таб.1).

Таб. 1. Реакции на кожата по зрачна терапија

Тотална доза (2 Gy дневно)	кожни реакции
< 30 Gy	нема видливи реакции
>30 - 40 Gy	црвенило
> 45 - 50 Gy	сува десквамација
> 60 Gy	влажна епидермиолиза

Вкупниот број кожни клетки, кој е оштетен од зрачната терапија е правопропорционален со големината на дневната доза, така што најголем број на кожните реакции може да настанат по 30 Gy. Со конвенционалната радиотерапија (50 Gy во текот на 5 недели) кожните

реакции се манифестираат на крај од четвртата недела, а се многу поизразени во текот на последната недела и една недела по завршување на зрачната терапија. При краткотрајна палијација (30 Gy за две недели) кожните реакции настануваат неколку дена по завршување на зрачната терапија.

A) РАНИ - АКУТНИ ПРОМЕНИ НА КОЖАТА

Radiodermatitis acuta настанува во текот на првите 24 часа од почетокот на зрачната терапија, но може да настане и побрзо при примена на еднократна голема зрачна доза (300 cGy), но и оној кој се добива во текот на зрачната терапија и после нејзиното завршување.

Кај дерматитисот, што настанува после еднократна голема доза, не може да се разликуваат стадиуми, бидејќи многу брзо поминуваат еден во друг. Тој настанува како резултат на конгестија на дермалните капилари, додека кај фракционираната доза може да се дефинираат 3 стадиуми на кожни реакции: јонизирачки реакции од прв, втор и трет степен.

Јонизирачка реакција од прв степен е **еритем** кој, во зависност од големината на дозата поминува во сува десквамација - „лупење на клетки“, влажна десквамација, пигментација или при многу високи дози поминува во ексудативни или ерозивни промени кои претставуваат втор степен на јонизирачка реакција - radiodermatitis bulosa.

Radiodermatitis bullous се јавува после еднократна голема доза (1000 - 1200 cGy). Преодот од еритем во radiodermatitis exudativa станува многу брзо, понекогаш и за 24 часа. Кожата е отечена, се развива епитеолиза, се појавуваат мали меурчиња кои брзо прскаат и се добива оголена површина која сецернира и се јавува болка. Ако зрачното поле е во косматиот дел, се јавува привремена или трајна алопеција, (слика 1).



Слика 1. Radiодерматитис од II grado

Radiodermatitis ulcerosa (јонизантна реакција од III степен) настапува по еднократна голема доза која е поголема од толерантната или фракционираната доза кога ексудативниот радиодерматит поминува во длабока улцерација до некроза на ткивата. На овој радиодерматит, кој настапува по еднократно зрачење, му претходи еритем кој се гледа по 24-48 часа од зрачењето, кој потоа станува ливиден, со оток на кожата, кој е сигурен знак за некроза. На почетокот се јавува ексудативен радиодерматит кој се јавува 3-5 дена, потоа епидермисот побледува, се разголуваат подлабоките ткива кои се со ливидна боја и влажни. Неосетно ерозијата поминува во улцерација која се продлабочува и проширува додека не ги достигне границите на зрачното поле. Понекогаш може да се појави демаркација. По отпаѓањето на некротичните маси, се образува улцерација со мазни и заоблени рабови, а на дното постојат гранулации. Секрецијата е скудна, серопурулентна. Оваа улцерација не создава болки, но ако се зафатени коските и нервите, тогаш болките се неподносливи. Некрозата не ја зафаќа само кожата, туку и поткожното ткиво, масното ткиво, фасциите и мускулите. Еволуцијата е со години, тие тешко зараснуваат. Само некрозите кои се површни и кои се до субкутисот, зараснуваат.

Цикатриксите после radiodermatitis ulcerosa се груби, хипертрофични и слични со келоид, осетливи се на трауми.

Б) ДОЦНИ - ХРОНИЧНИ ПРОМЕНИ НА КОЖАТА

Radiodermatitis chronica - Овде спаѓаат промени кои настанале после јонизантни реакции од II и III степен. Овие промени се :

- атрофија на кожата,
- пигментација,
- телеангиектазии,
- хиперкератози,
- алопеција,
- уништување на лојни и потни жлезди.

Атрофија - Се јавува кај јонизантни реакции (radiodermatitis bullous и ulcerosa), по 12 - 18 месеци од зрачната терапија. Кожата во зрачното поле е мазна, сува, лесно наборана, полуупрозирна и тенка. Понекогаш атрофичната кожа може да биде фиксирана за склеротично променетото подкожно ткиво и да личи на склеродермија.

Пигментација - Под дејство на UV и X- зраците на кожата, меланобластите се поттикнати на зголемена продукција на меланин. Се активира тирозиназата која го претвора тирозинот во меланин. Со клеточно делење меланинот патува во горните слоеви на кожата и таа станува потемна. Оваа засилена пигментација, обично, претставува придружен феномен на ирадијацијата. Пигментот се губи после 4-6 месеци

од зрачната терапија, но ако радиодерматитот бил интензивен, пигментот може да остане трајно, но има случаи со депигментација или акромија (кога веќе зрачената кожа е неспособна за создавање пигмент).

Телеангиектазии. - Се јавуваат по радиодерматит од I, II и III степен, 3-4 месеци од зрачната терапија со најголем интензитет по една година. Тие имаат изглед на фина мрежа од проширени крвни садови (капилари) придружени со атрофија на кожата а понекогаш и со пигментација. Телеангиектазиите се иреверзибилни.

Алопеција. - Се појавува после јонизантни реакции од II и III степен (radiodermatitis bullosa и ulcerosa). Алопецијата може да биде привремена или трајна. Алопеција која перзистира повеќе од 6 месеци може да се смета за иреверзибилна. Фоликулите на влакната се модифициран епидермис. Стеблото на влакното настапува со процес кој е сличен со создавањето на рожниот слој на епидермот. Помали дози на зрачење ќе придонесат да се намали растот на влакното, додека поголеми дози ќе предизвикаат алопеција. После еднократна доза од 500 cГу на фоликулот на влакното, доаѓа до прекинување на митотската активност на герминативните клетки на фоликулот. Набрзо по ова се одвојува коренот на влакното од папилата, а по три недели стеблото на влакното се одвојува од вратот, и влакното паѓа. Понекогаш во предел на зрачното поле може да се појават ланугинозни влакна, но никогаш не созреваат во нормални влакна. После алопецијата косата може повторно да никне, но никогаш не е со ист квалитет.

Ноктите стануваат ранливи, кршливи, бавно растат, се јавуваат хоризонтални и вертикални бразди, а може и да отпаднат.

Кожата после хроничниот радиодерматит е сува, крута, нееластична, бидејќи се оштетени лојните и потните жлезди. Сувата кожа овозможува појава на фисури, а ова отвора пат за инфекција, а може да настане и некроза на кожата. По јонизантна реакција од II степен (radiodermatitis bullosa) во 85 % потните жлезди се уништени.

ТЕРАПИЈА НА КОЖНИТЕ РЕАКЦИИ (RADIODERMATITIS)

Во текот и по завршување на зрачната терапија доаѓа до оштетување на кожата од различен степен. Невозможно е при зрачната терапија да се избегнат сите кожни реакции. Со примена на правилна доза-време-волумен може да се намалат овие кожни реакции. Терапијата на кожните реакции започнува пред и по зрачната терапија. Важна е превенцијата. Во текот и по зрачната терапија кожата треба да се штити од физички надразнувања - да се избегне се она што врши стегање,

компресија односно да не се носат каиши, (ремени), корсети, градници, тесна облека (таб. 2).

Да се избегнуваат средства кои може да извршат надразнување на кожата. Да не се користи парфимиран сапун за миење, алкохол, јод ; да се избегнува бричење, депилирање, дезодоранси во зрачениот дел, односно да се избегнува механичко, термичко и хемиско надразнување на кожата со кое се одложува нејзината санација. Со добра хигиена на кожата може да се спречат инфекции. Ако настане влажна десквамација кожата е добра подлога за развој на стрептококи, стафилококи и др. бактерии кои предизвикуваат инфекција, гноење, а со тоа епителизацијата е продолжена, а понекогаш може да бидат причина и за козметички дефекти. Кожните реакции често зараснуваат спонтано и комплетно за три до четири недели од завршување на зрачната терапија.

Таб. 2. Нега на кожата по зрачна терапија

1. Сува десквамација :

- Во текот на првата недела да се избегнуваат повреди, триење или притисок, да не се користат дезодоранси, make up, aftershave. Да се користат влажни лосиони.
- Три месеци по зрачната терапија кожата да се штити од ветер, студ, директни сончеви зраци (да се користи заштитен фактор поголем од 20)

2. Влажна епидермиолиза :

- Да се штити од инфекции со употреба на локални антисептици и хидроколоиден сушечки агенс (пудра).
- Примена на протективни или антибактериски масти преку кои се става стерилна газа и завој.

Кожата се мачка со 1% раствор на генцијана виолет, масти и спрејови кои содржат антибиотици: сулфонамиди, пеницилин. По завршување на зрачната терапија и санирање на кожните реакции, таквата кожа е многу поосетлива од здравата кожа и треба да се штити од надворешни влијанија (ветер, студ, сонце) кои може да предизвикаат доцни улцерации со неповолен исход - тардивна некроза. Таквата кожа треба да се заштитува (капа, шешир, шал), да се мачка со протективи на епителизација и витамински креми (Panthenol, Jekoderm, Solcoseryl).

2. ПРОМЕНИ ВО ТКИВАТА (ВНАТРЕШНИ ОРГАНИ)

Коскената срж (хематопоеза) и крвните клетки се многу осетливи на дејството на јонизантните зраци и цитостатската терапија. Коскената срж е многу хетерогена и се состои од повеќе групи на клетки, кои меѓусебно се разликуваат по диференцираност, степен на зрелост, брзина на пролиферација, фази на циклична делба. Јонизантните зраци го

намалуваат бројот на крвните елементи во периферната крв, но не со директно дејство на циркулирачката крв, туку со разорување на матичните клетки во коскената срж. Само неколку греја на целото тело, а тоа значи и на целата коскена срж, во организмот може да предизвика потполно уништување на хематопоезата (миелосупресија). Регионалното зрачење, кое најчесто се користи кај болните со рак, предизвкува минливо намалување на леукоцитите и тромбоцитите во крвта, кое се должи на различното време на полуживот, кој за леукоцитите е 6-8 часа, за тромбоцитите - 5-7 дена, а за еритроцитите е 120 дена.

Леукопенија - намален број на леукоцити, (нормално е $5,0 - 8,0 \times 10^9$) зависи од :

1. дозата на зрачење,
2. големината на зрачниот волумен, односно од големината (количината) на коскената срж која е вклучена во зрачниот волумен.

Најчесто доаѓа до намалување на неутрофилните клетки (неутропенија или гранулоцитопенија < 1000 во периферната крв), поради што може да дојде до инфекции и болниот треба да се изолира, да се спроведе хигиено-диететски режим, антибиотици, високи дози на кортикоステроиди. Затоа е потребна редовна контрола на крвната слика, 1-2 пати неделно, а ако бројот на леукоцитите падне под $3,0 \times 10^9$, зрачењето треба да се прекине.

Тромбоцитопенија - намален број на тромбоцити во периферната крв (нормално е 150-450) кај болните предизвкува крвавење, при што треба да се спречи опасноста од крвавење со давање на трансфузии со тромбоцити.

Анемија- е намален број на еритроцити или намалена концентрација на хемоглобинот во периферната крв кој нормално кај жени е 120-140, а кај мажи - 140-160 g/L. Причина за анемијата се крварења од дигестивниот тракт поради присуство на малигном, тромбоцитопениска пурпурा, вирусни инфекции, инфильтрирање на коскената срж со малигном, миелофироза предизвикана од зрачна или цитостатска терапија, хемолиза, ендокринолошки нарушувања.

Терапија : трансфузија на крв или испрани еритроцити, препарати на железо, витамин B_{12} , B_6 , К, фолна киселина, еритропоетин.

Глава и врат - При зрачење на тумори на глава и врат настануваат промени во многу ткива кои се вклучени во зрачното поле (орална мукоза, плунковни жлезди, заби, мандибула и околно сврзно ткиво).

Mucositis (воспаление на слузницата на усната шуплина)- настанува кај 45% од болните со малигном како резултат на дејството на зрачната и цитостатска терапија. Првите симптоми се јавуваат 5-7 дена од почетокот на зрачната терапија кај тумори на главата и вратот, или 3-10 дена од

почетокот на цитостатската терапија. Клинички се манифестира со печене на устата, црвенило, еритем, ерозија и улцерација во текот на следните 3-5 дена, придружена соjak бол, тешкотии при голтањето, кое често е причина за одбивање на храна. Овие промени се реверзibilни и исчезнуваат за 1-2 недели, но на овие промени често се надоврзува и инфекција (габична, вирусна, бактериска). Најчесто е кандидијаза кога на слузницата на јазикот, гингивите, непцето се појавуваат бели наслаги кои ако се отстранат се појавува еритематозна улцерација на слузницата која може да крвари. Од вирусните инфекции, може да се појави Herpes simplex и Varicela zoster кои предизвикуваат карактеристични меурчиња кои пуштаат за 1-2 дена и се јавуваат улцерации. Од бактериските инфекции може да се стрептококи и стафилококи (грам позитивни и грам негативни).

Терапија: за намалување на болката (раствор или гел на ксило-каин), за спречување на инфекции (раствор на Hexoral, сода бикарбона или 1-4 % хидроген, ладен чај од камилица). Кај кандидијаза- раствор на Nistatin. Рехидрирање на организмот (ако е отежнато внесување на храна и течности), хигиена на усната шуплина.

Ксеростомија- е редукција на плунковните жлезди како резултат на воспалителни и дегенеративни промени во текот и по зрачната терапија. Промените често се иреверзibilни. По неколку фракции на зрачење може да се појави болен оток како резултат на интерстицијален едем или опструкција на изводните канали на жлездите. Болниот има намалена саливација, тешкотии во голтањето.

Терапија: испирање со чај од камилица.

Гингиви - При зрачење на тумори на горната и долната усна, може да се појави воспаление или парадентоза, а при потешкти оштетувања може да дојде и до паѓање на забите. Поради тоа потребна е заштита на забите со оловни гуми.

Осстеорадионекроза - Настанува по зрачење на мандибулата со високи дози, при што доаѓа до оштетување на крвните садови, а со тоа и до хипоксија и пропаѓање на остеоцитите и периостот. Се јавува кај 10 - 15 % од болните. Клинички се манифестира со болка, отежнато голтање.

Терапија: хируршко одстранување на некротичниот дел.

Hipopharynx. - За време на зрачната терапија се јавува отежнато голтање поради мукозитис и едем на слузницата. Може да дојде до едем на ларинкс , некроза на пириформен синус, а многу ретко до руптура на каротидите.

Epipharynx. - Се јавува радиомукозит, ксеростомија. За подобар квалитет на животот, треба да се ограничи зрачењето на средното уво, плунковните жлезди, масетерите, темпоромандибуларниот зглоб и мандибулата.

Larynx. – Се јавува иридијационен мукозит, засипнатост, тешкотии при голтање. Едем на ларинкс е честа компликација при зрачење на глотичен и супраглотичен дел, поради кое често треба да се направи трахеотомија. Едемот е поизразен доколку дозата и волуменот на зрачење се поголеми, поради што дозата не треба да биде поголема од 70 Gy. Некроза на рскавицата настанува кај 1% од зрачените болни.

ЦЕНТРАЛЕН НЕРВЕН СИСТЕМ

При зрачење на примарни и секундарни тумори на мозокот може да се појават:

1. Акутни реакции - настануваат во тек на зрачната терапија кога се применува фракционирано зрачење од 180- 200 cGy . Обично се појавуваат знаци за зголемен интракранијален, притисок, поради едем на мозокот.

Терапија: кортикостероиди, антиедематозна терапија.

- Гадење, повраќање, дизартрија, дисфагија, церебрална атаксија и нистагмус. Овие промени, обично, се минливи и минуваат со симптоматска терапија .
- Encephalitis и myelitis настануваат при високи дози на зрачење.

2. Доцни реакции - обично се иреверзibilни и прогресивни. Клиничката слика зависи од локализацијата и волуменот на мозокот кој бил вклучен во зрачното поле. Најчесто како доцна реакција се јавува атрофија на мозокот и глиоза. Радиациона некроза на мозокот најчесто настанува три години по зрачната терапија, како резултат на иреверзibilни оштетувања на крвните садови. Белата мозочна супстанца е порадиосензитивна од сивата.

При зрачење на мозокот кај деца, особено ако е комбинирано со хемотерапија, настанува ендокринопатија, оштетување на очниот нерв и заостанување во интелектуалниот развиток.

Medula spinalis - Може да биде вклучена во зрачното поле , при зрачење на примарни тумори (бели дробови, трахеа, тимус, медијастинум, бубрег и др.) и секундарни тумори при што може да дојде до myelitis, демиелинизација и некроза. Толеранцијата зависи од локализација на туморот, вкупната доза, бројот на фракции, големина на зрачното поле, возраста на пациентот при иницијалниот третман.

Миелопатија - Може да настане 6 месеци до 3 години по зрачната терапија. Толерантна доза на медула спиналис е 45 - 50 Gy, со 2 Gy по фракција. Кај 5 % од болните компликации се јавуваат во текот на 5 год.

Клинички се манифестира со прогресивна слабост, парализа на екстремитетите. Понекогаш се јавува нарушување во инервацијата на мочниот меур и цревата.

Промените настануваат како резултат на васкуларни оштетувања и оштетувања на олигодендроцитите, кое има за последица некроза на белата супстанца и демиелизација. Еден од ретките синдроми на минлива миелопатија (LHERMITTE SY) се јавува 1,5 - 5 месеци по завршување на зрачната терапија.

БЕЛИ ДРОБОВИ

Кај рак на дојка и рак на органи во торакалната шуплина (белите дробови, плеврата, медијастинумот, трахеата, тимусот, езофагусот), зрачењето на тораксот е ограничено од толеранцијата на виталните органи кои се наоѓаат во зрачното поле (бели дробови, медула спиналис, срце, езофагус) Затоа, овие органи треба да се штитат со оловни блокови, да се зрачи со повеќе полиња под различни агли. Компликациите ќе зависат од големината на зрачното поле, дозата и бројот на фракциите.

Најчеста компликација е постирдијационен пневмонит кој завршува со фиброза (со што се губи вентилационата и респираторната функција на паренхимот.) Пневмонитот настанува по примена доза од 20 – 25 Gy, миелопатија (по 45 Gy), перикардитис (по 40-50 Gy), езофагит (по 30 Gy).

ДИГЕСТИВЕН ТРАКТ

Гадење, повраќање - е чест симптом кај болните со малигни заболувања кое е предизвикано од зрачната и цитостатска терапија и може да доведат до дехидратација, хипокалемија, алкалоза, промени на езофагусот со крвавење (Mallory - Weissok sindrom), перфорација на езофагусот и желудникот, губење на тежина, кахексија.

Терапија : лесна храна, (почесто во помали количини), доста течности, инфузии, антиеметици, кортикоステроиди.

Хранопровод - При зрачење на болни со Ca bronchi и mediastini во зрачното поле е вклучен хранопроводот (така што во некои случаи прима доза од 50-60 Gy во текот на 6-8 недели), при што настанува езофагит кој предизвикува дисфагија, која престанува 1-2 недели по зрачењето. Епителот на езофагусот е радиосензибilen и реепителизацијата зависи од интензитетот на зрачење. При зрачење на тумори на езофагусот може да дојде до руптура, стеноза, фистули.

Тенко црево - Може да биде оштетено при зрачење на тумори во абдоменот (colon, rectum, мочен меур) . Се јавува:

Ран ирацијационен ентеритис настанува при доза од 10 Gy и клинички се манифестира со гадење, повраќање, губење на апетит, абдоминална болка, тенезми, слузаво-кравви стомици кои предизвикуваат дехидратација на организмот, слаба апсорпција на хранливите материји и витамини. Симптомите исчезнуваат 2-3 недели по завршување на зрачната терапија.

За настанување на ирацијациониот ентерит дејствуваат:

- дозата и фракционирањето според големината и растот на туморот,
- волуменот на цревото кој е вклучен во зрачното поле,
- дополнителна цитостатска терапија,
- индивидуална осетливост.

Терапија - рехидратација, парентерална исхрана, аналгетика.

Доцен ирацијационен ентерит - настанува по 6-18 месеци по зрачната терапија. Се јавува кај 5-10 % од болните кои се зрачени во предел на абдоменот. Клинички се манифестира со болка, кравви стомици, тенезми, губење на тежина. Може да се појават стенози, атхезии, фисури, структури.

Терапија: конзарвативна или хируршка.

Дебело црево- Најчесто е оштетено при лекување на Ca recti и Ca uteri. Промените може да се појават во текот на зрачната терапија како ран (акутен) ирацијационен проктит кој се јавува 15-20 дена од почетокот на зрачната терапија. Клинички се манифестира со бол, тенезми, понекогаш кравви стомици кои траат 3-12 дена. Ректоскопски-постои хиперемија со дилатација на крвните садови во слузницата.

Терапија : диета, антибиотици.

Доцен (хроничен) ирацијационен проктит настанува после 6 месеци од завршување на зрачната терапија и се должи на склеротични промени на слузницата. Клинички се манифестира со болка, тенезми, слузави стомици, понекогаш со примеси на крв. Ректоскопски- се гледа индурација на ректалниот сид, оток и телеангиектазии на слузницата, а понекогаш постојат и улцерации. При зрачење на Ca an i може да се појави перианална фиброза, телеангиектазии, структура на анусот.

Терапија : диета, тераписки клизми, антибиотици, новокаински блокади.

Мочен меур - Настануваат промени при зрачење на Ca recti и Ca uteri. Се јавува цистит кој може да биде ран и доцен.

Ран ирацијационен цистит се должи на радиоепителит на слузницата на мочниот меур и најчесто е локализиран на тригонумот. Клинички се манифестира со тенезми, полиурија, дизурија, микро и макрохематурија. Цистоскопски - постои вазодилатација на крвните садови и оток на тригонумот.

Терапија : уросептици, антибиотици.

Доцен ирацијационен цистит - најчесто е локализиран на тригонот (каде што дозата од Кири - терапијата е најголема). Цистоскопски - постои задебелување, оток, телеангиектазии понекогаш има и улцерации, а може да личи и на малигна инфильтрација кое се разрешува со биопсија.

Терапија : уросептици, антибиотици, новокаински блокади.

Стенози - или стриктура на едниот или на двата уретера кое настанува при лекување на Ca recti и Ca uteri или кога туморот сешири во малата карлица, (стадиум III-a и III-b) после чиешто лекување се јавуваат цикатрикси. Стенозите доведуваат до хидронефроза и асцендентни инфекции на бубрегот. За рана нивна детекција треба да се направи i.v. urografija. За да се избегнат овие компликации, може да се постави "double J" - кататер во уретерот на страната на зафатениот параметриум со што се овозможува дренирање на истостраниот бубрег за време на зрачната перкутана или интракавитарна терапија.

Терапија: доколку функцијата на бубрегот е сочувана се прави реимплантација на уретерите во бешиката. Ако се зафатени двата уретера тогаш задолжително се прави реимплантација или имплантација во сигмоидалниот дел. Ако нема можност за реимплантација, се прави нефростома. Обострани стенози на уретерите кај болни со рак на матката се најчеста причина за смрт, поради уремија.

При зрачна терапија на матката, јајчиците, ректумот и др. органи во малата карлица покрај горе наведените промени, може да се појават:

- облитеративни и стенозантни промени на цревата (ileus), инфаркт на црева,
- стеноза и адхезии на вагината,
- иреверзибилна фиброза на поткожно ткиво,
- лимфедем на ногата, поради прекин на лимфната дренажа
- тромбофлебитис, (тромбемболија), ендартеритис како резултат на промени во циркулацијата,
- фистули- ректовагинални, везиковагинални, клоака (вагино-везико-ректална фистула).

Терапија: симптоматска , хируршка.

II. ОПШТИ ЈОНИЗИРАЧКИ РЕАКЦИИ

РАДИАЦИОНА БОЛЕСТ

Под поимот радиациона болест или радиациона интоксикација се подразбира цел низ на промени во организмот кои се јавуваат при примена на големи дози јонизирачки зраци.

Како причина за оваа појава се сметаат распадните продукти на протеините од уништените или оштетени ќелии на здравото и болното ткиво кои дејствуваат отровно за организмот. Кај полесни случаи, болниот чувствува лесна несвестица, мака во желудникот и гадење, додека кај потешки случаи, ако зрачењето кај поосетливи болни не се прекине, се јавува долготрајно и упорно повраќање, при што болниот не може да прима храна, кое води до исцрпување, па дури и до кахексија.

Јачината на радиационата болест зависи од:

○ **Конституција на болниот** - нервозни и слаби болни веќе по првото зрачење чувствуваат нелагодност и несвестица, кои во текот на понатамошното зрачење се повеќе се потенцираат.

Терапија: антиеметици, седативи.

○ **Локализација на туморот** - односно делот од телото кој се зрачи.

Најосетлив е :

- горниот дел на абдоменот, особено во предел на желудникот,
- долниот дел на абдоменот, под умбиликус (на пр. зрачење на матка, јајчници),
- Thorax , обично добро се поднесува,
- екстремитети.

○ **Големина на доза** - доколку дозата е поголема и клетките ќе бидат повеќе оштетени и со тоа ќе бидат ослободени повеќе токсични материји. Од друга страна, количината на распадните протеини зависи од волуменот на ткивото кое се зрачи. Интоксикацијата расте со зголемување на зрачното поле, волуменот, тврдината на зраците и зрачната доза.

Осетливост на клетките на зрачна терапија е правопропорционално на нивната репродукција, а обратнопропорционално на нивната диференцираност. Радиосензibilни ткива се оние со кратко преживување и брза репродукција (оваријални клетки, сперматогонии, хематопоетско ткиво, коскена срж, цревен епител и др.) Радиорезистентни ткива се оние со долг биолошки полуживот и бавна репродукција (хепатоцити, мускулни и ганглиски клетки).

Многу осетливи тумори (limpho Sa, reticulo Sa), кои се радиосензibilни и се топат под дејството на зрачната терапија како „путер на сонце“,

уште при мали дози се јавуваат симптоми на радијациона болест, што значи уште во првите денови на зрачење се ослободуваат големи количини токсични протеини од туморот кои организмот со голем напор треба да ги излачи.

За време на својот живот човекот е изложен на природно зрачење од природни радиоактивни елементи во земјата (радиум, калиум) и космички зраци. Од атомски експлозии, хаварии во нуклеарни централи, употреба на бомби со радиоактивни материји, земјата добива дополнителна количина на радиоактивност која контаминираат во вид на атмосферски талог, со што се зголемува природниот фонд на ирадијација. До зголемено зрачење може да дојде и при примена на радиоактивни изотопи во медицината.

На овој начин доаѓа до озрачување на целото тело кое може да се изрази како акутен и хроничен радиационен синдром.

АКУТЕН РАДИАЦИОНЕН СИНДРОМ - се јавува кога дозата е доволна да предизвика појава на заболување, но не толку јака да брзо доведе до смрт. Се разликуваат 4 фази:

- 1) непосредна фаза,
- 2) латентна фаза,
- 3) манифестна фаза,
- 4) завршна фаза.

Во зависност од дозата на тотално озрачување се јавуваат неколку типови на радијациона болест.

1. Голема доза од неколку илјади R - брзо доведува до смрт (1-2 дена), а доза поголема од 5000 R убива во текот на истиот ден.

Нејосредната фаза - се манифестира од страна на CNS (конвулзии, мака, повраќање, тежок шок, грозница, хипотермија) како резултат на нарушување во пропустливоста на клеточната мембра, денатурација на ензими, оштетување на холинестеразата, ослободување на големи количини хистамин - од кое произлегува слика на шок.

2. Доза од 500-1500 R - е исто така смртоносна. Се манифестира со симптоми од страна на дигестивен систем и хематопоезата (дигестивно - хематолошки облик).

➤ **Нејосредна или иницијална фаза** - се манифестира со главоболка, истоштеност, повраќање, вознемиреност, како резултат на промени од CNS . Трае 1-2 дена, после кое се јавува привидно оздравување и со тоа започнува следната фаза.

➤ **Лајенйна фаза** - во зависност од дозата трае 2-3 дена или 6-7 дена (кај помала доза). Болниот се чувствува добро, нема субјективни и објективни симптоми, се јавува лимфоцитопенија како резултат на оштетување на лимфопоетичното ткиво.

➤ **Манифеситна фаза** - започнува при крај на првата недела кога се јавува мачнина, повраќање, главоболка, пролив, истоштеност, обложен јазик, улцерации на слузницата од усната шуплина, stomatitis, faringitis. Во оваа фаза доминираат:

1. Нарушување во хематопоезата:

- леукопенија и агранулоцитоза со продир на инфекција,
- тромбоцитопенија - со хеморагична дијатеза,
- анемија - секундарна поради крварење,

2. Нарушување во дигестивниот тракт:

- пролив- кој води до дехидратација и губиток на електролити,
- крвавења од цревата, продир на бактерии и токсини.

Завршна фаза - е смртоносна. Смрт настанува за 2-3 недели.

Терапија: трансфузија на крв, инфузија, парентерална исхрана, антибиотици во високи дози. Потребно е болниот да е во стерилна просторија.

Кај означените може да се даде интравенски хомологна коскена срж, генетски идентичен донатор може да биде само еднојајчен близнак. Оваа репопулација на коскената срж може да биде трајна и ефикасна и да формира ново миелопоетично ткиво.

3. Доза од 100-300 R - се манифестира како хематолошки облик на акутен ирадиационен синдром. Се разликуваат 4 фази:

○ **нейосредна фаза** - послаго е изразена , постои гадење, слабост, лимфоцитопенија;

○ **лајенйна фаза** - трае 2 недели, нема карактеристични симптоми;

○ **манифеситна фаза** - почнува постепено со намален апетит, истоштеност, бледило, крвавење на кожата (петехии), хематолошки промени:

○ леукопенија, која овозможува инфекција на дишните патишта, stomatitis, glositis, eneteritis,

○ тромбоцитопенија - капиларни крвавења,

○ анемија - се забележуваат симптоми на хипоксија, промени во работата на срцето, дегенеративни промени во паренхимните органи,

о на крај на првиот месец доаѓа до најголем пад на крвните елементи, потоа постепено настанува регенерација на коскената срж и се јавуваат нови оформени елементи; во оваа фаза може да дојде до привремена или трајна алопеција.

о **завршна фаза**- доаѓа до реконвалесценција. Анемијата и леукопенијата бавно се поправаат. Улцерациите на кожата зараснуваат, а може да се јави и келоид. Доаѓа до оштетување на оогенезата и сперматогенезата со траен или привремен стерилитет.

Терапија: трансфузија, инфузија, земање на доста течности, витамини, лесна и течна храна.

Кај означените после долг латентен период, во голем процент се јавуваат sarcomi на коските, леукемија, carcinomi .Промени во геносомите може да се појават и во следните генерации (малформации).

ХРОНИЧЕН РАДИЈАЦИОНЕН СИНДРОМ. - Хронично озрачување со мали дози е забележано кај персоналот кој работел со незаштитени рендгенски или радиотераписки апарати. Се јавува :

- леукопенија,
- хронична рефрактерна анемија,
- стерилитет (поради атрофија на герминативниот епител),
- алопеција,
- малигни тумори на коски, леукемија.

Проблемот на дејството на мали дози (поради соматски и генетски промени) се уште е отворен, бидејќи не е доволно дефинирана максимално дозволената доза, а промените кај човекот се јавуваат после латентен период од многу години.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albert J. Van Der Kogel – Retreatment tolerance at the spinal cord. J. radiation Oncology Biol.Phys. Vol 26 pp No4 + 15-717,1993
2. Cummings BI: Results and toxicity of the treatment of cancer by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. Cancer 54 : 2026,1984.

ЗАШТИТА ОД ЈОНИЗИРАЧКО ЗРАЧЕЊЕ

Во многу професии постои опасност по здравјето и работната способност на работникот. На пр: кај некои рудари, каменоресци, брусачи постои опасност од силикоза, азбестоза која доведува до инвалидитет: кај оние кои работат со вибрациони апарати се појавуваат коскени промени итн; односно кај сите овие доаѓа до професионално оштетување на здравјето т.е. до **професионални заболувања**. За да се ублажат овие професионални заболувања, постојат законски одредби кои ја регулираат заштитата на работното место.

При работа со јонизирачко зрачење постои опасност да бидат оштетени не само оние кои работат со нив, туку и болните, па дури и нивните поколенија. Поради ова, треба добро да се познава природата на јонизирачко зрачење, апаратурата со која се работи, сите видови оштетување и начинот на кој треба да се чуваме самите себе, и пациентите. Позната е поговорката: „**Еден грам мозок вреди повеќе од куп прописи и од тони заштитно олово**“. Сите корисни дејства на јонизирачките зраци како и сите оштетувања кои може да се појават со нивната примена, откриени се со искуство. Ги откриле самите луѓе кои работеле со рендген апарат, радиум и радиоактивни материи, така што многу од нив незнаењето го платиле и со глава. Први биолошки оштетувања од изложување на радијација забежал на својата кожа Бекерел, кој радиоактивните соли на уран ги носел во џебот на својот елек, при што се појавило црвенило на кожата, (радиационен дерматит), а подоцна и раничка која долго не зараснувала (carcinom). Во 1896 год., значи пред повеќе од 100 год., Едисон кој, меѓу друго го открил телефонот, микрофонот, електричната сијалица, кога дознал за Рендгеновото открытие во Америка направил рендген апарат и 3 недели вршел експерименти со него, но, како прва жртва на тоа бил неговиот асистент Дали на кој му отпаднала брадата, а добил и рани по рацете поради што неколку пати бил опериран и веќе во 1897 год., тој умира, значи после една година како резултат од оштетување од рендгенските зраци. Во тоа време експозициите траеле долго, на пр: за да се добие снимка на шаката била потребна експозиција од 30 минути на оддалеченост од 25 см. Проф. Даниел во Њујорк забележал епилација (губење на косата) на она место кое било под рендгенската цевка, после 21 ден, а снимањето траело еден час. Швеѓанецот Сјорген успеал да ги излечи со рендгенски зраци првите пациенти со рак на кожата, а подоцна рендгенските зраци нашле примена за лекување на многу болести.

Во тоа време страдале и оние кои ги произведувале рендгенските апарати, така на пример во Хамбург, Германија, кај еден работник се појавил рак на кожата, бидејќи тој со секоја произведена рендгенска цевка

го гледал скелетот на својата рака. Во 1936 год. во Хамбург е откриен споменик на пионерите на радиологијата кои настрадале од дејството на рендген - зраци, на кој стојат имиња на преку 300 луѓе, меѓу нив е и еден Југословен- Зец. Тоа не се само лекари и физичари, туку и техничари и лаборанти. Rentgen не настрадал, бидејќи своите експерименти ги вршел зад заштитен параван. Но, после Втората светска војна нема такви жртви меѓу луѓето кои работат со рендген зраци, меѓутоа има меѓу рендген - техничарите, кои не се со соодветно образование, меѓу хирургите и фтизиолозите, но и кај лекари во приватните ординации кои вршеле рендгенски снимања- како на пр. репонирање на фрактури, скопии на бели дробови. Така, еден стоматолошки техничар останал без неколку прсти, бидејќи со години сам ги местел забните филмови и ги држел во устата на пациентот за време на снимањето.

Ваквите оштетувања денес се сметаат за незнаење. Но, сепак, денес постојат многу посовремени рендгенски апарати, кај кои не е потреба долготрајна експозиција, главно, денес експозициите се помали од една секунда. Апаратите се многу добро заштитени, како и самите работни простории и работни места: командните столови се надвор од просторијата во која се снима или се зрачи. Факт е дека денес пациентите и професионалните работници, при секоја примена на радиолошките методи се изложени на радиација, но исто така е факт дека денес немаме такви оштетувања како порано, а тоа е резултат на низа мерки за да се намали изложувањето на зрачење. Со законски пропис е регулирано производството, продажбата и користењето на изворите за радиација, при што најмногу внимание се посветува на заштитата од јонизантно зрачење.

Пропишана е редовна контрола за исправност на апаратурата, исто така, со закон е регулирано со радиација да работат рендген - техничари со соодветно образование, физичари, лекари-радиолози односно радиотерапевти.

Денес човекот живее во една радиоактивна средина, каде што е изложен на разни радиоактивни зрачења кои потекнуваат од земјината кора, атмосферата, космосот и од разни вештачки извори на радиација. На пр., ако една атомска експлозија е во Тихиот Океан, и кај нас може да се евидентира пораст на радиацијата при дожд или друг атмосферски талог, контаминација на прехранбените артикли, водата односно секој жив организам со храната и водата внесува известна количина радиоактивни супстанци.

Се смета дека човекот до својата 30-год. од овие природни извори на зрачење возраст е означен со доза од околу 10 Gy. Што значи, заштитата од зрачење не е само грижа на оние кои професионално се бават со радиација, туку тоа е социјален и медицински проблем за заштита на

човековото здравје. Секое изложување на лубето на радијација, треба да се смета за непожелно и треба да се сведе на најмала мера.

Во мирнодопски услови главен извор на изложување на населението на зрачење е примена на радијацијата во медицината. Затоа, треба добро да се познаваат несаканите последици од радијацијата, начинот на нивното спречување и заштита, како би можеле да се заштитиме не само себе и медицинскиот персонал, туку и пациентите. Во мирновремени услови сите лубе не се озачени подеднакво и под исти услови, па затоа тие може да се поделат во три категории :

- 1) професионално изложени,
- 2) пациенти,
- 3) останато население.

А според изворите на јонизантно зрачење потребна е заштита од:

- 1) рендген зраци,
- 2) природни радиоактивни извори,
- 3) вештачки радиоактивни извори.

Задача на заштитата е да го ограничи штетното дејство на зрачењето на здравјето и на гонадите на човекот кои се иреверзибилни генетски оштетувања, кои може да се пренесат и на следните генерации.

Под заштита од зрачење се подразбира заштита од високо енергетско зрачење, кое е способно да предизвика јонизација.

Мерките на заштита не се можни без основно познавање на биолошкото дејство и физичките својства на зрачењето.

Јонизирачко зрачење е она корпускуларно или квантно зрачење кое има доволно енергија (5 - 15 eV) - од неутралниот атом да избие електрон. На тој начин се создава „+“ или „-“ јон. Со јонизацијата на водата во клетките настапуваат радикали и цепење на молекулите, како и ензимски разложувања на DNK и RNK. Се создаваат микроскопски видливи оштетувања на јадрата и др. елементи на клетката (протоплазма, цитоплазма), а подоцна и макроскопски видливи оштетувања. Само апсорбираното јонизирачко зрачење има биолошки ефект. Мерење на дозата на зрачење ја означува **дозиметријата**. Апсорбирана доза D е однос на предадената енергија и масата на означеното тело:

$$D = \Delta E / \Delta m$$

Како единица мерка за апсорбирана доза е земена 1 rad или 1 Grej.

1 rad - е апсорбирана доза од 100 erg. за секој грам од означената материја:

$$1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ Gy}$$

1 Grej - е апсорбирана доза во телото чија маса е 1 kg, а на кое со јонизирачко зрачење е внесена енергија од 1 Цул:

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J / kgr.}$$

Kерма - е однос од збирот на почетната кинетичка енергија Ек на сите наелектризирани честички, ослободени со индиректно јонизирачко зрачење и масата m на тоа тело:

$$K = \Delta E_k / \Delta m$$

Единица за Керма е греј (Gy = J/kg)

Последиците од зрачење , особено од мали дози кои се повторуваат во многу години, се изразуваат во:

- генетски дефект -поради мутација на гени,
- малигни тумори - особено карцином и леукемија,
- дегенеративни промени.

За да се спречат акутните последици од изложување на зрачење и да се ограничи ризикот од подоцните последици, Интернационалната комисија за заштита од зрачење (ICPR) во 1928 год., на II-от конгрес на радиолозите во Стокхолм ги постави основните правила и препораки на владите, кои, врз основа на овие препораки, ги донесоа и законите. Така, да постои Меѓународна комисија за :

- радиолошки единици (ICRU)
- организација на ОН со свои специјализирани агенции за атомска енергија (IAEA),
- евроатом,
- Специјален научен комитет за изучување на ефектот од јонизирачко зрачење.

Во 1955 год. оваа Интернационална комисија за заштита од зрачење го воведува терминот „**максимално дозволена доза**“- а тоа е онаа доза на јонизирачко зрачење, која во светло на денешното научно сознание не би требало да предизвикува значителни оштетувања во текот на животот кај одредена личност и на нејзиното потомство. Мах. дозволена доза, за цело тело е 1,5 g / нед. Но оваа доза се покажала многу висока и на VI-от меѓународен конгрес на радиолозите во Лондон, е намалена за 1/3 - 0,5 g / нед, а веќе на VII-от конгрес во Копенхаген - 0,3 g / нед.

Да се утврди мах. дозволената доза на зрачење е многу комплицирано, бидејќи:

1. зрачењето не се чувствува, бидејќи во нашето тело не постојат рецептори кои би можеле да го регистрираат;
2. последиците од зрачењето не се моментални, а често и времененски не се близки: се јавуваат после еден латентен период од многу години, 5-10-15 год. и повеќе, па дури и на следните генерации;

3. ефектот од зрачењето не е едноставен и конкретен, а често се манифиестира индиректно, потенцирајќи ги симптомите на други болести или патолошки состојби.

Дозата на зрачење не можеме да ја посматраме како едноставна физичка величина, туку нејзиното биолошко дејство зависи од:

1. големината на дозата,

2. топографската дистрибуција на дозата.

(Ако дозата на зрачење ја примило целото тело предизвикува смрт, а ако е на еден дел, на пр. на екстремитети доведува до минливи оштетувања).

3. Временската дистрибуција на дозата

(Дозата на зрачење, ако е примена во краток временски интервал, доведува до смрт на организмот, а рамномерно давана во текот на животот, предизвикува едвај забележителни биолошки промени).

4. Видот на зрачење

Биолошките ефекти не се исти за сите видови јонизирачко зрачење. Физички иста доза на γ и α - зрачење нема ист биолошки ефект, туку е во однос 20 : 1, и така се дошло до поимот *релативен биолошки ефекти* - RBE кој е карактеристичен за секој вид зрачење. Заради споредба на разните видови зрачење, како стандард се земаат X-зраците. RBE на некое зрачење, кое го изразуваме во (r), во споредба со X- зраци, се дефинира како однос D_{250}/D_r каде што D_{250} и D_r се дози на X-зраци од 250 KV. RBE, зависи од:

- квалитетот на зрачењето,
- дозата на зрачењето,
- бројот на фракциите,
- брзината на дозата.

5. Радиоосетливоста на одделни ткива и органи

Репродуктивните органи (гонадите), крвотворното ткиво, кожата, слузницата, како и сите ткива, кои се во фаза на постојано обновување, се поосетливи од мускулното ткиво, 'рскавиците, коските, нервното ткиво.

Ефектите од зрачењето може да се поделат на соматски и генетски.

Според Интернационалната комисија за заштита од зрачењето за:

-професионални работници е 0,1 r / неделно за цело тело, гонади и др. критични органи (lens cristalina); за шака, прсти и стополо - 1,5 r/неделно или 75 r/годишно,

- 5 r / год. -0,05 Gy за цело тело,
- одделни органи 15 r / год. - 0,15 Gy,
- коските, штитната жлезда и кожата може да прима max. до 30 rad = 0,30 Gy,

- рацете, подлактницата, скочниот зглоб е 1,5 г / нед. или 75 г / год. = 0,75 Gy,

Според оваа Комисија:

- со јонизирачко зрачење не можат да работат помлади од 18 год;
- бремени жени, за време на целата бременост, а ако работат со отворени извори, и во тек на лактација;
- систематски прегледи да се вршат само со флуорографија;
- посебна градба на простории- сидови, врати.

Мах. дозволената доза, акумулирана во ткивата на критичните органи, според оваа Комисија може да се пресмета по формулата:

$$D = 5 (H - 18) \text{ rem-a}$$

Каде што се:

D - кумулативна доза

H - старост на индивидуата којашто е професионално изложена на зрачење

D = 0,05 Gy (H - 18) - ако работникот има 18 год.

Каде што се:

Кај професионални работници дозата не смее да биде поголема од 5 rem / год. т.е 0,1 rem / нед. сметајќи од 18 год. возраст.

Како единица мерка за дозирање на радиолошка заштита е **REM** (roentgen equivalent man). Тоа е онаа доза на било кое зрачење која има исто биолошко дејство како 1 rad тврдо rtg или γ - зрачење. Според тоа :

$$\text{REM} = \text{rad} \times \text{RBE}$$

rad - апсорбирана доза

RBE - релативен биолошки ефект

- за X - зраци, гама - зраци и електрони RBE = 1
- неутрони и протони = 5-10
- α и тешки јони 10 - 20

Но, бидејќи нема научни податоци за најкраткото време за кое може да се прими мах. дозволената доза, дадена е следната препорака: Вкупната акумулирана доза не смее да биде поголема од 3 REM-а во 13 едноподруго недели, односно:

- кожа, штитна жлезда - 8 rem / 13 недели,
- шепа, подлакница, стапало, скочен зглоб 20 rem / 13 недели,
- внатрешни органи (без штитеста жл., гонади, хематопоетско ткиво) 4 rem/ 13 недели.

Оваа комисија препорачува кај останатото население вкупната доза, до старост од 30 год., не смее да биде поголема 5 rem, бидејќи може да дојде до генетски оштетувања на поголема група луѓе.

ЗАШТИТА ПРИ РАБОТА СО ЈОНИЗИРАЧКИ ЗРАЦИ

Не зависно за каков извор на јонизирачко зрачење се работи, заштитните мерки може да се сведат на 4 основни принципи:

1. *Распоред* - квадратен закон: интензитетот на зрачење се намалува со квадратот на растојанието.
2. *Време на експозиција* - колку е пократко времето и зрачењето е помало.
(скопија- 12 - 15 rad / мин., графија 0,1-0,2 rad / мин.)
3. *Големина на волуменот на телото кое се снима или зрачи* да се намали со бленда - стеснување на спонот на зраците.
4. *Техничката заштита* - зависи од јачината на изворот и енергијата на зрачење. Најчесто се однесува на разни заштитни сидови, прегради, врати, специјални инструменти, делови на облека (престилки - 0,25 mm и ракавици 0,50 mm Pb.). Најчесто се користи материјал со поголем атомски број, разни видови бетон, плексиглас, гума, парафин.

ЗАШТИТА ОД НАДВОРЕШНИ ИЗВОРИ НА ЗРАЧЕЊЕ (дијагностички и радиотераписки рендген-апарат, Ra, γ -емитери)

Работното место треба така да се обезбеди, што работникот да не прими повеќе од 0,1 rem/нед, а тоа е можно ако постои:

- 1) заштита од примарно зрачење (заштитен окlop окулу самиот извор);
- 2) заштита од секундарно зрачење со помош на апсорpcionен материјал;
- 3) оддалеченост од изворот - квадратен закон – интензитетот се намалува со квадратот на оддалеченост од изворот;
- 4) најкратко можно време на преглед односно зрачење.

ЗАШТИТА ВО РЕНДГЕН - ДИЈАГНОСТИКА

- 1) заштита на рендгенската цевка е со метален оклоп, на чија површина дозата не смее да биде поголема од 6 milirentg/h кога апаратот работи со максимален напон и јачина;
- 2) да постои екран - монитор;
- 3) просториите да се заштитени од примарно и секундарно зрачење;
- 4) при скопија да постои сигнален уред (саат) кој дава сигнал после 5 минути. При скопија со широко отворена бленда се оптеретува кожата на болниот со 12 - 15 rad/min, а при графија - 0,1 - 0,2 rad по снимка на бели дробови;
- 5) за време на скопија, ангиографија потребно е да се носи заштитна престилка (до потколеници) со оловна гума (апсорционен еквивалент на гумата е 0,25 mm и 0,50 mm олово) и заштитни ракавици кои ја покриваат шепата и долен дел на подлактицата;
- 6) со бленда да се намали полето кое се снима т.е. стеснување на спнопот зраци на неопходна големина на дел од телото кој се скопира;
- 7) Пациентот да е придржуван од постара личност (дете од родител) со оловна престилка и ракавици.

ЗАШТИТА ВО РЕНДГЕН - ТЕРАПИЈА

Тераписката рендген - цевка треба да има заштитен оклоп на чија површина максималниот интензитет да не е поголем од 1r/min.

- на секој филтер треба да е означен од каков материјал е изграден и неговата дебелина;
- да постои ТВ - монитор или прозорче за следење на болниот кој се зрачи;
- пациентот е сам во просторијата во која се зрачи;
- командното место треба да биде однадвор и да е автоматски поврзано со вратата.

ЗАШТИТА ПРИ ТЕЛЕТЕРАПИЈА

Кај телетерапијата оштетувањето се однесува на озрачување на целото тело.

1. Заштитата од примарното зрачење се врши со - сидови, таван, врата кои се со специјална градба. Нивната дебелина се смета според квалитетот на зраците, максималниот интензитет и растојанието меѓу изворот и командниот стол.

2. Заштита од секундарно зрачење - се однесува на оние зраци кои поминуваат низ главата на изворот како и на растурните зраци кои настануваат на пациентот и околните предмети. Оваа заштита, обично, е двојно помала од онаа за примарно зрачење.
3. Изворот е ставен во специјална глава која е обложена со материјал од тешки метали (Pb, тунгстен, волфрам) и нејзината дебелина ќе зависи од јачината на изворот (20 - 40 см) Тој е ставен во две полутопки кои се отвораат за време од 0,8 s.
4. Командниот стол , односно персоналот кој работи е во посебна просторија и преку специјално стакло или TV - монитор го контролира болниот за време на зрачењето.
5. Ходник- искрен во буквата „S „кој ги задржува праволиниските зраци, а со тоа се намалува нивниот интензитет или принцип на огледала - со неколку одбивања.
6. Колото на струјата - е поврзано со вклучување на апаратот и вратата - автоматски или со светло (црвено и зелено)
7. Контрола на болниот се врши преку TV - монитор, заштитен прозорец од Pb стакло или двоен прозор - двојно стакло чиј меѓупростор е исполнет со масло или раствор на соединенија на некој тежок метал, на пр. цинк бромид.
8. Пациентот е сам во просторијата во која се зрачи.

ЗАШТИТА ОД БРАХИТЕРАПИЈА

Порано се користел радиум, кобалт, а сега се користи цезиум - за интракавитарна терапија, а за интерстицијална терапија - иридиум. Најголема улога има растојанието (квадратен закон) кога изворот е во пациентот или во бункерот.

- треба да има главен и спореден бункер, контејнери,
 - посебно градени простории (сидови, врати),
 - посебен санитарен јазол,
 - заштитен оловен стол, за цело тело, освен глава и врат,
 - пациентот треба да е сам во просторијата,
 - изворите да не се фаќаат со прсти, туку со пинцета, пеани со долги ракчи од 20 см, кои после употреба треба да се измијат и стерилизираат,
 - при вадење, изворите треба да се избројат.
- Денес постојат модерни апарати afterloading.

ЗАШТИТА ОД ОТВОРЕНИ ИЗВОРИ

- да се користат радиоактивни материји со краток период на полураспаѓање на пр. Tc ⁹⁹- 6 часа, а да се избегнуваат со долг период на полураспаѓање, на пр. R ³² - 250 дена, J ¹³¹ - 138 дена;
- да се даваат селективни материји на пр: Tc - за скен на коски и хепар, J - за тиреоидна жлезда;
- заштитна облека - мантил, ракавици, капи;
- да се користат во течна состојба, а не во гасовита состојба;
- ако е лесно испарлив во дигестор;
- во просториите да не се јаде, пие;
- ако се истури, со попивач да се впие, со вода и сапун или детергент да се измие, или со средство кое ги апсорбира (да се изврши деконтаминација).
- да не се пипетира со уста, ако треба со пропипета;
- изотопите да се чуваат на одредени места (бункери).

ЗАШТИТА НА БОЛНИТЕ

I. Заштита на болните во радиотерапија

- 1) употреба на соодветен тубус;
- 2) да се штитат здравите делови особено критичните органи (гонади, око, гингиви) со оловни гуми;
- 3) да се користи фотонско зрачење со високи енергии и зрачење со забрзани електрони, заради брз пад на дозата во длабина.

II. Заштита на болните во радиодијагностика

- 1) филтри за меки зраци,
- 2) да се користи поосетлив филм,
- 3) систематски прегледи се забранети со скопија,
- 4) строга индикација за снимање - графија, а не скопија,
- 5) жена под 30 год. на рендгенско снимање треба да дојде првите 10 дена по менструацијата,
- 6) кај деца заштита на гонади,
- 7) да се слика само со една експозиција.

III. Нуклеарна медицина

- 1) да се избегнуваат изотопи со долг полуживот, R ₃₂ - 250 дена, J ¹³¹ - 90 % се елиминира за 24 часа и може да ја напушти болницата кога телото зрачи помалку од 2 mCi / h, а тоа е после 2 недели. Најдобар е Tc ⁹⁹ - за 6 часа радиоактивност.
- 2) Изотопи да се избираат селективно, според органот на пр. J за glandula tireoidea, Tc⁹⁹ за коски, хепар.

ЗАШТИТА НА ПЕРСОНАЛОТ

Сите извори на јонизирачко зрачење треба прописно да се заштитени, меѓутоа апсолутна заштита од рендген и γ - зрачење не е возможна, што значи персоналот е изложен на зрачење, а кое е потребно да се измери со:

1. Колективни дозиметри - за мерење на дозата во просториите. Може да е јонизациона комора, Гајгер- Милеров бројач.

2. Лични дозиметри - за персоналот кој работи со јонизирачки зраци што ја мерат дозата која ја прима една личност и се менуваат еднаш месечно.

- **Филм дозиметар** - се состои од една бакелитна касета (може и пластична) голема $4 \times 5\text{-}6$ см во која се втиснати филтри со дебелина $0,05$ mm, $0,5$ mm, $1,2$ mm, бакар $0,5$ mm Pb и внатре филм.

Мерењето на дозата се базира врз основа на црнењето на филмот под дејство на зраците, а бидејќи се користат разни филтри, може да се оцени и квалитетот на тоа зрачење. Се озрачуваат повеќе филмови со различно позната доза и се прави баждарна крива. Од оваа крива се одредува дозата што ја прима еден филм означен со непозната доза. Недостаток на овие филм - дозиметри е што дозата не може да се чита секој ден. За секојдневно читање се користат:

- **Пенкало - дозиметри** - за директно читање, односно секојдневно читање на дозата, при што дозата се чита на скала со распон со 200 милирендгена. (mr). Тоа е еден електроскоп кој е наелектризиран, под дејство на дозата на зрачење доаѓа до негово празнење, при што се поместува еден кварцен конец кој се движи по скала, избаждарена така што, дозата да се чита во mr.

- **Термолуминисцентни** - направени се од кристален материјал кој под дејство на јонизирачкото зрачење има својство при загревање на одредена температура да еmitира електромагнетно луминисцентно зрачење. Интензитетот на луминисценцијата е пропорционален со применетата доза и може да се измери со термолуминисцентен читач.

Професионалните работници, кои работат во зона на зрачење, имаат :

- скратено работно време,
- подолг годишен одмор,
- систематски прегледи еднаш годишно,
- рекреација.

Ако кај професионално изложени личности се измери доза поголема од максимално дозволената доза од $0,1$ r / неделно, треба инспекција на работното место, контрола на заштитата на апаратот, систематски преглед.

СПЕЦИЈАЛЕН ДЕЛ

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА КОЖАТА

Се смета дека приближно 50% од луѓето над 65 - годишна возраст имаат рак на кожата. Вистинската инциденција е тешко да се утврди, бидејќи кај дел од болните заради бавниот тек на болеста, терапија воопшто и не се применува. Ракот на кожата ги вклучува двата најчести патохистолошки типа: планоцелуларен карцином (ПЦК) и базоцелуларен карцином (БЦК). БЦК е почест во споредба со ПЦК со сооднос 3 спрема 1.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ЕТИОЛОГИЈА

ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА ПОЈАВА НА КОЖЕН КАРЦИНОМ

1. *Возрасът.* Инциденцијата на ПЦК и БЦК значително се наголемува по 50 - годишната возраст (33% за секоја декада) и повеќе од 95% од лезиите се јавуваат кај пациенти над 40 - годишна возраст.

2. *Пол.* Кожниот карцином е почест кај мажите во споредба со жените, и тоа: БЦК - за 1.5 до 2 пати, а ПЦК - за 2 до 3 пати.

3. *Изгледот на кожата (тиен).* Ракот на кожата е почест кај особи со светла бенкичава кожа, со зелени или сини очи, со црвена или светло сина коса, како и со неспособност за поцрнувње при сончане.

4. *Претходни патолошки дерматолошки сособи.* Ракот на кожата е почест кај лица со бенки на кожата, со сенилна кератоза на кожата, вирусна инфекција со папилома вируси, хронична инфламација или траума.

Сенилната (актинична или соларна) кератоза се манифестира со добро ограничени макули со груба, задебелена, лушпеста површина која може да биде кафеава, црвена, сива (пепелава) или црна, со пречник од неколку милиметри до неколку сантиметри. Се јавува на главата, вратот и на екстремитетите и се смета за преканцероза, и покрај тоа што вистинскиот процент на нејзината трансформација во канцер е непознат.

5. *Изложеноста на соларна ирадијација.* Соларната или ултравиолетова (УВ) ирадијација е главниот фактор на ризик за појава на кожниот карцином. Ултравиолетовите зраци според нивната бранова должина може да се поделат во три групи: УВ-А(320-400 nm), УВ-Б(290-320) и УВ-Ц(200-290). УВ-Ц ефикасно се филтрираат од атмосферскиот озон, па според тоа имаат мало влијание во настанувањето на кожниот рак, додека УВ-Б само парцијално се филтрираат и предизвикуваат изгореници, хронични кожни оштетувања и кожен карцином. Изложеноста на овие зраци е уште поголема и заради оштетувањата на озонската обвивка предизвикана од флуорокарбоните од фрижидерите, како и аеросолните горива. УВ-А се користат во солариумите во козметичките салони за поцрнување и предизвикуваат дополнителни оштетувања покрај оние предизвикани со УВ-Б.

6. Изложеноста на јонизирачка ирацијација. Ракот на кожата се јавува како доцно соматско оштетување предизвикано од изложеност на кожата на јонизирачко зрачење. Имено, во минатото површинската ирадијација (>1000 cGy) се применувала за бенигни состојби, како што се акни, псоријатична кератоза, хемангиоми, хирзутизам, предизвикувајќи радиодерматит што се карактеризира со кожна атрофија, депигментација, телеангиектазии, алопеција и кератоза. По еден подолг латентен период кај 20 до 40% од овие пациенти се јавува планоцелуларен (или базоцелуларен доколку лезијата е на лицето) карцином на кожата. Исто така, појава на планоцелуларен карцином на кожата е забележан на рацете на рендгенолози, стоматолози и рендген - техничари, при несоодветна заштита и изложеност на ирадијација на кожата на рацете. Со осовременување на апартурата и адекватно спроведување на заштитата од јонизирачко зрачење, ризикот за појава на рак на кожата предизвикан од јонизирачкото зрачење е драстично намален. Интересно е да се одбележи дека ракот на кожата е редок во региите со радиодерматит предизвикан од зрачење со високи дози при терапијата на малигните болести (5%). Ова се објаснува со големиот број изумрени клетки како резултат на високата остварена доза, малиот број генетски оштетени клетки што се виабилни (способни за живот) и краткото преживување на болните.

7. Изложеност на хемиски канцерогени. И покрај тоа што денеска поретко, ракот на кожата, познато, е дека се јавува кај работници изложени на дим, парафин, асфалт и др.

8. Имуносупресија. Ризикот за појава на рак на кожата е за 16 пати поголем кај пациенти кај кои е извршена трансплантација на бубрег, кај болни со СИДА и кај болни од рак што се лекуваат со хемотерапија и кортикостероиди. Овие тумори се поагресивни, често се мултилпни и најчесто се планоцелуларни според хистолошкиот тип. Некои податоци укажуваат и на фактот дека потенцијалот за појава на ракот на кожата се наголемува при изложеност на УВ - ирадијација истовремено со примена на имуносупресивните лекови.

КЛИНИЧКА СЛИКА

1. БАЗОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Клиничката слика и биолошкото однесување на БЦК може да биде најразлично. Тој може клинички да се манифестира како:

- а) мало, сјајно, тврдо, речиси прозирно јазолче,
- б) улцерирана, препокриена со краста лезија,
- в) мазна, во вид на лузна индурирана плака или

г) лезии што е тешко да се разграничаваат од псоријаза или локализиран дерматит.

Сепак, најчесто карциномот започнува како мала сјајна папула која бавно и постепено се наголемува и по неколку месеци се појавува сјаен, бисерен раб со назначени проширени крвни садови (телеангиектазии) на површината и централна улцерација (нодуло-улцеративен БЦК или улкус роденс). Вообично е промената често да крвави и да се препокрива со краста и постепено да се наголемува. Вообично за БЦК е наизменично да се препокрива со краста и да се затвара и повторно да егзулцерира, што често пати ги доведува до недоумица и лекарот и пациентот. БЦК ретко метастазира, меѓутоа може да биде исклучително деструктивен, вршејќи инвазија на нормалните ткива. Ретко може да доведе и до смрт, вршејќи инвазија на одредени подложени витални структури или отвори (очи, уши, уста, коска, дура матер). БЦК најчесто се јавува на региите изложени на сонце, како што се лицето: вратот и екстремитетите. Најчести локализации на лицето се образите, ушите, преаурикуларната регија, носот, долната усна, вратот (слика бр 1).

2. ПЛАНОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Планоцелуларниот карцином потекнува од малпигиеви епителни клетки. Најчесто се јавува на деловите на телото изложени на сонце, меѓутоа може да се појави насекаде. Може да се појави на претходно неизменета кожа, на претходно постојана сенилна кератоза или на лузна од изгореница. Доколку се појавува на претходно оштетена кожа, првиот знак за постоење на малигном е индурација на кожата, што се шири вон од постоечката лезија. Клиничката слика на ПЦК може да биде најразлична. Туморот започнува како црвена папула или плака со лушпеста или крустозна површина. Понатаму, може да стане нодуларен, понекогаш со брадавичеста површина, и често егзулцерира. Во одредени случаи туморот може да лежи под површината на кожата, улцерира и го



Слика 1. Базоцелуларен карцином на кожата на главата

инвадира подлежечкото ткиво. Ретко, меѓутоа, можно е метастазирање во регионалните лимфни јазли. Околу третина од лингвалните и мукозните лезии метастазираат пред да бидат откриени примарните локализации.

ДИЈАГНОСТИЧКА ПРОЦЕДУРА

Дефинитивна дијагноза за рак на кожата се поставува со земање биопсија од сите сомнителни промени на кожата. Постојат 4 начини на земање биопсија и тоа: биопсија со гребење (shave), перфорациона биопсија (punch), екцизиона биопсија и инцизиони биопсији.

Биопсијата со гребење подразбира отстранување на површинскиот слој на лезијата со скалпел и таа би требало да се избегнува доколку не се работи за очигледен нодуло-улцеративен, површински или цистичен БЦК за кој овој тип биопсија е соодветен.

Перфорационата биопсија се врши со кружна скалпел - клешта со која се врши екцизија на мал примерок од лезијата, сè до поткожното ткиво. За мали лезии оваа биопсија е еквивалентна со екцизивната биопсија. Погодна е за биопсија на сите лезии, вклучувајќи ги и оние што се сомнителни за кожен карцином, малиген меланом и аднексални карциноми.

Екцизиона биопсија е едноставна екцизија со скалпел и се користи кај мали лезии (особено оние помали од 3 mm) кои се сомнителни за кожен карцином (БЦК и ПЦК), кератоакантом, малиген меланом и аднексален карцином.

Инцизионата биопсија претставува отстранување на само дел од лезијата и се препорачува како почетна биопсична процедура за поголеми лезии (> 0.5 до 1 см).

СТАДИУМ НА БОЛЕСТА

Стадиумот на болеста се утврдува според ТНМ - класификацијата, па според големината на примарната лезија, постоењето на метастази во регионалните лимфни јазли, како и постоењето на далечни метастази, се разликуваат три стадиуми на болеста. Стадиум I - вклучува тумори кои се површински или егзофитични и чија големина е до 2 см , стадиум II - вклучува тумори со која било големина, меѓутоа со метастази во регионалните лимфни јазли, и стадиум III - вклучува тумори со присутни далечни метастази.

ТЕРАПИЈА

Терапијата на ракот на кожата ја врши лекар - специјалист по задолжителна биопсија и патохистолошка потврда на болеста. Клиничкиот изглед, големината, локализацијата и хистолошкиот наод ја одредуваат и тераписката процедура. Тераписките модалитети што се на располагање за лекување на ракот на кожата се: хирургија, радиотерапија, криотерапија и хемотерапија.

ХИРУРГИЈА

При хирушкото лекување на примарниот кожен карцином важи правилото дека ПЦК треба да се лекува поагресивно од БЦК со пошироки работи - било во ширина, било во длабина, и да се внимава на можните метастази во регионалните лимфни јазли. Земајќи предвид дека БЦК ретко дава метастази, контролата на локалната болест, всушност, е и излекување. Можни хирушки процедури се: киретажа и електродисекција, хирушка екцизија и Мосцх-овата (Мошовата) микрографска криохирургија.

Киретажа и електродисекција. Под локална анестезија малите тумори се издвојуваат од нормалниот дермис и се отстрануваат со кожна кирета, по што следува електродисекција на окolinата со ласер. Процедурата потоа се повторува внимателно 2 или повеќе пати. Можно е излекување од 95 до 100% за лезии помали од 1 см. Овој тераписки пристап се препорачува за површински лезии помали од 0.5 см, а е контра-индциран за морфеа - типот и рекурентните тумори. Адекватноста на третманот не може да се оцени, бидејќи не се добива ткиво за патохистолошка анализа.

Хирушка екцизија се препорачува за БЦК поголеми од 2 см и за ПЦК поголеми од 1 см и, во зависност од големината на туморот, и ПХ типот, се оди во здраво од 0.5 до 3 см.

Мошова микрографска хирургија. Со оваа техника се врши екцизија на промената и се одредува стадиумот со моментално испитување на целата ивица со сериски хоризонтални пресеци.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата е вториот тераписки модалитет што се применува во лекувањето на ракот на кожата. Таа се применува како куративна терапија во лекувањето на примарниот кожен рак, како адјуванта по хирушко лекување или како палијативна кај локално напредната болест или кај метастаски рак на кожата.

Радиотерапија на примарен кожен карцином

Со неа се постигнува контрола кај повеќе од 92% од малите лезии (помали од 2 см) на ПЦК на кожата на лицето, и ушите и кај 95% од БЦК со истата големина. Тоа се резултати што се споредливи со оние постигнати со хирушкото лекување. Радиотерапијата има предност и се преферира за лезии каде што се бара презервација на ткивото и каде што козметскиот ефект е од важност. Такви се лезиите на очните капаци, ушите, носот и усната. Хирургијата дава подобри резултати за лезии каде што постои инвазија на коската или на рскавицата и кај морфеа - типот на БЦК. Меѓутоа, рецидивите по спроведената радиотерапија не одговараат на повторно зрачење и треба да се лекуваат хируршки. Радиотерапијата е метода на избор и во лекувањето на пациенти над 60 - годишна возраст каде што за адекватно лекување е потребна екстензивна хируршка ресекција, односно каде што се работи за големи промени.

Адјувантна радиотерапија

Доколку по хирушкото лекување патохистолошката анализа на материјалот утврди дека се работи за неадекватни хируршки работи, а дополнителна хирургија е непрактична заради присуство на витални структури, лекувањето се надополнува со адјувантна зрачна терапија за да се обезбеди стерилизација на ивиците.

Палијативна радиотерапија на локално најреднат и метастатски кожен рак

Кај постари пациенти со големи лезии каде што е потребна голема хируршка ресекција и кај пациенти со иноперабилна болест или симптоматски метастази, болеста може да се контролира со палијативна зрачна терапија.

Техника на зрачење

При зрачењето на ракот на кожата основниот принцип кој треба да се спроведе е зрачното поле да опфаќа 5 до 10 mm од здравото ткиво околу зрачената лезија, а зрачењето да се спроведува со таков квалитет на јонизирачки зраци, со кои ќе се обезбеди 50% од дозата до длабината до која се протега туморот (на базата на туморот да се обезбеди 50% од дозата). За мали лезии што не продираат во длабина, се користи контактната (чаул) терапија, при што се користат меки ртг зраци кои немаат голема продорна моќ и чија максимална доза се остварува на површината на кожата и во првите неколку милиметри под нејзината површина (60 kV). Обично, зрачењето се спроведува во 10 до 12 сеанси со дневна доза од 600 cGy со петдневна зрачна недела. Истиот ефект може да се постигне и со поинаков начин на фракционирање (3400 cGy по 680 cGy трипати неделно за БЦК, и 5400 cGy по 600 cGy трипати неделно за ПЦК). За лезии што опфаќаат поголема површина или што продираат

во длабина, се применува електронотерапијата заради нејзините познати особини. Непосредно по завршувањето на зрачната терапија, треба да се напомене дека во зрачното поле се развива некроза во самиот тумор и радиодермит на околната здрава кожа. Овие промени постепено со текот на времето се повлекуваат, така што, по два месеци од завршувањето на зрачењето, санацијата на лезијата е потполна со исполнување на дефектот и повлекување на радиодермитот.

Морбидитет од зрачната терапија

Во почетокот козметскиот ефект е прифатлив, меѓутоа со текот на време може да се јават следниве доцни компликации, со што и се ограничува терапијата кај пациентите под 40 - годишна возраст: депигментација, алопеција, атрофија на кожата и оштетување на околните структури (око, лакримална жлезда).

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ, ПРЕВЕНЦИЈА И ПРОГНОЗА

Појавата на една или повеќе секундарни примарни лезии на кожата се јавува кај повеќе од 50% од пациентите. Рецидиви се јавуваат кај приближно 33% од пациентите во текот на првата година, и - кај 67% во текот на првите 3 години. Според тоа, контролните прегледи би требало да се вршат еднаш или двапати годишно. На пациентите, кај кои еднаш се појавил кожен карцином, би требало да им се препорачува заштита од силно сонце и примена на заштитни фактори со минимална почетна јачина од 15.

Превенцијата е најсигурниот начин за контрола на ракот на кожата. Најважно е избегнување на изолженост на кожата на силна сончева светлина без заштита. Доколку тоа не може да се избегне, потребно е носење на заштитна капа и примена на заштитни фактори. Защитниот фактор 15 блокира околу 90% од УВ - Б - ирадијацијата.

Прогнозата за малите почетни лезии е одлична со 100% можност за излекување. За големите лезии, како и оние со метастази во локорегионалните лимфни јазли, 5-годишното излекување е околу 70 до 75%.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА УСНАТА

Горната и долната усна заедно сочинуваат единствена анатомска целина, или, поточно речено, претставуваат функционално анатомска целина. Нејзина примарна и специфична функција е регулирањето на минувањето на храна кон и надвор од оралната празнина. Во оваа смисла, задржувањето на ингестираните материји во усната празнина претставува витална функција која усните ја вршат. Од помало значење се социјалните и интерактивните функции на усните: учество во фонацијата, цицањето, смеене итн. Истовремено усните претставуваат поврзувачка структура, но наедно и зона каде што кожата на лицето преминува во слузница на усната празнина.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Овој карцином е релативно чест и сочинува 12% од сите неоплазми на регијата на главата и на вратот со исклучок на немеланотичните карциноми на кожата. Многу почесто се јавува кај мажите, и тој однос е 6:1 во корист на жените. Заболувањето е почесто кај постарите; се јавува најчесто во шестата деценија на животот. Карциномот на усната се манифестира, главно, кај индивидуи кои поради својата професија, поголемиот дел од времето го минуваат на отворено: земјоделци, рибари, морнари. Сите тие се пролонгирано изложени на действото, пред сè, на сончевите зраци, а инсолацијата се смета за најзначајниот етиолошки фактор. Во можните причинители на заболувањето се вбројуваат и низа други надразливи агенси: прашината, хемиски супстанци, топлината, а во врска со нив се забележува дека заболувањето е почесто кај работниците од хемиската, металуршката индустрија и стаклодувачите, но и кај свирачите на дувачки инструменти. Пушењето е значаен фактор во настанувањето на карциномот на усната дејствувајќи двојно - и како хемиски и како механички агенс.

ПАТОЛОГИЈА

Од гледна точка на етиологијата, биолошките карактеристики на карциномот на усната, а со тоа и различниот тек на болеста, направена е поделба на три подгрупи кои одговараат на локализацијата на малигномот: горна усна, добра усна и комисури на усните. Најчеста локализација е долната усна (88 - 98 % од сите случаи), што се објаснува со соларната експозиција на која долната усна е најизложена. Карциномот со локализација на горната усна чини 2 - 7%, а лезиите локализирани на комисурите се манифестираат во помалку од 2% од сите случаи.

Макроскопски карциномот на усната се манифестира во три основни форми: улцеро-инфилтративна, егзофитична и верукозна; од нив последната најретко се јавува. Во практиката, меѓутоа најчесто се сретнуваат разновидни преоди помеѓу различните форми.

Карциномот на усната најчесто се јавува на претходно актинични оштетен или леукоплакично изменет епител, што е особено чест случај кај малигните на долната усна. Особено внимание треба да се обрне на лезиите на усните, кои подолг период не заздравуваат, на еритематозно изменетите подрачја и на верукозните промени. Овие состојби би требало да се сметаат и третираат како сусспектни за карцином.

Почетно карциномот се манифестира како површно лесно изразено затврдување на вермилионот, придружен со упорно лупење на површинските слоеви кое во понатамошиот тек на болеста преминува во ерозија. Прогредирањето на болеста се карактеризира со појава на плитка, а понатаму сè подлабока улцерација со карактеристично нерамни, инфильтрирани, елевирани рабови и нерамно еродирано дно. Промената е вообичаено покриена со темно кафеави крусти, а во длабината е присутна инфильтрација која клинички се манифестира како ситно зрнесто затврдување палпабилно под површината на слузницата на оралната страна на усната.

Во други случаи карциномот покажува егзофитичен раст, разраснува папиломатозно и можно е да формира голема туморска маса која истовремено манифестира и некротичен распад. Така, површината на егзофитичната промена е местимично улцеративно изменета, а често е постоењето на придружна инфекција. Постоењето на карциномската промена во почетокот, па дури и кога достигне поголеми димензии, не причинува тегоби, освен козметското нарушување. Болка се јавува кога ќе настане инфильтрација на периодот и/или нервните структури и во овие случаи таа е многу интензивна.

Карциномот на усната е, речиси, без исклучок планоцелуларен со различен степен на диференцираност, што е најзначеан фактор во однос на прогнозата на болеста. Лошо диференцираните тумори покажуваат повисок процент на рецидивност, било да се работи за локален рецидив и/ или почеста појава на метастази во регионалните лимфни жлезди. Аналогно, петгодишното преживување за лошо диференцираните карциноми е покусо. Освен градусот, значајни фактори кои влијаат на клиничкиот тек и прогнозата, се длабината на инвазијата на малигнот, перинеуралната инфильтрација, инфламаторниот одговор и други.

Клиничкиот тек на болеста може да е различен. Најголем дел од карциномските лезии се локализирани, имаат бавен, иако секогаш

прогресивен раст. Овој тип карциноми има склоност кон периферно, површинско ширење. Понекогаш туморот достигнува значителни димензии, а притоа инволвираноста на соседните структури е минимална. Во други случаи неоплазмата покажува тенденција кон инфильтрација на соседните структури - кожата, меките ткива, коскеното ткиво на долната вилица n.mental is, како и структурите на оралната празнина. Особено сериозна состојба претставува инфильтрацијата на n.mental is, бидејќи овозможува понатамошен интракранијален продор на неоплазмата.

Друг начин на проширување на малигнот е метастазирањето во регионалните лимфни жлезди. Најчеста локализација на метастатските депозити се супмандибуларните лимфоноди, а поретко супменталните, југуларните и жлездите на интрапаротидната група. Локализацијата на метастатските депозити во поединечните групи на регионалните лимфоноди зависи, пред сè, од локализацијата на карциномската промена.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со биопсирање на лезијата и хистопатолошка анализа на добиениот материјал . При постоење на зголемени лимфни жлезди, се прави аспирациона биопсија на суспектните лимфоноди и цитолошка анализа на аспиратот, со што се утврдува присуството на метастатски депозит во исследуваната жлезда или група лимфни жлезди.

СТАДИУМИ НА КАРЦИНОМ НА УСНАТА

T1 - тумор со најголеми димензии до 2 см,

T2 - тумор чии најголеми димензии се повеќе од 2 см, но помалку од 4 см,

T3 - тумор поголем од 4 см,

T4 - тумор кој ги инфильтрира соседните структури (кортексот на виличната коска јазикот, кожата).

ЛЕКУВАЊЕ

Во лекувањето на карциномот на усната се применуваат две основни постапки- хируршкиот третман и зрачната терапија.

ХИРУРГИЈА

Селекцијата на најсоодветната хиурешка метода зависи, пред сè, од клиничката слика, но целта на секоја операција на карциномот на усната е комплетно, en bloc отстранување на туморот со граница во здравото ткиво. Доколку примерниот тумор е со поголеми димензии или е присутна инфильтрација на вилицата или p.mental is, лекувањето бара поагресивна постапка и често е потребна парцијална ресекција на мандибулата. Кога постои проширување на карциномот на соседната кожа, неопходно е отстранување и на тоа подрачје, заедно со примарниот карцином.

При постоење клинички евидентните метастатски лимфни жлезди, потребно е да се направи дисекција на вратот. Модифицираната, но опсежна дисекција при која ќе бидат отстранети сите ипсолатерални групи лимфни жлезди, секако, претставува поприфатлива, постапка одошто стандардната радикална дисекција на вратот .

РАДИОТЕРАПИЈА

Во лекувањето на карциномот на усната можна е примената на различни радиотерапевтски методи, вклучувајќи ја брахитерапијата како и примената на перкутаната електронтерапија или модалитетите на ортоволтажната ртг терапија. Целниот волумен се одредува така, што да биде опфатена лезијата со околен раб со широчина од најмалку 1 см во здравото ткиво. При спроведување на перкутана терапија, неопходна е заштита на гингивите и забите која се остварува со поставување на интраорална оловна плочка, додека за заштита на ткивата околу зрачното поле, се лие оловна маска. Дебелината на заштитните оловни плочки изнесува 3-4 mm кога се спроведува електронтерапија со Е од 6-10 MeV. Се применува доза од 65 Gy - во 32 фракции или 50 - 55 Gy - во 20 фракции остварени во текот на 4 недели.

Поголем дел од малигните на усната може да се третираат со примена на брахитерапија, користејќи ригидни игли кои се имплантираат хоризонтално долж усната. Целниот волумен и во овој случај го вклучува туморот со околен раб од 1 см. Распоредот, бројот и активната должина на имплантираниите радиоактивни извори зависи од големината на неоплазмата. При примена на брахитерапија, потребно е да се оствари доза од 65 Gy, сметано на 85 % референтна изодоза според парискиот систем.

РЕЗУЛТАТИ И ПРОГНОЗА

Општо, можностите за излекување на карциномот на усната се мошне добри. За раниот стадиум, петгодишното преживување изнесува 90%, било да е применет хирушки или зрачен третман. Доколку болеста се наоѓа во понапреднат стадиум, можностите за излекување се намалуваат. Значително намалување на курабилноста се забележува веќе кај лезиите поголеми од 2 см за кои процентот на излекување изнесува 80%, додека за промени со поголеми димензии или малигноми кои ја инфильтрираат и мандибулата, излекување се очекува кај помалку од 50% од пациентите. Постоењето на метастатски лимфни жлезди има негативен ефект на преживувањето. Петгодишното преживување на пациентите со лимфни метастази е помеѓу 29% и 68 % .

ЛИТЕРАТУРА

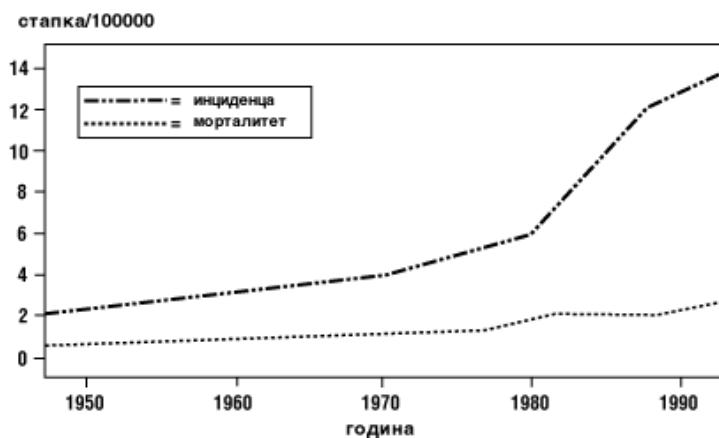
1. Dobbs J, Barrett A, Ash D, Skin and Lip Practical Radiotherapy Planning: 149-165, Arnold 1999.

МАЛИГЕН МЕЛНОМ

Малигниот меланом е релативно ретка неоплазма. Според регистарот за рак на Велика Британија, тој претставува петнаесета по честота неоплазама, застапен со 1,2 % од сите новорегистрани неоплазми во 1990 година. Оваа бројка, можно е да биде и поголема, ако се знае дека околу 12 % од меланомите во ран стадиум воопшто не се евидентираат.

Во некои делови на светот инциденцата е многу повисока, како што се: Австралија, Нов Зеланд и јужните подрачја на САД. Најголема инциденца во светот е во Квинсленд, Австралија, каде што во 1991 година се пријавени 49 случаи на 100000 жители.

Инциденцата на кожниот меланом е во постојан пораст помеѓу белата раса во светот, во последните години. Причини за пораст на инциденцата се: зголемено рекреативно изложување на сончева светлина (сончање), зголемена ултравиолетова ирадијација која се должи на редукција на озонската обвивка и раната детекција на меланомот. Последнава причина може да разјасни зошто инциденцијата е најголема за суптипот познат како површно раширувачки меланом. Жените се афектирани двапати повеќе отколку мажите, а постои и разлика во анатомската дистрибуција помеѓу половите. Меланомот се јавува почесто на екстремитетите кај жените и на трупот кај мажите. Средната возраст на дијагностицирање е 53 години (Koh, 1991), иако меланомот на лицето е почест кај постари. Не-кутан меланом се однесува на окуларниот или мукозниот меланом, кои се многу ретки и кај кои не се забележува пораст на инциденцата. Мукозниот меланом, спротивно од кутаниот, е почест кај темнокожи индивидуи.



Графикон 1. Покачување на инциденцијата и морталитетот кај меланомот

Морталитетот кај кутаниот меланом, исто така, е во пораст, меѓутоа со помал тренд од инциденцијата што веројатно се должи на раното дијагностиирање и напредокот во лекувањето (графикон 1.).

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Вистинската причина за појавување на меланомот сè уште е непозната, но епидемиолошките студии ги идентифицирале лицата со повисок ризик. Во последно време идентифицирани се и некои генетски аномалности што може да се поврзат со појавувањето на меланомот. Карактеристични фенотипови со највисок ризик за појава на меланом се: белци со светла кожа, дамки на кожата, светли очи, црвена или руса коса, со тенденција да горат, а не да поцрнат при сончане и со голем број меланоцитни невуси по кожата. Студиите на емигранти кои миграли од краишта со низок ризик во краишта со висок ризик, покажале дека лица кои пристигнале на возраст помала од 5 години, имаат слична стапка на инциденција како и месното население, додека лица кои пристигнале по 15-та година од животот, ја одржуваат истата стапка. Ова го посочува факторот на средината и сугерира дека и тој има влијание во помладата возраст. Ултравиолетовото зрачење е поврзано со сите облици на рак на кожата, но за разлика од не-меланомските форми на рак на кожата, кај кои е важно тоталното кумулативно дејство, кај меланомот е важно повременото дејство посебно кај чувствителни индивиди, кои често горат на сонце по кратки и интензивни периоди на сончане.

Фактори кои ја поддржуваат теоријата за сончевата светлина, како еден од етиолошките фактори за појава на меланом, се следниве:

- 1) намалената стапка на меланом кај индивидите со темна кожа,
- 2) повисоки стапки на инциденција кај населението кое живее во близината на екваторот,
- 3) зголемената инциденција на некои типови на меланом во анатомските делови од телото изложени на сонце и
- 4) зголемената инциденција на меланом со зголеменото рекреативно изложување на сонце.

Сончевата светлина, не може да се земе како единствен фактор, бидејќи забележано е дека работниците, кои работат надвор и се редовно изложени на сончева светлина имаат помала стапка на инциденца, отколку работниците кои работат во затворени простории. Меланомот може да се јави и на делови од телото кои не се изложени на сончева светлина.

Хередитарната предиспозиција кај меланомот се објаснува со зголемен ризик за појава на меланом кај индивиди со Lynch-овиот и Li-Fraumeni-евиот синдром. Индивидите со диспластични невуси имаат

повисок ризик за појава на меланом. Релативниот ризик е седумкратно поголем кај индивидуи без позитивна семејна анамнеза, но се зголемува 500 пати кај индивидуи со позитивна семејна анамнеза. Диспластичните невуси се забележуваат кај 8-10% од популацијата. Типичните индивидуи имаат мултипни пигментирани меланоцитни невуси со тенденција за создавање дамки и три или повеќе атипични невуси поголеми од 3 mm во најголемиот дијаметар. Семејните случаи на синдромот имаат автозомно доминантно наследување.

ПАТОЛОГИЈА

Меланомот води потекло од меланоцитите кои се дендрични пигментни клетки и се наоѓаат внатре под епителните површини. Кај возрасните најмногу меланоцити има во епидермално-дермалниот спој на кожата и на хороидејата од окото, но може да се најдат и во менингите и вдолж мукозата на гастроинтестиналниот и респираторниот тракт. Повеќе од 90% од меланомите водат потекло од кожата, а кај 4 % не се знае примарното потекло, најверојатно поради регресија на примарната кожа или помалку веројатно ако се локализирани на внатрешна локација. Меланомот го синтетизира пигментот меланин користејќи го ензимот тирозиназа и неколку фактори на растење. Рецептори за овие фактори на растење се идентифицирани во клетките на меланомот. Клетките на меланомот проаѓаат низ неколку стадиуми на диференцијација. Секој стадиум на диференцијација покажува експресија на различни антигени на клеточната површина, а некои од овие антигени се цели на имунотерапијата.

Студиите на пациенти со семеен меланом идентифицирале барем 4 генски области лоцирани на хромозомите I, VI, VII и XI кои може да играат улога во патогенезата на меланомот. Постојат докази дека меланомот расте од единична трансформирана клетка и поради тоа има клонални карактеристики.

Онкогената регулација и експресија се изучувани кај меланомот но засега не може ниту еден онкоген директно да се поврзе со иницијација на болеста.

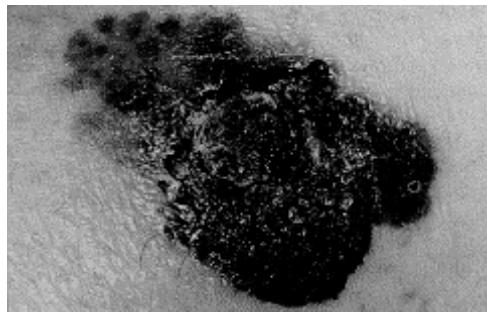
ДИЈАГНОЗА

КЛИНИЧКА ДИЈАГНОЗА

Кутаниот меланом е видлив тумор и поради тоа можна е рана дијагноза. Лекарите, како и популацијата, треба да бидат едуцирани во препознавање на знаците при појава на меланомот. Раната дијагноза е единствен начин да се намали морталитетот од меланот во денешно време,

бидејќи лекувањето на проширената болест има незначително влијание врз преживувањето.

ABCD - правилото според англо-саксонската литература, кое значи: асиметрија (**A**symmetry), ирегуларност на работите (**B**order irregularity), варијација на бојата или темно црна боја (**C**olour variation or dark black colour) и дијаметар поголем од 0,6 см (**D**iameter greater than 0,6 cm) има голема улога во дијагностиката на меланомот за било која пигментна лезија. (слика бр.2).



Слика 2. Лезија на џробот кај 40 - годишен маж која покажува асиметрија, ирегуларност на работите, варијација на бојата и дијаметар поголем од 0,6 см.

Шкотската асоцијација за меланом има развиено дијагностички критериуми кои се состојат од 3 важни (major) и 4 помалку важни (minor) критериуми во клиничката дијагноза (табела 1). Пациент кој исполнува кој било од важните критериумите, би требало да се упати во специјалистички центар за биопсија, а присуство на помалку важни критериумите треба да го предупреди клиничарот да преземе понатамошни исследувања.

Табела 1. Клинички особености на раниот малиген меланом (Mackie, 1992)

Важни (Major) критериуми:

1. Промена на големината на претходна лезија или очигледен раст на нова лезија
2. Ирегуларен облик-асимтерија и ирегуларен надворешен раб на новоразвиена пигментна лезија или појава на оваа карактеристика кај стара лезија
3. Ирегуларна боја-разнобраност на сенки на кафеаво или црно во нова или стари лезии

Помалку важни (Minor) критериуми:

4. Најголем дијаметар еднаков или поголем од 7 mm. Повеќето од бенигните невуси имаат најголем дијаметар помал од 7 mm
5. Инфламација-ретка во бенигните лезии, освен ако не се редовно изложени на траума
6. Секреција, инкрустација или крвавење (не е карактеристична за невуси)
7. Промени во сензација - обично се опишува како лесен јадеж.

Повеќе од 90% од меланомите може да бидат препознаени клинички, набљудувани од искусни лекари, но процентот опаѓа до 50% кога истите се набљудувани од неискусни лекари.

Постојат 4 главни поттипови на меланом: површинско раширувачки меланом, нодуларен меланом, акрален или акрален лентигозен меланом и лентиго - малиген меланом

1. Површинско раширувачки меланом (SSM)

Површинско раширувачкиот меланом (слика 3а и 3б) претставува 50-70% од сите случаи на меланом, во зависност од географската област. Најчесто се јавува кај жени во долните партии од ногата, на местото на постоење невус. Лезијата е со неправилен облик, кафеаво или црно обоена и најчесто е рамна во раните стадиуми.

2. Нодуларен меланом (NM)

Нодуларниот меланом (слика 3в) претставува 15-30% од меланомите. Од пациентот се добива податок за брз раст на лезијата во текот на неколку недели или месеци. Промената е овална, елевирана над површината на кожата и има особености да инкрустира или да прокрвави во раните стадиуми; по боја е црвена, сива или црна, а само во 5% случаи е амеланотична. Почекто расте на чиста кожа, отколку на место на постоење невус. Loциран е на трупот, главата и вратот; се појавува почесто кај мажите. Нодуларниот меланом, обично е поагресивен од другите поттипови на меланомот.

3. Акрален лентигозен меланом (ALM)

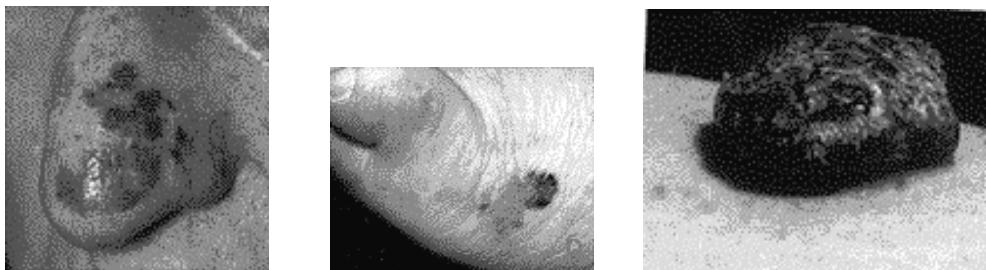
Акралниот лентигозен меланом претставува 2-8% од меланомите кај белата популација; обично се среќава на табаните или длаките во однос 8:1, а се развива во текот на повеќе месеци. Супунгвалиот меланом е подгрупа на акралниот меланом, кој најчесто се јавува под ноктот на палецот на ногата. Мукозниот меланом се друга подгрупа на овој тип меланом, и се многу ретки. Акралниот лентигозен меланом е почест кај луѓето од црната и жолтата раса, отколку кај луѓето од белата раса.

Акралните лентигозни меланоми се, главно, големи (>3 cm) и се среќаваат кај пациенти постари од 60 години.

4. Лентиго малиген меланом (LMM)

Лентиго малиген меланомот претставува само мал дел од меланомите (помалку од 10%). Најчесто се јавуваат кај жени постари од 70 години; и во 90% од случаите се јавуваат на лицето. Често постои со години како голема, рамна кафеаво обоена лезија (лентиго малигна). Лезиите може да содржат бледи островчиња, каде што е започната спонтана регресија. Малигните промени се јавуваат во лезијата по неколку години (лентиго малиген меланом) и најчесто се претставени со темно

пигментни нодули кои претставуваат островчиња што содржат малигни меланомски клетки. Во оваа фаза лезиите имаат метастатски потенцијал.



Слика 3. а) меланом (површинско раширувачки) на носот; б) меланом (површинско раширувачки) на стапалото; в) меланом (нодуларен) на раката

ПАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА

Кутаниот меланом е малиген тумор кој потекнува од меланоцитите во кожата и тие може да покажат најразлични карактеристики. Овие карактеристики се од голема важност во диференцијалната дијагноза помеѓу меланомот и бенигните лезии.

Малигните тумори најчесто се големи со неправилни рабови (помалку од 6 mm). Бенигните меланоцитни лезии се добро ограничени и нивните крајни маргини се сочинети од гнезда на меланоцити. Малигните лезии се асиметрични во повеќе аспекти: екстензија кон надвор, проширување кон дермалните делови на кожата, архитектура на епидермалната и дермалната компонента, типот на клетки, дистрибуција и степен на пигментација итн. Најсилна индикација за малигнитет е качување на меланоцитите. Ова се однесува на екстензијата на меланомот низ целата дебелина на епидермисот, спротивно од бенигните меланоцити, кои остануваат на дермо-епидермалниот спој. Качувањето на меланоцитите е отсутно само кај мал број меланоми, а ретко се гледа кај бенигните лезии.

Антигенските маркери се многу корисни при верификација на дијагнозата во тешките случаи. Најшироко користени маркери се S-100 - протеинот и HMB-45, кои може да бидат детектирани со антитела во парафинските исечоци од ткивото. Експресија на S-100 - протеинот даваат сите поттипови на меланоми, но не е специфичен за меланомот. Експресија на овој протеин може да дадат и саркоми, тумори од нервните обвивки, како и некои карциноми. HMB-45 е помалку осетлив, но неговата експресија е поспецифична за меланом.

Инвазивниот меланом понекогаш е проследен од инфламаторна реакција во форма на лентескт лимфоцитен инфильтрат, лоциран на базата од туморот, а понекогаш е придружен со фиброза и ангиогенеза.

ДРУГИ ИСЛЕДУВАЊА

По дијагнозата за примарен кожен меланом кај пациентите со лезии, поголеми од 1 mm дебелина, треба да се направат поопширни испитувања за да се исклучи постоењето на далечни метастази. Овие испитувања треба да вклучат Рендгенографија на градниот кош, ехосонографија на црниот дроб, како и хематолошки и биохемиски анализи за проверка на функцијата на црниот дроб.

ЛЕКУВАЊЕ

Пред да се пристапи кон лекување, потребно е да се одреди стадиумот на болеста. Стадиумот на меланомот се одредува врз основа на вертикалната инвазија во милиметри (класификација според Breslow) и/или анатомското ниво на инвазија (класификација според Clark) при хистолошкиот преглед (табела 2а и 2б). Класификацијата според Breslow попрецизно го предвидува однесувањето на малигниот меланом кај лезии со дебелина поголема од 1,5 mm и има најголемо влијание врз прогнозата и преживувањето.

**Табела 2а. Класификација според Breslow
(вертикална инвазија во милиметри)**

Дебелина: 0,76 mm до 1,50 mm
Дебелина: 1,51 mm до 4,0 mm
Дебелина: 4,0 mm или повеќе

Табела 2б. Класификација според Clark (ниво на инвазија)

-
- | | |
|-----|--|
| I | лезија која го инволвира само епидермисот (in situ меланома), не инвазивна лезија; |
| II | инвазија на папиларниот дермис, но не достига до ниво на папиларно-ретикуларниот спој; |
| III | инвазија на папиларниот дермис, без пробој на ретикуларниот дермис |
| IV | инвазија на ретикуларниот дермис, но не и на поткожното ткиво |
| V | инвазија низ ретикуларниот дермис кон поткожното ткиво. |
-

Најшироко употребуван систем за одредување на стадиумот на болеста е оној на Американското здружение за рак (American Join Committee on Cancer-AJCC) кое што ги класифицира пациентите во четири стадиуми - според вертикалната инвазија во милиметри (Breslow) и присуството на локорегионални, нодални или далечни метастази (табела 2в).

Табела 2в. Систем за класификација на стадиумот на болеста кај меланомот според Американското здружение за рак (според Ketcham и Balch, 1985)

Стадиум	Критериум
IA	Локализиран меланом $\leq 0,75$ mm
IB	Локализиран меланом 0,75 - 1,50 mm
IIA	Локализиран меланом 1,50- 4 mm
IIB	Локализиран меланом > 4 mm
III	Ограничени нодални метастази кои го инволвираат само регионалнот лимфен базен, или помалку од 5 во транзит метастази без нодални метастази
IV	Напредни регионални метастази (кој било T, H2 Mo) или кој било пациент со далечни метастази (кој било T, H, M1 или M2)

ХИРУРГИЈА

Хируршкото лекување претставува неизбежна тераписка процедура во сите стадиуми на болеста. Хирургијата, исто така, претставува и основна дијагностичка процедура која може да го одреди стадиумот на болеста.

Ексцизија на лезијата во целата нејзина длабина е неопходна за одредување на стадиумот на болеста. При хирушката ексцизија на лезијата, се препорачува широка ресекција во здраво, и тоа во зависност од длабината на лезијата. Кај лезии со вертикална инвазија помала од 1 mm се препорачува конзервативен третман со маргини од 1 см во здраво. Кај лезии со поголема вертикална инвазија се препорачува поширока ресекција, но не повеќе од 3 см. Неодамнешните студии покажаа дека редуцирањето на маргините од 4 на 2 см кај лезии класифицирани како T1 и T2 (Breslow $<1,5$ mm, Clark II и III), нема влијание врз преживувањето, а ја намалува потребата за кожен графт, а со тоа и времето на хоспитализација.

Елективната ресекција на локорегионалните лимфни јазли во I и II стадиуми на болеста не дала сигнификантни резултати во поглед на преживувањето.

Ресекција на лимфните јазли се препорачува во III и IV стадиум на болеста, кога постои инволвирање на регионалните лимфни јазли. Хирургијата, исто така, се применува при далечното метастазирање кај меланомот. Отстранувањето на солидни метастатски промени во висцералните органи, во мозокот и во коските е можна хирушка процедура, доколку постојат индикации.

АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА

Во II и III стадиум кај меланомот се препорачува адјувантната имунотерапија со интерферон α -2. Интерферонот покажал предност во однос на другите моноцитостатски или полицитостатски протоколи во овој стадиум на болеста. Средното преживување на пациентите кои примале интерферон било 3,8 години, а кај оние кои биле само набљудувани - 2,8 години.

Интерферонот дал предности само во II и III стадиум на болеста додека во другите стадиуми на болеста, не покажал сигнификантни резултати.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата кај меланомот наоѓа место само во IV стадиум. Стандард на хемотерапијата на меланомот е моноцитостатска терапија со DTIC (Dacarbazine). DTIC претставува т.н златен стандард според кој се споредува ефикасноста на другите моноцитостатски или полицитостатски протоколи. Стапките на одговор на хемотерапијата кај меланомот, обично, се ниски и краткотрајни и изнесуваат од 20% при моноцитостатска терапија со DTIC, па се до 45% - кај полицитостатските протоколите со Oncovin, Cisplatin, Taxol и Tamoxifen. Под евалуација се и протколите со високи дози на хемотерапија со автологна трансплантирања на коскена срцевина, но засега без поволни резултати.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата кај меланомот е контроверзна, но нема сомнение дека има улога во некои ситуации или при некои локализации на болеста. Меланомот во минатото бил погрешно класифициран како радиорезистентна неоплазма. Во некои случаи, меланомот може добро да одговори на радиотерапијата, но понекогаш - многу бавно. Радиобиологијата на меланомоските клетки покажува разлики во однос на другите туморски клетки и води до заклучокот дека треба да се користат повисоки фракциски дози во подолг временски период. Бидејќи меланомот има голем капацитет за репарација на суплетално оштетување, теоретски неколку високи дози би биле поефикасни, отколку повеќе ниски.

Примарната радиотерапија кај кожниот меланомот доаѓа предвид само кај лентиго малигна, бидејќи радиотерапијата дава подобар козметски ефект за разлика од хирургијата.

Радиотерапијата, како примарен третман, се користи со голем успех кај окуларниот меланом, како алтернативно решение на хиргијата. Се користат таканаречените рутенумски плочки кои се изградени од Рутенум 106 кој претставува бета еmiter. Се имплантираат хируршки над



Слика 4. Графички приказ на радиоактивна јлочка инълантирана во окуларен меланом.

локацијата на меланомот и пациентот ги носи во текот на 5-7 дена. (слика бр.4). Со вој вид терапија можно е сочувување на видот.

Радиотерапијата се применува за палијативен третман при далечните метастази во мозокот, како и при компресија од метастатски промени во ‘рбетниот мозок.

ПРОГНОЗА

Прогнозата кај пациентите со меланом зависи од тоа дали при иницијалниот третман се работи за локална, регионално напредната или проширена болест. Кај пациенти со примарен кожен меланом, најдобар прогностички фактор е калсификацијата по Breslow. Пациентите во I стадиум на болестса имаат многу добра прогноза со 10 - годишно преживување поголемо од 90%. Пациентите во стадиум II имаат 10 - годишно преживување од 60%, а пациентите со позитивни лимфни јазли - 30%. Кај пациентите со далечни метастатски промени 5 - годишното преживување е помалку од 5%. Други фактори кои имаат влијание врз прогнозата се: возраста, полот, хистолошката класификација и локализацијата на примарната лезија. Локализации со понеповолна прогнозата се: черепот, трупот, дланките и табаните. Постарите пациенти и мажите имаат понеповолна локализација на примарната лезија, отколку жените. Пациентите во областите со поголем ризик (на пример Австралија) имаат поповолна прогноза која можеби се должни на раната дијагноза. Неповолни хистолошки карактеристики се високо - митотски

индекс, присуство на туморски клетки во крвните садови и улцерации. Лимфоцитната инфильтрација на туморот се смета како поволен прогностички фактор.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Следењето на пациентите се врши со физикален преглед кој се изведува еднаш месечно во текот на првата година по финализирањето на третманот, на два месеца - во текот на втората година и понатаму на секои три месеци. Рендгенографија на белите дробови, ехосонографија на црниот дроб, како и биохемиски анализи за проверка на функцијата на црниот дроб се прават еднаш на 6 месеци во првите две години од финализирањето на третманот, а потоа еднаш годишно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carlos Perez & Luther Brady: Radiation Oncology, 3 Ed., Lippincott-Raven, 1998.
2. De Vita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Malignant Melanoma. In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th edn., pp. 1935-2010. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
3. Geoffrez R. Weis: Clinical Oncology, Appleton & Lange, 1993.
4. Gordon Steel: Basic Clinical Radiobiology, 2 Ed. Arnold, 1997.
5. Jeffrez Tobias & Patrick Thomas: Current Radiation Oncology, Vol 2 Arnold 1996.
6. Neal & P. Hoskin: Clinical Oncology, Edvard Arnold, London 1995.
7. Pat Price and Carol Sikora. Malignant Melanoma In: Treatment of Cancer, 3rd edn., pp.763-773, Chapman & Hall, London, 1995.
8. Robert B.Cameroon, MD. Malignant Melanoma In: Practical Oncology. pp. 118-132,Appleton&Lange,Norwalk,Connecticut,1994.
9. UICC: Manual of Clinical Oncology, 6 Ed. Springer-Verlag, 1994.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА УСНАТА ПРАЗНИНА И ОРОФАРИНКСОТ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Малигните тумори на усната празнина и орофаринксот опфаќаат околу 5% од сите малигни заболувања. Тие се јавуваат три до петпати почесто кај припадниците на машкиот пол и тоа најчесто во периодот од петтата до седмата деценија на животот.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Најсигнификантни фактори на ризик за појава на карциномите на усната празнина и орофаринксот се тутунот и алкохолот. Пушењето цигари е најзначаен етиолошки фактор, при што, зголемувањето на интензитетот и времетраењето на експозицијата на тутун го зголемува морбидитетот од овие карциноми. Алкохолот се смета за коканцероген агенс за кој е познато дека предизвикува дефицит на витамин В₂ и железо. Овој вид витаминско - минерален недостиг е присутен и кај жени со атрофија на слузокожата на усната празнина, кај кои, и покрај тоа што не пијат и не пушат, сепак постои висок ризик за појава на мултипли примарни карциноми во ова подрачје. Како етилошки фактори за карциномите на усната празнина, исто така, се сметаат и дефицитот на витаминот А и хроничните иританси, како што се слабата дентална хигиена и иригацијата на устата.

АНАТОМСКО МЕСТО НА ПОТЕКЛОТО

Карциномите на усната празнина може да потекнуваат од една од следните индивидуални анатомски структури: предните две третини на јазикот, подот на усната празнина, горната и долната гингива, букалната мукоза и тврдото непце.

Како анатомско место на потекло на орофарингеалните тумори, се јавуваат: базата на јазикот, тонзиларната регија, мекото непце и латералниот и задниот фарингеален сид.

Карциномите на усната празнина најчесто потекнуваат од подот на усната празнина и од предните две третини на јазикот, додека 60% - од орофарингеалните карциноми потекнуваат од тонзиларната регија, 25% - од базата на јазикот, 10% - од мекото непце и 5% - од фарингеалниот сид.

ПАТОЛОГИЈА

Најзастапениот хистолошки тип тумор во усната празнина и орофаринксот е планоцелуларниот карцином (90-95%). Во ова подрачје може да се јават и гландуларни карциноми со потекло од малите саливарни жлезди, а многу поретко лимфоми, малигни меланоми, плазмоцитоми и саркоми.

Планоцелуларните карциноми може клинички да се манифестираат како егзофитични тумори, кога се добро диференцирани, добро васкуларизирани, со адекватна оксигенација на клетките и како такви се многу повеќе радиосензибилни од туморите кои имаат нагласен инфильтративен раст. Последните се ендофитични тумори, често имаат тенденција за улцерирање, се шират по површината на мукозата и вршат нејзина инфильтрација, но, растејќи и во длабина, предизвикуваат директна инвазија во близките мускули и коски.

Богатата мрежа на лимфни капилари во супмукозното ткиво овозможува често метастазирање на карциномите на усната празнина и орофаринкс во лимфните јазли на вратот. Во време на поставување на дијагнозата, 40% од пациентите, со карцином на предните две третини на јазикот, имаат клинички евидентни метастази во вратните лимфни јазли. Инциденцата на регионално метастазирање кај карциномите на базата на јазикот е значително поголема и се движи од 70% - за T1 до 85% за - T4, со висока фреквенција на контраплатерални и билатерални метастази (30%).

Појавата на далечни метастази е најчеста кај карциномите на базата на јазикот и на тонзиларната регија. Највисока инциденца на далечно метастазирање постои кај пациентите со перзистирачки тумор или со рецидив (30%). Далечните метастази најчесто се јавуваат во белите дробови и во коските, а многу поретко - во медиастинум (3%).

КЛИНИЧКА СЛИКА

Во клиничката слика на карциномите на усната празнина доминира улцерација која не зараснува подолго вереме, иритација, болка, непријатен здив, оток на супмандибуларните саливарни жлезди со придржни знаци на воспаление, отежнато голтање, невозможна протрузија на јазикот, зголемени лимфни јазли на вратот и др. Во клиничката слика на орофарингеалните тумори доминираат дисфагија, губење во телесна тежина, асимптоматска палпабилна маса на вратот, крвавење, оталгија и тризмус.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата на карциномите на усната празнина и орофаринксот се поставува со систематска инспекција, дигитална и бимануелна палпација, биопсија со доволна длабина, палпација и ултрасонографски преглед на вратот и цитолошка обработка на детектибилните вратни лимфни јазли. Преглед со ултразвук се препорачува и кај пациентите со клинички „негативен“ врат, бидејќи постои голема веројатност од супклинички метастази во лимфните јазли (20-50%). Рендгенографија на мандибула се прави за да се прикаже евентуалната инвазија во коска, а со компјутеризирана томографија се добива најдобар приказ за проширеноста на туморот во соседните ткива.

TNM - КЛАСИФИКАЦИЈА НА ТУМОРИТЕ НА УСНАТА ПРАЗНИНА И ОРОФАРИНКСОТ

(UICC, 1987 И AJCC , 1988)

T - класификација за туморите на усната празнина и орофаринксот

Tis - carcinoma in situ;

T1 - тумор до 2 см во најголемиот дијаметар;

T2 - тумор од 2 до 4 см во најголемиот дијаметар;

T3 - тумор поголем од 4 см во најголемиот дијаметар;

T4 - масивен тумор поголем од 4 см во дијаметар со длабока инвазија на контактните структури како што се максиларен синус, корен на јазик, птеригоидна мускулатура и кожа на врат.

N - класификација на лимфните јазли на вратот за сите малигни неоплазми на главата и вратот

N0 - нема клинички позитивни лимфни јазли;

N1 - поединечен клинички позитивен хомолатерален јазол помал од 3 см во дијаметар;

N2 - поединечен клинички позитивен хомолатерален јазол од 3 до 6 см во дијаметар или мултиплни клинички позитивни хомолатерални, билатерални или контраплатерални јазли, од кои ниеден не е поголем од 6 см;

N3 - клинички позитивен лимфен јазол поголем од 6 см во дијаметар.

M Далечни метастази

M0 - нема далечни метастази;

M1 - има далечни метастази.

ГРУПИРАЊЕ НА ТУМОРИТЕ НА УСНАТА ПРАЗНИНА И ОРОФАРИНКСОТ, КАКО И НА СИТЕ ДРУГИ ТУМОРИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ СПОРЕД СТАДИУМ

Стадиум I T1 N0 M0

Стадиум II T2 N0 M0

Стадиум III T3 N0 M0 или T1-3 N1 M0

Стадиум IV T4 N0-1 M0 или било кое T, N2-3, M0 или било кое T, било кое N, M1

ЛЕКУВАЊЕ

ХИРУРГИЈА

Хируршкото лекување на карциномите на усната празнина и орофаринксот во ран стадиум (T1 и T2) се остварува со широка локална ексцизија. Кај пациентите со клинички „негативен“ врат (нема палпабилни лимфни јазли), се спроведува и селективна дисекција на вратните лимфни јазли. Кај пациентите, пак, со палпабилни лимфни јазли од двете страни на вратот, се спроведува билатерална вратна дисекција.

Хирургијата и радиотерапијата се алтернативни начини на лекување на раните стадиуми на карциномите на усната празнина и орофаринксот. Изборот на начинот на лекувањето, пред сè, зависи од козметските и функционалните резултати на хируршкиот зафат, во споредба со оние кои се добиваат со радиотерапијата.

Постоперативна радиотерапија се применува кога нема информација за адекватноста на ексцизијата, при постоење на позитивен раб на ресекција, како и при руптура на лимфен јазол, мултиплни метастази во лимфните јазли на вратот и контролатерални супклинички метастази.

Карциномите во напреднат стадиум (T3 и T4) се лекуваат со комбинација на модалитетите на третман. Здружениот пристап во лекувањето на овие тумори може да се оствари со хирургија и предоперативна или постоперативна радиотерапија. Хируршкиот зафат, главно, е опсежен и предизвикува помал или поголем функционален дефицит. Кај пациентите со клинички евидентни метастази во цервикалните лимфни јазли, се спроведува билатерална дисекција на вратот. Лимфните јазли на вратот може постоперативно да не се зрачат само кога не постојат нодални метастази, или кога се зафатени мал број лимфни јазли со мал волумен и без руптура на капсула.

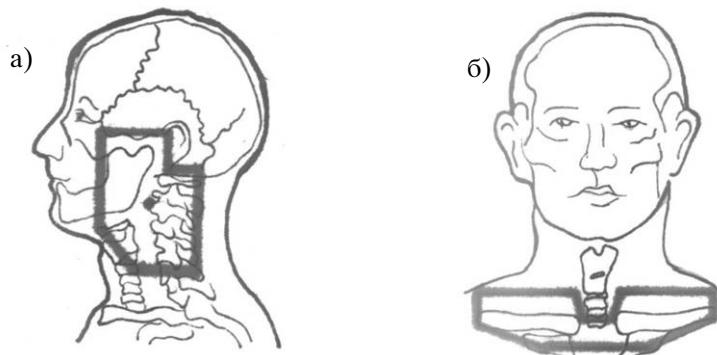
РАДИОТЕРАПИЈА

1. ДЕФИНИТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Дефинитивната радиотерапија многу често се користи како иницијален начин на лекување на карциномите на усната празнина и орофаринксот во нивниот ран стадиум (T1 и T2), бидејќи нуди можност за постигнување одлична стапка на локална контрола и овозможува сеопфатен третман на примарниот тумор и на лимфните јазли на вратот, а сето тоа со потенцијално подобри функционални и козметски резултати во однос на хируршкиот третман.

Елективната ирадијација на вратот со која ефикасно се елиминира потенцијалната микроскопска метастатска болест во вратните лимфни јазли, се применува кај сите пациенти со клинички „негативен“ врат, независно од големината и локализацијата на примарниот тумор.

Дефинитивната радиотерапија најчесто се изведува со екстерна ирадијација преку две паралелни спротивни латерални полиња со кои се опфаќаат примарниот тумор и потенцијалните подрачја на неговото ширење, како и горните лимфни јазли на вратот. Средната и долната група на вратните лимфни јазли се зрачат преку едно предно поле со заштита на ларинксот. Кај пациентите со карцином на тонзиларната регија, базата на јазикот или фарингеалниот сид, во латералните полиња се вклучуваат и задните лимфни јазли на вратот. (Слика 1а и Слика 1б).



Слика 1. а) латерално зрачно поле кај карцином на јалатиналната тонзила;
б) предно поле на вратот за елективна ирадијација на долните цервикални лимфни јазли

Дозата преку латералните полиња се движи од 70-75 Gy во подрачјето на примарниот тумор. Дозата за елективна ирадијација на средните и долните вратни лимфни јазли преку предното поле изнесува 50 Gy на 3 см длабина. Доколку во латералните полиња се вклучени и

задните лимфни јазли, тогаш, по остварена доза од 45 Gy, задниот раб на полето се поместува кон напред за да се исклучи 'рбетниот мозок од зрачниот волумен. Потребната доза од 50 Gy за елективна ирадијација на оваа група лимфни јазли се постигнува преку мали полиња со користење на електрони со енергија која овозможува 90%-ната изодоза да биде на длабина од 2 до 3 см. Во сите случаи каде што се изведува куративна радиотерапија, а има палпабилни метастази во задниот или во долнинот дел на вратот, по остварена доза од 45 односно 50 Gy, се оди кон додатно зрачење на позитивните јазли преку намалени полиња, до доза од 70-75 Gy.

Дефинитивната радиотерапија може да се изведе и како комбинација на екстерна ирадијација и брахитерапија (интерстицијална иридиум-192 имплантација). На овој начин, подрачјето на примарниот тумор прима доза од 80 Gy (45-55 Gy - со екстерна ирадијација и 25-35 Gy - со брахитерапија).

Рецидивите кои настануваат по дефинитивната радиотерапија, што значи по остварена полна доза на зрачење, треба да се третираат со хируршка ексцизија. Меѓутоа, рецидивите кои не се поголеми од 4 см, особено оние на базата на јазикот, може успешно да се лекуваат со брахитерапија.

Дефинитивната радиотерапија се применува и кај пациентите со напреднат примарен тумор (доцен T3 и T4), кои се лекуваат според протокол за орган презервација, но тогаш таа следува дури по спроведување на три циклуси на индукциона хемотерапија.

2. ПРЕДОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Предоперативната радиотерапија се спроведува како дел од комбинираниот начин на лекување на напреднатите стадиуми на карциномите на усната празнина и орофарингсот (T3 и T4). Предоперативната радиотерапија овозможува редукција на примарната лезија и на метастатската болест на вратот, стерилизација на супклиничката болест во лимфатиците и во лимфните јазли и ја зголемува веројатноста за негативен раб на последователната хируршка ресекција. Се остварува со доза од 50 Gy во подрачјето на примарниот тумор и на лимфните јазли на вратот.

3. ПОСТОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Постоперативната радиотерапија како дел од комбинираниот пристап кон лекувањето на карциномите на усната празнина и орофарингсот во напреднат стадиум (T3 и T4) ги опфаќа лежиштето на примарниот тумор и подрачјето на дисекираните лимфни јазли на вратот.

Дозата е 50 Gy, но во случај на позитивен раб на ресекција и/или метастази во лимфните јазли, таа е поголема и се движи од 65 до 70 Gy.

4. ПАЛИЈАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Палијативната радиотерапија се применува кај напреднатите неоперабилни тумори и/или нересектибилните метастази на вратот, кај кои постои многу мала веројатност за постигнување на трајна контрола. Техниките на зрачење и остварените дози се исти со оние кај куративната радиотерапија, со тоа што додатниот третман преку редуцирани полиња или со интерстицијална брахитерапија не е оправдан бидејќи го зголемува ризикот од компликации.

Радиотерапијата се спроведува со стандардно фракционирање, т. е. една фракција дневно, 2 Gy во фракција, пет фракции неделно. Меѓутоа, со цел да се зголеми стапката на локална контрола, особено кај напреднатите тумори, се применува и хиперфракционирано зрачење (2 или 3 фракции на ден).

Надворешното зрачење се спроведува со γ -зраци од телекобалт единица, или со X-зраци со енергија од 4 до 10 MeV, произведени во линеарен акцелератор. Додатното зрачење на позитивните лимфни јазли на вратот се остварува со електронски спонзори со соодветна енергија, исто така произведени во линеарен акцелератор.

Развитокот и примената на техниките на конформалната радиотерапија и тридимензијалното планирање на третманот преку дефинирање на „таргет“ - волуменот со користење на компјутеризирана томографија, ќе овозможи остварување висока доза на зрачење во подрачјето на туморот, со можност за заштита на нормалните ткива, како што се рбетниот мозок и саливарните жлезди.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата може да биде дел од лекувањето на пациентите кои се опфатени со протокол за орган - презервација. Во рамките на овој концепт, хемотерапијата може да биде индукциона и да и претходи на радиотерапијата, или да се остварува истовремено со неа, како дел од конкомитантната хемо-радиотерапија (Cisplatin-базирани протоколи).

Хемотерапијата се применува и кај пациентите со далечни метастази (M1) според еден од следните протоколи: Bleo-CAP, CAB, CAP, CAPO и др.

КОМПЛИКАЦИИ ОД РАДИОТЕРАПИЈАТА

Рани компликации од радиотерапијата се реакции на кожата кои може да се движат од еритем, преку сува десквамација до влажна десквамација, мукозитис и губење на осетот за вкус.

Доцни компликации од зрачењето се синдром на сува уста (церостомија), дентални кариези кои се последица на оштетувањето на големите и малите саливарни жлезди, тризмус, некроза на мекото ткиво, остеонекроза на мандибула, како и фиброза на супкутаното и мускулното ткиво.

ПРОГНОЗА

Прогнозата варира, во зависност од големината на примарниот тумор и од присуството на регионални метастази. Петгодишното преживување за мали тумори (до 2 см) на подот на усната празнина и на предните две третини на јазикот е 80-85%, но за поголеми тумори (над 4 см) со постоење на цервикални метастази, изнесува околу 25%. Карциномите на тонзиларната регија и базата на јазикот имаат лоша прогноза, бидејќи најчесто се презентираат како напредната болест. Така, I-от и II-от стадиум на болест кај карциномот на базата на јазикот имаат петгодишно преживување од 60%, односно 40%. Петгодишното преживување за пациентите со III-ти и IV-ти стадиум на болест изнесува 30%, односно 15%. Прогнозата за карциномите на тонзиларната регија се движи од 93% - за I-от стадиум на болест и 17% - за IV-ти стадиум.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Следењето на пациентите се врши со физикален преглед кој се изведува еднаш месечно во текот на првата година, по финализирањето на третманот, на два месеци - во текот на втората година и понатаму на секои три месеци. Индиректна ендоскопија се изведува на секои три месеци, а графија на белите дробови се прави секои шест месеци, во првите две години, по остварувањето на лекувањето, а потоа - еднаш годишно.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Vita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Cancer of the head and neck. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5 th edn., pp. 735-847. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
2. Fletcher, G. H. Oral cavity and oropharynx. In: *Textbook of Radiotherapy*, 5 th edn., pp. 286-329. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990
3. Haskell, C. M. Cancers of the oral cavity and oropharynx. In: *Cancer Treatment*, 2-nd edn., pp. 482-488. W. B. Saunders Company, 1985
4. Korb, L. J., Spaulding, C. A., Constable, W. C. The role of definitive radiation therapy in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer* 67(11): 2733-7, 1991
5. Lamb, D. S., Denham, J. W., Morum, P. E., Gray, A. J. Long-term results of accelerated radiation treatment for advanced head and neck cancers. *Radiotherapy and Oncology* 49(1): 29-32, 1998
6. Levendag, P. C., et al. Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *American Journal of Clinical Oncology* 19: 466-477, 1996
7. Nowak, P. J. C. M. The clinically negative neck. In: *Elective Irradiation of the Neck*, 1 th edn., pp.13-27. Karstens drukkers/designers, 1997
8. Nowak, P., Dieren van, E., et al. Treatment portals for elective radiotherapy of the neck. *Radiotherapy and Oncology* 43: 81-86, 1997
9. Samija, M., Krajina, Z., Purisic, A. Glava i vrat. In: *Radioterapija*, 1 th edn., pp. 193-237. Zagreb, 1996

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЛАРИНКСОТ

Ларинкс е орган кој анатомски се дели на три подрачја: супраглотис, глотис и супглотис. Супраглотисот го сочинуваат лингвалната и ларингеалната страна на епиглотисот, лажните гласни жици, аритеноидните 'рскавици, ариепиглотичните набори и Morgani-евите вентрикули. Глотисот ги вклучува вистинските гласни жици како и нивната предна и задна комисура и се протега до долниот раб на вокалниот мускул кој се наоѓа 5 mm под слободниот раб на гласилките. Супглотисот е подрачјето на ларинксот под гласните жици кое се протега од долниот раб на глотис до долниот раб на крикоидната 'рскавица.

Подрачјата на ларинкс имаат различно ембриолошко потекло и независна лимфатична дренажа, поради што, прецизирањето на точната локализација на туморот овозможува правилно одредување на стадиумот на болеста и правилно планирање на нејзиното лекување.

ЕПИДЕМИЛОГИЈА

Малигните тумори на ларинкс се застапени со 5% во вкупниот број малигни заболувања. Тие се јавуваат 4 до 5 пати почесто кај мажите отколку кај жените. Најголемиот број болни е на возраст од 40 до 70 години, а пикот на инциденцата е во шестата деценија на животот.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Пушењето е најзначајниот етилошки фактор во настанувањето на ларингеалните карциноми. Ексесивното консумирање алкохол се јавува како дополнителен фактор, особено во развивањето на карциномите на супраглотичниот ларинкс. Ексесивното гласно говорење, хроничниот ларингитис и експозицијата на прашина од дрво, нитроген мустард, азбест и јонизирачка радијација, исто така, се сметаат за етилошки фактори асоциирани со појавата на ларингеалниот карцином.

ПАТОЛОГИЈА

Планоцелуларниот карцином е најчестиот тип тумор и претставува 95% од сите примарни ларингеални неоплазми. Други примарни тумори, кои може да потекнуваат од ларинксот, се: аденоцарциноми, саркоми, лимфоми, неуроендокрини тумори и др.

Планоцелуларните карциноми може да бидат добро, средно и слабо диференцирани. Слабата диференцијација на туморот е поврзана со зголемена веројатност за метастазирање во лимфните јазли на вратот.

Туморите на ларинксот со својот прогресивен раст ги инфильтрираат не само соседните структури во подрачјето од кое потекнуват, туку може да остварат инвазија и на соседните подрачја во самиот ларинкс, како и на структурите кои се вон неговите граници (преепиглотичниот простор, базата на јазик, меките ткива на вратот). Туморите кои го инфильтрираат глотичното подрачје, предизвикуваат фиксација на гласните жици, со што ја оневозможуваат нивната подвижност.

Карциномите на супраглотичниот ларинкс многу често метастазираат во лимфните јазли на вратот, бидејќи супраглотичното подрачје е богато снабдено со лимфатици. Во време на поставување на дијагнозата, инциденцата на пациентите со клинички позитивни лимфни јазли на вратот се движи од 25 до 60%.

Подрачјето на глотис има слабо развиена мрежа на лимфни капилари, поради што постои многу ниска фреквенција на регионално метастазирање (2% - за T1 и 13% - за T2 и T3 лезии).

Супглотичните карциноми се ретки и претставуваат 1-8% од сите карциноми на ларинксот. Тие најчесто се презентираат како напреднати примарни лезии (T3 или T4). Регионалното метастазирање во лимфните јазли на вратот е присутно кај повеќе од 30% од пациентите.

Далечните метастази на примарните ларингеални карциноми може да се јават во медијастиумот, белите дробови, црниот дроб, коскениот систем и, поретко, во мозокот.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Доминантен симптом на ларингеалните карциноми е засипнатоста на гласот која трае и се продлабочува. Во клиничката слика, исто така, се присутни болки во предел на увото, непријатност и чувство на гребење при актот на голтање, отежнато дишење, склоност кон аспирација на течности и присуство на асимптоматска метастатска маса на вратот.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со инспекција и палпација на ларинкс, индиректна ларингоскопија, ларингостробоскопија, директна ларингоскопија со биопсија на туморот и хистолошка евалуација на биоптичниот материјал. Најзначајниот наод од испитувањето на ларинксот во текот на евалуацијата на туморот е нарушувањето на подвижноста на гласните жици која се користи и во категоризацијата на стадиумите на ларингеалните карциноми.

Присуството на метастатска adenопатија се утврдува со палпација и ултрасонографски преглед на вратот и со цитолошка обработка на позитивните лимфни јазли.

Компјутеризираната томографија и магнетната резонанца се дијагностички постапки со кои се проценува волуменот на туморот и се утврдува постоењето на инвазија на ларингеалните рскавици, базата на јазикот и преепиглотичниот простор.

TNM - класификација на карциномите на ларинксот (UICC/AJCC 1988)

T-класификација

Суъралголийс

Tis - carcinoma in situ;

T1 - тумор ограничен на местото на потекло со нормална подвижност;

T2 - тумор кој зафаќа соседна супраглотична структура или го инфильтрира глотис, но без фиксација на гласните жици;

T3 - тумор ограничен на ларинкс со фиксација на гласните жици и/или со ширење во преепиглотичниот простор;

T4 - масивен тумор кој е проширен вон границите на ларинксот и ги зафаќа орофаринксот или меките ткива на вратот или врши деструкција на тироидната рскавица.

Глоубис

Tis - carcinoma in situ;

T1 - тумор ограничен на гласните жици со сочувана подвижност (можна е зафатеност на предната или задната комисура);

T2 - тумор проширен во супраглотис и/или супглотис со нормална или намалена подвижност на гласните жици;

T3 - тумор ограничен на ларинкс со фиксација на гласните жици;

T4 - масивен тумор со деструкција на тироидната рскавица и/или ширење вон границите на ларинкс.

Суълголийс

Tis - carcinoma in situ;

T1 - тумор ограничен на супглотичното подрачје;

T2 - тумор проширен на гласните жици со нормална или со намалена подвижност;

T3 - тумор ограничен на ларинкс со фиксација на гласните жици;

T4 - масивен тумор со деструкција на тироидната рскавица и/или со ширење вон границите на ларинкс.

Класификацијата на статусот на лимфните јазли (N) и на далечните метастази (M), како и групирањето во стадиуми е исто како кај карциномите на усната празнина и орофаринксот.

ЛЕКУВАЊЕ

ХИРУРГИЈА

Хируршкото лекување на ларингеалните карциноми во ран стадиум (T1 и T2) се изведува со парцијална ларингектомија.

Примарната хирургија кај раните карциноми на супраглотичниот ларинкс, се состои од хоризонтална парцијална ларингектомија т.н. супраглотична ларингектомија. Бидејќи супраглотичните карциноми се карактеризираат со висока фреквенција на регионално метастазирање дури и во нивните рани стадиуми, лимфните јазли на вратот задолжително се опфатени со терапевската постапка. Кај пациентите со клинички „негативен“ врат се изведува селективна дисекција на вратните лимфни јазли, додека кај пациентите со палпабилни цервикални метастази се изведува билатерална дисекција на вратот, по што следува постоперативна радиотерапија. Притоа, мора да се нагласи дека по спроведување на елективна дисекција на вратот, стапката на супсеквентно развивање на метастази во вратните лимфни јазли се движи од 20% до 30%.

Примарниот хируршки третман на раните стадиуми на глотичниот карцином може да биде ларингофисура со кордектомија или вертикална хемиларингектомија. Елективна дисекција на вратните лимфни јазли не се спроведува.

Изведувањето на парцијалната ларингеална хирургија условува помала или поголема промена на квалитетот на гласот, што се манифестира со дисфонија со различен интензитет.

Парцијалната хирургија и радиотерапијата се алтернативни начини на лекување на раните стадиуми на ларингеалниот карцином. Радиотерапијата се применува како постоперативна само тогаш, кога постои позитивен раб на хируршката ресекција.

Кај ларингеалните карциноми во напреднат стадиум (T3 и T4), најдобар успех во лекувањето се постигнува со комбинација на модалитетите на третман. Кај тие пациенти, хирургијата и радиотерапијата се комплеметарни начини на лекување. Хируршкиот третман се остварува со тотална ларингектомија, која се комбинира со постоперативна или предоперативна радиотерапија.

РАДИОТЕРАПИЈА

1. ДЕФИНИТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

a. Рани стадиуми на супраглотичниот ларингеален карцином (T1 и T2)

Дефинитивна радиотерапија на раните стадиуми на карциномот на супраглотичниот ларинкс има предност во однос на парцијалната ларингеална хирургија, бидејќи, од една страна овозможува сочувување на нормалниот говор, а од друга страна, кај пациентите со клинички „негативен“ врат, нуди можност за билатерална елективна ирадијација на вратните лимфни јазли со минимален морбидитет. Стапката на развивање на метастази во лимфните јазли на вратот по остварена елективна ирадијација изнесува помалку од 5%.

Дефинитивната радиотерапија на раниот супраглотичен карцином ги опфаќа примарниот тумор и подрачјата на неговото макроскопско и супклиничко ширење. Се остварува преку две паралелни спротивни латерални полиња, со кои во волуменот на зрачењето се опфатени горните и средните лимфни јазли на вратот. Долните вратни лимфни јазли се зрачат преку едно предно поле.

Дозата се движи од 60 Gy - за мали T1 лезии, до 70 Gy - за T2 лезии. По остварена доза од 45 Gy, задните работи на латералните полиња се поместуваат кон напред за да се исклучи рбетниот мозок од волуменот на зрачењето. За елективна ирадијација на клинички негативните лимфни јазли во долниот и задниот дел на вратот, потребна е доза од 45 до 50 Gy.

Со дефинитивна радиотерапија може да бидат лекувани и оние клинички позитивните лимфни јазли до 3 см во дијаметар, така што по примена доза од 50 Gy, се зрачат преку редуцирани полиња до пропишаната доза од 60 или 70 Gy.

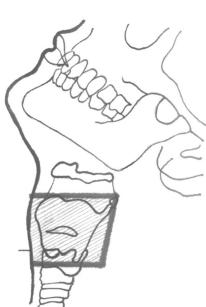
Кај пациентите со палпабилни лимфни јазли со дијаметар поголем од 3 см се спроведува куративна радиотерапија на примарниот тумор, додека вратните лимфни јазли се лекуваат со комбинација на предоперативно зрачење и хирургија, што значи дека тие се опфатени во волуменот на зрачење до остварување на доза од 50 Gy, по што, се продолжува со зрачењето на примарниот тумор, а по 5 или 6 недели од завршувањето на зрачењето, се пристапува кон реализирање на дисекција на вратот.

Рецидивите, кои настануваат по дефинитивната радиотерапија на раните супраглотични карциноми, се лекуваат со тотална ларингектомија, со што дефинитивно се губи функцијата на фонација.

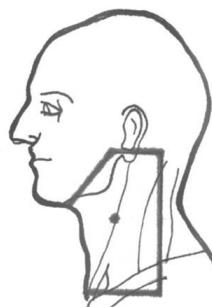
б. Рани стадиуми на глотичниот ларингеален карцином (T1 и T2)

Дефинитивната радиотерапија треба да биде иницијален начин на лекување на раните глотични карциноми, бидејќи овозможува да се сочува нормален или , речиси, нормален говор.

Примарната радиотерапија за раните лезии на глотисот е насочена на едно тесно подрачје во ларинксот и ги опфаќа туморот и местата на неговото потенцијално ширење. Се остварува преку латерални паралелни спротивни зрачни полиња со димензии 5×5 или 6×6 см (слика 1). Елективна ирадијација на вратните лимфни јазли не се спроведува.



Слика 1. Зрачно поле кај ран стадиум на глотичен карцином.



Слика 2. Зрачно поле кај глотичен карцином во напреднат стадиум

Дозата се движи од 60 Gy - за мали површински лезии, до 70 Gy - за поголеми егзофитични тумори.

Рецидивите кои се јавуваат по остварување на дефинитивна радиотерапија на раните карциноми на глотичниот ларинкс се лекуваат со парцијална ларингеална хирургија (вертикална хемиларингектомија), со што повторно се презервира вокалната функција.

в. Напреднати стадиуми на ларингеалниот карцином

Каде оние пациенти со ларингеален карцином во напреднат стадиум, кои се вклучени во протокол за презервирање на ларинкс, дефинитивната радиотерапија се применува по остварување на три циклуси на индуциона хемотерапија, или, пак, како дел од конкомитантната хемо-радиотерапија.

Радиотерапијата се спроведува преку латерални паралели спротивни зрачни полиња кои се одредуваат според проширеноста на туморот вон границите на ларинкс и по остварена доза од 60 Gy, примарниот тумор прима додатна доза од 10 до 15 Gy преку редуцирани полиња, (слика 2),

2. ПРЕДОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Предоперативната радиотерапија е дел од комбинираниот пристап на лекување на ларингеалните карциноми во напреднат стадиум (T3 и T4). Се остварува преку латерални паралелни спротивни полиња со кои во зрачниот волумен се опфатени примарниот тумор и лимфните јазли на

вратот. Пет до шест недели по постигнувањето на дозата од 50 Gy, се пристапува кон изведување на ларингеална хирургија во вид на тотална ларингектомија.

3. ПОСТОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Тоталната ларингектомија со модифицирана билатерална дисекција на вратот и постоперативната радиотерапија претставуваат комплеметарни начини на лекување на ларингеалните карциноми во напреднат стадиум. Кај карциномите на ларинкс во ран стадиум, постоперативна радиотерапија се изведува само тогаш, кога по парцијалната ларингектомија е присутен позитивен раб на ресекција.

Со постоперативната радиотерапија, преку латералните полиња во горниот дел на вратот со кои се опфатени лежиштето на примарниот тумор и подрачјата на дисецираните вратни лимфни јазли, се оставрува доза од 60 Gy. Долниот дел на вратот прима доза од 50 Gy преку едно предно поле.

4. ПАЛИЈАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Палијативната радиотерапија се применува кај локално силно напреднатите неоперабилни ларингеални карциноми и/или кај масивните нерескатибилни метастази во лимфните јазли на вратот. За да се постигне дури и привремена контрола на масивниот тумор, потребно е остварување на високи дози на зрачење (70 до 75 Gy) со техника на постепено редуцирање на зрачните полиња.

Радиотерапијата кај карциномите на ларинкс се изведува со класично фракционирање од 2 Gy дневно, пет фракции неделно. Со примена на хиперфракционирано зрачење (две фракции дневно) може да се зголеми стапката на локо-регионална контрола, особено кај напреднатите тумори. Зрачењето се остварува со γ -зраци од телекобалт - единица или со X-зраци со енергија од 4 до 6 MeV генериирани во линеарен акцелератор.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Во рамките на концептот за орган - презервација, хемотерапијата може да се применува како дел од примарниот начин на лекување на напреднатите ларингеални карциноми. Во тие случаи, хемотерапијата може да биде индукциона (нео-адјувантна) или да претставува дел од конкомитантната хемо-радиотерапија (протоколи базирани на Cisplatin).

Комбинирана хемотерапија според Bleo CAP, CAB, CABO, CAP и други протоколи се користи во лекувањето на пациентите кај кои постојат далечни метастази (M1).

КОМПЛИКАЦИИ ОД ЗРАЧЕЊЕТО

Најчести акутни компликации од спроведувањето на радиотерапијата се реакции на кожата кои се движат од еритем, преку сува до влажна десквамација, мукозитис, губење на осетот за вкус, отежнато голтање и засипнатост на гласот.

Хронични компликации од радиотерапијата се: синдром на сува уста, едем на ларинксот, некроза на мекото ткиво или на ларингеалната 'рскавица и фиброза на супкутаното и мускулното ткиво.

ПРОГНОЗА

Прогнозата на карциномите на ларинксот зависи од големината на примарниот тумор, подрачјето од кое тој потекнува, степенот на неговата диференцијација и од статусот на лимфните јазли на вратот.

Петгодишното преживување на пациентите со карцином на супраглотичниот ларинкс во ран стадиум се движи од 73 до 80% - за T1 лезии и од 50 до 58% - за T2 лезии. Пациентите со ран глотичен карцином имаат 5-годишно преживување кое се движи од 85 до 98% - за T1 стадиум, и од 72 до 90% - за T2 стадиум. Петгодишното преживување за напреднатите карциноми на ларинксот значително е помало и изнесува од 37 до 55% - за T3 лезии, и 23 до 30% - за T4 лезии.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Следењето на пациентите се врши со физикален преглед кој се изведува еднаш месечно во текот на првата година по финализирањето на третманот, на два месеца - во текот на втората година и понатаму на секои три месеци. Индиректна ларингоскопија се изведува на секои три месеци, а графија на белите дробови се прави секои шест месеци во првите две години по остварувањето на лекувањето, а потоа - еднаш годишно. Директна ларингоскопија со евентуална биопсија од сспектното подрачје во ларинксот се реализира при постоење на симптоми за појава на локален рецидив.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arrigada, R., Eschwege, F., Cachin, Y., Richard, J. M. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 51: 1819-1825, 1983.
2. De Vita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Cancer of the head and neck. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5 th edn., pp. 735-847. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
3. Fletcher, G. H. History of irradiation in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 12: 2019-2024, 1986.
4. Fletcher, G. H. Larynx and pyriform sinus. In: *Textbook of Radiotherapy*, 5 th edn., pp. 330-363. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
5. Haskell, C. M. Cancers of the larynx and hypopharynx. In: *Cancer Treatment*, 2-nd edn., pp. 501-509. W. B. Saunders Company, 1985.
6. Levendag, P. C., Ravasz, L. A., Terhaard, C. H. J., Hordijk, G. J. T3 squamous cell carcinoma of the larynx treated by split-course radiation protocol. *Am J Clin Oncol* 16(6): 509-518, 1993.
7. Mirimanoff, R. O., Wang, C. C., Doppke, K. P. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11: 499-504, 1985.
8. Nowak, P. J. C. M. The clinically negative neck. In: *Elective Irradiation of the Neck*, 1 th edn., pp.13-27. Karstens drukkers/designers, 1997.
9. Rosier, J. F., Gregoire, V., Counoy, H. et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. *Radiotherapy and Oncology* 48(2): 175-183, 1998.
10. Samija, M., Krajina, Z., Purisic, A. Glava i vrat. In: *Radioterapija*, 1 th edn., pp. 193-237. Zagreb, 1996.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденцијата и морталитетот на белодробниот карцином се во постојан пораст во последните 5 децении - за машката, и во последните 2 децении - за женската популација. Белодробниот карцином е најчесто малигно заболување кај мажот (според светските статистики инциденцијата е 20 до 22%) и е на трето место по зачестеноста кај жената (инциденција 11%), а е најчеста причина за смрт од малигните заболувања кај двета пола (34% - кај мажот и 21% кај жената). Општа констатација е дека инциденцијата и морталитетот се во постојан пораст. Белодробниот карцином е водечка причина за смрт кај мажите и жените во Соединетите Американски Држави. Во 1998 година се регистрирани 171.500 нови случаи на белодробен карцином и во истата година 160.100 пациенти умреле од оваа болест. Секоја година, во светот, се регистрираат над 590.000 луѓе со белодробен карцином. Инциденцијата е различна во различни земји на светот. Така, кај машката популација највисока е во Шкотска - 108,5, и 25,3 случаи на 100.000 жители - во Чиле. Слична состојба е и со женската популација во опсег од 30,4 во Хонг Конг до 5,9 случаи на 100.000 жители во Швајцарија. Во високо индустриските земји постои висока инциденција, а особено во Холандија, Австрија, Англија, Германија, Данска, Полска, САД, Канада, Нов Зеланд и Австралија. Држави со мала инциденција на белодробен карцином се: Јапонија, Норвешка, Израел и Шведска.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Основната причина за појавата на белодробниот карцином е непозната. Заболувањето е резултат на дејствувањето на физички, хемиски и биолошки предизвикувачи при определена индивидуална преосетливост. Проблемот е комплексен и е условен од повеќе фактори, од кои некои се познати, а некои се ненепознати. Меѓутоа, за ниту еден со сигурност не може да се каже дека предизвикува рак. Белодробниот карцином најчесто е застапен во 6-тата деценија од животот. Инциденцијата на карциномот рапидно се зголемува од помалку 1 на 100.000 жители пред 30 - годишна возраст, на 329,9 - на 100.000 жители помеѓу 70 и 74 - годишна возраст. Мажите почесто заболуваат отколку жените, (однос 2,4:1). Неколку генетски карактеристики се најдени во клетките на белодробниот карцином што може да го фаворизираат неговиот развој. Пред сè, тоа се тумор - супресорните гени, чии продукти ја контролираат клеточната пролиферација и чија инактивација (мутација) ги елиминира

супресорните механизми што ја спречуваат малигната алтерација на клетките . Во оваа група спаѓаат повеќе гени, меѓу кои и генот p53, кој е поврзан со развојот на белодробниот карцином.

Пушењето е главна причина за појавата на белодробниот карцином. Пушачите на цигари заболуваат 25 пати почесто во споредба со непушачите. Од друга страна, пушењето е важен дополнителен фактор во настанувањето на белодробниот карцином, предизвикан од други етиолошки фактори. Ризикот за настанување на белодробниот карцином расте со бројот на дневно испуштените цигари, времетраењето на пушењето, возрастта кога започнало пушењето, инхалирањето на тутуновиот дим , како и од содржината на катранот и никотинот во нив. Инхалирањето на тутуновиот дим резултира со внесување на аеросоли во дисталните партии на белите дробови . Познат е голем број на канцерогени супстанци во димот, а меѓу нив спаѓаат полицикличните ароматични јагленохидрати, нитроамидите и бензопиренот, кои се едни од најсилните канцерогени материји.

Појавата на белодробниот карцином се доведува во врска со хроничната опструктивна белодробна болест. Кај повеќето од овие пациенти се развива, така - наречен, скар - карцином со хистологија на аденокарцином. Исто така, и пациентите со склеродермија имаат зголемен ризик за развој на белодробен карцином.

Покрај горенаведените фактори, описаны се и други, како што се: професионалната изложеност на хемиски и индустриски канцерогени супстанци (азбест, нафтени деривати и др.), изложеност на рударите во рудниците со јагленова прашина, хром, ураниум, никел и други, хронични воспалителни процеси и трауми на белите дробови, јатрогени фактори, конгенитални, хередитарни и идиопатски фактори.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Знаците и симптомите кај болните со белодробен карцином се должат на локалниот раст на туморот, од инвазијата на соседните структури, од регионалното ширење и далечните хематогени метастази или од секундарните ефекти на туморот (паранеопластични синдроми). Приближно 6% од пациентите се асимптоматични и случајно се откриваат на графија на белите дробови.

ЛОКАЛНИ СИМТОМИ

Околу 27% од пациентите се поплакуваат на симтоми што произлегуваат од локалниот раст на туморот. Симптомите се различни, во зависност од локализацијата на туморот- централна или периферна.

При централна локализација туморот може да предизвика кашлица, хемоптизии и респираторни тешкотии (отежната дишење, диспнеа и стридор), болка и симтоми на пневмонија.

При периферна локализација на туморот, тој е причина за појава на кашлица и плеврален излив. При локализација на туморот на белодробниот врв, тој може да ги инволвира торакалните структури, вратните и торакалните нерви. Овој тумор е наречен Pancoast's или супериор сулкус тумор, кој клинички се карактеризира со болки во рамото, со пропагација по должината на раката и појава на Hornerov syndrom (птоза, миоза и ендофталмус).

РЕГИОНАЛНИ СИМТОМИ

Симтоматологијата од директното ширење на туморот во соседните структури или од метастазите во регионалните лимфни жлезди е разновидна. Може да се појави дисфагија заради компресија или инфильтрација на езофагусот, потоа синдром на вена кава - супериор заради нејзината компресија или инфильтрација. Многу почест симptom е дисфонијата заради инфильтрација или компресија на нервус рекуренс, високо поставена купола на дијафрагмата со придружена диспнеа од парализа на нервус френикус од неговата компресија или инфильтрација. Постојат знаци и симптоми за срцева тампонада заради инфильтрација на перикардот и срцето со последователниот перикардит и други.

СИСТЕМСКИ СИМПТОМИ

Системските манифестиации кај белодробниот карцином се должат на далечните хематогени метастази, како и од системскиот ефект на туморот. Не постои дел од организмот во кој не може да се развијат метастази од белодробниот карцином. Меѓутоа, најчести пределекциони места се коските со фреквенција од околу 25%, со симптоми на болка и патолошки фрактури. Хепатомегалија може да се открие до 20% од случаите, лимфаденопатија - кај 20% а, неуролошки манифестиации од метастази во централниот нервен систем - кај 5-10% од случаите.

Неспецифични почетни симптоми се: губење на апетитот, губење на телесната тежина, слабост и неудобност.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Белодробниот карцином е поврзан со многубројни паранеопластични синдроми коишто може да бидат единствена манифестија на болеста, прикажани на табелата 1.

Табела 1. Паранеопластични синдроми кај белодробниот карцином

Консийшувионални

Губење на телесна тежина

Губење на апетит

Слабост

Треска

Неуролошки

Кортикоцеребрална дегенерација

Рбетно-церебрална дегенерација

Карциноматозна миопатија

Полимиозитис

Кожни

Акантозис нигриканс

Дерматомиозитис

Склеродермија

Скелетни

Хипертрофична остеоартропатија

Кардиоваскуларни

Тромбофлебитис

Дисемирана интраваскуларна коагулација

Небактериски тромботичен ендокардитис

Ендокрини

ADH секреција

Хиперкалцемија

АСТН

Гинекомастија

РТН, MSH

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со внимателно земена анамнеза, физикален преглед по системи, лабораториски истражувања, испитување на функцијата на белите дробови, рендгенографски истражувања, инвазивни процедури (за цитолошка или хистолошка верификација), радиоизотопски и ехомографски истражувања.

Од анамнестичките испитувања, особено се обрнува внимание на присутната кашлица, хемоптизии и навиката на пушење.

Лабораториски истражувања

Покрај рутинските лабораториски истражувања, потребно е да се испитаат хепаталните трансаминази, алкалната фосфатаза, уреата, креатининот и електролитниот статус.

Радиографски испитувања

Нативната слика на белите дробови во АП и профил е значајна и едноставна метода со која се определува локализацијата и карактеристиките на туморската маса и евентуалната проширеност во хиларните и медијастиналните лимфни жлезди. Исто така, може да се забележи ателектаза, заради опструкција на дишните патишта, деструкција на ребрата, високо поставена купола на дијафрагмата заради парализа на нервус френикус.

Компјутеризираната томографија (СТ) на градниот кош е софицицирана метода, која е 73% сензитивна и 80% специфична при одредувањето на стадиумот на болеста. Исто така, таа е корисна метода за планирање на зрачната терапија. СТ е супериорна метода во споредба со конвенционалните радиографски исследувања, затоа што во повисок процент може да покаже проширеност или метастази во медијастиналните лимфни жлезди. Зголемените лимфни жлезди помали од 1 см се сметаат за негативни, оние со големина од 1 до 2 см се сметаат за сспектни и лимфните жлезди поголеми од 2 см се сметаат за метастатски. При тумор по потекло од белодробниот врв на СТ - скенот може точно да се процени проширеноста на туморот во соседните структури. Со преглед на горниот дел на абдоменот се евалуираат суправеналните лимфни жлезди и хепарот, кои се чести места на метастазирање. Меѓутоа, СТ - скенот не може да ги разграничи воспалителните процеси од неоплазмите, како и микроскопските метастази на болеста во нормалните лимфни жлезди.

Инвазивни испитувања

Фибербронхоскопијата е задолжителна метода кај болните со белодробен карцином. Со оваа метода се врши проценка за проширеноста на болеста и се зема биопсија од видливите туморски маси за хистолошка анализа. За видливите тумори со бронхоскопијата, вклучувајќи го брашингот, промивката на бронхијалното стебло и тенкоиглената трансбронхијална биопсија за цитолошко истражување, се докажува малигност во 90% од случаите. Фибербронхоскопијата е помалку вредна метода за верификација на периферните тумори. Позитивни наоди се постигнуваат кај 60% од случаите со периферни тумори, и доколку туморот е помал од 2 см процентот на позитивните наоди изнесува околу 30%. Меѓутоа, периферните тумори помали од 2 см може да се верифицираат во 80% со флуороскопски водена трасбронхијална тенкоиглена аспирациона биопсија. Компликациите од оваа метода се брохоспазам, крвавење и пневмоторакс, во мал број на случаи.

Трансторакалната перкутана тенкоиглена биопсија со флуороскопска контрола се употребува за верификација на периферни белодробни тумори. Со оваа метода се постигнува хистоцитолошка потврда на карциномот кај 90% од случаите, меѓутоа ризикот од пневмоторакс е околу 20%.

Биопсијата на коскената срцевина се прави кај пациенти со микроцелуларен белодробен карцином. Методата е позитивна кај 10-15% од пациентите, без клинички показатели за инволвираност на коскената срцевина.

Медијастиноскопијата во некои центри се користи како рутинска метода за проценка на операбилноста, додека во други центри методата се прави доколку на СТ - скенот на градниот кош се забележат зголемени лимфни жлезди поголеми од 1 см. При медијастиноскопски наод на инкапсулирани лимфни жлезди, метастази во лимфните жлезди во средниот дел на трахејата, фиксирани метастази, контраплатерални метастази во медијастинумот и метастази кои го инволвираат проксималниот дел на пулмоналната артерија, се сметаат како контраиндикација за оперативен зафат.

ПАТОЛОГИЈА

Белодробниот карцином почесто потекнува од десното белодробно крило отколку од левото, и горниот резен е почесто зафатен од долниот резен.

Туморите, според локализацијата, ги делиме на централни и периферни. Централни карциноми се оние кои потекнуваат од главниот бронх, лобарните, сегменталните и супсегменталните бронхи. Главно постојат 4 главни хистолошки типови белодробен карцином. Тие се поделени во две групи и тоа на немикроцелуларен и микроцелуларен белодробен карцином. Во немикроцелуларната група се планоцелуларниот, аденокарциномот и ларџ цел - карциномот. Микроцелуларниот карцином се нарекува oat cell carcinoma или small cell carcinoma.

Ca. planocellulare е застапен од 33 до 64% од сите хистолошки типови. Најчесто расте централно и предизвикува опструкција на бронхот и метастазира подоцна, во споредба со другите хистолошки типови.

Adenocarcinom е застапен од 15 до 35% од сите хистолошки типови. Најчесто е со периферна локализација и е со цврста сиво - бела структура и има стремеж да ја инволвира плеврата. Бронхоалвеоларната варијанта на аденокарциномот е застапена меѓу 1,5-6%, расте солитарно, мултицентрично или дифузно. Во аденокарциномите спаѓа и скар - карциномот, застапен во 5-15% од случаите и се развива на лузна на белите дробови. Хематогените метастази се јавуваат порано, додека лимфогените - подоцна.

Large cell carcinoma е застапен во 5-20% од сите хистолошки типови. Тој се состои од лошо диференциран планоцелуларен и аденокарцином и е подеднакво локализиран - централно и периферно

Microcellularen (small cell или oat cell ca.) е приближно застапен во 19-35% од сите хистолошки типови белодробниот карцином. Описаны се три видови на микроцелуларен карцином, и тоа: лимфоцитен, среден и комбиниран со планоцелуларен или аденоцелуларен карцином. Карциномот, расте, претежно, централно, метастазира рано и широко во различни органи и се однесува како системско заболување.

Белодробниот карцином се шири по три различни механизми.

1.Директно ширење. Директниот раст на туморот води до инволвирање на вицералната и париеталната плевра, големите крвни садови, перикардот, дијафрагмата, торакалниот сид и торакалните прешлени.

2.Лимфогени метастази. Почетните лимфогени метастази се во бронхијалните, а потоа во хиларните лимфни жлезди. Туморите со потекло од десното белодробно крило последователно метастазираат во супкарнарните, трахеобронхијалните и паратрахејалните лимфни жлезди. Туморите со потекло од левото белодробно крило метастазираат во трахеобронхијалните, околу аортата, предните медијастинални лимфни жлезди и 10% од туморите со потекло од горниот лев резен и 25% со потекло од долното лев резен, метастазираат низ медијастиинумот во супкарнарните и десните паратрахејални лимфни жлезди.

3.Хематогени метастази. Ширењето на малигните клетки кај белодробниот карцином низ крвните садови се случува рано, при што ниту еден орган не е поштеден. Најчести места на хематогено метастазирање се: белите дробови, хепарот, коските, мозокот, панкреасот, бубрегот, кожата и поткожното ткиво, миокардот, сплината, цревата, овариум и тестисите, меките ткива, ендокрините жлезди (тиреоидната, паратиреоидната, хипофизата и супрареналната лимфна жлезда).

КЛИНИЧКИ СТАДИУМ

Клиничкиот стадиум на болеста се одредува според критериумите на UICC (TNM) и на VALCSG (ограничена и проширена болест).

TNM - Стадиум на болеста.

Примарен тумор

TX- примарниот тумор не е можно да се процени, или во спутумот или во промивката на бронхијалното стебло се најдени малигни клетки, меѓутоа туморот не може да се види со која било метода;

T0 - нема доказ за присуство на примарен тумор;

- T1 - тумор во големина до 3 см, опкружен со белодробно ткиво или висцерална плевра и бронхоскопски не се шири проксимално повеќе од лобарен бронх (не е зафатен главниот бронх);
- T2 - туморот е поголем од 3 см во пречник, ја инволвира висцералната плевра, го зафаќа главниот бронх, меѓутоа до 2 см од карината или е придружен со ателектаза или опструктивен пневмонид, проширен во хилусот, но не го зафаќа целото белодробие;
- T3 - туморт со која било големина кој го зафаќа градниот кош (вклучувајќи го и супериор сулкус - туморот), дијафрагмата, медијастиналната или париеталната плевра или главниот бронх, внатре во 2 см од карината, меѓутоа не ја инволвира карината или било која големина на туморот што се поврзува со ателектаза или опструктивен пневмонид;
- T4 - тумор со која било големина кој го зафаќа медијастиинумот, срцето, големите крвни садови, трахејата, езофагусот, телото на прешлените, карината, или е придружен со малигно - плеврален излив;

Регионални лимфни жлезди

- Nx - не може да се проценат регионалните лимфни жлезди;
- N0 - нема метастази во регионалните лимфни жлезди;
- N1 - метастази во ипсолатералните перибронхијални или ипсолатералните хиларни лимфни жлезди, вклучувајќи го и директното ширење;
- N2 - метастази во ипсолатералните медијастинални или супкаринални лимфни жлезди;
- N3 - метастази во контраплатералните медијастинални, контраплатералните хиларни, ипсолатералните или контраплатералните скаленски или супраклавикуларни лимфни жлезди;

Далечни метастази.

- Mx - не може да се процени присуство на далечни метастази;
- M0 - нема докази за присуство на далечни метастази;
- M1 - присутни се далечни метастази.

Степен на диференцијација на малигните клетки

- Gx - степенот не може да се процени;
- G1 - добро диференциран;
- G2 - средно добро диференциран;

G3 - лошо диференциран;
G4 - недиференциран.

СТАДИУМ

Окултен карцином	TX, N0, M0
Стадиум 0	Tis, N0, M0
Стадиум I	T1-2, N0, M0
Стадиум II	T1-2, N1, M0
Стадиум III A	T1-2, N2, M0; T3, N0, M0
Стадиум III B	кој било T, N3, M0; T4 било кој N, M0
Стадиум IV	кој било T, било кој N1, M1

Клиничкиот стадиум по VALCSG - системот подразбира постоење на ограничена и проширена болест и оваа клиничка класификација е поволна за конзервативното лекување на белодробниот карцином. **Ограничена болест** - болеста е ограничена на еден хемиторакс, со или без проширеност во хиларните, медиастиналните и супраклавиуларните лимфни јазли од страна на туморот, без далечни метастази и плеврален излив. **Проширена болест** - метастази во спротивното белодробно крило, како и ширење на туморот надвор од градниот кош.

ТЕРАПИЈА

Основни елементи врз кои се креира терапискиот пристап за белодробниот карцином се стадиумот на болеста и патохистолошкиот наод. Дополнителните параметри што треба да се земат предвид при креирањето на тераписките протоколи се: работниот капацитет по Карновски и губењето на телесната тежина во последните три месеци.

ХИРУРГИЈА

Основен тераписки пристап во лекувањето на немикроцелуларниот белодробен карцином е радикална хируршка терапија, доколку стадиумот на болеста тоа го дозволува. Кандидати за радикална хируршка терапија се болните во стадиумите I, II или IIIA, доколку последните немаат метастази во медиастиналните и супраклавиуларните лимфни жлезди и чии постојани белодробни резерви ќе може адекватно да го компензираат губењето на белодробниот паренхим што ќе биде отстранет. Приближно 20% до 25% од пациентите со немикроцелуларен белодробен карцином ги имаат овие карактеристики. Општо прифатени критериуми за контраиндикации за радикална хирургија се: далечни метастази; тумор < 2 см од карината; малигно-плеврален излив; парализа на нервус рекуренс;

иноперабилни заради медицински контраиндикации и присуство на медијастинални лимфни жлезди. Постојат неколку пристапи при хируршкиот третман, како што се: постеролатерална торакотомија, антеролатерална торакотомија и средна стернотомија.

Врз основа на проширеноста на примарниот тумор, присуството или отсуството на метастази во лимфните жлезди или инволвирање на соседните органи, како: перикардиумот, трахејата, дијафрагмата и градниот сид, може да се изберат три основни процедури за оперативниот начин на лекување.

Сегментална ресекција за стадиум I

Лобектомија -се применува во случаи кога туморот е ограничен на еден резен со еден сантиметар нормален проксимален бронх, како и без метастази во дисталните лимфни жлезди.

Пулмектомија - со оваа хируршка метода се отстранува цело белодробно крило. Се применува тогаш, кога со лобектомијата не се постигнува радикалност, или доколку има метастази во бронхопулмоналните и хиларните лимфни жлезди. Пулмектомијата може да биде проширена во радикални или палијативни цели, во зависност од проширеноста на болеста.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата се применува како самостоен тераписки модалитет или во комбинација со другите тераписки модалитети во куративни или палијативни цели. Таа е најупотреблива метода, бидејќи како што погоре споменавме, само 20-25% од пациентите со немикроцелуларен белодробен карцином се кандидати за оперативно лекување.

1. РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ НЕМИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

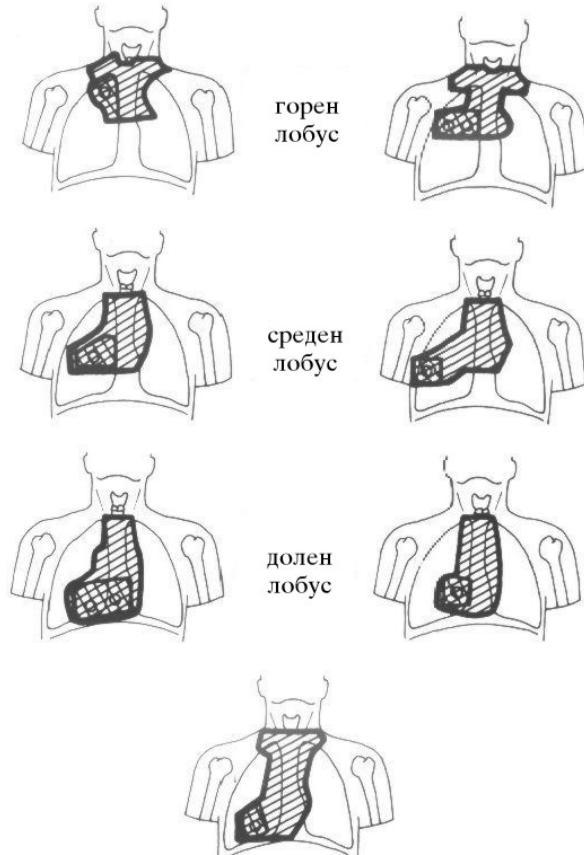
Радиотерапијата со куративна цел се применува кај пациенти во стадиумите I и II, кои го одбile хируршкиот третман и кај иноперабилно болни, заради медицински контраиндикации, како и кај пациенти во стадиумите IIIA или IIIB (локално напреднат карцином-ограничена болест). Вкупната аплицирана туморска доза се движи од 50 до 70 Gy , остварена преку зрачни полиња во кои е вклучен примарниот тумор и медијастинумот со сигурносна зона од 2 см. Радикалната радиотерапија е ефикасен третман кај пациенти со примарен тумор < 3 см (T 1), кога се остварува доза од 65 Gy, или повисока. Ваков зрачен третман дава можност да се постигне комплетна регресија на туморот и долготрајно преживување, што може да се спореди со некои хируршки извештаи. Комплетен одговор и локална контрола кај поголемите тумори е помалку веројатна со стандардните зрачно- фракционирани шеми и покрај употребата на

модерното планирање со СТ - скенот на градниот кош. За да се добијат подобри резултати од зрачното лекување кај овие пациенти, се бараат нови тераписки стратегии, со влучување на алтернативно фракционирање, тродимензионална комформална радиотерапија и употреба на зрачни хемотераписки сензилибизатори.

Постојат повеќе техники на радикалната зрачна терапија кај белодробниот карцином :

- Континуирана техника - вкупна доза од 50 до 70 Gy, дневна доза 200 cGy. Зрачењето се спроведува така, што 46 Gy се остваруваат преку широко поле, а 10-20 Gy се остваруваат со намалено зрачно поле, ограничено на примарниот тумор и ипсолатералниот хилус.

- Split course техника-зрачењето се спроведува во поделен курс , при што во првиот акт на зрачење со широко поле се остваруваат 40 Gy,



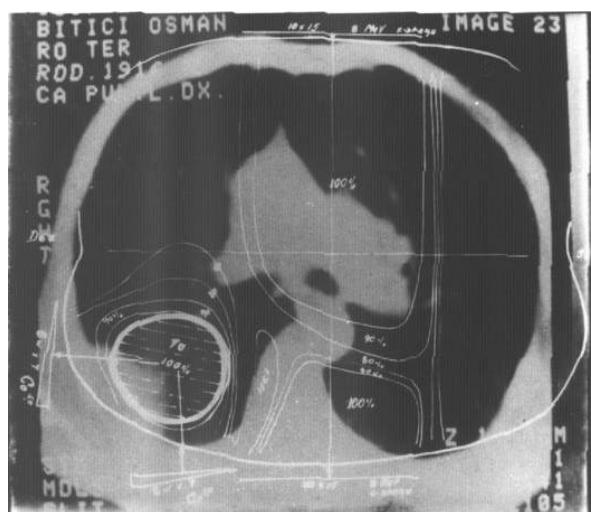
Слика 1. Зрачни јолиња според локализацијата на примарниот белодробен тумор

дневна доза 250 cGy и по 3 до 4 - неделна пауза се спроведува вториот акт на зрачење со намалено поле и дополнителна доза од 20Gy, со дневна доза од 250cGy.

- Акцелерирано фракционирање - се остварува вкупна доза од 60-70 Gy.

- Хипофракционирана техника - се остварува вкупна доза од 50-60 Gy, дневна доза, 500 cGy еднаш неделно.

Рецидивите од зрачењето во зрачното поле или надвор од него се помалку од 30%. Меѓутоа, и покрај агресивната зрачна терапија, 75% од пациентите развиваат далечни метастази и петгодишното преживување изнесува околу 10%.



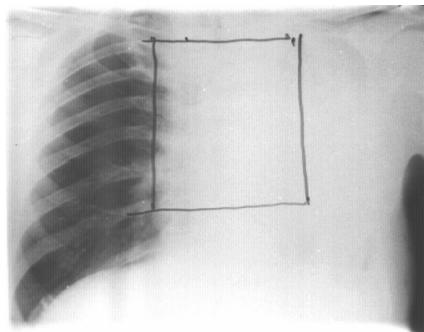
Слика 2. Изодозен распоред направен врз основа на КТ на градниот кош кај болен со периферен йланоцелуларен белодробен карцином

Адјувантна радиотерапија може да се примени како предоперативна, интраоперативна и постоперативна.

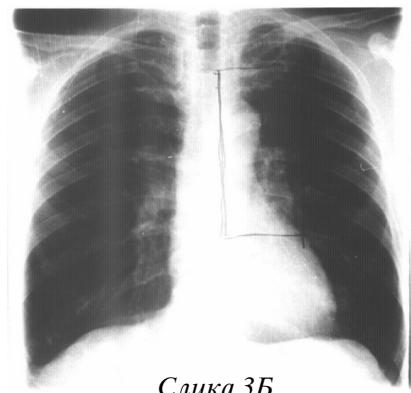
-*Предоперативната радиотерапија* има за цел, од една страна, граничните случаи да ги конвертира во операбилни, а од друга страна, да се намали можноста за расејување на малигните клетки. Во некои студии пациентите предоперативно се зрачени со дози од 40 до 50Gy и е постигната стерилизација кај 45% од пациентите, меѓутоа се известува и за зголемен морталитет од 22% и помало петгодишно преживување од (13%) постигнатото кај пациентите во стадиумите I и II.

Sherman и соработници соопштуваат охрабувачки резултати добиени со предоперативната радиотерапија во селектирана група пациенти, означени како ограничено ресектабилни. Повеќето од овие пациенти се зрачени со доза од 30 Gy во 10 фракции остварени за 2 недели, а хирушкиот пристап е направен за две недели по завршување на зрачењето. Операбилноста била зголемена од гранична во комплетна ресектабилност во 83% од пациентите. Постигнато е петгодишно преживување од 18%.

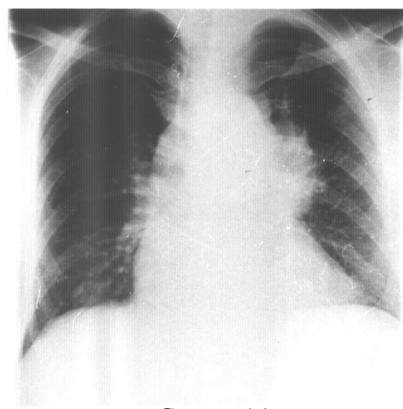
Последните резултати од една проспективна рандомизирана мултиинституцијална студија од 478 пациенти со белодробен карцином, кои се предоперативно зрачени со доза од 20 Gy во пет фракции и веднаш потоа оперирани, се споредени со резултатите добиени од група пациенти кои се само оперирани. Испитувачите не утврдиле разлика во преживувањето меѓу двете групи пациенти кои биле во стадиумите I и II. Меѓутоа, постигнатото три и пет - годишно преживување за пациентите во стадиум



Слика 3А



Слика 3Б



Слика 4А



Слика 4Б

На сликите 3А и 3Б, како и на сликите 4А и 4Б се прикажани резултати од радикална зрачна терапија кај немикорцелуларен белодробен карцином

III изнесува 49,4% и 29,2%, последователно за комбинирана група, во споредба со 28,1% и 15,8% постигнато три и петгодишно преживување во оперираната група.

- *Постоперативна радиотерапија* се спроведува кај болните, кај кои со утврдување на pTNM - стадиумот се утврдуваат МС - промени во медијастиналните лимфни жлезди и кај нерадикални хируршки интервенции. При МС - промени во медијастиналните лимфни жлезди, се спроведува постоперативна зрачна терапија со вкупна туморска доза од 50 Gy. При резидуален тумор, по оперативниот зафат, се спроведува локорегионална зрачна терапија на медијастинумот и лежиштето на туморот, одбележано од хирургот со метални клипси со доза од 50Gy и boost - доза од 10Gy на остатокот од туморот.

2. РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ МИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЕЦИННОМ

Приближно 70% од пациентите со микроцелуларен карцином имаат присуство на метастази за време на откривање на болеста, и повеќе од 90% умираат од далечни метастази. Радиотерапијата, како поединечен агенс употребена во лекувањето на пациентите со микроцелуларен карцином, теоретски е бескорисна, што е потврдено во повеќе студии. Повеќето студии ги компарираат резултатите од лекувањето со хемотерапија, само и хемотерапија + торакална ирадијација со дози од 40 до 50 Gy употребени како конкурентна, алтернативна и секвенцијална. Четири од 7 студии покажаа скромно (3-4 месеци) подолго средно преживување кај пациентите третирани комбинирано, хемо+радиотерапија, со сигнификантно зголемен процент на локална контрола. Меѓутоа, комбинираното лекување го зголемува процентот на токсичност (радиационен пневмонид, езофагит и перикардит). Општ заклучок е дека радиотерапијата ја зголемува локалната контрола и скромно го продолжува преживувањето.

Мозокот е често место на метастази кај пациентите со микроцелуларен карцином, и инциденцијата на метастази достигнува до 50% од пациентите. Профилактичната кранијална ирадијација ја намалува вкупната инциденција на мозочни метастази на помалку од 5% во споредба со појавата на мозочни метастази од приближно 30% кај неирадираните пациенти. Во еден извештај од Педерсон - помеѓу 715 пациенти со микроцелуларен карцином, инциденцијата на мозочни метастази кај оние пациенти кои не добиле профилактична кранијална ирадијација е 22% во споредба со 6% кај пациенти кои се зрачени. Меѓутоа, во ниту една студија профилактичната кранијална ирадијација не го продолжува преживувањето. Вкупната профилактична кранијална доза изнесува 30Gy остварена во 15 фракции, на целиот мозок. Кај пациенти со присутни

мозочни метастази, се постигнува палијативно симтоматско подобрување кај 85% од зрачените болни.

3. ПАЛИЈАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Палијативната радиотерапија кај белодробниот карцином се применува за палијативно подобрување на знаците и симтомите што произлегуваат од примарниот тумор и далечните метастази. Дозите кои се употребуваат во палијативната радиотерапија се движат од 20 Gy до 45 Gy, дневни дози - од 2 Gy до 5 Gy. Приближно 90% од пациентите со метастазиран белодробен карцином бараат симптоматска палијативна радиотерапија, особено во случаите со интракранијални и коскени метастази. Радиотерапијата е многу успешна во палијација на хемоптизите со подобрување од 80%: кашлица и диспнеа -подобрување од 60-70%, коскени болки- подобрување повеќе од 50%. При мозочни метастази и синдром на вена кава супериор се постигнува подобрување во 75% од пациентите.

Комликациите од радиотерапијата зависат од дневната доза, вкупната доза, од големината на зрачното поле и од осетливоста на зрачење на торакалните структури, како што се: белите дробови, 'рбетниот мозок, срцето и други структури и органи. Следните компликации може да се случат за време или по завршување на зрачењето: отежнато голтање, радиационен пневмонид, перикардијална фиброза, белодробна фиброза, трансверзален миелит и дерматитис.

ХЕМОТЕРАПИЈА

1. НЕМИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Резултатите од хемотерапијата кај пациентите со немикроцелуларен белодробен карцином не се охрабувачки. Секој новооткриен цитостатик е испробан кај белодробниот карцином и сите досега познати цитостатици , поединечно или во комбинација, не го постигнаа локалниот ефект што се постигнува со зрачење на примарниот тумор. Предвидувањето дека ефикасна хемотерапија, во комбинација со радиотерапија и хирургија, ќе ги уништи супклиничките метастатски депозити, не се оствари, што е докажано во повеќе проспективни студии. Rapp од Канадската мултицентрична рандомизирана студија, пациентите со локално напреднат немикроцелуларен карцином ги рандомизира во две групи. Во едната група пациентите се третирани со хемотерапија по шема CAP (chyclophosphamid+adriamicyn+cisplatin) или VP (vindesin+cisplatin), а другата е плацебо група. Средното време на преживување е 24,7 недели за CAP - протоколот, 32,6 недели - за VP - протоколот и 17 недели - за плацебо

групата, лекувани со симптоматска терапија. Двете хемотерапевтски групи се супериорни, наспроти симптоматското лекување $p < 0.02$.

Во рандомизирана студија пациентите со иноперабилен немикроцелуларен карцином се рандомизирани во група што е зрачена со доза од 42Gy во 15 фракции за 3 недели, и друга група пациенти третирани со хемотерапија (cisplatin + vepesid). Шемата е аплицирана на 3 недели, вкупно 4 курса. Средното време на преживување е 10,6 месеци во зрачената група, наспроти 10,5 месеци во хемотераписката група. Објективна регресија (CR+PR) е постигната кај 42% од пациентите во зрачената група, наспроти 21% во групата третирана со хемотерапија. Разликата е статистички сигнификантна $p < 0.009$.

Хемотерапијата е испитувана како адјувантна пред и после хируршкиот третман. Почетните извештаи од предоперативната хемотерапија прикажуваат висок процент на постигнат одговор од 47 до 56% кај пациентите третирани со cisplatin + vepesid или cistplatin + mitomicyn C + vinblastin или chyclophosphamid + adriamycin. Во овие студии е соопштен и пораст на процентот на операбилност, како и напредок во преживувањето кај пациентите со ограничена болест. Овие резултати не беа потврдени подоцна.

Голем број студии, рандомизирани и нерандомизирани, како и проспективни и ретроспективни, го исследуваат влијанието на постоперативната хемотерапија на преживувањето кај болни со немикроцелуларен белодробен карцином. Извештаите од овие трајали не покажуваат било каков успех во прогнозата со постоперативната хемотерапија.

Во проспективна рандомизирана студија од Lung Cancer Study Group, пациенти со инкомплетно ресекциран тумор се третирани само со радиотерапија или во комбинација со CAP - протокол. И во двете групи се индентични двегодишното преживување, процентот на рецидиви и смртниот исход. Тригодишно преживување од 20% е постигнато во двете групи. Позитивен наод од оваа студија е средното време на појавата на рецидиви, кое е 14 месеци во групата на хемотерапија + радиотерапија, во споредба со 8 месеци во групата пациенти кои се само зрачени.

Кај пациенти со иноперабилен локално напреднат немикроцелуларен белодробен карцином, исто така, е направена компарација со радикална зрачна терапија, како самостојна метода или радиотерапија во комбинација со хемотерапија. Додавањето на хемотерапија на радикалната радиотерапија го подобрува преживувањето во проспективни студии кога се употребени модерни цисплатинол - шеми. Мета - анализата од податоците на пациентите од 11 рандомизирани клинички трајали покажа дека cisplatin - режимите во комбинација со радиотерапијата го намалуваат за 10% ризикот од смрт на пациентите во споредба со пациентите при кои радиотерапијата е употребена како самостојна метода.

Кај метастазиран белодробен карцином мета - анализите покажаа дека хемотерапијата продуцира скромно подобрување во краткотрајното преживување, во споредба со симптоматското лекување. Следниве хемотрапевтски режими, во кои се вклучени новите цитостатици, даваат слични резултати на преживување: Cisplatin + Vinblastin + Mitomycin C ; Cisplatin + Vinorelbine; Cisplatin + Paclitaxel; Cisplatin +Gemcitabine; Carboplatin + Paclitaxel и други.

2. МИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Микроцелуларниот белодробен карцином се карактеризира со брз раст и рано метастазирање и од самиот почеток се однесува како системско заболување, заради што основен тераписки модалитет е хемотерапијата, самостојна или во комбинација со радиотерапијата. Средно време на преживување кај нелекувани болни е 2 до 4 месеци од поставување на дијагнозата. Туморот е хемо и радиосензитивен. Од поединечните цитостатици: циклофосфамидот, карбоплатинот, доксорубицинот, етопозитот, метотрексатот и тенипозитот постигнуваат парцијална регресија кај лекуваните болни од 30 до 90%, и комплетна регресија помалку од 5%.

Полихемотерапијата во лекувањето на микроцелуларниот белодробен карцином дава многу подобри резултати во споредба со поединечните цитостатици. Постојат голем број на хемотераписки шеми кои се состојат од 2 до 5 цитостатици, со слични тераписки резултати, меѓутоа се смета дека најоптимални се шемите со 3 до 4 цитостатици. Со полихемотерапијата се постигнува 85-95% и 75-85% објективен одговор на болните со ограничена и проширена болест последователно. Комплетни ремисии се постигнуваат кај 50% до 60% од болните со ограничена болест со средно време на преживување од 12-16 месеци и двогодишно преживување - од 15-20%. Кај болните со проширена болест , комплетна ремисија се постигнува кај 15-30% од болните, средно време на преживување - од 7-11 месеци и двогодишно преживување - помалку од 5%.

За време на поставување на дијагнозата, приближно 40% од пациентите со микроцелуларен карцином имаат тумор ограничен на еден хемиторакс со ширење во медијастиинумот или супраклавикуларните лимфни жлезди . Овие пациенти се со ограничена болест. Кај овие пациенти може да се вклучи радиотерапија како алтернативна (по два курса на хемотерапија и пауза од 15 дена се спроведува торакална ирадијација со доза од 40Gy, а потоа се продолжува со хемотерапија секоја 3-та или 4-та недела), секвенцијална радиотерапија на градниот кош по примени 4 до 6 курсеви на хемотерапија и конкурентна радиотерапија,

лекувањето започнува со хемотерапија и истовремено се остварува и торакална ирацијација. Обично се даваат 4 до 6 курсеви на хемотерапија.

Најчесто употребувани шеми се:

CAV (Chyclophosphamid + Adriamicyn + Vincristin), CAVP-16, (chyclophosphamid + Adriamicyn + Etoposite), EP или EC (Etoposit +Cisplatin), (Etoposite + Carboplatin), ICE (Iphosphamid + Carboplatin + Etoposite) Cyclophosphamid + Metotrexat + Lomustine, Cyclophosphamid + Metotrexat + Lomustine + Vincristin.

ПРОГНОЗА

Прогнозата кај болните со белодробен карцином е лоша. Петгодишното преживување со сите модалитети на лекување кај белодробниот карцином изнесува 10 до 15%. Петгодишното преживување кај хируршки оперираните болни во стадиум I е 43-53%, 21-31% - за стадиум II ,15-25% - за стадиум IIIA, 5-7% - за стадиум IIIB и помалку од 2% - за IV стадиум. Кај болните со микроцелуларен белодробен карцином (ограничена болест) средното време на преживување е 12-16 месеци и 5-25% двогодишно преживување, кај болните со проширена болест се постигнува средно преживување од 7-11 месеци и двогодишно преживување кај 1-3% од болните.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Неповолни прогностички фактори се: лошиот перформанс - статус, краткото траење на симптомите, машкиот пол, микроцелуларниот карцином од хистологијата и проширената болест за време на поставување на дијагнозата.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Пациентите во текот на првите шест месеци се следат еднаш месечно, потоа на два до три месеци до третата година, на шест месеци - во наредните две години и, потоа, еднаш годишно. При контролните прегледи, внимателно се зема анамнеза, се прави клинички преглед по системи, графија на белите дробови во АП и профил, ехо на абдомен и рутински лабораториски истражувања. При постоење на супспектен наод за рецидив или прогрес, се прават дополнителни истражувања слични како при поставување на дијагнозата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robert B. Cameron,MD:Practical Oncology;Prentice-Hall International Inc,1994,189-204.
2. Cox JD,Byhardt RW,Komaki R: The role of radiotherapy in squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. Semin Oncol 1983;10:81-94.
3. Cox JD et al: Cisplatinand etoposide before definitive radiation therapy for inoperable carcinoma of the lung :a phase II studyof the RTOG. Cancer Treat Rep 1986;70:1912-1220.
4. JensikRJ:The extent of resections for localized lung cancer:Segmental resection.In:Kulle CF (editor), Current Controversies in Thoracic Surgery. Philadelphia, PA:WB Saundres;1986:175-182.
5. Ries L, et al. Cancer statistics review 1973-1988. Bethesda: National Cancer Institute,1991:Table VI-21.
6. American Joint Committee on Cancer . Lung cancer. In: Beahrs OH, et al. Manual for staging of cancer ed 4. Philadelphia:JB Lippincott,1992;115.
7. Einhorn LH, et al.Cisplatinplus etoposide consolidation following chyclophpsphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small -cell lung cancer.J.Oncol 1987;5:1574.
8. Ihde DC. Chemotherapy in lung cancer. In:Brain MC, et al. Current therapy in hematology-oncology, ed 3. Toronto:Bc Dekker,1988:213.
9. Perry MC, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small- cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 1987;316:912.
10. Turrisi AT, et al. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990:162.
11. Coy P, et al.The effect of dose of thoracicirradiation on recurrence in patients with limited stagesmall-cell lung cancer: initial results of a Canadian multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14219.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ПЛЕВРАТА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Малигните тумори на плеврата (Mesotheliom) се ретки тумори. Во Соединетите Американски Држави во текот на 1993 година се регистрирани 3600 нови болни со мезотелиом и со повеќе од 2600 смртни случаи од оваа болест. Во светот инциденцијата зависи од изложеноста на азбест.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Малигните плеврални мезотелиоми најчесто се развиваат помеѓу петтата и седмата деценија од животот (средна возраст 60 години). Мажите заболуваат почесто од жените во однос 2,5-3: 1, што произлегува од изложеноста со азбест на работното место. Не е утврдена хередитарна предиспозиција во појавата на туморот. Влијанието на пушењето врз појавата на мезотелиомот е поинаква отколку кај болните со белодробен карцином. Имено, не постојат податоци во литературата што го поврзуваат пушењето со развојот на мезотелиомот.

Азбестот се смета за главна причина за појавата на малигниот месотелиом. Азбесот и силикатните влакна, употребени во изолациони цели, за првпат беа споменати во патогенезата на мезотелиомот од Wagner во 1960 година. Подебелите кривулести влакна (Chrysotile) се депонираат во проксималните делови на респираторниот тракт и тие лесно се отстрануваат и се помал ризик од тенките игличести амфиболни влакна (синиот азбест) кои се задржуваат во терминалните дишни патишта. Ризикот од појавата на мезотелиомот кај работници изложени на азбест и членовите на нивните фамилии е 8-13% и 1% последователно. Времето што е потребно од изложувањето на азбестна прашина до појавата на клиничките симтоми варира од 15 до 50 години. Кај мал број болни со малигниот мезотелиом се соопштува дека туморот е последица на изложеност на јонизантното зрачење во различен временски период од 7 до 36 години, средно - 16 години. Малигниот мезотелиом е многу почест во градската средина, како резултат на изложеност на луѓето на азбест при градба на бродови, во градежништвото, покривните и подните плочи, изолацијата во општествените и приватните куќи, како и употребата на некои текстилни материји.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Симптомите и знаците што произлегуваат од малигниот мезотелиом се локални, системски и паранеопластични синдроми.

1. Локални манифестации на болеста

Почетни симптоми се диспнеата која е поврзана со присуството на плевралниот излив и градните потешкотии при сувиот мезотелиом. Поголем број од пациентите се асимптоматски и случајно се откриваат на графија на белите дробови. Пациентите се жалат на сува кашлица, нерасположеност, губење на апетитот, губење во телесната тежина и отежнато голтање доколку е зафатен хранопроводот. Можна е појава на Хорнеров синдром, синдром на вена кава - супериор и перикардна тампонада од присутен перикарден излив. При директна инвазија на градниот сид се јавуваат многу силни болки. Туморот, преку дијафрагмата, може да се прошири во абдоминалната шуплина, придружен со симптоми на дистензија на абдоменот и потешкотии.

2. Системски манифестации

Туморот може да метастазира во белите дробови, хепарот и коските. Метастазите, обично, се откриваат на аутопсија, бидејќи ретко клинички се манифестираат.

3. Паранеопластични синдроми

Хипертрофичната белодробна остеоартропатија и хипогликемијата се присутни кај 35% и 4% од пациентите со бенигни мезотелиоми последователно, меѓутоа само треската е паранеопласичен синдром, кој се поврзува со малигниот мезотелиом.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата на малигниот мезотелиом се поставува со внимателно земена анамнеза, физикални истражувања по системи, рендгенографски и лабораториски истражувања и инвазивни процедури за хистолошка потврда на туморот.

Од анамнестичките податоци особено треба да се обрне внимание на изложеноста на пациентите на азбест и на најчестите симптоми на болеста- диспнеата и градната болка.

Од физикалните истражувања се обрнува внимание на следните параметри: 1. Општа состојба - губење на апетитот, губење во телесната тежина и нерасположеност; 2. Очни - откривање на птоза, миоза и ендофталмус, Хорнеров синдром; 3. Ларингс - парализа на гласните жици која може да биде последица на инфильтрацијата на nervus recutens. 4. Врат - може да се напираат зголемени лимфни жлезди; 5. Граден кош - се

обрнува внимание за квалитетот на дишењето, присуството на отежнато дишење, како и откривање на плеврален излив; 6. Срце- присуството на перикардно триење води до сомневање за присуство на перикардна течност и тампонада; 7. Абдомен - во ретки случаи може да се напипаат туморски маси во црниот дроб.

ЛАБОРАТОРИСКИ ИСЛЕДУВАЊА

Покрај рутинските лабораториски исследувања, потребно е да се испитаат хепаталните трансаминази, алкалната фосфатаза, уреата и креатининот. Исто така, треба да се испитаат белодробните функционални тестови.

РЕНДГЕНОГРАФСКИ ИСЛЕДУВАЊА

Нативната рендгенска снимка на белите дробови во АП и профил дава корисни информации за сомневање на малигниот мезотелиом. На графијата може да се види плеврален излив, ирегуларно задебелување на плеврата, фиксирање на централниот медијастинум, и покрај масивниот плеврален излив. При напредната болест може да се забележи деструкција на ребрата, ателектаза и високо поставена дијафрагма, заради парализа на нервус - френкус. Компјутеризираната томографија на градниот кош (СТ) се прави за да се открие раната контракција на хемитораксот, ирегуларното задебелување на плеврата, присуството на контраплатерални плаки, што укажува во 50% од случаите на изложеност на азбест. Со СТ може да се открие инфильтрација на торакалниот сид и продор во абдоменалната шуплина, доколку се направи СТ на горниот дел на абдоменот за да се исклучат метастазите во црниот дроб, бубрезите и суправеналните лимфни жлезди.

ИНВАЗИВНИ ПРОЦЕДУРИ

Инвазивните процедури се употребуваат за да се добие хистолошка потврда на малигниот мезотелиом. Цитолошкиот наод од плевралната течност може да биде позитивен од 0%-77% од пациентите и во ретки случаи може да се добие крајна дијагноза. Тенкоиглената аспирациона цитологија, слично како и при цитолошкиот преглед на плевралната течност, во ретки случаи, може да придонесе за утврдување на дефинитивна дијагноза. Торакоскопијата е добра метода со која може да се определи проширеноста на туморот и земање биопсија од него. Позитивен хистолошки наод се добива кај 57% од пациентите со торакоскопија и биопсија. Отворена хирушка биопсија од плеврата - со оваа метода, доколку биопсичниот материјал веднаш хистолошки се прегледа и е позитивен, хирушкиот пристап може да продолжи со ресекција на туморот.

ПАТОЛОГИЈА

Малигниот мезотелиом приближно во 70% од случаите потекнува од десниот хемиторакс, претежно од долните партии. Приближно во 35% од случаите, мезотелиомот потекнува од левиот хемиторакс и 5% може да биде обостран. Околу 81% потекнуваат од градниот кош, а 19% - од перитонеумот. Мезотелиомот ретко е солитарен и кај најголем број пациенти е дифузен. Хистолошки се разликуваат 4 типови, и тоа:

1. Епителијален - овој тип е застапен во 35-40% од мезотелиомите и е придружен со плеврален излив.

2. Мезенхимален - фибросаркоматозен тип се карактеризира со задебелување на плеврата без придружен излив, таканаречен сув мезотелиом.

3. Мешан тип - туморот е изграден од епителијални и мезенхимални елементи, застапен е во 35-40% од сите мезотелиоми. Во мешаниот тип, доколку преовладуваат епителните елементи, тогаш е придружен со плеврален излив и обратно, ако доминираат мезенхималните елементи, тогаш е присутен така - наречениот сув мезотелиом.

4. Анапластичен тип - е застапен во 5-15% од мезотелиомите.

Мезотелиомите растат претежно локално, вршат директна инфильтрација на градниот сид и ребрата, медиастинумот, езофагусот, трахејата, големите крвни садови, дијафрагмата и перикардот.

Метастазите по лимфните патишта, ретко се утврдуваат клинички, меѓутоа на аутопсичен материјал се наоѓаат кај 70% од пациентите.

Хематогените метастази до далечните органи се чести при напредната болест, меѓутоа овие метастази најчесто остануваат клинички неманифестиирани. Најчести места на хематогените метастази се : хепарот , белите дробови, коските, бубрезите и надбubreжната жлезда.

КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА (TNM)

T - примарен тумор

TX - примарниот тумор не може да се процени;

T0 - нема клинички знаци за постоење на примарен тумор;

T1 - примарниот тумор е ограничен на париеталната или висцералната плевра;

T2 - туморот ги зафаќа која било од соседните структури: белите дробови, внатрешната градна фасција, дијафрагмата и перикардиумот;

- T3 - туморот ги зафаќа било која структура: ипсолатералните градни мускули, ребрата и медијастиналните органи или ткива;
- T4 - туморот се шири на било која структура: спротивна плевра или на белите дробови со директно ширење, на перитонеумот или на интраабдоминалните органи и на вратните ткива со директно ширење.

N - регионални лимфни јазли

- NX - не е можно да се проценат регионалните лимфни јазли;
- N0 - нема присуство на регионални зголемени лимфни жлезди;
- N1 - присутни метастази во ипсолатералните бронхопулмонални или хилусни лимфни жлезди;
- N2 - присутни метастази во ипсолатералните медијастинални лимфни јазли;
- N3 - метастази се присутни во спротивните медијастинални лимфни жлезди, во внатрешните мамарни, супраклавикуларните или скаленските лимфни жлезди.

M - далечни метастази

- MX - не може да се процени присуство на далечни метастази;
- M0 - нема присуство на далечни метастази;
- M1 - присутни се далечни метастази;

Стадиум

- Стадиум I T1-2, N0, M0
- Стадиум II T1-2, N1, M0
- Стадиум III T3, N0-N1, T1-3, N2, M0
- Стадиум IV T4 кое било N, M0, кое било T, N3, M0, кое било T, N, M1

ТЕРАПИЈА

Во терапијата на малигните мезотелиоми може да се примени хирургијата, радиотерапијата и хемотерапијата како самостојни методи или во комбинација.

ХИРУРГИЈА

Хирушкото лекување може да биде радикално или палијативно, при што се применуваат две главни методи на операција - плевректомија и плевропневмонектомија.

Плевропневмонектомијата се изведува само кај пациенти во стадиум I. При оваа процедура целата површина на париеталната и висцералната плевра се отстранува, вклучувајќи ја и париеталната плевра на дијафрагмата и перикардот, а висцералната плевра се отстранува со пневмонектомијата. Со оваа метода се постигнува петгодишно преживување од 0%.

Во последно време најефикасна контрола на плевралниот излив се постигнува со торакоскопијата со талк плеуродезис. Се употребуваат 2 до 5 грама стерилен талк, кој не треба да содржи азбест и се инсуфилира преку висцералната плевра на белите дробови и париеталната површина. Со оваа метода се постигнува контрола на плевралниот излив кај 90% од пациентите.

РАДИОТЕРАПИЈА

Ефикасноста на радиотерапијата во третманот на малигниот мезотелиом, слично како и другите тераписки модалитети; останува недоречена. За употребата на радиотерапијата како иницијален тераписки модалитет се објавени неколку ретроспективни студии, при што таа е употребена како перкутана или интракавитарна. Соопштени се добри палијативни ефекти, намалување на болката и подобрување на дишењето, меѓутоа без битно влијание врз преживувањето.

Клетките на малигниот мезотелиом се поосетливи при зрачењето, во споредба со клетките на немикроцелуларниот белодробен карцином, а помалку осетливи во споредба со клетките на микроцелуларниот карцином. Дозата, што е потребна, за да се постигне симптоматско подобрување, се движи од >40 Gy - 65 Gy, остварени за 35 до 45 дена. Симптоматско подобрување се постигнува во 67% од случаите зрачени со овие дози, во споредба со 22% симптоматско подобрување постигнато кај пациенти зрачени со дози помали од 40 Gy. При зрачењето на малигниот мезотелиом со висока вкупна доза се употребуваат различни радиотераписки техники. Зрачниот волумен е голем и во него е вклучена плевралната површина на дијафрагмата и медијатинумот. Радикалната радиотерапија е ограничена само кај пациенти со болест ограничена на еден хемиторакс. Границите на зрачното поле се движат од првото ребро супериорно до дијафрагмата, која одговара на 12-от торакален прешлен. Латерално - границата е до ребрата, а медијалната - граница е целата широчина на медијастинумот. Ваквиот зрачен волумен е екстремно тешко да се зрачи со туморски дози без да се изложат пациентите на ризикот од оштетување на нормалните соседни ткива или органи, како што се белите дробови, срцето, 'рбетната срцевина и црниот дроб. Адјувантната предоперативна радиотерапија не се употребува. Постоперативна перкутана радиотерапија или имплатација на радиоактивни изотопи (J^{125} ,

I¹⁹², P³²) после палијативна хирургија (плеуректомија и декортација) може да се употреби за да се подобри преживувањето. На овој начин е постигнато средно време на преживување од 17,5 до 25 месеци, кое не е сигнификантно подобро во споредба со постигнатото средно време на преживување кај пациентите со симптоматска терапија (14,5 месеци) или кај пациентите третирани само со хирургија (21 месец).

При локално напреднат метастатски мезотелиом, радиотерапијата се употребува за палијација на симптомите од примарниот тумор или од метастатските депозити.

ОШТЕТУВАЊЕ ОД ЗРАЧЕЊЕТО

Фреквенцијата, типот и степенот на зрачните компликации зависат од зрачниот волумен, дозата, од техниката на фракционирање, од состојбата на нормалните ткива, како и од другите вклучени модалитети на терапија, како на пример, хемотерапијата. Компликациите се јавуваат во различен временски период и се манифестираат како: отежнато голтање, хронична перикардијална фиброза, радиационен пневмонид, пулмонална фиброза, трансверзalen миелит, дерматитис и друго.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Во лекувањето на малигниот мезотелиом повеќе трајали се спроведени со поединечни цитостатични агенси. Од поединечните агенси само неколку покажуваат активност и се добива одговор од цитостатичното лекување. Такви се: doxorubicin (43%), cyclophosphamid (28%), doxorubicin (18%), mitomycin C (17%), 5 - Fluouracil (14%) и cisplatin (10%).

Почетните извештаи за одговор од 30 до 40% од употребата на комбинираните режими на хемотерапија, во кои се вклучени адриамицин и цисплатил, како и други цитостатики, не беа потврдени во последователните големи рандомизирани студии. Резултатите добиени од овие трајали не покажаа подобар одговор од поединечната примена на цитостатиците.

Комбинираната терапија, вклучувајќи ја хирургијата, хемотерапијата и радиотерапијата, се во фаза на исследување, меѓутоа првите соопштенија не покажуваат прогрес во преживувањето.

ПРОГНОЗА

Прогнозата кај пациентите со малигно плеврален мезотелиом е лоша. Средното време на преживување изнесува од 4 до 18 месеци во опсег

од неколку недели до 16 години. Пациентите, главно, умираат од респираторна слабост или пневмонија.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Негативни прогностички фактори се: машкиот пол, лошиот перформанс статус, кусото траење на симптомите помалку од 6 месеци, градната болка како и хистолошките видови (анапластичниот, мешаниот и мезенхималниот) на мезотелиомот.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Препорачливо е следење на пациентите со малигниот мезотелиом на три месеци - во првите две години, а потоа на шест месеци - за наредните три години и еднаш годишно понатаму. При контролните прегледи, покрај анамнестичките податоци и клиничките исследувања по системи, се прават рутински лабораториски исследувања во кои се вклучени хепаталните трансаминази, алкалната фосфатаза, уреата и креатининот. Контролните графии на белите дробови даваат корисни информации за присуството на плеврален излив, ателектаза и метастази во коските на градниот кош. Според клиничкиот наод се прават и дополнителни исследувања.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Antman KH, Aisner J: Chemotherapy of malignant mesothelioma . In: JA Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (editors), Thoracic Oncology. Philadelphia, PA:WB Saunders, 1989:588-593.
- 2) Butchart EG: Surgery of mesothelioma of the pleura. In Thoracic ONcology, Philadelphia, PA:WB Saunders;566-583.
- 3) Law MR et al: Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. Torax 1984;39:255-259.
- 4) Wikins MF, Adams M: Radiotherapy of malignant pleural mesothelioma :In:Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (editors), Thoracic Oncology. Philadelphia, PA:WB Saunders; 1989:584-587.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МЕДИЈАСТИНУМОТ

Медијастинумот е централниот дел на торакалната шуплина и неговите граници се: латерално е ограничен од париеталната плевра, напред од градната коска, назад со телата на прешлените, горната граница го чини градниот отвор (ниво на првиот граден прешлен и првото ребро), а долната граница ја чини дијафрагмата. Медијастинумот е поделен на четири оддела: горен, преден, среден и заден. Повеќето автори горниот и предниот медијастинум го комбинираат и го сметаат за преден медијастинум.

Медијастинумот е широка ареа и многу анатомски структури потекнуваат и поминуваат низ него. Според тоа, и најразлични тумори може да потекнат од овие структури. На табелата 1 е прикажана класификацијата на медијастиналните структури и тумори според локализацијата. Медијастиналните тумори може да бидат со примарно и секундарно потекло. Секундарните метастатски тумори се најчесто резултат на лимфогено ширење во медијастиналните лимфни жлезди на малигните тумори, по потекло од белите дробови, трахејата, хранопроводот и желудникот.

Во ова поглавје ќе биде прикажан само туморот со потекло од тимусот, бидејќи другите најчести примарни медијастинални тумори, како што се: неурогените, лимфомите, герм цел и мезенхималните тумори, потекнуваат и од други места на човечкото тело и поисцрпно се обработени во други поглавја.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Медијастиналните неоплазми се релативно ретки тумори и тие најчесто се појавуваат во текот на третата и петтата деценија од животот, меѓутоа тие може да се појават во која било старосна возраст и дел на медијастинумот. Кај возрасната популација 54% од медијастиналните неоплазми настануваат - во горниот, 20% - во средниот и 26% - во задниот медијастинум. Кај детската популација, 43% од неоплазмите настануваат во горнопредниот медијастинум, 18% - во средниот и 40% - во задниот медијастинум.

Малигните тимоми (Thymoma) се најчестите тумори што настануваат од горнопредниот медијастинум кај возрасните.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Тимомите се ретки пред 20 - годишна возраст и врвот на инциденцијата настанува помеѓу 40 и 60 - годишна возраст. Кај приближно

70% од пациентите со тимом, туморот се појавува по 40 - годишна возраст. Застаноста кај двета пола е подеднаква. Исто така, инциденцата е идентична помеѓу различните раси. Во настанувањето на тимомите не се утврдени генетски нарушувања. Пушењето, како и радијационото изложување не се поврзани со појавата на тимомот. Голем број имуноиндуцирани болести се доведуваат во врска со тимомот, како што се: dermatomyositis; lupus erythematosus; thiroditis; ulcerativen colitis; rheumatoid arthritis ; sacroidosis; scleroderma, и три најчести нарушувања, како што се: myasthenia gravis, red-cell aplasia и hypogamaglobulinemia.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Локални симтоми. Околу 30% од пациентите со тимом се без симтоми и туморот, обично, се открива случајно на радиографско испитување на белите дробови. Локалните симптоми се резултат на притисокот на туморот на околните медијастинални структури. Симптомите се неодредени и се манифестираат како: отежнато дишење, градна тешкотија, отежнато голтање, немање апетит, губење во телесна тежина и температура. Болните со напредната болест може да имаат парализа на нервус рекуренс и френикус, како и синдром на вена кава - супериор.

Табела 1. Класификација на медијастиналните структури и тумори според анатомската локализација

Предно горен медијастинум	Среден медијастинум	Заден медијастинум
АНАТОМСКИ СТРУКТУРИ		
Аорта и големи крвни садови	Срце и перикардиум	Симпатичниот дел на vagus
Тимусна жлезда	Трахејата и големите бронхи	Хранопроводот
Лимфатични жлезди	Белодробните садови	Дуктус торацикус
	Лимфни жлезди	Десцедентна аорта
Медијастинални тумори и цисти		
Тимома	Лимфоми	Неурогени тумори
Лимфоми	Саркоидосис	Лимфоми
Герминал цеп тумори	Срцеви и перикардиални тумори	Езофагеални тумори
Ендокрини	Трахејални тумори	Тумори на коскениот мозок
Тироидни тумори	Васкуларни тумори	Белодробен карцином
Паратироидни тумори	Белодробен карцином	Цисти
Мезенхимални тумори		
Белодробен карцином		
Цисти		

Системски симптоми. Приближно 50% од пациентите со тимом имаат, миастенија гравис, 5% имаат еритроцитарна аплазија и 6% - хипогамаглобулинемија. Далечните метастази се многу ретки и се манифестираат со хепатомегалија, коскена болка и неуролошки симптоми.

Myasthenia gravis. Myasthenia gravis е автоимуна болест со нарушување на неурому скуларната трансмисија. Циркулирачки антитела за ацетилхолинските рецептори се најдени кај повеќето пациенти со миастенија гравис и 70% од пациентите развиваат тимусна лимбоидна хиперплазија. Симптомите започнуваат подмолно со слабост и умор на зафатените мускулни групи. Болеста се карактеризира со очни симптоми (птоза), симптоми од орофарингсот (дисфагија), респираторни (диспнеја) и понекогаш со генерализирана проксимална и дистална мускулна слабост. Медикаментозното лекување вклучува употреба на антихолинстеразни и имуносупресивни лекови. Тимектомијата е корисна процедура во лекувањето на миастенија гравис, иако времето на хируршкиот зафат - кога тој треба да се направи, останува контроверзен. Скоро секогаш се случува подобрување на симптомите после тимектомија, меѓутоа комплетни ремисии се постигнуваат од 7% до 63%. Пациентите со миастенија гравис и тимом имаат слаб одговор, во споредба со пациентите со миастенија гравис без тимом.

Еритроцитна аплазија. Овој синдром означува, речиси, комплетно отсуство на еритроцитни прекурзори и во 30% од случаите е придржено со намален број тромбоцити и леукоцити. Тимектомијата доведува до ремисија на болеста кај 38% од пациентите, меѓутоа механизмот на ова подобрување не е разбиралив.

Хипогамаглобулинемија. Ова нарушување се јавува од 5 до 10% - кај пациентите со тимом и 10% - кај пациентите со хипогамаглобулинемија што имаат тимом. Повеќето од пациентите имаат и еритроцитна хипоплазија. Тимектомијата не придонесува до подобрување на ова нарушување.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Покрај тоа што тимомите се во врска со многубројни автоимуни промени, единствено вистински паранеопластичен синдром, што е описан, е миастенија гравис.

ДИЈАГНОЗА

За откривање на тимомот, како и за други медијастинални тумори се користат разновидни дијагностички процедури. Овие процедури треба да бидат разумно употребени и индивидуализирани според клиничките

наоди. Дијагнозата на тимомот се поставува со внимателно земена анемнеза, физикални истражувања по системи, рендгенографски и лабораториски истражувања и инвазивни процедури за хистолошка потврда на туморот.

Од анамнестичките податоци треба особено да се обрне внимание на присуството на симптоми на мијастенија гравис, на градните потешкотии и кашлицата.

Од физикалните истражувања се обрнува внимание на следниве параметри: 1. општа состојба -губење на апетитот, губење во телесната тежина, малигната кахексија и психофизичкиот статус на пациентот; 2. очи - откривањето на птоза укажува на мијастенија гравис; 3. ларинкс-дисфонијата може да биде последица од парализа на гласните жици од инфильтрација на нервус рекуренс од туморот; 4. врат - внимателна палпација на лимфните жлезди заради присуство на метастази во нив; 5. граден кош - се обрнува внимание на квалитетот на дишењето, присуството на отежнато дишење, како и откривањето на плеврална течност, укажува на присутна белодробна болест; 6. абдомен - внимателната палпација може да открие метастатски туморски маси; 7. екстремитети - внимателната проценка на мускулната сила и нервната функција се важен наод што треба да се нотира.

Лабораториски истражувања. Покрај рутинските лабораториски истражувања, се испитуваат хепаталните трансаминази, алкалната фосфатаза и нивото на калциумот и фосфорот.

Радиографски истражувања. Нативната рендгенска слика на белите дробови во АП и профил дава корисни информации за локализацијата и карактеристиките на медијастиналната туморска маса. Исто така, може да се забележи линеарна калцификација, која се наоѓа во 20% од тимомската капсула. При напредната болест, на графијата може да се забележи ателектаза како последица на бронхијална опструкција, високо поставена дијафрагма, заради парализа на нервус френикус.

Компјутерската томографија (СТ) на градниот кош е највредната радиографска техника за евалуација на медијастинумот. Со СТ - скенот може да се утврди величината на туморот, контурите, локализацијата, густината на медијастиналната маса, како и инвазија на соседните медијастинални структури. СТ - скенот е добар метод за утврдување на стадиумот на туморот и помага во следењето на одговорот на туморот на зрачно или хемотераписко лекување.

Магнетната резонанца (MRI) не прикажува подобри информации отколку СТ - скенот на градниот кош, меѓутоа магнетната резонанца дава подобри информации за диференцијацијата на васкуларните структури и за евалуација на неурогените тумори од задниот медијастинум и нивната

проширеност кон 'рбетниот мозок. Други радиографски методи што се употребуваат се езофагографијата и ангиографијата.

Инвазивни техники. Од инвазивните техники се користат неколку, како што се: езофагоскопијата, биопсијата на коскената срцевина, бронхоскопијата, медијастиноскопија и трансторакалната перкутана тенкоиглена биопсија. *Езофагоскопијата* се прави при присуство на симтоми на отежнато голтање. *Биопсија на коскената срцевина* се прави при симптоми на мијастенија гравис и сусспектна еритроцитарна аплазија, за да се исклучи нејзината инволвираност и апластичната анемија. *Бронхоскопијата* се прави ако радиографските истражувања сугерираат на белодробен карцином или белодробна инвазија. *Медијастиноскопијата* е индицирана кај тумори во горнопредниот медијастинум. *Транскутилна перкутана тенкоиглена биопсија* е индицирана кај пациенти што не се кандидати за оперативно лекување, заради медицински контра-индикации или јасно напреднат иноперабилен тумор.

ПАТОЛОГИЈА

Приближно 90% од тимомите се наоѓаат во горнопредниот медијастинум, а преостанатите се наоѓаат во средниот и задниот медијастинум или на вратот . Туморите се лобуирани, цврсти со ирегуларна форма и се со црно розова или сива боја. Обично содржат цистични творби калцификати или крвавење. Туморите може да бидат инкапсулирани, приврзани за околните структури или инвазивни.

Предложени се неколку класификацији за тимомите. Најприфатлива е класификацијата предложена од Rosai и Levine, кои хистолошки ги делат туморите во три групи, според предоминантниот ќелиски тип од кои е изграден туморот, и тоа на: лимфоцитарни, епителни и мешани (лимфоепителни). Според однесувањето тимомите може да се поделат на неинвазивни и инвазивни. Неинвазивните тимоми имаат интактна фиброзна капсула, слободно се подвижни и лесно хируршки се отстрануваат. Инвазивните тимоми ги зафаќаат соседните структури и тешко може да се отстраницат. Тимомите може да метастазираат , меѓутоа многу почесто е утврдена нивната имплантација на плевралната површина или на белодробните лимфни жлезди. Хематогените метастази се исклучително ретки надвор од торакалната шуплина. Описаны се метастази во хепарот, сплината, бубрезите, централниот нервен систем и дебелото црево. Тимомот не метастазира по лимфен пат.

СТАДИУМ НА БОЛЕСТА

Стадиумот на тимомите се определува според степенот на инвазијата. Еден од предложените стадиуми на тимомот е на Berght, според кој туморите се поделени во три стадиуми, и тоа:

Стадиум I - капсулата на туморот е интактна;

Стадиум II - туморот ја пробил капсулата и расте во околното масно медијастинално ткиво;

Стадиум III - инвазивен раст на туморот во околните органи или интраторакални метастази, или двете.

Во една студија 40% од пациентите со тимом беа во стадиум I, 19% беа во стадиум II и 41% - во стадиум III. Во оваа студија плеврата била најчесто место на метастатско ширење кај пациентите во стадиум III и тоа во 50% од пациентите во овој стадиум.

ТЕРАПИЈА

Тимомите се релативно бавно растечки тумори. Доколку пациентите се лекуваат во раниот стадиум, имаат одлична прогноза и долго преживување. Во лекувањето на тимомите се применува хирургијата, радиотерапијата и хемотерапијата, како самостојни методи или во комбинација.

Хируршко лекување. Хируршкото лекување е метод на избор во лекувањето на тимомите, освен во ретки случаи со метастатско проширување надвор од градната шуплина или во случаи со обемни внатреградни метастази . Во случаите со инкапсулиран тимом без придружна мијастенија гравис, при отстранувањето на туморот со интактна капсула, шансите за рецидив се екстремно ретки и се постигнува долготрајно преживување. Присуството на мијастенија гравис кај неинвазивните тумори има негативен ефект на хируршките резултати.

Главно, постојат две хируршки методи за отстранување на тимомите: средна стернотомија и задна латерална торакотомија. Средната стернотомија овозможува пристап за влез во медијастинумот и двете плеврални шуплини. Оваа хируршка метода најповеќе се употребува за отстранување на медијастиналните лезии во горнопредниот медијастинум. Заднолатералната торакотомиска процедура се употребува за отстранување на медијастинални лезии во средниот и задниот дел на медијастинумот или за тумори со потекло од предниот медијастинум кои се прошириле кон задниот дел на медијастинумот.

Комплетната тимектомија вклучува и ресекција на масното ткиво од предниот медијастинум кај инкапсуларните тимоми. Агресивните

ресекции кај инвазивните тимоми вклучуваат: бели дробови, плевра, перикардиум, големи крвни садови, имено она што е потребно. Постигнатото преживување по целосната туморска ресекција е слично меѓу пациентите со неинвазивен и инвазивен тимом во неколку студии.

Улогата на суптоталната ресекција или деблокирачката ресекција кај напреднат иноперабилен тимом во стадиум III е контравезна. Неколку студии го споредуваат преживувањето кај пациенти со суптотална ресекција и радиотерапија, наспроти пациенти кај кои е направена само биопсија и радиотерапија. Петгодишно преживување е постигнато во опсег од 60% до 75% - кај пациентите со суптотална ресекција и 24% до 40% - кај пациентите само со биопсија. Во последно време студиите покажуваат дека нема напредок во преживувањето кај пациенти кај кои била направена суптотална тимектомија следена со постоперативна радиотерапија кога се компарираат со пациентите каде што е употребена само радиотерапија.

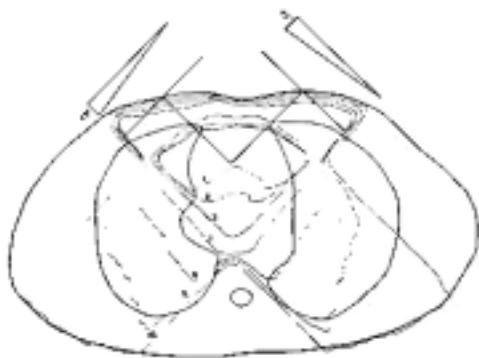
Радиотерапија. Тимомите се радиосензитивни тумори и употребата на радиотерапијата во нивниот третман е добро утврдена. Радиотерапијата во третманот на тимомите може да се употреби во сите стадиуми на болеста, како адјувантна, предоперативна, постоперативна, и кај локално напреднат и метастатски проширен тимом. Како примарен тераписки модалитет кај тимомите не е препорачлива предоперативна адјувантна радиотерапија. Општо земено, не се употребува, и покрај тоа што има извештаи, на мали серии кај пациенти со напреднат тумор, дека се намалува туморската величина утврдена за време на операцијата, како и намалување на туморскиот потенцијал за ширење за време на ресекцијата. Адјувантната постоперативна радиотерапија при инкаспулирани неинвазивни тумори со интактна капсула во стадиум I не се препорачува во многу извештаи. Овие пациенти треба внимателно да се следат и, во случај да се појави рецидив, се препорачува повторна екстирпација на туморот и зрачна терапија со вкупна доза од 45Gy до 50Gy остварени во 23 до 25 фракции.

Постоперативната радиотерапија (45 Gy до 60 Gy) остварена за 4 до 6 недели е индицирана за пациентите со инвазивен тимом без оглед на проширеноста на ресекцијата, комплетна наспроти инкомплетна. Таа го намалува ризикот од рецидиви од 28% на 5%. Исто така, пациентите со перзирички симптоми на мијастенија гравис после тимектомијата, може да одговараат на медиастиналната ирадијација.

Пациентите со локално напреднат и метастатски тимом може да имаат корист од палијативната радиотерапија. Описано е постигнато средно време на преживување од 4,1 година и 23% од пациентите живееле 10 години.

Радиотераписки техники. Препорачливата вкупна доза за тимомите по ресекцијата е 45Gy остварени со 23 до 25 фракции, меѓутоа таа може да се покачи до 50Gy. Во ситуации кога голема ресекција е неможна и оперативниот зафат е ограничен, во овие случаи се оправдани дополнителни 500 cGy (boost).

Волуменот што се третира, го вклучува медијастинумот и деловите на инволвираниот соседен бел дроб виден од хирургот и обележен со метални клипси или промените описаны на СТ - скенот со сигурносна зона од 1 см во здраво. Се применуваат две паралелни спротивни полиња со различна комбинација од фотонско зрачење и предни полиња со коси филтри (*прикажана на слика 1.*)



Слика 1. Изодозен распоред при зрачење на медијастинален шумор преку 2 коси полиња со употреба на коси филтри

Оштетувања од радиотерапијата. Најчестите оштетувања од радиотерапијата се: радиациониот пневмонид, перикардитот и ретко миелит.

Хемотерапија. Во последната деценија се зголеми фреквенцијата на употребата на хемотерапијата во третманот на инвазивните тимоми, и покрај тоа, што преизната улога на хемотерапијата не е добро дефинирана.

Од поединечните хемотераписки агенси во третманот на инвазивните тимоми, адриамицинот, цисплатилот, ендоксанот и кортикостероидите се покажаа како најактивни во постигнувањето на парцијални ремисии. Кортикостероидите се ефективни во третманот на сите хистолошки типови на тимомот со или без придружна мијастенија, меѓутоа механизмот на нивната активност останува непознат. Оптималната доза и шема сè уште не е утврдена. Полихемотерапевските шеми покажуваат повисок процент на одговор во третманот на метастатски или рецидивантен тимом во споредба со поединечните агенси. Комплетни ремисии се објавени со употребата на COPP (cyclophosphamid + vincristin + procarbasin

и prednizolon), потоа adriamycin + cisplatin, CAV (cyclophosphamid + adriamycin + vincristin), PAC (cisplatin + adriamycin + cyclophosphamid) и други полихемотераписки шеми. Меѓутоа, вредноста на хемотерапијата во третманот на тимомите останува да се утврди во проспективни студии.

ПРОГНОЗА

Прогнозата кај тимомите е добра. Ризикот од рецидиви кај инкапсулираните тимоми е 2-6 %, додека ризикот од рецидиви кај инвазивните тимоми се движи од 28% до 36%, без постоперативна радиотерапија, и 5%, со постоперативна радиотерапија.

Процентот на 5 и 10 - годишно преживување за инкапсулираните и инвазивните тимоми се 84% и 80% и 52% и 35% последователно. За инвазивниот тимом со придружна мијастенија гравис, 10 - годишното преживување изнесува само 8,7%.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Неповолните прогностички фактори од страна на туморот и карактеристиките на пациентите што влијаат врз лоша прогноза се: 1. симптоми на мијастенија гравис; 2. мешани и епителни хистолошки видови на тимомот и 3. инвазијата на капсулата на туморот.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Пациентите со тимом , по применетиот модалитет на лекување, треба да се следат секои три месеци - првите две години, потоа на шест месеци - наредните три години, а потоа еднаш годишно.

Иследувањата при контролните прегледи се идентични како при почетокот на лекувањето. СТ - скенот на градниот кош се прави на 6 или 12 месеци за да се открие ран рецидив или интрапракални метастази на болеста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciernik IF, et al. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J. Clin Oncol* 1994; 12:1484.
2. Curran WJ,et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J. Clin Oncol* 1991;21:77.
3. Dawson A, et al:Observer variation in the histopathological classification of thymoma:correlation with prognosis. *J. Clin Pathol* 1994; 47:519.
4. Ichinose Y, et al. Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination . *J Surg Oncol* 1993;54:180.
5. Kirkove C, et al. Dramatic response of recurrent invasive thymoma to high dose corticosteroids. *Clin Oncol* 1992;4:64.
6. Lewis JE, et al. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727.
7. Maggi G, et al:Thymoma: results of 241 operatet cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:152.
8. Mulder DG ,Hascell CM:Mediastinal tumors, In:Hascell CM (editor). *Cancer Treatment*. Philadelphia, PA:WB Saunders;1990: 192-205.
9. Robert B. Cameron , MD: Practical Oncology: Prentice-Hall International Inc, 1994: 213-219.
10. Tomiak EM, et al. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit REv Oncol* 1988; 6:1722.
11. Urgesi A, et al. Aggressive tretment of intrathoracic recurrences of thymoma. *Radiother Oncol* 1992;24:221.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЕЗОФАГУСОТ

Езофагусот претставува орган со форма на шуплива цевка со тенки сидови, со просечна должина од 25 см. Нормалниот езофагус е прекриен со многуслоен плочест епител сличен на епителот на букалната мукоза. Џервикалниот езофагус започнува во висина на крикофарингеалниот мускул што соодветствува на нивото на седмиот џервикален прешлен и се протега до влезот на торакалната празнина т. е. до нивото на третиот торакален прешлен. Останатиот дел од овој орган е торакалниот езофагус кој се протега од влезот во торакалната празнина проксимално, до нивото на десеттиот или единаесеттиот торакален прешлен дистално.

Според American Joint Committee on Cancer (AJCC), езофагусот е поделен на четири региони: џервикален езофагус, горен торакален, среден торакален и долен торакален езофагус. Меѓутоа, најголемиот број на хирурзи и радиологи го делат езофагусот на „третини“, при што, горната третина кореспондира со делот на езофагус од крикофарингеалниот мускул до горниот дел на лакот на аорта, средната третина одговара на делот кој се протега од аркусот на аорта до долната белодробна вена, и дисталната третина соодветствува на оној дел кој се наоѓа меѓу долната белодробна вена и гастроезофагеалниот припој. Се смета дека 15% од езофагеалните карциноми се јавуваат во горната третина на езофагусот, 50% во средната и 35% во неговата добра третина.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Карциномот на езофагус е застапен со 1% во вкупниот број малигни заболувања. Фреквенцијата на езофагеалниот карцином, меѓу малигните тумори во дигестивниот тракт го зазема четвртото место. Карциномот на езофагус најчесто се јавува кај мажите и тоа во нивната напредната возраст, меѓу 55 и 65 години. Во споредба со сите малигни неоплазми, езофагеалниот карцином се одликува со најголеми варијации во географската дистрибуција. Според податоците од Светската здравствена организација, инциденцата на карциномот на езофагус е највисока во Кина, Порторико, Сингапур, Северен Иран и Русија.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Пушењето и ексцесивното консумирање алкохол се најзначајните фактори на ризик асоциирани со 80% до 90% од сите случаи на планоцелуларен езофагеален карцином. Ризична група претставуваат и лица кои консумираат мали количества свежо овошје и зеленчук и анимални продукти, како и оние кои, поради начинот, на исхрана внесуваат

поголемо количество нитрозоамини, нитрозоамиди и N-нитрозо соединенија. Инциденцата на езофагеалниот карцином, исто така, е повисока кај оние лица кај кои се присутни предиспонирачки состојби, како што се: тилоза, ахалазија на кардија, Barret-ов езофагус, каустични повреди на езофагусот, езофагеални дивертикули и Plummer-Vinson синдром. Карциномот на езофагус може да се јави како втор примарен тумор кај 2 до 4% од пациентите со карцином на горниот аеродигестивен тракт.

ПАТОЛОГИЈА

Најчестиот хистолошки тип на езофагеалниот карцином е планоцелуларниот карцином, кој највеќе е застапен во горната и средната третина на езофагусот. Аденокарциномот е најчестиот езофагеален карцином во долната третина на езофагусот, и тоа најчесто во подрачјето на гастроезофагеалниот припој. Аденокарциномите може да потекнуваат од фокус на ектопична гастрнична мукоза или од Barret-овиот езофагус, кој, пак, настанува како последица на силен и пролонгиран гастроезофагеален рефлукс.

Ретки хистолошки типови на езофагеални тумори се: планоцелуларен кацином со саркоматоидни белези, аденоцистичен карцином, мукоепидермоиден карцином, микроцелуларен карцином, леомиосарком, малиген лимфом и малиген меланом.

Отсъството на серозна обвивка дава основа за рана инвазија на медијастиналните структури, поради што, во време на поставување на дијагнозата или во текот на експоларицијата, многу често се утврдува инфильтрација на трахејата, левиот главен бронх, каротидната артерија, аортата и рекурентниот нерв.

Езофагусот се карактеризира со екстензивна мрежа на лимфни садови претставена со двоен надолжен систем на меѓусебно поврзани лимфатици, поради што целиот езофагус е со висок ризик за лимфогено метастазирање во вид на супмукозално ширење на болеста 4 до 8 см периферно од границите на примарниот тумор. Лимфатичната дренажа се остварува во југуларните и супраклавиуларните лимфни јазли за цервикалниот езофагус, во перитрахеалните, хиларните параезофагеалните и паракардијалните лимфни јазли за горната и средната третина на езофагусот и во лимфните јазли долж малата кривина на желудникот, како и во гастрничните и целијакалните лимфни јазли за долната третина на езофагусот.

Хематогеното метастазирање најчесто се јавува во црниот дроб, белите дробови и во коскениот систем.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Доминантен примарен симптом на езофагеалниот карцином е дисфагијата која, заедно со загубата на телесната тежина, се јавува кај 90% од пациентите. Одинофагијата (болното голтање) е присутна кај 50% од болните, додека засипнатост на гласот, кашлица, регургитација на несварена храна, ретростернална или епигастрничка болка и глософарингеална неуралгија се поретко застапени иницијални симптоми. Напредните лезии, како последица на инвазијата на езофагеалниот тумор во локалните структури, може да предизвикаат симптоми и знаци, како што се: дисфонија, парализа на дијафрагмата, синдром на vena cava superior, Hornerов синдром, плеврална ефузија, хемоптизии, мелена и екссангвинација како резултат на ерозија на езофагусот во аорта.

ДИЈАГНОЗА

Во постапката за поставување на дијагнозата на езофагеалниот карцином, по земањето на податоците од историјата на болеста и физикалниот преглед на пациентот, се пристапува кон изведување на неопходните дијагностички испитувања во кои спаѓаат: езофагографија со бариумов и со двоен контраст, графија на белите дробови, ендоскопија со биопсија, компјутеризирана томографија или магнетна резонанца на градниот кош и горниот дел на абдоменот, биохемиски анализи, хемограм и ендоскопско ултрасонографско испитување.

TNM - Класификација на туморите на езофагусот

(AJCC, 1992)

T - класификација за туморите на езофагус

- Tis** - carcinoma in situ;
- T1** - тумор кој врши инвазија на lamina propria ili supmucosa;
- T2** - тумор кој врши инвазија на muscularis propria;
- T3** - тумор кој врши инвазија на adventitia;
- T4** - тумор кој врши инвазија на соседните структури;

N - класификација за регионалните лимфните јазли

- Nx** - регионалните лимфни јазли не може да се проценат
- N0** - нема метастази во регионалните лимфни јазли
- N1** - метастази во регионалните лимфни јазли

M - далечни метастази

- M0** - Нема далечни метастази
- M1** - Има далечни метастази

Групирање во стадиуми

Стадиум	I	T1N0Mo
Стадиум	IIA	T2N0M0, T3N0M0
Стадиум	IIB	T1N1M0, T2N1M0
Стадиум	III	T3N1M0, T4 кое било N, M0
Стадиум	IV	кое било T, кое било N, M1

ЛЕКУВАЊЕ

ХИРУРГИЈА

Куративната хирургија се изведува кај пациентите со I и II стадиум на болеста.

Карциномите на цервикалниот езофагус се третираат со отстранување на дел од фаринксот, целиот ларинкс, тироидната жлезда и проксималниот дел на езофагусот, со истовремено спроведување на радикална дисекција на лимфните јазли на вратот.

Куративната хирургија на карциномите на торакалниот езофагус се изведува со суптотална или тотална езофагектомија со езофагогастростомија како најчесто применувана реконструктивна опција.

Ресекцијата и реконструкцијата на езофагусот со кои се отстранува масивниот тумор и се превенира формирање на апсцес или фистула, како и појава на крвавење, претставуваат најдобра хируршка палијација на езофагеалниот карцином. Останатите палијативни хируршки процедури, со кои се постигнува намалување на дисфагијата, ги опфаќаат интравуминалната интубација, главно кај болни со трахеоезофагеална фистула или инвазија на виталните структури, езофагеалната дилатација, поставувањето на езофагеален конвенционален пластичен или самоекспандиращи метален стент, како и фотоирadiјацијата со аргонски ласер.

РАДИОТЕРАПИЈА

КУРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

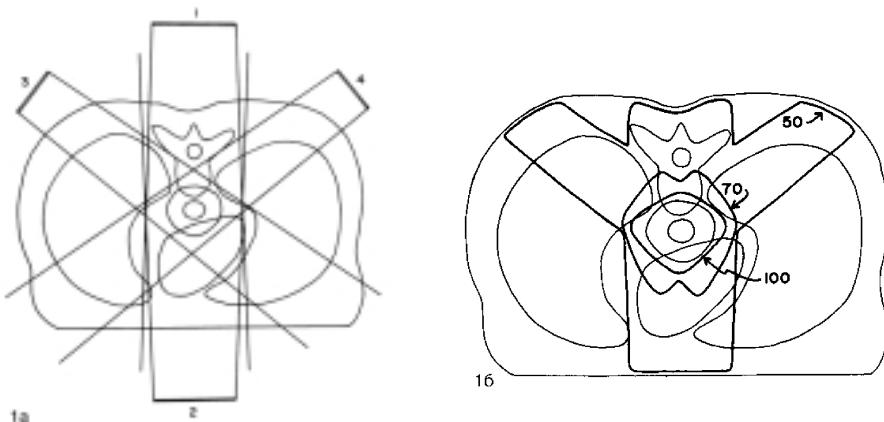
Куративната радиотерапија со примена на екстерна ирадијација се спроведува кај пациентите со карцином на езофагус во I и II стадиум, како и кај селектирани пациенти во III стадиум на болеста.

При планирањето на третманот на езофагеалниот карцином, задолжително е опфаќање на целиот тумор и на околното нормално ткиво во третираниот волумен, што се постигнува со поставување на границите на зрачните полиња 5 или 6 см над и под границите на туморот. Прикажувањето на локализацијата на езофагеалниот тумор, без оглед

дали зрачењето се планира со или без симулатор, се постигнува со фронтални и латерални езофагограми со бариумов контраст, кои се изведуваат во положбата која пациентот, ќе ја зазема за време на третманот. При работа без симулатор, положбата на езофагеалниот тумор може да се прикаже со користење на пластична цевка исполнета со оловни зрнца која минува низ туморот и чија визуализација е можна со изведување на графија на полето со машината со која ќе се врши зрачниот третман. Во услови кога се користи планирање на третманот со компјутеризирана томографија, скенирањето на пациентот се врши во идентична положба, со таа која ќе биде заземена во текот на зрачењето, но со поставување на преден, заден и латерален маркер за дефинирање на изоцентарот.

Лезиите кои се локализирани во горната третина на езофагусот се третираат со две спротивни паралелни латерални зрачни полиња од нивото на ларингофаринкс до нивото на карината. Елективната ирадијација на супраклавикуларните и горните медијастинални лимфни јазли се постигнува преку поединечно предно поле. Високиот морбидитет асоциран со екстензивната хируршка постапка е основната причина за прифаќање на радиотерапијата како метод на избор во куративното лекување на оваа група пациенти.

Лезиите кои се локализирани во долните две третини на езофагусот се третираат преку две спротивни паралелни AP - PA - полиња чија долна граница, доколку туморот се наоѓа во дисталната езофагеална третина, задолжително го опфаќа целијачниот плексус. По остварување на доза од 42 до 45 Gy, пресметана во средната рамнина на волуменот на третман, со цел да се постигне исклучување на 'рбетниот мозок од волуменот на зрачењето, ирадијацијата продолжува преку две коси задни полиња со



Слика 1. а) зрачење на карцином на шпоракалниот езофагус со четири полиња; б) изодозна распределба при зрачење на карцином на шпоракалниот езофагус со четири полиња

клиести филтри, при што, до постигнување на доза од 50 Gy, горната и долната граница на полињата не се менуваат (слика 1а и 1б). По ова следува редуцирање на полињата за остварување на дополнителна доза од 10 до 20 Gy во подрачјето на примарниот тумор. Лезиите во долните две третини на езофагусот може да се третираат така, што во првиот курс од радиотерапијата се остварува доза од 30 до 36 Gy преку две спротивни паралелни AP-PA - полиња, а потоа се користат две коси задни полиња и едно AP - поле, преку кои се постигнува предвидената доза од 65 до 70 Gy во подрачјето на примарниот тумор.

Интракавитарната брахитерапија може да се примени во комбинација со екстерната ирадијација како дел од куративната радиотерапија со користење на техниките на висока, средна или мала брзина на дозата.

Дозите кои се потребни за контрола на масивниот езофагеален тумор се движат меѓу 60 и 70 Gy, додека контролата на супклиничката болест во 90% се постигнува со доза од 50 Gy. Вообичаените дози во фракција се 1,8 до 2 Gy. Исклучок се пациентите кај кои туморот го инфильтрира трахеобронхијалното стебло или адвентицијата на аортата, поради што дозата во фракција се редуцира на 1,5 Gy, за да се превенира брзата редукција на туморот и со тоа - последичното формирање на фистула или васкуларна руптура.

ПАЛИЈАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Палијативната ирадијација се применува како за контрола на примарниот тумор, така и за контрола на далечните метастази. Повелкувањето на симптомите, особено на дисфагијата и на болката, се јавува кај 80% од пациентите. Бидејќи целта на палијативниот третман на езофагеалниот тумор е постигнување локална контрола, во волуменот на зрачењето задолжително се опфатени и нормалните ткива поставени 5 до 6 см периферно од границите на туморот. Дозите во палијативната радиотерапија, која може да се спроведува во континуиран или во сплит курс, се движат меѓу 30 Gy - во 2 недели, 50 Gy - во 5 недели, до 60 Gy - во 6 недели.

ПОСТОПЕРАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Постоперативната радиотерапија се применува кај оние пациенти кај кои е присутен опсежен или микроскопски резидуален тумор со користење дози од 40 до 60 Gy.

ПРЕДОПЕРАТИВНА ХЕМОИРАДИЈАЦИЈА

Предоперативната хемоирадијација опфаќа администрирање на Cisplatin и 5-Fluorouracil конкомитантно со ирадијацијата на примарниот тумор и околните нормални ткива до доза од 30 Gy.

Радиотерапијата се спроведува со третирање на секое зрачно поле дневно, со користење на фотони, генериирани во линеарен акцелератор со енергија еднаква или повисока од 6 MeV.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата претставува системски модалитет на третман кој, применет во комбинација со радиотерапијата како локален модалитет на третман, овозможува симултано решавање на локорегионалниот и системскиот проблем присушен кај езофагеалниот карцином. Од друга страна, одредени хемотераписки агенси, како што се: Cisplatin-от и 5-Fluorouracil-от ја зголемуваат ефективноста на ирадијацијата, така што се препорачува нивна администрација конкомитантно со радиотерапијата. При таквата конкомитантна хеморадиотерапија, во текот на зрачењето се администрацираат два циклуса хемотерапија, а другите два циклуса следуваат по финализирањето на зрачниот третман. Дозата на ирадијација која се остварува во подрачјето на езофагеалниот тумор е 50 Gy. Секој циклус на хемотерапија се состои од брза интравенозна инфузија на Cisplatin во доза од 75 mg/m² - во првиот ден и 5-Fluorouracil во доза од 1000 mg/m²/дневно во вид на континуирана интравенозна инфузија - во текот на првите 4 дена.

КОМПЛИКАЦИИ ОД ЗРАЧЕЊЕТО

Акутните компликации од радиотерапијата се: езофагит, лесен еритем, истоштеност и губење во телесната тежина. Пневмонитот се јавува ретко, но е потенцијално сериозна компликација. Езофагеалната перфорација е компликација која се манифестира со силна супстернална градна болка, треска, тахикардија и хеморагија, и, при нејзината појава, третманот задолжително се прекинува.

Доцните компликации од радиотерапијата се стеноза и формирање езофагеална структура која бара згрижување со дилатација во 15 до 20% од пациентите.

ПРОГНОЗА

Прогнозата на пациентите со карцином на езофагус е извонредно лоша и известувањата од голем број центри укажуваат на стапка на петгодишно преживување помала од 5%. Преживувањето на пациентите е во корелација со Т-стадиумот, присуството на далечни метастази и со стадиумот на болеста. Петгодишното преживување на пациентите со локализиран езофагеален карцином се движи меѓу 25% и 35%, независно дали е спроведен иницијален хируршки, радиолошки или комбиниран третман. Тригодишното преживување на пациентите во I стадиум на болеста изнесува 28%, додека кај пациентите во II стадиум изнесува 11%.

Пациентите во III стадиум ѝ подлегнуваат на болеста во првите 18 месеци по спроведувањето на третманот.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Следењето на пациентите се врши со физикален преглед кој се изведува еднаш месечно во текот на првата година, по финализирањето на третманот, на два месеци - во текот на втората година и понатаму - на секои три месеци. Езофагографија со бариумов контраст и графија на белите дробови се прави секои шест месеци - во првите две години по остварувањето на лекувањето, а потоа - еднаш годишно. Езофагоскопија со евентуална биопсија од сусспектното подрачје во езофагусот се реализира при постоење симптоми за појава на локален рецидив.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Vita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Cancer of the head and neck. In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5 th edn., pp. 980-1015. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
2. Fletcher, G. H. Oral cavity and oropharynx. In: Textbook of Radiotherapy, 5 th edn., pp. 688-703. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
3. Haskell, C. M. Cancers of the oral cavity and oropharynx. In: Cancer Treatment, 2-nd edn., pp. 245-256. W. B. Saunders Company, 1985.
4. Perez CA. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd edn, pp. 1241-1257. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1997.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЖЕЛУДНИКОТ

И покрај напредокот направен во последниве дваесет години во утврдување на критериумите за операбилност на карциномот на желудникот, како и во детекција на таканаречениот ран гастроичен карцином, ова заболување и понатаму представува сериозен проблем.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденцата на малигнот на желудникот во некои делови од светот е во опаѓање, но на Далечниот Исток, во Латинска Америка и во Северна Европа се задржуваат високи стапки на морбидитет. Во Јапонија гастроичниот карцином застапен е со 60 % од малигните на мажите и 40 % од малигните заболувања на женската популација.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Староста е еден од главните фактори на ризик. Во групата до 35 години инциденцата изнесува помалку од 1/100 000, за да достигне 96,1/100 000 кај популацијата со старост над 85 години. Заболувањето е почесто кај мажите.

Теоријата за генетска предиспозиција не ја објаснува високата инциденца кај Јапонците. Имено, епидемиолошка студија при која била следена инциденцата на гастроичниот карцином во популацијата на јапонски емигранти, не е забележано опаѓање на зачестеноста во првата генерација, но веќе во следната генерација ризикот бил намален, за да се изедначи понатаму со оној на локалното население. Други студии укажуваат на зголемен ризик на носители на А - крвната група и кај блиските роднини.

Деталните проучувања на исхраната утврдиле неколку фактори кои се поврзани со зголемен ризик. Тоа се: намаленото внесување свежо овошје и зеленчук, мали количини на масти и протеини (во исхраната), а повисок внес на сол, сложени јаглени хидрати и нитрати. Протективниот ефект на свежото овошје и зеленчукот се должи на действото на аскорбинската киселина што ја содржат. Нејзиното присуство го намалува ацидитетот на желудочната средина и со тоа ја оневозможува конверзијата на нитрати во нитрити и на тој начина ја намалува концентрацијата на нитрозамините. Имено, кога pH - вредноста на стомачниот сок е повисока од вообичаената, бактериите преживуваат и нивната активност доведува до редукција на нитратите од храната во нитрити и до формирање на N - нитрозо - соединенија. Карциногениот ефект на N - нитрозните соединенија е експериментално потврден.

Повеќе состојби при коишто постојат нарушувања на гастрничната слузница, се поврзани со покачен ризик. Во оваа група се вбројуваат: хроничниот атрофичен гастритис, гастрничната дисплазија, гастрничната полипоза и интестиналната метаплазија.

Атрофичниот гастритис е поделен во две групи - автоимун тип А, кој е поврзан со пернициозна анемија, и тип Б, кој се среќава во регионите со највисока инциденца на гастрничен карцином. И во двата типа, присутна е прогресивна атрофија на мукозата, при што може да биде заменета со превен тип на слузница кој преку дисплазија може да мине во малигном (малигнизација).

Парцијална гастrectомија, направена поради бенигно или малигно заболување на желудникот, е, исто така, поврзана со зголемен ризик за можна појава на малигном на остатокот на желудникот. Дваестгодишно следење на пациенти, оперирани поради бенигна пептична улцерација, покажало дека ризикот е 3,7 пати поголем во случаите каде што била направена гастрнична ресекција, а 7,9 пати повисок кај пациентите кај кои била спроведена ваготомија поради дуоденална улцерација. Ризикот е поголем при Billroth I односно при Billroth II. Се смета дека покачениот ризик резултира од брзото проширување на интестиналната метаплазија од подрачјето на гастроинтестиналната анастомоза кон желудочниот остаток.

Можна улога имаат гастрничната инфекција со helicobacter pylori и Epstein Barr - вирусот.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Симптомите на карциномот на желудникот се многу слични со симптомите на бенигните гастродуоденални заболувања. Вообичаено тоа се симптоми на горниот гастродуоденален тракт - повраќање, епигастрничка улцер-тип на болка која е независна од храната, земањето на антацидни средства или повраќањето. Супстерналната и прекордијалната болка се причинети од промени локализирани во пределот на кардијата. Честа е појавата на отежнато или оневозможено голтање. Губење на телесна тежина се јавува во 70% од случаите, а кај голем број од болните се манифестираат анемија и анорексија.

При системско заболување се јавува слабост, абдоминална болка, асцит, присуство на хепатомегалија, коскена болка, супраклавикуларна, аксилярна или периумбиликална adenопатија. Пулмонална, оваријална или ЦНС - симптоматологија се манифестираат зависно од присуството на метастатски промени во соодветните органи. Описаны се повеќе паранеопластични синдроми кои се јавуваат со карциномот на желудникот, а, иако ретко, тие може да претставуваат единствена манифестија на

болеста (dermatomiozitis, acantosis nigricans, thrombophlebitis, dementio, atacsio cerebralis), карциноиден синдром.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата на карциномот на желудникот се поставува врз основа на радиолошки и ендоскопски исследувања. Примената на двоен контраст при ртг - исследувањето е супериорна метода во однос на користењето на само едно контрастно средство, иако ни оваа метода не ја зголемува можноста за откривање на раниот карцином. Радиолошката дијагноза се поставува врз основа на постоењето на промени во структурата на желудникот. Тоа се пред сè, дефекти во полнењето, губење на мотилитетот, односно дистензибилноста, нарушување на мукозниот релјеф, со или без улцерација.

Директната фибер оптичка ендоскопија е најдобриот начин за исследување на горниот дигестивен тракт. Таа има можност да ги открие лезиите кои се клинички значајни, а не биле видени при радиолошкото исследување. Истовремено дава можност, суспектната промена да се биопсира или да се добие материјал за цитолошко испитување, со што се овозможува регијата која покажува абнормалитет, патохистолошки да се верифицира.

ПАТОЛОГИЈА

Во последниве децении забележана е измена во однос на локализацијата на примарниот малигном. Наиме зголемена е инциденцата на лезии локализирани во проксималниот дел на желудникот, а намален е бројот на промени во дисталниот и антрапулниот дел. Значењето на оваа измена на анатомската локализација на примарниот гастроичен карцином, пред сè, е во полошата прогноза на проксимално локализираниот малигном причинета од повисокиот оперативен морбидитет кој се должи на торакалниот оперативен пристап како и на подоцнежното манифестирање на симптомите, а со тоа и задоцнето откривање на болестта.

Најчесто неоплазмите се манифестираат како улцеративни (75%), поретко како езофитични, полипоидни (10%), дифузни, скирусни (10%), или суперфицијални мукозни промени. Во околу 2 % случаи промените се мултилокуларни. Далеку највисок процент (95-97%) се аденоцарциноми, често signet-ring. Значително поретки се саркоми и лимфомите. Степенот на диференцираност може да е различен и претставува значаен прогностички фактор.

Неоплазмата се проширува по мукозната површина, инфильтрирајќи го и желудочниот сид, што може да резултира во опсежна скирусна

инфилтрација, означена како linitis plastica. Во најголем број случаи, веќе при откривањето на болеста постои проширеност надвор од желудочниот сид. Малигнот може да ги инфильтрира соседните органи и структури (оментум, колон, панкреас, лиен) директно проширувајќи се кон нив.

Лимфогеното метастазирање е често, и присутно кај 50-60% од пациентите при дијагностицирањето. Лимфните јазли, кои може да бидат зафатени, се поделени во две групи:

1. Регионални лимфоноди, во кои припаѓаат: гастро-дуоденалните, хепаталните и целијачните.
2. Далечни лимфни жлезди, во оваа група се: супраклавиуларните (Virchov или Troisier), аксиларните и периумбиликалните.

Внатре во перитонеалната празнина, можна е директна (физичка) имплантација на малигните клетки на структурите оддалечени од примарниот тумор. На таков начин може да биде зафатена површината на перитонеумот, што резултира со појава на асцит, или имплантацијата да биде на овариумите (Krukenberg-ов тумор).

Хематогената дисеминација е преку порталниот крвоток и е манифестирана кај третина од болните при поставувањето на дијагнозата. Најчесто зафатен орган е црниот дроб, поретко тоа се белите дробови, надбубрежните жлезди и панкреасот. Карциноматозниот менингитис е чест облик на метастазирање во ЦНС.

СТАДИУМИ НА БОЛЕСТ

AJCC - стадиумско груирање

Стадиум 0. Tis, N0, M0

Стадиум IA T1, N0, M0

Стадиум IB T1, N1, M0

T2, N0, M0

Стадиум II T1, N2, M0

T2, N1, M0

T3, N0, M0

Стадиум IIIA T2, N2, M0

T3,N1,M0

T4, N0, M0

Стадиум IIIB T3, N2, M0

Стадиум IV T4, N1, M0

T1,N3, M0

T2, N3, M0

T3, N3, M0

T4, N2, M0

T4,N3, M0

Кое било T, кое било N, M1.

ЛЕКУВАЊЕ

Оперативниот третман е единствена куративна постапка во лекувањето на карциномот на желудникот. Хемотерапијата и радиотерапијата се применуваат како адјувантни на хирургијата или како палијативни методи. По хистолошката дијагноза на желудочната промена, неопходни се низа дополнителни, предоперативни исследувања кои имаат за цел утврдување на проширеноста на болеста. Основните инвестигации вклучуваат хематолошки и биохемиски испитувања на реналната и хепатална функција. Графијата на белите дробови, ехтомографија и КТ на абдоменот се неопходни во преттретманската постапка.

Јапонските автори направиле поделба на оперативното лекување на четири групи- апсолутно куративна, релативно куративна, релативно некуративна и некуративна оперативна постапка, при што во последните две групи спаѓаат пациенти кај кои хирургијата има палијативна улога.

Апсолутно куративно лекување е можно само при отсуство на перитонеални и далечни метастази. Притоа ресекционата линија е на 5 см во здравото ткиво, а е спроведена и комплетна ексцизија на следниот низ лимфни жлезди над инволвираните.

Релативно куративната операција се спроведува во случаите кога постои зафатеност од малигниот процес и на серозата на желудникот, а е направена ексцизија само на ланецот на метастатски зафатени лимфоноди. Прогнозата на оваа група е полоша, петгодишното преживување е под 10%. Суптоталната гастректомија и радикалната тотална гастректомија се двете главни оперативни процедури кои се користат, а која од нив ќе биде применета, зависи од големината, локализацијата, хистологијата, проширеноста на малигнот и, секако, од изборот на операторот. При спроведувањето на суптоталната гастректомија се врши отстранување на дисталниот дел на желудникот (1/2-2/3), вклучувајќи 5-6 см од нормалното ткиво околу лезијата, дел од оментумот и дел од дуоденумот. Освен во случај на сарком, кој ретко метастазира во лимфните жлезди, се прави и екstenзивна дисекција на лимфните жлезди (лимfonоди во порта хепатис и целијачни лимфни жлезди). Слезината не се отстранува, освен при очигледна инфильтрација или проширеност на примарната лезија и во проксималниот дел на желудникот. Радикалната гастректомија

подразбира резекција на целиот желудник, дисталниот езофагус или проксималниот дуоденум (зависно од локализацијата), оментумот, а често иlienот, како и дисекција на регионалните лимфоноди. Се применува доколку промената е локализирана во проксималниот дел и/или зафаќа поголемо подрачје од телото. Реконструкцијата на гастроинтестиналниот континуитет се постигнува со неколку постапки, а која од нив ќе биде применета, зависи од оперативниот наод и видот на спроведената операција.

Радиотерапијата нема улога во куративен третман. Се применува со палијативна цел, или како адјувантна, пред или постоперативна постапка. Нејзината улога, пред сè, е функционална. Аденокарциномот на желудникот често се представува како радиосензитивен, така што зрачењето и аплицирањето на средно високи дози може да доведе до намалување на симптомите причинети од малигната опструкција. Меѓутоа, истовремено е познато дека карциномите на желудникот се релативно радиорезистентни тумори, односно аплицирањето на дози кои би овозможиле подолготрајна контрола на растот на туморот, е ограничено од радиосензитивноста на околните ткива и органи. Вака високи дози не би можеле да се применат без висок ризик од сериозни оштетувања на здравите околни структури.

Ирадијацијата се остварува со х-зраци со висока енергија. Во зрачното поле е вклучен примарниот тумор - при спроведување на палијативен третман, или лежиштето на туморот при реализирање на адјувантна постоперативна зрачна терапија како и регионалниот лимфен базен (во обата случаја). Доколку се работи за лезија на проксималниот дел, во зрачното поле се вклучува и езофагогастрничниот спој, односно дисталниот дел на езофагусот во должина од 3-9 см. Најдноставна постапка е зрачењето преку две спротивни полиња, предно и задно (AP/PA), но за да се постигне соодветна заштита на околината, потребно е планирање на зрачењето со примена на повеќе влезни зрачни полиња. Во зрачниот волумен неминовно се вклучени бубрезите, дел од срцето и црниот дроб. При планирањето и спроведувањето на ирадијацијата неопходна е примена на соодветна заштита на овие органи. Се аплицира доза од 45-52 Gy, во дневни фракции од 180-200 cGy и намалување, односно редукција на полето по остварени 45 Gy. Соодветното, прецизно планирање овозможува примена на повисоки дози од 55-60 Gy. Во текот на зрачната терапија честа е појавата на несакани ефекти од зрачењето-гадење, повраќање, губење апетит, астенија, анорексија. Поради ова, неопходно е редовно следење на состојбата на пациентот и примена на соодветна симптоматска и роборантна терапија.

Примената на постоперативната ирадијација има за цел да ја зголеми локалната контрола на болеста, односно да ја намали можноста

за појава на локален рецидив. Имено, локорегионалниот релапс, кој се јавува по хируршкиот третман се манифестира во висок процент и претставува проблем во понатамошното лекување. Досега спроведуваните студии во врска со ефективноста на адјувантна постоперативна зрачна терапија и податоците добиени од нив, се малку, и не ја поддржуваат рутинската примена на постоперативната ирадијација надвор од рамките на контролираните клинички истражувања и студии.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Цитостатската терапија се применува при лекувањето на карциномот на желудникот во третман на метастатска болест, и како пред или постоперативна адјувантна терапија. Постоперативната хемотерапија се аплицира кога хистолошкото истражување на оперативниот материјал укажува на висок ризик и рецидивирање или метастазирање на болеста. Предоперативната т.н. неоадјувантна хемотерапија има за цел да го намали туморот и со тоа да го доведе во операбилна состојба.

Пред започнувањето на хемотерапијата, неопходно е хистолошко дијагностицирање на неоплазмата, за да се спроведе адекватно лекување. Иако на пример, лимфомите на желудникот се јавуваат ретко, нивниот третман сосема се разликува од овој на аденоцарциномот на желудникот. Во изминатите триесет години главна улога во хемотерапијата на карциномот на желудникот има 5-fluorouracil кој во почетокот бил употребуван самостојно, како монотерапија, а подоцна - во комбинација со други цитостатици. Најчесто користена полихемотерапија е комбинацијата на 5-fluorouracil, mitomycin- CM и adriamycin по режимот на FAM. Комбинацијата и со methotrexate во протоколот FAMTX, дава повисок одговор, но истовремено и значително потоксична. Во последнава деценија 5- fluoruracil-от се аплицира во комбинација со фолна киселина за која е потврдено дека го потенцира дејството на цитостатикот. Различни автори препорачуваат и применуваат режими на ниски, високи или средни дози на фолна киселина (Ca folinat, Leucovorin). Во поновите истражувања се вклучени агенсите од поновата генерација (Cisplatin, Etoposid, Epirubicin, CPT-11). Несомнено е дека примената на хемотерапијата во третманот на метастатската болест дава одговор, но неговото траење е кратко (пократко од 6 месеци), а постигнувањето на комплетна ремисија е ретко. Во однос на адјувантната примена на цитостатската терапија, и покрај неколкуте грижливо водени студии, сè уште нема дефинитивна потврда за бенифитот постигнат со кој било од користените комбинирани режими.

ПРОГНОЗА

Петгодишното преживување е само 15 %, земајќи го предвид вкупниот број на пациенти.

Најважни негативни прогностички фактори се: брз развој на болеста, лоша општа состојба, напредната возраст, linitis plastica, лошо диференциран тумор, нересектабилна лезија, проксимална локализација на туморот.

СЛЕДЕЊЕ

Пациентите се следат во тро месечни интервали во текот на првите две години, а подоцна контролните прегледи се вршат на шест месеци.

При секој контролен преглед, се прави детален физикален преглед, биохемиски истражувања - хематолошки и ензимски статус, графија на белите дробови, ултрасонографија на абдомен.

Во период од 6-12 месеци се прави ртг - истражување со бариум, со ендоскопија на езофагусот, гастроичниот остаток и проксималниот дел на тенкото црево.

Понатамошни истражувања се прават зависно од добиените наоди и од клиничкиот статус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gunderson LL, Hoskins B, Cohen AM et al. Combined modality treatment of gastric cancer. Int.J Radiat Oncol Biol.Phys , 9: 965 – 73, 1983.
2. Moertel CG, Childs DS, O Fallon JR et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical Adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. J Clin Oncol , 2:1249- 54, 1984.
3. Nicolson MC, Cunningham P. Stomach Treatment of Cancer Price P , Sikora K . Chapman & Hall, London 541-553, 1995.
4. Smailey SR, Gunderson LL. Stomach Perez CA, Brady LW Principles and Practice of Radiation Oncology,Philadelphia:J.B.Lippincott Company. 970-984, 1992.
5. Spiessl B, Schieibe O, Wagner G. TNM Atlas Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 70-77, 1982.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ПАНКРЕАСОТ

Неколку неповолни факти го карактеризираат карциномот на панкреасот, заболување кое некои автори го означуваат како застрашувачко. Пред сè, инциденцата на панкреасните неоплазми е во постојан пораст, а причините за тоа сè уште се непознати. Понатаму, болеста многу ретко се открива во стадиум кога излекувањето е можно, а дури и палијативните третмански постапки ретко го постигнуваат саканиот ефект. И покрај техничкиот развиток и усовршувањето на методите кои овозможуваат откривање на присуството на неоплазмата, разочарувачки мал напредок е постигнат во откривањето и разбирањето на биологијата на овој малигнот. За жал, се уште најголемиот број пациенти со карцином на панкреасот умираат во период од една година по дијагностицирањето на болеста.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Карциномот на панкреасот е на четврто, според едни, односно на петто место, според други автори, како причинител за смрт од малигно заболување. Два - пати почесто се јавува кај мажите отколку кај жените. Изразена е зависноста на инциденцата од возраста, при што таа забележително се менува зголемувајќи се со староста. Во групата од 40-44 години инциденцата изнесува 2/100 000, за да во старосната група над 85 години достигне вредност од 96,1/100 000. Средна возраст на појава на панкреасните малигноми е 69 години.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Безброј фактори се имплицираат како можни причинители, меѓутоа ниту еден од нив не е дефинитивно потврден како етиолошки агенс. Меѓу нив се вбројуваат: пушењето и пиењето кафе. Притоа се смета дека ризикот е пропорционален со бројот на испушните цигари, односно количината на испиеното кафе. Оние кои пијат 1-2 шолјички кафе на ден, се со двојно поголем ризик, а при внесување на три шолјички, ризикот е тројно повисок. Релативниот ризик е најголем кај пушачи кои пијат три или повеќе шолји кафе на ден.

При лабораториски, експериментални студии е утврдено дека некои хемиски агенси, меѓу кои се бензидинот и нитрозуреата, причинуваат создавање на карцином на панкреасот кај испитуваните животни. Овие сознанија, меѓутоа, не се потврдени при испитувањата на човечките популации кои се изложени на дејството на овие и слични супстанци како што се тоа, на пример, индустриските работници во хемиската индустрија.

Постојни заболувања на панкреасот, како што се хроничниот панкреатитис и дијабетес може да се предиспонирачки за развојот на малигном.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Раните симптоми на карциномот на панкреасот се неспецифични и слични со симптомите на многубројни бенигни состојби. Поради тоа, ниту пациентите, па ни лекарите не им обрнуваат внимание. Дури и наодите од помалку инвазивните истражувања направени во оваа фаза од болеста, како што, е на пример, ултрасонографијата, се во границите на нормалата. Поради ова, дијагнозата на заболувањето, кај најголемиот број од пациентите се поставува кога болеста е веќе во напреднат, инкурабилен стадиум кога веќе се манифестирале еден или повеќе симптоми од класичниот тријас: болка, иктерус и губење телесна тежина.

Симптомите на болеста зависат, пред сè, од локализацијата и проширеноста на туморот. Кај најголем број од болните (90%) првата манифестија на болеста е појавата на опструктивен иктерус проследен со губење телесна тежина. Присутни се, исто така гадење, повраќање, констипација, интолеранција на мрсна храна слабост, пруритус, асцитес, стеатореа. Абдоминална болка е присутна во 50%-90% случаи и во почетокот таа е дифузна, се јавува интермитентно, често е зависна од положбата, а во некои случаи може да се манифестира во врска со внесената храна, поради што личи на болка причинета од пептичен улкус. Најчесто болката е локализирана во епигастрината регија, но една четвртина од пациентите имаат и болка во грбот. Болката во грбот е знак на напредната болест и постоење на ретроперитонеална инфильтрација.

Повеќе паранеопластични синдроми може да се манифестираат заедно со карциномот на панкреасот, а, иако ретко, тие може да бидат и единствената манифестија на болеста. Се јавуваат: миграторен тромбофлебитис и системски нодуларен паникулитис или т.н Вебер Кристиан-ово заболување. Овој синдром се карактеризира со присутна еозинофилија, полиартритис, и групи на еритематозни потковожни нодули кои понекогаш се некротични. Овие симптоми може да бидат придружени и со трески, абдоминална болка, масна некроза на коските, белите дробови и на други органи. Причината за појава на овој синдром е покаченото ниво на панкреасна липаза.

ДИЈАГНОЗА

Прегледот треба да ја утврди општата состојба, нутритивниот статус, изгледот на кожата и постоењето кожни промени (бледило,

иктерус, тромбофлебитис, еритематозни супкутани нодули), постоењето на зголемени лимфоноди, хепатомегалија, палпабилна абдоминална туморска маса. При физикалниот преглед на абдоменот често се открива присуство на зголемено, палпабилно жолчно ќесе. Интермитентната појава на овој знак укажува на постоењето на периампуларен тумор.

Потребно е да се направат и основните биохемиски исследувања кои ќе ја дополнат сликата за состојбата и можните нарушувања во хепаталната функција и/или функционалната состојба на жолчните патишта.

Техничкиот напредок постигнат во областа на радиолошката дијагностика ги зголемува можностите не само за дијагностицирање, туку и за одбирање на најсоодветниот третман на панкреасните неоплазми. Во најголемиот број случаи новите методи овозможуваат да се избегне т.н. дијагностичка лапаротомија. Притоа, за дијагностицирање се користат перкутана ендосонографија, компјутеризираната томографија, ендоскопска ретрографдна холангиско-панкреатографија (ERCP) и ендоскопска ултрасонографија. Перкутаната ултрасонографија е најчеста метода на иницијална евалуација која дава информации за постоењето, големината, локализацијата, карактеристиките на примарниот туморски процес, состојбата на билијарниот и панкреасниот канален систем, за нивото на опструкција, доколку таа постои, како и за постоењето на зголемени лимфни жлезди или метастатски промени во црниот дроб и другите абдоминални органи и структури. Оваа метода е комплементарна со компјутеризирана томографија (CT). Обете може да се користат за водење на инструментот при постапката за перкутана биопсија. Меѓутоа, мора да се напомене дека нормалниот наод од овие исследувања не го исклучува постоењето на неоплазма на панкреасот. Ендоскопијата е инвазивна метода која може да открие надворешна компресија во областа на желудникот или дуоденумот причинета од туморска маса на главата на панкреасот. Таа е особено корисна за откривање на туморските промени во регијата на Ватер-овата папила.

ERCP и РТС се методи кои се особено корисни за утврдување на состојбата на жолчните патишта што е често неопходно за да се утврди нивото на постојната опструкција.

Графијата на белите дробови, скенот на скелет со Tc 99, се методи со кои е можно утврдување на проширеноста на болеста и присуство на метастатски промени во овие органи.

ПАТОЛОГИЈА

Макроскопски, карциномот на панкреасот се манифестира како белузлава нејасно ограничена маса. Многу често во околината се присутни

фиброзни промени и придрожен панкреатитис. Малигните се најчесто локализирани во подрачјето на главата на панкреасот (73%-75%), околу 2% од лезиите се откриваат во телото, а 7% се наоѓаат во опашката. Често е постоењето на мултилни промени (25 % од сите случаи). Најчестиот хистолошки тип е аденоарциномот (80%-90%) кој е со потекло од дукталниот епител; многу поретки се адено сквамозниот (4%), гигант-целуларниот (4%), и цистаденоарциномот (2%).

Неоплазмата се проширува кон соседните органи и структури со директен, инвазивен раст, а кои од нив ќе бидат зафатени, ќе зависи од примарната локализација на туморот. Лезиите на главата на панкреасот се прошируваат кон и во дуоденумот и во желудникот, оние на телото можно е да ги инфильтрираат, покрај овие два органа, уште и слезината и трансверзалниот колон. Неоплазмите сместени примарно во опашката ги инфильтрираат левиот бубрег и надбubreжната жлезда, слезината и колонот.

Лимфогеното метастазирање примарно настанува кон и во панкреато дуоденалните, супрапанкреатичните лимфоноди како и во лимфните жлезди на хепаталниот хилус. При напредната болест, можна е појава на метастатски промени и во парааорталните и медијастиналните лимфни жлезди.

Венските садови на панкреасот се вливаат во црниот дроб заради што тој е најчестото седиште на висцерални метастази при хематогеното метастазирање. Белите дробови и плеврата, исто така, се честа локализација на хематогени метастатски депозити.

Четвртиот начин на проширување на панкреасниот карцином е директната имплантација на малигните клетки, која може да настане на перитонеалната површина од било кој интраабдоминален орган.

СТАДИУМИ НА БОЛЕСТ

AJCC - стадиумско групирање

Стадиум 0 Tis, N0, M0

Стадиум I T1, N0, M0, T2, N0, M0

Стадиум II T3, N0, M0,

T2-3, N1, M0

Стадиум IVA, T4, кое било N, M0

Стадиум IVB, кое било T, кое било N, M1.

ТЕРАПИЈА

ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

Ставовите во однос на оперативното лекување на карциномот на панкреасот се мошне различни, од т.н. нихилистички, чии поборници се залагаат за примена на различни форми на палијативни постапки, дури и кај потенцијално операбилните лезии, па до ставови коишто се во корист на што е можно поекstenзивен хируршки пристап. Нихилистите сметаат дека поради високиот оперативен морталитет и лошите резултати во однос на долготрајното преживување, радикалните оперативни зафати се безкорисни. Како аргумент се наведува фактот што по направен палијативен бајпас, пациентите живеат подолго и поквалитетно одошто е тоа случај по направена панкреасна ресекција.

При оценка за степеност на операбилност на панкреасните неоплазми, неопходна е примена на строги критериуми. Идеален за ресекција е т.н. ран карцином, што подразбира тумор со дијаметар од 2 см или помал, без инвазија на капсулата, баз лимфогена проширеност, како и отсуство на хепатални метастази. Панкреасна ресекција не би требало да се прави, доколку пациентот има клинички, лапароскопски или интроперативни знаци за далечни метастатски промени, кога се работи за пациент на возраст над 70 години и кога не се предвидува преживување подолго од три години.

При постоење на иктерус, неопходно е тој предоперативно да се разреши, што најчесто се постигнува со поставување на ендопротеза. По четири недели, период кој е неопходен за заздравување на болниот, се прави реевалуација на болеста и нејзината проширеност и дури потоа се пристапува кон оперативното лекување.

Постојат четири можности за хируршки третман:

- 1) панкреатодуоденектомија,
- 2) тотална панкреатодуоденектомија,
- 3) регионална панкреатектомија,
- 4) панкреатодуоденална ресекција со презервација на пилорусот.

Палијативно хируршко лекување се применува кога туморот не може да се ресекира, а постои иктерус. Во овие случаи се применува некоја од постапките за билијарен бајпас. Притоа, треба да се примени наједноставната процедура, а обично тоа е холедоходуоденостомијата, но и покрај едноставноста на овој оперативен зафат, оперативниот морталитет е висок.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата има мала улога во лекувањето на панкреасниот карцином, и, пред сè, има палијативна цел. Таа нема улога на примарен третман и не би требало да се применува онаму каде што е проценето дека се работи за потенцијално резектабилен тумор. Улогата на адјувантната пред или постоперативна ирадијација е евалуирана во многу мал број студии, а, иако е покажано одредено подобрување на двегодишното преживување, неопходни се понатамошни испитувања за утврдување на ефикасноста на адјувантниот зрачен третман. Одговорот на ирадијацијата е пропорционален на аплицираната доза. Примената на повисоки дози, кои би биле адекватни, е оневозможена пред сè поради анатомската локализација на панкреасот, односно поради тоа што во неговата непосредна близина се наоѓаат повеќе органи чии ткива се радиосензитивни: желудникот, тенкото црево, црниот дроб, бубрезите и рбтениот мозок. Опасноста тие да бидат оштетни од ирадијацијата претставува ограничuvачки фактор. Поради ова, неопходно е грижливо планирање на зрачењето, примена на прецизни техники, зрачење со користење на повеќе влезни полиња и примена на т.н., split course - режими, со што ќе се овозможи реализација на значително повисоки дози при користењето на перкутаната терапија.

Во зрачниот волумен потребно е да бидат опфатени: примарниот тумор односно неговото лежиште во оние случаи кога се спроведува постоперативна ирадијација, како и регионалниот лимфен базен, односно подрачјето на супра - панкреатични, панкреато - дуоденални, целијачни лимфни жлезди и регијата на порта хепатис. На овој волумен се реализира доза од 45-50 Gy со дневна доза од 180 cGy или 60-65 Gy во 7-10 недели, користејќи split course - техника. При реализација на дози повисоки од 45 Gy, неопходно е минимизирање на волуменот на здрави ткива во зрачното поле, што се постигнува со креирање на соодветни заштити.

Генерално, предното и задното поле се дизајнираат така, што да вклучат зона од 3-5 см околу лезијата. Горната граница на полето е на висина на прешленското тело на Th 11, при што во полето се опфаќаат целијачните лимфни жлезди. Долната граница се одредува според туморската промена. Предната граница на латералните полиња е на 1,5 до 2 см пред туморот, а задната се поставува на 1,5 см зад предниот раб на прешленските тела, со што се обезбедува „покривање“ на парараорталната регија.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата, како засебна третманска постапка, има мала улога во лекувањето на иноперабилниот карцином на панкреасот. Меѓу многуте цитотоксични агенси, минимум критериуми за активност, со одговор од

15%-28%, покажале: 5 - флуороурацил, митомицин, стрептозотоцин, доксорубицин и methu CCNU. Комбинацијата на повеќе цитостатици дава нешто подобар одговор, но и во ваков случај неговото траење е мошне кратко. Улогата на комбинираната радио и хемотерапија е како адјувантен третман, била проучувана во повеќе проспективни студии каде што биле применувани различни протоколи. Поголемиот дел од нив не покажуваат ефект на долготрајното преживување, иако вредностите на средното преживување се нешто повисоки.

ПРОГНОЗА

Прогнозата за пациентите со панкреасен карцином е мошне лоша, Вкупното двегодишно преживување е околу 10 %, а петгодишното преживување изнесува 1-5%. Негативни прогостиички фактори се: локализација на туморот на телото и/или опашот на панкреасот, лошо диференциран тумор, краткотрајност на симптомите и постоење на далечни метастази при дијагностицирањето.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Контролните прегледи се прават во интервали од 2-3 месеци со цел да се интервенира доколку дојде до појава на симптоми кои палијативно треба да се згрижат. Покрај физикалниот преглед, кој има за цел проценка на истите параметри, како и при дијагностицирањето на болеста, се прават лабораториски истражувања, графија на белите дробови, ултрасонографија. КТ се прави секои 4-6 месеци кај оперираните болни, со цел да се открие појавата на локален рецидив на болеста колку е можно порано, што значи во стадиум кога зрачениот третман би бил ефикасен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin JS . Pancreas and biliary tract Treatment of Cancer Price P, Sikora K. Chapman & Hall London 519-530, 1995.
2. Conell MJ. Oncologic treatment of pancreatic cancer. Mayo Clinic Proceedings, 58: 47-50, 1983.
3. Gunderson LL, Willet CG. Pancreas and hepatobiliary tract Perez CA, Brady LW Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 985-999, 1992.
4. Mac Donald JS, Gunderson LL, Cohen I. Cancer of the pancreas. De Vita VT, Hallman S, Rosenberg SA . Cancer:Principles and Practice of Oncology. Philadelphia:J.B. Lippincott Company, 800-835, 1989.
5. Mallinson CN и cop. Chemotherapy in pancreatic cancer:results of a controlled prospective randomized multicentric trial . British Medical Journal, 281:1589-91, 1980.
6. Moertel CG, Isor. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomised comparison of high dose radiation against moderate dose radiation plus 5 fluorouracil and high dose radiation plus 5 fluorouracil: The Gastrointestinal Study Group. Cancer, 48:1705-10, 1981.
7. Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W, Wiess SM . Combined modality treatment of localized unresectable carcinoma of the pancreas. Int J Rad Oncol Biol Phys 14:79-84 , 1988.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЦРНИОТ ДРОБ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Хепатоцелуларниот карцином (НСС) е еден од најчестите малигни тумори во светот денеска. Негова посебна карактеристика претставува значителната разлика во однос на инциденцата на заболувањето во различни делови на светот. Okолу 85 % од сите регистрирани случаи се забележани во регионите на Источна и Југоисточна Азија и Супсахарска Африка. Според податоците на UICC за инциденцата на НСС во различни популации, направена е поделба на три групи:

- 1) земји со многу висока инциденца - над 20/100 000 - Кина, Тајван, Сингапур, Југоисточна Азија Западна и Јужна Африка;
- 2) земји со средно висока инциденца - Јапонија, Јужна Европа, Бугарија, Полска Унгарија, Франција, Белгија, Маорите на Нов Зеланд;
- 3) земји со ниска инциденца под 5/100 000 - Британија, САД, Австралија, Израел, Скандинавија, Латинска Америка, Индија.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

НСС е почет кај мажите, а оваа разлика е поизразена кај популациите со висок ризик. Причината за ваквата разлика се смета дека се во врска со поголемата изложеност на машката популација на вирусните и хемиски етиолошки агенси како и различната чувствителност кон нив која е генетска или стекната.

Значајните географски разлики во однос на зачестеноста на НСС укажуваат на важноста на факторите на средината во настанувањето на заболувањето. На прво место меѓу нив е инфекцијата со хепатитис Б - вирусот (HBV) и внесувањето на микотичниот токсин -афлатоксин.

Корелацијата помеѓу инфекцијата со HBV и појавата на хепато-карцином е демонстрирана кај експериментални животни, а многу епидемиолошки студии го потврдуваат овој факт. Исследувањата на молекуларно ниво, исто така, укажуваат на поврзаноста на вирусната инфекција со НСС. Имено, откриена е интеграција на HBV - DNA во геномот на малигните клетки на НСС, како и во хепатоцитите на асимптоматски носители на HBAg. Хепатитис Ц - вирус (HCV) е, исто така, еден од можните причинители. Дел од случаите на НСС, кои не се поврзани со HBV, се асоциирани со хронична HCV - инфекција.

Во некои региони со висока инциденца на НСС, утврдена е неговата поврзаност со присуството на микотоксинот-афлатоксин во храната. Афлатоксинот го создаваат габичките *Aspergillus flavus* и *Aspergillus*

parasiticus кои се развиваат во влажни услови. Афлатоксинот е моќен карциноген, а неговото дејство се манифестира и при мали дози. При орално внесување на афлатоксинот „target organ“ е црниот дроб, но можна е појавата на неоплазми и на други органи.

Торотраст (Thorotrast) е контрасно средство кое содржи ториумдиоксид кој е силен емитер на алфа - честички, а бил употребуван во рендгенологијата во периодот 1920-1950 год. Утврдена е поврзаност помеѓу примената на оваа супстанца и појавата на примарни хепатални малигноми, пред сè, ангиосаркоми и холангiocарциноми. Најкусиот период помеѓу употребата на изложеноста на торотраст при ртг истедување и појавата на неоплазма, е 15 години. И покрај тоа што се изминати 40 години од забраната за употреба на ова средство и неговото повлекување од употреба, сè уште се регистрираат нови случаи помеѓу пациентите кои биле изложени на неговото дејствување.

Во случаите на НСС често е едновремено присуство и на циротични промени на црниот дроб. Наодите при аутопсија на пациенти, кои биле алкохоличари и кои умреле поради присутни циротични промени на црниот дроб, покажале истовремено присуство и на НСС во 10% до 55%. Механизмот е нејасен, но се смета дека хроничниот воспалителен процес, кој секогаш ја придржува цирозата, игра одредена улога.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Црниот дроб е орган кој има голема функционална резерва, заради што симптомите и знаците на малигното заболување се притаени и „подмолни“. Доколку неоплазмата се развила, а предходно не постоела цироза на црниот дроб, клиничката слика ја карактеризира хепатомегалија, придржана со болна чувствителност, често и палпабилна туморска маса, што причинува абдоминална болка и дискомфорт. Кога НСС се јавува на циротичен црн дроб, доминантни се симптомите на хепатална декомпензација. Особено драматична клиничка слика се манифестира при спонтана руптура на неоплазмата, при што се јавува силна абдоминална болка, состојба на шок, перитонеални знаци причинети од интраабдоминално крвавење. Проширувањето на неоплазмата во порталниот и хепатален венски систем може да доведе до симптоми на портална хипертензија. Паранеопластичните синдроми поретко го придржуваат НСС. Во 10% од случаите се забележува еритроцитоза, која најверојатно настапува под дејство на еритропоетинот што го продуцираат туморските клетки. Описан се, исто така, и хипокалцемија, појава на фетална форма на фибриноген, зголемена секреција на гонадотропини и АСТН.

ДИЈАГНОЗА

При прегледот посебно внимание се обрнува на општата состојба, нутритивниот статус, изгледот на кожата (присутен иктерус, еритем, сарут medusae). Физикалниот преглед треба да утврди присуство на т.н. сигнални лимфоноди (Virchov), или друга лимфаденопатија, постоење на туморска маса во горниот десен абдоминален квадрант, асцитес, хепатосplenомегалија.

Каж пациентите кај кои е поставено сомнение дека боледуваат од малигном на црниот дроб, неопходно е детално истедување со што ќе се одреди природата на туморот, неговата проширеност во црнодробниот паренхим и надвор од црниот дроб, како и постоењето и степенот на придружно хепатално заболување што е неопходно за планирање на терапевтскиот пристап.

Прв чекор во дијагностичкиот систем е примената на перкутаната ултрасонографија, која е неинвазивна метода, со која се утврдува постоењето, локализацијата на примарната лезија, нејзината големина, состојбата (инфилтрираноста) на портални и хепатални крвни садови. Оваа метода е особено корисна при скрининг за НСС на пациентите со цироза, бидејќи овозможува да бидат откриени и лезии со големина од 0,5 см, а притоа да се разграничат туморските од циротичните нодули.

СТ - е ефикасна метода и се применува со цел да се постигне подетална проценка. Обете методи може да бидат корисни за водење на постапката за откривање на промената.

MRI - овозможува подобро разграничување на НСС, хемангиоми или циротични промени.

Графија на белите дробови, скен со Тс 99 се користат за дијагностицирање на белодробни или коскени метастатски промени.

ПАТОЛОГИЈА

Макроскопски НСС се манифестира како мека, добро васкуларизирана промена, претставена како солитарен, примарен нодус со сателитски промени во околниот паренхим или како многубројни дифузни лезии, што, укажува на брза дисеминација или на мултифокален раст на малигнот. Хепатоцелуларниот карцином и холангиокарцином се најчестите хистолошки типови (90%; 7%) на примарни хепатални малигноми. Во 14% од случаите туморот се проширува директно инфильтрирајќи го околниот црнодробен паренхим и/или соседните органи: жолчното ќесе, желудникот, дијафрагмата, дуоденумот. НСС има тенденција да ги инфильтрира крвните садови - порталната и хепаталните вени, v. cava inferior дури и десното срце, создавајќи континуиран туморски сноп. Лимфогеното

метастазирање се јавува кај 40%, а е, пред сè, во регионалните лимфоноди. Хематогеното метастазирање е значително поретко.

СТАДИУМИ НА БОЛЕСТ

Стадиум I	T1, N0, M0
Стадиум II	T2, N0, M0
Стадиум III	T1 или T2, N1, M0
	T3, кое било N, M0
Стадиум IV A	T4, кое било N, M0
Стадиум IV B	кое било T, кое било N, M1.

ТЕРАПИЈА

ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

Оперативниот третман односно ресекцијата на црниот дроб е сериозен зафат, со оперативен морталитет од околу 5% кај пациентите без придржна цироза и 10-15% кај болниот кај кои истовремено постои и цироза на црниот дроб. Поради ова, неопходно е грижливо предоперативно исследување со цел да се исклучи можноста процесот да е, всушност, иноперабилен. Хепаталните тумори се сметаат за иноперабилни во оние случаи кога постои екстракхепатално проширување на неоплазмата, билобарна проширеност на малигномот, или инвазија на големите крвни садови: v.cava inferior, a.hepatica communis i v.portae. Ресекција не би требало да се прави, доколку туморот е поголем од 5 см Цирозата долго се сметала за контраиндикација, но покажано е дека и во случаи на едновремено присутна цироза е можно да се постигнат адекватни оперативни резултати, но само доколку не постои декомпензација на црниот дроб.

Хепаталната ресекција може да биде супсегментална, сегментална лобарна или т.н. трисегментектомија-лева или десна. Обемот на ресекцијата зависи, пред сè, од проширеноста на малигномот. Во последнава деценија бројот на опсежни ресекции се намалува во однос на поконзервативните постапки, како што се сегменталната и супсегментална ресекција, а целта на ваквиот пристап е да се намали оперативниот ризик. Радикална ресекција е онаа при која оперативниот раб е 1 см во здраво, сметајќи од работ на неоплазмата. Ризикот од пери и постоперативен морталитет зависи од многу фактори. Некои се однесуваат на туморот (неговата големина и локализација), но ризикот зависи и од интензитетот на интраоперативното крвавење, а најмногу од степенот на постоперативната црнодробна декомпензација. Се уште не постои начин, предоперативно да се одреди хепаталната резерва. На неа влијаат интраоперативното губење крв, должината на траењето и степенот на хипотензија во

текот на операцијата, како и степенот на исхемија на црнодробниот паренхим. Преживувањето по оперативното лекување во западните земји се движи помеѓу 11% и 46%. Постигнатата радикалност при операцијата се смета за значаен прогностички фактор.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Речиси сите цитотоксични лекови познати во онкологијата биле применувани и евалуирани во лекувањето на НСС, меѓутоа ниту еден не се покажал ефикасен, односно не е постигнато подобрување на преживувањето ниту е остварен подолготраен одговор кај повеќе од 20% од пациентите лекувани со цитостатска терапија. Лошите резултати од системската хемотерапија, главно, се должат на неефикасноста на постојните лекови, на неможноста за примена на доволно високи дози и на прогресивното намалување на концентрацијата на лекот во серумот, што се должи на интермитентното давање на лекот. Сепак, со примена на системска терапија можно е да се постигне извесно подобрување на хепаталната функција и одреден палијативен одговор. Ефектот се јавува рано, а доколку одговор не се постигне по аплицирање на три курса, понатамошното лекување би требало да се прекине.

Со цел да се зголеми концентрацијата на лекот во неопластичното ткиво, а истовремено да се намали системската токсичност, развиена е посебна метода на интраартеријална апликација на цитостатикот, за што претходно се поставува посебен апликационен систем во a.hepatica. И покрај почетното одушевување, методот постепено се напушта поради малиот процент на договор, наспроти влошувањето на квалитетот на живеењето и можните компликации.

Во многу центри се применува методата на јапонските автори при која се прави интратуморска апликација на цитолитична супстанца, најчесто етанол кој има висока локална активност и сосема малку несакани ефекти. При ултрасонографска контрола, во туморскиот нодус, кој не смее да е поголем од 3 см, се вбрзгува 2-10 ml етанол. Постапката се повторува двапати неделно, вкупно се прават 12 до 15 апликации. Во една студија во која се третирани 21 пациент, постигнато е тригодишно преживување од 80%. Терапевтскиот ефект на тумори кои се поголеми од 3 см и во случај на мултипни промени, е во тек на испитување.

РАДИОТЕРАПИЈА

Главен ограничувачки фактор во примената на ирадијацијата за лекувањето на НСС е радиосензитивноста на здравиот црнодробен паренхим. Црниот дроб не толерира дози повисоки од 25-30 Gy за 3-4 недели аплицирани на целиот орган. Мали делови на хепарот толерираат дози од 50-60 Gy без позначаен морбидитет. Во одредени случаи на локално

напреднат НСС, зрачната терапија може да има палијативен ефект, да доведе до намалување на болката, чувството на притисок, но општо земено дури и палијативниот ефект на ирадијацијата е минимален.

ПРОГНОЗА

Прогнозата на НСС е лоша. Петгодишното преживување е околу 25%, а во случаите со придржна цироза, петгодишно преживување не е забележено. Во случаите кога се работи за ресектилни тумори, оперативниот морталитет како и петгодишното преживување се околу 10%-15%. Негативните прогностички фактори се: машкиот пол, постара возраст, лоша општа состојба, присутен иктерус, анорексија.

СЛЕДЕЊЕ

Пациентите со НСС се контролираат секои три месеци во текот на првите две години, а потоа - на секои шест месеци. При контролниот преглед се прави детално анамнестичко истражување и детално се испитува физикалниот статус. Исто така, се прави лабораториско истражување на хематолошкиот и на ензимскиот статус (хепатални трансаминази и алкална фосфатаза), како и графија на белите дробови. Кај пациентите, кај кои е направена куративна ресекција, се прави компјутеризирана томографија на абдоменот со цел можните рецидиви да се откријат навреме за да може повторно оперативно да се згрижат. Другите истражувања се прават по потреба, зависно од симптомите и добиените наоди.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gunderson L L , Willett C G Pancreas and hepatobiliary tract . Perez CA, Brady LW, Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia:J.B.Lippincott Company. 985-999, 1992.
2. Johnson P J, Lau JWY, Liver Treatment of Cancer Price P,Sikora K, Chapman & Hall , London , 497-508, 1995.
3. London TW, Hepatocellular carcinoma :Ethiology and pathogenesis, ASCO 34 th Annual Meeting Educational Book , 169-175, 1998.
4. Nagorney DM et al.:Primary hepatic malignancy: surgical management and determinant of survival , Surgery, 106: 740-749, 1989.
5. Venook AP,Management of hepatocellular carcinoma , ASCO 34 th Annual Meeting Educational Book , 176-179, 1998.
6. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y et al : Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. Am.J.Gastroenterology 88: 39-43, 1993.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА РЕКТУМОТ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ФАКТОРИ НА РИЗИК

Инциденцата на колоректалниот карцином е различна во различни популации. Највисока е во земјите на Западна Европа и Северна Америка, а најниска - во Азија, Африка и Јужна Америка, со исклучок на Аржентина. Популацијата на земјите од Источна Европа има средно висока инциденца.

Колоректалниот карцином е заболување на постарата возраст. Се манифестира најчесто во седмата деценија (60-69 години) , а особено внимание привлекува појавата и текот на болеста кај помлади пациенти кои се на возраст до 40 - години, најчесто помеѓу 20 и 40 годишна возраст.

Овој малигном е, речиси подеднакво застапен кај двата пола, но кога колонот и ректумот се разгледуваат како две одделни локализации, за карциномот на колонот, односот помеѓу мажите и жените е 7 : 9 , додека односот за ректалните неоплазми изнесува 7 : 9 (податоци за САД) .

Се смета дека надворешните фактори имаат мошне важна улога во појавата на колоректалниот карцином. Студиите на мигрантите покажуваат дека инциденцата на колоректалниот карцином во мигрантската популацијата се менува, здобивајќи ја вредноста која ја има популацијата во регионот во кој мигрантите се доселиле, без оглед на тоа дали инциденцата е повисока или пониска од подрачјето од кое потекнуваат. Во прилог на ова се податоците за измената на инциденцата во популациите кои миграли од подрачја со ниска, во региони со висока инциденца. На пример, во првата и во втората генерација на јапонски емигранти во Калифорнија се манифестира повисока инциденца. Слична појава е забележана и во популациите на порторикански и полски емигранти во САД и Австралија. Тие стекнуваат повисок ризик од овој кој постои во земјата од која потекнуваат, а кој одговара на регионот во кој се доселиле.

Овие наоди заедно со податоците за разликите во инциденцата во различни региони, укажуваат на силното влијание на факторите на средината, пред, сè, на влијанието на диеталните навики. Преку внесената храна, цревото е изложено на действото на низа карциногени, мутагени и антикарциногени агенси , чија концентрација зависи, пред сè, од видот на исхраната. Ефектот на секој од овие поединечни фактори се изразува зависно од траењето на контактот со слузницата на цревото, што зависи, пред сè, од времето на поминување низ цревото и од количеството на фекалната маса.

Најпопуларната теорија во врска со диеталните фактори се однесува на малата количина на растителни влакна во храната застапена во земјите на западниот свет, каде што ризикот од појава на колоректалните карциноми е висок. Спротивно на ова, инциденцата на карциномите на дебелото црево во популацијата на јужноафричките Банту е мошне ниска, а забележено е дека нивната храна е богата со растителни влакна. Burkitt (1971) поставил едноставна и логична теорија според која големата количина целулозни влакна во храната која се внесува, го скусува времето на поминување во цревата и на тој начин ја намалува изложеноста на превната слузница на дејството на потенцијалните карциногени. Исто така, се намалува и можноста цревните бактерии да продуцираат карциногени, бидејќи зголемената количина на измет има дилуционен ефект. Неколку студии покажале негативна поврзаност помеѓу заболувањето и внесувањето на зеленчук со храната. Високиот внос на целулозна содржина и покусото време на транзит низ цревата се забележани во групите со низок ризик. И покрај поткрепувачките факти, постои и критика на оваа теорија, пред сè, поради тоа што во овие студии не се земени во обсир и другите аспекти на разликите помеѓу популациите, кои исто така би можеле да влијаат на разликата во инциденцата на малогномот. Само една опсежна епидемиолошка студија со адекватни контролни податоци покажала низок ризик при исхрана со висок внос на растителни влакна, додека неколку интернационални истражувања не го потврдиле овој наод. Експерименталните студии, исто така, немаат идентични наоди. На тој начин концептот за влијанието на количината растителни влакна во диетата останува атрактивен само во теоретски рамки, бидејќи сè уште нема научна потврда.

Жолчните киселини имаат директно токсично влијание врз слузницата на дебелото црево. Експериментално е докажано дека администрацирањето на жолчни киселини пер ректум доведува до развиток на ректална неоплазма кај животните. Исто така, докажано е комутагеното дејство на секундарните жолчни киселини-деоксихоличната и литохоличната. Во околу една третина од колоректалните карциноми утврдено е постоење на рецептори за деоксихолична киселина, а исто така и присуство на рецептори за литохоличните киселини во овие тумори.

Некои автори утврдиле значително зголемување на ризикот од појава на карцином на десниот колон по направената холецистектомија, и тоа кај пациентите од обата пола. Во друга студија, во периодот од 10 години, од направена холецистектомија не е забележено зголемување на појавата на аденоци, меѓутоа по изминат период подолг од десет години и кај пациентите постари од 60 години, зголемувањето на развитокот на аденоци е сигнификантно.

Имплицирано е и можно дејство на микроелементите. Диета со ниски вредности не дејствува на малигнанизирање на полипите, а промени на слузницата може да бидат причинети и при недостиг на селен, или калциум, или, пак, при зголемено вносување на цинк и флуориди кои се антагонисти на селенот.

Алкохолизмот бил посочен како можен етиолошки чинител, но контролните студии не го потврдиле неговото влијание во развитокот на колоректалниот карцином.

Инфламаторните заболувања на дебелото црево го зголемуваат ризикот. При улцеративен колитис, цревната слузница претрпнува диспластични промени, а нивното постоење го зголемува ризикот 5,7 пати. Ризикот е повисок, доколку состојбата е подолготрајна (пр.ако колитис датира од детска возраст), при негова лоцираност во десниот колон или при панколитис. Се смета дека и при постоење на Morbus Crohn ризикот е нешто поголем. Низа заболувања на колоректалната регија, како што е дивертикулозата, која често е присутна истовремено со карциномот, амебијазните грануломи, туберкулозата и ретко сифилисот може погрешно да се сметаат за карциномски промени, но ниту едно од овие заболувања не води до појава на малигном.

Ирадијацијата на карличната регија претставува, исто така, фактор на ризик. Во една студија на пациентки кои биле ирадирани поради гинеколошки малигноми, пресметан е фактор на ризик од појава на колоректален карцином кој изнесува 2.0-3.6 во однос на другата популација. Колоректалниот карцином се смета дека е причинет од претходна ирадијација доколку се исполнети некои услови, односно, помеѓу завршеното зрачење и појавата на карцином на дебелото црево да е изминат период од најмалку десет години, при зрачењето да е остварена одредена зрачна доза и притоа да била причинета и реакција на околните здрави структури.

Генетските фактори, несомнено, имаат улога во појавата на колоректалните карциноми. Покрај фамилијарната аденоатозна полипоза (ФАП) и нејзините варијанти, постои и друга група на т.н. вродени наследни неполипозни карциноми. Оваа група опфаќа два главни синдрома означени како Lynch тип 1 и Lynch тип 2, кои се автосомно доминантни состојби.

Причина за настанување на ФАП, кое е автосомно доминантно заболување, претставува инактивацијата на тумор-супресорскиот ген на хромозомот 5, 9 и 21. Клинички синдромот се манифестира со појава на мултипни полипи кои малигнизираат.

АНТИКАРЦИНОГЕНИ

За низа супстанци се смета дека ја намалуваат појавата на колоректалниот карцином. Калциумот дејствува намалувајќи ја концентрацијата на слободни жолчни киселини. Витаминот Д, ретиноидите, витаминот Ц и некои други агенси влијаат, намалувајќи ја киселоста на превната содржина. Епидемиолошки студии покажале дека земањето аспирин ја намалува појавата на аденоци, но дозата која има вакво дејство не е утврдена поради недостиг на проспективни рандомизирани студии.

ПАТОЛОГИЈА

Околу половината од карциномите на колонот се локализирани во сигмоидната регија, една четвртина во десниот колон (цекум, колон асценденс), една четвртина во подрачјето на трансверзалниот колон,lienалната флексура, десцентдентниот колон и хепаталната флексура, при што фреквенцијата се намалува по истиот редослед. Карциномите на ректумот се рамномерно распоредени и нивниот број во секоја третина (горна средна и долна) на ректумот е речиси подеднаков.

Статистичките податоци за распределбата на неоплазмите во колоректалната регија долго покажувале повисока застапеност на ректалните карциноми, додека поновите сознанија покажуваат измена во овој однос, со постепено покачување на бројот на карциноми на колонот.

Во најголем процент колоректалните малигноми макроскопски се манифестираат како улцеративни лезии со издигнати, елевирани рабови. Тие може да го зафатат целиот обем на превното и на тој начин да причинат стеноза и опструкција. Поретко се јавува егзофитичен или полипоиден раст на туморот, а туморите со ваков раст почесто имаат понизок градус на малигнитет. Исто така, поретко се сретнуваат малигноми кои макроскопски се манифестираат како лошо ограничени кон околината и со инфильтративен раст. Во одредени случаи дифузно инфильтративните малигноми создаваат структура со релативно малку изразена улцеративна компонента.

Колоректалниот карцином, во споредба со карциномите на езофагусот и желудникот остануваат релативно добро ограничени кон околината, без да е присутно екстензивно супмукозно или интрамурално проширување надвор од макроскопските граници на туморот.

Во однос на хистологијата - најчести се аденоциномот и муцинозниот аденоцином кои сочинуваат повеќе од 95%. Муцинозниот аденоцином кој е присутен во 10% случаи, има нешто полоша прогноза од таканаречениот „обичен“ аденоцином.

Проширувањето на колоректалниот карцином може на настане на четири начина-со локален, инфильтративен раст на туморот , и по пат на лимфогена , хематогена и перитонеална дисеминација .

Почетно, инвазивниот раст на карциномот е кон супмукозниот и мускулниот слој на цревниот сид, серозата и околните ткива. Честа е и директна инфильтрација на соседните органи .

Метастазирањето во лимфните жлезди е прогресивно и го следи анатомскиот лимфен пат, проширувајќи се од жлезда до жлезда без „прескокнување“. Кога малигнот е ограничен на цревниот сид, што значи дека не го преминал надворешниот слој на t.muscularis propria, лимфни метастази се сретнуваат само во 10%. Меѓутоа, ако малигнот ги инфильтрира сите слоеви на цревниот сид, значително се зголемува процентот на метастази во лимфните жлезди и тој изнесува околу 60 %. Зголемувањето на бројот на позитивни лимфоноди индицира полоша прогноза на болеста.

Црниот дроб е орган кој е најчесто место на хематогено метастазирање (60-70%), Поретко се зафатени белите дробови и коските, додека во централниот нервен систем метастатски промени се јавуваат во 1% случаи.

ПОДЕЛБА ПО СТАДИУМИ

Со цел да се овозможи компарација на резултатите постигнати со различни оперативни техники , бил предложен првиот систем на класификација на колоректалните карциноми, таканаречен АБЦ - систем кој се базирал на оперативниот наод. Подоцна е прифатена класификацијата направена од Dukes (1932), која е базирана на директното и лимфогено проширување на карциномот одредени со хистопатолошката анализа на оперативниот материјал.

Во TNM односно pTNM - системот, Т - одговара на длабината на пенетрацијата на примарниот тумор, N - на статусот на лимфните жлезди ,а M - на далечни метастази.

Примарен тумор - Т

T_x - примарен тумор не може да биде утврден;

T_{is} - carcinoma in situ;

T₁ - туморот продира во супмукозниот слој;

T₂ - туморот продира во t.muscularis propria;

T₃ - туморот продира преку мускуларис проприя во супсерозата или во неперитонеализираното периколично или перитетално ткаење;

T4 - туморот го пробива висцералниот перитонеум или директно ги зафаќа другите органи или структури.

Регионални лимфни жлезди - N

Nx - регионални лимфни жлезди не може да се утврдат;

No - нема метастази во регионалните лимфни жлезди;

N1 - метастази се присутни во 1-3 периколични или периректални жлезди;

N2 - метастази се присутни во 4 или повеќе периколични или периректални лимфни жлезди;

N3 - метастази во кој било од лимфните жлезди долж крвните садови.

Далечни метастази - M

Mx - присуство на далечни метастази не може да се утврди;

Mo - нема далечни метатстатски промени;

M1 - далечни метатстази.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Колоректалниот карцином се манифестира со два кардинални симптома - појава на измени во „навиките“ на празнењето на цревото и кравењето.

Првата група симптоми подразбира која било измена во однос на честотата на празнењето или во однос на конзистенцијата на изметот. Дефекациите се, во секој случај, нередовни, присутни се опстипација или дијареја или, пак, тие наизменично се манифестираат. Можна е појава на флатуленција и/или инконтиненција.

Кравењето е чест симптом. Крвта присутна во изметот може да биде темна и измешана со него, што е случај кога кравењето потекнува од проксимално локализирана лезија. При ректалните лезии крвта е свежа, светла, на површината на изметот. Често е присуството на мукозен секрет. Појавата на кравење во кој било облик неминовно наложува исследување дури и во случаите кога пациентот има хемороиди, односно кравењето би можело да биде причинето од нивното постоење. Постојаното губење крв создава анемија. Особено во случаите на лезии локализирани во проксималниот дел од колонот, кравењето може да е сосем незабележливо, иако постојано присутно. Поради ова, во случаите на анемија за која не е утврдена друга причина, потребно е да се направи исследување

на дебелото црево, со цел да се утврди постоење на малигном чие присуство причинува крвавење кое, иако незабележливо, создава анемизирање.

Присуството на тумор во ректумот, кој го исполнува неговиот лumen, е причина за тенезми односно појава на постојана потреба за дефекација. Коликообразна абдоминална болка е причинета од почетната опструкција на цревото, а болка се јавува и при инфильтрација на коскените структури и нервите, што е случај особено при напреднатиот ректален карцином. Појавата на системските симптоми, како што се губење на телесната тежина, анорексија, е знак на напредната болест. Околу 30% од пациентите се јавуваат на лекар поради појава на витално загрозувачки манифестиации-опструкција или перфорација на цревото.

ДИЈАГНОЗА

Иследувањата на пациентите кај кои е постои сомнение дека боледуваат од карцином на дебелото црево, имаат за цел пред сè, да го потврдат или исклучат постоењето на малигном во оваа регија, а потоа да ја утврдат неговата локализација и локорегионална проширеност, тој хистолошки да се верифицира, да се истражи постоењето на синхрони аденомски или карциномски лезии како и присуство на метастатски промени. Најчесто применувана иницијална метода е рендгенолошкото изследување со двоен контраст. Методата е сензитивна, но можно е 5-10% од промените да не бидат уочени и дијагностицирани. Типичен изглед на карциномот, при примена на двоен контраст е сликата на „изгризено јabolко“ која е формирана од концентрична лезија, додека егзофитичните карфиолести промени се прикажуваат како дефекти во полнењето. Доколку постојат, при ртг - изследувањето ќе се прикажат фистулите кон соседните органи, вагината или мочниот меур. Најсоодветна метода за понатамошно изследување на подрачјето кое радиолошки е утврдено како сусспектно, е ендоскопијата. Оваа метода овозможува директна егзаминација и е посензитивна од ртг - изследувањето, особено во детекцијата на малите адемонски промени. Истовремено, при оваа постапка се овозможува биопсирање или комплетно отстранување на одделни промени чии карактеристики тоа го дозволуваат.

Во изследувањето на колоректалните карциноми, ултрасонографијата може да се примени како перкутана или како ендосонографија.

Ендосонографијата овозможува прикажување на слоевите на цревниот сид и неговата непосредна околина. и на тој начин можно е одредување на степенот на инфильтрација на малигното низ сидот, како и во периректалните ткива и структури. Ултрасонографијата може да прикаже присуство на зголемени лимфоноди во околината, но методата

не е со можност прецизно да дијагостицира: дали ова зголемување се должи на присуство на метастатски депозит во нив или зголемувањето на жлездите е причинето од друг фактор. Методата се смета за посензитивна од КТ на ова подрачје и е особено корисна во случаите кога туморот е над досегот на дигиталната егзаминација.

Перкутаната ултрасонографија и КТ имаат улога во дијагностицирањето на хепаталните метастази, особено доколку при КТ се примени и.в. даден контраст за откривање на промените во абдоминалната регија (на пример парааортални лимфоноди), а се применуваат и за водењето на перкутаното биопсирање на лезиите на црниот дроб. Компјутеризираната томографија нема значење во дијагностицирањето на примарниот тумор.

ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

Целта на оперативното лекување е отстранување на примарниот тумор заедно со лимфните жлезди кои го дренираат тој дел од цревниот тракт, а кои што ги следат крвните садови кои го снабдуваат соодветниот регион, како и близките органи кои се зафатени од малигниот процес. Истовремено, во тек на операцијата е неопходно да се воспостави цревниот континует и да се овозможи негово функционирање колку што е можно послично на нормалната функција. Неопходно е да се направи предоперативна проценка на проширеноста на болеста, како и на општата состојба на пациентот, односно неговата можноста да ја поднесе операцијата. Доколку, болниот истовремено страда и од дијабетес, хипертензија или хронични опструктивни заболувања на респираторниот тракт, потребно е предоперативно, тие да бидат соодветно лекувани и згрижени. Во случаите кога исследувањето потврдило присустви на метастатски промени, важно е предоперативно да се планира и да се одлучи за видот на оперативниот третман. Така, на пример, во случај кога кај постар пациент се утврдат и хепатални метастази, а примарниот карцином е релативно мал, подобар ефект ќе се постигне со локално отстранување на туморот, односно со радикален зафат. Локалната проширеност, исто така, може да влијае на одлуката за севкупен третман. Во случај на ректален карцином, кој има поголеми димензии и е локално проширен, применетата на предоперативна зрачна терапија може да доведе до намалување на туморската маса, а со тоа неговото отстранување на биде значително олеснето. Во некои случаи предоперативната радиотерапија доведува до трансформација на иноперабилен процес во операбилен. Дури и во оние случаи кога предоперативните исследувања покажуваат дека, и покрај сè радикална, куративна операција не е можно да се спроведе, потребно е да се направи локална ексцизија на туморот. На овој начин ќе се спречи развојот на интестинална опструкција.

Предоперативната постапка подразбира и соодветна подготовка која вклучува „чистење“ на цревото, примена на антибиотска терапија како и соодветни мерки кои ќе го превенираат настанувањето на длабока венска тромбоза. Иако комплетна стерилизација на цревото не може да се постигне, сепак, механичкото прочистување, кое се остварува со диета, и перорално внесување на магнезиум сулфат, е од корист.

Периоперативното, профилактичко администрацирање на антибиотска терапија е од корист во превенирањето на развојот на сепса, компликација која - што често се надворзува на операциите на цревниот тракт. За постигнување на соодветен ефект, потребно е да се оствари адекватна серумска концентрација на антибиотик кој дејствува и на аеробните и на анаеробните микроорганизми. Особено ефикасни се комбинациите на цефалоспорински и метронизадолски антибиотици.

Пред да се пристапи кон операцијата, неопходно е пациентот и неговите блиски да бидат добро и точно информирани за оперативната процедура што е од особена важност, доколку се планира колостома. На кожата на абдоминалниот сид треба да се направи означување на планираното место за колостомата, за да може да се осигури дека позицијата е соодветна за пациентот и дека тој ќе биде во состојба адекватно да ја одржува.

ХИРУРШКИ ТЕХНИКИ

Оперативната техника зависи, пред сè, од локализацијата на туморот. Малигните кои се локализирани во подрачјето на цекумот, асцendentниот колон и хепаталната флексура се оперираат со десностраница хемиколектомија. Се прави лигатура на илеоцекална артерија и на гранките за десниот колон на a mesenterica superior колку што е можно поблиску до нивниот почеток. Мезоколон се дисецира од десниот уретер, дуоденумот и панкреасот, а потоа се отстранува заедно со оментум мајус. Интестиналниот континуитет се воспоставува со анастомоза помеѓу терминалниот илеум и трансверзалниот колон.

Неоплазмите наlienалната флексура, десцендентниот и сигмоидниот колон се отстрануваат со левострана хемиколектомија, а лигатура се прави на припаѓачките гранки на a mesenterica инфериор. Континуитет се воспоставува со коло-колична или коло-ректална анастомоза. Кога неоплазмата е локализирана во пределот на трансверзалниот колон, се прави трансверзална колектомија. Притоа средната колична артерија се подврзува, а асцendentниот колон се анастомозира со десцендентниот.

Резекцијата на цревото не смее да биде направена на оддалеченост помала од 5 см од макроскопската граница на туморот, поради можното проширување на туморските клетки долж лимфните садови на цревниот сид.

Некои хирурзи сметаат дека за малигните на левиот колон е потребна порадикална резекција при која се прави лигатура на долната мезентерична артерија на нејзиниот почеток, а се отстранува целиот лев колон со анастомозирање на трансверзалниот колон со ректумот. Ретроспективните анализи, меѓутоа, не покажуваат разлика во однос на преживувањето помеѓу оваа т.н. проширена лева хемиколектомија и сегменталната резекција. Тотална колектомија и илеоректална анастомоза е индицирана кога се присутни мултипни карциноми или кога една карциномска промена е придружена со аденоомски промени.

Во хируршкиот третман на ректалните карциноми се користат повеќе различни пристапи чија примена зависи од повеќе фактори. Изборот зависи пред сè, од локализацијата на туморот и од неговата големина, од хабитусот на пациентот, од постоењето на симултани неоплазматски промени во колоректалната регија. Секогаш кога е можно, треба да се сочувва аналниот сфинктер и да се избегне оштетувањето на парасимпатикусните нервни структури. Нивната лезија води до импотенција и дисфункција на мочниот меур. Карциномите локализирани над нивото на леваторните мускули (горна третина на ректумот) се оперираат со предна, абдоминална резекција. Според сознанијата од поновите патолошки исследувања, интрамуралното проширување на малигнот во дистална насока ретко изнесува повеќе од 1 см, така што минималната дистална граница за резекција на ректумот изнесува 2 см. Анастомозата се воспоставува помеѓу сигмоидниот колон и останатиот ректум или аналниот канал. Ректалните карциноми, кои се непосредна близина, или ги инфильтрираат леваторните и мускулите на аналниот сфинктер, се оперираат со абдомино перинеален пристап. Се прави трајна колостома која се поставува во левата илијачна регија.

Околу 10 % од малигните на дебелето црево се адхерентни кон соседните органи, било поради постојана воспалителна реакција или поради малигна инфилтрација. Ресекцијата на зафатените органи резултира со преживување слично со она кое се постигнува кога туморот е ограничен. Во случаите на иноперабилна болест, секогаш кога постои можност, потребно е да се направи палијативна резекција. Ваквата редукција на туморот овозможува примената на радио и/или хемотерапијата да дадат значително подобри резултати. Премостувањето на туморот ја намалува можноста да настане опструкција и развој на илеус.

Хируршкото лекување има одредена улога и во третманот на метастатските промени од колоректалните карциноми. При постоење на 1-4 метастатски промени во црниот дроб, кога нивната резекција е можна (земајќи предвид големината и локализацијата), оперативниот третман резултира со 25-30% петгодишно преживување.

ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА

Во однос на улогата и примената на ирадијацијата, потребно е да се направи разграничување помеѓу неоплазми, на колонот и карциномите на ректумот. Во лекувањето на ректалните неоплазми зрачната терапија има јасно одредено место и значителна улога. Се применува како самостојна, примарна третманска постапка или како адјувантна терапија кон оперативното лекување. Притоа, во третманот на ректалните карциноми се применува перкутана ирадијација, а во селектирани случаи, и интракавитарна, брахитерапија. Перкутаната ирадијација се реализира со примена на фотони со висока енергија, а во зрачниот волумен треба да биде вклучен примарниот тумор, односно неговото лежиште. Доколку се работи за постоперативна ирадијација во зрачниот волумен се вклучува и подрачјето на регионалните лимфоноди. Овој волумен треба да ги опфати внатрешните илијакални и пресакралните лимфни жлезди кои, при стандардните оперативни техники, не се отстрануваат. Зрачниот третман на ректалниот карцином се реализира со т.н. бокс - техника што подразбира примена на четири влезни полиња : АП , ПА и две латерални. Горната граница се наоѓа на 1,5 см над промонториумот, а висината на долната граница зависи од видот на реализираниот оперативен зафат. Во случаите кога е направена предна абдоминална резекција , таа е под нивото на форамина обтураторија, додека при абдоминоперинеален пристап, потребно е ирадијацијата да го опфати и перинеалното подрачје. Покажано е дека на овој начин ризикот од појава на перинеални рецикливи значително се намалува.

Ресекцијата, може да го намали туморот и на тој начин да го „олесни“ оперативниот зафат, а со намалувањето на туморот да се овозможи презервирање на сфинктерот во оние случаи каде што иницијално ова не би било остварливо. Теоретска предност на предоперативната ирадијација претставува нормалната оксигенација на туморското ткиво, со што тоа е помалку радиорезистентно. Исто така, нормалните околни структури се подвижни, а со тоа и можноста за нивно оштетување од зрачењето да е помала, споредено со постоперативниот третман кога дел до цревото е фиксирано поради постоперативни промени.

РАДИКАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА

Примената на високи радиотераписки дози, во висок процент резултира со локална контрола на туморскиот раст и дава добар симптоматски одговор. За постигнување на овие ефекти неопходно е да се оствари доза од 55 Gy во 20 фракции. Оваа доза може да се примени само на релативно мал, ограничен волумен. Вклучување на поголем дел од тенкото црево во зрачниот волумен, како што е во случаите кога е потребно горната граница на полето да биде над сакралниот промонто-

риум, резултира со зголемување на морбидитетот и можно е да доведе до сериозни проблеми. Анализата на факторите кои влијаат на одговорот на зрачната терапија покажало дека најзначајна е големината на туморот. Кога малигномот е помал од 5 см, со радикален зрачен третман се постигнува комплетен одговор во 50-60% случаи, но доколку лезијата е поголема од 5 см, процентот на одговор е значително помал. Радикалниот зрачен третман се применува, пред сè, во случаите кога хируршкото лекување, од која било причина е контраиндицирано.

Во одредени случаи се применува ендокавитарна зрачна терапија. Оваа постапка е воведена од Papillon во 1982 година.

Индикациите за примена на ендокавитарниот третман се строго дефинирани. Негова примена е индицирана само доколку туморот е со големина до 3-4 см, а оддалечен најмногу 10 см од анусот, без присутна инфильтрација на аналиот канал. Постојна проширеност надвор од сидот на ректумот, што е дијагностицирана со дигитален преглед и интракретална ултрасонографија, претставува контраиндикација за ваквиот вид ирацијација. Пополовли за третман се туморите со егзофитичен раст како и оние кои се добро или умерено добро диференцирани.

Се применуваат x - зраци со енергија од 50 kV, алюминиумски филтер со дебелина од 0,5 до 1 mm. Апликаторот се внесува во ректумот по претходно дадена анестезија. Вообично се аплицира поединечна доза од 30 Gy, а во временски интервали од по две недели се реализираат четири сеанси.

ПАЛИЈАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА

Индикација за примена на палијативен зрачен третман е постоење на екстензивен примарен процес, несоодветен за радикално лекување, постоење на метастаска болест, или влошена општа состојба на пациентот. При палијативната ирацијација се применуваат едноставни техники на зрачење, користејќи две спротивни паралелни полиња. Вообичаени дози се 20 Gy во пет фракции, во текот на една седмица, или 30-35 Gy во 10 фракции за време од две седмици. Нивната примена е ефективна, и спроведената ирацијација овозможува контрола на симптомите кај 70% од пациентите. Најдобар ефект се постигнува во намалувањето на ректалното крвавење, мукозната секреција, болката и дијареата, симптоми кои, доколку се изразени, може значително да ја нарушаат општата состојба на пациентот и да го намалат квалитетот на животот.

Палијативната ирацијацијата може да се примени и при метастатски промени во коските, мозокот и во белите дробови. Во одредени случаи зрачната терапија на црниот дроб, при постоење на мета - промени во него, дава добар симптоматски одговор.

Улогата на радиотерапијата во третманот на карциномот на колонот не е сосема утврдена. Постојат податоци за тоа дека постоперативната радиотерапија го намалува бројот на локалните рецидиви во

случайте каде што постои висок ризик, меѓутоа тие податоци се резултат на нерандомизирани студии. Главен проблем при реализирање на ирадијацијата претставува близината на радиосензитивни структури (тенкото црево, бубрезите и 'рбетниот мозок). Со примена на прецизни техники на планирање и позиционирање, овој проблем би можел да се надмине, но сепак, рутинската, постоперативна зрачна терапија на карциномите на колонот не се препорачува. Единствена индикација за примена на радиотерапијата во третман на овие малигнами е како палијативен третман во случаите на иноперабилна болест или при појавата на локален рецидив.

НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ НА РАДИОТЕРАПИЈАТА

Зрачењето на карлицата, главно добро се поднесува. Околу 30% од пациентите кај кои се реализира радикален зрачен третман и 60% од оние кои палијативно се зрачат, немаат придружни тегоби. Доминантни несакани ефекти од ирадијацијата се дијареа и тенезми. Повраќање, гадење, реакција на кожата и дизурија се манифестираат кај мал број од ирадираните пациенти. Доколку се појават, симптомите успешно се копираат со соодветна терапија .

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата има мошне ограничена улога во третманот на колоректалните карциноми. Ошто земено, одговорот на цитостатската терапија е мал, иако кај поединечни случаи може да се постигне добар симптоматски одговор. Најдолго применуван цитостатик е 5 - флуороурацилот, кој наедно е и најчесто применуван лек.

Адјувантната, постоперативна хемотерапија нема улога во третманот на ректалниот карцином. Наедно таа нема улога ниту како иницијален, примарен третман во лекувањето, општо на карциномите на колонот и ректумот. Во случаите на локално напреднат карцином или при метастатска болест, ниту со еден цитостатик, или комбинација на повеќе, не се постигнува задоволителен одговор. Примената на цитостатици од новата генерација (Irinothekan CPT 11) самостојно или во комбинација со 5 FU дава значително подобри резултати. Новите соопштенија за комбинираната примена на CPT 11 и 5FU зборуваат за сигнификатно повисок одговор на терапијата и продолжување на преживувањето.

ПРОГНОЗА

Прогнозата корелира со рецидивноста поради тоа што многу мал број пациенти, кај кои дошло до појава на рецидив, може да бидат излекувани. Ризикот од појава на рецидив, локален или оддалечен, зависи од проширеноста на примарниот тумор и присуството на лимфни

метастази. Во случаите на ран карцином (стадиум А) ризикот е 0%, при болест во стадиум Б 15-30 %, стадиум Ц 21-49%, петгодишното преживување за стадиум А изнесува 75-100 %, (75-93% за ректалните карциноми) за стадиум Б 50-55 %, (40-60% за ректум), додека на стадиум Д преживувањето изнесува помалку од 5%. Негативни прогностички фактори се: постоењето на улцерација или перфорација на примарната лезија, циркумферентна опструктивна примарна промена, лошо диференциран тумор, лимфатична или перинеурална инфильтрација на неоплазмата машки пол возраст под 40 години, кратко траење на симптомите.

СЛЕДЕЊЕ

Во текот на првите три години, контролните прегледи се прават на секои три месеци, а потоа поретко, на шест односно 12 месеци по изминати пет години.

Покрај анамнеза за периодот помеѓу двете контроли и деталниот физикален преглед потребно е да се направат биохемиски истражувања (хематолошки,ензимски статус туморски маркери). КТ се прави во период од 6 месеци по операцијата и потоа секои 6-12 месеци, со цел што порано да се открие појавата на локорегионален рецидив. Ендоскопско истражување треба да се спроведува еднаш годишно и има за цел отварање на метахрони лезии и / или рецидив на местото на анастомозата. Зависно од симптомите и наодите од редовните истражувања, се поставува индикација за понатамошни дијагностички постапки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruinvels D.J , Stiggelbout AM, Kievit J i sor. Follow-Up of Patients with Colorectal Cancer. Annals of Surgery , 219; 2: 174 – 182, 1994.
2. Buyse M, et al. Adjuvant therapy of colorectal cancer.Why we still don t know? Journal of the American Medical Association , 259: 3571-8, 1988.
3. Martenson JA, Gunderson LL. Colon and rectum vo Perez CA, Brady LW Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992.
4. Minsky BD Adjuvant therapy for rectal cancer-radiation therapy considerations. ASCO 34 th Annual Meeting Educational Bool :425-437, 1998.
5. Schlag PM. Surgical sphincter preservation in rectal cancer. The Oncologist 1: 288-292, 1996.
6. Spiessl B,Scheibe O, Wagner G. TNM Atlas Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 79-91, 1982.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА АНУСОТ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденцата на карциномот на анусот во различни делови на светот е, речиси, еднаква, но исклучок прави машката популација во Њу Делхи, каде што е забележана невообичаено висока инциденца.

Карциномот на анусот е редок малигном и учествува само со 3-5% во вкупниот број на неоплазмите на дебелото црево. Меѓутоа, интересот што ова заболување го привлекува, е многу поголем одшто би се очекувало, со оглед на неговата инциденца, а се должи, пред сè, на радикалните измени во терапевтскиот пристап кои настанале во последниве 3-4 децении и на сознанијата за можната вирусна етиологија на ова заболување.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Инциденцата на карциномот на анусот во различни делови на светот е, речиси, еднаква, но исклучок прави машката популација во Њу Делхи, каде што е забележана невообичаено висока инциденца.

Ризикот за појава на аналиот карцином се зголемува со староста. Така, во групата до 50 - годишна возраст инциденцата е 1/100000, а кај популацијата на возраст над 80 години достигне вредност од 6,1/100 000. Малигнот е почест кај жените (однос мажи : жени е 3:2, кај кои почеста е локализацијата над linea dentata. Кај мажите сè почести се туморите на дисталниот канал.

Епидемиолошките испитувања покажале дека ризикот е поголем кај оние кои практикувале рецептивен анален однос, што ја сугерира можната инфективна природа и етиолошката улога на еден или на повеќе агенси кои се пренесуваат при сексуалниот однос. Пред сè, тоа се HPV-16, HPV-18, херпес симплекс вирусот тип 2, како и HIV. Во многу случаи на анален карцином најдено е присуство на комплекс HPV-DNA во туморските клетки. Имуносупресијата може да го зголеми ризикот за појава на аналиот карцином. Околу сто пати повисока инциденца е регистрирана кај пациенти со претходна ренална трансплантија и кај болни од AIDS.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Симптомите на аналиот карцином се слични со оние причинети од повеќе бенигни состојби, од што резултира задоцнетото поставување на дијагнозата. Всушност, низа бенигни заболувања на аналната регија (noduli hemoproidiales, fistula in ano, condilomata, leukoplakia) може да се

истовремено присутни, што ја прави клиничката слика посложена. Најчестите почетни симптоми, кои се манифестираат кај околу половината од пациентите, се крвавење и чувство на непријатност. Поретко се јавува јадеж (најчесто при перианалните лезии), секреција и болка. Тонусот на аналниот сфинктер е сочуван, но може да биде и покачен поради спазмот причинет од болка. Кај пациентите со напредната болест можна е појава на фекална инконтиненција која е последица на деструктивни промени на сфинктерот, како и појава на фистула кон вагината. Ингвинална лимфаденопатија се манифестира во 10-30% од случаите. Симптомите причинети од присуството на далечни метастази ретко се прв и единствен наод.

ДИЈАГНОЗА

Прегледот кој покрај инспекција, задолжително вклучува и анеректален дигитален преглед, треба да го одреди присуството, локализацијата и проширеноста на примарниот тумор, како и постоењето на зголемени лимфоноди. Притоа, неопходно е промената хистолошки да се е верифицира. Болката често го отежнува или дури и го оневозможува прегледот така што корисно е тој да се прави во анестезија. На тој начин ќе се овозможи подетално исследување на проширеноста на туморот, длабината на неговата инвазија, а биопсирањето на промената е олеснето. Кај пациентките е неопходен и вагинален преглед со кој ќе се открие зафатеност на ректовагиналниот септум и/или постоење на ановагинална фистула.

Ректалната ендосонографија е неинвазивна метода со која се утврдува постоењето и степенот на инфильтрација на аналниот сид, како и присуството на зголемени лимфоноди во неговата непосредна околина. Ултрасонографијата и компјутеризираната томографија на абдоменот се користат за откривање на зголемени лимфни жлезди во и/или постојни метастатски промени во црниот дроб. РТГ - исследувањето со двоен контраст се прави со цел да се исклучи истовремено присуство на карцином на дебелото црево, особено во случаите на перианален M.Boven или M.Paget. Со истата цел се применуваат ендоскопските методи: аноскопија и сигмоидоскопија кои овозможуваат за визуелно исследување на подрачјето на целиот анален канал и делот од дебелото црево.

Зголемувањето на ингвиналните лимфни жлезди не секогаш е причинето од присуство на метастатски депозити, а може да биде последица на реактивна хиперплазија што е забележено во околу половина од случаите. Поради ова, неопходно е да се направи аспирациона биопсија на секоја клинички сусспектна промена на лимфните жлезди, со што ќе се овозможи цитолошко исследување со кое ќе се потврди или исклучи постоењето на метастатски депозит во нив.

ПАТОЛОГИЈА

Раниот анален карцином макроскопски се манифестира како мал нодус сличен на хемороидален. Со зголемувањето тој може да премине во егзофитичен тумефакт или да има улцеро-инфилтративен раст.

Описаните повеќе хистолошки типови, што е во врска со присуството на различни типови епител во подрачјето на анусот. Околу 80% од сите примарни анални карциноми се епидермоидни, а тие може понатаму да се класифицираат како планоцелуларен тип (70-80%), базалоиден (20-30%) и мукоепидермоиден (1-5%) карцином. Во останатите 20%, спаѓаат аденоактиномот со потекло од аналните жлезди и ректалната мукоза, меланом и недиференцираниот карцином.

Карциномот на аналниот канал се проширува најчесто со директен раст кон околнината или, пак, по лимфен пат, додека хематогеното метастазирање се јавува поретко. Директната екстензија на малигнот која започнува од мукозата и ги зафаќа сите слоеви на аналниот сид, продолжува кон периректалното ткаење и соседните органи: вагиналниот септум, простатната жлезда, мочниот меур. Проширувањето се одвива, главно, во проксимална насока. Кон дистално екстензијата е ограничена од постојната цврста поврзаност на мукозата кон внатрешниот анален сфинктер. Ова објаснува зошто во многу случаи карциномот на аналниот канал клинички се манифестира како тумор на дисталниот дел од ректумот.

Лимфната дренажа на аналниот канал е двојна: подрачјето над назабената линија се дренира кон пелвичниот лимфен базен, додека перианалната регија и делот под linea dentata дренираат кон ингвиналните лимфоноди. Лимфогеното метастазирање се јавува рано во текот на болеста, и корелира со големината на туморот и со степенот на неговото пронирање во длабина. Метастатски депозити се најдени во 30% од суперфицијалните неоплазми, а дури во 63% од случаите - на лошо диференцирани неоплазми или при подлабока инфилтрација на малигнот.

СТАДИУМИ НА БОЛЕСТ

Стадиум 0	Tis, N0, M0
Стадиум I	T1, N0, M0
Стадиум II	T2, N0,M0 T3, N0, M0
Стадиум III A	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0

Стадиум III В	T4, N1, M0 кое било T, N2, M0 кое било T, N3, M0
Стадиум IV	кое било T, кое било N, M1.

ТЕРАПИЈА

ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

Промените локализирани во перианалната регија и на аналниот раб се третираат како и карциномите на кожата на другите регии на телото. Се применува локална ексцизија при која се отстранува туморот заедно со т.н. манжетна, што подразбира дел од околната здрава кожа со широчина од 1 см сметајќи од работ на неоплазмата.

Само малите (до 2 см), површни, добро диференцирани тумори на аналниот канал се погодни за третман со локална ексцизија со која се презервира аналниот сфинктер. При ваков третман, појава на локорегионален релапс е честа и се манифестира во 40% случаи. Причината за ова може да биде несоодветната селекција на пациентите, но и фактот дека лимфогеното метастазирање се јавува дури и при вака мали неоплазми. Во најголемиот број случаи резултатите од локалната хируршка интервенција се нездадоволителни.

Најчесто применувана оперативна интервенција при лекувањето на карциномот на аналниот канал е абдомино перинеалната ресекција (АПР). Постојат извесни мали разлики во постапката на АПР при третман на аналниот карцином и АПР при лекување на неоплазма локализирана на ректумот. При операцијата на карциномот на аналниот канал особено внимание се посветува на т.н. „чистење“ на просторот под пелвичниот под. При оваа радикална хируршка интервенција се спроведува и отстранување на регионалните лимфни жлезди, при што вообичаена е ексцизијата на парапректалните и хемороидалните лимфоноди. Проширувањето на ресекцијата, со цел да се отстранат жлездите во обтураторната и хипогастрничка регија, нема влијание врз подобрувањето на преживувањето. Абдомино перинеалната ресекција е ефективен третман кој е поврзан со мал периодеративен ризик, но и со можност во текот на интервенцијата да се оштетат пелвичните симпатикусни нервни влакна, што за последица има појава на генитоуринарна дисфункција. Трајната колостома, исто така, е честа причина за појава на сериозни психолошки и социјални проблеми на пациентите.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата се применува во лекувањето на аналните карциноми веќе седумдесет години, меѓутоа почетните резултати биле

нездоволителни, а несаканите ефекти биле изразени и многубројни. Причина за ова, секако, се несоодветните технички можности, односно користењето на несоодветна, ортоволтажна апаратура, со која не е можно остварување на соодветна дистрибуција на дозата. Апсорпцијата во коските и здравите ткива е висока, што доведува до нивно оштетување и појава на несакани последици. Користењето на мегаволтажната терапија и современите техники за интерстицијална терапија, овозможуваат постигнување на резултати соодветни со оние кои се постигнати со радикалниот хируршки пристап, но притоа морбитетот е минимален. Карциномот на анусот е првиот солиден тумор чиешто лекување од доменот на хирургијата преминал во надлежност на радиотерапијата. Радикалната радиотерапија и оптимален метод на лекување за 80% од болните со карцином на аналиот канал. Целта на ирадијацијата е да се оствари контрола на болеста, а притоа да се избегне нарушување на функцијата на аналиот сфинктер. Се применуваат перкутана суперволтажна терапија и интерстицијална терапија, во комбинација, или секоја од нив посебно како самостојни методи.

При перкутаната терапија зрачниот волумен треба да ги опфати примарниот тумор и регионалниот лимфен базен. За таа цел полето се креира така, што горната граница е во висина на лумбосакралниот спој, а долната се поставува на 3 см дистално од најниската точка на примарниот тумор, што со соодветен маркер се означува при симулацијата. Латерално полето треба да се дизајнира, така за да ги опфати надворешните илијакални лимфоноди. Вкупната доза која треба да ја примат примарниот тумор и регионалниот лимфен базен изнесува 45 Gy, реализирани во тек на 4,5 до 5 недели. Потоа полето со намалува, со цел да се намали дозата која ја прима овој дел од тенкото црево, кој е во регијата на карлицата, како и дозата која ја прима ректосигмоидот. Намаленото поле го опфаќа примарниот тумор.

Дополнителната терапија може на се реализира перкутано, преку едно директно перианално поле, со користење на повеќе полиња или со примена на интерстицијална терапија. На редуцираниот волумен се аплицира доза од 15-20 Gy во тек на две недели.

Само добро диференцираните површи, планоцелуларни карциноми на дисталниот дел на аналиот канал, кои се помали од 3 см, се третираат преку директно, перианално поле, а туморската доза треба да е еквивалентна на 60 Gy за шест недели. Во сите други случаи се применува ирадијација на примарниот тумор и регионалниот лимфен базен.

Современите after loading техники овозможуваат егзактно планирање на терапијата со зголемена точност и сигурност во пласирањето на радиоактивните извори. Ваквата постапка значително го намалува морбитетот на пациентите, а воедно, изложеноста на

персоналот на ирадијација е сведена на најмала можна мерка. Предност на интерстицијалната терапија, пред сè, е можноста да се аплицира висока доза, локално на подрачјето на примарниот тумор. Заради ова, интерстицијалната терапија како самостојна терапевтска постапка, може да се применува само во случаите кога туморот е помал од 5 см, при што се смета дека ризикот од лимфогеното метастазирање е мал, бидејќи при ваквиот третман лимфниот базен не е опфатен со зрачењето, што претставува недостаток. Имплантацијата на изворите ($\text{Ir } 192$) се прави во една рамнина. Доколку интерстицијалната терапија се користи за дополнување на дозата, т.н. boost, се реализира доза од 20 Gy, дадени во тек на 24 часа, сметано на 0,5 см од рамнината на имплантацијата .

ХЕМОТЕРАПИЈА

Повеќе цитотоксични агенси покажуваат активност во однос на аналниот карцином. Во оваа група спаѓаат: 5 - флуороурацил митомицин, цисплатин, блеомицин, доксорубицин и винкристин. 5 - флуороурацилот е најчесто користен цитостатик, и се применува како монотерапија или во комбинација, најчесто со митомицин. Хемотерапијата во лекувањето на аналниот карцином се применува комбинирано со радиотерапијата, и тоа секвенцијално или симултано. Всушност, експерименталните сознанија за постоењето на синергизам помеѓу 5-флуороурацилот и ирадијацијата, за првпат во практиката биле применети при третман на анален карцином. Комбинираната радиохемотерапија во почетокот била применувана предоперативно, а набрзо станало евидентно дека ваквата комбинирана терапија резултира со значително намалување на туморот, со што се овозможува поконзервативна хируршка интервенција. По ова, бројни студии ја потврдиле ефективноста на комбинираната радиохемотерапија во лекувањето на аналниот карцином, што довело до тоа радиотерапијата да го заземе местото на примарен третман во однос на хирургијата.

Успехот на ваквиот комбиниран третман, поттикнал низа дилеми. На пример, некои автори сметаат дека со примена на модерните радиотераписки техники и постапки на планирање и заштита можно е да се оствари идентично ниво на контрола на туморот и должина на преживувањето. Со цел да изврши споредба на комбинираната радиохемотерапија и радиотерапијата, како единствен третман во лекувањето на анален карцином, во 1996 - 1997 година е отпочната мултицентрична студија. Притоа, предмет на евалуација е не само постигнатата контрола на туморот туку и морбидитетот, односно несаканите ефекти кои се јавуваат во текот на лекувањето.

ПРОГНОЗА

На конечниот исход влијае пред сè, големината на примарниот тумор во време на поставувањето на дијагнозата, без оглед на применетата терапија, иако се смета дека во случаите на поопсежни малигноми, предност има комбинираната радиохемотерапија. Ваквата агресивна, комбинирана третманска постапка овозможува да се постигне т.н. disease free-период од најмалку пет години кај 75% од пациентите. Доколку дојде до појава на релапс, тој во најголемиот број од случаите (85%) се манифестира како локорегионален рецидив. Половината од болните кај кои дошло до појава на ингвинални метастатски жлезди може успешно да се третираат со ингвинална лимфаденектомија, но и покрај ова, најчестата причина за смрт е локорегионалниот процес, а не појавата на далечни метстази.

СЛЕДЕЊЕ

Во текот на првите три години контролни прегледи се закажуваат на секои три месеци, следните две години - во интервали од шест месеци, а понатамошното следење се спроведува еднаш годишно. Контролното истедување подразбира физикален преглед при кој се оценува општата состојба, се прави инспекција и преглед на аналната регија, дигитален аноректален преглед, се утврдува состојбата на ингвиналните регии, како регии на можно лимфогено метастазирање. Потребно е да се направат биохемиски истедувања на хематолошкиот и ензимски статус. Графија на белите дробови, аноскопија и/или КТ се прават во интервали од 6, односно 12 месеци.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnatt S, Anus Treatment of Cancer Price P, Sikora K, Chapman & Hall , London, 1995.
2. BomanBM, Moertel CG, Oconnell MJ : Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologoc study of 188 cases, Cancer 54: 115-125, 1984.
3. Cummings BJ. Anal canal Perez CA, Brady LW Principles and Practice of Radiation Oncology.Philadelphia : J.B.Lippincot Company, 1015-23, 1992.
4. Horiot JC, Roth SI, Calais G, Nabid A . The Dijon clinical staging system for early rectal carcinoma amenable to intracavitory treatment techniques. Radiation and Oncology, 18: 329-337, 1990.
5. Nigro M. An evaluation of combined therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Diseases of the Colon and Rectum, 27: 736-66, 1984.
6. Spiessl B, Scheibe O, Wagner G. TNM Atlas. Springer Verlag Berlin , Heidelberg, New York 92-99, 1982.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА БУБРЕГОТ, БУБРЕЖНАТА КАРЛИЦА И УРЕТЕРОТ

Малигните тумори на бубрегот најчесто се јавуваат на бубрежниот паренхим, а ретко (10-16%) на бубрежните чашки, пиелонот и уретрата. Секоја година во САД има околу 29 000 новооткриени случаи на овој карцином, од кои 11 700 смртни. Односот на застапеноста на овие тумори меѓу машкиот и женскиот пол е 2:1 во корист на мажите.

Најчест малиген тумор на бубрегот е карциномот на бубрежните клетки, Wilmsов-иот тумор и примарните тумори на пиелонот и чашките. Карциномот на бубрежните канали е неоплазма која се нарекува “рак на бубрегот”. Патохистолошки тоа е аденокарцином кој настанува од тубуларниот епител и е застапен со 80-90% од сите малигни тумори на бубрегот. Карциномот на бубрегот се истакнува со својата голема варијабилност во однесувањето. Овие тумори најчесто се јавуваат од 50-70 годишна возраст, но може да се јават и кај децата. Од малигните тумори кои се јавуваат кај децата 6,5% се тумори на бубрег. Тумор на двата бубрега се јавува ретко (1-1,5%). Се смета дека туморот на другиот бубрег е метастаза, а во некои случаи се наблюдува едновремено или паралелно појава на тумор на двата бубрега.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Причината за појава на бубрежниот карцином е непозната. Се смета дека многубројни хормонални, целуларни и генетски фактори се причина на овие тумори. Траумата, воспалителните заболувања, калкулусите, вродените малформации цистичните бубрези се сметаат како можни фактори за појава на овие карциноми. Се повеќе се проучува хормоналната зависност на овие тумори. Сериозни проучувања направил Bloom, кој смета дека прогестеронот кортикостероидите и тестостеронот се во кординација со бубрежниот карцином. Денес се смета дека карциномите се јавуваат во хередитарен и нехередитарен облик, а нивното појавување може да е резултат на генетски или соматски мутации. Во многу студии се описаны и цигарите како сигурен ризик - фактор за појава на овие тумори. Хемиските соединенија имаат големо значење за појавата на малигните тумори на бубрегот; тие може да се синтетизираат во организмот од нитритите и нитратите, да се внесат со храната или од некои лекови.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Долго време заболувањето може да биде бессимптомно или симптомите да се слабо изразени. При некои болни, заболувањето се

манифестира со општа интоксикација. Најчест симптом при ракот на бубрегот е хематуријата која се јавува кај повеќе од 50% од болните. Таа, обично, е спонтана при полно здравје. Во почетокот е ретка, но со напредувањето на болеста, се јавува се почесто. Кога хематуријата е обилна, може да дојде до коагулирање на крвта во пиелонот и уретерот и да дојде до запушшување кое се манифестира со болки, тешко уринирање, па доаѓа дури и до анурија. Втор симптом по честота и важност е откривање на туморот при бимануелна палпација. Трет значаен симптом е болката, која зависи од степенот на развојот на болеста. Може да биде во облик на колика, па кога ќе сопре крвавењето да престане. Но кога туморот ќе се прошири надвор од капсулата, болката може да биде постојана и тапа и се јавува кај 40% од случаите. Не така чест симптом е варикоцела. Кај жените се шират вените на големите лабии, и што е знак за напреднат случај. При некои тумори се јавува температура која најчесто е супфебрилна до 38 степени. Се смета дека температурата се јавува поради специфични пирогени материји во раковите ќелии на бубрегот. Екстрапенални симптоми се топлите бранови и полицитемија - болеста на Vaquer. При карцином на бубрегот, се констатира зголемен број на еритроцитите, покачени вредности на хемоглобинот и хематокритот, без промени на леукоцитите и тромбоцитите. Полицитемијата е резултат на зголеменото количство еритропоетин што излачуваат туморните клетки, а се јавува кај 5 до 10% од болните. Кај некои болни може да се јави хипертонија која е постојана и не реагира на терапија. Во ретки случаи овие тумори произведуваат супстанци слични на хормони кои доведуваат до хиперкалцемија, Cushingов синдром, феминизација и маскулинизација. Кај многу пациенти примарниот тумор е без симптоми, а се открива кога ќе се појават симптоми од метастазите. Главна локализација на метастазите се белите дробови и коските. При овие тумори се појавуваат и имунолошки промени во организмот - синдром на Штауфер, кој се изразува со зголемено ниво на алкална фосфатаза, хипоалбуминемија, особено алфа 2 - глобулини, висока температура, анемија и хиперкалцемија. Феритинот и трансферинот, исто така, се зголемени неколкукратно.

Појава на тумор во двата бубрега е ретко. Ако туморот се јави прво на единиот бубрег, а подоцна и на вториот, се смета за метастаза. Туморите на бубрегот немаат еднаков тек на болеста кај сите болни. Кај некои се развива брзо и дава брзо метастази, доведува до интоксикација и предизвикува брза смрт, додека кај други болни болеста има бавен ток и метастазирањето е побавно.

ДИЈАГНОЗА

За поставување рана дијагноза при тумор на бубрегот важен е редоследот на испитувањето. Се обрнува внимание на добра анамнеза, потоа се бараат и анализираат симптомите, хематурија, болка и палпабилен тумор. Се вршат биохемиски и имунолошки испитувања. Се прави нативна урографија, интравенска урографија при кои што јасно се открива туморот. Во испитувањето важна е и ехотомографијата, а уште повеќе внимание се обрнува на компјутеризираната томографија (КТ), со која се презентираат сите органи во абдоменот, се верифицира примарниот тумор и се визуелизираат метастазите. За откривање на метастази во белите дробови и коските се користи рендгенографија.

ПАТОЛОГИЈА

Во зависност од тоа дали произлегуваат од епителот на бубрежниот епител или од епителот на пиелонот и уретерот, туморите на бубрегот имаат различен макроскопски вид. Карциномите на бубрежниот паренхим се во форма на јазел со дијаметар до 10 см. Долго време се ограничени и капсулирани. Тие растат кон медуларниот дел и легенчето, кон бубрежната капсула, а може да се шират и да ја зафатат бубрежната вена. Повремено директно продираат во периреналното масно ткиво и во надбубрежната жлезда. Туморите на бубрегот и уретерот може да се во вид на јазел и папиломатозна форма. Хистолошката слика на бубрежниот карцином е различна. Тие се најчесто transitional cell - карциноми од градус 1 до 4. Планоцелуларниот карцином се јавува најчесто после леукоплакија. За потребите на клиничката практика малигните тумори на бубрегот се делат во три степени. Во првиот степен се вклучуваат диференцираните карциноми кои имаат светла протоплазма, поради натрупување на гликогени липиди, и се нарекуваат хипернефром. Во вториот степен спаѓаат недиференцираните карциноми кои се карактеризираат со грануларен карактер на клетката, при што атипизмот, е особено изразен. Во третиот степен на малигнитет не само што е изразен атипизмот туку и жлездестата градба се губи и туморот добива саркоматозен изглед. Од саркомите на бубрегот најчести се фибросарком и леомиосарком.

Бубрежниот карцином се одликува со висок растечки потенцијал. Тој метастазира по лимfen и хемоген пат. По лимfen пат се засегнати, обично, парааорталните и лумбалните лимфни јазли. Метастазирањето по крвен пат е често и, речиси, исто како и при меланомот и при тумори на белите дробови - не се раководи од никакви закономерности и не може да се прогнозира. Инфильтрирањето во бубрежната вена овозможува метастазирање во црниот дроб, белите дробови, коските и мозокот.

Понекогаш се забележуваат и најнеобични метастазирања во усната шуплина, ларинксот, срцето и другите органи.

Карциномите на уретерот и пиелонот (транситионал цел, планоцелуларен) метастазираат по лимфен пат, а поретко - хематогено. Кај 20-30% од пациентите прво се јавува далечно метастазирање, а потоа се открива примарното жариште.

Клинички класификацији - Најчесто се применува TNM - класификацијата.

To - не е докажан примарен тумор;

T1 - мал тумор;

T2 - голем тумор со деформација или зголемување на бубрегот;

T3-тумор распространет во периреналното масно ткиво или бубрежните садови;

T4 - инфильтрирање во соседните органи или абдоминалниот сид;

No - нема лимфни јазли;

N1 - единични хомолатерални лимфни јазли;

N2 - контраплатерални или билатерални лимфни јазли;

N3 - фиксирали регионални лимфни јазли;

N4 - вонрегионални лимфни метастази;

Mo - нема далечни метастази;

M1 - има далечни метастази;

Mx - непознати далечни метастази.

ТЕРАПИЈА

Хирушка терапија. - Денес се уште основна метода на лекување кај малигните тумори на бубрегот е радикалната нефректомија со лимфаденектомија, бидејќи овие тумори спаѓаат во групата на резистентни тумори на зрачење и цитостатска терапија.

Индикации за радикална нефректомија се следните:

Секој тумор на бубрегот мора да биде опериран, без разлика на стадиумот и градусот.

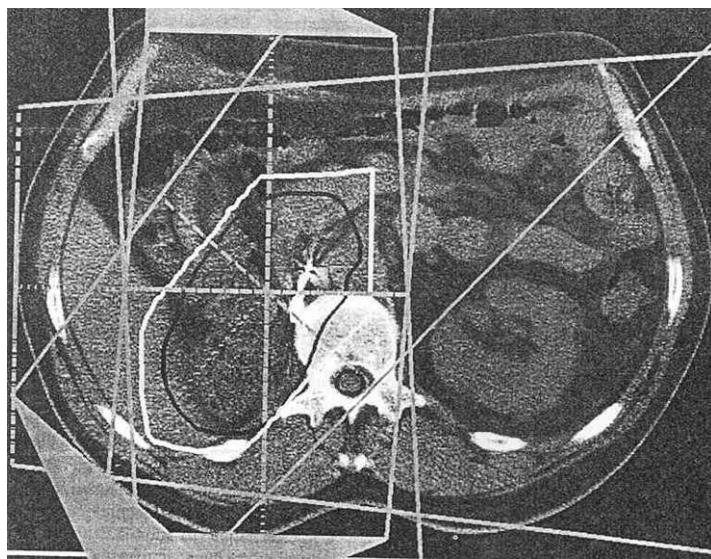
Секој бубрежен тумор е технички операбилен.

Единствена контраиндикација за операција е општата состојба на болниот, односно акутна срцева болест.

Во последните години при рак на бубрегот се применува емболизација на бубрежната артерија. Таа се користи за контрола на крвавењето како предоперативна и палијативна емболизација на туморот.

При предоперативна емболизација се воведува емболус во бубрежната артерија и се сопира притисокот на крвта. На таков начин се овозможува полесно отстранување на бубрегот. Овој зафат служи за спречување на дисеминација на туморот. Кај болни со обилна хематурија, иноперабилен тумор и болни со далечни метастази се прави палијативна емболизација која, во комбинација со хемотерапија и хормонотерапија, го намалува туморот, го девитализира, ја намалува хематуријата и болките, а кај извесен процент болни може да настане и спонтана регресија на метастазите. Кај болни со обилна хематурија, која го загрозува животот на пациентот, емболизацијата е единствено средство за сопирање на крвавењето.

Радиотерапија. - Радиорезистентноста на бубрежниот карцином ја прави уретеронефректомијата метода на избор при овие тумори. Болни лекувани само со операција, имаат петгодишно преживување од 20-25%. Кај нив многу брзо се јавуваат локални рецидиви, а кај 60% од болните се јавуваат далечни метастази во првите 14-16 месеци после нефректомијата. Поради тоа, радикалната нефректомија и постоперативното зрачење ги подобруваат резултатите од пет - годишното преживување од 40-50%, но тоа, сепак, зависи од стадиумот и кога е применета радиотерапијата. Таа може да се користи како предоперативна и постоперативна метода. Предоперативното зрачење со доза од 13 Gy во две сеанси па до 30-40 Gy во 15-20, сеанси има за цел да ги озрачи туморните клетки, да ги фиброзира крвните садови и со тоа да го олесни хируршкиот зафат. Но денес со воведувањето на предоперативна емболизација, зрачењето нема



Слика 1. КТ-базиран џлан за џрејман со користење на комбинација од 4 полиња (предно, задно, десно-латерално и десно-задно).

практично значење. Многубројните рандомизирани студии, меѓу нив и на Finney, и постоперативното зрачење не го фаворизираат, бидејќи овие студии го покажале неговото минимално покачување на петгодишното прживување кај овие тумори. Денес се смета дека индикација за зрачење е продор на туморот во периреналното масно ткиво, односно ширење на туморот надвор од бубрежната фасција, како и присуство на метастази во регионалните лимфни јазли. При планирањето на постоперативното зрачење треба во полето да бидат опфатени и парааорталните лимфни јазли до бифуркацијата на аортата, како и пределот на отстранетиот бубрег. Најдобра техника на зрачење е комбинација со 4-6 полиња, дозата на зрачење е 45-55Gy во 20-30 сеанси, а зрачењето треба да биде со високо енергетско зрачење.

Кај иноперабилни тумори, без далечни метастази, како и кај иноперабилни тумори, поради други болести, може да се примени и радикално зрачење. Иноперабилни тумори на бубрегот со далечни метастази следени со хематурија и болки, се индикација за краткотрајно палијативно зрачење и емболизација на туморот. Дозата на зрачење е 20-35Gy во 10-12 сеанси, а може да се очекува престанок на крвавењето и ублажување на болката. Заедно со зрачната терапија, кај болниот треба да се примени и хормонска и цитостатска терапија. Посебен тераписки проблем претставува лекување на малигнен тумор на бубрег, ако болниот има само еден бубрег, и на него постои верификација на бубрежен карцином. Во таков случај, нефректомијата е неизводлива, па се применува зрачење на дел од бубрегот каде што е локализиран туморот, при што дозата на зрачење треба да биде радикална. Метастазите по коските кај болни со тумор на бубрег даваат јаки болки кои со зрачење кај 70% од болните се губат, па поради тоа зрачењето се применува во палијативни цели.

Хемиотерапија. - Исключителната резистентност на карциномот на бубрегот на денес познатата хемиотерапија продолжува да перзистира како проблем во лекувањето на овие тумори. Испитувани се многу хемиотерапевтици, но Vinblastyn се смета најделовторен. За жал, и со него се постигнуваат 20% објективни ремисии, а миелосупресијата и неуротоксичноста се основни несакани ефекти од неговата примена. Вршени се повеќе рандомизирани студии со комбинација на повеќе цитостатици, но тие не се покажаа поделовторни од примената само на Vinblastyn. Комбинацијата Vinblastyn+CCNU даваат само 13% објективни одговори. Со комбинацијата Metotrexate, Vinblastyn и Bleomycin - Levi и соработниците постигнуваат 36% објективни одговори. Поради слабиот успех на хемиотерапијата во лекувањето на манифестната болест, адjuвантната хемиотерапија не е индицирана кај бубрежниот карцином после радикалната нефректомија.

Хормонотерапија. - Претставува ново откритие при лекувањето на овие тумори, Matthews, Kirkman и Bacon во 1947 година откриле дека прогестеронот, тестостеронот, деоксикортикостеронацетатот истовремено со диетилстилбестрол го спречуваат појавувањето на тумор на бубрег кај стаорци. Исто така, почестата регресија на овој тумор кај мажите во однос на жените (80:20%) укажува на хормонската зависност на овие тумори. Потикнат од овие податоци Bloom ја воведува хормонската терапија кај болни со метастатски аденокарцином на бубрегот. Со медоксипрогестерон - ацетат тој постигнува 16% објективни одговори кај 80 болни лекувани од 1959-69 година. Подобри резултати се постигнуваат кај мажите (21% објективни одговори) отколку кај жените (8%). Bloom тестостеронот го применува во случаи кај кои немало одговор од медоксипрогестерон - ацетат. Одредувањето на хормонските рецептори во туморското ткиво не дало до сега очекувани резултати. Torti и соработниците во 1981 година применуваат 1 g интрамускуларно медоксипрогестерон - ацетат еднаш неделно и после шест недели добиваат одговор од оваа терапија. Ремисиите се краткотрајни, но понекогаш траат и две до три години. Од особена важност е да се нагласи дека после примената на хормонотерапијата, ретко се случува болеста да прогредира. Примената на адјувантна хормонотерапија Bracci и соработниците не ја оправдуваат, бидејќи болните кои после радикалната нефректомија добивале медоксипрогестерон - ацетат и тие што не го примале нема разлика во преживувањето. Во својата ретроспективна студија Bono и сор. не наоѓаат оправдување за адјувантна хормонска терапија и денес таа не е индицирана после радикална нефректомија. Постои можност, со одредување на хормонските рецептори, селектирање на болните кај кои би се применувала оваа терапија.

Имунотерапија. - Правени се многу експериментални клинички набљудувања кои покажуваат дека карциномот на бубрегот поседува асоциирани антигени. Фактот дека после нефректомија доаѓа до регресија или исчезнување на метастазите на белите дробови укажува на улогата на имунолошките фактори во уништување на туморот. Денес се користи специфична и неспецифична имунотерапија. Вакцината БСЖ се користи како неспецифична имуна терапија. Во последните години при бубрежниот карцином се користат многу специфични средства во имунотерапијата и тоа најмногу интерферонот. Прво се користеше леукоцит - интерферон (IFN), а подоцна се докажани подобри резултати со интерферон - алфа и бета. Во колаборативна студија на Американското канцеролошко друштво, според известувањата на Kirkwood и сор.; хуманиот леукоцитин алфа-интерферон се постигнуваат 10% објективни одговори кај 30 болни со метастатски аденокарцином на бубрег, а Dekernion и сор. со истиот интерферон постигнуваат 16%.

Со примена на интерферонот ремисиите се краткотрајни, а може да почнат и после четири месеци од лекувањето. Високата температура, заморот и малаксаноста се токсичните последици од терапијата. Уште не е потполно разјаснет механизмот на противтуморското дејство на интерферонот, а се смета дека дејствува директно цитотоксично или преку лимфоцитите и макрофагите. Направени се обиди за лекување со хуман алфа - интерферон и Vinblastine, и не се добиени очекувани резултати. Постигнати се само 13% објективни одговори. Утврдено е дека со оваа комбинација интерферонот го зголемува процентот на миелотоксичноста и неуротоксичноста предизвикана од Vinblastine. Денес во повеќе центри во светот се користи интерлеукин 2 и со него се добиваат 20% објективни ремисии. Тој има предност кај болни со срцеви и пулмонални хронични болести, бидејќи е помалку токсичен од интерферонот.

Со сигурност може да се каже дека напреднатиот аденокарцином на бубрег претставува тежок проблем во онкологијата, па поради тоа потребен е индивидуален пристап во лекувањето на овие болни.

Следење на болните. По завршениот третман, независно од стадиумот, пациентите се контролираат редовно на секои два месеца. Се вршат лабораториски испитувања на крвта, интравенска урографија, ЕХО и КТ. При појава на рецидив и метастази, се применува соодветна радио и хемиотерапија, во зависност од метастатскиот процес.

ПРОГНОЗА

Пациентите со тумор на бубрег, бубрежна карлица и уретер имаат лоша прогноза. Тие во стадиум T1N0M0 имаат петгодишно преживување од 65%, додека T2N0M0 преживувањето изнесува од 55-65%. Во стадиум T3N2M0, кога се зафатени лимфните јазли, двегодишно преживување е 10-20%, а петгодишно преживување е, речиси, 0%. При стадиум T4N3M1 преживувањето се брои во месеци, а болните ретко доживуваат една година.

ЛИТЕРАТУРА

1. C.A. Perez and L.W. Beady Principles and Practice of Radiation Oncology Third edition, Chapter 56 Kidney, renal pelvis and urether; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
2. Cancer: Principles and practice of Oncology, Fifth edition; edit by Vincent T. DeVita Jr.MD, Samuel Hellman MD, Steven A. Rosenberg, MD.PhD; Chapter 33:Cancer of the genito-urinary system Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
3. Clinical Oncology; Geoffrey R.Weiss MD PhD, Section 21, 1993.
4. Cozad SC: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: Patters of failure. Urology 46: 796, 1995.
5. Nissenkorn I, Bernheim J: Multicentricity in renal cell carcinoma, J Urol 153: 620, 1995.
6. Novak R. i suradnici: Odabrana poglavlja iz urologije. Zagreb 543-584, 1987.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МОЧНИОТ МЕУР

Карциномите на мочниот меур претставуваат болест која може да се групира во три категории: површен, инвазивен и метастатски. Секоја од овие групи има свое клиничко однесување, третман и прогноза.

Малигните тумори на мочниот меур особено се чести во: Јужна Африка, Англија, Велс, Шведска, Данска, а релативно ретки: во Ирска, Шведска, Јапонија и Египет. Овие тумори може да се јават во сите возрасти, па дури и во детството. После четириесет години, тие стануваат почести, а максимална зачестеност се постигнува во втората половина на шестата и седмата деценија на животот.

Заболувањето се дијагностицира кај мажите, после 47-та година, - во 95% од случаите, а кај жените после 65-та година од животот. Според Holgner, Tayler и Петковиќ 80% од болните се постари од 60 години, а според Luud - заболувањето најчесто се јавува по 65 години.

Односот помеѓу мажи и жени е 3:1 во корист на мажите. Исто така, овие заболувања почести се кај градското одколку кај селското население. Објаснувањето се бара во честотата и интензитетот на контактите меѓу луѓето и канцерогените супстанци од околната, а јасно е дека таквите контакти се поизразени во градските средини. Канцерогените материји се смета дека се екскретираат преку урината и директно дејствуваат на мукозата на уроепителот. Латентниот период од атакот до појава на туморот се смета дека изнесува 18 години, а според некои автори и 40 години.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Постојат повеќе ризик - фактори за настанување на овој канцер. Работниците во хемиската индустрија 30 пати имаат повеќе изгледи да добијат канцер на мочниот меур. Најчеста хемиска материја која може да предизвика канцер на меурот е анилинот и неговите продукти на распаѓање.

Во 1985 год. Rehn забележал дека работниците во индустријата за бои имаат поголем процент на карцином на мочниот меур од останатата популација и оттогаш се откриени 4 хемиски индустриски канцерогени материји: 4 amyno-diphenyl naphtylamin, beta-naphtylamin, benyidin и 4 nitrodiphenyl, но се смета дека ароматските амини може да се создадат по природен пат во човечкиот организам и да предизвикаат канцер на мочниот меур. Така во хуманата урина е идентифициран 3 orto-aminofenol кој го има во многу поголема концентрација кај болни со карцином на меурот.

Денес се смета дека 2600 хемиски материји имаат канцерогено дејство, меѓу нив и многу лекови и тоа: сахарин, цикламати, кофеин, фенеџетин, трипофен (откриен во воздухот на индустриските центри и во чадот на цигарите). Забележана е висока фреквенција на карциноми на мочниот меур кај луѓе кои пушат повеќе од 25 цигари дневно. Врската меѓу пушчењето и овој канцер не е јасна, иако во димот на цигарите има мали количини на β -нафтиламин, додека во урината на пушачите зголемена е и концентрација на некои метаболити на триптофанот.

Се смета дека канцерогените материји достигнуват во мочниот меур уриногено и хематогено. Овие тумори се јавуваат најчесто на вратот и тригонумот и се резултат на контактот на лигавиците со урината. Дека канцерогените материји достигнуваат и хематогено, покажува фактот дека овие тумори се најчести во тригонумот каде што васкуларизацијата е најбогата. Туморите на мочниот меур најчесто се јавуваат кај вработените во индустријата за бои, катран, каучук, бензин, смола, гас. Поретко во текстилната и крзнарската индустрија и кај некои професии: молери, машински работници, па дури и кај артисти, поради интензивна употреба на шминката.

Вирусната теорија за этиологијата на туморите на мочниот меур постои повеќе од 70 години, но со сигурност не е докажана. Како ризик - фактор на овие тумори се сметаат и хроничните иритации и инфламации на уринарниот преоден епител како можен стимулус за негово менување (гландуларен циститис и леукоплакија). Калкулозата на пиелонот може да се комплицира со појава на карцином. Шизостозомијазата во мочниот меур или уретерот, каде што јајцата на паразитот дејствуваат механички и хемиски врз преодниот епител, доведува до пролиферација. Болните со ендемска нефропатија добиваат тумор на мочниот меур многу почесто од другите луѓе. Ова се однесува на тумори во пиелонот и уретрите, кои се за 40% почести, отколу оние во мочниот меур.

Постојат и имунолошки аспекти за појавата на туморите на мочниот меур. Се смета дека постојат вродени, ендогени - индивидуални карактеристики на домаќинот, судбоносни за настанување на овие тумори. Според најновите испитувања, се работи за генетски одредена особина која се крие во неговите наследни фактори, крвните групи, карактеристики на клеточните мембрани и на антигениот систем. Веќе подолго време се знае дека карциномската алтерација е клеточен проблем, а од, речиси, дека тој претставува дефект во генетскиот материјал, кој се пренесува наследно од една клеточна генерација на друга. Секој тумор има свој специфичен антиген. Антигените на туморот може да се појават спонтано, после случајни мутации и преуређување на гените или, пак, да бидат индуцирани со различни хемиски, физички и вирусни карциногени.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Манифестијата на туморите на мочниот меур долго време е олигосимптоматска. Во почетокот болеста е без симптоми (асимптоматска фаза). Болните чувствуваат неопределен дисконфорт во пределот на мочниот меур, што често личи на неуротска манифестија. Оваа состојба е доволна причина за цистоскопски преглед и никако не смее да се потцени. Нешто подоцна се јавува хематурија и таа е главен симптом кој се јавува кај две третини од болните, односно 68%. Хематуријата кај овие карциноми има свои карактеристики. Таа е тотална, присутна за време на целото мокрење, видлива е за голо око, се појавува одеднаш неочекувано, не е провоцирана со физички напор или замор. Хематуријата може да биде и прв симптом на заболувањето, но многу почесто се јавува во подоцните фази. Крвавењето се должи на отворање на крвните садови при растегање на туморот и зависи од васкуларизацијата на туморот. Урината во текот на целото мокрење најчесто е дифузно и рамномерно крвава во тек на целото мокрење (тотална хематурија) која се јавува кај 68-90,5% од болните. Многу поретко крвавењето може да се појави или да се интензивира при крајот на мокрењето. Ваква терминална хематурија е многу ретка (9,5%). Најчесто безболна терминална хематурија е знак за папиларен тумор локализиран на вратот на мочниот меур. Крвавењето може да се повторува често, а во напреднатите фази на заболувањето, може да биде дури и постојано. Се случува - хематуријата да се појави, а потоа да следува, мирен безхематуричен период, недели, месеци па дури и години. Хематуријата што трае кратко и долго време не се повторува и не треба да биде повод за успокојување. Секогаш треба да се знае дека хематуријата која е безболна, тотална и непредизвикана, е малигна. Болниот е вчудовиден кога нечувствувајќи никакви тегоби забележува дека мокри чиста крв.

Во почетокот на заболувањето, особено кај папиларните тумори нема болка, но ако заболувањето трае подолго, претежно кај инвазивните тумори со хематуријата - следува и болката. Болниот чувствува болки во пределот на мочниот меур, зад симфизата.

Како трет значаен симптом кај болните со тумор на мочниот меур се дизуричните тегоби кои се манифестираат во облик на чести и болни мокрења. Овие симптоми се јавуваат во околу 25% од болните и се знак за голем инвазивен тумор или carcinoma in situ, а понекогаш и кај мал папиларен карцином на вратот на мочниот меур. Подоцна се јавуваат и симптоми и од метастазите, но тие се поретки, бидејќи во периодот кога се открива туморот на мочниот меур, тој е локализиран на самиот тумор во 70%, а само кај 7% од болните, со откривање на туморот, се присутни и далечни метастази. При инфильтрација на уретрите од туморот, доаѓа до застој во мокрењето и болка, а ако се надоврзе инфекцијата, се развива

и пиелонефрит кој е придружен со температура. Кога туморот е околу тригонум, може да ги инфильтрира и двата уретра и да се развие бубрежна инсуфициенција. Карактеристична особина на канцерот на мочниот меур е дека се развива бавно, и долго време е присутен во сидот на мочниот меур.

ДИЈАГНОЗА

Есенцијален проблем во откривање на туморите на мочниот меур е благовременото дијагностицирање. Лекарот од примарна здравствена заштита, според симптомите на болниот треба да се посомнева дека се работи за тумор и болниот навреме да се упати кај уролог.

За дијагностицирање на туморите на мочниот меур се користат основни и дополнителни методи. Основни дијагностички методи се: цистоскопија, интравенска урографија, ендоскопска биопсија и бимануелна палпација на мочниот меур. Најдоставна, најсигурна и најбрза метода за нивно сигурно дијагностицирање е цистоскопијата. Таа е основна метода за дијагностицирање на сите заболувања што се манифестираат со хематурија. Со цистоскопија се утврдува: локализација на туморот, величината, број, површина и ширина на базата на туморот. Со цистоскопијата неинвазивните карциноми со сигурност се дијагностицираат во 98,5% од случаите, а инвазивните - во 56% од случаите. Со интравенската урографија се открива дефект во полнењето на меурот и целиот уроепител, застој, ако постои инфильтрација во сидот на меурот, функција на бубрезите.

Кај поголем број болни, палпацијата на долното абдомен може да има значење кога карциномот го инфильтрира предниот сид и премине во неговата околината.

Бимануелна палпација се врши под општа анестезија, а многу урологи ја вршат на оперативен стол, односно непосредно после извршената цистоскопија.

Ендоскопската биопсија најмногу помага во класификација на карциномите на меурот. Со неа се утврдува инвазијата на туморот во мускулатурата, градусот, анаплазија на епителот. Дополнителни дијагностички методи се: испитување на крвта и урината, цитолошко испитување на урината, лимфографија, ултрасонографска дијагностика, компјутеризирана томографија, имунодијагностика и др.

Одамна се проучени и се воведени во практиката различни **тестови за крвта** за рано откривање на малигните тумори. Тоа се најчесто различни ферменти и ензими кои се доказ за присуство на тумор. Маркерот СЕА кој е откриен од Gold и Friedam 1960, може да се користи како маркер за откривање на карциномите на преодниот епител на мочниот меур.

Од **исследувањето на урината**, освен докажување на еритроцитите и туморските клетки, сите други параметри имаат само ориентациона важност.

Цитолошкото испитување на урината е воведено од Sanders во 1864 год., кога описан туморски клетки во уринарниот седимент и оттогаш се поставени основи на цитолошкото истражување. Цитолошкото испитување на урината е значајно кога цистоскопијата е невозможна, а цистографијата нејасна, а и во постоперативниот тек.

Од **рентгенските испитувања** добри резултати дава цистографијата, особено кај папиларните тумори, меѓутоа инфильтративните тумори не секогаш добро се прикажуваат. Од интерес за поставување на дијагноза за карцином на мочниот меур се и пелвичната артериографија, флебографијата и ехографијата. Со откривањето на компјутеризираната томографија овие методи не се доволно корисни. Компјутеризираната томографија е воведена во 1972 год. и е најдобра неинвазивна метода. Таа не само што ги прикажува особините на туморот, туку дава и податоци за состојбата на лимфните јазли, за далечните метастази, како и екстравезикална инфильтрација на туморот.

ПАТОЛОГИЈА

Туморите на мочниот меур може да се развијат од ткивата што учествуваат во неговите структури и тие се примарни, или оние што настануваат од околните структури, а потоа достасуваат во него - секундарни.

Кога се зборува за туморите на мочниот меур, се мисли на епителни тумори, бидејќи само 1,5% се неепителни. Повеќе од овие тумори се од преодниот епител-**transitional cell carcinoma**, а само 5% - од епителните тумори се **carcinoma planocellulare**. 1,2% од епителните тумори се аденокарциноми за кои се смета дека потекнуваат од ацинусите од вратот на меурот или од остатокот на урахусот на вертексот. Transitional cell carcinoma имаат мултифокален раст. Различни делови од уроепителот може да бидат зафатени симултано или сукцесивно, така што, ако има тумор во мочниот меур, тоа е само локална манифестација на општа болест на уроепителот.

Епителните тумори се делат на:

- 1) папиларен неинвазивен;
- 2) папиларен инвазивен;
- 3) солиден инвазивен.

Неепителни тумори се: фиброми, фибромиоми, хемангиоми, леомиоми, рабдомиоми, неурофиброми, ератоми и саркоми.

Секундарни тумори потекнуваат од ректумот, простата и од утерусот.

КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА

Сите соврмени системни класификацији на туморите на мочниот меур се базираат на поврзаност на длабините на пенетрација со петгодишно преживување. Досега сè уште нема универзална класификацијата за туморите на мочниот меур. Најчесто се користи класификација на Jewett-Stroug. Наједноставна и најчесто употребувана класификација е делење на заболувањето на 4 стадиуми:

- I. стадиум-туморот ја зафаќа само супмукозата;
- II. стадиум-туморт го инфильтрира мускулниот слој;
- III. стадиум-туморот го инфильтрира целиот сид на мочниот меур и перивезикуларните ткива;
- IV. стадиум-туморот ги инфильтрира соседните органи и има далечни метастази.

TNM - класификација која што ја предложи UICC, има намера да создаде единствена меѓународна класификација која благодарение на заедничката терминологија би овозможила користна споредба на разулатите и единствено средување на големите материјали

Споредба на TNM - класификација на стадиуми на болеста според Jewet и Strong односно Marshall

TNM	O	A	B ₁	B ₂	C	D ₁	D ₂
T _a	Езофитичен тумор-папилом (неинвазишен)						
T _{is}	Преинвазишен карцином (Ca in situ)						
T ₁	Туморот не ја пробил ламина прпорија						
T ₂	Туморот ја зафаќа површинската мускулатура						
T ₃	Туморот ја инфильтрира длабоката мускулатура или се пробива низ сидот на мочниот меур						
T ₄	Тумор фиксиран за околина или се шири во околните органи						
N ₁	Со туморот е зафатен еден хомолатерален лимфен јазел						
N ₂	Со туморот се зафатени поголем број регионални лимфни јазли						
N ₃	Со туморот се зафатени лимфни јазли фиксирали на сидот од карлицата						
N ₄	Со туморот се зафатени ингвинални, илијакални (do art.iliacalis communis) или парараортални лимфни јазли						
M ₁	Докажани далечни метастази						

ТЕРАПИЈА

Традиционалните методи за лекување на туморите на мочниот меур се: хирургијата, радиотеарапијата, хемотерапијата и во последно време имунотерапијата. Во принцип, најдобри резултатити се добиваат кога заболувањето се дијагностицира многу рано и веднаш се спроведува најадекватана метода на лекување.

ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

ЕНДОСКОПСКИ ХИРУРШКИ МЕТОДИ

Основна карактеристика на овие хируршки методи е што се изведуваат со помош на инструменти кои се вовлекуваат во мочниот меур низ уретрата, без да се прави класичен оперативен рез и меурот хируршки да се отвори. Стандардна ендоскопска хирургија опфаќа електроресекција, ексцизија, „ладна“ резекција и елекрокоагулација (TUR). Трансуретралната ресекција е поефикасна, посигурна и порадикална метода за лекување на туморите на мочниот меур со примена на електрична енергија. Оваа метода е добра терапија на површни тумори (т.е. Tis T1). Трансуретралната ресекција има палијативна улога кај иноперабилните тумори; редукција на големите тумори кои сметаат на микцијата, отстранување на некротичните маси и контрола на крвавењето. Таа, исто така може да се користи во дијагностички и терапевтски цели. Во дијагностички цели служи за земање материјали за хистолошки преглед, а кај инфильтративни тумори служи и за прецизно класифицирање на туморите.

Со TUR може да се отстрани и длабоко инфильтративен тумор, но ако дојде до рецидив, веќе е доцна за било каква друга радикална интервенција, па затоа за длабоко инвазивен тумор оваа метода треба да се избегнува и, всушност, тоа се недостатоците на лекување со оваа метода.

Предностите на трасуретралната ресекција се лесно поднесување од страна на болниот, како и лесен постоперативен период и сочувување на функцијата на мочниот меур.

Трансвезикална ресекција (*ablatio*) на туморите на мочниот меур

Оваа оперативна метода, за лекување на малигните тумори на мочниот меур се изведува по трансвезикален пат, после хируршко отворање на мочниот меур. Оваа метода денес многу малку се користи. Индикацијата за изведување на оваа метода биле површни неинфильтративни тумори, кои ја зафаќале само мукозата и супмукозата на меурот. Предноста на оваа метода е што болните лесно ја поднесуваат и се запазува функција на мочниот меур.

Најголеми недостатоци се: можност за чести рецидиви, интра-оперативно имплементирање на малигни клетки во мочниот меур, неговата околина и во оперативната рана. Најлошата страна на оваа метода е што после појавата на рецидивите не може да се планира и да се изведува другата порадикална метода.

ПАРЦИЈАЛНА (СЕГМЕНТАЛНА) РЕСЕКЦИЈА НА МОЧНИОТ МЕУР

Парцијалната ресекција на мочниот меур, како метода за лекување на карциномот на мочниот меур, се состои во отстранување на карциномот заедно со дел од мочниот меур во целата негова дебелина, со сочувување на дел од меурот за да обезбеди доволно нормално мокрење. Индикација за оваа операција денес е ретка, поради тоа што туморите на мочниот меур имаат мултицентричен раст и често рецидивираат. Се смета дека при правилно поставена индикација за оваа интервенција, петгодишното преживување е 40,5% - кај T₂ и 19% - кај T₃.

ТОТАЛНА РАДИКАЛНА ЦИСТЕКТОМИЈА

Основни карактеристики на оваа метода е што при операција, заедно со туморот се отстранува и целиот мочен меур.

Се дели на обична тотална цистектомија (cystectomy simplex), радикална цистектомија (cystectomy radicalis) и цистектомија од нужда (salvage cystectomy).

A. ЕДНОСТАВНА ЦИСТЕКТОМИЈА (CYSTECTOMIA SIMPLEX)

Оваа метода претставува екстрипација на меурот и паравезикалното масно ткиво. Се применува кај неинвазивен тумор кој има мултипен раст, или поради чести рецидиви, па ендоскопската хирургија не е веќе делотворна. Кај инвазивни тумори денес се користи радикална цистектомија. Cystectomy simplex кај површни тумори 5 - год. преживување е 60-80%, а кај T₂ и T₃, 5 - годишно преживување е 18-29%.

B. РАДИКАЛНА ЦИСТЕКТОМИЈА (CYSTECTOMIA RADICALIS)

Претставува трансперитонеална "en bloc", екстрипација на меурот, простатата и везикулите заедно со лимфните јазли на карлицата. Кај жените таа операција опфаќа и екстрипација на утерусот и аднексите. Во принцип оваа операција се применува кај сите тумори чии малигни клетки веќе навлегле во мускулниот слој на меурот, а не пенетрирале во околината, и тоа кај болни чија возраст и општа состојба овозможува успешно изведување на оваа голема и мутланта операција.

Ако се зафатени илијакалните лимфни јазли, шансите за излекување се минимални. Болните со радикална цистектомија при T3 имаат

петгодишното преживување од 24-41%, а со cystectomy simplex, - 15-25% кај инвазивен карцином.

В. ЦИСТЕКТОМИЈА ОД ПОТРЕБА (SALVAGE CYSTECTOMIA)

Оваа метода се применува кај болни претходно повеќе пати лекувани со повеќе различни методи (ендоскопски, ресекција, ирадијација) што довело до деформитети и намалување на мочниот меур, кој останал со мал капацитет. Овие пациенти имаат тешки дизурични тегоби и чести крварења.

РАДИОТЕРАПИЈА

Туморите на мочниот меур спаѓаат во тумори кои се послабо осетливи на зрачење; радиотерапијата како радикална метода се користи повеќе од 40 години. Кој вид радиотерапија ќе се употреби, зависи од хистолошката класификација, стадиумот на болеста, степенот на диференцијација и величината на туморот.

Цистектомијата низа години била единствена призната радикална метода во лекувањето на ракот на мочниот меур, иако резултатите не биле нездоволителни. Со тек на времето станало јасно дека во лекувањето на овие тумори треба да се применат и други методи, односно тераписки комбинации. Една од нив е цистектомијата со предоперативно зрачење.

ПРЕДОПЕРАТИВНОТО ЗРАЧЕЊЕ

Предоперативното зрачење се врши на целата мала карлица или само на мочниот меур. Дозата на зрачење е 20 Gy, во 5 сеанси или 40 Gy, во 20 сеанси (4 недели). Зрачењето до 20 Gy се спроведува со 2 спротивни полиња, а зрачењето со поголеми дози 40 Gy - со повеќе полиња. Ако пациентот прими 20 Gy, цистектомијата се прави веднаш, а ако прими 40 - и после најдоцна 1 недела. Предоперативното зрачење кај почетниот стадиум не го зголемува процентот на петгодишното преживување, за разлика од напреднатите стадиуми каде што тоа видно е подобрено.

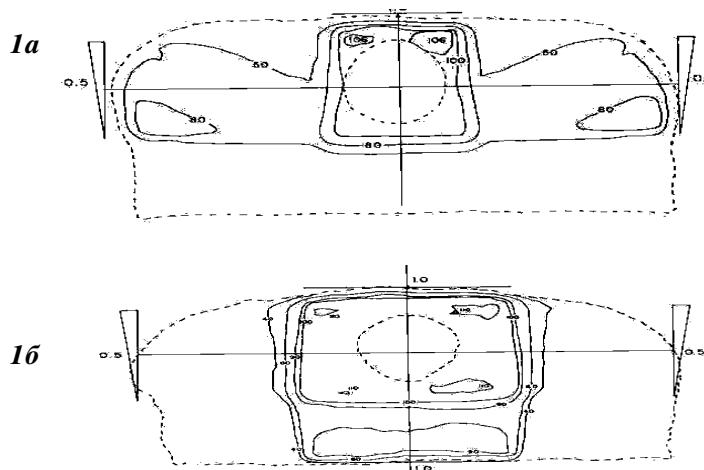
РАДИКАЛНО ЗРАЧЕЊЕ

Цистектомијата, со или без предоперативно зрачење, е метода која носи со себе и одредени психолошки последици. Поради тоа, радикалното зрачење, со приближно еднакво петгодишно преживување, како при цистектомијата со или без предоперативно зрачење, многу болни го прифаќаат како алтернатива. При радикално зрачење не само што е сочувана функцијата на меурот, туку е сочувана и потенцијта, што е особено важно кај млади болни и не треба да се занемари.

Радикалното зрачење се применува во T_2 и T_3 , а во последните години - и во T_1 . Пред одлуката за прмена на радикалното зрачење, се прави КТ и, ако се зафатени лимфните јазли, не се даваат радикални дози, туку терапијата се комбинира со цитостатици и зрачење.

Озрачувањето со радикални дози може да се применува на 2 начина: или вкупната доза се аплицира со мегаволтажен апарат (акцелератор, кобалт) или после доза од 40 Gy во подрачје на тумортот, ако не е поголем од 5 см, инплантирање во самиот тумор радиоактивен изотоп (радиум, иридиум Ir^{192} , злато Au^{198} и J^{125}). На ваков начин туморот прима уште додатна доза од 30-40 Gy и се постигнуваат многу добри резултати, но оваа метода поради тешката изведба не се применува рутински.

За примената на радикалното зрачење треба да има негативен лимфографски наод, хистолошки високо диференциран тумор во стадиум T_{1-3} и големина на тумор под 5 см. Дозата на зрачење, за да може да биде радикална, треба да биде до 76 Gy, а за да не се оштети околното ткиво, треба да се применуваат мали полиња 7X7 до 9X9, а повеќе на број од 4-6 полиња. (слика 1а и 1б).



Слика 1а и 1б. Изодеозен распоред при зрачење на тумори на мочен меур

Со големи полиња се зрачи при напреднати стадиуми и при ниско диференциран тумор. Зрачењето се спроведува со 2 или 4 спротивни полиња и дозата изнсува до 60 Gy. Многу често има компликации при зрачење со големи полиња, дијареи, проктитис, циститис, па зрачењето мора често пати да се прекине. Зрачењето може да се спроведе и во комбинации на мали и големи полиња. Во тој случај малата карлица се зрачи со поле 15X15 со 2 спротивни полиња, со доза од 40 Gy, а потоа - само мочниот меур со 2 мали спротивни полиња до 60 Gy.

Кај болните кај кои после радикаланото зрачење има резидуален тумор или, пак, дојде до појава на рецидив, сепак, треба да се примени цистектомија.

Помеѓу зрачењето и цистектомијата треба да помине 10-12 месеци. Откривањето на рецидивот најдобро се врши со цистоскопски преглед.

ПОСТОПЕРАТИВНО ЗРАЧЕЊЕ

Се додека почетните стадиуми на карциномот на мочниот меур се решаваат со парцијална цистектомија, постоперативното зрачење често се применуваше. Денес овој вид лекување многу ретко се користи, па поради тоа и индикациите за постоперативно зрачење се споредни.

ПАЛИЈАТИВНО ЗРАЧЕЊЕ

Кај болните со рак на мочниот меур во стадиум T4, како и кај болни со опсежна хематурија, се применува палијативно зрачење кое може да има хемостатско и аналгетско значење. Терапијата се спроведува со 2 спротивни полиња со вкупна туморска доза од 50-60 Gy. Исто така палијативното зрачење се спроведува на коскени метастази каде што има големо аналгетско значење и треба да се применува со цитостаска терапија. Истото важи и при метастази во црниот дроб, абдоменот и мозокот.

ХЕМИОТЕРАПИЈА

Примената на хемиотерапијата кај малигните тумори на мочниот меур зависи од тоа дали малигниот процес е сместен површно, дали станал инвазивен или веќе метастазиран. Таа најчесто се користи кај површни тумори (T0, T1,Tis) ограничени на мукозата и супмукозата, затоа и кај нив се спроведува интравезикарна хемиотерапија. Таа најчесто е профилактичка, адјувантна хемиотерапија. Интравезикалната хемиотерапија е воведена уште во 1960, а првите обиди ги направил Semple со профилин 76, а после една година Jones и Swinney со Tiotera постигнале добри ремисии. Начините на спроведување на интравезикалната хемиотерапија се различни, но најчесто инсталацијата се прави еднаш неделно првиот месец, а потоа еднаш месечно во текот на една година. Лекот обично 60 минути е во контакт со слузницата на мочниот меур. Лекот преку катетер се внесува во празниот мочен меур. Болниот треба да зема многу малку течности 12 саати пред инсталирање на лекот за да не се намали неговата концентрација со диурезата. Многу автори сметаат дека болниот треба да ја менува положбата секои 15 минути за да биде целиот меур во контакт со инсталираниот агенс. Искусството со примената на Tiotera се најдолготрајни и најпотполни. Се применуваат во доза од 30-60 mg растворени во 50 ccm дестилирана вода. Негативните особини на лекот се: неговото силно, локално иритирачко дејство врз меурната лига-

вица со циститични тегоби и можни неиздржливи болки. Во последно време сè почесто се употребува Mitomycin C кој дејствува преку инхибирање на ДНА - синтеза. Adriamicin-от се применува во дози од 50 mg, доведува до цистити и малку се ресорбира. Cysplatin дава анафилактички реакции. Ретко се користи doxorubicin, 5-Fluorouracil, Epirubicin, Bleomycin и други.

Инсталацијата на цитостатици се применува при аблативна хемиотерапија која се применува кога ресектоскопот не можел да ги отстрани сите видливи, најчесто папиларни, туморски творби и кога е поставена дијагноза carcinoma *in situ*. Освен извесните разлики во постигнатите ремисии, кај одделни цитостатици постојат и разлики во појава на непожелни компликации. Tiotepa доведува до миелодепресија, адриамицинот до циститис, митомицинот до контактен дерматитис.

Morales и сор. објавуваат добри резултати за лекување карциноми на мочниот меур со инсталација на БСЖ - вакцина. Таа се дава еднаш неделно во текот на шест недели. Денес се смета дека инсталацијата на БСЖ е многу подобра од примена на цитостатици. За да се одржи што подолг интервал на ремисија кај болни што примале аблативна интравезикална хемиотерапија, се применува профилактична хемиотерапија со истиот цитостатик, кој болниот го примал интравезикално. Цитостатикот пациентот го прими еднаш месечно во текот на една до две години.

Интравезикална хемиотерапија на carcinoma *in situ*. – Се применува после направен ТУР, бидејќи овие тумори често рецидивираат. Се применуваат цитостатици и БСЖ - вакцина. Подобри резултати се постигнуваат со БСЖ - вакцина каде што се постигнати totalни ремисии кај 65% од пациентите.

Хемиотерапија кај инвазивни тумори на мочниот меур. - Околу четвртина од болните со карцином на мочниот меур доаѓаат на лекување кога туморот веќе го инфильтрирал мускулниот слој и кај нив најчесто се применува радикална хирургија или радиотерапија и хемотерапија. Хемиотерапијата, главно, се применува за уништување на далечните дисеминации, да ги продолжи ремисиите на заболувањето и да го спречи појавувањето на рецидивите. Таа може да се спроведува со еден лек - како монохемотерапија. Најдобри ремисии се постигнати со Cysplatin - 30%, Metotrexate - 40%, Vinblastine - 16%. Недоволниот успех од примената на еден цитостатик придонесе да се проба употреба на повеќе од нив-полихемиотерапија. Долгогодишната работа во Memorial Sloan Cattering Cancer Center во ЊуЈорк ја создаде најуспешната комбинација M-VAC (Metotrexate + Vinblastine + Adriamycin + Cysplatin) со коишто се постигнуваат потполни ремисии од 50%. Во последно време се применува и интраартеријална регионална артериска хемиотерапија при која хемискиот агенс, најчесто Cysplatin, се аплицира во илијачната артерија

по методата на Селдингер, што се изведува за време на хиурешка интервенција.

Следење на болните. Фактот дека карциномите на мочниот меур често рецидивираат, имаат мултицентричен раст и многу често предизвикуваат воспалителни компликации, укажува дека е неопходно нивното следење. Контролите на болниот ги врши уролог и онколог. При почетните стадиуми најважна метода е цистоскопијата и при сомнение за рецидивност - земање биопсија. Ако хистолошки се докаже дека туморот рецидивирал, а особено ако продрел во мускулатурата на сидот на мочниот меур, треба да се преземе соодветен радикален хиурешки или радикален зрачен третман.

ПРОГНОЗА

Преживувањето на болните со карцином на мочниот меур е во директна врска со времето на дијагностицирањето и стадиумот на болеста. Пациентите со површни и неинвазивни тумори имаат 80-90% петгодишно преживување, додека, пак, пациентите со инвазивен карцином со продор на мускулатурата на сидот на меурот, петгодишното преживување изнесува околу 50%. Пациентите во T3N2M0 може да се очекува да преживеат 20-40% пет години, а тие, пак, во T4N3M1 - да преживеат од 0-32%

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. Бадиев Проф.Др. ; Тумори на мочниот меур 1992.
2. Boiteux J-P, Rozan R, Giraud B, et al: Intestinal iridium 192 therapy for bladder cancer: A multicentric survey J. Urol 139: 181A, 1988.
3. C.A. Perez and L.W. Beady Principles and Practice of Radiation Oncology Third edition, Chapter 57 Bladder ; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
4. Cancer: Principles and practice of Oncology, Fifth edition; edit by Vincent T. DeVita Jr.MD, Samuel Hellman MD, Steven A. Rosenberg, MD.PhD; Chapter 33:Cancer of the genito-urinary system Section 3: Cancer of the bladder Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
5. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK et al: The value of pathologic factors in predicting cancer specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. Cancer 71: 3993-4001, 1993.
6. Novak R. i suradnici: Odabranja poglavljja iz urologije. Zagreb 543-584, 1987.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ПРОСТАТАТА

Карциномот на простатата е индивидуална и непредвидлива болест чиј малигнен потенцијал не може да се предвиди. Овој тумор е застапен со 21% од сите малигни тумори кај мажот. Карциномот на простатата прв е по честота, а втор по смртност од карциномите кај мажот. Се јавува кај возрасни мажи најчесто од 60-70 години, па како резултат на тоа многу пациенти умираат “со него”, а не “од него”. Дури кај 40% од мажите постари од 50 години, при обдукција е пронајден рак на простата.

Инциденцата на овој тумор во Швајцарија, Шведска и Норвешка е 20 на 100 илјади жители, во САД - 16.8 , во Јапонија - 3.8, во Сингапур - 4.2 , а во Хонг Конг - 2.6 на 100 илјади жители. Ова покажува дека генетската предиспозиција за овој тумор е поголема кај белата раса. Зголемената инциденца во западните земји и САД е поради откривање на латентен карцином, во биопсичниот материјал по простатектомија, а во последните години поради скрининг тестот на PSA (Простата Специфичен Антиген).

РИЗИК ФАКТОРИ

Сè уште не е позната етиологијата за настанување на ракот на простатата. Засега со сигурност се знае дека постои зависност помеѓу ракот на простатата и тестостеронот. Ова го потврдува фактот дека кастрираните мажи не добиваат карцином на простата. Не е разјаснето дали навиките при половиот живот и вирусите имаат значење при појава на овој карцином.

Ризик - фактор за овој карцином се: возраста (се јавува кај постари мажи), дебелина и генетската предиспозиција.

Утврдено е дека мажи коишто имаат семејна анамнеза со канцер на простата, имаат поголеми шанси да го добијат заболувањето во однос на оние кои што немаат.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Ракот на простатата е специфична болест. Кај многу мажи останува прикриен и без симптоми се до смртта и се открива случајно на обдукција. Кај други, пак, прво се појавуваат метастази пред локални уринарни симптоми и болеста има брз и драматичен тек. Најголем број болни се јавуваат на лекар поради нарушеното мокрење, односно дизурични проблеми кои постепено се влошуваат.

Симптомите во почетокот на ракот на простатата се исти како при хипертрофија на простатата. Пречките при мокрењето се изразуваат со почесто мокрење, чувство дека не се мокри до крај и слаб млаз на урината,

се симптоми кои се присутни, речиси, кај секој болен. Во почетокот на болеста полакиуријата е присутна само ноќе, потоа се јавува и дење сè до појава на парцијална и тотална ретенција на урина што станува причина болниот да побара лекарска помош. Опструкција на уретрата предизвика анурија, а продорот кон орифициумите - опструктивна уропатија. Истовремено со нарушеното мокрење се јавува и хематурија во 8-40% од болните. Во почетокот на болеста болката не е присутна, таа се појавува кога карциномот ќе ги помине границите на простатата и ќе ги инфильтрира околните ткива и нерви. Интензитетот на болката зависи од степенот на инвазијата и компресијата врз нервите и корените на рбетниот мозок. Болката може да биде предизвикана и од метастази по коските. Ако се зафатени со метастази прешлените, болката има ишиалгичен карактер. Метастазирањето на туморот најчесто е лимфогено во илијакалните, лумбалните и парааорталните лимфни јазли, а може и во торакалните и супраклавикуларните лимфни јазли. Најчесто, хематогеното метастазирање е во коскениот систем-остеолитички и остеосклеротични МС промени. Од паренхимните органи - најчесто се зафатени со метастази белите дробови и црниот дроб. Настанува интоксикација на организмот, губење на апетитот, чувство на сува уста и жед, и се јавува анорексија.

Клиничкиот развој на туморот може да биде:

1. Активен процес (клинички карцином) со клиничка симптоматологија која овозможува рана и точна дијагноза
2. Инцидентен (латентен карцином) - го открива случајно патологот при преглед на биопсичен материјал. Кај овој карцином, додека пациентот е жив, тој нема никакви симптоми.
3. Окултен карцином е процес при што дијагнозата тешко се поставува и првите симптоми се од далечните метастази најчесто во коските и тоа 'рбетниот столб, карлицата, фемурот и ребрата, а многу поретко во белите дробови и црнот дроб.

ДИЈАГНОЗА

Основен преглед на болните со карцином на простата е дигитално (ректално) туше со кое може да се утврди тврдината и големината на простатата, постоење на јазли и ширење во околните структури. По направеното ректално туше, за рано откривање на болеста се користи цитолошко испитување на материјалот со аспирациона пункција која се врши со иглите на Фраузен по трансректален и трансперинеален пат.

Од лабораториските испитувања значајни за дијагнозата на овој карцином се: РАР (Простатична кисела фосфатаза); PSA (Простата

Специфичен Антиген); тестостерон во крв и урина; 17 - кетостериоиди во урина; алдолаза и други.

PAP е ензим којшто се користеше уште пред откривањето на PSA во дијагнозата, стејдингот и покажување на резултатите од лекувањето.

PSA се секретира во епителните клетки на ацинусите и дуктусите на простатичната жлезда и заедно со PAP се меша со простатичниот флуид на ејакулатот. Кај болни со карцином на простата, PSA и PAP се покачени и тие се важни не само за дијагнозата, туку, се важен показател за успехот од применетата терапија. PSA е откриен во 1971, а изолиран во 1979 година.

Каде возрасни мажи 17 - кетостериоидите нормално се намалени. При појава на карцином на простата, нивното ниво се покачува за 60-70%.

Од рендгенските испитувања задолжително кај секој болен треба да се направи интравенска урографија за да се видат уринарните патишта.

Од радиоизотопните испитувања - се прави скен на коски за откривање на коскени метастази.

Лимфографијата и ехотомографијата на простатата ги покажуваат морфолошките промени во самата простата.

Компјутеризираната томографија е корисна за дијагностицирање тумор на простата и за докажување на МС - промени во абдоменот.

ПАТОЛОГИЈА

Аденокарциномите на простатата се 95% од сите тумори кои се јавуваат на овој орган. Ретко се јавува анапластичен недиференциран карцином, планоцелуларен карцином, а од неепителните тумори, - леомиосарком и рабдомиосарком.

Според степенот на аплазија на клетките (G), туморите на простатата се делат на:

- 1) добро диференцирани;
- 2) умерено диференцирани;
- 3) слабо диференцирани.

При одредување на клиничкиот стадиум на ракот на простатата се користат две класификации на Американското здружение на урологите и класификација на Меѓународната унија за борба против ракот UICC (TNM - систем).

Споредбата на овие две класификации е прикажана на табелата 1.

Табела 1 Споредба на клиничките класификации на ракот на простатата

Американско здружение на урологите (AUA)	Меѓународна унија за борба против ракот TNM
Случаен наод на карцином, простатата не е зголемена;	T0Nx или N0M0
Тумор сместен интракапсуларно В	T1 и T2Nx или N0M0
Екстракапсуларно ширење на туморот С	T3 и T4
Одалечени метастази	T1-4, N1-4, M1

ТЕРАПИЈА

Основен проблем во лекувањето на карциномот на простатата претставува недоволно познавање на малигниот потенцијал на овој тумор. Два тумора со ист стадиум имаат различен потенцијал, па единиот од нив може да е многу агресивен, а другиот може да биде во состојба на латенција повеќе месеци, па и години. При избор на методата на лекување освен хистологијата, стадиумот на болеста, треба да се води сметка за возраста и општата состојба. Поради тоа што најчесто се работи за возрасни пациенти, може да се примени агресивна терапија само ако се очекува преживување за десет години. Бидејќи ракот на простатата расте, главно бавно, наод на зрел диференциран карцином во материјал добиен со ТУР (трансуретрална ресекција) или трансректална биопсија кај болен од 70 години, без наод на палпација и без покачени вредности на PSA и PAP во серумот, не треба да биде индикација за терапија. Главно најголем број пациенти со рак на простата умираат од кардиоваскуларни болести (45%), додека, пак, самиот рак е причина за смрт на околу 24% од болните. Како резултат на тоа, треба секогаш да се примени онаа терапија која на болниот му овозможува висок процент на успех и релативно мали компликации.

Хируршка терапија. - Бавното развивање на карциномот на простатата и доцното дијагностиирање ја прават хируршката терапија возможна во 3-5% од болните. Хируршко лекување се спроведува кај болни помлади од 65 години во стадиум А и Б, каде што туморот е ограничен само во еден јазол на простатата, PSA да биде во границите на нормалата и болниот да биде согласен за операција. Радикалната простактектомија е метода на избор во хируршкото лекување на овие тумори. Операцијата се состои во радикално отстранување на простатата заедно со капсулата, семените меурчиња и околното ткиво, а пристапот е обично ретропубичен и перинеален. Денес често се прави простактектомија со лимфаденектомија на околните лимфни јазли.

Трансуретралната ресекција на простата (ТУР) е палијативна оперативна метода, а се индицира кога карциномот е проширен надвор

од капсулата (стадиум Ц и Д) поради дренажа на урината и за редукција на туморските маси.

Криохирушката терапија на карцином на простатата е лимитирана на случаите каде не може да се направи радикална операција или ТУР поради лоша општа состојба на болниот или интензивно проширување на туморот во околните структури.

Радиотерапија. - Како метода во терапија на ракот на простатата се применува уште од 1910 година кога бил поставен радиумски извор во простатичниот дел на уретрата. Благодарение на високоенергетските извори на зрачење (акцелератори), денеска простатата и локорегионалните лимфни јазли се озрачуваат со висока доза, а притоа да не се оштетат локалните органи. При ракот на простатата радиотерапијата се применува во лекување на локализирана, а не дисеминирана болест. Радикално лекување со зрачење доаѓа во обсир кај болни со стадиум T₁ и T₂N₀M₀ со добро и средно диференциран тумор, и кај болни чии вредности на PSA не се поголеми од 100ng/ml, а РАР и АР не се зголемени. Зрачење во стадиумите T₃ и T₄N₀M₀ исто така доаѓа предвид но после хормонско лекување со кое се постигнува локална регресија на туморот, а потоа зрачењето овозможува негово доуништување. Радикалното зрачење се применува на два начина:

1. Зрачење на целата мала карлица, вклучувајќи ги лимфните јазли. Оваа терапија се применува кај болни помлади од 75 години без дисеминација со добро и средно диференциран тумор. На овој начин се зрачат и болни кај кои после 18 месеци од простатектомијата, вредностите на PSA не се нормализирале.

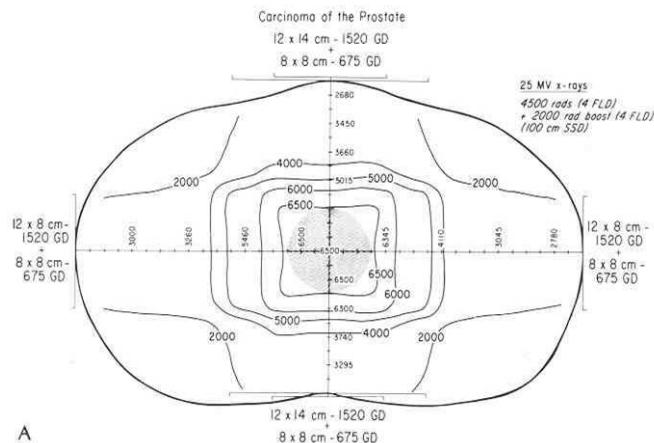
2. Зрачење само во областа на простатата и перипростатичното ткиво. Овој вид на зрачење се применува кај:

- болни постари од 75 години со добро диференциран тумор, во стадиум T₁, T₂ N₀ M₀;
- болни кај кои во текот на операцијата е пронајден карцином на базата на простатата, а зрачењето со високи дози на базата на простатата го смалува бројот на локалните рецидиви;
- болни кои после 18 месеци од простатектомијата имаат позитивен палптивен или цитолошки наод од простатичната ложа.

Според поголем број автори, нема разлика во преживувањето, со примената на овие два вида начини на зрачење. Радикалното зрачење може да се примени со перкутана или интерстицијална радиотерапија.

Перкутаното зрачење денес се применува многу почесто од интерстицијалното и многу радиотераписки центри не располагаат со апарати за интерстицијална радиотерапија. Перкутаното зрачење е

најделотворно, ако се применува со високо енергетски X - зраци кои предизвикуваат значително благо оштетување на околните органи, отколку зрачење со радиоактивен кобалт. Зрачењето може да се изведе со таканаречена box - техника при која се користат четири полиња. Полињата на зрачење се планираат со симулатор. Денес во светот се применува тродимензионална конформална радиотерапија при која се користат 6, па дури и 8 полиња, на кој начин туморот добива доза 70-80 Gy, а оштетувањето на околните органи е минимално. Резултатите од радикалното зрачење зависат од стадиумот на болеста, диференцираноста на туморот и од применетата доза. (слика 1).



Слика 1. Пример на изодозен распоред на зрачење преку четири полиња при карцином на простатата

Интерстицијалната радиотерапија на ракот на простата е применета уште во 1910 година, но со појавата на кобалтот и акцелераторот и поради неможноста да се заштити персоналот, оваа терапија беше занемарена.

Денес постојат институти коишто користат комбинирано интерстицијална и перкутана радиотерапија за да се овозможи максимално голема туморска доза која ќе го уништи туморот. Од радиоактивните изотопи - се користи радиоактивен јод, злато и иридиум.

Палијативно зрачење. - Ракот на простатата најчесто метастазира во коските. Ако болката не може да се совлада со аналгетици и хормонска терапија, постојат три можности за лекување со зрачење:

А. Локално зрачење - ако се работи за топографски ограничена метастаза.

Б. Зрачење на половина тело - кога метастазите се многубројни.

В. Лекување со изотопи - радиоактивен фосфор и стронциум.

Хормонотерапија. - Повеќе од половина од болните со карцином на простата уште при првиот преглед се дијагностицираат во напреднати стадии, а и болните кои локорегионално се лекувани, по извесно време добиваат далечни метастази. Токму кај овие болни се покажало дека хормонотерапијата има најголем успех. Успешна хормонска терапија на болни со напреднат карцином на простата почнува во 1941 година кога Huggins и Hodges ја докажуваат андрогенската зависност на овие тумори. Хормонската терапија оттогаш станува доминантен начин на лекување на овие тумори, а спречување на андрогената функција е нејзина основна цел. Таа цел може да се оствари по хируршки и медикаментозен пат (табела 1).

Табела 1. Различни облици на хормонска терапија на метастатски карцином на простатата

<i>Аблација на изворот на андрогени</i>	<i>Инхибиција на LH на хипофизата или хормонот што го ослободува LH</i>	<i>Инхибиција на синтезата на андрогениите</i>	<i>Антиандрогени</i>
Орхидектомија	Диетилстибестрол	Аминоглутетимид	Ципротерон ацетат
Андреналектомија	Диетилстибестрол дифосфат	Спиронолактон	Флутамид
Хипофизектомија	Полиестрадиол фосфат Етинил естрадиол Премарин Медроксипрогестерон ацетат Мегестрол ацетат Ципротерон ацетат Леупролид Бусерелин	Ципротерон ацетат Кетоконазол	Медроксипрогестерон ацетат Мегестрол ацетат

По хируршки пат - се прави билатерална орхиектомија при што со самото отстранување на тестисите паѓа нивото на serumскиот тестостерон. Оваа терапија е метод на избор кај болни кои имаат кардиоваскуларни проблеми и заболувања.

Терапија со естрогени хормони. - Тестостеронот се создава во Лайдиговите клетки на тестисот под дејство на лутеинизирачкиот хормон (LH) на хипофизата. Главниот начин на дејствување врз естрогените, во лекување на карцином на простата, е инхибиција на лачење на LH, што

доведува до намалување на нивото на серумскиот тестостерон. Бидејќи е многу штетна за кардиоваскуларниот систем, оваа терапија денес е минато.

Прогестини - тоа се синтетски препарати кои дејствуваат на инхибиција на лачењето на ЛХ и на тој начин го оневозможуваат создавањето на тестостеронот. Прогестините не предизвикуваат геникомастија, собирање на течности во ткивата, како ни тромбоемболични компликации како естрогените.

ЛХ/РХ агонисти - се препарати со биохемиска структура слична на епиталамус - ослободувачки фактор (ЕОФ). Тие доведуваат до ослободување на ЛХ и ФСХ од хипофизата. Овие ЛХ/РХ - агонисти, во почетокот го стимулираат лачењето на гонадотропините (ЛХ и ФСХ), но нивното континуирано примање, без недоволно објаснети причини, доведува до инхибиција на лачењето, а со тоа го оневозможуваат создавањето на тестостеронот. Нивниот ефект е ист како орхиектомијата, но ЛХ/РХ - агонистите тоа го постигнуваат со избегнување на психолошките ефекти од кастрацијата и без опасности од кардиоваскуларни оштетувања. Такви препарати се супрефакт, лупрон и други. Денес, со цел да се избегне секојдневната примена на препаратот, а да се дава како депо еднаш месечно или на три месеци, се применува препаратот золодекс.

Анти-андрогени - ја оневозможуваат активноста на тестостеронот на ниво на клетката на простатата т.е. го инхибираат неговото врзување за плазматичните рецептори, и на таков начин ја намалуваат концентрација на дихидротестостеронот кој е продукт на реакцијата на тестостеронот и клетката. Најпознати антиандрогени препарати се андрокур (ципропицерон ацетат) - има антиандрогено дејство, но и го смалува лачењето на ЛХ и е стероиден препарат; флутамид е чист антиандроген, не предизвикува инпотенција и е нестериоиден препарат. Денеска најмногу се користи како нестериоиден препарат казодекс; доведува до минимално оштетување на кардиоваскуларниот систем. Пациентите на кои им е направена орхиектомија, примаат само *казодекс*, а оние кај кои е спроведена медикаментозна хормонска терапија, примаат *золодекс* депо и казодекс.

Цитостатска терапија - е индицирана кај болни со хормонорезистентен метастатски карцином на простата. Оваа терапија се применува од 1973 година. Според испитувањата на националниот проект на карцином на простата (NPCP), најдобри резултати се постигнуваат со *метотрексат*, *циклофосфамиџ*, *5-флуороурацил* и *цисилатин*.

При лекување на напреднатите карциноми на простата се применува комбинирана хормонска и цитостатска терапија која со заедничко име се нарекува системна терапија. Теоретската подлога на оваа комбинација претставува можност на истовременото уништување на хормонски - зависните и хормонски - независните клетки на карциномот на простата. Се смета дека при давање хормонска терапија 10-30% од

болните не реагираат на неа, а однапред не може да се издвојат, па затоа овој процент на болни е доведен во ситуација со задоцнување да прими цитостатска терапија. Со давањето на системската терапија, се избегнува таквата ситуација.

Следење на болните. Болните лекувани со карцином на простата апсолутно неопходно е да се следат. Контролите се состојат во одредување на PSA и РАР, алкална фосфатаза (АП), се прави скен на коски, графија на бели дробови, ЕХО И КТ на абдомен. Пациентите во А и Б - стадиум првите три години треба да се контролираат секои три месеци и, ако дојде до појава на метастатски промени, да се примени соодветен третман. При болните со канцер на простата, бидејќи се тоа возрасни пациенти, треба редовно да се контролира кардиоваскуларниот и уринарниот систем.

ПРОГНОЗА

Зависи од моментот на дијагностицирањето, стадиумот на болеста, општата состојба на болниот, кога е започнато лекувањето и каков метод на лекување е применет. Кај пациентите од А и Б - стадиум петгодишното прживување е 50-75%. Фактот дека 20-40% од пациентите се во А и Б - стадиум, мал е бројот на пациенти кои се потенцијално излечиви. За подобрување на оваа состојба потребно е да се прави годишен скрининг со дигитално ректално прегледување кај мажи постари од 50 години. Денес во САД се прави скрининг - тест на PSA кај оваа популација на мажи и по таков начин е значително е зголемен процентот на дијагностицираните и излечени болни од ова често заболување кај возрасниот маж.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boileau MA et al: Interstitial gold and external beam irradiation for prostate cancer . J Urol 1988 139: 985.
2. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK et al: The value of pathologic factors in predicting cancer specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. Cancer 71: 3993-4001, 1993.
3. Murphy P.G.; Fink J.D.: Progress in genitourinary cancer. Cancer 6:437-438,1987.
4. Novak R. i suradnici: Odabrana pogлавља из урологије. Zagreb 543-584, 1987.
5. Principles and practice of Oncology, Fifth edition; edit by Vincent T. DeVita Jr.MD, Samuel Hellman MD, Steven A. Rosenberg, MD.PhD; Section 4 :Cancer of the prostate Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ТЕСТИСОТ

Туморите на тестисот се релативно ретко заболување, опфаќајќи околу 1% од машката малигност. Наспроти малиот број нови случаи годишно, тестис - канцерот е екстремно важна болест од неколку причини:

Се развива во млада возраст, за разлика од другите неоплазми на урогениталните и други органи. Неоплазмите на тестисот се најчести солидни тумори кај мажи на возраст помеѓу 25-35 години, но може да се развијат и кај новороденче, па дури и во деветтата деценија од животот. Се развиваат во периодот на најголемата сексуална активност кај мажот, како и најпродуктивниот период од неговиот живот, кога е најкористен за семејството и општеството.

Инциденцата е различна во одделни географски подрачја - од 2.1 во САД до 6.3 во Данска на 100000 жители. Пониска е во Ориентот, а кај црното население изнесува 1/6 од инциденцата кај белото население. Кај црното население фреквенцијата е 0,9, додека кај белото е 2-3 случаи на 100000 жители. Причината за овие расни разлики не е позната. Се претпоставува дека генетските и климатските фактори може да имаат улога.

Туморите на тестисот се водечка причина за онколошка смртност од 25-34 години. Во Северна и Јужна Америка утврдено е дека туморите на тестисот се одговорни за 11-13% од вкупниот морталитет од канцер во периодот од 15-34 години. Така што заедно со морбус Ходкин и туморите на мозокот претставуваат четврта по ред причина за смрт на таа возраст.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Овие тумори имаат непозната етиологија. Постојат повеќе различни фактори на ризик кои се доведуваат во етиолошка врска со туморите на тестисот.

Крипторхизмот - се смета како потенцијален фактор за развивање на тестикуларните тумори. Болните со неспуштен тестис имаат 10-40 пати поголема можност да добијат тумор на тестисот.

Генетскиот фактор - за развојот на овие тумори се потврдува со зголемената инциденца на тумори на тестисот кај браќа - близнаци и најблиски роднини.

Атрофичен тестис - според многу автори е подлога за развој на малигни процеси во него. Атрофијата на тестисот може да настане поради торзија на тестисот и поради хистотоксин при паротитис.

Ингвинална хернија - коригирана подоцна, од седум годишна-возраст може да го зголеми ризикот за појава на тумори на тестисот.

Траумите на тестисот - според некои автори може да бидат главната причина за појава на тумори. На пример: носење на тесни панталони, велосипедисти, џокеи и др.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Туморите на тестисот, обично, се еднострани. Само во 1-3% од болните има појава на билатерален тумор на тестисите. Обостраното јавување на туморот на тестисите може да биде едновремено или, речиси, едновремено, бидејќи се смета дека влијаела една иста причина и врз двата тестиса. Семиномите се јавуваат во понапредната возраст, а несеминомите - во помлада возраст.

Во почетокот клиничката слика не е карактеристична и поради тоа туморот се открива доцна. Првиот и најважен симптом е зголемување на тестисот кое кај поголемиот број пациенти е без болка. Ретко, болката може да биде ненадејна, силна, со брзо зголемување на тестисот и придружен со температура. Во околу 10% од болните туморот може да се развие во атрофичен тестис. Кога ќе дојде до појава на метастази во парааорталните лимфни јазли, болките се во областа на половината (крстот). Во 5-15% од болните се јавува гинекомастија која е двострана.

Болни со симптоми на метастази се набљудува кај 10-12% од пациентите со тумори на тестисот. Во зависност од локализацијата на метастазите, симптоматологијата е различна. При белодробни метастази се појавува кашлица и хемоптиза. Хепаталните метастази се манифестираат со иктерус, а со понатамошното напредување на заболувањето се манифестира зголемена температура и кахексија. Доколку после 6-10 месеци од појавувањето на метастазите не се преземат ригорозни мерки на терапија болеста се генерализира и настанува интоксикација и exitus letalis.

ДИЈАГНОЗА

Малигните герминативни тумори на тестисот припаѓаат во групата на излечиви карциноми. Исцрпна анамнеза и внимателен преглед на пациентот, заедно со примена на модерните дијагностички методи, сè повеќе ќе приближува кон остварување на оваа цел. Потребна е планска употреба на дијагностичките методи.

Рендген снимка на белите дробови - е испитување кое може да покаже присуство или отсуство на метастатски промени. Се врши пред операција, по завршување на целокупниот третман и при редовни контроли.

Абдоминална сонографија - е метода која е неинвазивна, високоспецифична, евтина и која може повеќе пати да се повторува. Дава информации за лимфните јазли и предоперативни критериуми за проодноста на в.кава инфериор и откривање на метастази на црниот дроб.

Компјутеризирана томографија (КТ) - е супериорна метода која денеска се применува и е многу значајна во целокупното следење на промените кај сите малигни заболувања.

Бипедална лимфографија - е специфична метода во радиолошката дијагностика на лимфните јазли. Претставува болно испитување кое е поврзано со високи трошоци, со недостатоци кои доведуваат до тоа да не претставува рутинска метода. Индицирана е при негативно ЕХО и КТ.

Лабораториската дијагноза - вклучува одредување на туморските маркери АФП и beta-HCG кои претставуваат распадни ослободени продукти кај заболените од овој вид тумори. Следењето на нивните вредности има важно дијагностичко, тераписко и прогностичко значење.

Туморите на тестисот се заболувања кои не се манифестираат со бурни симптоми, сепак погрешното лекување влијае резултатите да бидат нездадоволителни. За овој неуспех во лекувањето делумно е виновен самиот болен и неадекватно поставената дијагноза од страна на лекарот. Проблемот со ненавременото јавување на пациентите на лекар, потребно е да се решава со здравствено просветување на мажите за самопрегледување.

Диференцијално-дијагностички - доаѓаат предвид: туберкулозен епидидимитис, грануломатозен орхитис, хидроцела, хематоцела, сперматоцела, торзија на тестисот и сифилис на тестисот.

ПАТОЛОГИЈА И ХИСТОЛОГИЈА

Малку органи во човковиот организам се седиште на толку различни тумори, како што се тоа тестисите. Од сите тумори на тестисот, 95% потекнуваат од герминативните клетки (**герминативни тумори на тестис**). Овие тумори се агресивни, брзо метастазираат и се поделени во две подгрупи: семиномски и несеминомски тумори. Тумори кои не се со потекло од герминативните клетки (**негерминативни тумори на тестис**), се развиваат од гонадалната строма. Тука спаѓаат повеќето бенигни тумори кои имаат карактеристика да создаваат ендокрини синдроми. Во тестисите се јавуваат и **секундарни тумори** од кои најчести се лимфомите.

А. ГЕРМИНАТИВНИ ТУМОРИ НА ТЕСТИСОТ

1. **Семиноми** - се најчестите тумори на тестисот и се смета дека се застапени во 40% од сите случаи. Туморот е компактен, тврд и ограничен,

но без капсула. Клетките се големи, унiformни, кружни и со нежна фиброваскуларна строма. Во стромата има голем број леукоцити со грануломатозна реакција. Цитоплазмата е светла, а јадрата се големи и централно поставени. Доколку семиномот е “чист” тие не покажуваат реакција на покачување на туморските маркери АФП и beta - HCG.

Семиномите може да се поделат на:

- анапластичен - редок и има лоша прогноза, се шири интерстицијално, се јавува кај помлади мажи;
- класичен - се јавува кај постари мажи, а се шири интерстицијално;
- сперматичен - се јавува кај постари мажи, а се шири интратубуларно;

2. Тератоми - опфаќаат 30% од сите тумори на тестисот; градени се од неколку видови ткиво; кои претставуваат деривати на сите три ембрионални ливчиња. Поделени се во три групи:

- зрели - составени од диференцирани ткива;
- незрели - градени од недиференцирани ткива;
- со малигна трансформација - има делови од саркоми и карциноми.

Зрелите и незрелите форми на тератомот покажуваат склоност кон малигнизирање. Метастазирањето на овие тумори е по лимфохематоген пат. Тестисот е зголемен, тврд и на пресек покажува различни структури. Кај бенигните облици може да се најде кожа, влакна, заб, коска, а кај малигните облици - потсетува на семином. Овие тумори се градени од комбинација на два или повеќе хистолошки типови клетки. Најпозната комбинација помеѓу ембрионален карцином и тератом е познат под името тератокарцином.

3. Ембрионален карцином - е поагресивен од семиномот и зазема 15-20% од туморите на тестисот. Расте нодуларно и го зголемува тестисот во облик на јазол кој на пресек е сивобелузлав со жаришта на некроза и крвавење. Клетките имаат неправилно сферично јадро и содржат АФП. Метастазира по лимфен пат, но постои можност за ширење и по хематоген пат. Може да е чист или помешан со други хистолошки видови, најчесто со тератом, хориокарцином и со семином.

4. Инфантilen ембрионален карцином - е тумор кој се јавува кај деца, доенчиња во 60% од случаите, особено се јавува до третата година од животот. Често пати носи различни имиња како Yalck sac тумор, мезобластом, орхиобластом. Тоа е хомоген тумор со жолто-бела боја и мукоиден карактер и е изграден од тубуларни и гландуларни елементи. Клетките на јадрото се големи со неправилен облик, најчесто вретенести. Цитоплазмата содржи АФП и гликоген. Метастазира почесто лимфогено, но може и хематогено.

5. Хориокарцином - е редок - 1-2% од сите тумори на тестисот, многу е малигнен и метастазира по крвен пат, а може и лимфогено. Тестисот е малку зголемен, на пресек се гледа прокрвавено ткиво. Хистолошки се состои од сцинциотрофобласт, цитотрофобласт, папили и ресички. Обично се среќава во комбинација со други хистолошки видови. Постои покачен наод на beta-HCG што е важно за поставувањето на дијагнозата.

6. Полијембрион - е тумор кој е екстремно редок, граден од „ембрионални телца“ со различен степен на диференцијација, кои се слични со ембрион од прва до втора недела на гестација.

Б. ТУМОРИ НА ГОНАДАЛНАТА СТРОМА

1. Тумори на Лајдиговите клетки - всушност се тумори на интерстицијалните клетки со различни димензии, а пресекот покажува хомогеност на ткивото со жолта боја, често со кревавење и некроза. Тоа се, обично, бенигни тумори кои ретко метастазираат и тешко се разликуваат малигните од бенигните варијации. Најдобра терапија е хируршката.

2. Тумори на Сертолиевите клетки - се ретки и досега се описаны не повеќе од 500 случаи.

3. Саркоми на тестис - се екстремно ретки и доведуваат многу бргу до смртен исход. Поделени се во две групи и тоа: рабдомиосарком и фибросаркоми.

4. Бенигни тумори - ретки се, обично се зачуарени, цврсти, сивкастобели тумори со димензии од неколку сантиметри.

В. МЕТАСТАТСКИ ТУМОРИ

Во тестисите може да се јават и метастатски тумори од околните органи на тестисот, при што најчести се малигните лимфоми. Тие може да се јават кај млади, а почести се кај стари лица, и тоа како билатерални тумори.

До денес постојат класификации на туморите на тестисот според различни автори и научници. Во 1977 година Светската здравствена организација (СЗО) ја модифицира класификацијата на Mostofi и ја утврди следната класификација на туморите на тестисот, која е најсоодветна во денешни услови (табела 1).

Покрај одредувањата на патохистолошкиот вид и степенот на малигнитет на примарниот тумор, за клиничарот од извонредно значење е и одредувањето на стадиумот на развој на туморот. Постојат повеќе класификации од кои, меѓу првите е онаа на Boden. Сепак, класификацијата на туморите на тестисот по Smith и Skinner се смета за најточна (табела 2).

Табела 1. Класификација на туморите на тестисот според СЗО

ГЕРМИНАТИВНИ ТУМОРИ

А.Тумори од еден хистолошки вид1.

Семиноми (класичен, анапластичен и сперматоцитен)2.

Несеминоми (ембрионален карцином, Yolk sac тумор, полиембрион, хориокарцином и тератом)Б.Тумори со повеќе од еден хистолошки вид (мешани тумори)1.

Ембрионален карцином и тератом2.

Ембрионален карцином со семином3.

Ембрионален карцином со семином и тератом4.

Тератом и семином5.

Каква било комбинација со хориокарцином

НЕГЕРМИНАТИВНИ ТУМОРИ

ТУМОРИ НА ГОНАДАЛНАТА СТРОМА

СЕКУНДАРНИ ТУМОРИ

Табела 2. Класификација по стадиумите на развој на testikuларните тумори по Smith и Skinner

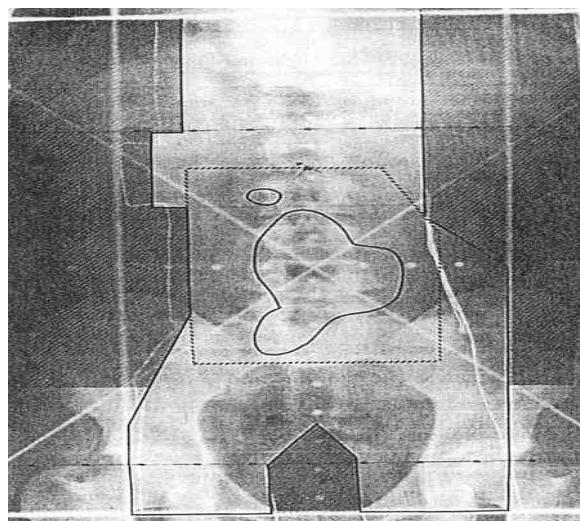
СТАДИУМ I	Тумор ограничен на тестисот, нема знаци за ширење надвор од него.
СТАДИУМ IIА	Присутни минимални метастази во помалку од 6 ретроперитонеални лимфни јазли, до 2см.
СТАДИУМ IIВ	Присуство на метастази во повеќе од 6 ретроперитонеални лимфни јазли, поголеми од 2см.
СТАДИУМ IIIА	Масовно зафатени ретроперитонеални лимфни јазли, над 10см, што може палпаторно преоперативно да се одредат без ширење над дијафрагмата и висцералните органи.
СТАДИУМ IIIВ	Постојат метастази над дијафрагмата и/или во висцералните органи

ТЕРАПИЈА

Кажејќи најмногу, во последните десет години драматично се подобрија резултатите од лекувањето на testikuларниот канцер, особено на несеминомскиот тип. За тоа придонесе меѓусебната соработка и тимска работа на сите лекари, потребни за диагноза и терапија на овие тумори. Новите достигнувања на полето на хемиотерапијата, особено со примената на **Cisplatyl**, го изменува начинот на лекување на овие пациенти. Употребата на КТ и одредувањето на вредностите на туморските маркери АФП и beta-HCG, исто така, има големо значење.

Третманот на семиномските тумори на тестисот кои се радиосензитивни, се остварува со радикална орхиектомија следена со радиотерапија. Орхиектомијата е прва постапка во терапискиот пристап кај туморите на тестисот. Секаков скротален пристап при орхиектомијата претставува можност за дисеминација, и заради тоа не треба да се практикува. После коректно направената орхиектомија, следува радиотерапија која е метода на избор при семиномските тумори и зависи од стадиумот на болеста.

Во I и IIА - стадиум ипсилатералните и билатералните параортални лимфни јазли се третираат со ирадијација (30-40Gy) во период 3-4 недели. При докажана ретроперитонеална болест, IIА - стадиум, во зрачниот третман, според повеќе автори, се вклучуваат медијастинумот и обете супраклавиуларни лимфни јазли со вкупна туморска доза од 20-25Gy. Пациентите во I и IIА стадиум кои имаат покачени туморски маркери АФП и beta-HCG, се третираат како несеминоми односно примаат хемиотерапија.



Слика 1. Пример на парааортално и пелвично зрачење во стадиум IIБ. Солидната темна линија до покажува иницијалниот волумен третиран со 25Gy, а ис прекинатата линија до покажува “буси” - волуменот заден со следниоте 10Gy.

Преживувањето во I стадиум е 5-10 години, кај 97-100% од пациентите, во IIА - стадиум изнесува 74-94%. Најголем напредок е постигнат кај пациенти во IIБ, IIIА и IIIБ - стадиум каде што третманот

започнува со хемиотерапија и тоа со четири циклуси (PVB и VAB6 протокол). Со овој третман петгодишното преживување и кај напреднатите стадиуми на семиномските тумори е 60-70%. Предностите на различните протоколи кои се применуваат во терапијата е тешко да се докажат, поради тоа што токсичните ефекти од одделните лекови играат голема улога во нивното одбирање. Докажано е дека комбинацијата на повеќе антитуморски лекови е поефикасна, отколку примената на еден лек. Тоа се објаснува со симултаното и сукцесивно дејство на овие лекови во различни услови со различна токсичност.

Третманот на несеминомските тумори на тестисот во последната деценција претрпе големи промени кои сè уште и понатаму еволуираат. Подобрувањето на третманот кај овие тумори се состои во примена на дисекција на ретроперитонеалните лимфни јазли и рационална употреба на адекватни хемиотераписки агенси. Постојат многу различни мислења помеѓу авторите за примената на ретроперитонеалната лимфаденектомија. Клучен напредок во терапијата на несеминомските тумори на тестисот е направен со воведување на хемиотерапијата и тоа примена на Bleomycin и Vinblastine, посебно после воведување во употреба на PVB - протоколот, којшто и денеска се смета за најуспешен.

Примената на хемиотерапијата зависи од стадиумот на болеста. Ако туморот е во I и IIА - стадиум по направената орхиектомија, следува лимфаденектомија, а хемиотерапијата е индицирана само при постоење на фокуси на хориокарцином. Некои автори предлагаат два циклуса на хемиотерапија кај тумори во IIА - стадиум само кога вредностите на туморските маркери се покачени. Туморите во IIБ - стадиум се вистинска индикација независно од вредностите на маркерите. Пациентите во IIIА и IIIБ - стадиум бараат индивидуален пристап, планирање на терапијата за секој случај поодделно. Во принцип се применува интензивна комбинирана хемиотерапија, потоа циторедуктивна хирургија и конечно, доцна палијативна радиотерапија. Кај пациентите се применуваат четири циклуси на PVB или PEB - протокол. Вториот се состои од следните лекови: Vepeside, Bleomycin и Cisplatyl. Ако се постигне комплетна ремисија следуваат контроли, додека пак при парцијална ремисија, следува хирушки зафат. По хистолошката анализа на оперативниот материјал ако не се најдат малигни клетки и ако туморските маркери се со нормални вредности следат редовни контроли. Доколку има малигни клетки во оперативниот материјал, независно од вредностите, на маркерите, се применуваат уште два циклуса на хемиотерапија. Ако се постигне комплетна ремисија, а маркерите се негативни, следуваат, контроли, а при парцијална ремисија се применува палијативна радиотерапија и хемиотерапија. Болните со ретроперитонеални метастази, во комбинација со мали пулмонални дисеминации, имаат одлични шанси за петгодишно

преживување во 70-90% од случаите. Исто така, и масивните ретроперитонеални метастази со интактни бели дробови даваат шанси за петгодишно преживување од 70-90%. Кај масивни абдоминални и пулмонални метастази петгодишното преживување е само 35-50%. Најлоша прогноза имаат болните со церебрални метастази.

Следење на болните. Карактеристично за семиномските и несеминомските тумори на тестисот е појава на рани и доцни релапси, поради што болните треба да се контролираат 5 и повеќе години. Многу поранешни автори објавуваат и до 50% релапси, а денес се смета дека тие изнесуваат само 10%. Денес овие тумори успешно се лекуваат со примена на хемиотерапија (PEB протокол), така што не е зголемен само процентот на ремисиите, туку е намален процентот на релапсите. Еинхорн изнесува дека само 0.7% од болните со PEB - протокол добиваат вакви релапси. Болните првата година после лекувањето треба да се контролираат секои 2 месеца, втората година - секои три месеци, а од 3-5 години по лекувањето - секои четири месеци, по 5 години - еднаш годишно. Контролите се состојат во одредување на туморските маркери, EXO и КТ.

ПРОГНОЗА

Благодарение на меѓусебната соработка на лекарите, новите достигнувања во хемиотерапијата (PEB протокол), примената на туморските маркери и КТ, излекувањето на болните од тумори на тестис е драматично подобрено. Пациентите не само со семиномски, туку и со несеминомски тумори на тестис во I, IIА и IIВ - стадиум се сметаат излечени во 90-100% од случаите. Но, најзначајно при овие тумори е што дури и во напреднатите стадиуми IIIА и IIIВ, благодарение на хемиотерапијата која при овие тумори покажа најголем успех, процентот на петгодишното преживување изнесува до 70%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer: Principles and practice of Oncology, Fifth edition; edit by Vincent T. DeVita Jr.MD, Samuel Hellman MD, Steven A. Rosenberg, MD.PhD; Chapter 34:Cancer of the testis Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
2. Einhorn H.L. Williams D.S.: Chemotherapy of disseminated germ cell tumors Cancer 60: 1339-1344, 1987.
3. Ellis M. Sikora K.: The current management of testicular cancer. British journal of urology 59,2-9 1987.
4. Javadpour N.; Current status of tumor markers in testicular cancer. A practical review. Eur. Urol. (switzerl.) 34-36, 1992.
5. Novak R. i suradnici: Odabrana pogлавља из урологије. Zagreb 543-584, 1987.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ПЕНИСОТ

Карцином на пенис е болест на старата возраст помеѓу 60-70 години, меѓутоа може да се јави и кај млади луѓе, па дури и кај деца. Се јавува во различни географски области и има различна фреквенција, во зависност од климатските, националните и социо-хигиенските услови на живот. Во индустриски развиените земји фреквенцијата е најниска (1%), а највисока - во некои делови на Индија, каде што може и 20% од населението да боледува од оваа болест. Најмногу заболени има во Парагвај каде што инциденцата се движи 38 на 100000 жители, за разлика од Израел каде што може да се каже дека болеста и не постои. Ова наведува на заклучокот дека постои етиолошка поврзаност на карцином на пенисот со животниот стандард и хигиенските навики.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Се смета дека во смегмата постои неидентифициран карциномски фактор кој предизвикува појава на карцином на пенисот. Овој карцином се јавува како резултат на лоша хигиена и долготрајни дразби кои водат до воспаление и дистрофични промени на препуциумот и глансот. Во етиологијата најголема улога има фирмозата и се смета дека 60% од болните со рак на пенис имале претходно фирмоза. Таа создава услови за задржување на смегмата и урината под препуциумот, што доведува до воспаление. Религиозната циркумцизија кај доенчиња, практично, ја исклучува појавата на карцином на пенисот, до пубертетот значително ја редуцира, додека во зрелата возраст не влијае на појавата на овој карцином.

Преканцерозни заболувања. - Како преканцерози при ракот на пенисот се сметаат: леукоплакија, крауроза, еритроплазија Queyrat, ксеротичен облитериран баланит на Стухмер. Овие заболувања навреме треба да се откриваат и лекуваат и тоа е важен услов за успешно профилактичко лекување на карциномот на пенисот.

Леукоплакијата. - се појавува како една или повеќе плаки во препуциумот или глансот на пенисот и тоа најчесто како резултат на хроничен баланит или баланопостит. При постојани трауми и иритации на леуплакичните делови може да се појават фисури, ерозии и улцерации со секундарни инфекции. Улцерациите се придружени со чешање и крвавење што, е белег на малигнизација.

Краурозата. - се јавува врз основа на хронични воспаленија и атрофични процеси. Се јавуваат склеротични атрофични промени, телеангиектазии и точкаста папиломатоза. Краурозата се смета дека е резултат на хормонален дизбаланс. Силното чешање е главната карактеристика на ова заболување

Еритроплазија Querat. - се карактеризира со една или многу силно црвени, мазни плитко ерозирани плаки кои малку крвават. Црвената боја на плаката е многу карактеристична. Денес еритроплазијата се смета за карцинома ин ситу .

Ксеротичен облитериран баланит на Стухмер. - се јавува на база на хронични рецидивни воспалителни инфекции кои водат до атрофични и склеротични промени, а тие, пак, до стеснување на надворешниот отвор на уретрата или препуциумот во форма на ограничен прстен од склероатрофично ткиво. Од ова заболување може да се развие планоцелуларен карцином на пенисот. Како преканцерози на пенисот се сметаат и condillomata accuminata и херпес симплекс прогиниталис.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Карциномот на пенисот најчесто почнува како тврд израсток кој со тек на времето улцерира. Ретко болеста почнува со еритем на пенисот и препуциумот. Карциномот може да е прикриен од фимоза, а може и фимозата да го предизвикала. Карциномот на пенисот најчесто е локализиран на глансот и сulkус коронариус, а ретко на препуциумот, корпусот и мятусот на уретерот, бидејќи на тие места нема дејство смегмата. Постојат неколку форми карцином на пенисот со карактеристични клинички слики.

Инфильтративната форма. - се јавува на база на леукоплакија, крауоза или еритроплазија. Лезијата се карактеризира со тврдост и спремност за инфильтрација во длабина. Улцеративната форма се манифестира како улцерација која проникнува во длабина.

Фунгозно-папиларната форма. - се јавува на постоени папилон или кондом и се карактеризира со обилни папиломатозни израстоци со синобелузлава боја во вид на расцветана зелка и опфаќа дел од глансот и препуциумот. Се смета дека оваа форма на карцином ретко метастазира, и прогнозата е добра.

ДИЈАГНОЗА

Рана дијагноза при карцином на пенисот се поставува многу ретко. 15-50% од болните се јавуваат на лекар после една година од почетокот на заболувањето, но и покрај доцното дијагностицирање, тоа битно не влијае на преживувањето на болниот. За поставувањето на дијагнозата најважна е биопсијата која, обично, се врши пред хируршката интервенција, без опасност од дисеминација. Откривањето на метастази се прави со пункција на лимфните јазли, лимфографија, рендгенографија на белите дробови, ехотомографија на органите во абдоменот, а сега, во најново време, и компјутериизирана томографија.

Диференцијална дијагноза со карцином на пенисот треба да се прави со некои вирусни рецидивни дерматози со генитална локализација: herpes progenitalis, herpes simplex, herpes zoster, molluscum contagiosum. Исто така, треба да се внимава диференцијал - дијагностички и со lichen ruber planus, ulcus durum, linphopatia venerum, granuloma inguinale и туберкулоза.

ПАТОЛОГИЈА

Карцином на пенисот во 96% од случаите е добро диференциран планоцелуларен карцином со кератизација. Од саркомите се среќаваат: ангиосарком, леомиосарком, а понекогаш и сарком на Капоши.

Карциномот на пенисот има изразито бавен растеж. Тој метастазира, обично, по лимфоген пат, и тоа во почетокот ги напаѓа површните ингвинални лимфни јазли, а подоцна и длабоките ингвинални, феморални, пелвични и парааортални лимфни јазли. Хематогени метастази се набљудуваат многу ретко. Многу се чести метастазите на вратот на фемурот и на коските на малата карлица. Во напреднатите случаи метастази може да се откријат во црниот дроб, белите дробови и срцето. Во крајна фаза карциномот може да ги деструира ткивата на пенисот, скротумот, феморалната и ингвиналната област, со многу сателитски метастази по долниот дел на абдоминалниот сид.

За да се одреди стадиумот на заболувањето, според проширеноста на процесот, постојат повеќе класификацији. При карциномите на пенисот се користи современата системска **TNM - класификација**. Таа се однесува за карциноми на телото, препуциумот и глансот на пенисот.

- Tis - преинвазивен карцином (carcinoma in situ);
- To - нема сознание за примарен тумор;
- T1 - тумор до 2 см, строго површен или егзофитичен;
- T2 - тумор поголем од 2 а помал од 5 см, со минимална инфильтративност;
- T3 - тумор над 5 см или тумор кој продира во длабина и ја зафаќа уретрата;
- T4 - тумор кој ги инфильтрира соседните ткива;
- Tx - нема докази за примарен тумор;
- No - нема докази за регионални метастази;
- N1 - докажани подвигни унилатерални лимфни јазли;
- N2 - докажани подвигни билатерални лимфни јазли;
- N3 - докажани фиксирани лимфни јазли;
- Nx - нема докази за метастази во лимфните јазли;
- M0 - нема докажани далечни метастази;
- M1 - докажани далечни метастази;
- Mx - не постојат докази за далечно метастазирање.

ТЕРАПИЈА

Денес терапијата на карциномите на пенисот се дели на: хируршка, радиолошка и цитостатска.

Хируршко лекување. - Видот на хируршката интервенција зависи од стадиумот. Ампутацијата на пенисот е најнадежен метод за радикално лечење. Секој карцином на пенисот бара ампутација - 2 до 3 см проксимално од долниот раб на карциномот. Важно е да се напомене дека при ампутација на корпус спонгиозум уретре се остава 1 см над должината на кожата. Тоа е дозволено, бидејќи карциномот на пенисот ретко продира во уретрата. Цел пенис се екстирпира во случај на локализацијата на базата на корпусот на пенисот, а и при продор на корпус кавернозум. Campbell смета дека ако карциномот е локализиран на препуциумот може да се направи само циркумцизија. После отстранувањето на примарниот тумор, се врши лимфаденектомија на регионалните и длабоките лимфни јазли. Карактеристично е дека 50 % од пациентите со планоцеларен карцином на пенисот имаат дијагностицирани палпабилни ингвинални лимфни жлезди. Но, покрај дијагностицираните метастази во лимфните јазли, кај повеќе од една половина од овие болни постои воспалителна компонента во лимфните јазли и затоа тие треба да примаат антибиотици 4 недели пред операцијата. Кај 20 % од болните кои немаат палпабилни жлезди, имаат окултна лимфогена болест. Дисекцијата на лимфните жлезди е куративна кај пациентите со унилатерални ингвинални лимфни жлезди. Во една студија од 119 пациенти со карцином на пенис и унилатерални ингвинални лимфни жлезди петгодишното преживување изнесувало 50%, наспроти 9% преживување кај пациенти со билатерални ингвинални лимфни јазли.

Радиотераписко лекување. - При болни со T1, T2, а кај некои и со T3 тумори на пенис повеќе автори претпочитаат зрачна терапија пред хируршката интервенција, за да се сочувва анатомската градба и физиолшката функција на пенисот. После зрачната терапија рецидивите се ретки, а психотраумата е многу помала отколку сознанието на болниот дека го губи пенисот. Од радиотераписките методи најдобра е интерстицијална кири - терапија со поткожни игли и плексигласови плаки. Пред да се спроведе оваа терапија, на болниот треба да му се направи циркумцизија. Вкупната туморска доза е од 50 до 70 Gy. При сосема почетни лезии (T1) може да се примени и близку фокусна рендген - терапија. При напреднатиот T3 стадиум се применува зрачење со високо енергетски електрони. После санирањето на примарниот тумор, се спроведува лекување на регионалните лимфните јазли, а метода на избор е лимфаденектомија. При иноперабилни метастази во лимфните јазли или при нерадикална операција се спроведува перкутално зрачење кое, главно, има палијативен карактер.

Хемотераписко лекување. - Оваа метода на лекување нема големо значење во лекувањето на карциномот на пенисот. Како монотерапија се користи Bleomycin, Metorexate и Cysplatin. До денес нема значајни резултати ниту со примена на монотерапија, ниту со полихемотерапија, а ниту со адјувантна хемиотерапија.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИОТ

Болните од карцином на пенис треба редовно да се следат. Контролите треба да ги прави уролог и онколог. Тие се состојат во локален преглед, палпирање на ингвинални лимфни јазли, ЕХО и КТ на абдоменот.

ПРОГНОЗА

Пациентите со канцер на пенис со површни лезии имаат петгодишно преживување дури до 80%. Оние кои имаат ингвинални и пелвични лимфни јазли и далечни метастази, за жал, процентот на петгодишно преживување е дури и до нула. Причина за смрт е хеморагија или инфекција на површните ерозии на ткивото и на пелвичните и ингвиналните фокуси на болеста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer: Principles and practice of Oncology, Fifth edition; edit by Vincent T. DeVita Jr.MD, Samuel Hellman MD, Steven A. Rosenberg, MD.PhD; Chapter 5:Cancer of the urethra and penis Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
2. Clinical Oncology; Geoffrey R.Weiss MD PhD, Section 21, 1993.
3. Novak R. i suradnici: Odabrana poglavlja iz urologije. Zagreb 543-584, 1987.
4. Petrovic V.: Maligna obolenja mushkih polnih organa. Archivum Urologicum, 1-16, Beograd 1982.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ОВАРИУМОТ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Малигните тумори на овариумот по инциденцијата се на трето место меѓу малигните тумори на женските генитални органи. Податоците добиени од Светската здравствена организација покажуваат дека околу 23 % од гинеколошките карциноми се од оваријално потекло, а од овој карцином умираат 47 % од сите пациентки со малигном на женските генитални органи. Заради комплексната генеза на настанување на овариумот како орган, и туморите кои се јавуваат, се различни типови. оваријалниот карцином се шири во карлицата, перитонеумот и понатму во абдоминалните органи, освен тоа, присутно е лимфогено и хематогено метастазирање на болеста.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Иако за оваријалниот карцином не се располага со многу епидемиолошки податоци, сепак, последните епидемиолошки студии упатуваат на неколку можни фактори: нулапаритетот и нискиот паритет го зголемува ризикот од оваријален карцином за 2,45 пати. Појавата на оваријалниот карцином кај повеќе припаднички во едно семејство е реферирана во повеќе студии. Со ова би се оправдала превентивната кастрација кај припадничките на вака високоризични семејства, се разбира, откако тие ке ја завршат својата репродуктивна функција. Постои уште еден инкриминиран причинител за оваријалниот малигном *tumors virus*-от за кој со сигурност се знае дека ги афектира овариумите, меѓутоа си уште не се обезбедени докази за неговата карциногеност.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Раните симптоми се неспецифични : абдоминална болка, зголемен обем на абдоменот, општи дигестивни симптоми, болка во долен дел на абдоменот, крвавење од uterus.

ДИЈАГНОЗА

Основни дијагностички постапки:

- 1) исцрпна анамнеза и детален физикален преглед;
- 2) гинеколошки преглед и ректално карличен преглед, преглед на дојките;
- 3) колпоскопски преглед;
- 4) хистероскопија;

- 5) преглед со ултразвук - оваа метода дополнета со интервентна аспирациона пункција и dopller - метода може да дадат сигурни податоци за присуство на оваријалниот малигнит;
- 6) цитолошка анализа на аспирационата пункција од овариум и анализа на евакуираната течност од абдоменот;
- 7) цистоскопија;
- 8) ректосигмоидоскопија;
- 9) дијагностичка лапараскопија;
- 10) експлоративна лапаратомија кога е неопходна;
- 11) рендгенографија на бели дробови, интравенозна пиелографија, иригографија, пасажа на тенки црева, СТ на абдомен и мала карлица, Ту - маркери (Ca-125, алфа фето - протеини, хуман хорион гонадотропин);
- 12) лабораториски анализи (комплетна крвна слика, електролитен и протеински статус, функционални проби на црниот дроб);
- 13) интернистички преглед со ЕКГ во сите стадиуми на болеста;
- 14) задолжително конзилијарно одлучување за изборот на терапијата кај секој одделен случај: гинеколог, радиотерапевт-онколог, анестезиолог, по потреба интернист(кардиолог, пулмолог, ендокринолог, трансфузиолог, нефролог);

ПАТОЛОГИЈА

Туморите на јајчикот се развиваат незабележани во стомачната празнина и често достигнуваат големи размери пред да ги забележат пациентката или лекарот.

Растењето на примарниот тумор, следено е со продор во соседните ткива и органи и предизвикува различни симптоми на притисок. Склоноста кон преминување во перитонеалната празнина е причина за појава на Ascites.

Хистогенетски оваријалните тумори се поделени во три групи:

1. Тумори кои настануваат од покривниот епител.
2. Тумори кои настануваат од страна на овариумот.
3. Тумори кои настануваат од герминативниот епител.

1.a. Меѓу оваријалните тумори најчести се епителните односно вистинските карциноми, кои во вкупниот број учествуваат со 85-90%. овде спаѓаат:

серозните, муцинозните, светлоклеточните, ендометриодните во поново време и BORDERLINE - тумори со граничен малигнитет.

2.a. Значајна група се стромалните тумори чија особина е хормонската активност: Granulosa cell., theca-cell., androblastom.

3.a. Тумори од герминативниот епител. Претставници се : дисгермино-мите, тератомите и ендодермалните синусни тумори.

Заради процена на болеста и соодветниот третман, воведена е
КЛИНИЧКА КЛАСИФИКАЦИЈА ПО FIGO (FEDERATION OF INTERNATIONAL GYNECOLOGY AND OBSTETRICS)

Стадиум I - Растот на Ту е ограничен на овариумите.

Стадиум I-a. Ту ограничен на еден овариум, нема асцит, нема Ту на надворешната површина, капсулата на Ту е интактна .

Стадиум I-b. Ту е ограничен на двата овариума, нема присатен асцит кој содржи малигни клетки , нема тумор на надворешните површини.Капсулите на Ту се интактни.

Стадиум I - c. Ту од I-a и I-b стадиум, но со тумор на површината на еден од двата овариума или со руптурирана капсула, или со присутен асцит кој содржи малигни клетки, или со позитивен перитонеален испирок.

Стадиум -II. Растот на Ту го зафаќа едниот или двата овариума со ширење на карлицата.

Стадиум II- a. Ту се шири на утерусот или тубите.

Стадиум II-b.Ту се шири во другите карлични органи.

Стадиум II-c. од II-a и II-b, но со тумор на површината на овариумите, или со руптурирана капсула, или со присутен асцит кој содржи малигни клетки, или со позитивен перитонеален испирок.

Стадиум III.Ту го зафаќа едниот или двата јајчника, се шири на цревата и на големиот оментум, во малата карлица или се зафатени ретроперитонеалните лимфни јазли.

Стадиум IV. Матастази во далечни органи.

ЛЕКУВАЊЕ

- 1) оперативно,
- 2) хемотерапија,
- 3) радиотерапија,
- 4) хормонотерапија,
- 5) имунотерапија.

ХИРУРШКИ ТРЕТМАН

Хирургијата - генерално вклучува експлоративна лапаратомија низ вертикална абдоминална инцизија за да се овозможи проценка на состојбата во горниот абдомен. Задолжително перитонеално испирање и земање на асцитна течност за цитолошка анализа после влегувањето во абдоменот. Комплетна и системска експлорација на целата абдоминална шуплина од дијафрагмата до подот на карлицата мора да се примени и сите сусспектни регии да се биопсираат. Кај пациентки кои се, најверојатно, во стадиум I или стадиум II, задолжителна е инфраколична оментектомија и материјал од карличните и аорталните лимфоноди со цел за компле-

тирање на стадиумот. Хирургијата треба да вклучи и хистеректомија со билатерална оофоректомија и оментектомија. Целтта на хирургијата е оптимална циторедукција на помалку од 1-2 см, а со цел да се постигне оптимален одговор на хемотерапијата.

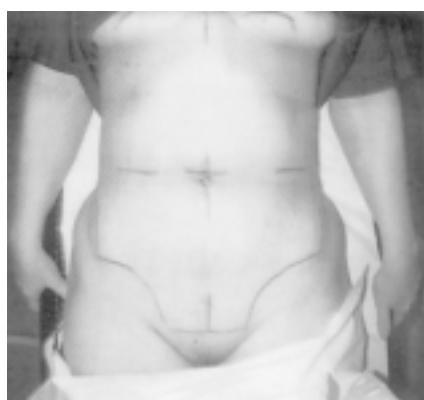
ХЕМИОТЕРАПИЈА

Повеќето епителијални тумори на овариумот и сите germ cell, со исклучок на (градус I, стадиум I-A), имаат потреба од постоперативна адјувантна хемиотерапија. Што се однесува до хемиотерапијата, на повидок е замена на стандардниот режим од минатата декада (CAP - cyclophosphamide, adriamycin, platinex, CP - cyclophosphamid, platinex) со режим кој се базира на Taxol и Carboplatin.

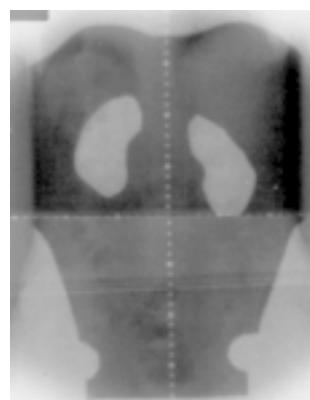
Шема која се препорачува е : Taxol 175mg/m², Carboplatin 300-400mg/m² секој 21 ден, три до шест курсеви во зависност од стадиумот.

РАДИОТЕРАПИЈА

Најшироко распространет радиотераписки протокол беше купка на абдомен - Сл.1а, 2б (од оптураторните отвори до купола на дијафрагма со соодветна заштита на бурезите) до доза 22,5-30 Gy со последователен буст на карлица до вкупна доза од 45-50 Gy. Со оглед на токсичноста на ваквиот третман, особено во случаи после обемен оперативен интраабдоминален зафат, пациентите лошо ја поднесуваат терапијата со наузеа, вомитус и пад на телесната тежина, кое го оневозможува спроведувањето на цитостатскиот режим во оптимални дози и временски распоред. Поради големиот зрачен волумен, не е можно достигнување доза која со сигурност би го контролирала туморот. Вообичаени дози - 22,5 Gy од друга страна, резултатите од повеќе студии покажуваат дека постоперативниот зрачен третман не влијае битно на преживувањето. Заради сето ова индикациите за постоперативниот зрачен третман се стеснуваат на Стадиум - II, каде што целниот волумен би била



Слика 1. Куїка на абдомен кај карциномот на овариумот



Слика 2. Чекирено зрачно поле со заштита на бурезите

карличната регија. Може да биде од корист интраперитонеална апликација на Р³² кај пациентки со стадиум I и ран стадиум II, после комплетно отстранување на туморот, или после негативен (second look) наод кај напредната болест .

Палијативен зрачен третман се применува во случај на изолирани метастатски депозити. Индицирана е екстерна радиотерапија со мали полиња и високи дневни дози .

ИМУНОТЕРАПИЈА

Кај карциномот на овариум, обично, се употребува неспецифична имунотерапија, најчесто BSG , cogynebacterium parvum, interferon.

ХОРМОНОТЕРАПИЈА

Хормонската терапија кај оваријалниот карцином не даде задоволителни резултати. Затоа хормонската терапија не претставува алтернатива на хемотерапијата и може да биде само додаток.

ТЕРАПИЈА НА РЕЦИДИВИТЕ

Рецидивен оваријален карцином се дефинира како болест која се јавува најмалку 6 месеци после комплетната ремисија од примарната терапија. Хирургијата минимално може да помогне, ако болеста рецидивира во текот на 6 месеци од примарната терапија. Главната задача на хирургијата е да обезбеди ослободување од симптомите или да го подобри квалитетот на животот. Интестијалната опструкција е чест проблем кај жените со напреднат и рецидивантен карцином на овариумот. Веројатноста од одговорот на втората линија на хемотерапија кај оваријалниот карцином е условена од иницијалниот одговор на хемотрапијата како и временскиот интервал до појава на рецидивот. Колку е подолг слободниот интервал после терапијата, поголем, е и процентот на одговор. Ова е утврдено за платиниум базираните режими. Според новите податоци таксолот е најактивниот лек кај пациентките чија болест прогредирала од цисплатинската терапија.

ПРОГНОЗА

За I-а и I-b - стадиум оперативниот третман е дефинитивен. Петгодишно преживување е 95 % . Се препорачуваат контроли на Ca 125 (Tu маркери). За стадиум I-c - хемотерапија. Петгодишно преживување - 78 %. Стадиум II-а , II-b i II-c хемотерапија - зрачење. Петгодишно преживување - 42 %. Stadium III. - хемотерапија, петгодишно преживување од 5-17 %. Stadium IV хемотерапија, зрачење-радиотерапија во палијативни цели..

СЛЕДЕЊЕ

Вообичаена е “second look” laparatomia по завршување на планираниот цитостатски третман или евалуациона операција, која има за цел да го процени одговорот од терапијата и да дефинира дали треба или не да се продолжи со понатамошна терапија. Оваа процедура е ограничена само за пациентки кај кои нема докази за присутна болест на основа на физикалниот преглед, вредностите на Ту - маркерите и СТ и ехо на абдомен. Утврдено е дека повторна хирургија не е од корист кај пациентки со рани стадиуми на болест (стадиум I и стадиум II). Пациентки кои имаат најголема корист од second look - лапаротомија се оние со парцијален одговор од хемотерапијата и со негативни вредности на Ту - маркери и негативен СТ - наод. Овие пациентки имаат микроскопска резидуална болест и имаат корист од додатна терапија.

Посттерапиското следење, обично, се состои од детален физикален преглед, секои три месеци во текот на првите две години, а потоа секои четири месеци - од три до пет години. После пет години контролните прегледи се вршат на секои шест месеци.

Задолжителен е абдоминален и карлично - ректален преглед. Доколку Ca-125 бил зголемен во времето на иницијалниот третман, корисно е одредување на вредноста на овој туморски маркер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, et al: Influence of secondary cytoreduction at the time of second look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 34:365-371,1989.
2. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al:Second - line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 9: 389-393,1991.
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334 (1): 1-6,1996.
4. Meijer WJ, Lindret ACM. Prophylactic oophorectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 47: 59-65,1992.
5. NIH Consensus Development Conference on Ovarian Cancer: Screening, treatment and follow-up. Gynecol Oncol 55: S173,1994.
6. Rubin SC, Hoskins WJ, Benjamin L, Lewis JL Jr. Palliative surgery for intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989;34:16-19.
7. Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T et al: The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1% in Ashkenazi Jewish individuals. Nat Genet 11: 198-200,1995.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Карциномот на грлото на матката е еден од најчестите малигни заболувања на женскиот репродуктивен систем. Воведувањето на цитолошкиот скрининг во последните 40 години доведе до значително намалување на инциденцата и морталитетот на инвазивниот цервикален карцином. Инциденцата не е насекаде иста, бидејќи зависи од многу фактори (географска положба, припадност на одредени раси, одредени религии и др.) кои се причина за различниот социо-економски статус на популацијата. Во нашата земја инциденцата на цервикалниот карцином се движи 16/100.000 жители.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Раниот коитус се смета како главен ризичен фактор, бидејќи надворешниот епител во тој животен период е поосетлив на сè уште непознати фактори, кои активираат промена на митозата на клетките во вид на малигни трансформации. Веројатно се работи за инфективни фактори, но не се исклучени и сперматогени фактори. Последните епидемиолошки студии, во прв ред, го издвојуваат *Herpes simplex virus* tip 2, 14 и 15 (HSV) и групата на *Human papilloma virus* (HPV) Хуман папилома вирусната инфекција на грлото на матката, како сексуално трансмитирачка, е најчесто во супклиничка форма, која е присутна кај 7-27% на женската популација; ја има улогата на промотор во карциногенезата, додека иницирачката улога се припишува на други агенси (HSV-2, пушчењето), притоа посебни типови на HPV(16, 18, 31,33) се обвинуваат како високо ризични, бидејќи нивната асоцираност со CIN III (тешка дисплазија) и Ca *in situ* е извонредно честа (50-93%).

КЛИНИЧКА СЛИКА

Околу 90% од пациентките со цервикален карцином имаат локални симптоми, поретко системски симптоми.

Локална манифестија на болеста. Вагиналното крвавење (40-80%) зачестено посткоидално, воденеста вагинална секреција, често гнојна и помешана со крв во 10%. Симптомите од локално напредната болест се болка (во карлицата, ‘рбетот и нозете), оток на долните екстремитети, тромбофлебитис, уринарна симптоматологија (често

мокрење, пчење при мокрење, хематурија), ректално страдање (тенезми, ректорагија).

Системски манифестации на болеста. Системските знаци и симптоми се ретки во однос на локалните. Може да се јави лимфаденопатија (ингвинална, парааортална и супраклавиуларна метастаза), пулмонални нодули (пулмонални метастази) кои се јавуваат поретко.

Паранеопластичен синдром. Во ретки случаи цервикален карцином може да даде паранеопластичен синдром како единствена манифестација на болеста:

- 1) хиперкалцемија;
- 2) несоодветни вредности на АСТН (нормални вредности 10-80 pg/ml);
- 3) несоодветни вредности на ADH (нормални вредности 1,5-6 ng/L).

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со гинеколошки, колпоскопски преглед, со биопсија од променетата лезија. Кога имаме хистолошка дијагноза за инвазивен цервикален карцином, потребно е да се одреди клиничкиот стадиум, да се утврди дали карциномот е ограничен само на цервиксот или се проширил на параметриумите, вагината, утерусот, мочниот меур или на ректумот. За проценка на стадиумот потребно е да се направи интравенозна урографија, цистоскопски преглед на мочниот меур, ректоскопија, детален колпоскопски преглед на вагината. Колпоскопскиот наод на лезијата на вагината е важен за стадиумот, но откако ќе се потврди со биопсија, ртг на белите дробови, ехо на абдомен, компјутерска томографија на абдоменот и мала карлица и магнетна резонанца.

ХИСТОПАТОЛОШКА ВЕРИФИКАЦИЈА

- а) Патохистолошки, повеќе од 90% се планоцелуларни карциноми:
 - кератинизирачки тип,
 - некератинизирачки тип со мали клетки,
 - некеритинизирачки тип со големи клетки.
- б) Аденокарциноми 5-8% (со полоша прогноза од планоцелуларниот карцином, со брзо ширење на болеста и метастазирање).
- б) Мешани аденосквамозни - микроепидермоидни недиференцирани карциноид, малигни меланом кои се застапени 2-3%

Според степенот на диференцијација:

G1 градус - добро диференцирани,

G2 градус - средно диференцирани,

G3 градус - слабо диференцирани.

TNM- класификација на туморите на грлото на матката по FIGO:

Стадиум 0 – carcinoma in situ (интраепителијален карцином);

Стадиум I – тумор ограничен само на грлото на матката;

Стадиум Ia – микроинвазивен карцином (почетна инвазија на стромата);

Стадиум Ib – сите останати стадиуми под еден;

Стадиум II – туморот се шири надвор од грлото на матката, меѓутоа до сидот на карлицата, се шири кон вагина, но не ја зафаќа долната третина;

Стадиум IIa – параметриумите не се зафатени, туморот се шири кон вагина;

Стадиум IIb – параметриумите се сигурно зафатени од туморот;

Стадиум III – туморот ги инфильтрира едната или двете параметри, инфилтратот се шири кон карличниот сид, туморот ја зафаќа и долната третина на вагината, сите случаи на хидронефроза или афункција на бубрег;

Стадиум IIIa – туморот ја инфильтрира долната третина на вагината;

Стадиум IIIb – туморот ги инфильтрира едната или двете параметри до сидот на карличната коска или постои хидронефроза или афункција на бубрег;

Стадиум IV – туморот се шири надвор од карлицата, ја зафаќа слузницата на мочниот меур или ректумот;

Стадиум IVa – туморот ги инфильтрира околните органи;

Стадиум IVb – присутни метастази во далечни органи.

Познавањето на проширеноста на неоплазмата е основа за одредување на прогнозата и планирање на терапијата при карциномот на грлото на матката. Познато е дека постои несогласност меѓу клиничкиот FIGO - стадиум и постоперативниот хистопатолошки материјал.

PTNM

pT – големината на туморот,

pN- состојбата на лимфните јазли,

G- степен на диференцијација,

M - метастази.

ЛЕКУВАЊЕ

Засега единствените модалитети на третман моќни да понудат излекување, се хирургијата и радиотерапијата, најчесто комплементарни и според наведениот редослед, евентуално независни еден од друг, туку од стадиумот на болеста и од општата состојба на пациентката.

ХИРУРГИЈА

A. Хируршки третман

1. Примарен цервикален карцином

a) Индикации:

1. Оперативниот третман е индициран кај пациентките со Стадиум 0, Ia, IIa, IIb проксимален.

2. Carcinoma *in situ* (Стадиум 0) Конизација на цервикс. Дефинитивен третман.

3. Микроинвазивен цервикален карцином (Стадиум Ia) hysterectomy simplex претставува дефинитивен третман.

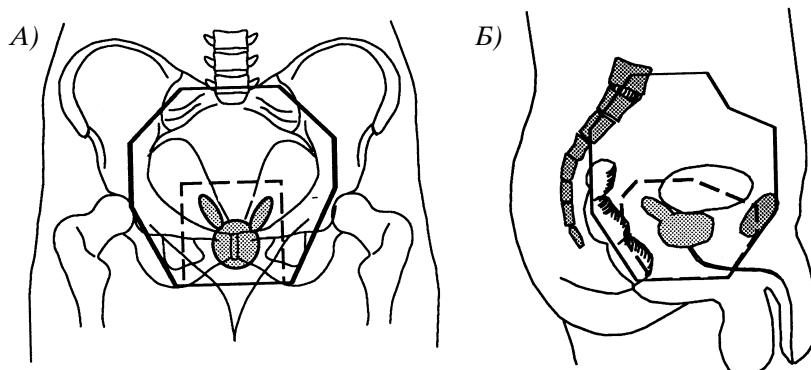
4. Инвазивен цервикален карцином (Стадиум Ib, IIa и IIb проксимален). Радикална абдоминална хистеректомија со пелвична и парараортална лимфаденектомија. Адјувантна радиотерапија.

РАДИОТЕРАПИЈА

a) Техники

Инвазивниот цервикален карцином се третира со комбинирано перкутано или екстерно зрачење, интракавитарна радиотерапија и често со интерстицијална радиотерапија.

1. Перкутана радиотерапија - Планирањето на зрачната терапија се остварува со две или четири полиња (т.нр. "box" техника): антеропостериорно, постераантериорно и две латерални полиња. Горната граница



Слика 1A и Б Типични зрачни јолиња на карцином на цервиксот и ендометриумот

на полето се наоѓа помеѓу L-5 и L-4 за напредната болест; долната граница - на средина на оптураторниот форамен, а латералните граници се најмалку, 1,5-2,0 см латерално од најширокото место на карличниот отвор, (сл.1А и 1Б) Распоредот на дозата преку полињата, е обично, е 75-80% преку предно-задно, и 20-25% - преку латералните полиња. Се користи телетерапија со линеарен акцелератор, X-зраци со енергија 8-15-25 MeV со стандардна доза на фракционирање со DD-1,7-2 Gy дневно, пет фракции неделно за 5-7 недели, до тотална доза од 45-70 Gy која зависи од локализацијата и големината на туморот.

2. Интракавитарна радиотерапија - Брахитерапијата во последните дваесет години се спроведува со апарати CurieThron, Selectron, Nucletron кои овозможуваат (after loading) таканаречена техника со дополнително внесување на изворите во претходно поставените пластични или метални носачи-сонда со два овоида. Радиоактивни извори кои се користат во брахитерапијата се:

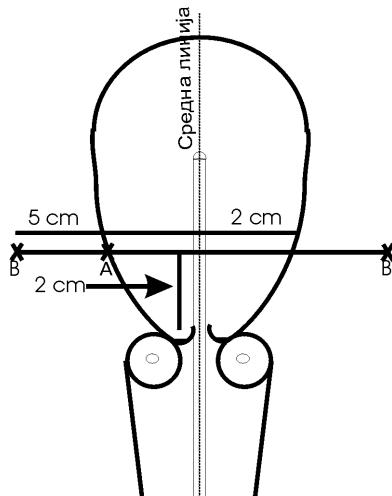
Cs^{137} - со енергија на зрачење 0,66 MeV и време на полураспад 30 години,

Ir^{192} - со енергија на зрачење 0,38 MeV и време на полураспад 74,3 дена,

Co^{60} - со енергија 1,25 MeV и време на полураспад од 5,3 години.

Според јачината на изворите кои се користат постојат три типа интракавитарно зрачење:

1. Зрачење со извори со низок интензитет (LDR- low dose rate) со време, доза 0,4-2 Gy/h;



Слика2. Точката A се наоѓа 2 см латерално од сондата и 2 см на јужното овоидче или вагиналниот форникс и дозата изнесува од 40-45 Gy, а точката B е на позиција на 3 см латерално од точка A. Дозата во точка B се движи од 15-20 Gy.

2. Зрачење со извори со среден интензитет (MDR) Medium со време, доза 2-12 Gy/h;
3. Зрачење со извори со висок интензитет (HDR) со време, доза >12 Gy/h;

Пресметувањето на дозата се врши во референтната изодоза во точка А и Б. Точката А се наоѓа 2 см латерално од сондата и 2 см над овоидите или вагиналниот форникс и дозата изнесува од 75-85 Gy, а точката Б е на позиција на 3 см латерално од точка А. Дозата во точката Б се движи од 45-65 Gy (слика 2).

3. **Вагинална свод радиотерапија.** Кај селектирани пациентки тоталната површинска доза од 55-60 Gy се дава пост оперативно со употреба на вагинални цилиндри или два колпостати-дозата се пресметува на 0,5 см на вагиналниот свод
4. **Интерстицијална брахитерапија.** Кај напреднати и извртени (торзиранi) тумори кај кои не може да се спроведе брахитерапија со тандем или колпостати - интерстицијалната терапија со Cs ¹³⁷ или Ir ¹⁹² може да се употреби. Дозиметријата зависи од површината и големината на туморскиот волумен.
5. **Адјувантна радиотерапија**

a) Предоперативна радиотерапија

Кај Barell shaped и тумори со голема површина (St. I и St. II a) со големина од 5-6 см дијаметар. Зрачната терапија се користи за стерилизација на супклиничките инфилтрати како и редукција на туморскиот волумен што овозможува посигурна ресектабилност, значи се работи за предоперативен зрачен третман кој се состои од телетерапија од 30 Gy, брахитерапија од 20 Gy во референтната изодоза во точката А, потоа следува оперативниот зафат.

- a. Постоперативна радиотерапија. Постоперативната радиотерапија се спроведува кај пациентки кај кои болеста се наоѓа во St. I-b, II-a и II-b proksimalen. Третманот е перкутан со box - техника на планирање на зрачниот третман со телетерапија со линеарен акцелератор до доза 45-50 Gy на средината на AP - дијаметарот на карлицата со шема на фракционирање 1,8 - 2 Gy, пет фракции неделно. Со овој третман се овозможува локална контрола на болеста и превенција од далечни метастази.
- б. Палијативен зрачен третман. Се применува кај болни со цервикален карцином кои се класифицирани во St. IV, рекурентен, метастазиран цервикален карцином. Во овој случај третманот може да биде со перкутана, брахитерапија и интерстицијална, а режимот на фракционирање и пресметувањето на дозата зависи од проблемите кои сакаме да ги ублажиме, како и од очекуваниот животен век на болната.

ПОСЛЕДИЦИ И КОМПЛИКАЦИИ ОД ЗРАЧНАТА ТЕРАПИЈА

Во текот на спроведувањето на зрачната терапија, кај пациентките често се среќаваме со тешкотии од општ карактер кои се предизвикани од терапијата. Најчесто тоа се: губење апетит, замор, мачнина и повраќање, општа слабост, главоболка, вртоглавица, проливи. Патогенетски се работи за нарушување на концентрацијата на електролитите, токсичност која е предизвикана од денатурација на протеини при распад на туморските клетки, психички фактори, надразливост на нервниот систем. Акутниот радиационен циститис е чест кај постарите пациентки. Проливи и циститис доаѓаат до израз ако за време на зрачниот третман се консумира алкохол, кафе, јако зачинета храна и храна богата со целулоза; адхезии на тенкото црево предизвикани од претходна интраабдоминална операција или некој воспалителен процес. Кај пациентки кои долго време мируваат во кревет поради интракавитарната апликација, можно е да дојде до тромбоемболија. Циститис и ентероколитис настануваат кај околу 6 % од пациентките наколку месеци по завршената терапија, додека радијациониот проктит настанува како доцна последица. Доцни последици од зрачењето се фистулите (везико-вагинални, ректо-вагинални, енtero-вагинални и др.) кои настануваат како последица од високите дози или девијација на положбата на радиоактивните извори. Илеус, исто така настанува како доцна последица , а последица е стеноза со опструкција на тенкото црево. Тоа најчесто се случува ако цревото е фиксирано во полето на зрачење, стеноза на уретерите во 3-12% од болните, стеноза на вагина која настанува во текот на првата година по завршеното зрачење кај 15 % од болните.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Денес е мошне јасно дека постои потреба за ефикасна хемотерапија (ХТ) кај пациентки со ран стадиум и висок ризик на цервикален карцином, како и кај оние со напредната болест. Преживувањето на пациентките со “голем волумен” (стадиум Ib и II и со напредната болест III и IV стадиум) на цервикалниот карцином сè уште е нездоволително. Системската терапија сега се препорачува како прв третман и оваа е т.н. неоадјувантна хемотерапија. Целта на неоадјувантната хемотерапија е да го редуцира волуменот на туморот и да го доведе во границите погодни за радикална оперативна или радиортерапија, како и да го намали ризикот од локален релапс и далечни метастази. Целите на конкурентната радиохемотерапија се исти, уште повеќе: неколку антинеопластични лекови покажуваат евидентен радиосензибилизирачки ефект. Од лековите досега најголема активност покажал Cisplatinot било како монотерапија или како “потпорен

столб” во полицитостатскиот режим. Конечно, хемотерапијата како нов модалитет на третман на цервикалниот карцином, се наоѓа уште во експериментална фаза и нејзината примена е оправдана во клинички контролирани студии кои имаат за цел утврдување на индикациите на ХТ, ефикасност на одделни лекови и комбинации на лекови, како и вистинскиот “тајминг” на хемотерапијата во однос на конвенционалните локорегионални модалитети на третман. Според прелиминарните резултати од повеќе пилот - студии, изгледа дека ХТ, применета како неоадјувантна, отвора нов пат кон подобрување на резултатите од третманот на досега прогностички неповолните случаи на цервикален карцином.

ПРОГНОЗА

A. Ризик од рецидивантна болест

Приближно 80% од рецидивантна болест се манифестира во првите две години. Големите тумори, обично, порано рецидивираат во однос на помалите

B. Петгодишно преживување

По FIGO - стадиуми: за стадиум I- 80-90%, стадиум II-50-60%, стадиум III-25-35% и стадиум IV од 0-15%.

B. Неповолни прогностички фактори: следните независни варијанти кои сите здружени се со лоша прогноза.

1. Метастатски депозити во лимфните јазли многу го намалуваат процентот на петгодишното преживување од 90% на 65%,30% и 25% со унилатерални, билатерални, илиакални зафатени лимфни јазли.
2. Големиот туморски волумен, петгодишното преживување го намалува од 90% на 60% и 40% за тумор помал од 2,5 см-2 см-4 см- > 4 sm.
3. Инвазија во длабина од 1,5 см здружена со метастатски депозити во пелвичните лимфни јазли го намалува петгодишното преживување од 90% на 70%
4. Проширената болест во параметриумите го намалува петгодишното преживување од 95% на 69% без метастатски променети лимфни јазли, а 42% - со метастатски депозити во лимфните јазли.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

A. Пациентките мора да се следат по завршениот третман на секои три месеци во текот на првата година, секои четири месеци во текот

на втората година, на шест месеци во третата година и во зависност од симптоматологијата.

Б. Рутински прегледи

Клинички преглед, цервикална или вагинална цитологија (PAP), Папаниколау тест. Комплетна крвна слика со електролитен статус, уреа, креатинин, хепатални проби. Ехо на абдомен, компјутериизирана томографија на абдомен и мала карлица секои 6-12 месеци во текот на првите 3-5 години.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herbs AL, Kurmain RJ, Scully RE. Vaginal and cervical abnormalities after exposure to stilbestrol in utero. *Obstet Gynecol* 1972, 40, 287 - 298.
2. Berget A, Lenstrup C. Cervical intraepithelial neoplasia. Examination, treatment and follow-up. *Obstet Gynecol Survey*, 1985, 40, 545 - 552
3. Cristopherson WM, Parker JE. Carcinoma in situ La Gray (ur.):Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Springfield, Illinois, Charls C. Thomas 1964,309-342
4. Roche WD. Norris HJ. Microinvasive carcinoma of the cervix. The signifikance of Lymphatic invasion and confluent of stromal growt. *Cancer* 1975, 36, 180-186.
5. Anderson B. Menagment of early cervical neoplasia. *Clinical Obstet and Ginecol*, 1977,20,815-831.
6. Fettig O. Zur morphologischen und klinischen Problematik des Mikrokarzinomas(Collumcarcinoma Stadium Ia)*Arch Gynäkol* 1964, 199, 571-680.
7. Anderson B. Menagment of early cervical neoplasia. *Clinical Obstet and Ginecol*, 1977,20,815-831.
8. Fettig O. Zur morphologischen und klinischen Problematik des Mikrokarzinomas(Collumcarcinoma Stadium Ia)*Arch Gynäkol* 1964, 199, 571-680.
9. Union Internationale Centre le Cancer: TNM Classification of malignant Tumours. Ed by MH Harmer, 3rd ed. UICC, Geneva 1978.
10. Union Internationale Centre le Cancer: TNM Klassification der melignen Tumoren. 3., Überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. New York 1979.
11. Sugimori H, Matsuyana T, Kashmura Y, Nishmura A, Tsukamoto N, Taki I. Histological study of microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 1979, 7, 153-165.
12. Taki I , Slugimori H, Matsuyama T, Kashumura Y. Yoshino T. Treatment of microinvasive carcinoma. *Obstet Gynecol Survey*, 1979, 34, 839-840.
13. Averette HE. Sevin BU. Microinvasive (Stage Ia) carcinoma of the cervix, *Obstet Gynecol Survey*. 1979,34, 833-834.

14. Ivresen T, Abeler V, Kjorstad KE. Factors influencing the treatment of patient with Stage Ia carcinoma of the cervix. *Brit J Obstet Gynaecol* 1979, 86, 593-597.
15. Javaheri G. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1978, 16, 106-114.
16. Nelson JH, Averette HE Richart RM. Dysplasia, carcinoma in situ and early invasive cervical carcinoma. *Ca-A Cancer journal for clinicians*, 1984, 34, 306-327.
17. Schneider A, Kraus H, Schumann R, Gissmann L. Papilloma virus infection of the lower genital tract: Detection of viral DNA in gynecological swabs. *Int J Cancer* 1985, 35, 443.
18. Di Saia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. CV Mosby, St Louis 3 rd ed, pp. 67-128, 1989.
19. Gallion , HH. et al. Combined radiation therapy and extrafascial hysterectomy in the treatment of Stage Ib barrel-shaped cervical cancer. *Cancer* 56: 262-266,1985.
20. Thigpen, JT. Single agent chemotherapy in carcinoma of the cervix. In *cervix Cancer*. Surwit EA, Alberts. D.S editors. Martinus Nijhoff, Boston, MA: pp 119-136,1987.
21. Twiggs LB, Potish, RA. and McIntyre, S, et al. Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in advanced cervical cancer: a preliminary doseescalating toxicity study. *Gynecol Oncol* 24: 143-148, 1986.
22. Serov SF, Scully RE, Sabin LH, Histologic typing of ovarian tumours. International histological classification of tumours.No 9. World Health Organisation, Geneva 1973.
23. Taylor HB, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas. *Arch Path* 1966, 82, 40-44.P

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ТЕЛОТО НА МАТКАТА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Малигните тумори на телото на матката се најчести гинеколошки малигноми во развиените земји. Инциденцата варира од, на пример, 22 случаи на 100000 во САД до 1 на 100000 - во Јапонија. Вреди да се потенцира дека е забележано израмнување на инциденцата кај имигрантите, со околината во која се доселени.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Абнормалната пролиферација и неопластичната трансформација на ендометриумот се поврзува со хронична естрогена стимулација. Заради тоа, сега, аденоматозната хиперплазија на ендометриумот, се смета за предмалигна состојба, која во околу 30% од случаите прогредира во ендометријален карцином . Фактори на ризик, поврзани со естрогената стимулација, се: зголемено внесување маснотии при исхраната, дебелината, рана менарха, ановулаторни циклуси, нулипаритет, како и употреба на естрогени препарати од медицински причини. Во овој контекст, интересен е податокот, дека поради антиестрогенскиот ефект на никотинот, инциденцата на ендометријалниот карцином кај жените - пушачи е помала за околу 50%. Други фактори на ризик, со нејасни патогенетски механизми, се: дијабетот, хипертензијата, животот во урбана средина и претходна експозиција на пелвична ирадијација.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Ендометријалниот карцином вообичаено започнува со раст на полипоидна, вулнерабилна маса од фундусот на утерината празнина, кај пациентки над 60 - годишна возраст. Оттука произлегува главниот, често и единствен знак на болеста –*крававење во менопауза*. Други знаци на болеста се: *продолженото перименструално крававење*, како и *абнормалното пременопаузално крававење*. Ваквите драматични знаци ги принудуваат пациентките рано да се обратат на преглед, така што дијагностицирањето на болеста во порани стадиуми е вообичаено.

ДИЈАГНОЗА

Дефинитивната *дијагноза* се поставува со хистопатолошка анализа на материјалот добиен со *експлоративна киретажа*, или *биопсија од ендометриумот*. Во случаи кога не постојат придружни заболувања (вообичаена е асоцијација на ендометријалниот аденокарцином со дијабет, хипертензија и дебелина), кои би претставувале контраиндикации за оперативен

зафат, операбилноста се утврдува со клинички преглед. Предоперативната подготовка се комплетира со стандардните лабораториски анализи, ЕКГ и графија на белите дробови. Кај одреден број случаи операбилноста се дефинира со додатни имицинг - методи, како: ехомографија, ИВ - урографија, доплер, КТ или НМР. Стадиумот на болеста се одредува со хистопатолошка анализа на оперативниот материјал според критериумите од FIGO - митингот во 1988 година. Така се добиваат информации важни за планирањето на постоперативниот третман, зависно од прогностичките и факторите на ризик. Само кај иноперабилните пациентки стадиумот на болеста се одредува клинички со фракционирана експлоративна киретажа, одредување на големината на кавумот на утерусот, како и со помош на претходно наведените испитувања. Неопходно е да се нагласи дека ваквиот стејцинг е несигурен и дека ниту една од споменатите имицинг методи не може да ги замени информациите добиени со оперативната експлорација.

Факторите на ризик за терапевтски неуспех кај ендометријалниот карцином може да се поделат во две групи, и тоа: **утерини** - каде што спаѓаат градусот на туморот, инфильтрацијата во длабочина во миометриумот, инфильтрација на цервиксот и **екстраутерини** – како постоење на аднексални метастази, метастази во пелвичните или парараортални лимфоноди, позитивна перитонеална цитологија или јасни перитонеални метастази и, конечно далечни метастатски промени. Забележана е особено висока стапка на рецивирање кај случаите со два и повеќе фактори на ризик.

ПАТОЛОГИЈА

Хистопатолошки, од малигните тумори на телото на матката, 90% се карциноми, а останатите 10% - саркоми. Најголем процент од карциномите, околу 90%, се типични ендометријални аденоцарциноми, а остатокот го чинат папиларно-серозните карциноми, јасно-клеточните карциноми, ендометриодните и муцинозните карциноми. Како што е веќе напомнато, болеста почнува од ендометриумот на фундусот. Натамошниот тек на болеста се карактеризира со *инфилтрација* во длабочина во миометриумот и кон цервикалниот канал, со конечна инфильтрација на цервиксот. Во подоцнежните етапи можна е *лимфогена дисеминација* на болеста, и тоа: од регионот на фундусот на матката во парараорталната регија; од средните и долни делови на телото на матката во пелвичните лимфни јазли; сè до површните ингвинални лимфоноди, каде што се дренираат некои од патиштата на утерината лимфна мрежа. *Хематогеното дисеминирање* е ретко, невообичаено, а кога ќе настапи, метастатските промени најчесто се локализираат во белите дробови, црниот дроб, коските и мозокот.

СТАДИУМИ

Одредување на стадиумите се врши според FIGO:

Stadium IA – туморот е ограничен само на ендометриумот;

Stadium IB – туморот инвадира помалку од половината на миометриумот;

Stadium IC – туморот инвадира повеќе од половина од миометриумот;

Stadium IIA – туморот ги инвадира и ендоцервикалните жлезди;

Stadium IIB – туморот ја инвадира и цервикалната строма;

Stadium IIIA – присутна е инвазија на серозата и/или аднекса, или позитивна перитонеална цитологија;

Stadium IIIB – инвазија на вагината;

Stadium IVA – туморот врши инвазија на бешиката и/или дебелото црево;

Stadium IVB – присутни се далечни метастатски промени, вклучително интраабдоминални лимфни јазли и/или ингвинални лимфни јазли;

Градус G1 – добро диференциран тумор,

G2 – умерено диференциран тумор,

G3 – лошо диференциран тумор.

ТРЕТМАН НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНИОТ КАРЦИНОМ

1.Хирушки третман.- Најчест иницијален модалитет на третман. Се состои од тотална абдоминална хистеректомија со или без аднексектомија, како и евентуална селективна лимфаденектомија. Зафатот има и огромна прогностичка вредност со оглед на информациите добиени со оперативната експлорација и хистопатолошката анализа на оперативниот материјал – одредување на стадиумот на болеста и факторите на ризик неопходни за планирање на натамошниот третман.

2.Радиотерапија. –Може да се употреби во комбинација со оперативниот третман, или самостојно. При комбинираниот третман радиотерапијата може да биде предоперативна – со цел превенирање на вагиналните рецидиви, особено во случаи со инфильтрација на цервиксот. Забележан е пад на процентот на вагинални рецидиви од 10-15%, на помалку од 5% во случаите со висок ризик. Предоперативната радиотерапија најчесто се спроведува како брахитерапија-БТ, со интракавитарна апликација на радиоактивен извор (Cs-137 или Ir-192) до доза од 60 Gy пресметана на серозата на утерусот. За разлика од порано, кога биле временски одвоени со период од 6 недели, сега

оперативниот зафат следува веднаш по апликацијата. Во комбинираниот пристап радиотерапијата може да следува и после оперативниот зафат и во тој случај говориме за постоперативна радиотерапија. Се спроведува како екстерна радиотерапија-ЕРТ на карлицата преку 2 спротивни, паралелни полиња (предно и задно), или преку 4 полиња (предно, задно и две латерални) таканаречена “box” - техника, со x-зраци со висока енергија (15-25 MV), до доза од 45-50 Gy, за време од 4-5 недели. Индикации за постоперативната радиотерапија се факторите на ризик кои сугерираат висока веројатност за рециклирање на болеста, како на пример: одредени хистолошки типови на болеста, инфильтрација во миометриумот поголема од половината од неговата дебелина, зафаќање на цервикалната строма, пелвичните лимфоноди или лимфно-садовите простори. Екстерната радиотерапија може да се комбинира со “boost“ од 10-15 Gy, реализирани интракавитарно, повторно заради превенција на вагиналните рецикливи. Во случаи кога не постојат индикации за постоперативен перкутан зрачен третман, се реализира една интракавитарна апликација, при која се покрива горната третина, односно половина од вагината со доза од 50-60 Gy, пресметана на 0,5 см од вагиналната лигавица. Со ваквиот распоред на дозата се постигнуваат извонредни резултати во превенирањето на вагиналните рецикливи, без посериозно зрачно оштетување на околните структури. Зрачната терапија на ендометријалниот карцином може да биде и ексклузивна, односно дефинитивна радиотерапија. Се користи во третманот на иноперабилните случаи. Мора да се подвлече дека се работи за случаи кај кои не се познати факторите на ризик и хистопатолошкиот стејцинг, кои се одредуваат кај оперираните болни. При постоење болест ограничена само на ендометриумот, инволвираноста на пелвичните лимфни јазли е околу 5%, додека при инфильтрација на карциномот низ миометриумот до сероза, инволвираноста на истите групи лимфоноди расте на 40-50%. Оттука е јасно дека за оптимален зрачен третман е неопходна комбинација на два зрачни модалитети-брахитерапија -БТ и екстерна радиотерапија-ЕРТ, со цел - контрола на болеста на матката и на евентуалните метастатски промени во пелвичните лимфни јазли. Со ЕРТ преку полиња и услови, како кај постоперативното зрачење, се остварува доза од 45-50 Gy, на која со интракавитарна апликација се додаваат 25-35 Gy, пресметани на серозата од утерусот. Во раните стадиуми на болеста, дефинитивната радиотерапија може да се реализира во целост интракавитарно. При тоа се остваруваат дози од 60-70 Gy во волумен кој ја опфаќа матката во целост, со едновремено озрачување на горната третина од вагината, со доза од 50 Gy. Радиотерапијата на ендометријалниот карцином може да биде и палијативна, во случаи кога постојат метастатски промени на мозокот или на коските. Палијативната радиотерапија се одликува со скратени зрачни шеми, со повисоки дневни дози, наменети за брзо и ефикасно ублажување на симптомите предизвикани од метастазите (зголемениот интракранијален притисок кај церебралните метастази, или болката кај коскените метастази).

Компликациите од зрачниот третман на ендометријалниот карцином, со оглед на сличноста на зрачните полиња, дозите и режимите на фракционирање, се, речиси, идентични како описаните компликации од зрачниот третман на карциномот на грлото на матката.

3.Хемотерапија. Улогата на хемотерапијата како *адјуватен* третман кај болни со ендометријален карцином, сè уште не е јасно дефинирана. Таканаречената *спасителна хемотерапија* се користи во случаи со далечни метастази, но со мошне несигурен ефект. Најчесто користениот цитостатски режим е комбинација од Cisplatin и Adriamycin по 50 mg/m² /3 недели.

4.Хормонотерапијата со медроксипрогестерон ацетат има свое место, во ретки случаи, со хормон - позитивни рецептори, меѓутоа и тогаш е со стапка на одговор од околу 20%.

ПРОГНОЗА

Ризикот за рецидив на болеста е најголем во првите две години по третманот и е поврзан со претходно наведените утерини и екстраутерини фактори.Инаку општото 5 - годишно преживување за сите стадиуми изнесува околу 67%, или по стадиуми одделно: стадиум I - 75%; стадиум II - 58%; стадиум III - 30% и стадиум IV - 10%.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Огромен процент од локалните рецидиви и/или метастатски промени се јавуваат во првите 2 години од иницијалниот третман. Контролните гинеколошки прегледи вообичаено се вршат на секои три месеци во првата година по иницијалниот третман, со постепено продолжување на интервалите помеѓу контролите: на 4 месеци - во втората и третата година, до 6 месеци - во четвртата година од завршетокот на иницијалниот третман. Рутинска процедура е земањето вагинален брис, додека други имицинг - методи се користат во зависност од постоењето симптоми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burke TW, Heller PB, Woodwar JE, Davidson SA, Hoskins WJ, Park RC
Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1990; 75:96.
2. Kurman RJ, Kaminshsi PF, Norris HJ The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403.
3. Maggino T. An analysis of approaches to the treatment of endometrial Cancer in Western Europe: a CTF study, *European Journal of Cancer* Vol.31 A, No12, pp.1993-1997, 1995.
4. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, 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: 55-65.
5. Gerbaulet A. Poisterin A. Haie-Meder C. Chassagne La radiotherapie dans les cancers de l'endometre, *Bull Cancer/Radiother.* 1992; 79: 481-498.
6. Weigensberg IJ Preoperative radiation therapy in stage I endometrial adenocarcinoma. Final report of clinical trial. *Cancer.* 1984; 53: 242-247.
7. Rush S pelvic control following external beam radiation for surgical stage I endometrial adenocarcinoma *Int J Rad Onc Biol Phys.* 1995; 4:851-854.
8. Neelofur R Postoperative radiotherapy for surgically staged endometrial cancer: Impact of time factors (overall treatment time and surgery-to radiation interval) on outcome. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 1995; 33:837-842.
9. Charra-Brunand Curietherapie vaginale postoperatoir des adenocarcinom de l'endometre a bas debit de dose. 1998;2:34-41.
10. Taghian A, Pernot M, Hoffstetter S, Bay P Radiation therapy alone for medically inoperable patients with adenocarcinom of the endometrium. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 1988; 15:1135-1140.
11. Pourquier H, Gely S, Duboids JB, Joyeux H, Solassol C, Pujol H EC: a comparative analysis of the therapeutic results and causes of failure after treatment by radiation combined with surgery or radiation therapy alone. *Radiotherapy Oncol.* 1990; 17:115-122.
12. Herbolsheimer M. Saner SO. HDR Brachytheerapy for endometrial and cervical cancer Activity International Nucletron Radiotherapy Journal, Special Raport, No 8, 34-35, 1996.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ВАГИНАТА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Карциномите на вагината се најретки гинеколошки неоплазми (1-3%) кои се јавуваат во напредната возраст, често асоциирани со неоплазми на цервиксот или вулвата.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Во етиологијата на вагиналниот карцином посебно место има *радиотерапијата*, особено кај пациентки помлади од 40 години, кои пред повеќе од 10 години биле третирани поради карцином на порциото. Постојат докази кои ја поврзуваат *инфекцијата со HSV и HPV* со карциномот на вагината. Докажана е врска помеѓу појавата на јасно-клеточниот аденокарцином на вагината, кај млади пациентки, со *in utero* експозиција на *DES* (*dietilstilbestrol*), препарат во минатото користен за одржување на ризичната бременост. Механичката дразба од *песарите*, користени како влошки за коригирање на нарушената статика на гениталните органи, кај жени во напредната возраст, се смета како ризик - фактор за појава на вагинален карцином.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Карциномот на вагината најчесто се манифестира со *вагинално кревавење*, или *исцедок со нейријашен мирис*, со чувство на жарење и пучење, а во напреднатите стадиуми - и со **болка** во пределот на гениталиите.

ДИЈАГНОЗА

Дефинитивна дијагноза се поставува со хистопатолошка анализа на материјал добиен со *биопсија* од промената. Претходно е нужно да се исклучи постоење на карциноми на утерусот или ректумот, кои со инфильтрација би можеле да симулираат примарен вагинален карцином, односно да се исклучи таа можност, при постоење примарни неоплазии на бубрегот, односно овариумот, кои би дале вагинални метастази.

ПАТОЛОГИЈА

Околу 90% карциномите на вагината се планоцелуларни, а од останатите најголем дел се аденокарциноми, потоа меланоми, ендодермални и други поретки малигноми. Вообичаена локализација на лезијата е горната третина на задниот вагинален сид, иако, како првична локализација во 25-30%, може да почнува од долната третина на предниот вагинален сид. Ширењето

продолжува со **локална инвазија** долж вагиналната лигавица и низ вагиналниот сид - во параколпумите. Следува **лимфогена дисеминација** и тоа - од горните две третини на вагината - во пелвичниот лимфен базен, а од долната третина - во ингвиналните лимфоноди. **Хематогеното дисеминирање** е ретко.

СТАДИУМИ

FIGO - клиничкиот систем ги инкорпорира наодите од физикалниот преглед, ендоскопските наоди и наодите од останатите испитувања.

Стадиум 0 – Carcinoma in situ (Tis N0 M0; TNM Stadium 0);

Стадиум I – туморот локализиран во епителот на вагината (T1 N0 M0; TNM Stadium I);

Стадиум II – туморот инфильтрира во паравагиналното ткаење, но не оди до пелвичниот сид (T2 N0 M0;TNM Stadium II);

Стадиум III – туморот се шири до пелвичниот сид (T1-3, N1, M0; T3, N0 M0; TNM Stadium III);

Стадиум IV – туморот се шири надвор од карлицата или ја зафаќа слузницата на бешиката или ректумот;

Стадиум IVA – туморот ги инвадира соседните органи (T1-3,N2,M0, T4 било кои N i M; TNM Stadium IVA);

Стадиум IVB – туморот дал метастази на далечни органи (било кои Т и N, M1;TNM Stadium IVB).

ТРЕТМАН

Карциномот на вагината е заболување кое се лекува со радиотерапија. **Хирушкиот третман** е редок, резервиран за млади пациентки под 40 - годишна возраст, со лезија не поголема од 1 см локализирана во горната третина на вагината. Зафатот се изведува како парцијална колпектомија, со рез кој минува in sano, со тотална хистеректомија, транспозиција на овариуми и лимфаденектомија. **Радиотерапијата** на карциномот на вагината може да биде спроведена ексклузивно, како **брахитерапија** со интракавитарна апликација на радиоактивен елемент, или со интерстициелна имплантација на радиоактивен елемент, зависно од локализацијата на промената и нејзината акцесибилност. Се користи само во рани стадиуми, со остварување дози од 50-60 Gy. Можна е и комбинација на **екстерна радиотерапија** на карличната регија преку две паралелни, спротивни полиња, со фотони со висока енергија, до доза од 45-50 Gy, со брахитераписки "boost" од 10 Gy. При екстерната ирадијација, полињата се така дизајнирани, за да го покријат примарниот тумор (значи со ниско поставена долната граница) и пелвичниот лимфен базен. Ингвиналните лимфатици се вклучени во целниот волумен само во случаи на нивна јасна афекција, или при инфильтрација на долната третина на вагината. Во одредени

случаи каде што регресијата на туморот, по остварувањето на планираната доза, не овозможува интракавитарен буст, се продолжува со екстерна радиотерапија, преку редуцирани полиња, со додавање доза од 10 Gy. Најчести **компликации** од третманот се вагиналната стеноза и улцерациите на вагиналната лигавица. Како посериозни компликации, за среќа не така чести (околу 10%), се јавуваат везико-вагиналните и ректо-вагиналните фистули, вообичаено по третман на болеста во напредните стадиуми, со употреба на комбинирана техника на зрачење (екстерна радиотерапија и брахитерапија).

ПРОГНОЗА

Најголемиот број локални рецидиви се случува во првите две години од терапијата. Вкупното 5 - годишно преживување изнесува 42%, или по стадиуми: 68% - во стадиум I, 47% - во стадиум II, 30% - во стадиум III и само 17 % - во стадиум IV.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Контролните прегледи во првите две години се вршат на секои три месеци, а потоа - на секои 6 месеци. Рутински се врши контрола на крвната слика, детален клинички преглед со земање брис и повремени графии на белите дробови и КТ на абдоменот и кардицата за детекција на окултни метастатски промени. Останатите исследувања се индицирани зависно од клиничката слика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerbaulet A. Le cancer primitif du vagin de l'adulte. In JP le Bourgeois ed: Strategie therapeutique en cancerologie. Doin, Paris, pp 269-271, 1986.
2. Kucera H, Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. Gynecol Oncol 40: 12-17, 1991.
3. Perez CA, Arneson AN, Dehner LP et al. Radiation therapy in carcinoma of the vagina. Obstet Gynecol 44:862-868, 1974.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ВУЛВАТА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Карциномите на вулвата се ретки гинеколошки малигни (околу 5% од гинеколошките неоплазми), карактеристични за напредната возраст, со пик на инциденцата кај пациентки над 65 години

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Возраст. – Инциденцата на карциноми на вулвата кај жени под 45 - годишна возраст е помала од 1 на 100000, додека кај возраст од 85 години, изнесува 19 на 100000.

Раса. – Белите жени над 80 - годишна возраст се со 0,25-4,0 пати повисок ризик од црните жени на истата возраст.

Претходни генитални заболувања: воспаленија, инфекции особено со HPV или HSV тип II, постоење на преканцерозни лезии на вулвата, како вулварните дистрофии, Paget-овата болест и сл.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Со оглед на достапноста за самопреглед, вообичаено е дијагностицирање на карциномите на вулвата во раните стадиуми. Најчесто се јавуваат **макроскопски кожни промени на вулвата** следени со печене, јадеж па дури и кревавење. Поретко, поради срам од преглед во напредната возраст, при првиот преглед се открива болест во авансиран стадиум.

ДИЈАГНОЗА

Дефинитивната дијагноза се поставува со хистопатолошка анализа на биоптичен материјал од лезијата на вулвата. Потоа се врши внимателно испитување на ингвиналните регии, гинеколошки преглед и цистоскопија – заради можноста од малигна инфильтрација во околината. Во одредување на стадиумот на болеста се вклучени графијата на белите дробови и ехтомографијата на абдоменот.

ПАТОЛОГИЈА

Хистопатолошки најчест е **планоцелуларниот карцином** (околу 85%), а по него следуваат **аденокарциноми, базалиоми, меланоми и саркоми**. Карактеристичниот планоцелуларен карцином на вулвата во својот развој минува низ повеќе етапи. **Преканцерозните лезии** се група заболувања, во која спаѓаат: вулварните дистрофии, Bowen-овата и Paget-овата болест, карциномот *in situ* и *lichen sclerosus*. Следуваат **микроинвазивните лезии** кои се карактеризираат со промер до најмногу 2 см и инфильтрација во длабочина

до 5 mm, со стапка на лимфна дисеминација од 2-5%. **Инвазивните малигни лезии** се јавуваат во вид на улцерации или инфильтративни промени на вулвата, често со мултифокален раст и евентуална ингвинална лимфаденопатија. **Лимфогеното метастазирање** е најчесто во ингвиналните регии, со евентуални метастази во пелвичните лимфатици долж a iliaca ext. **Хематогеното метастазирање** е ретко, при што предилекциони места се белите дробови, црниот дроб и коските.

СТАДИУМИ

Хируршки стадиуми според FIGO

Стадиум I – тумор на вулвата со најголем дијаметар до 2 см;

Стадиум II - тумор на вулвата или перинеумот поголем од 2 см во најголемиот дијаметар;

Стадиум III – тумор од која било големина кој ги инвадира вагината, ректумот, долната половина на уретрата и/или дава унилатерални метастази во ингвиналните лимфните јазли;

Стадиум IVA – тумор кој ги инвадира слузницата на бешиката, ректумот, горната половина на уретрата и/или дава билатерални ингвинални метастази во лимфните јазли;

Стадиум IVB – тумор со далечни метастази.

ТРЕТМАН НА КАРЦИНОМОТ НА ВУЛВАТА

Без оглед на стадиумот на болеста или хистопатолошкиот тип, третманот на вулварниот карцином е, пред сè, **хируршки**. **Радикалната вулвектомија** подразбира отстранување на вулвата со поткожното масно ткаење, заедно со двете ингвинофеморални регии. Во случај на постоење метастатски депозити во ингвиналните лимфоноди, зафатот продолжува со влез во мала карлица и лимфаденектомија долж надворешната илијакална артерија. Нормално, ваквиот радикален зафат е следен со висок оперативен морбидитет и морталитет. Наспроти него, конзервативниот хируршки третман на вулварниот карцином во облик на **едноставна вулвектомија** или само **широка ексцизија**, е резервиран само за лезии со максимален промер до 2 см и продор во длабочина до 1 mm.

Радиотерапијата, како модалитет на третман, кај вулварниот карцином може да биде постоперативна, предоперативна, ексклузивна и палијативна. **Предоперативната радиотерапија** има за цел редукција на волуминозните, езофитични вулварни тумори, кои се локално авансирани, со што се овозможува полесно изводлив и помалку мутилантен оперативен зафат. Се спроведува со фотони, со електрони, или со нивна комбинација, зависно од локалниот статус и регијата која се зрачи, во дози со распон од 30-45 Gy. **Постоперативната адјувантна радиотерапија** се спроведува како екстерна радиотерапија. Може

да се реализира преку едно директно ингвиро-феморално поле, доколку постои промена во макар 1 лимфен јазол, или преку две ингвиро-феморални полиња после едноставна вулвектомија. Се остварува доза од 50-60 Gy со забрзани електрони, со енергија доволна за дадениот случај. Во случаи со повеќе од три позитивни ингвинални лимфатици од едната страна, или позитивни ингвинуми од двете страни, постоперативната зрачна терапија се планира така, за да ги покрие ингвинумите заедно со карличниот лимфен базен. Се користат х-зраци со висока енергија за ирадијација на пелвичните лимфатици, во комбинација со електрони за бустирање на ингвиро-феморалните регии. Екстерната ирадијација на пелвичниот базен дава супериорни резултати во поглед на преживување, во однос на пелвичната лимфаденектомија.. **Дефинитивната радиотерапија** се применува кај болни кои одбиваат операција, или се иноперабилни од која било причина. Пациентките се најчесто во напредната возраст со локално авансирани тумори, често со ингвинална adenопатија. Зависно од зрачената регија, се користат фотони и/или електрони до вкупна доза од 60-70 Gy. **Палијативната радиотерапија** се спроведува со цел ублажување на симптомите предизвикани од далечните метастази. Дозите и режимите на фракционирање зависат од регијата која се зрачи, интензитетот на симптомите, како и од очекуваното преживување. Компликации: Сувиот или влажен **радиодермит** се рани компликации од зрачниот третман на карциномот на вулвата, кои се решаваат со локална тоалета и употреба на генцијана виолет. Доцните компликации, за среќа не особено чести (6-11%), се манифестираат со **некротични промени** на кожата и поткожјето. Посебен проблем претставува **лимфедемот** на долните екстремитети, предизвикан од прекинот на лимфната дренажа, како последица на фиброзите во ингвиналните регии од комбинираниот оперативен зрачен третман.

ПРОГНОЗА

Вкупната стапка на 5 - годишно преживување на болни од карцином на вулвата изнесува 70%, или по стадиуми: стадиум I - 92%; стадиум II - 80%; стадиум III - 54% и стадиум IV - 15%.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Контролните прегледи во првата година се вршат секои три месеци, а потоа- секои 6 месеци. Притоа, особено внимание се посветува на локалниот наод со биопсирање на секоја сусспектна промена. Комплетна крвна слика, хепатални проби, уреата и креатининот влегуваат во стандардниот сет - лабораториски претраги. Останатите исследувања се преземаат во зависност од симптоматологијата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Binder SW, Huang IH, Yao SF, Hacker NF, Berek JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma, Gynecol Oncol 37: 9-16, 1990.
2. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. Obstet Gynecol 68(6): 733-40, 1986.
3. Iversen T, Halders JG, Christensen A, Kolstad P. Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of 424 patients. Gynec Oncol 9: 271-279, 1980.
4. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD., Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. Obstet Gynecol 61: 408-16, 1983.
5. Lapointe-Andet P. Traitements des carcinomes invasifs de la vulve. J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. 13: 303-307, 1984.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ДОЈКАТА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Ракот во дојката е најчесто малигно заболување кај жената (26% од сите малигни кај жената), чијашто инциденца е во пораст особено последните две децении, и покрај усовршувањето на диагностичките и тераписките методи. Ракот во дојката се јавува во секоја животна возраст, меѓутоа 75% од карциномите се јавуваат кај жени над 50–годишна возраст и 50% кај оние со над 65–годишна возраст. Кај деца и млади под 20–годишна возраст, ракот во дојката е реткост. Во западните земји инциденцата рапидно се зголемува со годините до менопаузата (45–55 год.), по што се одржува благо плато и пак се зголемува од 60 до 70–годишна возраст, но со помала стапка. Во нашата популација, ракот во дојката е најчест во возрасната група од 45 до 49 год. и од 55 до 59 год.

Последните години, и покрај развојот на медицината, се зголеми морбидитетот (2–3%) и морталитетот 1–2% годишно. Причини се: зголемување на бројот на населението, зголемување на постарата популација која е почеста појавата на рак во дојка, промена на навиките на живеење (западен стил), зголемен внес на храна, особено богата со масти и др.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Етиологијата на ракот во дојката е од сложена природа, комплексна, мултифакториелна, која сè уште не е дефинирана, со оглед на функцијата, развојот на дојката во текот на животот, промени во текот на бременост, доењето, менструалниот циклус. Но, врз база на проспективни и ретроспективни епидемиолошки студии, кои укажуваат на низа биолошки, репродуктивни и социоекономски фактори, кои се поврзани со зголемен ризик за појава на рак во дојката, може да се поделат на три подрачја:

- а) ендокрини фактори,
- б) генетски фактори,
- в) фактори на околнината.

а) Ендокринни фактори – менструална и репродуктивна историја во голем број студии корелираат со инциденцата на ракот во дојката, што е во врска со времето на стимулација на дојката со естрогени.

Жени со менарха пред 12–годишна возраст имаат, речиси, двапати повисока инциденца на рак во дојката, отколку жени со менарха по 13–годишна возраст.

Артефициелна менопауза (хируршка или радиациона кастрација) пред 35–годишна возраст, го намалува ризикот за рак во дојката за една третина, во однос на жените со природна менопауза
Репродуктивната историја е најчесто асоцирана со време на првата бременост. Сигнификантно се зголемува ризикот, со зголемување на возраста на првиот пород. Жени што имале прв пород по 35–годишна возраст, имаат 40% поголем ризик во споредба со оние жени чијшто прв пород бил пред 20–годишна возраст

Жени кои никогаш не родиле, имаат 30% поголем ризик за рак во дојката, во споредба со жени што имале една или повеќе бремености. Ризикот се намалува со зголемување на бројот родени деца, така што за секој втор пород, ризикот се намалува за околу 16%. Абортуси (спонтани или артефициелни) пред првата бременост го зголемуваат ризикот

б) Генетски фактори – се асоцирани со фамилијарна историја и историја за бенигни болести во дојката.

Жени со позитивна фамилијарна анамнеза, односно оние чии директни сродници од прв степен имале рак во дојка, имаат 1,7 – 2,5 пати поголем ризик, а за сродници од втор степен, факторот на ризик е 1,5.

Во многу студии се изнесени резултатите во однос на бројот родени во фамилијата кои имале уникатерален и билатерален рак во дојка и се дошло до проценка дека веројатноста жена од 30–годишна возраст, до својата 70–та година, да добие рак во дојка е 28%, доколку има две сестри со рак во дојка, од кои едната со билатерален, а веројатноста е 25%, ако мајка и сестра имаат рак во дојка, од кои едната е билатерална.

Историја за бенигни промени (фиброцистична болест) е асоцирана со зголемен ризик од рак во дојка околу четирипати, отколку кај жени без таква историја, и ова зголемување на ризикот се појавува најмалку 30 год. откако ќе се постави дијагнозата за бенигно заболување. Ризикот се зголемува при бенигни промени во дојката, кај кои постои атипична хиперплазија, или атипична хиперплазија со позитивна фамилијарна историја за рак во дојка. Ризикот од рак во дојка е зголемен кај болни кои веќе имале друг рак, како: рак на јајниците, endometrium, colon, паратироидна жлезда.

в) Фактори на околнината – Parkin (1989) наведува дека факторите на околнината се повеќе важни од генетската предиспозиција меѓу популацијата на мигранти. Јапонските жени имаат мала инциденца од рак во дојка, но со миграцијата во САД, каде што инциденцата и морталитетот се големи, во првата генерација мигранти инциденцата и морталитетот остануваат ниски, а во втората и третата генерација (оние кои се родени во САД), инциденцата се зголемува.

Зголемен ризик од рак во дојка е асоциран и со изложување на релативно голема доза (10 – 1.000 рад и повеќе) од јонизирачко зрачење, кое е забележано кај преживеаните од атомските бомби во Нагасаки и Хирошима, потоа кај жени што се повеќепати флуороскопирани при лекување од туберкулоза, кај жени кај кои е користена радиотерапија поради постпартален мастит, Morbus Hodgkin's и кај деца кои се третирани со радиотерапија поради зголемен тимус. Ризикот се зголемува по латентен период од 10 до 15 год. Долготрајната употреба на естрогени, поради симптоми во менопаузата, го зголемуваат ризикот од рак во дојка. Кај жени со интактни јајчици, третирани со естрогени повеќе од 1.500 мгр и подолго време, ризикот е 2,5 пати поголем, отколку кај оние жени кои не се третирани . Исто така забележана е појава на рак во дојка кај мажи во текот на терапијата со естрогени хормони, поради рак на простатата.

Покрај наведениве, како фактори на ризик, се спомнуваат и:

- Користење контрацептивни орални средства, за што постојат голем број студии, во кои е испитана возрастта на првата примена и периодот на употреба.
- Консумирање храна богата со масти, алкохол, кафе и пушење се помалку асоцирани со ризик за рак во дојка.
- Голем број болни ја поврзуваат траумата со настанок на рак во дојка, но таа само предупредува на веќе постоен тумор во дојката.

Како заклучок може да се каже дека зголемен ризик од рак во дојка има кај жени со: рана менарха, доцна менопауза, прв пород во доцни години од животот (по 35–годишна возраст), мал број породи, жени кои не доеле или доеле кратко време, неротки, бенигни промени во дојката и позитивна фамилијарна историја – мајка, баба, сестра, тетка по мајка .

КЛИНИЧКА СЛИКА

Знаците и симптомите кај болните со рак на дојката се должат на локалниот раст на туморот, инвазијата на соседните структури, од регионалното ширење и далечните хематогени метастази или од секундарните ефекти на туморот (паранеопластични синдроми).

1. Локалните симптоми – се манифестираат поради присуство на тумор во дојката и тоа:

- палпабилен безболен тумефакт,
- болно осетлив тумефакт,
- вовлекување на кожата над туморот,
- црвенило на кожата,

- вовлекување на брадавката,
- ерозија на брадавката,
- секреција од брадавката (која може да биде: серозна, пурулентна, млечна, крвава),
- фиксираност на дојката за подлогата, за пекторалниот мускул,
- деформација на дојката.

2. Регионалните симптоми – се должат на ширење на малигнот во регионалните лимфни жлезди. Во аксиларната јама се:

- безболен тумефакт во аксиларната јама,
- болно осетлив тумефакт во аксиларната јама,
- болна осетливост, отрпнатост или оток на раката поради тумефакт во аксиларната јама.

3. Системските симптоми – се манифестираат поради присуство на далечни метастази во телото, и зависат од нивната локализација. Овде се вбројуваат: општа слабост, гадење, повраќање, невролошки испади, нарушување на видот, болки во телото, диспнеа, гушчење, појава на жолтица, отоци, параплегија и др.

ДИЈАГНОЗА

Раното откривање и раната дијагноза на ракот во дојката се централен проблем во современата онкологија, односно од раното откривање на примарниот тумор и раната детекција на метастазите, од што ќе зависат одредувањето на стадиумот и натамошната терапија.

За скратување на времето до поставување на дијагнозата и почетокот на лекувањето, кое битно влијае врз прогнозата, односно врз преживувањето, потребно е да се спроведе рана детекција, со што ќе се опфати поголем број на населението (особено ризичната група од 4-та до 6-та деценија) со здравствено просветување за самопреглед на дојката, потоа систематски прегледи и screening – прегледи.

За откривање на ракот во дојката е потребна примарна и секундарна превенција. **Примарната превенција** има цел да ја спречи појавата на болеста преку откривање на факторите кои директно се этиолошки, или индиректно го зголемуваат ризикот за појава на ракот. Меѓу нив се вбројуваат: полот, возрастта, менструалната историја, репродуктивната историја, личната и фамилијарната историја за ракот во дојката, диететските навики и др. **Секундарната превенција** е откривање (дијагноза) на ракот во дојката во раната фаза на неговиот развој, односно во претклиничка и рана клиничка фаза.

1. САМОПРЕГЛЕД НА ДОЈКАТА

За разлика од другите малигни заболувања, кои се скриени во телото, ракот во дојката може со малку труд и внимание да се открие во почетокот со самопреглед. Самопрегледот е најефикасен начин на откривање промени во ткивото на дојката, бидејќи со тоа се вклучени сите жени. Со самопреглед, во околу 90–98% од случаите жената сама ја открива промената, но за жал тоа е, обично, кога туморот е поголем од 2 см во пречник, и е веќе напреднат.

Секоја жена, по 20 – годишна возраст, би требало еднаш месечно да врши преглед на своите дојки (најдобро во првите денови од почетокот на менструацијата).

Жената, при самопрегледот, треба да обрне внимание на:

- 1) промена во облик и големина на дојката,
- 2) „грутка“, или задебелување во дојката,
- 3) набораност на кожата,
- 4) исцедок од брадавката (гној, крв, млеко),
- 5) вовлекување на брадавката,
- 6) црвенило околу брадавката,
- 7) раничка врз кожата на дојката,
- 8) отечен јазол или жлезда во пазувата.

Причина за овие промени не мора секогаш да биде рак, тоа може да бидат бенигни промени, како: цисти, фиброаденом, дисплазија. Но, сепак, овие симптоми треба да се знак, што може да претставува почеток или последица од некое веќе постојно заболување – рак.

Вредноста на самопрегледот е релативно мала, особено во раниот стадиум, кога туморот е мал или се наоѓа во подлабоките слоеви на дојката; тумори помали од 1 см тешко може да се откријат со самопреглед.

2. СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕДИ

Лекарските систематски прегледи на населението досега имаат релативно мало значење, главно поради својот мал обем. Нивниот обем зависи не само од спремноста и стручноста на лекарите, туку и од одзивот на жените редовно да одат на преглед. Но, и покрај преземените мерки, просечната големина на туморот, во моментот на јавувањето кај лекар, изнесува 3–5 см во пречник.

3. SCREENING – ПРЕГЛЕДИ

Со screening–прегледи се прегледуваат здрави жени, кај кои не постојат никакви знаци на болест. За таа цел се прават скрининзи по пат

на клинички преглед, мамографија, термографија или нивна комбинација. Тие треба да бидат едноставни, лесно прифатливи за пациентот, да не се даваат комплицирани, финансиски да не се скапи, а добиените резултати да се со висока сензитивност и специфичност.

Препорака за рано откривањена ракот на дојката според American Collage of Radiology and The National Cancer Institut (Gerald, 1989):

1. Самопреглед на дојката еднаш месечно, најдобро во текот на првата недела од почетокот на менструалниот циклус, почнувајќи од 20–годишна возраст.
2. Клинички преглед на дојките на секои три години кај жени од 20 до 40–годишна возраст, а кај жени над 40–годишна возраст и оние со висок ризик – еднаш годишно.
3. Screening–мамографија (основна мамографија) на жени од 35 до 39–годишна возраст, а мамографија – на секои 1–2 години кај жени од 40 до 49–годишна возраст и еднаш годишно кај жени од 50–годишна возраст и постари.
4. Биопсија, во случај на регистрација на палпабилен или мамографски докажан тумор во дојката.

I. КЛИНИЧКА ДИЈАГНОСТИКА

Со инспекција и палпација, искусен лекар може да даде информација за промени во дојката, по што треба да се спроведат дополнителни дијагностички методи.

Со инспекција може да се открие промена во формата и големината на дојката, асиметрија, промена на мамилата особено ретракција, „реau d'orange“ – кожа во вид на кора од портокал, екцематозни промени кај кожата на дојката, еритем, фисури, улцерации, локализиран еритем, едем, секреција од мамилата итн., елементи што треба да бидат сомнение за евентуално постоење на тумор во дојката.

Со палпација треба: да се открие туморот, да се одреди неговата локализација, големина, конзистенција, ограниченост, подвижност во однос на кожата, на подлогата и на околното ткиво. Покрај дојката, треба да се палпираат и регионалните лимфни жлезди (аксиларни, супра и инфраклавикуларни).

II. ДИЈАГНОСТИЧКИ МЕТОДИ

Потребата од рана диагноза на ракот во дојката и нејзина точност, довело до воведување многубројни дијагностички методи, како што се мамографија: термографија, ехотомографија, цитолошка пункција и др.

Сите овие методи би требало, заедно со клиничкиот преглед, да помогнат и да олеснат што порано и поевзактно поставување дијагноза на рак во дојката. Нивната вредност е во тоа што меѓу себе се надополнуваат, и во вкупниот збир даваат подобри резултати и поголем процент на точност на дијагнозата.

Во дијагнозата, како и во терапијата на ракот во дојката, нужен е мултидисциплинарен пристап, односно конзилиум, составен од хирург: радиолог, радиотерапевт, цитохистопатолог, хемиотерапевт и патофизиолог, кои го одредуваат и стадиумот на заболувањето.

1. МАМОГРАФИЈА

Мамографијата е рендгенско испитување на дојката со кое се надополнуваат клиничкиот преглед и другите дијагностички методи. Мамографијата има вредност во диференцијалната дијагноза на различни процеси во дојката; за дијагноза на процеси во дојката, кои поради своите мали димензии не се достапни за палпација; при бенигни тумори, кај кои на палпација се сомнева за малигно заболување; да открие неинвазивен рак во ран стадиум, или, пак, окултен карцином. Нејзината вредност расте во менопаузата, кога настапува инволуција на жлездениот паренхим.

Мамографијата се користи и за локализација и за проширеност на туморот. За таа цел, се става тенка жица низ игла спрема координатите претходно установени на мамографијата. Низ иглата се воведува радиолошки видлива боја, или жица со кука, и правилното поставување се потврдува со мамографска слика под агол од 90° . Потоа, екцизијата се снима мамографски и се повторува по период од 4 до 6 минути. Со новите компјутериизирани методи би требало да се овозможи аспирациона биопсија и цитолошка анализа.

Малигните заболувања на дојката се прикажуваат како сенка – сvezdesta или неостро ограничена, неправилен конгломерат од поинтензивни сенки, или нивна комбинација. Може да се видат и инфильтративни сенки во околното ткиво и појава на калцификати, внатре во сенката, кај некои карциноми. Во текот на малигниот процес, калцификатите настапуваат во некротичниот материјал на опструираните дуктуси. Калцификатите се патогномични за карцином, според некои автори, и до 60%.

Мамографски знаци за карцином:

- | | |
|--------------------|--------------------------------------|
| 1. Директни | – микрокалцификати |
| | – маса – неправилна или спикуловидна |

2. Индиректни

- нарушување во архитектониката
- нарушување во структурата на дојката

2. ГАЛАКТОГРАФИЈА

Галактографија, или контрастна мамографија, е метода на контрастно прикажување на млечните канали со помошта на еден од воденестите контрастни средства. Галактографијата се користи кај дојка кај која од едната или од двете брадавки, односно од еден или од повеќе млечни канали, се сецернира патолошки секрет (серозен или серосангвинозен), а притоа на палпацијата да не може да се открие тумефакт. Кај 50% од болните, патолошкиот секрет е резултат на интрадуктален папилом и интрадуктален карцином.

Пред да се направи галактографија, би требало да се направи цитолошки преглед на патолошкиот секрет.

Со посредство на галактографијата може да се постави не само дијагноза, туку и попрецизна локализација на бенигни или малигни тумори, особено од интрадуктален тип, а со тоа и на хирургот попрецизно да му се одреди локализацијата на туморот.

3. ТЕРМОГРАФИЈА

Термографијата е метод што се занимава со мерење и регистрирање на инфрацрвени зраци во телото.

Термографија треба да се направи пред кој било третман. Со термографијата се добива слика на температурни разлики меѓу одделни делови на дојката, врз база на изотермални линии (црно–бели или во различна боја). Нормалниот термограм покажува симетрична дистрибуција на топлината низ дојката. Асиметричен или абнормален термограм, не значи присуство на рак, туку сугерира натамошно испитување, како: мамографија, цитолошка пункција, патохистолошка верификација.

Термографски знаци за малигнитет се:

- 1) унилатерална хиперваскуларизација,
- 2) топла зона со разлика на температурата од 3°C ,
- 3) хиперваскуларизација на дојката за 2°C и повеќе,
- 4) изразени остри рабови на дојката со силна деформација.

4. КОМПЈУТЕРИЗИРАНА ТОМОГРАФИЈА

Компјутеризираната томографија се покажала добра при диференцијација на бенигни и малигни тумори во дојката. Но таа е скапа метода, со што се ограничува нејзината примена за рутински испитувања.

5. ЕХОТОМОГРАФИЈА НА ДОЈКА

Ехотомографијата овозможува добивање топографска слика на меките ткива, без употреба на посебни контрастни средства, неинвазивен метод. Таа е помошен метод на мамографијата. Ехотомографијата се користи кај:

- 1) жени (помлади од 35 години) со палпабилни маси, за да се избегне мамографско зрачење ,
- 2) жени со диспластични промени,
- 3) диференцијација на цистични од нодуларни промени,
- 4) за ултразвучно водење цитолошка пункција и одбележување сспектни, делови за биопсија ,
- 5) кога е контраиндицирано јонизантно зрачење (бременост, повеќекратни прегледи).

Дефинитивна дијагноза за природата на туморот во дојката може да се постави врз база на патохистолошки преглед на ткивото, а со тоа се одредува и изборот на хируршката и другата терапија. За степенот на малигност на патолошкиот процес и неговата распространетост во ткивото на дојката, одговор дава биопсијата. Биопсија се прави во случај на регистрирање на палпабилен или мамографски докажан тумор во дојката.

За таа цел се прават:

- 1) ексцизиона биопсија,
- 2) ex tempore биопсија,
- 3) аспирациона биопсија со тенка игла.

6. ЕКСЦИЗИОНА БИОПСИЈА

Ексцизионата биопсија се врши во амбулантни услови со локална анестезија, со одложен дефинитивен оперативен третман за 4–6 дена, но не и подолг, доколку патохистолошкиот наод покаже малигни клетки во биопсичниот материјал. На овој начин, патологот има повеќе време за анализа на биопсичниот материјал, а од друга страна, и болната има доволно време да одлучи за видот на операцијата (конзервативна или радикална).

7. EX TEMPORE – БИОПСИЈА

Ex tempore – биопсија се прави при општа анестезија, со микроскопска анализа на процеси од смрзнато ткиво, а целата постапка трае 10–15 минути. Доколку се работи за малигна лезија, се продолжува со натамошен хируршки третман (конзервативен или радикален).

8. АСПИРАЦИОНА БИОПСИЈА СО ТЕНКА ИГЛА

Аспирационата биопсија со тенка игла се прави пред каква било хируршка интервенција на палпабилен и/или мамографски откриен тумефакт во дојката.

Аспирационата биопсија со тенка игла е со висока дијагностичка точност, има значајна предност пред класичната хируршка биопсија, затоа што едноставно и безболно се изведува, поради што пациентите полесно ја прифаќаат.

Со помошта на тенка игла, визирено од сусспектниот дел, се добива материјал за цитолошки преглед. Техниката е едноставна, краткотрајна, речиси, безболна, не е потребна анестезија или хоспитализација на болната. Дијагнозата се поставува брзо и точно .

Од пунктираната лезија во дојката, се прави размаска и резултатите се групираат од прва до петта група.

ЦИТОЛОШКИ ПРЕГЛЕД НА СЕКРЕТ ОД ДОЈКАТА. – Спонтана секреција од дојката може да се регистрира кај 10% од сите жени како резултат на ендокрини промени, но може да се јави и кај бенигни интрадуктален папилом, или малигни интрадуктален карцином.

Од добиениот секрет се прави размаска, која се бои според Papanikolau и се гледа присуство или отсуство на малигни клетки.

9. РУТИНСКИ ИСПИТУВАЊА

Каде ракот во дојката не е важна само рана дијагноза на примарниот тумор, туку и рана дијагноза на хематогените метастази, од што ќе зависи и натамошната терапија. За таа цел, се прават следните рутински испитувања:

1. Радиографски испитувања

Радиографско испитување на граден кош и на белите дробови – при што може да се откријат во белите дробови: нодуларни паренхиматозни јазли, интерстицијална инфильтрација на белите дробови, проширување на медијастиинумот, плеврален излив, остеолитични или остеопластични лезии на коските на градниот кош. Во случај на сомнение за метастази, се прават и дополнителни испитувања, како томографија и компјутеризирана томографија.

Радиографско испитување на скелетот – коските, тоа е најчесто место на метастази од рак во дојката (70–80%), но во голем број е тешко да се докажат, бидејќи се или многу мали (микрометастази) или интрапрабекуларно сместени и не се видливи на радиограмот. Потребно е повеќе од 50% од коскената структура да биде деструирана, за да се види на радиограмот. Метастазите на скелетот од рак во дојката може да се остеолитични 80% и остеопластични – 20%.

2. Сцинтиграфски испитувања

Сцинтиграфијата е дијагностичка метода што се базира врз особините на некои радиоактивни изотопи, да се акумулираат во клетките на одредени органи и ткива и истите можат да се регистрираат со помошта на сцинтиграфска гама – камера.

Сцинтиграфско испитување на скелетот се користи за рана детекција на коскени метастази (окултни). Скенографскиот наод се манифестира во форма на интензивна фокална акумулација на радиофармакот во метастазите во коските како „врел фокус“.

Скенографско испитување на црниот дроб има примена во дијагнозата на метастази од рак во дојката. На скенограмот се гледа дистрибуција на радиоактивноста доколку постојат „врели фокуси“.

Лимфосцинтиграфија на интрамамарните лимфни жлезди се користи за докажување на метастази во нив.

3. Ехотомографија на црни фигер

Со ултразвук може да се откријат примарни и секундарни, метастатски тумори во хепар и во абдоминалната празнина.

По структурата, во однос на нормалната ехогеност на паренхимот се разликуваат неколку типови метастази: хиперехогени, хипоехогени, изоехогени, анехогени, хетерогени, мешани.

4. Лабораториски испитувања

Од лабораториските испитувања се прават: крвна слика, седиментација, хепатални проби, алкална и кисела фосфатаза, калциум во крвта, како и туморски маркери во серумот. (MCA, Ca 15–3, CEA)

ПАТОЛОГИЈА

Ракот на дојката најчесто се јавува во горниот надворешен квадрант на дојката(48%), 15% – во горниот внатрешен квадрант, 11% – во долните надворешен квадрант и 6% – во долните внатрешен квадрант. Централниот дел на дојката, што го опфаќа подрачјето 71mm од ареолата, е зафатено во 17% од случаите и 3% ракот на дојката е дифузен.

Билатералниот рак во дојката се јавува 7 – 22%. Тој може да биде:

- 1. Синхрон** (истовремен) – се јавува ретко 1 – 2%. Со рутинска биопсија на контраплатералната дојка за време на мастектомија, се открива 12 до 15%
- 2. Асинхрон** – по неколку години, или декади, од дијагнозата и терапијата на првиот рак во дојката.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

I. ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ

A. БЕНИГНИ

1. Papilloma intraductale
2. Adenoma
 - a) Tubulare
 - b) Lactans

B. МАЛИГНИ

1. Неинвазивни

- a) Carcinoma intraductale
- b) Carcinoma lobulare in situ

2. Инвазивни

- a.) Carcinoma ductale invasivum
- b.) Carcinoma lobulare invasivum
- c.) Carcinoma mucinosum
- d.) Carcinoma medullare
- e.) Carcinoma papillare
- f.) Carcinoma tubulare
- g.) Carcinoma adenoides cysticum
- h.) Carcinoma secretans (juvenile)
- i.) Carcinoma apocrinicum
- j.) Carcinoma cum metaplastio
 - i. planocellulare
 - i i. fuso – cellulare
 - i i i. osseo – cartilaginea
 - i v. mixtus

3. Paget–ова болест на брадавката

II. МЕШОВИТИ ЕПИТЕЛНИ И СВРЗНОТКИВНИ ТУМОРИ

- A. Fibroadenoma
- Б. Phyllodes tumor (cystosacroma phyllodes)
- В. Carcinosarcoma

III. ДРУГИ ТУМОРИ

- A. Тумори од меки ткива
- Б. Кожни тумори
- В. Тумори од хемато.poетско и лимфоидно ткиво

IV. НЕКЛАСИФИЦИРАНИ ТУМОРИ

V. МАМАРНА ДИСПЛАЗИЈА (ФИБРОЦИСТИЧНА БОЛЕСТ)

VI. ТУМОРОВИДНИ ЛЕЗИИ

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| А. Дуктектазија | Г. Гинекомастија |
| Б. Инфламаторни псевдо–тумори | Д. Други |
| В. Хамартоми | |

БЕНИГНИ ПРОМЕНИ ВО ДОЈКАТА

Бенигните промени во дојката може да се поделат на:

1. ФИБРОЦИСТИЧНА БОЛЕСТ

Кaj фиброцистичната болест се разликуваат три морфолошки промени:

- 1) цистични формации и фиброза (фиброцистични промени и големи цисти),
- 2) епителна хиперплазија (лобуларна и дуктална),
- 3) склерозантна аденоza.

Фиброцистичната болест – се среќава од 24–52%, се јавува од 20 до 40–годишна возраст (особено пред менопауза, а ретко по неа). Настанува како резултат на хормонски дисбаланс, хиперестринемија, која се среќава кај функционални тумори на јајчиците, или како резултат на дефицит на прогестерон кај ановулаторни жени.

Фиброзата на дојката, или мастодинија – се карактеризира со претеран раст на стромално сврзно ткиво, без значителна хиперплазија на епителот. Се јавува кај младите жени од 30 до 35–годишна возраст; обично е еднострана. Со умножување на сврзното ткиво, се создава тумефакт, палпабилен од 2 до 10 см во промер, кој не е фиксиран за кожата и за подлогата, циклично се зголемува или се намалува, достигнувајќи максимална големина и појава на болка пред менструалното крвавење, а со неговата појава – исчезнува.

Цистичната болест е означена како **Bloodgood**–ова болест, **Schimelbusch**–ова болест, се карактеризира со хиперплазија на строма и епител, како и создавање цисти. Haagensen (1971) смета дека болеста треба да се ограничи на случаи во кои има макроскопски палпабилни цисти, т.е. поголеми од 2–3 см во промер. Тој смета дека микроцисти се наоѓаат често кај жените од средна возраст и не може да се сфатат како болест. Вистинска цистична болест се јавува кај жени од 45–55 год., односно кај жените непосредно пред менопауза и во менопауза, како резултат на абнормална хиперплазија на епителот во каналите, со нивно цистично

проширување во секој менструален циклус. Обично е мултифокална и обострана. Како резултат на прекумерен раст на стромата и цистични проширувања на каналите, се појавува тумефакт, најчесто ограничен, или повеќе помали, болно осетливи на палпација, особено пред менструалниот циклус. Патохистолошки, постои цистично проширување на каналите (солитарно или мултиплен) без зафаќање на базалната мембра; цистите се исполнети со бистра или серозно сангвинозна течност, опкружени со густо фиброзно ткиво, а одвнатре обложени со еднослоен или двослоен кубоиден епител. **Бенигната епителна хиперплазија** е позната како лобуларна и дуктална. Постои буење на епителен паренхим, но може да е здружен со фиброза и цистична болест. Се јавува од 35 до 45-годишна возраст, почесто е едностраница; на палпација може да има 'рскавична конзистенција, нејасно ограничена. Патохистологијата е разновидна и се состои од:

- 1) интрадуктална хиперплазија,
- 2) интрадуктална папиломатоза,
- 3) умножување со пролиферација на жлездата,
- 4) умножување на стромата.

Клинички се манифестира со цврст тумефакт, нејасно ограничен, кој тешко се разликува од карцином, но ако е обостран или ако има и цисти, дијагнозата е јасна.

Склерозантната аденоза се карактеризира со интрапаренхимална фиброза и пролиферација на мали дуктули и ацинуси. Палпаторниот наод, обично, е негативен, освен ако постои друга асоцирана состојба, како што е, на пример, цистичната болест, така што дијагнозата се поставува при патохистолошко испитување на материјалот од биопсија, направена од други причини. Се јавува кај жени во репродуктивниот период. Многу ретко може да се формира неостро ограничена палпабилна маса, која палпаторно и микроскопски може да импонира како карцином, со цврста конзистенција со белузлава боја и свездест облик и да потсетува на склерозен карцином, кој, сепак, е со поцврста конзистенција.

КЛИНИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА ФИБРОЦИСТИЧНАТА БОЛЕСТ

Промените што настануваат при фиброцистичната болест имаат големо клиничко значење, од две причини:

- 1) тие создаваат јазол, кој треба да се разликува од карцином,
- 2) може да се појават во подоцнежна возраст.

Секој јазол во дојката може да се смета за можен карцином, но сигурен пат за разлика, претставуваат биопсијата и патохистолошкиот наод. Мултифокалност и билатералност се покарактеристични за фиброцистичната болест, отколку за карциномот. Кај фиброцистичната болест болката се јавува циклично, пред менструацијата, кога дојките се набрекнати, се јавува во помладата возраст, се повлекува или исчезнува во текот на бременост.

2. ФИБРОАДЕНОМ

Фиброаденом е најчеста дисхормонална пролиферација на дојката. Тој претставува прекумерен раст на перидукталното сврзно ткиво на стромата, кое ги притиска лактиферните дуктуси, при што се формира јасно ограничена или инкапсулирана маса. Од површината на фиброаденомот одат продолженија во околната строма на дојката, кои, при екстирпација на тумефактот, може да бидат ампутирани, со што се објаснува рецидивноста на фиброаденомите.

Се јавува во секоја возраст на репродуктивниот период, но најчесто пред 30– годишна возраст. На палпацијата постои цврст тумефакт, подвижен, јасно ограничен, без промени на кожата и брадавката, со промер од 2–4 см, а може и до 10 см (**гигантски фиброаденом**). Може да е солитарен, или да постојат повеќе тумефакти во дојката, а не е исклучено да постојат и во двете дојки.

3. БЕНИГЕН ИНТРАДУКТАЛЕН ПАПИЛОМ

Најчесто се јавува во третата и четвртата деценија од животот, но може да се појави кај жените и во секоја возраст. Се јавува во лumenот на поголемите дуктуси близу до мамилата, интраканаликуларно или периканаликуларно. Секретира серозна или серосангвинозна течност, која повремено капе од брадавката, што е и најчест симптом. Може да е солитарен или мултиплен.

4. ДУКТЕКТАЗИЈА

Се јавува кај постари жени, мулти pari, кои ги доеле децата. Се создава, обично, на големи дуктуси во близина на мамилата; клинички може да се манифестира со палпабилна маса и оскудна секреција од мамилата. Дилатираните дуктуси се исполнети со згусната содржина, која понекогаш на притисок може да се истисне, поради што се означува и како „*comedomastitis*“.

5. ГИНЕКОМАСТИЈА

Се јавува кај мажите, најчесто транзиторно, и тоа идиопатски, кај младите во пубертетот и во петтата и шестата деценија, но може да се

појави и кај тестикуларни тумори, при терапија со естрогени и андрогени кај рак на простатата, хепатална цироза, гладување, адренокортикален малигнитет. На палпација постојат добро ограничени нодули, или дифузно зголемување на едната или двете дојки.

6. ЈУВЕНИЛНА ХИПЕРТРОФИЈА НА ДОЈКАТА

Се јавува кај девојки меѓу 10 и 15–годишна возраст, личи на гинекомастија. Најчесто е субареоларно локализиран нодус, или дифузно зголемување на едната или двете дојки. Со натамошниот развој на дојките, обично, исчезнува и, практично, не треба никаков третман.

II МАЛИГНИ ТУМОРИ ВО ДОЈКАТА

Малигни тумори во дојката се карциноми и саркоми. Карциномите се од епително, а саркомите – од мезенхимно потекло.

1. САРКОМИ ВО ДОЈКАТА

Саркомите се малигни тумори на стромата во дојката; ретки се, брзо растат и создаваат големи туморозни маси, кои ја деформираат дојката со зафаќање на кожата и улцерации, даваат далечни метастази, а, ретко, во аксиларните лимфни жлезди, имаат лоша прогноза.

Може да бидат: angiosarcom, fibrosarcom, liposarcom, fibromixosarcom, osteogen sarcom.

1. CYSTOSARCOMA PHYLLODES

Cystosarcoma phyllodes е назив за тумор кој често е од бенигна природа, се означува и како бениген гигантски фиброаденом. Тоа е тумор кој е сличен на фиброаденом и се смета дека потекнува од него. Се јавува во младата возраст, а по менопаузата почнува нагло да расте. Туморот има агресивен раст, достигнува големи димензии, при што може да ја зафати целата дојка, да ја деформира, а кожата да ја истенчи и екзулцерира, дава метастази.

2. ANGIOSARCOM

Ангиосаркомот е најмалигнен и има најлоша прогноза од сите видови малигни тумори во дојката. Се јавува најчесто во третата деценија од животот, но може да се појави и во секоја животна возраст. Не дава метастази во регионалните лимфни жлезди, туку само далечни хематогени метастази во висцеларните органи, и е со фатален край. Петгодишното преживување е 0%.

3. РАК ВО ДОЈКАТА

Под рак во дојката се подразбира рак кој потекнува од желездениште структури – лобуларен (околу 10% од сите карциноми во дојката), и од дукталниот епител на дојката – дуктален карцином (повеќе од 90%).

Ракот во дојката може да биде **инвазивен** (инфилтративен) и **неинвазивен** (неинфилтративен).

1. НЕИНВАЗИВЕН CARCINOM IN SITU

Неинвазивен carcinom in situ се смета овој карцином кој потекнува од дукталниот епител и е ограничен на лumenот на дуктусот, или на лобусот на дојката. Тој може да се класифицира како:

- 1) дуктален **carcinom in situ**,
- 2) лобуларен **carcinom in situ**.

Дукталниот carcinom in situ, познат како интрадуктален, или неинвазивен дуктален карцином, и лобуларниот carcinom in situ се карактеризираат со постоење на малигни клетки од епително потекло, без доказ за инвазија на базалната мембрана или околната строма на дојката. Разликата меѓу овие два типа патохистолошки релативно лесно се согледува.

2. ИНВАЗИВЕН РАК ВО ДОЈКАТА

Инвазивниот или инфилтративен карцином во дојката опфаќа околу 70% од сите карциноми во дојката. Тој се класифицира како:

- 1) инвазивен дуктален карцином,
- 2) инвазивен лобуларен карцином.

Инвазивниот лобуларен карцином е релативно редок, 5–10% од сите карциноми во дојката, мултицентричен, билатерален во 20% случаи, па затоа би требало да се прават мултипни биопсии во контраплатералната дојка. Палпаторно се регистрира како задебелување, „грутка“, кое не е јасно ограничено.

Патохистолошки, има изглед на мали клетки, кои се линеарно распоредени – „**Идијанска колона**“ и растат околу дуктусите и лобулусите.

3. ИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ СО КАРАКТЕРИСТИЧНА ХИСТОМОРФОЛОШКА ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА

Муцинозен карцином – се означува и како колоиден карцином. Претставува околу 3% од сите карциноми во дојката, се среќава, обично,

кај постменопаузални жени. Има бавен раст, така што може да се создадат големи желатинозни маси со мека конзистенција, доцна дава метастази.

Медуларен карцином се јавува 5–10% од сите карциноми во дојката во облик на циркумскрипна лезија. Се одликува со големи, меснати туморски маси со промер од 5–10 см, со мека месната конзистенција, слична на мозок, кои растат центрифугално и се остро ограничени од околното ткиво.

Pageт–ов карцином (Morbus Paget) – е специјален облик на интрадуктален инвазивен карцином. Се јавува 1–4% од сите карциноми во дојката. Поаѓа од главните екскреторни канали на дојката и сешири кон кожата на брадавката и ареолата, проследено со фисури, улцерации и влажење, воспалителна хиперемија и едем. Ретко се палпира тумефакт под овие промени. Околу 30–40% од жените имаат метастази во време на поставување на дијагнозата.

Скирозен карцином – е најчест инфильтративен тумор од дуктално потекло и претставува околу три четвртини од сите карциноми во дојката (70%). Обично се јавува како тврд, оштро ограничен тумефакт со промер од околу 2 см, а ретко поголем од 4–5 см; може да е фиксиран за сидот на градниот кош и да постои вовлекување на кожата и брадавката; ретко постои улцерација на кожата.

Инфламаторен карцином (Mastitis carcinomatosis), или dermal lymphatic carcinomatosis – е форма на инфильтративен дуктален карцином. Се јавува ретко, 1–4% од сите малигни тумори во дојката. Клинички, се манифестира со воспаление од акутен тип:

– еритем и едем со издигнати еризипелоидни рабови, кои зафаќаат повеќе од една третина на дојката,

– топлина и бол.

Клинички, личи на еризипел (без температура, леукоцитоза) како последица на инфильтрација на малигни клетки во субепидермалните лимфни садови, а често сешири и по кожата на хомолатералниот thorax и има изглед на окlop. На мамографијата постои задебелување на кожата.

Инфламаторниот рак има брза еволуција, фудрујантен, и е најмалигнен облик на рак во дојката. Има лоша прогноза. Хируршка терапија е контраиндицирана, се користи т.н. сендвич терапија: хормонска терапија, 2–3 циклуса хемиотерапија, зрачна терапија и уште 2–3 циклуси хемиотерапија.

ШИРЕЊЕ (МЕТАСТАЗИРАЊЕ) НА РАКОТ ВО ДОЈКАТА

Ракот во дојката е системно заболување, дисимириран процес, кој, уште од најраните фази на својот развој, е склон кон метастазирање.

Околу 50% од болните со рак во дојката развиваат метастази во текот на првите две години, што значи дека во моментот на дијагностицирање и терапија биле во субклиничка дисиминација на болеста, но постои и феномен на доцно рецидивирање и метастазирање по 5 и повеќе години од радикалниот третман (мастектомија и ирадијација).

Инциденцата на метастазите, односно прогнозата на болеста, зависи од повеќе фактори, како: големина на примарниот тумор, хистологија и градус на туморот, зафатеност на аксиларните и интрамамарните лимфни жлезди, хормонски рецептори (естрогени и прогестеронски) и др.

Ширењето (метастазирањето) на ракот во дојката може да е:

- 1) локално,
- 2) регионално,
- 3) далечно.

1. ЛОКАЛНО ШИРЕЊЕ НА РАКОТ ВО ДОЈКАТА

Локалното ширење на ракот во дојката се одвива со директна инфильтрација во паренхимот на дојката, вдолж мамарните дуктуси и лимфатици на дојката.

– Директната инфильтрација се одвива во вид на разгранета мрежа, која има карактеристичен звездест изглед. Без третман, обично, доаѓа до директно зафаќање на кожата над малигниот процес и/или во длабоката пекторална фасција, со улцерации, фиксација за мускулите и сидот на градниот кош.

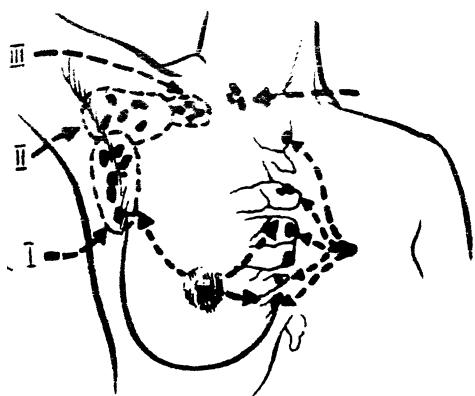
– Ширењето вдолж мамарните дуктуси често е запазено и може да опфати широк сегмент на дојката.

– Ширењето може да настане и по пат на големата мрежа лимфатици во дојката. Нагласено е лимфатично ширење вертикално надолу, до лимфната мрежа на пекторалната фасција под дојката и ширење до централното субареоларно подрачје

Овие мултипни механизми на ширење низ дојката ја истакнуваат можноста за присуство на рак во дојката надвор од палпабилниот примарен тумор – мултицентричност на туморот во дојката

2. РЕГИОНАЛНО ШИРЕЊЕ НА РАКОТ ВО ДОЈКАТА

Лимфната дренажа на дојката е во аксиларните лимфни жлезди, во лимфните жлезди вдолж артерија мамарија интерна и во супраклавикуларните лимфни жлезди (сл.1).



Слика1. Лифна дренажа на дојката

Аксиларните лимфни жлезди – се најголемото и главно регионално дренажно место на ракот во дојката, а нивната хистопатолошка анализа го одредува стадиумот на болеста, терапијата и прогнозата. Околу 50% од болните со рак во дојката имаат хистолошки евидентирани метастази, што е во директна врска со големината и локализацијата на туморот. За тумори помали од 2 см, веројатноста да се зафатени е 24%, додека за тумори од 5–8 см, веројатноста се зголемува на 57%.

Ширењето во **супраклавикуларните лимфни жлезди** се врши преку аксилярните лимфни жлезди и укажува на лоша прогноза.

Интрамамарните лимфни жлезди (имлж) – се второто дренажно место кај ракот во дојката. Тие се многу мали – 2–5 mm во пречник, и се вдолж интрамамарните садови. Локализирани се на длабочина од 3 см, како и 3 см латерално од средната стернална линија. *Имлж* се зафатени после зафаќање на аксилярните лимфни жлезди.

Кај тумори помали од 5 см, тие се зафатени 19%, а кај тумори поголеми од 5 цм, тие се зафатени 37%. Veronesi (1981) нагласува дека: големината на туморот, возраста на пациентите и зафатеноста на *алж*, влијаат независно, (самостојно) врз зафатеноста на *имлж*.

3. ДАЛЕЧНО ШИРЕЊЕ НА РАКОТ ВО ДОЈКАТА

Метастазите претставуваат неопластична творба што настанува од туморот, со кој веќе не е во врска, т.е. малигните клетки мора да го напуштат примарниот тумор и да патуваат, главно, по лимфните и крвните садови до **оддалечени органи и ткива**.

Процесите што настануваат во текот на прогресивниот раст на туморот и кои, конечно, доведуваат до создавање на метастази, може да се објаснат со метастатска каскада. Трансформацијата на малигните клетки претставува (уницелуларна или мултицелуларна),angiогенеза која овозможува раст на примарниот тумор и одвојување на одделни малигни клетки од масата на туморот.

Локална инвазија на туморозните клетки што лачат ензими (колагеназа, еластаза, плазминоген активатор), го разоруваат околното ткиво и овозможуваат малигните клетки да продрат во циркулацијата или во ткивата.

Потоа, настанива пенетрација на одделни малигни клетки во крвните капилари со атхезија и инвазија на базалната мембрана.

Интравазација – поминување на малигните клетки низ дефекти на крвниот сад во циркулацијата.

Кога ќе се најдат во крвотокот, малигните клетки може да патуваат сами или во групи; може да се прилепени за леукоцити, еритроцити, тромбоцити и други супстанци. Присуството на туморозни клетки во крвотокот сè уште не значи дека ќе дојде до нивно запирање и формирање метастаза. Само некои клетки од примарниот тумор преживуваат во циркулацијата, бидејќи најголем дел од нив е уништен механички (со удар на крвната струја), од макрофаги, лимфоцити и имунокомпетентни клетки. Туморозните клетки имаат особина да привлекуваат тромбоцити, така што се создава тромб околу малигната клетка, кој се запира на капиларниот сид, било со атхезија на капиларниот ендотел, или со атхезија на субендотелијалната базална мембрана.

Според голем број автори, далечни метастази се јавуваат најчесто во коските (71%), белите дробови (69%), плеврата (51%), црниот цигер (65%), во мозокот (22%) итн.

СТАДИУМ НА БОЛЕСТА

Стадиумот на болеста се одредува според критериумите на UICC (International Union Against Cancer, Hermanek, 1987).

pTNM–постоперативна класификација

1. Т – ПРИМАРЕН ТУМОР

pT0 – примарен тумор во дојката не е најден;

pTis – carcinoma in situ: интрадуктален или лобуларен carcinom in situ, или Paget – ова болест на брадавката, без тумор во подлабоките делови на дојката;

pT1 – тумор со најголем дијаметар од 2 см или помал;

pT1a – најголем дијаметар од 0,5 см или помал;

pT1b – најголем дијаметар поголем од 0,5 см, но не поголем од 1 см;

pT1c – најголем дијаметар поголем од 1 см, но не поголем од 2 см;

pT2 – тумор поголем од 2 см, но не поголем од 5 см по најголемиот дијаметар;

pT3 – тумор поголем од 5 см по најголемиот дијаметар;

pT4 – тумор со која било големина, но со директна екстензија во сидот на градниот кош или кожата;

- pT4a** – инфильтрација во сидот на градниот кош;
- pT4b** – едем (вклучително и peau d' orange) или улцерација на кожата на дојката, или сателитски кожни нодули на ипсилатералната дојка;
- pT4c** – здрежени промени во 4a и 4b;
- pT4d** – инфламаторен карцином.

2. N–регионални лимфни јазли

Стадиуми кај карциномот на дојката

Стадиум	0	Tis	N0	M0
Стадиум	I	T1	N0	M0
Стадиум	IIa	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
Стадиум	IIb	T2	N0	M0
		T3	N0	M0
Стадиум	IIIa	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1,N2	M0
Стадиум	IIIb	T4	кој било N	M0
		кој било T	N3	M0
Стадиум	IV	кој било T	кој било N	M1

Во регионални лимфни јазли се вбројуваат јазлите од сите три топографски катови на аксилата и јазлите вдолж ипсилатералната а. маммарија интерна. Наодот на метастатски депозити во лимфните јазли од која било друга регија, се сметаат за оддалечени метастази.

- pN0** – нема метастази во регионалните лимфни јазли;
- pN1** – метастази во подвигни ипсилатерални аксиларни јазли;
- pN1a** – само микрометастази (ниедна поголема од 0,2 cm);
- pN1b** – метастази во лимфни јазли, која било поголема од 0,2 cm;
- pN1bi** – метастази во 1–3 лимфни јазли, поголеми од 0,2 cm, а сите помали од 2cm;
- pN1bii** – метастази во 4 или повеќе лимфни јазли, сите помали од 2 cm;

- pN1b_{iii}** – продор на метастатскиот тумор преку капсулата на лимфниот јазол, помал од 2 см во најголемиот дијаметар;
- pN1b_{iv}** – метастаза во лимфен јазол со најголем дијаметар од 2 см, или поголем;
- pN2** – метастаза во ипсолатералните аксиларни лимфни јазли, кои се фиксирали еден за друг, или за околните структури;
- pN3** – метастаза во ипсолатералните лимфни јазли вдолж внатрешната мамарна артерија.

3. Далечни метастази

- pM0** – Нема оддалечени метастази
- pM1** – Оддалечени метастази постојат (вклучително и метастазите во супраклавиуларните лимфни јазли).

4. Степен на диференцијација на малигни клетки

- Gx** – степенот неможе да се процени;
- G1** – добро диференциран тумор;
- G2** – средно диференциран тумор;
- G3** – лошо диференциран тумор.

ТЕРАПИЈА

Ракот на дојката спаѓа во солидните тумори и се смета за систематско заболување, за чија дијагноза и терапија е потребен мултидисциплинарен пристап. Терапијата е комбинирана, составена од четири основни онколошки модалитети: **хирургија, радиотерапија** (кои се локорегионални методи на лекување, од кои едната мора да биде радикална), **хормоно, хемио и имунотерапија** кои имаат систематско делување. По извршените дијагностички методи, имајќи го предвид начинот на лекување и прогнозата, се добиваат три големи групи на рак во дојката:

- 1) „операбилен“ рак во дојката,
- 2) локално напреднат рак во дојката,
- 3) дисимириран(метастатичен) рак во дојката.

1. „Операбилен рак во дојката“ (T0,1,2,3a ; N0,1a,1b; M0)

ХИРУРГИЈАТА е прва алка од целокупниот третман на ракот на дојката, која треба да овозможи:

- 1) локална контрола на болеста;

- 2) информација за метастатско зафаќање на аксиларните лимфни жлезди;
- 3) да е помалку мутилантна.

Со хируршката метода треба да се одстрани туморот и аксиларните лимфни жлезди.

Хируршките методи може да бидат:

1. Радикални:

- суперрадикална мастектомија – Urban,
- радикална мастектомија – Halsted,
- модифицирана радикална мастектомија – Patay,
- модифицирана радикална мастектомија – Madden,
- мастектомија симплекс.

2. Конзервирачки (поштедни) операции:

- парцијална мастектомија,
- квадрантектомија со аксиларна дисекција (Quad),
- лумпектомија со аксиларна дисекција (TAD),
- туморектомија со аксиларна дисекција.

Мастектомијата по Urban и Halsted денес не се користат поради нивната мутилантност. Тие се со лоши естетски и функционални резултати кои не даваат подобра локорегионална контрола на болеста, ниту, пак, подобро преживување.

Модифицираната радикална мастектомија, – со зачувување на големиот пекторален мускул или со зачувување на обата пекторални мускула – Madden, со отстранување на аксиларните лимфни јазли, е со подобри естетски и функционални резултати од ултрарадикалните операции. Нема разлика во преживувањето и слободниот интервал без метастази.

Во последно време си поголема примена имаат **конзервирачките операции на дојка**, зачувувајќии ја дојката како орган, со што се постигнува задоволителна локорегионална контрола на болеста, со подобри естетски и функционални резултати, а со преостанатите тераписки методи(радиотерапија, хемио и хормоно-терапија) се контролира системскиот карактер на болестта. Овие методи се користат кај помлади жени , кај тумори до 5 см во пречник, кај клинички предоперативно негативна аксиларна јама, тумори со бавен раст, тумори кои не ја инфильтрираат кожата, а исто така и кај постари жени над 70 год, и ако постојат контраиндикации за радикален хируршки третман. Контраиндикации за конзервирачки операции се : тумор поголем од 5 см во пречник, постоење на мултипни тумори, мултипни микрокалцификати

на мамографија, исцедок од брадавката, предоперативно палпабилни аксиларни јазли.

Парцијална мастектомија – се отстранува туморот и широката околина од околното ткиво во дојката, при кое настанува видлив деформитет на дојката.

Квадрантектомија – е локален радикален третман при што се отстранува туморот и квадрантот каде што е тој лоциран (најмалку 3 см во околното ткиво).

Лумпектомија – е отстранување на туморот со околното ткиво во дојката (1–2cm во околното ткиво).

Сегментектомија (сегмент ресекција) – се отстранува сегмент, функционална единица на дојката, каде што е локализиран туморот.

Туморектомија – отстранување на самиот тумор.

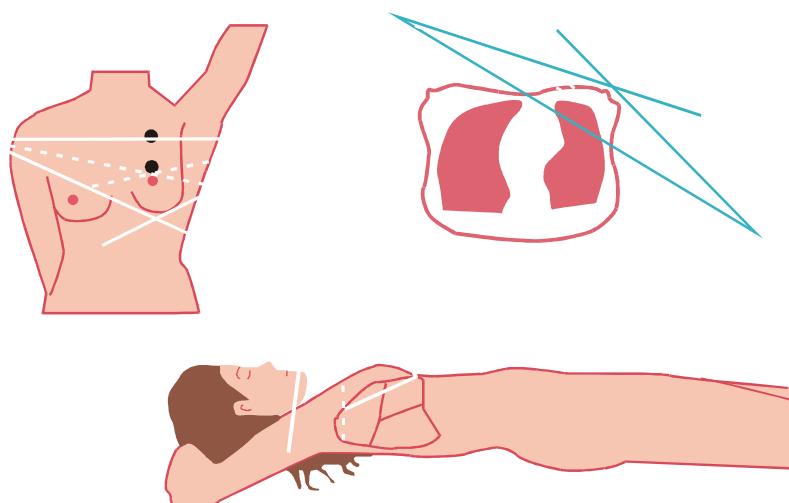
Кај сите овие конзервирачки хируршки методи, покрај отстранување на туморот и околното ткиво, потребно е да се направи и аксиларна лимфаденектомија (која претставува дијагностичка и тераписка процедура) и постоперативна радиотерапија.

Како посебна група операции во хируршкиот третман на малигнот на дојката, се операциите за **реконструкција на нова дојка**, после примената на радикална мастектомија, со цел да се намали психичката траума кај жената. Реконструкцијата на нова дојка може да е со имплантација на протеза (силиконска) или со реконструкција на нова дојка со *m. latissimus dorsi* или со *m. rectus abdominis*. Со овие оперативни методи (радикални и конзервирачки) се добива постоперативна TNM – класификација (pTNM), како и стадиумот на болеста, а кое е од голема важност за понатамошната терапија. По извршените хируршки методи кај ракот на дојката, се применува **радиотерапија**, со која се намалува локорегионалната рецидивност.

Радиотерапијата се спроведува по консолидација на оперативниот рез и реваскуларизација на оперативниот дел. По извршената радикална мастектомија, со радиотерапијата се постигнува локална контрола на болеста. Во зависност од pTNM – класификацијата, се одредува и зрачната терапија. Кај болни во I и II стадиум, мал градус (G1) и хистолошки негативни аксиларни лимфни јазли, доволна е само мастектомијата, а кај G2 и G3 и хистолошки позитивни аксиларни лимфни жлезди се применува радиотерапија и хемиотерапија. Се зрачи оперативниот рез со електрони на линеарен акцелератор со енергија 8–10 MeV во зависност од хабитусот на боланата со TTD од 50 Gy (200 cGy во тек на 5 недели). Исто така, се зрачат и регионалните лимфни жлезди, (аксиларни, супра и инфра-кливикуларни) со електрони на линеарен акцелератор (10–12 MeV) или на телекобалт со TTD од 50 Gy (200 cGy во текот на 5 недели).

Локални рецидиви, кај болни кај кои е направена постоперативна радиотерапија, е 5–7%, а кај оние само со мастектомија – 20–30%.

Кај конзервирачките хируршки методи, во зависност од pTNM – класификацијата, се зрачат регионалните лимфни жлезди, исто како кај мастектомирани. Дојката се зрачи со две хомогени тангенционални полиња на телекобалт или линеарен акцелератор со x-зраци (8 MeV) со TTD од 50 Gy (200 cGy во 5 недели). На лежиштето на туморот се додава 10–20 Gy дополнително зрачење “boost” со фотони или електрони (10–12–14 MeV) или со интерстициелна терапија (Ir 192), така што се остварува доза од 60–70 Gy во предел на туморот. (слика 2).



Слика 2. План на зрачење на карцином на левата дојка со фланкирани зрачни полиња

Кај I и II стадиум конзервирачките методи со радиотерапија покажуваат исти резултати како кај мастектомирани, во однос на преживувањето и слободниот интервал без метастази, а рецидивноста е 7,0 vs 2,2 (Veronesi)

На локалната рецидивност кај конзервирачките методи дејствуваат: статусот на аксиларните лимфни јазли, хистолошкиот градус (G3), отсуството на чисти ивици по хируршкиот третман, како и отсуството на давање “boost” – доза.

Ракот на дојката е дисеминиран процес, системско заболување, поради кое е потребно да се третира системски. Системската терапија подразбира примена на хемиотерапија, хормонотерапија и имунотерапија.

Кај **хемиотерапијата** се користат хемиотерапевтици кои се хетерогена група лекови кои дејствуваат на метаболизмот на малигните клетки, на репликацијата на RNK и DNK и др. Со секоја доза на

хемотерапијата, се намалува бројот на малигните клетки, но за жал ова дејство не е строго селективно, туку дејствува и на здравите клетки, особено на оние кои брзо се множат (крвните клетки, коскената срж, фоликулите на влакната, клетките на слузокожите и др.) Најчесто применети цитостатици се: 5 – Fluorouracil, Methotrexat, Adryamicin, Oncovin, Velbe, Taxol, Mytomicin, Epirubicin и други кои се комбинираат во разни шеми (CMF, FAC, CEF, кои се даваат во 6 циклуси).

Хемиотерапијата може да се користи како адјувантна, неоадјувантна и тераписка.

Адјувантна хемиотерапија

Се претпоставува дека ракот на дојката веќе во моментот на дијагностицирање е веќе дисеминиран процес, па затоа голем број автори (Bonadonna, Veronesi, Cavali) сметаат дека постоперативно треба да се приемни терапија која ќе го опфати целиот организам.

Фактори за примена на адјувантна терапија се:

- 1) возраста– менструален статус,
- 2) големина на туморот (>2cm),
- 3) хистолошки позитивни лимфни жлезди,
- 4) хистолошки градус на туморот (G2, G3), независно од големината на туморот и состојбата на аксиларните лимфни жлезди,
- 5) хормонски рецептори – негативни,
- 6) брзина на пролиферација на малигните клетки (со одредување на S- фаза).

Адјувантна хемотерапија се применува :

- 1 – кај жени во пременопауза со позитивни аксиларни лимфни жлезди;
- 2 – кај жени во постменопауза со позитивни аксиларни лимфни жлезди и негативни хормонски рецептори. Кај жени во постменопауза, со позитивни аксиларнилимфни жлезди и позитивни хормонски рецептори, се користи хормонска терапија (Tamoxifen 3 год)

Неоадјувантна хемиотерапија

Се користи преоперативно 3–4 циклуси, со цел да се намали туморската маса, а после тоа се оперира, постоперативно радиотерапија и уште 3–4 циклуси на хемиотерапија.

Токсичност од хемиотерапијата:

- 1 – гадење, повраќање,
- 2 – алопеција,
- 3 – stomatitis,
- 4 – cistitis,

5 – пролив.

Малигните тумори на дојката хормоно се зависни, односно во туморот се наоѓаат естрогени (ЕР) и прогестеронски рецептори, кои овозможуваат естрогените хормони да го стимулираат растот на туморот. Со хормоно – терапијата се спречува естрогенскиот ефект.

Имуностимулација

Познато е дека причината за настанување на малигниот тумор е попуштање на имуниот систем, кој во одреден момент не ја препознава малигната промена на клетката и дозволува таа да започне да се дели неконтролирано, автономно, надвор од контрола на имуниот систем.

На туморите дејствува клеточниот имунитет, Т– имунитет. Со поттикнувањето активно (давање на BSG – вакцина – неспецифично) или пасивно давање супстанци кои ги лачат Т – клетките (Интерферон), можно е да се дејствува на малигното заболување.

ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ РАК ВО ДОЈКАТА (T3B, T4, NX, M0)

Терапијата е комбинирана – локална радиотерапија и системна (хеми и хормоно – терапија).

Ако туморот не е фиксиран за торакалниот сид и ако кожата не е изменета, во поголем обем се применува палијативно хируршко лекување со цел да се отстрани туморската маса – циторедукција и подобра локална контрола, а потоа се применува постоперативна радиотерапија, хемио и хормонотерапија.

Каде локално напреднатиот рак во дојката, ако е иноперабилен се применува т.н. “сендвич – терапија” 2–3 циклуси на хемиотерапија, радиотерапија (на регионалните лимфни жлезди до 50 Gy, на дојката – 60–70 Gy и 2–3 циклуса на хемиотерапија), а потоа се продолжува со полицитостстска терапија на одржување.

ИНФЛАМАТОРЕН РАК НА ДОЈКА – MASTITIS CARCINOMATOSIS (T4D, NX, MX)

Претставува клиничка подгрупа на локално напреднатиот рак на дојката.

Терапијата е иста како кај локално напреднатиот рак на дојката. Хируршка терапија е контраиндицирана.

ДИСИМИНИРАН (МЕТАСТАТИЧЕН) РАК TX, NX, M1

Метастазите претставуваат неопластична творба што настанува од туморот, со кој повеќе не е во врска т.е. малигните клетки мора да го напуштат туморот и да патуваат, главно, по лимфни и крвни садови до далечни органи и ткива.

Метастазите се јавуваат во текот на I и II година од радикалниот третман околу 50 %, но постои и феномен на доцно метастазирање по 5–10–15 и по 20 години.

Инциденцата на метастазите зависи од: големината на туморот, хистологија на туморот, степенот на диференцијација (G), зафатеност на регионалните лимфни жлезди, хормонските рецептори и др.

Метастазите може да бидат солитарни и мултипни.

Терапија–системска (хормон и хемиотерапија), а радиотерапијата се користи како палијативна (симптоматска) со цел да се намали болката, компресијата, крвавењето и др.

ЛОКАЛЕН РЕЦИДИВ

Локален рецидив се смета појава на туморозен јазол во оперативното или зрачното подрачје како и во регионалните лимфни жлезди. При појава на локален рецидив кај поштедниот хируршки третман, се применува радикална мастектомија.

Кај мастектомираниите болни во 50% локалниот рецидив се појавува на торакалниот сид. Времето на појава на локалните рецидиви може да биде од неколку месеци или години од примарниот онколошки третман (доколку времето е пократко, прогнозата е полоша). Кај околу 30% од болните со локален рецидив постојат далечни метастази. Кај оперираните локални рецидиви се применува постоперативно зрачење (45–50 Gy), а кај неоперираните – 60 Gy, после кое се применува хемио и хормонотерапија.

БРЕМЕНОСТ И РАК НА ДОЈКА

Се јавува ретко. Ако жената сака да ја задржи бременоста, контраиндицирана е радиотерапија. Ако жената е во последното тромесечје може да се направи лумпектомија со аксиларна дисекција и по породувањето се применува радиотерапија. Абортус на плодот не влијае на преживувањето. Петгодишно преживување со абортус е 62% и 54% со целосно изнесена бременост.

РАК КАЈ МАЖИ

Рак на дојка кај мажите се јавува со намалена инциденција, така што на 100 заболени жени со рак на дојка, доаѓа еден маж т.е. односот е 100:1, односно помалку од 1 % од сите карциноми на дојка или помалку од 0,17% од секое малигно заболување кај мажите. Мамографијата личи како склерозен карцином кај жената. Туморот е солиден, најчесто хомоген и ексцентрично сместен во однос на брадавката. Ова е главно обележје по кое се разликува од гинекомастија, која секогаш е симетрично поставена зад ареолата на брадавката.

Сите клинички и хистолошки варијанти кај жените се среќаваат и кај мажите, со таа разлика што кај мажите не постои лобуларен рак што произлегува од недостиг на лобуси во градбата на ткивото на дојката.

Терапија – Примарен е хируршкиот метод со постоперативна радиотерапија, адјувантна хемио и хормонотерапија.

ПРОГНОЗА

Приближно 90% од рецидивите се случуваат во првите 5 години по поставувањето на дијагнозата (38% во текот на првата година и 50% во текот на втората година).

Кога ќе се откријат метастазите, преживувањето е ограничено.

Пет и десетгодишното преживување за пациентите со рак на дојката изнесува 64% и 46% последователно и е во зависност од зафатеноста на регионалните лимфни жлезди и TNM – стадиумот.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Се добиваат од pTNM класификацијата. Тие се:

1. Големина на туморот.
2. Зафатеност на аксиларните лимфни жлезди – со зголемување на туморот, расте и бројот на зафатените аксиларни лимфни жлезди, а со тоа расте и агресивноста на туморот, односно дисеминацијата (5 – годишно преживување со N+ е 49%, а со N0 73%).
3. Хистолошки тип на туморот – тубуларен, медуларен и комедо – тип имаат подобра прогноза од дукталниот и лобуларниот тип.
4. Хистолошки градус на туморот(G) – локалната рецидивност корелира со недиференцираност на туморот, некроза во туморот, васкуларна инвазија и воспалителна инфильтрација. 10 – годишно преживување кај болни со G1 е 90 % во однос на G3 – 53%.
5. Thymidin labeling index (TLI) – корелира со рецидивноста независно од состојбата на аксиларните лимфни жлезди, ER, стадиумот и менопаузата. Доколку ТЛД е поголем, вотолку е пократок интервалот до рецидивност.
6. DNA ploidy index – диплоидните тумори, обично, се естроген – позитивни и имаат подобра прогноза од анеплоидни.
7. Стероидни рецептори ER и PR – болни со негативни рецептори имаат сигнификантно помало преживување.
8. Серумски маркери (MCA, CEA, Ca₁₅₋₃) – може да се користат за детекција на рак во дојка, за следење на текот на болеста, бидејќи

тивно покачување може да претходи на клиничка детекција на метастази (6–12 месеци порано).

9. Katespin D – ако е зголемен, укажува на краток слободен интервал без метастази и лоша прогноза.
10. Онкогени C-mus, p21, p53, neu (Her 2, C-erb B-2 и Mac- 117) – укажуваат на лоша прогноза.
11. Возраст – помлади и во генеративен период имаат полоша прогноза.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

Пациентите со рак на дојката, лекувани со куративна цел, се следат на 3 месеци во првите 3 години, потоа на 6 месеци – наредните 2 години и потоа – еднаш годишно. При контролните прегледи внимателно се зема анамнеза, се прави клинички преглед по системи, рутински лабораториски испитувања, хепатални трансаминаци, алкална фосфатаза и електролити, особено калциум. Графија на бели дробови и ехо на абдомен се прават на 6–12 месеци. При постоење сусpekтен наод за рецидив или прогрес, се прават дополнителни испитувања слични како при поставување на дијагнозата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ж. Маричиќ, П. Нолд: Дојка – Клиничка онкологија, 499–522, 1977.
2. Д. Човиќ, З. Крајина: Дојка – Радиотерапија, 129–159, 1996.
3. De Vita: Cancer, principales and practise of oncology, Lippencott JB, Philadelphia, 1989.
4. Haagensen C D: Diseases of the breast, second edition Philadelphia, London, Toronto, 1971.
5. Л. Манева: Туморските маркери MCA, CEA, Ca₁₅₋₃ во serum и лимфосцинтиграфија на интрамамарните лимфни жлезди кај болни со рак во дојка. Дијагностичка и прогностичка вредност во раната детекција на далечни метастази и локорегионални рецидиви. Докторска дисертација, Мед. факултет, Скопје, 1994.
6. Marchant D., Kase D: Breast disease, New York, Edinburg, London, 1986.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МЕКИТЕ ТКИВА

Мекоткивните саркоми се малигни тумори на мускулно и сврзно ткиво кои во најголем дел потекнуваат од мезодермални структури, потоа од мезодермален епител(ендотел на крвни и лимфни садови ,мезотел на телесни празници и висцерални органи) и еден дел од ектодермални структури (Schwanovi клетки).

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Приближно 7000 нови саркоми се дијагностицираат секоја година и изнесуваат 1–2% од сите малигни солидни тумори кај адулти и 15% од педијатриските солидни тумори.

Пик – инциденца кај возрасни е петтата декада,не постои расна и секс– предилекција.Најчеста локализација е на долните екстремитети – 40%,потоа труп– 30%,горни екстремитети – 15% и глава и врат – 15%.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Траумата се наведува како этиолошки фактор,има податоци за појава на саркоми на цикатрикси од изгореници,оперативни зафати,места на фрактура и во близина на метални и пластични импланти.

Експозиција на хемиски карциногени, како: винил хлорид, инсектициди базирани на арсен,хербициди и хлорфеноли, во некои студии е асоцирана со 6 пати поголема инциденца на мекоткивни саркоми.

Претходна радиотерапија е, исто така, асоцирана со зголемена инциденца на саркоми, особено: фибросарком,остеосарком и малигни фиброхистиоцитом. Латентниот период може да биде од неколку, па до 25години,болеста заради која е спроведен зрачен третман најчесто е карцином на дојка,цервикален карцином и лимфоми.

Експозиција на азбест и радиум се поврзува со зголемена инциденца на остеосарком и мезотелиом.

Пролонгиран лимфедем после радикална мастектомија може да придонесе за појава на лимфангиосарком(Stewart–Treves синдром).

Нема податоци кои исклучително укажуваат на генетска предодреденост за појава на саркомите, но познато е дека се застапени со поголема фреквенција кај генетски трансмитирани болести, како: базал невус синдром, туберозна склероза,интестинална полипоза,morbus von Recklinghausen.

Специфични хромозомски промени се откриени кај многу типови мекоткивни саркоми, како и алтерации во RB-1 и p53 – гени .

КЛИНИЧКА СЛИКА

Мекоткивните саркоми најчесто се презентираат како бавнорастечка творба на екстремитет или друг дел на телото. Може да биде безболна, освен ако не се компримирали нерви или крвни садови. Многу симптоми зависат од локализацијата. Ретроперитонеалните саркоми се презентираат со болка во грбот, опструктивната уропатија, едем на долните екстремитети. Саркомите на глава и врат даваат различни испади на краијалните нерви, проптоза, главоболка. Генитоуринарна или гастроинтестинална хеморагија може да укаже на сарком од генитоуринарно или гастроинтестинално потекло. Хипогликемија може да се види кај ретроперитонеални саркоми како составен дел на паранеопластичен синдром со продукција на insulin-like – фактор. Анемијата се јавува како резултат на хронична болест или пролонгирано крвавење.

Саркомите се карактеризираат со локална масивност, начинот на метастазирање е најчесто хематоген, и тоа: бели дробови – 80%, црни дроб – 9%, коски и коскена срцевина и мозок. Инциденца на метастазирање во лимфни јазли се движи од 5–39% и зависи од хистолошкиот тип (најчесто ангиосарком, рабдомиосарком, синовиосарком и малигни фибрехистиоцитом).

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со клиничко истражување, компјутериизирана томографија (КТ) и магнетна резонанца (МР) на афектираната регија, со што прецизно се дефинира туморската инвазија. МР се преферира за проценка на тумори на екстремитети и ‘рбетен столб, а КТ – за абдоминална и торакална болест.

Другите истражувања вклучуваат изотопен скен на скелет, лимфангиографија и артериографија која е основна за утврдување на васкуларната инвазија на туморот, особено пред донесување одлука за “спасување на екстремитет” или т.н. “limb salvage” – хирургија. Лабораториски истражувања, рендгенографија на бели дробови, ултрасонографски преглед на абдомен се потребни за дефинитивна проценка на стадиумот на болеста.

Есенцијално, за утврдување на дијагнозата сарком е добивање хистопатолошка дијагноза од биопсија. Инцизивната биопсија е најчеста метода на биопсија за супспектен мекоткивен сарком (голема и длабоко локализирана творба). Други техники се “tru cut” или “core” – биопсија со која се обезбедува доволно ткиво за хистопатолошка дијагноза. За суперфицијелни творби помали од 5 см се применува ексцизивна биопсија. Аспирациона биопсија и цитологија е резервирана за утврдување на рекурентна болест, многу ретко за примарна дијагноза.

Точната хистопатолошка дијагноза изискува добро фиксирано и обоено ткиво,антитела за имунохистохемиски истедувања ,за селектирани случаи ткивото треба да биде подготвено за електронска микроскопија, цитогенетски студии и молекуларни анализи.Цитогенетските анализи откриваат клонални хромозомски алтерации кај најголем број саркоми, фузија на гените како резултат на хромозомски реаранжмани или прекубројни ring – хромозоми.

После поставување на дијагнозата – сарком, најзначаен дел од информацијата на патологот е хистолошкиот степен (grade).Тој се базира на степен на целуларност,број на митози,нуклеарна морфологија, целуларна анаплазија и плеоморфизам и присуство на некроза. Критериумите не се специфични и стандардизирани; има неколку скали на степенување, и тоа: 4-grade систем(Broders), 3-grade систем(AICC)– висок ,среден и низок степен на малигнитет и бинарен систем.Мутација на p53, поголема експресија на p53 и висок Ki – индекс на пролиферација се асоциирани со висок степен и кратко преживување.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

Хистолошката класификација се базира на клетка или ткиво од кои што туморот потекнува, но тенденцијата на овие тумори да дедиференцираат со појава на неколку хистолошки елементи во истиот тумор, често пати ја прави тешка дефинитивната дијагноза.Има некои саркоми со непознато потекло, односно неодредена хистогенеза.

1.*Fibrosarcom* – потекнува од фиброзно ткиво,сочинува 22% од сите мекоткивни саркоми,најчесто е локализиран на екстремитети, петгодишно преживување е 70%.

2.*Liposarcom* – потекнува од масно ткиво,25% од сите мекоткивни саркоми,најчест мекоткивен тумор кај адулти,петгодишно преживување 50–60%.

3.*Leiomyosarcom* – потекнува од мазно мускулно ткиво,7% од сите мекоткивни саркоми,најчеста локализација е гастроинтестинален тракт, ретроперитинеум и утерус,агресивен тумор, петгодишно преживување е 30%.

4.*Rhabdomyosarcom* – потекнува од попречно ригесто мускулно ткиво. Има три хистолошки варијанти: ембрионален, кој е најфrekвентен во детска возраст,локализиран во генитоуринарен тракт и орбита, вклучувајќи го и Botryoid–типот, кој најчесто потекнува од органи обложени со мукоза (мочен меур и вагина) со полипоиден раст и брза дисиминација, но со добар одговор на терапија; алвеоларен тип со висока инциденца кајadolесценти и најчесто локализиран на екстремитети, и

плеоморфен тип застапен кај адулти.Рабдомиосаркомот изискува комбиниран третман,без хемотерапија (особено ембрионалниот)во висок процент метастазира.Петгодишно преживување е 25% .

5. Malignant fibrous histiocytoma – плеоморфен тумор со изразена тенденција за далечно метастазирање,сочинува 10% од сите мекоткивни саркоми,најзастапен во доцна адултна возраст.петгодишно преживување е 30%.

6.Малигни тумори на нервни обвивки – сочинуваат 8% од сите мекоткивни саркоми,тоа се neurofibrosarcom и малигни Schwanom,најчесто локализирани на долнi екстремитети и ретроперитонеум.Се презентираат со големи димензии и висок степен на малигнитет поради што имаат репутација на многу агресивни тумори.Петгодишно преживување е 30%.

7.Synovial sarcoma– по потекло од тендосиновијалното ткиво, сочинува 8% од сите мекоткивни саркоми,најчесто локализиран на долнi екстремитети и поплитеална регија; петгодишно преживување е 35%.

8.Васкуларни саркоми – angiosarcom i lymphangiosarcom, претставуваат 2% од сите мекоткивни саркоми,потекнуваат од ендотел на крвни и лимфни садови.

9.Периваскуларни тумори – малигни hemangiopericytom, потекнуваат од перицити кои се наоѓаат околу капилари и венули, сочинуваат 3% од сите мекоткивни саркоми , се однесуваат индолентно или како високо малигни саркоми.

10.Саркоми со неодредена хистогенеза – myxoma, mesenchymoma, alveolar soft part sarcoma, epithelioid sarcoma, clear cell sarcoma,desmoplastic small cell tumor.

СТАДИУМИ – (TNM – КЛАСИФИКАЦИЈА)

Врз основа на големината на туморот (T), хистолошкиот степен (G), присуството на метастази во регионалните лимфни јазли (N) и далечни метастази (M), направена е класификација по стадиуми односно “staging system” што е неопходно за соодветно планирање на лекувањето, најчесто се користи AJCC – (American Joint Comission on cancer) систем на класификација.

T1– тумор помал од 5cm.

T2– тумор поголем од 5cm.

G1– висок хистолошки градус

G2– среден хистолошки градус

G3– низок хистолошки градус

N1 – нема хистолошки верифицирани мс во регионални лимфни јазли

N2 – хистолошки верифицирани мс во регионалните лимфни јазли

M0 – нема далечни метастази

M1 – евидентирани далечни метастази

Стадиум IA – G1T1NoMo

Стадиум IB – G1T2NoMo

Стадиум IIA – G2T1NoMo

Стадиум IIB – G2T2NoMo

Стадиум IIIA – G3T1NoMo

Стадиум IIIB – G3T2NoMo

Стадиум IVA – кое било G и T, N1Mo

Стадиум IVB – кое било G,T и N, M1

ЛЕКУВАЊЕ

ХИРУРГИЈА

Главната цел на хируршкиот третман е да се контролира примарната болест, да се одржи функцијата на екстремитетот или соодветниот дел на телото и да овозможи долго преживување. Типот на хируршкиот зафат зависи од местото на туморот. Највеќе саркоми на екстремитетите може да се ресекираат без ампутација, со исклучок на оние локализирани во близина на зглобови или друга проблематична анатомска локализација.

Широка локална ексцизија со отстранување на туморот со околното реактивно ткиво и дел од нормалното ткиво, е процедура на избор. Спасување на екстремитетот или "limb salvage" – хирургија е особено актуелна во последните години. Цел е спасување на екстремитетот и избегнување мутилантни зафати со локална контрола во 90% од случаите. Предоперативна хемотерапија било системска или интраартеријална или радиотерапија го овозможува овој тип на хируршки третман.

Хирургијата е дефинитивно лекување само за тумори помали од 5 см со низок хистолошки градус, со стерилни хируршки работи, во спротивно неопходна е последователна радиохемотерапија.

Хируршка ресекција на солитарна пулмонална метастатска пулмонална болест се покажа како добар третман со петгодишно преживување од 22–35%.

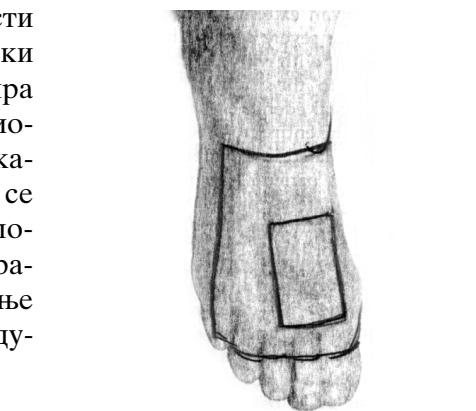
РАДИОТЕРАПИЈА

Предоперативна – Предоперативната радиотерапија овозможува инактивација на туморските клетки; го намалува ризикот од туморска имплантација и метастатско ширење во васкуларниот регион за време на хирургијата; го редуцира туморот, така што претходно иноперабилните тумори стануваат операбилни. Се спроведува 2–3 недели пред хируршкиот третман, со реализација на вкупна туморска доза од 45–55 Gy, со последователен интраоперативен „boost“ или постоперативна радиотерапија. Неповолен момент е одложување на оперативното лекување и зголемен ризик од компликации во зацелување на раната. Објавени се добри резултати, со локална рекурентност од само 7–11%.

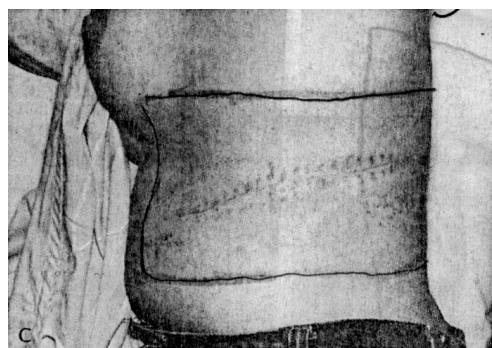
Интраоперативна – се користи корпускуларен електронски тераписки сноп како извор на зрачење, се аплицира висока единечна доза. Овој тип радиотерапија се применува кај тумори локализирани во ретроперитонеум. Не се прикажани подобри резултати во споредба со конвенционалната постоперативна ирадијација, предност е намалување на фреквенцијата на радиационо индуцирана цревна инфламација.

Постоперативна – постоперативната (адјувантна) радиотерапија и хирургија претставува најчеста комбинација во лекувањето на мекоткивните саркоми. Цел е да се подобри квалитетот на животот и да се постигне добра локална контрола со примена на конзервативна хирургија и екстerna радиотерапија со високи дози.

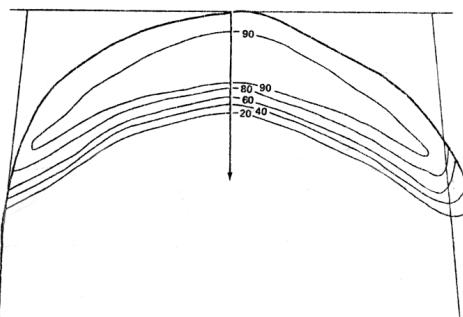
Кај тумори локализирани на екстремитети, зрачниот волумен ја вклучува туморската ложа со постоперативните цикатрикси и дренаџа, со широки рабови (најмалку 5–7 cm), со вкупна туморска доза од 50 Gy во 25 сеанси (дневна фракција 2 Gy). После тоа полето се редуцира на туморската ложа и цикатриксот



Слика 1–Постоперативно зрачење на лијосарком на дорзумот на стапалото со електрони 7 MeV-a



Слика 2–Постоперативно зрачење на малигни фиброгистиоцитом на лев торакален зид со електрони 10 MeV-a



Слика 3–Изодозна дистрибуција на 10 MeV-а електронски сноп

1–2 пати, до totalна туморска доза од 60Gy за тумори со низок хистолошки градус и 65–70Gy за оние со висок хистолошки градус.Најмалку една третина од обемот на екстремитетот треба да биде исклучена од радиационото поле за да се избегне лимфедем и да се оптимизира функционалноста.За големи абдоминални и торкални полиња дневната фракција е 1,5–1,8Gy,но вкупната доза треба да биде 50Gy со пожелна заштита на критичните органи.Радиотерапијата се спроведува со ТЦТ, X– зраци со соодветна енергија и електронски сноп со селектирана енергија, во зависност од локализацијата на болеста (сл. 1, сл.2 и сл.3).

Адјувантна брахитерапија – особено актуелна последниве години, се применува сама или во комбинација со екстерна радиотерапија. Се третира само туморската ложа со работи од 1–2 см во околина,трае кратко – 4–6 дена. After-loading – катетери се имплантираат во туморската ложа за време на оперативниот зафат. Ig 192 или J 125 се аплицираат шестиот постоперативен ден; се остварува вкупна туморска доза од 45Gy.

Комбинирање на адјувантна брахитерапија со екстерна радиотерапија се практикува кога стерилноста на хируршките работи е дискутиабилна ,при што 15–20Gy се даваат со имплант (брахитерапија),следено со екстерна ирадијација со доза од 45–50 Gy. Постигнување на локална контрола е 10–28% .

Самостоен радиотераписки третман – Како единствен модалитет, радиотерапијата се применува само кај локално напреднати, нересектибилни тумори,кај постоење на медицински контраиндикации за оперативен третман ,рекурентна или метастатска болест,најчесто во палијативни цели.Локална туморска контрола само со радиотерапија изискува агресивен третман,со високи радиациони дози,со последователен ризик од несакани ефекти.

Компликации од радиотерапијата се: супкутани фибрози,лимфедем и ентерити.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Предоперативна – користење на предоперативна хемотерапија овозможува редукција на туморот со последователна можност за помалку радикална хирургија или нересектибилна лезија да се подложи на “limb salvage” –хирургија.Може да биде системска (интравенска апликација на цитотоксични лекови) или интраартеријална.

Интраартеријалната се состои во администрацирање на цитотоксични лекови преку артериска циркулација и тоа како интраартериска инфузија или изолациона перфузија на екстремитет или орган со екстракорпорален циркулационен систем, и хипертермија за потенцирање на ефектите на хемотерапевтските агенси.Напредокот во постигнување подобра локална контрола е минимален ; компликации се: артериска тромбоемболија и инфекција.

Хемотерапевтски агенси кои покажале најдобар одговор кај мекоткивните саркоми се:доксорубицин, ифосфамид и дакарбазин – ДТИЦ, во комбинација како полихемотерапевтски третман со креирање на одредени протоколи (CYVADIC) или доксорубицин, како самостоен агенс .

Адјувантна – интравенска апликација на цитотоксични лекови во Мo клинички стадиум на болеста кај саркоми со висок хистолошки градус (G2 и G3) со цел да се намали ризикот од последователна појава на дистатитни метастази.Употребата на адјувантна хемотерапија сè уште е дискутирана. Повеќето студии не покажуваат значителен напредок во тоталното преживување ниту, пак, во интервалот на контролирана болест.

Хемотерапија за метастатска болест – таа е палијативна,со одговор од 15–40%.

КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЈА

Се состои од интраартеријална хемотерапија,радиотерапија и хирургија ,со постигнување на добра локална контрола и рекурентност од само 4%, но 35% компликации во смисла на фрактури и одложено заздравување.

ТРЕТМАН НА РЕКУРЕНТНА БОЛЕСТ

Локалната рекурентност на мекоткивните саркоми локализирани на екстремитет после хируршки теретман и радиотерапија, најчесто се третира со ампутација.Поради компликации, се избегнува додатна ирадијација и се преферира хирургија.

ПРОГНОЗА

Прогнозата е во корелација со стадиумот на болеста. Двегодишен интервал без евидентна болест за стадиум **I** е 95%, стадиум **II** – 80%, стадиум **III** – 50% и стадиум **IV** – 20 %.

СЛЕДЕЊЕ

Следењето на пациентите после завршеното лекување е во интервал од 4 месеци – првата година и 6 месеци – наредните две години. Контролни истражувања – рендгенографија на бели дробови, ултрасонографски преглед на абдомен и лабараторија се прават во интервал од 6 месеци – првите две години. Понатамошното следење и контролни истражувања продолжува според индивидуална проценка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eiber RF, Weisenburger T. Soft tissue sarcomas in: Haskell MC. Cancer treatment . UGLA University of California, 1985:636–43.
2. Milas M, Yu D, Pollock RE. Advances in the understanding of human soft tissue sarcomas:molecular biology and therapeutic strategies. Oncology reports. 1998;5(5):1275–9.
3. Demetri GD. Major developments in the understanding and treatment of soft tissue sarcomas in adults. Current opinion in Oncology. 1998;10(4):343–7.
4. Brennan MF, Casper ES, Harisson LB. Soft tissue sarcoma in: De Vitta TV Jr, Hellman S, Rosenberg AS. Principles & practice of Oncology. Lippincott–Raven, Philadelphia, 1997:1738–82.
5. Lindberg DR. Soft tissue sarcomas in: Fletcher HG. Textbook of radiotherapy. Lea and Fabiger, Philadelphia, 1990:922–41.
6. Pisters PW. Combined modality treatment of extremity soft tissue sarcomas. Annals of surgical Oncology. 1998;5(5):464–72.
7. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, De Laney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(1):197–203.
8. Weiss GR. Clinical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut, 1993:264–72.
9. Elias AD. High dose therapy for adult soft tissue sarcoma:dose response and survival. Seminars in Oncology. 1998;25(4):45–8.
10. Piper M, Zurakowski D, Shwarz R, Weh HJ, Zoring C. Survival in patients with primary soft tissue sarcomas treated within 6 years. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology. 1998;124(3–4):199–2066.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА СКЕЛЕТОТ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Примарните малигни тумори на скелетот (ПМТС) се релативно ретки. Нивната застапеност е околу 0,2– 0,5 % од сите малигни тумори кај човекот.

Од сите малигни тумори на скелетот, 60–65% се метастатски, а само 35–40% се примарни.

Од примарните малигни тумори, најчесто е застапен Myeloma multiplex (40%), но најкоректно е овој тумор да се вклучи во хематолошките малигноми.

Според патохистолошките и клиничко–биолошките карактеристики примарните малигни тумори на скелетот се делат на две групи:

I. OCFH – ГРУПА :

- Osteosarcoma (40–42%)
- Chondrosarcoma (20–24 %)
- Fibrosarcoma (3–9%)
- Histiocitoma fibrosum malignum (под 3 %)

II. EWING – група (7–10%):

- Ewing sarcoma
- PNET (примитивен неуроектодермален тумор)

Двата ентитета може да имаат осална и екстраосална локализација.

Туморите од OCFH – групата, најчесто се јавуваат кајadolесценти и млади возрасни, а туморите од Ewing – групата – во втората декада, со пик меѓу 12 до 16 години.

Коскените тумори се два пати почесто застапени кај мажите во однос на жените.

OCFH – туморите се радирезистентни, а Ewing – туморите се радиосензibilни.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Најдена е асоцијација на овие тумори со зголемен метаболизам и забрзан раст (најчесто се сретнуваат кај деца и млади).

Исто така, најдена е извесна асоцијација со Paget–ова болест, хиперпаратиреоидизам, остеомиелитис, стари коскени фрактури, мултипни егзостози, енхондроматоза и др.

Се сретнуваат како секундарни тумори во пределот на зрачните полиња кај пациенти зрачени поради други малигни тумори.

Во лабораториски услови, под дејство на некои вируси, добиени се остеосаркоми кај глувци и птици.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Коскените саркоми, генерално, се презентираат со локална болка, особено засилена ноќе. Се јавува дисфункција на екстремитетот (ако се работи за локализација на екстремитет), палпабилна маса и често патолошка фрактура.

Многу ретко може да има и зголемени лимфни жлезди.

Во случај на метастази на белите дробови, се јавува гушчење, болка во градниот кош.

Кај саркомите од Ewing – групата може да има зголемена, интермитентна температура (38–39 С), забрзана седиментација, зголемени алфа 2 – глобулини, зголемен LDH (лактична дехидрогеназа)

ДИЈАГНОЗА

За поставување на дијагнозата потребни се следните дијагностички постапки: анамнеза, преглед, ренгенограми на афектирани коски, компјутериизирана томографија (СТ), нуклеарна магнетна резонанца (NMR), ултрасонографија, ангиографија, скен на скелет со технициум ⁹⁹ (Tc⁹⁹), ртг на бели дробови, биопсија на промената на коската, биопсија на коскената срж, лабораторија (седиментација, крвна слика, кисела и алкална фосфатаза, протеински статус, LDH и др.)

ПАТОЛОГИЈА

I. ОСФН ГРУПА

Туморите од ОСФН – групата потекнуваат од мезенхимални издолжени клетки. Присуството на остеидно ткиво зборува за Osteosarcoma, присуството на рскавично ткиво зборува за Chondrosarcoma, а отсуството и на едното и на другото – за Fibrosarcoma. Присуството на хистиоцити зборува за fibrozen histiocitom.

1. ЛОКАЛИЗАЦИЈА

Најчеста локализација за ОСФН – групата се метафизите на коските околу коленото(80%), односно дистален дел на фемур и проксимален дел

на тибија. Потоа следува: за остеосаркомот – проксималниот дел на хумерус, а за хондросаркомот – илијачните коски на карлицата и проксималниот дел на хумерус. Лакотот е, по правило, поштеден.

2. МЕТАСТАЗИРАЊЕ

Најчести метастази се на белите дробови. Тие се јавуваат после 5–6 месеци од почетокот на заболувањето. После нив следуваат скелетните метастази кои се јавуваат после 9–10 месеци. Според Mc Kenna, при дијагностиирањето на остеосаркомот, веќе 10–20% од пациентите се со метастази. Од сите метастази, 85–90% се во белите дробови.

Соопштенијата за метастази по лимфен пат, варираат од 2,7 до 11,4 %. Тие имаат многу лоша прогноза.

II. EWING – САРКОМИ

Овие саркоми често се реферираат како тумори на детската возраст составени од “мали тркалезни сини клетки” и се дефинираат како тумори од коскениот мозок.

1. ЛОКАЛИЗАЦИЈА

Утврдено е дека Ewing саркомите со коскена локализација изнесуваат околу 60%.

Најчесто се зафатени екстремитетите, и тоа : дисталните делови (27%), а потоа проксималните (25%). После нив следуваат: карлицата (20%), градниот кош (20%), ‘рбетот и черепот (9%). Во долгите коски туморот е локализиран претежно на метафизите или дијафизите.

2. МЕТАСТАЗИРАЊЕ

Овие тумори метастазираат рано, по крвен пат, во белите дробови и во скелетот. Ретко метастазираат по лимфен пат. Не е јасно дали метастазите во скелетот се суштински метастази или се работи за мултипна примарна локализација на туморите. При првата презентација на болните веќе се дијагностираат метастази кај 15–30%.

СТАДИУМИ НА ЗАБОЛУВАЊЕТО

Кај туморите на коските, правени се обиди за TNM – класификација:

T – класификација

T1 – тумор локализиран на коската од која потекнува, со интактен надворешен кортекс;

T1a –тумор помал од 5 см во најголемата димензија;

T1b –тумор поголем од 5 см во најголемата димензија;

T2 – тумор кој го деструира кортексот , но не го инвадира мекото ткиво;

T3 – тумор кој го инвадира мекото ткиво, односно постои препознатлива, палпабилна маса;

T4 – тумор кој е масивен, го инвадира зглобниот простор, мускулите, кожата, итн.

N – класификација

N0 – нема палпабилни регионални јазли

N1 – палпабилни регионални јазли.

M – класификација

M0 – нема метастази,

M1 – има метастази.

Стадиуми на болестите (Enneking, 1980)

Stadium I

– IA G1 T1 N0 M0
– IB G1 T2 N0 M0

Stadium II

– IIA G2 T1 N0 M0
– IIB G2 T2 N0 M0

Stadium III G3 T1-T3 N0 M0

Stadium IV кој било G, кој било T, кој било N, M1

Во практиката најдобро функционира класификацијата на:

- A. Локализирана болест (T1-4, N0, M0)
- B. Метастазирана болест (било кој Т, било кој N, M1)
- B. Рекурентна болест (локален рецидив или нови метастази)

ЛЕКУВАЊЕ

I . ОСФН – ГРУПА

A. ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ

1. Предоперативна адјувантна (неоадјувантна хемотерапија).

Се даваат 2 до 3 курса. Постојат повеќе протоколи кои вклучуваат повеќе цитостатици. Како најсигурен се смета Т-10 – протокол. Некои центри во светот (Rizzoli, Италија) користат монохемотерапија со високи дози на Metotrexate (HDMTX).

2. Хирургија

- конзервативна (limb salvage), до II A, ретко II B
- радикална (ампутација), над II B

3. Постоперативна хемотерапија (иста или различна како предоперативната во зависност од одговорот на туморот на неоадјувантната хемотерапија). Одговорот на туморот се цени според дадени критериуми, каде што се цени процентот на некротизирани туморски клетки во оперативниот материјал. Проценката ја прави хистопатологот.

Критериуми (некротизирани туморски клетки):

I степен до 50 %

II степен 50–90%

III степен над 90%

IV степен 100%

Кај одговорот означен со III или IV степен, се применува истиот протокол на хемотерапија дадена пред операцијата.

Кај одговорот означен со I или II спепен се дава друг протокол на хемотерапија.

Б. МЕТАСТАЗИРАНА БОЛЕСТ

1. Предоператвна хемотерапија

(2–3 курса)

2. Хирургија

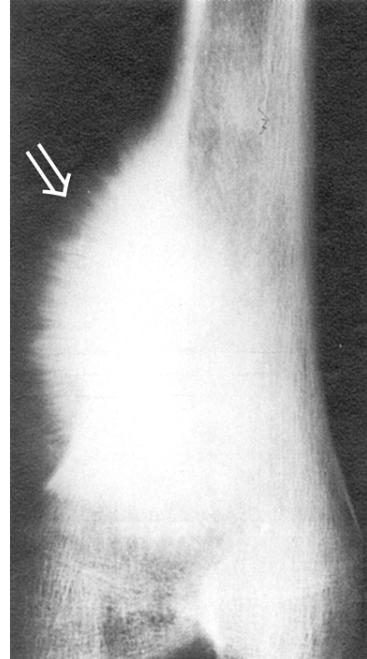
- екстирпација на примарното жариште
- екстирпација на метастази (коскени, пулмонални)

3. Постоператвна хемотерапија

В. Рекурентна болест

Рекурентната болест е најчеста во белите дробови. Лекувањето, главно, се состои од хируршка ресекција, со или без хемотерапија.

Радиотерапијата кај OCFH – саркомите се применува кај туморите со централна локализација (карлица, прешлени и др). Бидејќи се работи за радиорезистентни тумори, таа има ограничен ефект. Се даваат дози од 60–80 Gy, со високи дневни дози (3–4 Gy). Радиотерапијата трае 4–6 недели (слика 1).



Слика 1

II. EWING – САРКОМИ

Овие саркоми се познати како сензибилни на радио и хемотерапија.

Сегашниот мултидисциплинарен третман претставува парадигма која резултира со високонапреднати стапки на излекување (петгодишно преживување кај 90% од болните, наспроти 4–10% во раните серии).

1. Хемотерапија

Денес се користат, главно, шеми со повеќе цитостатици (VAIA, EVAIA), односно шеми кои вклучуваат Vincristine, Doxorubicin, во алтернација со Ifosfamide и Etoposide. Овие шеми се даваат со поткрепувачка терапија која ќе го спречи миелотоксичниот ефект на цитостатиците.

2. Хирургија

Локална контрола може да се постигне со хирургија и/или радиотерапија.

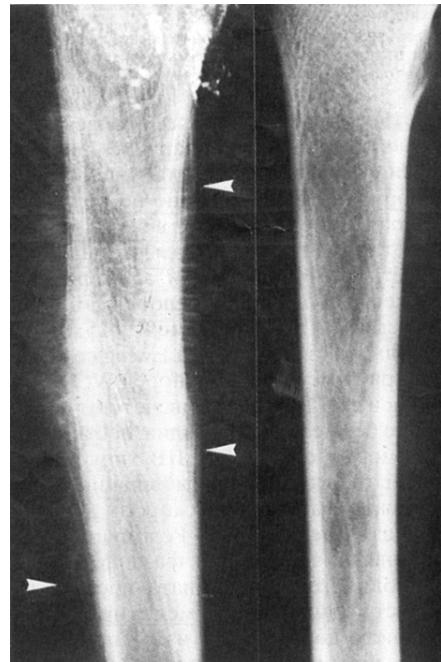
Хирургијата се применува кога туморот е ресектиабилен. Кај многу мали деца, хирургијата може да биде помалку морбидна терапија од радиотерапијата, бидејќи таа доведува до ретардиран раст на коските.

Кога примарниот тумор е локализиран на ребра, мали ковчиња или фибула, се екстирпира целата коска

3. Радиотерапија

Радиотерапијата се дава кај пациенти кај кои не е можна хируршка опција, која ја задржува функцијата на зафатената коска и таму каде што нема безбедни рабови после направената хируршка интервенција.

Таа се дава после хемотерапијата и хирургијата. Таргет – волументот го опфаќа резидуалниот тумор плус маргини од два сантиметра до доза од 45 Gy, а потоа се додава “boost” од 5,4–10,8 Gy. Според новите критериуми, кај пациенти кај кои нема знаци за микроскопски резидуум, после хируршка ресекција не следува зрачење. Давањето дози над 60 Gy го зголемува ризикот од појава на секундарни малигни тумори (инциденца над 20%) и го забавува растот на означените коски (слика 2).



Слика 2

ПРОГНОЗА

I. ОСФН – ГРУПА

Со воведувањето на наеoadжуантната хемотерапија, процентот на преживување кај овие тумори порасна од 20 на 40 % , а некои автори (Rizzoli Institut) кои давале неоаджуантна хемотерапија со високи дози на Metotrexat, изнесуваат преживување кај 65–75 % од болните, со истовремено спасување на екстремитетите (limb salvage). Процентот на локални рецидиви е намален од 90 на 10 %.

II. EWING – ГРУПА

Кај Ewing – групата на саркоми, со примена на комбинирана терапија (хемотерапија, хирургија и радиотерапија), процентот на преживување порасна од 4 – 10 % – во раните серии, на 90 % – во најновите серии.

СЛЕДЕЊЕ

Првата година следењето на болните е на 3 до 4 недели, бидејќи толку изнесуваат интервалите меѓу курсевите на хемотерапијата. Втората година следењето се разредува на два месеца, а потоа – на 3 до 4 месеци.

За следење на примарниот тумор, потребо е да се прават следните испитувања:

- ртг на коската каде што е лоциран примарниот тумор,
- томограми (по потреба),
- СТ и NMR (по потреба).

За следење на метастази, потребно е да се прават:

- ртг на бели дробови,
- скен на целиот скелет со Tc⁹⁹.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Иван: Тумори на костите, К & М , СофиР,1993.
2. Coia R. Lawrence: Therapeutic Radiology for the House Officer, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1984, pp 66–80.
3. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, Pa: Lippincott–Raven Publishers, 5 th ed, 1997, pp 2022–2082.
4. Diel I. J et all: Metastatic Bone Disease. Springer – Verlag, Berlin Heilderberg, Germany, 1994.
5. Holland, F. J: Adjuvant chemotherapy of osteosarcoma: no runs, no hits, two men left on base. J. Clin. Oncology, 5, 1987,4.
6. Ilic Daniela, Cveta Tolevska et al: Detection of lymph node metastasis from osteosarcoma with 99m Tc–MDP scintigraphy. Case report. Radiology and Oncology 1999, 33(1): 23–6.
7. Rosen G., B. Caparos et al: Ewing's sarcoma: Ten – year experience with adjuvant chemotherapy. Cancer, 47 1981,2204.
8. Толевска Џ. и сор: Примарни малигни тумори на коските – приказ на десет годишен период, Македонски медицински преглед, 1996, 50, 3–4, стр. 140–145.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Примарните малигни тумори на централниот нервен систем (ЦНС) се релативно ретки. Тие изнесуваат 2–5% од сите малигни тумори кај човекот. Од нив, 80% се јавуваат на мозокот, а 20 % – на ‘рбетниот мозок.

Од сите тумори на мозокот, 20–40 % се метастатски (најчесто од белите дробови, дојката, бубрегот, меланомот и гастроинтестиналниот систем).

Постои извесна превалентност кај мажите во однос на жените (3:2) и кај возрасните и кај децата.

Кај возрасните, глиомите се застапени со 50 % од сите примарни малигни тумори на мозокот, а од сите глиоми најчесто се застапени глиобластомите (со над 50 %). Од неглиомските тумори, најчесто се застапени менингеомите (15%).

Кај децата, најчесто се застапени: медулобластомот (30%), ниските градуси на астроцитомот (30%), епендимомите (12–16 %) и кранио-фарингеомот (12%).

На ‘рбетниот мозок најчесто се застапени менингеомите и шваномите (56%), а потоа следуваат глиомите (23%)

ФАКТОРИ НА РИЗИК

До денес, причината за овие тумори останува непозната. Се смета дека зрачењето претставува извесен зголемен ризик. Евиденцијата на хемиски карциногени засега е анегдотска. Хередитарниот фактор останува дискутиран. Реферирани се фамилии со висока инциденца на ЦНС.

Присуството на примарен тумор на мозокот честопати е придржано со промени на имунолошкиот систем на домаќинот. Забележана е лимфоцитопенија (особено Т лимфоцити).

Постулиран е глиома антиген. Некои податоци зборуваат за глиома специфични антитела и антиген–антитело комплекси, но и на постоење на циркулирачки блок – фактори.

КЛИНИЧКА СЛИКА

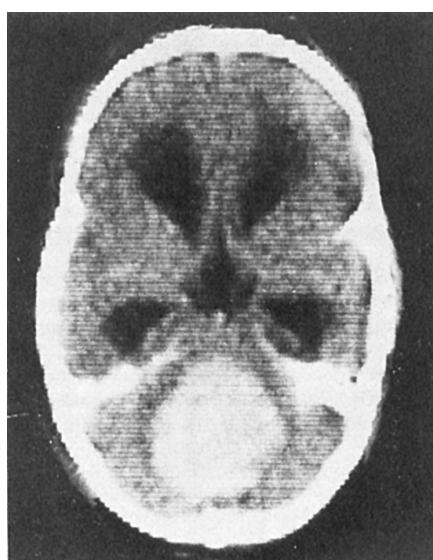
Најчесто се јавуваат следните симптоми:

- главоболка
- епилепсија
- одземеност на екстремитети
- парализа на кранијални нерви
- папиларен едем на очното дно
- визуелни нарушувања
- едностраница глувост
- губење рамнотежа (церебелум)

Главоболката обично е проследена со гадење, повраќање, губење на свест поради зголемен интракранијален притисок. Зголемувањето на интракранијалниот притисок се јавува поради туморската маса која често – пати е придружена со едем на мозокот, а понекогаш и интратуморално крревење. Кај некои тумори се јавува и блок на циркулацијата на ликворт, што доведува до hidrocephalus internus (таламични глиоми, епендимоми, медулобластоми); главоболката, обично, е дифузна, но може да биде и локализирана.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со следните дијагностички постапки: анамнеза, неуролошки преглед, краниограм, преглед на очното дно, електроенцефалограм (ЕЕГ), ехоенцефалографија, компјутериизирана томографија (СТМ), нуклеарна магнетна резонанца (NMR), церебрална



Слика 1



Слика 2

ангиографија, РЕТ, SPECT, пневмоенцефалографија, миелографија, преглед на ликвор (лумбална пункција). Дефинитивната дијагноза е патохистолошката дијагноза која се обезбедува по хируршки пат (слика 1 и слика 2).

ПАТОЛОГИЈА

Кај туморите на централниот нервен систем се сретнуваме со спектар на патохистолошки варијанти. Тие може да израснат од следните ткива:

1. Глијални или астроцитни елементи (**astrocytoma, oligodendrolioma и ependymoma**)
2. Примитивни неуронални елементи (**medulloblastoma**)
3. Меки обвивки (**meningeoma**)
4. Schwann –ови клетки од кранијалните нерви (**neurilemoma**)
5. Крвни садови (**hemangioblastoma**)
6. Остатоци од Rathke–овата циста (**craniopharingeoma**)
7. Неуроендокрино ткиво (**adenoma hypophisae**)
8. Интракранијално сврзно ткиво (**sarcoma**)
9. Интракранијално лимфатично ткиво (**lymphoma**)
10. Остатоци од неуралната креста (**chordoma**) и ембрионални остаточни клетки (**pinealoma, dysgermonoma**)

СТАДИУМИ НА ЗАБОЛУВАЊЕТО

Туморите на ЦНС даваат екстремно ретко лимфогени и хематогени метастази. Некои тумори на ЦНС метастазираат по ликворен пат (medulloblastoma, ependymoblastoma и др.).

Одредувањето на стадиуми по ТНМ нема практично значење.

Всушност, важно е да се одреди анатомската локализација на туморот, големината, однесувањето кон ликвортите шуплини.

ЛЕКУВАЊЕ

Лекувањето на малигните тумори на ЦНС е зависно од: патохистолошкиот ентитет, степенот на зрелост на клетките(gradus), анатомската локализација, големината на туморот и од други фактори.

Иницијалниот третман кај сите интракранијални тумори е **хируршкиот третман**. Видот на операцијата е детерминиран од локализацијата и инвазивноста на туморот. Можно е да се направи:

- тотална екстирпација на туморот,
- редукција,
- биопсија.

Дури и кога не е радикална, операцијата обезбедува декомпресија, односно намалување на интракранијалниот притисок и патохистолошка дијагноза.

При **hydrocephalus internus** се прават операции за дренажа на ликвортот (пр. ventrikulo-peritoneostomia).

Радиотерапија во принцип се спроведува на следниот начин: кај ниските патохистолошки градуси со локална техника до TTD од 50 Gy, само во случаите кога не е направена тотална екстирпација или при рецидиви. Кај високите градуси се зрачи со поголем волумен до TTD од 60 Gy и со “boost” – доза на намален волумен уште 10–15 Gy. Кај **medulloblastoma** и **ependymoblastoma** се зрачи целата краниоспинална оска, бидејќи тие метастазираат по ликворен пат.

Хемотерапија – се спроведува кај високите градуси, главно, со цитостатици кои ја минуваат хематоенцефалната бариера.

Кортикостероиди – се многу често применувани како антиедематозна терапија, бидејќи овие тумори многу често се проследени со локален мозочен едем.

Подетално ќе биде описано лекувањето на астроцитомите и медулобластомот и тие ќе бидат како модел за останатите ентитети кои се лекуваат на сличен начин.

I. ASTROCYTOMA

A. НИСКИ ГРАДУСИ (GRADUS I III, PO KERNOHAN)

1. Хирургија

Иницијалниот третман кај овие тумори, како и кај сите интракранијални тумори, е хируршкиот третман. Видот на операцијата е детерминиран од локализацијата и инвазивноста на туморот. Можно е да се направи:

- тотална екстирпација на туморот,
- редукција,
- биопсија.

Дури и кога не е радикална, операцијата обезбедува декомпресија, односно намалување на интракранијалниот притисок, и хистолошка дијагноза.

При **hydrocephalus internus** се прават операции за дренажа на ликвортот (пример вентрикуло–перитонеостомија).

2. Радиотерапија

Каде ниските градуси се спроведува постоперативна зрачна терапија само во случај кога туморот не е комплетно отстранет или при појава на рецидив. Се зрачи со локална техника, односно во планираниот волумен влегува туморот плус околниот едем плус 2 см од околното мозочно ткиво до TTD од 40–50 Gy, со DTD од 180–200 cGy. Зрачењето трае 5–6 недели.

3. Хемотерапија

Каде овие тумори не се спроведува хемотерапија.

Б. ВИСОКИ ГРАДУСИ

1. Хирургија

Каде овие тумори, преживувањето директно корелира со видот на операцијата (тотална екстирпација, редукција, биопсија).

2. Радиотерапија

– Постоперативната радиотерапија мора да биде прифатена како палијативна. Постојат контроверзни ставови за големината на планираниот зрачен волумен. Според едни автори – треба да се зрачи целиот мозок до 60 Gy TTD за 6–7 недели вкупно време, со DTD од 180–200 cGy. Според други автори – зрачењето треба да се аплицира на ограничен волумен (туморскиот волумен, плус околниот едем, плус 2 см во околината) до 60 Gy TTD со DTD од 180–200 cGy. Потоа се додава “boost” од 10–15 Gy преку редуцирани полиња кои го опфаќаат туморскиот волумен плус околниот едем. И едните и другите автори имаат свои аргументи и контрааргументи, но денес се повеќе се прифаќа ставот за зрачење со ограничен волумен.

3. Хемотерапија

Само мал број цитостатици ја минуваат хематоенцефалната бариера. Главно тоа се цитостатици од групата на нитрозоуреатите (BCNU, CCNU, Methyl CCNU и др.).

Терапијата со BCNU се спроведува на следниот начин: Се даваат ампули BCNU – 200 mg /m² со и.в. – апликација на секои 6–8 недели. Оваа доза може да се подели на три дена. Вообичаено, терапијата трае една година, односно се спроведуваат 6–8 курсеви. Првиот курс се дава на почетокот на зрачењето, вториот – на крајот на зрачењето, а следните се повторуваат на 6–8 недели.

4. Кортикостероиди

Генерален став е да се аплицира најмалата можна доза на кортикостероиди која успешно го контролира едемот на мозокот. Освен тоа, според некои автори кортикостероидите, ако се дадат за време на зрачниот третман, вршат превенција од радиациони некрози. Вообичаени

дневни дози се 8–16 mg, но понекогаш сме принудени да даваме многу поголеми дози.

Останатите патохистолошки ентитети се зрачат по истите принципи: ниските градуси, исто како ниските градуси на астроцитомите, а високите градуси, исто како високите градуси на астроцитомите.

II MEDULLOBLASTOMA

1. Хирургија

Хирургијата сама за себе кај овие тумори не може да биде куративна поради нивното метастазирање по ликворен пат.

Целта на хирургијата е:

- обезбедување хистолошка дијагноза,
- декомпресија,
- редукција на туморската маса.

Многу често е потребно да се направи лимфодренажна операција, бидејќи овие тумори ја опструираат ликвортата циркулација. Најчесто, во прв акт се прави лимфодренажна операција, а во втор акт се пристапува кон максимална редукција на туморот. Тотална екстирпација ретко е возможна. Во некои случаи возможна е само биопсија.

2. Радиотерапија

Постоперативната радиотерапија ја опфаќа целата краниоспинална оска, поради можноото метастазирање по ликворен пат.

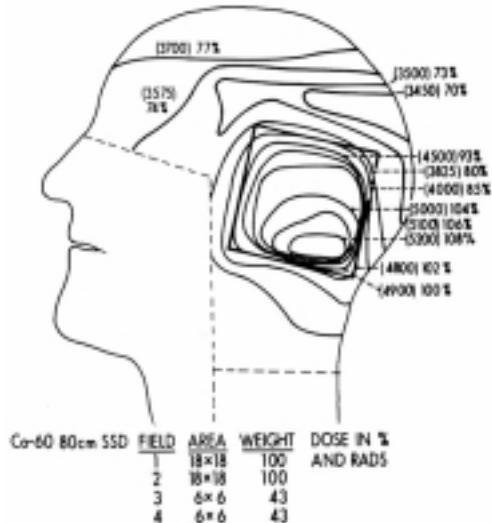
Бидејќи медулобластомите најчесто се сретнуваат кај педијатриската популација, за спроведување на зрачната терапија, потребни се специјални техники на зрачење. Кај многу мали деца, понекогаш е потребна и општа анестезија.

Зрачењето на целата краниоспинална оска е многу одговорна работа, бидејќи не смее да дојде до супердозирање, ниту до субдозирање на местата каде што доаѓа до спојување на зрачните полиња. Ваквото зрачење вклучува 40–50 % од активната коскена срж и затоа треба да се води многу внимателно.

Најчесто се аплицираат 40–50 Gy на целиот мозок, потоа полињата се редуцираат на задната мозочна јама каде што се наоѓа примарната локализација на туморот и се додава уште 10–15 Gy (вкупно на задната мозочна јама 50–55 Gy), а на ‘рбетниот мозок се аплицира доза од 35–45 Gy со DTD од 150–180 cGy.

Треба да се прави миелографија кај сите пациенти со аномална цитологија на ликворт. Дозата на 'рбетниот мозок генерално е детерминирана од присуството или отсуството на туморски клетки во ликворт (подобро да се земе ликворт од лумбалниот сакус, отколку од вентрикулите) и од присуството или отсуството на туморски депозити видливи на миелографијата. Миелограмот е аномален кај приближно 35% од пациентите, со аномална цитологија во ликворт. Локациите со туморски маси се зрачат со додатни дози.

Зрачењето трае 8–10 недели (слика 3 и слика 4).



Слика 3. Изодозна дистрибуција кај Медулобластома (обезбедена е 100% доза кај примарниот церебрален шумор настапои 70-75% од дозата кај целиот мозок)



Слика 4 Типични зрачни јолиња кај medulloblastoma (оифатена е целата краниоспинална оска)

3. Хемотерапија

Кај овие тумори(особено кај високо ризичните групи)треба да се спроведува хемотерапија со нитрозоуреати, а во некои шеми се вклучени и други цитостатици (во прв ред Oncovin)

4. Кортикостероиди

Важат истите принципи како и кај астроцитомите.

На ист начин се зрачи и **ependymoblastoma**, бидејќи има тенденција за метастазирање по ликворен пат.

ПРОГНОЗА

Прогнозата е различна за различните патохистолошки ентитети.

Сумарно е представена на следната табела.

Табела1. Петгодишно преживување кај туморите на Ц.Н.С.

Патохистолошка дијагноза	5-годишно преживување
Astrocytoma (ниски градуси I и II)	60%
Astrocytoma gradus III	10-20% (средно преживување 27 месеци)
Astrocytoma gradus IV	0 % (средно преж. 8-10 месеци)
Oligodendroglyoma (ниски и високи градуси)	80 %
Ependymoma (ниски и високи градуси)	45-75 %
Craniopharyngeoma	85 %
Medulloblastoma	40-60%
Adenoma hypophisae	80-95 %

СЛЕДЕЊЕ

Следењето на болните во првата година е на 6–8 недели, во втората година –на 2–3 месеци, а понатаму се разредува на 3–4 месеци.

При контролните прегледи се прави неуролошки статус , крвна слика.

Контролни СТМ или NMR се прават после 2 месеца од завршената радиотерапија, а потоа на секои 6 месеци или кога за тоа ќе постојат клинички индикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, Pa: Lippincott–Raven Publishers, 5 th ed, 1997, pp 2022–2082.
2. Coia R. Lawrence: Therapeutic Radiology for the House Officer, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1984, pp 66–80.
3. Fontanesi J, Clark WC, Weir A et al: Interstitial Iodine – 125 and concomitant cisplatin followed by hyperfractionated external beam irradiation for malignant supratentorial glioma. American Journal of Clinical Oncology 16(5): 412–417, 1993.
4. Levin VA: Chemotherapy of primary brain tumors: Neurologic Clinics 3 (4) : 855–866, 1985.
5. Loeffler JS, Alexander E, Shea WM et al: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. Journal of Clinical Oncology 10 (9): 1379–1385, 1992.
6. Толевска Цвета и сор: Хиперфракционирана радиотерапија и хемотерапија со BCNU кај малигните супратенторијални астроцитоми, докторска дисертација, Скопје, 1991.
7. Толевска Цвета и сор. Medulloblastoma : приказ на 25 – годишен период во Инстиутот за радиотерапија и онкологија, Скопје. Македонски медицински преглед, број 1–2, стр. 21–24, 1992.
8. Толевска Цвета и сор. : Проблеми и дилеми во лекувањето на епендимомите. Македонски медицински преглед, бр.3–4, стр. 81–84, 1992.
9. Толевска Ц. и сор. : Предиктивен математички модел кај малигните супратенторијални астроцитоми. Македонски медицински преглед, бр.5–6, стр. 194–198, 1996.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ШТИТНАТА ЖЛЕЗДА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Малигните тумори на штитната жлезда сочинуваат околу 1% од вкупниот број малигни тумори кај човекот. Тие се јавуваат во сите возрасти, со тоа што кај мажот инциденцата расте со возрастта, а кај жената се карактеристични два пика – помалиот на возраст од 7–30 години, а другиот во понапредната возраст. Кај жената се 2–3 пати почести отколку кај мажот. Инциденцата е повисока во земји каде што гушавоста е ендемична, но во некои земји инциденцата е висока и покрај нискиот процент на струма. Папиларниот карцином се јавува најчесто во региони богати со јод (Исланд, делови на Шкотска, Хаваите и други).

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Еден од најзначајните етиолошки фактори е претходна ирадијација на штитната жлезда. Кај деца зрачени на вратната регија, заради бенигни состојби, како на пример, хиперплазија на тимусот, туберкулозен аденитис и друго, после подолг латентен период од 10–20 години се јавуваат бенигни нодулуси (кај околу 25%), а една четвртина од нив се малигни, најчесто папиларни карциноми. Кај озрачените од атомска бомба во Хирошима, Нагасаки и островите Бикини е забележана зголемена инциденца на тироиден карцином. После хаваријата на нуклеарната централа во Чернобил во 1986 година, појавата на рак на штитната жлезда во Украина е зголемена за 10 пати.

ПАТОЛОГИЈА

Штитната жлезда може да биде седиште на три различни групи малигни тумори:

- 1) тумори кои потекнуваат од тироидните клетки како папиларен, фоликуларен и анапластиченч
- 2) медуларниот карцином кој настанува од парафоликуларните С – клетки и
- 3) примарен лимфом, најчесто од не–Хочкинов тип и други многу ретки малигни тумори.

Најчест е папиларниот карцином (околу 60% од вкупниот број), потоа фоликуларниот, добро диференциран и слабо диференциран и се јавува кај 15%–20%. Доста е честа и мешаната форма – папило–фоликуларен карцином.

Секоја хистопатолошка група има свое прогностичко значење. Така, папиларниот карцином е најчесто мултицентричен кај повеќе од половината на заболените и се шири во вратните лимфни јазли, а многу подоцна може да

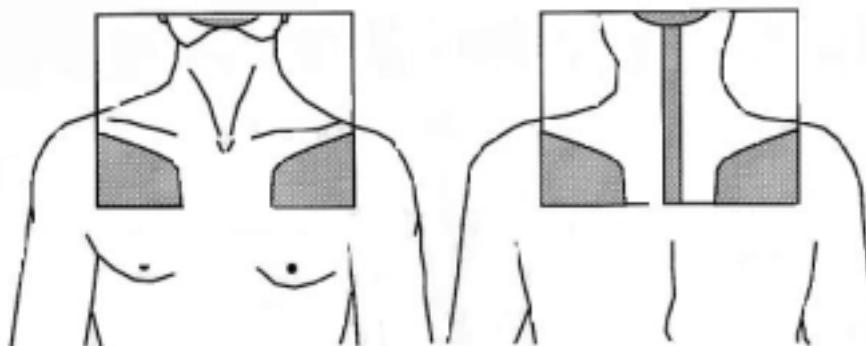
даде хематогени метастази. Фоликуларниот карцином, обично е, унифокален, поретко дава лимфогени, почесто хематогени метастази, особено во коските. И двата типа растат доста бавно, можеби најавно во однос на останатите неоплазми кај човекот. Дури и белодробни метастази може да перзистираат со години без да дадат посебни клинички знаци.

Медуларниот карцином се развива од парафоликуларните С – клетки кои имаат способност да секретираат калцитонин, кој учествува во метаболизмот на калциумот. И тој се одликува со бавен локален раст, но метастазира доста рано во вратните лимфни јазли, а поретко – во белите дробови и коските.

Недиференцираниот или анапластичен карцином на штитната жлезда е еден од најагресивните малигни тумори кај човекот. Се јавува кај околу 10% од вкупниот број тироидни карциноми. Расте многу брзо и дава лимфогени и хематогени метастази.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Клиничката слика кај раниот тироиден карцином е оскудна. Освен тврд нодулус во жлездата, не се забележува никаква друга симптоматологија. Во овој стадиум основно е да се испита природата на тврдината. За среќа, мноштвото нодулуси не се малигни. Секоја тврдина треба да биде пунктирана и материјалот цитолошки прегледан. Останатите клинички знаци зборуваат за напредната фаза, а со тоа за лоша прогноза на болеста: болка, засипнатост на гласот, зголемени лимфни јазли на вратот, болка од коскена метастаза. Кај медуларниот карцином може да се добие податок за фамилијарна историја и дијареа која го исцрпува пациентот (ендокрина дијареа). Медуларниот карцином може да се јави во скlop на мултипна ендокрина неоплазија (МЕН) најчесто со феохромоцитом или мултипни неуроми на усните и на јазикот и мегаколон. Анапластичниот карцином се препознава со брзиот раст, опфаќањето на соседните структури и негова фиксација за трахејата, предизвикувајќи тешкотии во дишењето.



Слика бр.1. Вообичаени зрачни полиња кај ракот на штитната жлезда. Освен штитната жлезда во зрачниот волумен се опфатени и вратните лимфни јазли и горниот медијастинум. На задните полиња е поставена заштита за 'рбетниот мозок'

ДИЈАГНОЗА

За утврдување на дијагнозата, потребна е цитолошка пункција, ултразвук на штитната жлезда и останатите делови на вратот (за да се издиференцира солидна творба од циста) и скенирање на штитната жлезда. На скен со J-131 или со технициум, туморот се прикажува како “ладен” јазол. Најдобро е истиот да биде пунктиран под ехо. Доколку наодот е негативен, творбата треба внимателно да се контролира и по потреба да се пунктира повторно. За сомнителните случаи потребна е биопсија. Кај високо диференцираните форми хистолошката дијагноза може да биде тешка, бидејќи клетките личат на нормалните тироидни клетки. Пункција или биопсија може да бидат изведени на една од зголемените лимфни жлезди. По потреба се изведува КТ на вратната регија и тораксот за утврдување на проширеност на туморот на горните медијастинални жлезди, длабоките вратни лимфни јазли, паратрахеалните жлезди или за утврдување на метастази во белите дробови. Доколку се работи за дете со нодус во тироидната жлезда, веројатноста дека се работи за малигна творба е доста голема (кај 30%).

Кај медуларниот карцином голема дијагностичка вредност има присуството на калцитонин којшто го секреираат овие туморски клетки. Калцитонинот се користи како значаен туморски маркер за одредување на дијагнозата и за следење после завршената терапија. Методата е изразито сензитивна и може да детектира рецидив на болеста уште во најрана фаза.

ТЕРАПИЈА

Кај добро селектирана група пациенти со добра прогноза доволна е адекватна операција (широка ексцизија) и хормонска терапија. Добрите прогностички знаци се: возраста под 35 години, папиларен или фоликуларен карцином со мали димензии кој не пенетрира низ капсулата и нема лимфогени и хематогени метастази. Кај останатите случаи се изведува поширока операција, најчесто суптотална тироидектомија која подразбира комплетна лобектомија со истмусот и суптотална лобектомија на контраплатералната страна, при што се остава мал дел од жлездата која ги содржи паратироидните жлезди. Со тоа се избегнува појава на хипопаратироидизам и оштетување на рекурентните нерви со последователна парализа на гласните жици. Резидуалното тироидно ткиво се уништува со давање аблативна доза на J-131.

Терапијата со радиојод е многу корисна метода на лекување кај високо диференцираните форми на папиларен, фоликуларен или мешан тип карцином. Кај оваа терапија се користи способноста на туморското ткиво (иако во значително помала мерка од нормалното тироидно ткиво) да го задржи радиојодот за продукција на хормони. На тој начин депонираниот радиоактивен јод ја озрачува жлездата, односно туморот, без многу да ги оштети здравите ткива. После аблација на штитната жлезда, доколку има метастази на функционирачки тумор, најчесто фоликуларен, радиојодот ќе се фиксира во

метастатските лезии и ќе ги озрачи. На овој начин се овозможуваат долготрајни ремисии. Радиоактивниот јод има период на полуживот 8 дена. Се екскретира преку бубрезите.

После деструкцијата на резидуалното тироидно ткиво се одредува супституциона хормонска терапија (тироидни хормони) која трае до крајот на животот. Тироидните хормони ја одржуваат ѕутироидната состојба на пациентот и служат како превенција на повторен раст на функционирачки карцином со супресијата на тиреостимулативниот хормон.

Надворешната ирадијација има ограничена улога кај папиларниот и фоликуларниот карцином. Но, доколку постои резидуален тумор кај којшто терапијата со радиојод е неефикасна, или рецидив, се одредува радиотерапија. Исто така, после операцијата на поголем тумор и при постоење на регионални метастази, најчесто после конзервативна дисекција, може да има значајна профилактична улога во настанувањето на рецидиви. Се аплицираат високи дози со електрони преку предно поле и доза од 50–55 Gy во 20–22 фракции, или преку спротивни латерални полиња на кобалт со кои се опфатени лимфните јазли на вратот, штитната жлезда и горниот медијастинум (слика бр.1). Кај изолирани метастази, особено во коските, има одличен палијативен ефект.

Кај медуларниот карцином терапијата со радиојод е неефикасна. Надворешната ирадијација се користи кај локални рецидиви и палпабилни лимфни жлезди, доколку се иноперабилни. После полна доза на зрачење туморот регредира бавно, но после 6 месеци до една година и повеќе, настанува видна редукција. Кај радикално оперираните се користи постоперативна ирадијација на вратот и горниот медијастинум.

Анапластичниот карцином се оперира (најчесто само редукција на туморот), со постоперативна радиотерапија до максимално толерантната доза (60 Gy во 30 фракции), но резултатите се само привремени заради развивање на далечни метастази.

Хемотерапијата има извесен палијативен ефект при метастатска болест кај анапластичниот и медуларниот карцином. Најчесто користени цитостатици се: адриамицин во комбинација или без цисплатинот, етопозид и блеомицин.

ПРОГНОЗА

Прогнозата е добра во споредба со останатите неоплазми кај човекот. Папиларниот карцином има хроничен тек и пациентите преживуваат долго, некогаш и до 20 години. Поволни прогностички фактори се: возраст до 35 години и женскиот пол. Анапластичниот карцином има многу лоша прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Correa P, Chen VW: Endocrine gland cancer. *Cancer* 75, 338–345, 1995.
2. Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V: Thyroid Tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lipincott–Raven, 1629–165, 1997.
3. Grisby PW and Luk KH: Thyroid. In: Perez CA and Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd ed. Lippincot–Raven. Philadelphia, 1157–1181, 1998.
4. Halnan KE: Thyroid. In: Price P and Sikora K. *Treatment of Cancer*, 3rd ed. Chapman and Hall Medical, London, 367–389, 1995.
5. O'Connel MEA, Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur. J Cancer* 30A, 733–738, 1994.
6. Sweeney DC, Johnson GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol and Metab Clin North Am*, 24, 803–808, 1995.

МАЛИГНИ ЛИМФОМИ

Лимфомите се малигни заболувања кои потекнуваат од лимфоретикуларните клетки. Овие клетки се среќаваат најмногу во лимфните јазли, но ги има и во разни органи: белите дробови, гастроинтестиналниот тракт, коските, тестисите, мозокот. Лимфомите ги сочинуваат две големи групи: Хочкиновата болест или Хочкиновиот лимфом (ХЛ) и не–Хочкиновите лимфоми (НХЛ). Поделбата е извршена во зависност од присуството (при ХЛ) или отсуството (при НХЛ) на Reed–Sternberg–ови клетки.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Лимфомите не се чести малигни заболувања. Тие опфаќаат околу 3%–5% од сите малигни тумори. При НХЛ годишната инциденца се движи од 5–6, додека при ХЛ – од 1–2 нови случаја на 100 000 жители. Машките особи заболуваат почесто од женските (однос 4:3) при двете групи. Болеста ги напаѓа сите возрасни групи, вклучувајќи ги и децата, со тоа што при НХЛ инциденцата расте со возраста (просечна возраст е 50 години), додека при ХЛ постои бимодална дистрибуција, т.е два пика на инциденцата, првиот на возраст меѓу 15 и 30 години и вториот – меѓу 50 и 70 години.

ЕТИОЛОГИЈА

Иако директната причина за настанувањето на лимфомите не е позната, постојат одредени ризични фактори чија интеракција може да доведе до појава на тумор од овој тип. Тука спаѓаат:

- Вируси–ретровирусот или Ц – тип вирус кој предизвикува деплеција на Т – клетките, Epstein–Barr вирусот, HTLV – вирусот (human T–leukemia virus) и други.
- Генетски фактори кои се карактеризираат со конгенитална имунодефициенција и хромозомни аберации.
- Стакната имунодефициенција при сидата или при хроничната имуносупресивна терапија (после трансплантирање на бубрег или после примање на некои алкилирачки цитостатики, на пример циклофосфамидот). Кај овие состојби на нарушува регулација на Т – клетките настанува неконтролирана пролиферација на Б – клетките. Од нив потекнуваат околу 80% од НХЛ.
- Инфективни агенси. Како пример може да се наведе Burkitt – лимфомот во Африка каде што се претпоставува дека инфекцијата со маларија води до атрофија на тимусот со консективна деплеција на Т – клетките и медитеранскиот лимфом на тенките црева кој се доведува во врска со хроничниот инфективен ентерит кој води до лимфоидна хиперплазија на гастроинтестиналниот тракт.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Водечки симптом е безболно зголемување на периферни лимфни јазли, најчесто на вратот или супраклавикуларните регии. При НХЛ можна е и екстранодална манифестија на болеста при која е инволвиран одреден орган (бел дроб, гастроинтестинален тракт, тонзила, кожа, коски, мозок, тестис). Екстрамилфатичната презентација е присутна кај 20%-30% од болните со НХЛ, додека при ХЛ е доста ретка. Околу една третина од болните со ХЛ и околу 10% – со НХЛ имаат и општи симптоми, како: покачена температура, ноќно потење, губење на тежина и кај ХЛ – јадеж на кожата. При медијастинална форма можни се симптоми на опструкција на v.cava superior, болки во одредени коски како резултат на малигната инфильтрација, општа слабост, анемија, леукопенија, тромбоцитопенија при инфильтрација на коскената срцевина, болки во грбот и половината кога ретроперитонеалните лимфни јазли имаат големи димензии. При компресија на ‘рбетниот мозок се јавува моторна слабост, дисфункција на бешиката и дебелото црево, болки во грбот.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со хистолошки преглед на екстирпирана лимфна жлезда, по можност со интактна капсула. Пункционата биопсија е инсуфициентна. Присуството на Reed–Sternberg–ови клетки ја утврдува дијагнозата на ХЛ. На табелата бр.1 е прикажана хистопатолошката класификација на ХЛ по Rye и REAL (Revised European–American Lymphoma Classification) од 1994 год.

Присуството на Reed–Sternberg–ови клетки е лош, а присуството на лимфоцити добар прогностички знак. Првата подгрупа се одликува со мноштво лимфоцити и ретки Reed–Sternberg–ови клетки и има најдобра прогноза, наспроти четвртата подгрупа. Денеска, меѓутоа, благодарејќи на добрите

Табела 1. Споредба на REAL и Rye хистопатолошка класификација на Хочкиновата болест

REAL класификација	Rye класификација
Лимфоцитна предоминација нодуларна (со или без дифузна) Класична болест богата со лимфоцити	Лимфоцитна предоминација нодуларна (во повеќето случаи)
Нодуларна склероза Мешана целуларност Лимфоцитна деплеција	Лимфоцитна предоминација, дифузна (во повеќето случаи) Лимфоцитна предоминација, нодуларна (некои случаи)
	Нодуларна склероза Мешана целуларност (повеќето случаи) Лимфоцитна деплеција

терапевтски можности, прогностичката вредност на секоја од овие подгрупи има си помало значење, освен за групата со лимфоцитна деплеција.

Каде НХЛ постојат повеќе хистопатолошки класификацији: класификација по Rappaport, Lukes и Collins, Kiel–ска класификација, сите со прогностичко значење. За клиничка употреба е предложена “работната класификација” од Rosenberg и спор. (1982), според која НХЛ се поделени, според степенот на малигнитет, во три групи: лимфоми со низок, интермедиерен и висок степен на малигнитет. Новата REAL– класификација инкорпорира нови ентитети на НХЛ, добиени врз база на морфолошки, фенотипски, цитогенетски и молекуларногенетски анализи, но сè уште не ја исфрлила “работната” формулација заради нејзината практичност.

Освен верифирањето на хистолошката дијагноза, се утврдува и проширеноста, т.е стадиумот на болеста. Ова е посебно важно за ХЛ, бидејќи стадиумот го определува видот на третманот. За таа цел се неопходни следните испитувања:

- детална анамнеза (присуство на Б – симптоми) и физикален преглед со палпација на сите периферни лимфни јазли и абдоменот, со цел да се утврди евентуална хепатосplenомегалија или абдоминален тумор;
- лабораториски анализи: крвна слика со диференцијална крвна слика, седиментација, трансаминази, алкална фосфатаза, LDH, албумини, креатинин, калциум;
- радиолошки испитувања: рендгенографија на бели дробови, компјутериизирана томографија на граден кош и абдомен, по потреба лимфографија;
- биопсија од коска (не е потребна кај стадиум I_A и II_A со добра прогноза).

Staging – лапаротомија кај нас не се користи, а и во светот не е веќе рутинска процедура.

СТАДИУМИ НА БОЛЕСТА

После комплетирањето на горенаведените испитувања, се определува стадиумот на болеста. На табелата бр. 2 се прикажани четирите клинички стадиуми на ревидираната класификација од Ann Arbor во Cotswold, Англија, 1989 година, според која се дизајнира планот на терапијата. Оваа класификација за НХЛ има помала вредност во поглед на прогнозата и планирањето на терапијата.

ТЕРАПИЈА

Во терапијата се користи со успех радиотерапијата, хемотерапијата и нивна комбинација. Имунотерапијата има свое место како дополнителна метода. Хирургијата наоѓа примена како диагностичка метода за ексцизија на зголемена лимфна жлезда. Како тераписка метода се користи кај лимфомите на

Табела 2. Клиничка класификација по стадиуми (Cotswold 1989)

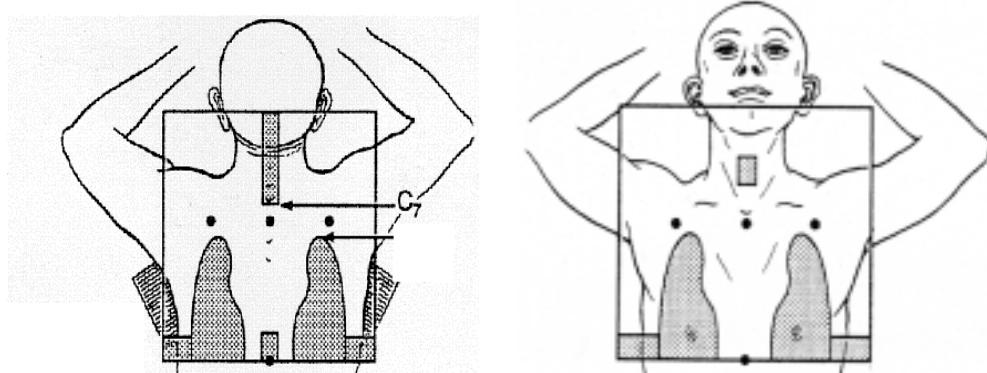
Стадиум I	Зафаќање на една лимфатична регија или лимфоидна структура (слезина, тимус, тонзила) или на еден екстравимфатичен орган (I E)
Стадиум II	Зафаќање на две или повеќе лимфатични регии од иста страна на дијафрагмата (билиateralна инволвираност на хиларните жлезди формира стадиум II); локализирано зафаќање во соседство на само еден екстранодален орган или место и лимфоидна регија од иста страна на дијафрагмата (II E). Бројот на анатомските регии се означува со суфикс, на пример II ₃ .
Стадиум III	Зафаќање на лимфатични регии од двете страни на дијафрагмата III ₁ : со или без зафаќање на лимфните јазли во хилусот на слезената, целијачните или порталните лимфни јазли III ₂ : со параортални, илијакални, мезентеријални лимфни јазли
Стадиум IV	Дифузно или дисеминирано зафаќање на еден или повеќе екстранодални органи или ткива со или без зафаќање на лимфни јазли

A: нема општи симптоми

B: $t^{\circ}\text{C} > 38^{\circ}\text{C}$, ноќно потење, губиток на тежина над 10% во тек на последните 6 месеци

X: голем тумор: над 1/3 од ширината на медијастинумот, над 10 см максимална димензија на нодалната маса

E: зафатеност на еден екстравимфатичен орган, во соседство или проксимално од познатата нодална регија



Слика 1. Предно и задно поле кај ХЛ. Затемнетите површини ја означуваат заштитата на важни органи од зрачниот спон со помош на оловни блокови: бели дробови, ларингус, вратниот дел на 'рбетот, заклучно со VII цервикален пришен. При зрачењето преку задно поле под аксилиите се поставуваат сунгери за исправување на конвекститетот, односно добивање на што порамна површина

дигестивниот тракт, пред си желудникот, и при хиперспленизам ако е зафатена само слезината.

ТЕРАПИЈА НА ХЛ

Едно од најголемите достигнувања во онкологијата во последните неколку декади е токму кај ХЛ. Благодарејќи на осетливоста на туморот, со

високоволтажна радиотерапија и полицитостатска терапија кај најголем дел од пациентите се постигнува трајно излекување. Кај раните стадиуми IA, IB и IIА, радикалната радиотерапија е метода на избор. Ако туморот се наоѓа над дијафрагмата, се користат широки полиња во вид на мантил со кои се опфаќаат вратните, супра и инфраклавику–ларните, аксиларните, медиаастиналните и хиларните лимфни јазли (цртеж бр.1). Доколку болеста е лоцирана под дијафрагмата (значително поретко), се користи поле во форма на обратно “Y” (цртеж бр. 2) со кое се опфаќаат парараорталните, параспленичните лимфни јазли со слезината, илијакалните, ингвиналните и феморалните лимфни јазли. Вкупната доза е 40 Gy, остварена за 4–5 недели.

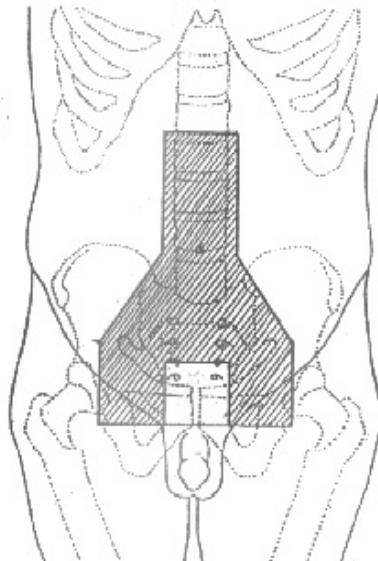
Во понапреднатите стадиуми се користи хемотерапија. Вообичаени шеми на цитостатици се COPP (циклофосфамид, онковин, прокарбазин и преднизон) или неговата алтернатива ChlVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин и преднизон) и ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин). После примената на 6 циклуси, се користи дополнителна радиотерапија само на претходно инволвирани регии. При релапс на болеста, повторната радиотерапија и хемотерапија имаат добар успех и може да доведат до долгогодишни ремисии.

Резултати од лекувањето. Околу 90% од болните во I стадиум успеваат да се излечат со помош на радиотерапијата. Во погорните стадиуми се постигнуваат следните резултати: IIА– 80%, IIIА–70%, IIIВ–60% и IV – околу 50% трајно излекување.

Терапија на НХЛ

Терапијата на НХЛ е покомплицирана во споредба со ХЛ. Бидејќи просторот на овој учебник не дозволува анализирање на секоја од многуте хистолошки подгрупи поодделно, терапијата ќе биде прикажана генерализирано според “работната формулатија”:

Низок степен на малигнитет, стадиум I и II – Се користи радиотерапија на зафатената регија со следните резултати: 10 годишно преживување околу 60% – за I стадиум и 40% – за II стадиум. За жал, само 15 –20% од болните се дијагностицираат во овој стадиум. Пациентите во III и IV стадиум со асимптоматска болест се опсервираат. Третманот започнува ако болеста прогредира, туморот е голем или се заканува опасност од опструкција. Се користи хемотерапија (алкилирачки агенси со преднизон или CVP:

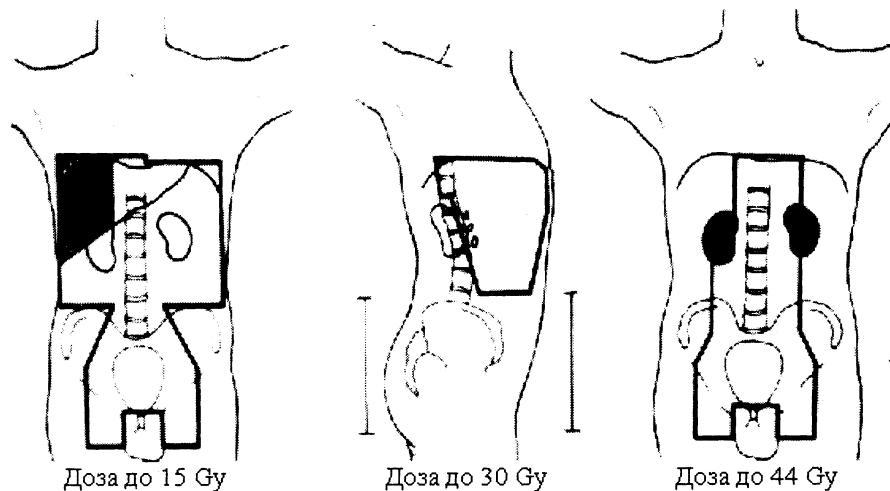


Цртеж бр. 2. Зрачно поле во вид на обратно У кај Хочкиновата болест

циклофосфамид, винクリстин, преднизолон) со или без локална радиотерапија. При рецидиви, доколку ребиопсијата покаже дека туморот не поминал во повисок степен на малигнитет, се повторува истата терапија. Во случај да нема одговор, се воведува нов агенс флударабин, потоа интерферон алфа, самостојно или во комбинација со цитостатици и/или терапија со моноклонални антитела (види имунотерапија, стр. 64).

Интермедиерен тип – При стадиум IA, радиотерапијата на зафатената регија има куративен ефект кај повеќе од 75% од лекуваните. Во останатите стадиуми се користи хемотерапија (CHOP–адриамицин, циклофосфамид, винклистицин и преднизолон) со или без дополнителна радиотерапија. Комплетна ремисија се добива кај 60–65%, а долготрајно преживување – кај околу 40% од лекуваните. Кај останатите 60%, кај кои се јавува релапс, потребен е поагресивен третман со високи дози на хемотерапија, со или без ирадијација на цело тело и автологна трансплантирања на коскена срцевина или матични клетки од периферната крв. Пациентите со неповолни прогностички фактори се третираат уште од самиот почеток на овој начин. Токсичноста на оваа терапија е значително ублажена со воведувањето на хематопоетските фактори на раст.

Зрачните полиња кај не–Хочкиновиот лимфом немаат фиксен изглед како кај Хочкиновата болест, туку се обликуваат во зависност од зафатената регија и големината на туморот. Се користи т.н. локорегионален третман. На цртежот бр. 3 се дадени зрачни полиња за тумор локализиран под дијафрагмата, каде што може да се воочи нивно постепено намалување заради заштита на бубрезите и ‘рбетниот мозок.



Цртеж бр. 3. Ирадијација на лимфни јазли под дијафрагмата. После остварувањето на 15 Gy преку широки полиња, се воведуваат латерални полиња за заштита на бубрезите (профилната слика), а после доза од 30 Gy, зрачењето продолжува со предно-задно намалено поле до 44 Gy.

Висок степен на малигнитет, стадиум I и II – Основна терапија е хемотерапијата, СНОР 3–6 циклуси со адјувантна радиотерапија, со десетгодишно преживување, меѓу 60 и 70%. При стадиум III и IV, освен СНОР како I линија на терапија, се користат и други поагресивни шеми кои вклучуваат по 5–6 цитостатици. При нивно исцрпување се преминува на трансплантирања на матични клетки. Петгодишно преживување изнесува 30–35%, без разлика дали е дадена СНОР или друга поагресивна шема. Кај одредени хистолошки групи (лимфобластен и имунобластен лимфом) е потребна профилакса на централниот нервен систем со метотрексат или ирадијација, заради зафаќање на менингите.

Иако резултатите од лекувањето не се така добри како кај ХЛ, сепак и кај НХЛ е постигнат значителен напредок во третманот со зголемување на преживувањето за десетина проценти за секоја група, благодарејќи на изнаоѓањето на неповолни прогностички фактори и раната примена на агресивна полихемотерапија со трансплантирања на матични клетки, воведувањето на хематопоетски фактори на раст, имунотерапијата итн.

Значајни резултати се постигнуваат и кај напреднати стадиуми на лимфоми со висок степен на малигнитет (large cell) со агресивна полихемотерапија и радиотерапија. Овие форми до скоро се сметаат за инкурабилни.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Прогностички фактори кои што влијаат на должината на ремисијата и преживувањето кај ХЛ се: стадиумот на болеста, присуството на симптоми, машкиот пол, возрастта, лимфоцитната деплација, бројот на инволвираните места. Кај НХЛ најзначајни фактори за неповолна прогноза на болеста се: лошата општа состојба, В –симптоми, ниска вредност на албумини, големината на туморот, машкиот пол, а кај интермедиерниот тип: возрастта, стадиумот, бројот на инволвирали екстронорални органи и покачена LDH. Важноста на овие фактори се гледа во резултатите од лекувањето. Кај интермедиерниот НХЛ петгодишното преживување кај групата со висок ризик, односно со лоши прогностички фактори, изнесува 26%, наспроти 73% кај групата со добра прогноза.

МУЛТИПЕН МИЕЛОМ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Мултипниот миелом е ретко малигно заболување. На него отпаѓаат околу 1% од сите малигни тумори или 10% од хематолошките малигни болести. Годишната инциденца е 2–3 нови случаи на 100 000 жители. Најчесто се јавува на возраст меѓу 60 и 70 год., подеднакво кај двата пола.

ПАТОГЕНЕЗА

Болеста претставува неконтролирана пролиферација на еден клон на плазма – клетките кои дифузно ја инфильтрираат коскената срцевина и доведуваат до деструкција на коската. Синтезата на имуноглобулини е намалена и постои дизбаланс во продукцијата на тешки и лесни вериги. Ова може да доведе до зголемена синтеза на лесни синцири, што во урината се манифестира како Венце–Jones–ови протеини. При нивно депонирање во бубрежните тубули, настапува гигантноцелуларна реакција со понатамошна тубуларна атрофија и прогресивна слабост на бубрезите. Во серумот и урината може да се најдат парапротеини и тоа најмногу IgG, па IgA, IgD и најмалку IgM.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Најмаркантен клинички знак е болката, најчесто локализирана на ‘рбетниот столб и ребрата. Од општите симтоми карактеристични се: слабост, замор, губење на апетитот и тежината. Околу 30% од болните имаат симптоми на анорексија, конфузија и полиурија, што сугерира на постоење хиперкалцемија. Олигурија, заради оштетување на бубрезите, е присутна кај околу 10% од заболените при поставувањето на дијагнозата. При оваа болест доминира тријасот на симтоми: болка, анемија и бубрежно оштетување. Заради хипогамаглобулинемија и намалена функција на макрофагите, се јавува имуносупресија и покачен ризик кон инфекции. Конфузијата, слабата концентрација, главоболките, повременото крвавење, се должат на хипервискозитетот, заради присуството на парапротеините.

ДИЈАГНОЗА

При потполно развиена клиничка слика, потврдена со лабораториски наоди, дијагнозата не е тешка. Се поставува со следните испитувања:

– Лабораториски наоди: висока седиментација, анемија, присуство на парапротеини во серумот и урината (кај 80% од пациентите), намалена вредност на гама – глобулините (кај 10%), уреа, електролити, калциум (сугерираат бубрежна хипофункција).

– Рендгенографија на скелетот (череп, ‘рбет , ребра, карлица), која може да покаже многубројни остеолитични лезии, во некои случаи придружени со патолошки фрактури или само јако изразена остеопороза. При сомнение за компресија на медула спиналис, потребна е КТ или скен со магнетна резонанса на сомнителниот регион.

– Биопсија од коска при која се евидентира значително зголемен број плазма– клетки во коскената срцевина (меѓу 30% и 90%), но ниту нивниот број, ниту нивната морфологија (некогаш се атипични, плазмабласти) не се сигурен дијагностички критериум, бидејќи може да се сртнат и при други, немалигни заболувања.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ

Болеста може да се манифестира од сосема бавно прогредирачка моноклонална гамапатија, до леукемија од плазма – клетките, која се карактеризира со брз тек и голема инфильтрација на коскената срцевина и плазма – клетки во циркулацијата.

Најзначајни прогностички фактори се: одговорот на терапијата (пациентите кои покажуваат добар одговор, имаат подолго преживување), функцијата на бубрезите, општата состојба на болниот, вредноста на хемоглобинот, калциумот, албумините, количината и видот на моноклоналните имуноглобулини, степенот на плазмоцитоза во коскената срцевина, вредноста на бета 2 – микроглобулинот и LDH.

ТЕРАПИЈА

Ретките случаи со солитарна форма на миелом (некогаш и екстраосална) се лекуваат со операција и/или радиотерапија; лекувањето честопати е куративно. Потоа следуваат редовни контроли, бидејќи болеста може да генерализира. Пациентите со класична слика на миелом се сметаат за инкурабилни, но со хемотерапија средното преживување од една година кај нелекувани случаи е продолжено на повеќе години. Денешниот став за третманот на миеломот е следниот: доколку се работи за индолентна или случајно откриена форма, лекувањето треба да се одлага сè додека не се јави прогресија на болеста, односно не се јават одредени симптоми. Стандардна терапија кај поблагите форми е мелфалан со високи дози на преднизон. Одговорот се движи меѓу 50 и 60%. Терапијата трае 1–1,5 година и треба да се прекине кога ќе престане падот на парапротеините во серумот, односно кога ќе се постигне состојба на „плато“ на нивната вредност. При резистенција кон мелфаланот, а и при формите со полоши прогностички фактори, се користи полихемотерапија. Најчесто користени цитостатици се циклофосфамид,

винкристин и адриамицин, етопозит, цисплатин и високи дози на кортико-стериоиди. Во поново време се користат и високи дози на хемотерапија со автологна трансплантирања на коскена срцевина или матични клетки.

Радиотерапијата има улога во смирување на болките при поголеми остеолитички лезии и при метастази на прешлените.

При хиперкалцемија и болки во коските се користат и бифосфонати кои ја инхибираат функцијата на остеокластите и разложувањето на коската.

Извесен напредок во лекувањето е постигнат со употребата на интерферон алфа. Доколку се користи кај претходно третирани случаи, процентот на одговор се движи од 15 до 20%, кај нелекувани случаи околу 50%, а како додаток на хемотерапијата – кај 80% од лекуваните. Исто така ефикасен е како терапија на одржување после постигнување поволни ефекти од цитостатската терапија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arranz R, Garcia-Alfonso P, Sobrino P et al (1998) Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. *J Clin Oncol* 16(4):1538–46.
2. Glick JH, Young ML, Harrington D et al (1998) MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial *J Clin Oncol*. 16 (1):19–26.
3. Golomb HM (1998) Management of early-stage Hodgkin's disease: a continuing evolution. (Review) *Semin Oncol* 25(4): 476–82.
4. Gupta RK, Lister TA (1995) Hodgkin's disease. In: Chapman and Hall, P. Price, K Sicora eds, *Treatment of cancer*, London, 851–78.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al (1994). A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study group. *Blood* 84. 1361–92.
6. Hoening S, Cheson B, Peterson B et al (1997) Response criteria and quality assurance of responses in the evaluation of new therapies for patients with low-grade lymphoma. *Proc ASCO*; 16: 18 A.
7. Jveson TJ and Gore ME (1995) Multiple myeloma. In: P. Price and K. Sikora eds, *Treatment of cancer*, Chapman and Hall, London, 899–906.
8. Kroger N, Zeller W, Hassan HT et al (1998) Successful mobilization of peripheral blood stem cells in heavily pretreated myeloma patients with G-CSF alone. *Ann Hematol*. 76(6): 257–62.

9. Laport GF, Williams SF (1998) The role of high-dose chemotherapy in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.(Review) *Semin Oncol* 25 (4) 503–17.
10. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D et al (1998) Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 16 (3) 818–29.
11. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al (1998) Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339(1):21–6.
12. Offidani M, Olivieri A, Montillo M et al (1998) Two dosage interferon-alpha 2b maintenance therapy in patients affected by low-risk multiple myeloma in plateau phase: a randomized trial. *Haematologica* 83(1): 40–7.
13. Palmieri G, Morabito A, Rea A et al (1998) Tailored therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study with a long-term follow-up. *Int J Oncol* 13(1):121–7.
14. Price CGA (1995) Non- Hodgkin's lymphoma. In: P. Price and K. Sikora eds. *Treatment of cancer* third ed. Chapman and Hall. London 881–896.
15. Salmon SE, Crowley JJ, Balcerzak SP et al (1998) Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16(3) 890–6.

МАЛИГНИ ТУМОРИ ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ

Педијатрискиот канцер е редок, претставува 1% од сите малигни неоплазми,се разликува од канцерот кај возрасни,најчесто е брзорастечки и агресивен, но со подобар одговор на стандардните модалитети на третман, особено хемотерапијата.Малигни неоплазми застапени во детска возраст се следните: леукоза – 30%, лимфоми – 14%, мозочни тумори – 18%, нефробластома – 9%, неуробластома – 6%, рабдомиосарком – 5%, коскени тумори – 5%, ретинобластом – 2%, хепатален канцер – 1% и други – 11% .

НЕУРОБЛАСТОМА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Неуробластомот е трет најчест малигни тумор во детска возраст, после леукозите, лимфомите и мозочните тумори.Две третини од пациентите се под пет години, а пик – инциденца е во втората година.Неуробластомот потекнува од клетки на симпатички нервен систем ,вклучувајќи ја надбubreжната жлезда и паравертебралните симпатички ганглии во вратот, градниот кош, абдоменот и карлицата. Неуробластомот се одликува со способност за спонтана регресија и матурација на клетките во ганглиски клетки ,понекогаш спонтано или после лекување особено кај многу млади пациенти.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Етиологијата е непозната.Цитогенетски студии покажаа присуство на абнормални хромозоми во неуробластомите но улогата на овие цитогенетски опсервации во етиологијата на неуробластомот и нивната можна прогностичка важност се нејасни.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Туморот најчесто се презентира како интраабдоминална маса (супракраниалната жлезда е примарно место во 38%) или асимптоматска маса во заден медијастинум.Паравертебралните тумори често, поради прогресија во интервертебралните отвори, даваат невролошки симптоми во смисла на парези и парализи (компресија на ‘рбетен мозок или нервен корен). 62% од пациентите се презентираат со метастази најчесто во скелетот,црниот дроб ,коскената срцевина,белите дробови и кожата , а симптомите зависат од вовлечениот орган или ткиво.Неспецифични и

поретки симптоми се: треска,дијареа,понекогаш се евидентира лимфаденопатија и хипертензија.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со повеќе исследувања: ултрасонографски преглед и компјутеризирана томографија на абдоменот, ртг. на белите дробови и компјутеризирана томографија на градниот кош , и.в. пијелографија , скен на скелетот, биопсија на коскената срцевина и лабараториски исследувања во смисла на откривање на метаболити на катехоламини во 24 – часовен примерок на урина.

СТАДИУМИ

ИНТЕРНАЦИОНАЛЕН НЕУРОБЛАСТОМА СТЕЈЦИНГ – СИСТЕМ

СТАДИУМ I

Тумор ограничен на структура од којашто потекнува.

СТАДИУМ II

Туморот се шири вон орган или структура од која потекнува, но не ја поминува средната линија.Регионалните лимфни јазли во ипсолатералната страна може да бидат вовлечени.

СТАДИУМ III

Туморот се шири вон средната линија, и билатералните лимфни јазли може да бидат вовлечени.

СТАДИУМ IV

Дисимирирана болест со вовлекување на коска, паренхиматозни органи, меко ткиво или оддалечени лимфни јазли.

СТАДИУМ IVS

Оние кои би биле во прв или втор стадиум, но имаат оддалечена болест на хепар, коска или коскена срцевина (без радиолошка евидентност за коскени метастази).

ЛЕКУВАЊЕ

ХИРУРГИЈА

Хирургијата игра важна улога кај раните стадиуми со можна ресектибилност, при што таа е единствен модалитет на третман.При евидентни метастази иницијалната улога на хирургијата е да обезбеди материјал за ХП анализа , што во последните години, пак, е овозможено со современа метода на перкутана биопсија под екран.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата има улога во постигнување на локална контрола и намалување на локалната рекурентност (10 – 20 Gy). Кај пациенти со резидуална болест или позитивни лимфни јазли, радиотерапијата ја подобрува прогнозата.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата има улога кај метастаска болест или голема нересектибилна болест. Како најактивни агенси се покажале: етопосид, цисплатил , доксорубицин , винクリстин и циклофосфамид.

ПРОГНОЗА И СЛЕДЕЊЕ

Молекуларни генетски студии покажале асоцијација на N – мус онкогенот со прогнозата кај неуробластомот, па врз основа на амплификацијата на овој онкоген, пациентите се поделени на три групи.

Прва група се пациенти со мал ризик ,тоа се оние во прв и втор стадиум со една копија на онкогенот кои имаат одлична прогноза после ексцизија на примарниот тумор.

Втора група се пациенти со среден ризик односно трет стадиум и четврт стадиум, но помали од 12 месеци, со една копија на онкогенот , кои имаат ризик од рекурентна болест, поради што се вклучува и хемотерапија.

Трета група се пациенти со висок ризик , оние со амплификација на онкогенот , независно од стадиумот на болеста, кои имаат ризик од прогресија на болеста, поради што е потребен мултидисциплинарен пристап во лекувањето.

СЛЕДЕЊЕ

После завршеното лекување, следењето на пациентите се врши во интервал од 4 – 6 месеци во првите две години со контролни истражувања – рендгенографија на белите дробови, ултрасонографски преглед на абдоменот и лабараторија и индивидуална проценка за понатамошните контроли.

НЕФРОБЛАСТОМА – WILMS TUMOR

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Тоа е четврти, најчест малигни тумор во детската возраст (9%), со пик – инциденца во третата година.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Етиологијата на нефробластомот е непозната. Зголемена фреквенција е објавена кај пациенти со аниридија, хемихипертрофија, неурофиброматоза, аномалии на генитоуринарен систем, ментална ретардација и микроцефалија.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Најчеста иницијална манифестијација е присуство на голема асимптоматска униклатерална туморска творба во горниот абдомен, случајно открита од родител или доктор. Други малигни тумори кои се презентираат на овој начин се рабдомиосаркомот, неуробластомот и хепаталните тумори. Присуство на хипертензија (секреција на ренин од туморот) , еритроцитоза (секреција на еритропоетин) и вагус симптоми на абдоминална болка, треска и губење на телесна тежина ја зголемуваат дијагностичката сспектност.

Нефробластомот се карактеризира со локална инвазивност: во 80% се случува инвазија во ренален паренхим и перинефритично ткиво во време на дијагноза, во 30% има вовлекување на регионални лимфни јазли. Васкуларната инвазија е примарна детерминанта на системски метастази, најчесто во белите дробови (30% белодробни метастази во време на дијагноза) и црниот дроб.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со ултрасонографски преглед и компјутериизирана томографија на абдомен, ртг. на бели дробови и компјутериизирана томографија на граден кош, лабараторија (серум ренин и еритропоетин), уроанализи (во 20% евидентирана хематурија). Скен на скелет и компјутериизирана томографија на мозок се прави постоперативно кај оние со неповолна хистологија.

Хистолошката евалуација е значаен прогностички фактор од што зависи и терапевтскиот пристап. 90% имаат поволна хистологија, а останатите неповолна хистологија со анапластични и саркоматозни елементи.

СТАДИУМИ

РЕВИДИРАНА КЛАСИФИКАЦИЈА НА NWTSG(NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP).

СТАДИУМ I

Тумор ограничен на бубрег и комплетно ексцидиран,ренална капсула интактна и неруптурирана за време на зафатот.

СТАДИУМ II

Туморот се шири вон бубрегот но е комплетно ексцидиран ,има регионална екстензија со пенетрација низ ренална капсула во перинефритечно ткиво, крвните садови вон бубрегот може да се вовлечени.

СТАДИУМ III

Туморот не е комплетно отстранет,регионални лимфни јазли се вовлечени или перитонеални импланти.

СТАДИУМ IV

Хематогени метастази.

СТАДИУМ V

Билатерален нефробластом.

ЛЕКУВАЊЕ

Основните модалитети на третман се хирургија,радиотерапија и хемотерапија во комбинација , зависно од стадиумот на болеста.

ХИРУРГИЈА

Трансабдоминална нефректомија со експлорација на абдоминалната празнина и евалуација на контраплатералниот бубрег, е примарен третман независно од присуството на метастази.Кај билатерален се практикува комплетна ресекција на повеќе вовлечениот бубрег и хеминефректомија на помалку вовлечениот бубрег.Хируршката ресекција на белодробни метастази се одлага за најмалку 6 месеци после ресекција на примарниот тумор и спроведената системска и радиотерапија на белите дробови.

РАДИОТЕРАПИЈА

Се спроведува постоперативна радиотерапија во втор и трет стадиум на болеста, ирадираниот волумен се одредува според клипсите кои се пласираат за време на оперативниот зафат, со задолжително вклучување на целата ширина на вертебралните тела, со цел да се превенира сколиоза и внимателно избегнување на ирацијација на спротивниот бубрег со тотална туморска доза од 10 Gy.Ако се присутни

белодробни метастази, се ирадираат белите дробови до тотална туморска доза од 12 Gy.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапијата се покажала ефикасна и се применува во сите стадиуми на болеста. Во прв стадиум се аплицира дактиномицин и винクリстин, а во понапреднати стадиуми, особено при неповолна хистологија, се вклучува доксорубицин и циклофосфамид во траење од 15 до 18 месеци.

ПРОГНОЗА

Прогнозата е во корелација со стадиумот на болеста и хистологијата. Тригодишен интервал без евидентна болест за стадиум *I* со поволна хистологија е 93%, а ако хистологијата е неповолна – 50 – 60%, додека за стадиум *IV* – 67% односно 7%. Исто така и возраста е прогностички фактор, така што деца под две години имаат значително подобра прогноза.

СЛЕДЕЊЕ

Следењето на пациентите се одвива во одредени временски интервали од 4 – 6 месеци првите две години, со контролни исследувања – рендгенографија на белите дробови, ултрасонографски преглед на абдоменот и лабараторија и индивидуална проценка за понатамошното следење.

РЕТИНОБЛАСТОМА

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Ретинобластомот е малигни конгенитален тумор кој потекнува од неврални елементи на ретина, уни или билатерален, често мултицентричен со инвазија на соседните структури – хориоидна обвивка, склерата, оптички нерв или дистантни метастази во ЦНС, коски и коскена срцевина. Најчесто се дијагностиира во првата година од животот и претставува 2 % од сите педијатриски малигни тумори.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

Тоа е автосомно доминантно наследна болест во 20% од случаите, со билатерално вовлекување и утврдена делеција на q14 локус на хромозом 13. Улогата на генетската трансмисија кај повеќефреквентниот унилатерален ретинобластом е помалку позната

Кај пациенти со спорадичен билатерален ретинобластом има герминална мутација која се трансмитира на идентичен начин како кај фамилии со позитивна историја за ретинобластом.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Најзастапен клинички симптом е т.н. мачкино око, односно бел ретинален рефлекс или леукокорија. Други симптоми се: намален вид, страбизам или инфламација.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се поставува со директна офталмоскопија, ултрасонографија и компјутериизирана томографија на орбита, компјутериизирана томографија на мозок, дијагностичка лумбална пункција и испитување на ликвор и скен на скелет при екстензивно окуларно вовлекување.

СТАДИУМИ

REESE – ELLSWORTH – СИСТЕМ НА КЛАСИФИКАЦИЈА

ГРУПА I

A – солитарен тумор, помал од 4 discs diametars, во големина во или позади екватор;

B – мултипли тумор 4 – 10 dd, во или позади екватор.

ГРУПА II

A – солитарен тумор од 4 – 10 dd, во или позади екватор;

B – мултипли тумори од 4 – 10 dd, позади екватор.

ГРУПА III

- A** – секоја лезија, пред екватор;
B – солитарен тумор поголем од 10 dd, позади екватор.

ГРУПА IV

- A** – мултипли тумори, некои поголеми од 10 dd;
B – секоја лезија која се шири надвор од ora serrata;

ГРУПА V

- A** – мултипли тумори кои вовлекуваат повеќе од една половина на ретина;
B – расејување во стаклестото тело

КЛАСИФИКАЦИЈА ПО СТАДИУМИ СПОРЕД SJCRH (ST. JUDE CHILDRENS RESEARCH HOSPITAL)

СТАДИУМ I

Тумор (унилатерален или мултифокален) ограничен на ретина

СТАДИУМ II

Тумор ограничен на очно јаболко

СТАДИУМ III

Екстраокуларна екстензија (регионална)

СТАДИУМ IV

Дистантни метастази

ЛЕКУВАЊЕ

ХИРУРГИЈА

Напредната болест е индикација за енуклеација. Стандардната техника е модифицирана да овозможи ексцизија на најмалку долг сегмент (10 – 15 mm) на оптичкиот нерв во континуитет со булбусот за утврдување на евентуална екстраокуларна екстензија.

Криотерапија и фотокоагулација се применува кај оние со лимитирана резидуална или рекурентна болест после радиотерапија, а во одредени случаи е индицирана енуклеација.

РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапијата има значајна улога, особено во раните стадиуми, со можност за презервација на видот. Се преферира едно темпорално поле, при што се ирадира целата ретинална површина до униформна доза од 35 – 50 Gy со штитење на задната површина на леќата (сл. 1).

Има нови техники за добивање поконформална дозна дистрибуција, протонски сноп или стереотаксична техника, со што се штедат нормалните ткива особено хипоталамична и питуитарна област и се превенира евентуална ендокрина дисфункција.

Локална радиотерапија после енуклеација се препорачува кај орбитална екстензија, се ирадира цела орбита и оптички нерв, до оптичка хијазма со тотална туморска доза од 44 – 50 Gy во 4 – 5 недели.

Кај билатерална болест повеќе вовлеченото око се енуклеира, а помалку вовлеченото – се ирадира.



Слика 1.

ХЕМОТЕРАПИЈА

Улогата на адјувантната хемотерапија е дискутирана. Хемотерапија се вклучува кај дисимирирана болест, се препорачува етопосид и карбоплатин во комбинација со доксорубицин, винкристин и циклофосфамид.

ПРОГНОЗА

Прогнозата зависи од стадиумот на болеста. Процентот на излекување кај локализирана болест е 85%, додека метастаската болест секогаш е фатална.

СЛЕДЕЊЕ

Следењето се практикува во интервали од 4 – 6 месеци во првите две години со контролни истражувања во смисла на КТ на мозок и лабараторија во интервал од 6 месеци до една година и индивидуална проценка за понатамошното следење.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sutow WW.Chan CR.Irradiation and chemotherapy in Pediatric Cancer in: Fletcher HG.Textbook of radiotherapy.Lea and Fabiger, Philadelphia, 1990:637–60.
2. Castelberry RB,Neuroblastoma.European Journal of Cancer.1997;33(9):1430.
3. Katznstein HM.Cohn SL.Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma.Current opinion in Oncology.1998;10(1):43–41.
4. Weiner JS.Coppes MJ.Ritchey ML.Current concepts in the biology and menagement of Wilms tumor.Journal of Urology.1998;159(4):1316–25.
5. Green DM.Tarabell NJ.Shamberger RC.Solid tumors of childhood in:De Vitta TV.Jr.Hellman S.Rosenberg AS.Principles & practice of Oncology.Lippincott – Raven,Philadelphia,1997:2091–2120.
6. Weiss GR.Clinical Oncology.Appleton & Lange,Connecticat,1993:299–315.

ДОДАТОК

ТЕРАПИЈА НА КАНЦЕРСКАТА БОЛКА

Откривањето на причините за настанување на канцерската болка во многу ја поедноставуваат тераписката процедура, меѓутоа со неа треба да се отпочне и во текот на барањето на причините за болката. Терапијата на канцерската болка може да биде локална: системска и регионална. Основниот тераписки пристап во рамките на системската терапија е - системската медикаментозна аналгетска терапија, која, доколку обезбедува задоволителен аналгетски ефект со комфор на болните, без да предизвика негативни ефекти како што се анорексија, сомнолентност или бессознание, се применува кај 80% од болните. Задоволителна алтернатива за медикаментозната системска терапија, а во рамките на локалната терапија, во одредени случаи би можела да биде палијативната аналгетска радиотерапија, која може да обезбеди одличен аналгетски ефект со минимален морбидитет и да ги ослободи болните за еден подолг временски период од континуираното земање аналгетиците.

ПАЛИЈАТИВНА АНАЛГЕТСКА РАДИОТЕРАПИЈА

Палијацијата подразбира „олеснување без излекување“, и целта на палијативната радиотерапија воопшто е максимален ефект со минимален морбидитет. Палијативната зрачна терапија се покажува како мошне ефикасна во третманот на болката предизвикана од коскени метастази, што се последица од примарни малигноми со различна етиологија (бели дробови, дојка, простата). Одговор се постигнува кај приближно 70% до 80% од болните, независно од хистологијата на туморот. Аналгезија може да се постигне и тогаш кога радиотерапијата се применува во состојби, како што се: епидурална компресија, церебрални метастази, контрола на туморска улцерација, бронхијална опструкција или синдром на вена кава - супериор. Режимите на применетата радиотерапија најчесто се концентрирани и интензивни, односно се остваруваат високи дневни дози за краток временски период (4×500 cGy, 5×400 cGy, 10×300 cGy).

МЕДИКАМЕНТОЗНА СИСТЕМСКА АНАЛГЕТСКА ТЕРАПИЈА

Со цел да обезбеди максимален аналгетски ефект, а со минимален морбидитет, системската, медикаментозна аналгетска терапија би требало да се применува според т.н. скала на аналгезија, препорачана од Светската здравствена организација, која се состои од три фази.

Првата етапа во склалата на аналгезија вклучува терапија на лесна до умерена болка и подразбира примена на неопиоидни лекови, и тоа: салицилати, ацетаминофен (парацетамол) и нестероидни антиинфламаторни лекови. Најчесто применуван од салицилатите е ацетилсалицилот (аспирин), кој се смета за еден од најсилните аналгетици за лесна аналгезија, и неговата доза од 650 mg се користи како реперна доза за споредување на аналгетскиот ефект на останатите аналгетици. Ацетаминофенот има идентичен аналгетски ефект како и аспиринот (650mg), меѓутоа со помалку изразени токсични ефекти врз гастро-интестиналниот тракт. Нестероидните антиинфламаторни аналгетици се поширова група лекови со различен механизам на дејствување, а меѓу себе се разликуваат по цената и аналгетската доза. За сите нив заедничка карактеристика е дека со наголемувањето на дозата до одредено ниво, пропорционално се наголемува и аналгетскиот ефект, по што наголемувањето на дозата предизвикува само наголемување на токсичните ефекти без соодветно наголемување на аналгезијата.

Втората етапа во склалата на аналгезија подразбира примена на лесни опиоиди (кодеин, оксикодон, пропоксилен, тилидин), сами или почесто во комбинација со нестероидните антиинфламаторни лекови и се употребува тогаш, кога неопиоидната аналгетска терапија не обезбедува задоволителен тераписки ефект. Овие лекови се во состојба да смират умерена до силна болка. И покрај тоа што денеска се достапни комбинирани форми на овие аналгетици, тие најчесто содржат помалку од полна доза на аспирин или ацетаминофен. Во таа смисла, доколку секој од лековите е достапен поединечно, нивното одделно дозирање овозможува индивидуална контрола на болката. Аналгезијата се спроведува така, што лекот се дава секои 4 до 6 часа со постепено наголемување на дозата на неопиоидната компонента до нејзината максимална доза, по што опиоидниот лек се припишува одделно и неговата доза се наголемува до појавата на тосичните ефекти.

Треетапа во склалата на аналгезија подразбира примена на силни опиоиди за третман на силна болка, која не може да се смири со претходните групи лекови. Тие се класа на различни типови на компоненти чии фармаколошки ефекти се остваруваат преку нивната интерреакција со опијатните рецептори на централниот нервен систем. Оваа група лекови вклучува природни, синтетски и полусинтетски опиоди, при што на едниот крај од спектарот се опиоидните агонисти, а на другиот - опиоидните антагонисти, и оддлуката кој од нив ќе се применува е емпириска. Најчесто применуван е морфиумот кој аплициран парентерално во доза од 10 mg обезбедува аналгезија на болката кај особа од 70 kg, по 15 минути. Традиционално се сметаше дека морфиумот применет орално не обезбедува задоволителен аналгетски ефект заради краткиот полуживот

и неговото брзо разложување во црниот дроб. Во последните години во примена се депо - таблети на морфиум од 10, 20, 30, 60, 120 mg или повеќе, при што морфиумот се ослободува во текот на 8 часа и можно е да се аплицира во 12-часовни временски интервали. Исто така, во примена се и концентрирани раствори на морфиумсулфат и букални таблети, со што оралниот морфиум повторно се враќа во употреба. Морфиумот е погоден за примена кај постари особи заради неговиот краток полуживот и малата можност за кумулативни токсични ефекти. Аналгетскиот ефект на морфиумот може да се потенцира со додавање на кокаин и амфетамин, и во таа смисла постојат аналгетски котели на морфиумот и овие лекови. Сепак,искрствата покажуваат дека кај најголем број болни може да се постигне задоволителен аналгетски ефект само со морфиумсулфат, ако е спроведено правилно титрирање на дозата. Метадонот е поефтин и е со подолг полуживот од морфиумот (6 часа), заради што се можни и кумулативни токсични ефекти. Поновите лекови од групата агонисти - антагонисти, као што се: пентазоцинот (Фортрал), налбуфинот, бупренорфинот не се многу силни аналгетици, имаат изразени симптоматски ефекти и може да предизвикаат апстиненцијален синдром кај болните кај кои постои физичка зависност од предходно применетите агонисти.

Покрај скалата на аналгезија, при третманот на канцерската болка постојат уште некои принципи кои треба да се почитуваат за да се обезбеди максимално можен аналгетски ефект. Најдобро е аналгетската терапија да се спроведува орално, бидејќи на тој начин концентрацијата на лекот во плазмата е константна и нема големи флуктуации како при парентералното давање. Терапијата треба да се спроведува во точно утврдени временски интервали, најчесто на секои четири часа, а не според потребата на болниот, бидејќи и покрај подолгиот полуживот на некој од лековите, ретко кога и аналгетскиот ефект трае подолго (исклучувајќи ги депо - препаратите). Битно е болните да не се субдозираат, односно да се изврши адекватно титрирање на лекот, со што ќе се овозможи постојано присутна тераписка доза во serumot. Дефинитивната serumска концентрација на лекот се постигнува по 4 до 5 полуживоти, па за лековите со подолг полуживот (метадон) најдобро е дозирањето да се отпочне според потребите на болниот во текот на првите неколку дена, со што ќе се избегнат кумулативните токсични ефекти, а потоа да се продолжи со давање на лекот во утврдените временски интервали. За да се обезбеди адекватно титрирање на лекот, еден од методите е и примената на т.н. „спасувачки дози“, односно на болниот му се нуди, обично, половина од дозата која се аплицира во редовните временски интервали во средината на меѓутретманскиот интервал (на секои 2 часа, ако лекот се аплицира на 4 часа). Ако се установи дека има потреба од „спасувачки дози“ во текот

на денот, редовната доза за следниот ден се наголемува се додека не се укине и последната „спасувачка доза“. За правилно дозирање на лековите потребно е и познавање на еквианалгетските дози на лековите за орална и парентерална употреба, при што при префрлувањето од еден на друг лек треба да се има предвид дека комплетна вкрстена резистенција меѓу опиоидите не постои, па според тоа е можно аналгетскиот ефект на новововедениот лек да е за 50% поголем од претходно употребуваниот. Ако оралната апликација на лекот не задоволува, можно е лекот да се аплицира парентерално (и.м., и.в.) или во континуирана интравенска или супкутана инфузија, или, пак, интратекално, користејќи ги опиоидните рецептори во ‘рбетниот мозок, при што не е исклучено лекот да дејствува и системски, апсорбирајќи се во крвта. Можна е и адитивна аналгезија со комбинација на опиоидите со кортикостероиди, антиинфламаторни нестероидни лекови, антидепресиви, антиконвулзиви, антихистаминаци.

Најчестите несакани ефекти од опиоидната терапија се констипација, сува уста и повраќање. Интензитетот на овие несакани ефекти е прифатлив за повеќето пациенти, со исклучок на оние кои се во последната недела од животот.

Каде болните каде кои не се постигнува задоволителна аналгезија со овие конвенционални аналгетски методи, можна е и примената на т.н. нефармаколошки методи на терапија или, пак, на анестетски, неурохирушки или инвазивни неуроаугментативни процедури за прекинување на патот на болката. Најчесто применуваните анестезиолошки техники се интраспиналната техника и нервната блокада. Континуираната епидурална или субарахноидална инфузија на опиоидите преку соодветно поставени катетери се применува каде пациенти со рефрактерна болка. Индикација е болка во долниот дел на телото која не може да се купира со останатата терапија. Нервна блокада со локален анестетик е исто така можна алтернатива.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Паранеопластичните синдроми се клинички синдроми кои се јавуваат како последица на постоење на одредени биолошки активни супстанци, синтетизирани од страна на неопластичните ткива.

Паранеопластичните синдроми може да бидат единствена манифестија на малигните неоплазми и, свртувајќи го вниманието кон основната болест за која се карактеристични, овозможуваат нејзино порано дијагностиирање и подобрување на ефикасноста на терапијата.

Покрај хиперкалцемијата и карциноидниот синдром, кои ќе бидат посебно разгледани, во паранеопластичните синдроми спаѓаат хиперкалцемија, хипергликемија, полинеуропатија, ацидурична нефропатија, синдром на лиза на туморот, синдром на несоодветен антидиуретичен хормон, синдром на ектопичен адренокортикотропен хормон и невромускуларни синдроми.

ХИПЕРКАЛЦЕМИЈА

Хиперкалцемија претставува паранеопластичен синдром кој е асоциран со голем број малигни заболувања, но најмногу се среќава кај пациентите со миелома мултиплекс, карцином на дојката и немикроцелуларен карцином на белите дробови (околу 40%). Хиперкалцемијата, воедно, е и најчестото паранеопластично растројство на метаболизмот кое го загрозува животот на пациентите со малигни тумори.

ЕТИЛОГИЈА

Иако во минатото се сметало дека хиперкалцемијата асоцирана со постоење на коскени метастази е последица на директна деструкција на коскеното ткиво од страна на канцерските клетки, а хиперкалцемијата кај пациентите без коскени метастази е предизвикана од посебен механизам на „хуморални медијатори“, денес е јасно дека дури и кај пациентите со екстензивна остеолиза, примарните фактори во продуцирањето на хиперкалцемија се супстанци кои се ослободуваат од малигните клетки и условуваат забрзана остеокластична коскена ресорпција. Механизмот на развивање на хиперкалцемичниот синдром го сочинуваат следните биолошки активни материјали:

- 1) протеини слични на паратхормонот, кои се извонредно моќни медијатори на хиперкалцемијата, а се продуцираат од планоцелуларни карциноми на белите дробови, езофагусот, фаринксот, ларинксот и генито-уринарниот тракт;
- 2) локални хуморални фактори синтетизирани од страна на коскените метастази на аденоарциноми на дојка и панкреас;

- 3) остеокласт-активирачки фактор продуциран од клетките на мултилиот миелом;
- 4) ектоличен паратхормон продуциран од различни типови на малигни тумори.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Најчести симптоми кои се среќаваат во клиничката слика на хиперкалцемијата се: губење на апетит, наузеа, вомитус, опстипација, полиурија, полидиспија, дехидратација, слабост, пруритус, губење на меморија, летаргија и конфузија. Развивањето на симптомите зависи од нивото на серумскиот калциум и брзината на неговото покачување, при што, при нагол пораст на концентрацијата на калциум во крвта, можна е појава на промени во електрокардиограмот, како и манифестација на ступор и на коматозна состојба.

ДИЈАГНОЗА

Елевираното ниво на вкупниот серумски калциум над $10,5 \text{ mg/dL}$ има најзначајна улога во потврдувањето на дијагнозата на хиперкалцемија. Меѓутоа, кај овие пациенти често се присутни електролитни растројства, поради што е неопходно испитување на електролитниот статус, концентрацијата на фосфор, албумини и на серумската алкална фосфатаза. Значајна улога во поставувањето на дијагнозата на хиперкалцемија имаат лабораториските мерења на уринарната екскреција на калициумот и фосфатите, како и одредувањето на серумската концентрација на паратхормонот и паратхормон-сличните протеини.

ЛЕКУВАЊЕ

Постапките во лекувањето на хиперкалцемијата се насочени кон намалување на нивото на серумскиот калциум преку зголемување на неговата уринарна екскреција или преку редуцирање на коскената ресорпција со инхибиција на функцијата на остеокластите.

Во минатото, вообичаениот пристап кон лекувањето на лесната хиперкалцемија ($< 12,5 \text{ mg/dL}$) кај асимптоматските пациенти, како и кај оние со минимални симптоми, се состоела од орална администрација на течности во количество од 2 до 4 литри над нормалниот внес во текот на 24 часа.

Терапијата на средно изразената и високата хиперкалцемија ($> 12,5 \text{ mg/dL}$) со интравенозна хидратација со физиолошки раствор во количество од 4 до 6 литри за 24 часа и форсирана диуреза со Furosemid (20-80 mg интравенозно, секои 4 до 8 часа), со задложително следење на нивото на серумскиот калиум и магнезиум, не е веќе индицирана, бидејќи

се смета дека е силно токсична поради високата фреквенција на појава на конгестивна срцева слабост како последица на ексцесивниот внес на течности.

Современиот пристап во лекувањето на хиперкалциемијата се состои од примена на специфични хипокалциемични препарати, кои, од една страна, не се поврзани со висока токсичност, а од друга - овозможуваат поефикасно регулирање на нивото на серумскиот калциум и подобрување на состојбата на пациентите.

Бифосфонатите (Etidronate, Clodronate, Pamidronate и др.) се хемиски аналоги на пирофосфатот кои се адсорбираат на површината на хидроксиапатитните кристали и го спречуваат ослободувањето на калциумот од коскеното ткиво преку силна инхибиција на остеокластичната коскена ресорпција. Бифосфонатите претставуваат најчесто применувани препарати во современото лекување на хиперкалциемијата, но поради ниската биорасположивост при оралната примена (< од 1%), се препорачува нивна парентерална администрација и тоа за Pamidronate (Aredia) во дози од 60 до 90 mg, како еднократна интравенозна инфузија во текот на 2 до 4 часа со можност за повторување по 7 дена, а за Clodronate (Bonefos), - во доза од 300 mg во интравенозна инфузија во текот на 3 часа во пет консективни дена.

Галиумнитрат како мокен инхибитор на коскената ресорпција, исто така, претставува специфичен препарат во лекувањето на хиперкалциемијата. Механизмот на неговото хипокалциемично дејство се засновува на инхибиција на протонската пумпа локализирана во мембраната на осетокластите, така што, од една страна се спречува коскената ресорпција, а од друга страна се зголемува формирањето на нова коска преку стимулирање на синтезата на коскениот колаген. Галиумнитратот администрацириран како континуирана интравенозна инфузија (100-200 mg/m²/дневно во текот на 24 часа во пет последователни дена) индуцира нормокалциемија кај 70-90% од пациентите.

Calcitonin-от се применува во акутниот третман на хиперкалциемијата кај пациенти во кома и/или со срцева иритабилност, бидејќи овозможува редуцирање на нивото на калциум преку зголемување на неговата ренална екскреција и инхибиција на коскената ресорпција. Акутниот хипокалциемичен ефект се постигнува со администрацирање на 8 U/kg Calcitonin, како интрамускуларна инјекција секои 6 часа во текот на 2 до 3 дена.

Mithramycin (Plicamycin) е цитотоксичен агенс кој може да се користи во лекувањето на пациентите со хиперкалциемија кај кои не се постигнува нормализација на нивото на калциум со примена на бифосфонати или галиумнитрат. Овој препарат, кој ја превенира

коскената ресорпција преку унуштување на остеокластите, е ефикасен кај 80% од пациентите со хиперкалцемија. Се администрацира во доза од 25 µg/kg во инфузија во текот на 4 до 6 часа секои 2 до 7 дена.

Кортикоидите (Prednisone i Hydrocortisone) администрацирани орално или парентерално, може да бидат ефикасни во лекувањето на хиперкалцемијата кај 40% од пациентите со миелома мултиплекс, леукемија, лимфоми и карцином на дојка. Хипокалцемичниот ефект на кортикоидите е, пред, сé резултат на нивната нагласена цитостатска активност кај споменатите тумори, но во помал дел е последица на акутната инхибиција на остеокластичната коскена ресорпција и намалената ресорпција на калциум во цревата.

КАРЦИНОИДЕН СИНДРОМ

Карциноидниот синдром е парапластичен синдром кој најчесто се јавува кај карциноидните тумори, а многу поретко кај медуларниот карцином на штитната жлезда и микроцелуларниот белодробен карцином.

Карциноидните тумори се неуроендокрини тумори со хистогенетска основа во клетките на APUD-системот (амино прекурзор uptake и декарбоксилирање), со што се објаснува можноста за нивна појава во различни органи како што се тенкото црево, апендиксот, ректумот, бронхот, колонот, желудникот, гонадите, тимусот, бубрезите и ларинксот.

Иако се ретки, карциноидните тумори се впечатливи токму според многубројните манифестиации на карциноидниот синдром кој многу често е драматичен и претставува тежок проблем во лекувањето на пациентите.

ЕТИОЛОГИЈА

Карциноидниот синдром е продуциран од комбинација на вазоактивни амини, и тоа: 5-хидрокситриптамин (серотонин), 5-хидрокситриптофан, тахикинини, хистамин, брадикинини, простагландини и адренокортикотропниот хормон (АСТН). Овие биолошки активни супстанци, чија синтеза и метаболизам се карактеристика на карциноидните тумори, претставуваат хуморални медиатори на карциноидниот синдром.

Вазоактивните супстанци ефикасно се метаболираат во црниот дроб, поради што системските симптоми на карциноидниот синдром не се јавуваат кај оние пациенти кои немаат хепатални метастази. Исклучок претставуваат пациентите со карциноидни тумори на овариум или бронх, каде што вазоактивните амини директно влегуваат во системската циркулација, така што развивањето на карциноидниот синдром не зависи од функционалната способност на црниот дроб.

КЛИНИЧКА СЛИКА

Карциноидниот синдром најчесто се манифестира со црвенило на кожата, дијареа, бронхоконстрикција и фиброзни промени на срцевите валвули, а многу ретко со хипотензија или ненадејна смрт.

Црвенилото на кожата го претставува најзначајниот симптом на карциноидниот синдром. Иницијално се јавува кај 25 до 73% од пациентите, додека кај 63 до 94% од пациентите овој симптом се развива во текот на болеста. Црвенилото на кожата често е асоцирано со непријатно чувство на топлина, а понекогаш е здружено со појава на палпитации и дијареа. Овој симптом се јавува спонтано или може да биде преципитиран од стрес, алкохол, одредени видови храна, физички напор или од одредени фармаколошки агенси, како што се катехоламини и калциум. Црвенилото на кожата се класифицира во 4 различни типови, и тоа:

- 1) Тип I е црвенило на кожата во вид на еритематозни дамки на лицето и вратот кои траат 1 до 2 минути.
- 2) Тип II е црвенило кое се карактеризира со виолетово нијансирани дамки кои траат неколку минути, но може да бидат проследени со трајно цијанотично пребојување на кожата на лицето, појава на дилатирани вени и телеангиектазии.
- 3) Тип III е црвенило кое е придружен со длабоки брчки на челото, силно солзење, трајна инфекција на склерите и повремена хипотензија. Овие симтоми траат со часови или со денови.
- 4) Тип IV е црвенило на кожата кое се карактеризира со светлоцрвени дамки на долниот дел на рацете и на вратот.

ДИЈАГНОЗА

Најспецифична метода за поставување на дијагнозата на карциноидниот синдром е мерењето на 24-часовната уринарна ексреција на 5-HIAA (5-хидрокси индол ацет оцетна киселина) која претставува метаболит на серотонинот. Кај пациентите со бронхијални карциноидни тумори, концентрацијата на 5-HIAA во урината може да биде нормална, поради што, во дијагностичката постапка се користи мерењето на концентрацијата на уринарниот серототин и на серотонинот врзан за тромбоцитите.

ЛЕКУВАЊЕ

Единствената куративна опција во лекувањето на карциноидниот синдром е хируршката ресекција на карциноидниот тумор.

Палијацијата на системските симптоми на карциноидниот синдром се спроведува со фармаколошка терапија. За таа цел се користат лекови

од групата на алфа-адренергични агонисти (Chlorpromazine), инхибитори на синтезата на серотонинот (Aldomet), серотинин рецептор антагонисти (Periactin, Ondasetron) и калциум - блокатори (Verapamil). Во лекувањето на конгестивната срцева слабост треба да се применуваат диуретици, во третманот на бронхоконстрикцијата се администрираат орални бронходилататори, додека лекувањето на дијареата со среден интензитет се спроведува со примена на антидијаретици (Loperamide).

Во современи услови, антипсолиферативната медицинска стратегија за контрола на растот на метастатските карциноидни тумори ги вклучува аналозите на соматостатинот, алфа-интерферонот или нивната комбинација. Аналозите на соматостатинот, како што е октреотидот (Octreotide), претставуваат терапевтски модалитет на избор во контролата на дијареата и црвенилото на кожата кај пациентите со карциноиден синдром.

Хемотерапијата со streptozotocin, 5-FU, dacarbazine, cyclophosphamide и doxorubicine, поединечно или во комбинација, многу ретко е ефикасна во редуцирањето на симптомите на карциноидниот синдром и се применува во лекувањето на напреднатите карциноидни тумори кои се проследени со лоши прогностички знаци меѓу кои се хепатална дисфункција, многу високи вредности на 5-HIAA ($> 150 \text{ mg/d}$) или евидентна карциноидна срцева болест. Кај пациентите со мултиплни метастази во црниот дроб, може да се постигне повлекување на симптомите на карциноидниот синдром со примена на хемоемболизација на хепаталната артерија и симултана хемотерапија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold, R. Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. *World Journal of Surgery* 20 (2): 203-207, 1996.
2. Barri, Y. M., Knochel, J. P. Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. [Review] *Hematology-Oncology Clinics of North America* 10(4): 775-790, 1996.
3. Cameron, R. B. Paraneoplastic syndromes. In: *Practical Oncology*, 2 nd edn., pp. 72-88, 1994.
4. De Vita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Cancer of the endocrine system; Oncological emergencies. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5 th edn., pp. 1617-1729; pp. 2469-2522. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
5. Haskell, C. M. Carcinoid tumors; Paraneoplastic syndromes. In: *Cancer Treatment* 2-nd edn., pp. 585-594; pp.901-910. W. B. Saunders Company, 1985.
6. Katakami, N., Mathsumoto, H., Ishihara, K., Umeda, B. Successful tretament of carcinoid syndrome in two cases of bronchial carcinoid. *Japanese Journal of Thoracic Diseases* 33(11): 1313-1318, 1995.
7. Mundy, G. R. Pharmacologic treatment for disorders of bone remodeling. In: *Bone Remodeling and its Disorders*, 1 th edn., pp. 66-87. Martin Dunitz Ltd, London, 1995.
8. Ranganath, L., Jamal, H., Jones, L., Goddard, P. F. Value of assessing hormone-like activity in case of extreme hypercalcemia. *Journal of Clinical Pathology* 51(3): 257-258, 1998.

НАЈЧЕСТО УПОТРЕБУВАНИ ХЕМОТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМИ

Кратенка	Болест	Режим (шема)	Фреквенција
ABDIC	Хочкингова болест (MOPP резистентна)	Doxorubicin 45 mg/m ² IV 1 ден Bleomycin 5 U/m ² , IV 1, 5 ден Dacarbazine 200 mg/m ² , IV, 1-5 ден CCNU 50 mg/m ² PO, 1-5 ден Prednisone 40 mg/m ² PO 1-5 ден	секои 4 недели
ABVD	Хочкингова болест (MOPP резистентна-индуциона)	Doxorubicin 25 mg/m ² IV 1, 14 ден Bleomycin 10 U/m ² IV 1, 14 ден Vinblastine 6 mg/m ² IV 1, 14 ден Dacarbazine 375 mg/m ² IV 1, 14 ден	2 пати месечно до ремисија, потоа се продолжува со уште 2 циклуса
ACE	Карцином на белите дробови (микроцелуларен)	Doxorubicin 45 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 1000 mg/m ² IV 1 ден Etoposide 100 mg/m ² IV 1-3 ден	секои 3 недели
ACe	Карцином на дојка (метастатски или рекурентен)	Doxorubicin 45-60 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1 ден	секои 3 недели
	Карцином на овариум (напреднат)	Doxorubicin 40 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 500 mg/m ² IV 1 ден	секои 3-4 недели
AP	Карцином на овариум (напреднат)	Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1 ден Cisplatin 50 mg/m ² IV 1 ден	секои 3 недели
A-COPP	Хочкингова болест (деца и индуција)	Doxorubicin 60 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 300 mg/m ² IV 14, 20 ден Vincristine 1.5 mg/m ² IV 14, 20 ден (2 mg максимална доза) Procarbazine 100 mg/m ² PO 14-28 ден Prednisone 40 mg/m ² PO 1-27 ден (само 1 и 4 циклус) Prednisone 40 mg/m ² PO 14-27 ден (само 2, 3, 5 и 6 циклус)	секои 6 недели до 6 циклуси
ADR+ BCNU	Мултипен миелом (резистентен на алкилирачки агенси)	Doxorubicin 30 mg/m ² IV 1 ден Carmustine 30 mg/m ² IV 1 ден	секои 3-4 недели
AP	Карцином на дојка (метастатки-рецидивантен)	Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1 ден Paclitaxel 175 mg/m ² IV 1 ден - 3 часа	секои 3-4 недели

BACOP	Не-хочкинови лимфоми (неповолна хистологија)	Bleomycine 5U/m ² IV 15, 22 ден Doxorubicin 25 mg/m ² IV 1, 8 ден Cyclophosphamide 650 mg/m ² IV 1, 8 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV 1, 8 ден Prednisone 60 mg/m ² PO 15-28 ден	секои 4 недели со 6 или повеќе циклуси
B-CAVe	Хочкингова болест, напредната (MOPP резистентна)	Bleomycine 5U/m ² IV 1, 28, 35 ден CCNU 100 mg/m ² PO 1 ден Doxorubicin 60 mg/m ² IV 1 ден Vinblastine 5 mg/m ² IV 1 ден	Продолжува се додека пациентот ја прими максималната толерантна доза на доксорубицин
BCVPP	Хочкингова болест (индукциона)	Carmustine 100 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1 ден Vinblastine 5 mg/m ² IV 1 ден Procarbazine 50 mg/m ² PO 1 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 2-10 ден Prednisone 60 mg/m ² PO 1-10 ден	секои 4 недели до 6 циклуса
CAF	Карцином на дојка (адјувантна)	Cyclophosphamide 100 mg/m ² PO 1-14 ден Doxorubicin 30 mg/m ² IV 1, 8 ден Fluorouracil 500 mg/m ² IV 1,8 ден	секои 4 недели до 450 mg/m ² од доксорубицинот потоа се отпочнува со Metotrexate 40 mg/m ² IV и се зголемува 5FU do 600 mg/m ² IV
CAMP	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	Cyclophosphamide 300 mg/m ² IV 1, 8 ден Doxorubicin 20 mg/m ² IV 1, 8 ден Metotrexate 15mg/m ² IV 1, 8 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 1-10 ден	секои 4 недели
CAP	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	Cyclophosphamide 400 mg/m ² IV 1 ден Doxorubicin 40 mg/m ² IV 1 ден Cisplatin 40 mg/m ² IV 1 ден	секои 4 недели
	Карцином на овариум напреднат	Cyclophosphamide 300 mg/m ² IV 1 ден Doxorubicin 30 mg/m ² IV 1 ден Cisplatin 50 mg/m ² IV 1 ден	секои 4 недели
CAV	Карцином на бели дробови (микроцелуларен), индукција	Cyclophosphamide 750 mg/m ² IV Doxorubicin 50 mg/m ² IV Vincristine 2 mg IV	секои 3 недели

CAVe	Хочкингова болест (MOPP резистентна-индукциона)	Lomustine 100 mg/m ² PO 1 ден Doxorubicin 60 mg/m ² IV 1 ден Vinblastine 5 mg/m ² IV 1 ден.	секои 6 недели, 9 циклуса
CC	Карцином на овариум (адјувантна, рецидивантен и метастатски	Cisplatin 75 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 750 mg/m ² IV 1 ден	секоја 3 недела
CG	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	Cisplatin 75 mg/m ² IV 1 ден Gemcitabine 1000 mg/m ² IV 1,8, 15 ден	секои 4 недели 6 циклуса
CHOP	Не-хочкинови лимфоми (неповолна хистологија)	Cyclophosphamide 750 mg/m ² IV 1 ден Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV (максимална доза 2 mg) Prednisone 60 mg дневно PO 1-5 ден	секои 3-4 недели, 6 циклуса
CHOR	Карцином на бели дробови (микроцелуларен)	Cyclophosphamide 750 mg/m ² IV 1, 22 ден Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1, 22 ден Vincristine 1 mg дневно IV 1, 8, 15, 22 ден RT вкупна доза 30Gy во 10 фракции почнувајќи од 36 ден.	секои 3-4 недели во 6 циклуси
CP	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	Cisplatin 75 mg/m ² IV 1 ден Paclitaxel 175 mg/m ² IV 1 ден - 3 часа	секои 4 недели
CISCA	Уринарен тракт (метастатски)	Cyclophosphamide 650 mg/m ² IV 1 ден Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1 ден Cisplatin 100 mg/m ² IV 2 ч. 2 ден. дисконтинуирано IV doxorubicin до вкупна доза од 450 mg/m ² , а потоа се згломенува дозата на Cyclophosphamide до 1000 mg/m ²	секои 3 недели во 9 циклуси
CISCA-II/VB-IV	Ембрионални тумори (напреднати)	Cyclophosphamide 500 mg/m ² IV 1, 2 ден Doxorubicin 40-45 mg/m ² IV 1, 2 ден Cisplatin 100-120 mg/m ² IV 3 ден. <i>Наизменично со</i> Vinblastine 3 mg/m ² континуирана IV инфузија во 5 дена Bleomycine 30 mg континуирана IV инфузија во 5 дена	секои 3-4 недели, 6 циклуса или 2 циклуса повеќе при комплетен одговор

CMC-висока доза	Карцином на бели дробови (микроцелуларен), индукција	Cyclophosphamide 1000 mg/m ² IV 1, 9 ден Metotrexate 15 mg/m ² IV 2 пати неделно во 6 недели Lomustine 100 mg/m ² PO прв ден	само 1 циклус
CMF класик	Карцином на дојка (метастка болест, рекурентна, адјуванта терапија)	Cyclophosphamide 100 mg/m ² PO 1-14 ден Metotrexate 40-60 mg/m ² IV 1, 8 ден Fluorouracil 600 mg/m ² IV 1,8 ден	секои 4 недели
CMF	Карцином на дојка (метастка болест, рекурентна, адјуванта терапија)	Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1-8 ден Metotrexate 40 mg/m ² IV 1, 8 ден Fluorouracil 600 mg/m ² IV 1,8 ден	секои 4 недели
CMFP	Карцином на дојка (метастка болест)	Cyclophosphamide 100 mg/m ² PO 1-14 ден Metotrexate 60 mg/m ² IV 1, 8 ден Fluorouracil 700 mg/m ² IV 1,8 ден Prednisone 400 mg/m ² PO 1-14 ден	секои 4 недели
CMFVP (Куперов режим)	Карцином на дојка (метастка или рекурентна болест)	Cyclophosphamide 2,5 mg/kg PO дневно Metotrexate 25-50 mg/m ² IV неделно Fluorouracil 12 mg/kg IV 1-4 ден, потоа 500 mg неделно Vincristine 0,035 mg/kg IV неделно (максимална доза 2 mg) Prednisone 0,75 mg/kg PO дневно	секја недела во тек на 8 недели следено со редуцирана одржувачка терапија
COMLA	Не-хочкинови лимфоми (неповолна хистологија)	Cyclophosphamide 1,5 g/m ² IV 1 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV 1, 8, 15 ден Cytarabine 300 mg/m ² IV 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 ден Metotrexate 120 mg/m ² IV 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 ден Leucovorine 25 mg/m ² PO на секои 6 часа 4 пати, да се отпочне 24 часа по инфузијата на метотрексат	секои 12 недели 3 курса
COP	Не-хочкинови лимфоми (поволна хистологија)	Cyclophosphamide 800-1000 mg/m ² IV 1 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV (максимална доза 2 mg) Prednisone 60 mg/m ² PO 1-5 ден	секои 3 недели 6 циклуса

COP-BLAM	Не-хочкинови лимфоми (анапластичен, стадиуми III или IV)	Cyclophosphamide 400 mg/m ² IV 1 ден Vincristine 1 mg/m ² IV 1 ден Prednisone 40 mg/m ² PO 1-10 ден Bleomycin 15 mg IV 14 ден Doxorubicin 40 mg/m ² IV 1 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 1-10 ден	секои 3 недели, 8 циклуса
COPP или „C“ MOPP	Не-хочкинови лимфоми (поволна, неповолна хистологија), Хочкинова болест	Cyclophosphamide 650 mg/m ² IV 1, 8 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV 1,8 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 1-14 ден Prednisone 40 mg/m ² PO 1-14 ден	секои 4 недели, 6 циклуса
CP	Оваријален карцином (адјувантна или метатстата)	Paraplatin 350 mg/m ² IV 1 ден Paclitaxel 135-175 mg/m ² IV 1 ден	секои 3 недели
CVP	Не-хочкинови лимфоми (поволна, хистологија)	Cyclophosphamide 400 mg/m ² PO 2-6 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV 1 ден Prednisone 100 mg/m ² PO 2-6 ден	секои 3 недели, 6 циклуса
CVAD	Мекоткивни саркоми (возрасни)	Cyclophosphamide 500 mg/m ² IV 1 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV 1, 5 ден Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1 ден Dacarbazine 250 mg/m ² IV 1-5 ден	секои 3 недели
5FU+Leucovorin	Карцином на дебело црево (адјувантна или метатстата)	5FU 425 (325) mg/m ² IV 1-5 ден 1 ден Leukovorin 20 mg/m ² IV веднаш пред 5FU 1-5 ден	секои 4 недели, 6 циклуса
5FU+Levamisole	Карцином на дебело црево	<i>цикlus 1:</i> Levamisole 50 mg PO 3 пати дневно 1-3 ден <i>цикlus 2:</i> 5FU 450 mg/m ² IV 1-5 ден, потоа 450 mg неделно, почнувајќи од 28 ден Levamisole 50 mg PO 3 пати дневно 1-3 ден	секои 2 недели за време од 1 година
FAC	Карцином на дојка (метастатски)	Fluorouracil 500 mg/m ² IV 1,8 ден Doxorubicin 50 mg/m ² IV 1 ден Cyclophosphamide 500 mg/m ² IV 1 ден	секои 3 недели

FAM	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен), Карцином на желудник (напреднат) Карцином на панкреас	Fluorouracil 600 mg/m ² IV 1, 8, 29, 36 ден Doxorubicin 30 mg/m ² IV 1, 29 ден Mitomycin 10 mg/m ² IV 1 ден Fluorouracil 600 mg/m ² IV неделно (1, 2, 5, 6, 9 недела) Doxorubicin 30 mg/m ² IV неделно (1, 5, 9 недела) Mitomycin 10 mg/m ² IV nedelno (1, 9 недела)	секои 8 недели секои 8 недели
FOMi	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	Fluorouracil 300 mg/m ² IV 1-4 ден Vincristine 2 mg IV 1 ден Mitomycin 10 mg/m ² IV 1 ден	секои 3 недели во 3 циклуса, потоа секои 6 недели
Gemcita-bine	Карцином на панкреас	Gemcitabine 1000 mg/m ² IV 30 мин	се повторува 7 недели по ред, пауза 1 недела, потоа 1 неделно секоја 3 недела, три циклуса
Irinotecan	Колоректален карцином (метатстатски)	Irinotecan 125 mg/m ² IV 90 минути	1 неделно, 4 недели, 2 недели пауза. Следниот курс може да се повтори секоја 6 недела.
M-2 протокол	Мултипен миелом	Vincristine 0,03 mg/kg IV 1 ден Carmustine 0,5 mg/kg IV 1 ден Cyclophosphamide 10 mg/kg IV 1 ден Melphalan 0,25 mg/kg PO 1-4 ден Prednisone 1 mg/kg PO 1-7	секои 3-4 недели
MAC	Карцином на овариум (напреднат)	Mitomycin 7 mg/m ² IV Doxorubicin 45 mg/m ² IV Cyclophosphamide 450 mg/m ² IV	секои 3 недели
MACC	Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	Metotrexate 40 mg/m ² IV Doxorubicin 40 mg/m ² IV Cyclophosphamide 400 mg/m ² IV Lomustine 30 mg/m ² PO	секои 3 недели
MAP	Мултипен миелом	Melphalan 6 mg/m ² PO 1-4 ден Doxorubicin 25 mg/m ² IV 1 ден Prednisone 60 mg/m ² PO 1-4 ден	секои 4 недели до 22 циклуса
MOPP	Хочкингова болест (индуциона)	Mechlorethamine 6 mg/m ² IV 1, 8 ден Vincristine 2 mg/m ² IV 1, 8 ден Procarbazine 50 mg/m ² PO 1 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 2-14 ден Prednisone 40 mg/m ² PO 1-14 ден	секои 4 недели до 6 циклуса

MOPP/ ABVD	Хочкингова болест (напредната)	Mechlorethamine 6 mg/m ² IV 1, 8 ден Vincristine 1,4 mg/m ² IV 1, 8 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 1-14 ден Prednisone 40 mg/m ² PO 1-14 ден <i>наизменично со</i> Doxorubicin 25 mg/m ² IV 1, 15 ден Bleomycin 10 U/m ² IV 1, 15 ден Vinblastine 6 mg/m ² IV 1, 15 ден Dacarbazine 375 mg/m ² IV 1, 15 ден	секој 2 месец
MOPP-LO BLEO	Хочкингова болест (индуција)	Mechlorethamine 6 mg/m ² IV 1, 8 ден Vincristine 1,5 mg/m ² IV 1, 8 ден Procarbazine 100 mg/m ² PO 2-7, 9- 12 ден Prednisone 40 mg/m ² PO во поделени дози 2-7 и 9-2 ден. Bleomycin 2 U/m ² IV 1, 8ден	секои 4 недели до 6 циклуси
MPL+Pred. (MP)	Мултипен миелом	Melphalan 8 mg/m ² PO 1-14 ден Prednisone 75 mg/m ² PO 1-7	секои 4 недели до 6 циклуси
M-VAC	Карцином на мочен меур (преоден епител)	Metotrexate 30 mg/m ² IV 1 ден Vinblastine 2 mg/m ² IV 2,15, 22 ден Doxorubicine 30 mg/m ² IV 2, 15, 22 ден Cisplatin 70 mg/m ² IV 2 ден	секои 4 недели до 6 циклуса
MV1b	Карцином на дојка (метастатски или рекурентен)	Mitomycin 15-20 mg/m ² IV 1 ден Vinblastine 6 mg IV 1, 21 ден	секои 6-8 недели
POCC	Карцином на бели дробови (микроцелуларен)	Procarbasine 100 mg/m ² PO 1-14 ден Vincristine 2 mg IV 1, 8 ден Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV 1, 8 ден Lomustine 60 mg/m ² PO 1 ден	секои 4 недели
PVB	Карцином на тестис	Cisplatin 20 mg IV 1-5 ден Vinblastine 0,2-0,4 mg/kg IV 1 ден Bleomycin 30U IV 1, 8, 15 ден	секои 3 недели до 6 циклуса

T-2 протокол	Јуинг сарком	<p><i>циклус 1:</i> <i>- 1 месец</i> Dactinomycin 0,45 mg/m² IV 1-5 ден Doxorubicine 20 mg/kg IV 20-22 ден <i>-2 месец</i> Doxorubicine 20 mg/kg IV 8-10 ден Vincristine 1,5-2 mg/m² IV 24 ден Cyclophosphamide 1200 mg/m² IV 24 ден <i>-3 месец</i> Vincristine 1,5-2 mg/m² IV 3, 9, 15 ден Cyclophosphamide 1200 mg/m² IV 9 ден (со зрачење) <i>циклус 2:</i> повтори го циклус 1 без зрачење <i>циклус 3:</i> <i>- 1 месец</i> Dactinomycin 0,45 mg/m² IV 1-5 ден Doxorubicine 20 mg/kg IV 20-22 ден <i>-2 месец</i> Vincristine 1,5-2 mg/m² IV 8, 15, 22, 28 ден Cyclophosphamide 1200 mg/m² IV 8, 22 ден <i>-3 месец</i> 28 дена без лекови <i>циклус 4:</i> повтори го циклусот 3 </p>	секој 12 месеци до 2 циклуса
VAB-6	Карцином на тестис	<p><i>индуција:</i> Cyclophosphamide 600 mg/m² IV 1 ден Dactinomycin 1 mg/m² IV 1 ден Vinblastine 4 mg/m² IV 1 ден Bleomycin 30 mg IV 1 ден Bleomycin 20 mg/m² IV контунирирана 24 ч. инф. 1-3 ден Cisplatin 120 mg/m² IV 4 ден <i>одржувачка:</i> Dactinomycin 1 mg/m² IV Vinblastine 6 mg/m² IV </p>	секои 3-4 недели 2 циклуса секои 3 недели до 12 месеци

VAC Pulse	Мекоткивни саркоми (педијатрички рабдомиосаркоми)	Vincristine 2 mg/m ² IV неделно Dactinomycin 0,015 mg/kg IV 1-5 ден Cyclophosphamide 10 mg/kg IV или PO 1-7 и 43-49 ден	секои 3 месеци до 5-6 курса
VAC Standard	Мекоткивни саркоми (рабдомиосаркоми и недиференцирани саркоми)	Vincristine 2 mg/m ² IV неделно Dactinomycin 0,015 mg/kg IV 1-5 ден Cyclophosphamide 2,5 mg/kg PO до 2 години	секои 3 месеци до 5-6 курса
VAD	Мултиплен миелом (рефракторен)	Vincristine 0,4 mg IV континуирана инфузија 1-4 ден Doxorubicin 9 mg/m ² IV континуирана инфузија 1-4 ден Dexametxason 40 mg PO 1-4, 9-12, 17-20 ден	секои 25 дена до 12 циклуса
VBAP	Мултиплен миелом	Vincristine 1 mg IV 1 ден Carmustine 30 mg/m ² IV 1 ден Doxorubicin 30 mg/m ² IV 1 ден Prednisone 60 mg/m ² PO 1-4 ден	секои 3 недели до 5 циклуса, потоа продожува Vinblastine 0,3 mg/kg IV на секои 3 недели
VBP	Карцином на тестис (дисеминиран)	Cisplatin 20 mg IV инфузја преку 15 мин 1-5 ден Vinblastine 0,2 mg/kg IV 1,2 ден Bleomycin 30U неделно IV до тотална кумулатвна доза од 360 units (4 циклуси)	секои 4 недели до 2 години
VMCP	Мултиплен миелом	Vincristine 1 mg IV 1 ден Melphalan 6 mg/m ² PO 1-4 ден Cyclophosphamide 125 mg/m ² PO 1-4 ден Prednisone 60 mg/m ² PO 1-4 ден	секои 3 недели

ПОЛИХЕМОТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМИ СПОРЕД ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА МАЛИГНАТА БОЛЕСТ

Карцином	Сугерирани комбинирани режими
Ембрионални тумори	CISCA-II/VB-IV
Хочкинови лимфоми (MOPP резистентен)	ABDIC
Хочкинови лимфоми (MOPP резистентен, индукција)	ABVD CAVe
Хочкинови лимфоми (напреднат)	MOPP/ABVD
Хочкинови лимфоми (напреднат, MOPP резистентен)	B-CAVe
Хочкинови лимфоми (педијатриски, индукција)	A-COPP
Хочкинови лимфоми (взрасни, индукција)	BCVPP MOPP MOPP-LOBleo.
Јуинг сарком	T2-протокол
Карцином на желудник	FAM
Карцином на бели дробови (микроцелуларен)	ACe CAF CV CAE CHOR POCC
Карцином на бели дробови (микроцелуларен, индукција)	CAV CMC-висока доза AC
Карцином на бели дробови (немикроцелуларен)	CAMP FAM MACC CAP CG CP CV PC FOMi
Карцином на дебело црево	5-FU+Leukovorin 5-FU+Levamisole Irinotecan

Карцином на дојка (метатстатски и рекурентен)	AP CAV CMFP FAC ACe CMF-класик CMF CMFVP (Куперов режим) MV1b
Карцином на мочен меур (преоден епител)	M-VAC
Карцином на овариум	ACe AP CAP CP MAC
Карцином на панкреас	FAM Gemcitabine
Карцином на тестис (не семиномски)	VBP VAB-6
Карциноми на уринарен тракт	CISCA
Мекоткивни саркоми (педијатриски рабдомиосаркоми)	VAC Pulse
Мекоткивни саркоми (рабдомиосаркоми и недиференцирани)	VAC Standard
Мекоткивни саркоми (возрасни)	CVAD
Мултипен миелом	M-2 протокол MPL+Pred. (MP) MAP IVMCP
Мултипен миелом (рефракторен)	VAD
Мултипен миелом (резистентен на алкилирачки агенси)	ADR+BCNU
Не-хочкинови лимфоми (поволна хистологија)	COP COPP или "С"МОПР CVP
Не-хочкинови лимфоми (неповолна хистологија, стадиум III или IV)	COP-BLAM
Не-хочкинови лимфоми (неповолна хистологија)	BACOP CHOP COMLA COPP или "С"МОПР
Не-хочкинови лимфоми (со хочкинова болест)	COPP или "С"МОПР

СОДРЖИНА

- | | | |
|----|-----------------|---|
| 1. | Предговор | 3 |
|----|-----------------|---|

ОПШТ ДЕЛ

- | | | |
|-----|---|----|
| 2. | Проф. д-р Драгољуб Јовановски
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА | 6 |
| 3. | Проф. д-р Драгољуб Јовановски
ЕТИОЛОГИЈА-ОНКОГЕНЕЗА | 11 |
| 4. | Проф. д-р Драгољуб Јовановски
ПАТОЛОГИЈА НА ТУМОРИТЕ | 26 |
| 5. | Проф. д-р Драгољуб Јовановски
ДИЈАГНОЗА НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА | 32 |
| 6. | Проф. д-р Драгољуб Јовановски
ПРЕВЕНЦИЈА И РАНО ОТКРИВАЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА . | 41 |
| 7. | Проф. д-р Анета Димитровска
ЛЕКУВАЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА | 45 |
| 8. | Проф. д-р Анета Димитровска
ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ | 46 |
| 9. | Проф. д-р Анета Димитровска
УЛОГА НА РАДИОТЕРАПИЈАТА ВО ТРЕТМАНОТ
НА МАЛИГНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА | 48 |
| 10. | Проф. д-р Анета Димитровска
ХЕМОТЕРАПИЈА | 56 |
| 11. | Проф. д-р Анета Димитровска
ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА | 63 |
| 12. | Проф. д-р Анета Димитровска
ИМУНОТЕРАПИЈА | 64 |
| 13. | Проф. д-р Анета Димитровска
ТЕРАПИЈА СО ГЕНИ | 69 |
| 14. | Проф. д-р Анета Димитровска
ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ НА ТЕРАПИЈАТА | 70 |
| 15. | Проф. д-р Анета Димитровска
СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ | 71 |

ОСНОВИ НА РАДИОТЕРАПИЈАТА

- | | | |
|-----|---|----|
| 16. | Проф. д-р Цвета Толевска
ВИДОВИ И ИЗВОРИ НА ЈОНИЗИРАЧКО ЗРАЧЕЊЕ | 78 |
| 17. | Проф. д-р Цвета Толевска
ИНТЕРАКЦИЈА НА ЈОНИЗИРАЧКОТО ЗРАЧЕЊЕ СО МАТЕРИЈАТА | 84 |
| 18. | Проф. д-р Цвета Толевска
РАДИОХЕМИЈА - РАДИОБИОЛОГИЈА | 88 |
| 19. | Проф. д-р Цвета Толевска
ДОЗИ ВО РАДИОТЕРАПИЈАТА | 98 |

20.	Проф. д-р Цвета Толевска ФРАКЦИОНИРАЊЕ ВО РАДИОТЕРАПИЈА	100
21.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова ОРТОВОЛТАЖНА РАДИОТЕРАПИЈА	104
22.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова СУПЕРВОЛТАЖНА РАДИОТЕРАПИЈА	109
23.	Проф. д-р Снежана Смичкоска БРАХИТЕРАПИЈА	118
24.	Проф. д-р Снежана Смичкоска ПЛАНИРАЊЕ НА РАДИОТЕРАПИЈА	123
25.	Науч. сор. д-р. Лилјана Манева РЕАКЦИИ ОД ЗРАЧНАТА ТЕРАПИЈА	132
26.	Науч. сор. д-р. Лилјана Манева ЗАШТИТА ОД ЈОНИЗАНТНОТО ЗРАЧЕЊЕ	148

СПЕЦИЈАЛЕН ДЕЛ

27.	Проф. д-р Снежана Смичкоска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА КОЖАТА	160
28.	Ас. д-р Наталија Ангеловска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА УСНАТА	167
29.	Проф. д-р Снежана Смичкоска, д-р Игор Стојковски МАЛИГЕН МЕЛАНОМ	172
30.	Ас. д-р Валентина Крстевска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА УСНА ПРАЗНИНА И НА ОРОФАРИНГС	183
31.	Ас. д-р Валентина Крстевска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЛАРИНГСОТ	192
32.	Проф. д-р Драгољуб Јовановски МАЛИГНИ ТУМОРИ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ	201
33.	Проф. д-р Драгољуб Јовановски МАЛИГНИ ТУМОТИ НА ПЛЕВРАТА	220
34.	Проф. д-р Драгољуб Јовановски МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МЕДИЈАСТИНУМОТ	228
35.	Ас. д-р Валентина Крстевска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЕЗОФАГУСОТ	238
36.	Ас. д-р Наталија Ангеловска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЖЕЛУДНИКОТ	246
37.	Ас. д-р Наталија Ангеловска МАЛГНИ ТУМОРИ НА ПАНКРЕАСОТ	254
38.	Ас. д-р Наталија Ангеловска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЦРНИОТ ДРОБ	262
39.	Ас. д-р Наталија Ангеловска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА КОЛОНОТ И РЕКТУМОТ	268
40.	Ас. д-р Наталија Ангеловска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА АНУСОТ	282
41.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова МАЛИГНИ ТУМОРИ НА БУБРЕГОТ	289

42.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МОЧНИОТ МЕУР	298
43.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ПРОСТАТАТА	311
44.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ТЕСТИСИТЕ	320
45.	Науч. сор. д-р. Лилија Николова МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ПЕНИСОТ	329
46.	Ас. д-р Славица Вељаноска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ОВАРИУМОТ	334
47.	Ас. д-р Славица Вељаноска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА	340
48.	Ас. д-р Оливер Арсовски МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ТЕЛОТО НА МАТКАТА	350
49.	Ас. д-р Оливер Арсовски МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ВАГИНАТА	356
50.	Ас. д-р Оливер Арсовски МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ВУЛВАТА	360
51.	Науч. сор. д-р. Лилијана Манева МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ДОЈКАТА	363
52.	Ас. д-р Василики Мицковска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА МЕКИТЕ ТКИВА	394
53.	Проф. д-р Цвета Толевска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА СКЕЛЕТОТ	403
54.	Проф. д-р Цвета Толевска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ЦЕНТРАЛНИО НЕРВЕН СИСТЕМ	411
55.	Проф. д-р Анета Димитровска МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ШТИТНАТА ЖЛЕЗДА	420
56.	Проф. д-р Анета Димитровска МАЛИГНИ ЛИМФОМИ	425
57.	Проф. д-р Анета Димитровска МУЛТИПЕННИЕЛОМ	432
58.	Ас. д-р Василики Мицковска МАЛИГНИ ТУМОРИ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ - НЕУРОБЛАСТОМ	436
59.	Ас. д-р Василики Мицковска НЕФРОБЛАСТОМ-WILMS-ОВ ТУМОР	439
60.	Ас. д-р Василики Мицковска РЕТИНОБЛАСТОМ	442

ДОДАТОК

61.	Проф. д-р Снежана Смичкоска ТЕРАПИЈА НА КАНЦЕРСКА БОЛКА	448
62.	Ас. д-р Валентина Крстевска ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ	452
	НАЈЧЕСТО УПОТРЕБУВАНИ ХЕМОТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМИ	459
	ПОЛИХЕМОТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМИ СПОРЕД ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА МАЛИГНАТА БОЛЕСТ	468