

SLOVENIJA 2000 IN RAK

*Desetletni zdravstvenovzgojni program za 15-odstotno
zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti za rakom*



VII. SEMINAR »IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE« RAK PRI MOŠKEM



*Za oralno monoterapijo
napredovalega raka
prostate*



NDROCUR[®]

ciproteronacetat

**Dokazljivo najpreprostejše in
najbolj sprejemljivo zdravljenje za
mnoge bolnike z napredovalim
rakom prostate**

SLOVENIJA 2000 IN RAK

*Desetletni zdravstvenovzgojni program za 15-odstotno
zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti za rakom*



VII. SEMINAR »IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE« RAK PRI MOŠKEM

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

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

616-006-055.1(063)

SEMINAR »In memoriam dr. Dušana Reje« (7;1999; Ljubljana)
–Rak pri moškem/VII. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«, [27.10.1999, Ljubljana]; v organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku ... [et. al.]; [odgovorni urednik Borut Štabuc];
- Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku [etc.], 1999

ISBN 961-90324-8-9

1. Gl. stv. nasl. 2. Štabuc Borut 3. Zveza slovenskih društev za boj proti raku
104113408

- Recenzenta: doc. dr. Hotimir Lešničar, dr. med.,
doc. dr. Matjaž Zwitter, dr. med..
- Za potrebe VII. SEMINARJA »IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE« so knjižico založili: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Rdeči križ slovenije, Onkološki inštitut in Inštitut za varovanje zdravja.
- Izdajo brošure in izvedbo seminarja so omogočili: Ministrstvo za zdravstvo RS, Zavod za zdravstveno varstvo Slovenije, FIHO in sponzorji.
- Brošura je brezplačna. Namenjena je zdravnikom in ostalemu zdravstvenemu osebju, profesorjem zdravstvene vzgoje in vsem, ki delujejo v zdravstveni vzgoji.
- Odgovorni urednik: doc. dr. Borut Štabuc, dr. med.
- Uredniški odbor: doc. dr. Tanja Čufer, dr. med.,
Otmar Bergant,
prof. dr. Andrej Kocijan, dr. med.,
doc. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.,
doc. dr. Borut Štabuc, dr. med.,
Metka Ulčar.
- Tehnično urejanje: PNT, d.o.o. Ljubljana, Slobodan Hruška
- Lektorirala: Alenka Kandare
- Tisk: Tiskarna Atlantik
- Naklada: 3.000 izvodov
- Ljubljana, oktober 1999

ISBN 961-90324-8-9



9 789619 032480

UVODNE MISLI

Bolnikov z rakom je povsod iz leta v leto več, predvsem zaradi staranja prebivalstva in večje izpostavljenosti prebivalstva nevarnostnim dejavnikom. Slovenija, v kateri je leta 1996 zbolelo za rakom 7414 ljudi; 3676 moških in 3736 žensk, sodi med dežele s srednje visokima zbolelostjo in umrljivostjo za rakom.

Na to, kdo bo zbolel za rakom, vplivajo z medsebojnimi učinki dejavniki iz okolja in način življenja, dedna nagnjenost in naključje. Med najpogostejšimi raki pri moškem so zaenkrat še vedno tisti, katerih nastanek je močno povezan s kajenjem, prekomernim uživanjem alkoholnih pijač, nepravilno prehrano in pretiranim sončenjem. Naravni potek bolezni je dolg. Čas od začetne, nepovratne spremembe celice do kliničnega pojava bolezni je za večino rakov daljši od deset let.

Z zdravim načinom življenja in opuščanjem škodljivih razvad se lahko mnogim rakom ognemo. Če pa se bolezen pojavi, jo lahko uspešno zdravimo le, če jo odkrijemo dovolj zgodaj. Najpogostejše rake pri moškem lahko zgodaj odkrijemo, če prisluhnemo svojemu telesu in če ob začetnih znakih, kot so hripavost, trdovraten kašelj, dispeptične težave, prebavne motnje, težave pri uriniranju, oteklina ali zatrdlina v modih ali kjerkoli na telesu, ranica v ustih in koži, ki se ne celi, ne odlašamo in obiščemo svojega zdravnika. Zaradi nepoznavanja opozorilnih znamenj, diagnostičnih metod in postopkov zdravljenja ljudje predolgo odlašajo z obiskom pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili.

Letošnji Rejevi dnevi so namenjeni predvsem zdravnikom v zdravstvenih domovih, zdravnikom, ki opravljajo zdravstveno vzgojno delo v okviru regijskih društev za boj proti raku, predavateljem zdravstvene vzgoje v okviru območnih združenj Rdečega križa in zdravstvenim delavcem, ki delujejo v regionalnih zavodih za zdravstveno varstvo. S to knjižico, v kateri so opisani najpomembnejši podatki o dejavnikih tveganja, opozorilnih znakih, o odkrivanju in zdravljenju najpogostejših rakov pri moškem, želimo prispevati k zmanjšanju zbolelosti in umrljivosti za rakom. Želimo, da bo zdravnikom in zdravstvenim vzgojiteljem v pomoč pri zdravstvenovzgojnem delu na področju prevencije in zgodnjega odkrivanja raka pri moškem.

Želimo, da vam bodo 7. Rejevi dnevi v pomoč pri vsakodnevnem delu in kot vedno prijetna prireditve.

doc. dr. Borut Štabuc

KAZALO

UVODNE MISLI <i>Borut Štabuc</i>	3
KAZALO	4
RAK V SLOVENIJI <i>Vera Pompe Kirn</i>	5
PREHRANA IN RAK <i>Maja Primic Žakelj</i>	8
RAK ŠIROKEGA ČREVEESA IN DANKE <i>Borut Štabuc</i>	14
RAK PROSTATE <i>Ciril Oblak</i>	31
RAK MOD <i>Marjeta Stanovnik</i>	37
PLJUČNI RAK <i>Andrej Debeljak</i>	42
ALKOHOL IN RAK <i>Zdenka Čebašek Travnik</i>	57
RAK V PODROČJU UST, ŽRELA IN GRLA <i>Lojze Šmid</i>	62
RAK NA KOŽI <i>Igor Bartenjev</i>	67
AVTORJI PRISPEVKOV	71
SPONZORJI	71

RAK V SLOVENIJI

Vera Pompe Kirn

Rak je skupno ime za nekaj sto malignih bolezni, ki so po svetu, pa tudi v Sloveniji, različno pogoste. Bolnikov z njimi je povsod iz leta v leto vedno več, pa tudi med vzroki smrti so v razvitem svetu in v Sloveniji na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja.

Podatke o raku v naši državi že več desetletij zbira in analizira Register raka za Slovenijo pri Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Leta 1996 je v Sloveniji zbolelo za rakom 7412 ljudi, 3676 moških in 3736 žensk. Naša država sodi med dežele s srednje visokima zbolelostjo in umrljivostjo za rakom. Po podatkih Registra je mogoče napovedati, da bosta eden od treh moških in ena od štirih žensk, rojenih v Sloveniji leta 1996, do svojega 75. leta zbolela za rakom. Ker pa do 50. leta zbolijo več žensk kot moških, bo do te starosti zbolel za rakom le eden od 32 moških in ena od 21 žensk.

Rak lahko prizadene razne organe, nekatere pogosteje, druge redkeje. V tabeli 1 prikazujemo za najpogostejše rake število novih primerov (incidenco) in število smrti v letu 1996, 5-letno preživetje bolnikov, zbolelih v letih 1988 – 1992, in število vseh še živečih, ki so bili kdaj koli do konca tega leta zdravljeni zaradi raka (prevalenco).

Število vseh zbolelih za rakom še vedno narašča, vendar to ne velja za vse rakave bolezni enako. Pri obeh spolih narašča incidenca malignega melanoma kože in drugih kožnih rakov, raka ledvic, debelega črevesa in danke ter rakov ustne votline in žrela ter ne-Hodgkinovih limfomov; pri ženskah incidenca raka dojke in pljučnega raka, pri moških pa raka mehurja in mod. Pri večini drugih rakov je porast zmeren, le pri želodčnem raku in raku žolčnika dolgoletni podatki kažejo zmanjševanje zbolelosti, podatki zadnjih desetih let pa njeno ustaljenost. Zbolelost za rakom materničnega vratu se je manjšala do leta 1979; od takrat do leta 1994 je bila bolj ali manj ustaljena, v letu 1995 in 1996 pa smo znova registrirali po 211 novih primerov (20,6/100.000 oz. 20,7/100.000 žensk). Incidenca na 100.000 žensk je bila skoraj tolikšna kot leta 1974 (22,2/100.000 žensk). Število novih primerov se je povečalo v starosti 30-54 let, žal ne na račun večjega števila bolezni, odkritih v zgodnjem stadiju.

Med rake, za katerimi zboleva iz leta v leto več bolnikov, sodijo zaenkrat še vedno tisti, katerih nastanek je močno povezan s kajenjem (pljučni rak, rak grla, rak mehurja in ledvic), še prav posebno pa tisti, ki so odkriti pri kadilcih, ki hkrati pijejo preveč alkoholnih pijač (raki jezika, ustne votline, žrela, grla, požiralnika, pa tudi trebušne slinavke in jeter). Posebej zaskrbljuje porast pijskih rakov v srednjih letih starosti, ki je bolj strm kot pri starejših. Opozarja na velik delež kadilcev in alkoholikov med mladimi v Sloveniji.

Zaradi vedno večjega števila moških, ki kajenje po 40. letu starosti opuščajo, pa so izračunani obeti do leta 2009 glede zbolevanja za pljučnim rakom pri starejših moških ugodni. Število vseh novo zbolelih bo verjetno počasi upadalo na račun manjšega zbolevanja starejših, zbolewnost med mladimi moškimi, strastnimi kadilci, pa še vedno ne upada.

Zbolevanje za rakom je po posameznih upravnih enotah Slovenije različno, nekaj zaradi različne starostne strukture, nekaj pa zaradi različne družbeno-gospodarske razvitosti in s tem različnih življenjskih navad. Register je leta 1992 izdal knjigo *Zemljevidi raka v Sloveniji v letih 1978-1987*, zemljevidi za novejšo obdobje 1987-1996 so bili objavljeni v poročilu za leto 1997. V novejšem obdobju, 1988-1996, se je obremenjenost področij z rakom nekoliko spremenila; ponekod je nekaterih rakov več, drugih manj kot prej. Stalnost večje obremenjenosti posameznih območij, npr. Kočevja s pljučnim rakom, Ljubljane z rakom dojke, obalnega področja z rakom materničnega vratu, pa je v opozorilo in pomoč pri načrtovanju smiselne primarne ali sekundarne preventive.

Ker je v Sloveniji pričakovana življenjska doba krajša kot, na primer, v Italiji in Avstriji, pri nas problem raka še ni tako velik, kot je v teh sosednjih državah. Za Slovenijo je še značilna dokaj visoka zbolewnost za želodčnim rakom in raki ustne votline in žrela, medtem ko je pri bolj razvitih sosedah več raka dojke in raka debelega črevesa.

S staranjem prebivalcev Slovenije, z večanjem pričakovane življenjske dobe in s pomikom številno najmočnejše generacije, rojenih okoli leta 1950, v starejše starostne skupine lahko v naslednjih dvajsetih letih pričakujemo večji letni porast števila novih bolnikov. Pri raku z ustaljeno incidenčno stopnjo, želodčnem raku, se bo tako število primerov do leta 2000 nekoliko zmanjšalo, potem pa se bo ponovno nekoliko povečalo.

Register raka za Slovenijo je leta 1995 izdal knjigo *Preživetje bolnikov z rakom 1963-1990* (knjiga je še na voljo). Objavljeni in še neobjavljeni podatki o 5-letnem preživetju bolnikov, zbolelih v obdobju 1963-1992, kažejo, da se preživetje povečuje. Predvsem je spodbudno, da se izboljšuje preživetja mladih bolnikov: od tistih, ki so zboleli v letih 1988-1992 za rakom mod, jih je 90 % preživelo pet let, od bolnikov s Hodgkinovo boleznijo pa 83 %. Žal pa sodijo prav "kadijski in pivski" raki med tiste, pri katerih se kljub prizadevanju zdravnikov po vsem svetu preživetje le počasi izboljšuje, in to predvsem zaradi pozne diagnoze. Pri pljučnem raku, najpogostnejšem raku kadilcev, je preživelo pet let le 8 % vseh bolnikov. Od tistih, ki so jim to bolezen našli še omejeno in so bili operirani, pa jih je 5 let preživelo 49%.

Ob večanju incidence in večanju preživetja bolnikov z rakom je tudi število vseh bolnikov z rakom iz leta v leto večje. Konec leta 1996 jih je bilo v Sloveniji več kot 40000. Mnogi med njimi žive in delajo že več kot deset let po tem, ko so jim v zdravstveno kartoteko zapisali diagnozo rak. Pri teh bolnikih je treba opozoriti še na možnost nastanka novih, drugih primarnih rakov. Nastanejo lahko zaradi zdravljenja prvega raka s citostatiki in/ali obsevanjem, zaradi preteklih

življenjskih navad (kajenje, pretirano pitje alkoholnih pijač) ali večje nagnjenosti k zbolevanju za rakom. Leta 1996 je bilo med novoregistriranimi rakavimi boleznimi že 8 % takih, ki so se pojavile kot druga rakava bolezen pri istem bolniku. Verjetnost drugih primarnih rakov je pri nekaterih bolnikih še prav posebej povečana; pri bolnikih z raki ustne votline in žrela, na primer, je nov primarni rak 3,5-krat pogostejši.

Tabela 1. Število novih primerov bolezni, število umrlih, preživetje in prevalenca bolnikov s šestimi najpogostejšimi raki leta 1996 v Sloveniji.

spol lokacija	novi bolniki		umrli		preživetje*		prevalenca
	moški	ženske	moški	ženske	moški	ženske	skupaj
pljuča	788	170	745	163	8%	9%	1344
dojka	5	840	6	355	56%	62%	6518
želodec	284	195	218	167	13%	18%	1413
koža	354	349	2	5	73%	75%	4592
deb. črevo	258	240	163	157	27%	32%	919
danka	218	181	152	125	27%	28%	899

* opazovano preživetje, bolniki predvsem s kožnim rakom niso umirali le za rakom

Priporočena literatura o epidemioloških značilnostih posameznih moških rakov:

Pompe Kirn V: Epidemiološke značilnosti raka mod v Sloveniji. Skela Savič B, Velepič M, Bobnar A (ured): Rak mod. 24.strokovni seminar iz onkologije in onkološke zdravstvene nege za medicinske sestre, Ljubljana 1999. Ljubljana, sekcija medicinskih sester v onkologiji pri Zbornici zdravstvene nega Slovenije 1999, 5-6.

Pompe Kirn V: Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. Repše S (ured): Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija, Ljubljana 1996. Ljubljana, Kirurška klinika 1996, 79-85.

Pompe Kirn V: Epidemiološke značilnosti raka prostate v Sloveniji. Marolt F, Budihna M, Lindtner J, Škrk J, Štabuc B, Zakotnik B, Žgajnar J (ured): Rak prostate. Parapareza onkološkega bolnika. 12.onkološki vikend, Laško 1997. Zbornik. Ljubljana, Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; Zveza slovenskih društev za boj proti raku 1997, 25-33.

Pompe Kirn V, Škrlec F: Epidemiološke značilnosti pljučnega raka v Sloveniji. Lindtner J, Štabuc B, Žgajnar J, Zakotnik B, Škrk J, Marolt F, Budihna M (ured): Pljučni rak. Rak ščitnice. 14.onkološki vikend, Laško 1998. Zbornik. Ljubljana, Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 7-16.

Pompe Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M: Rak v Sloveniji - kaj nas čaka v naslednjem desetletju?; Onkologija 2:2,34-36, 1998.

PREHRANA IN RAK

Maja Primic Žakelj

UVOD

Rak je ime za skupino približno 180 različnih bolezni z bolj ali manj znanimi nevarnostnimi dejavniki. Na to, kdo bo zbolel za katerim od rakov, vplivajo z medsebojnimi učinki dejavniki iz okolja in načina življenja, dedna nagnjenost in naključje. Karcinogeneza je zapleten večstopenjski proces, za katerega je značilna nepovratna sprememba celice, ki se nadaljuje z nenadzorovano rastjo tumorja in se nezdravljena konča s smrtjo. Karcinogeni iz okolja in načina življenja, kemični, fizikalni ali biološki, delujejo pri procesu nastajanja malignih sprememb kot sprožilci (iniciatorji) ali pospeševalci (promotorji). Dedna nagnjenost pomeni lahko dedno mutacijo v spolnih celicah, pomanjkljivost v sposobnosti popravljanja okvarjene deoksiribonu-kleinske kisline in s tem večjo nagnjenost k somatskim mutacijam, različnost v presnovi (razgradnji ali aktivaciji) kemičnih karcinogenov ali okvaro v imunskem nadzoru. Naravni potek je dolg, čas od začetne spremembe celice do kliničnega pojavnosti bolezni, t.j. latenčna doba, je za večino rakov 10 do 15 let, lahko tudi več.

Leta 1981 sta znana epidemiologa Doll in Peto ocenila, da je mogoče 80 - 90 % vseh rakov pri prebivalcih zahodnega sveta pripisati nevarnostnim dejavnikom iz okolja v najširšem smislu, tudi iz prehranskih, socialnih in kulturnih navad. Po njuni oceni bi v ZDA lahko pripisali nepravilni prehrani 35 % vseh smrti za rakom, z razponom ocene od 10 % do celo 70 %. Izsledki novejših raziskav so nekoliko zožili interval sprejemljive ocene za delež rakov, ki jih pripisujemo prehrani: spodnja meja je nad 10 %, zgornja pa ne presega 40 %.

Na nevarnost zbolevanja za rakom lahko vplivajo posamezna živila in hranila v naravni obliki in snovi, ki nastajajo med shranjevanjem, kuhanjem ali prebavo živil. Proučujejo tudi kemikalije (aditive), ki se dodajajo hrani zato, da se podaljša njena obstojnost, spremeni okus ali barva, in namerno ali nenamerno dodane snovi, kot so npr. klor v pitni vodi, pesticidi, umetna gnojila in industrijski onesnaževalci. Številne raziskave kažejo, da sta za ogroženost z rakom najpomembnejša nepravilno razmerje osnovnih živil in hranil v vsakodnevni prehrani in prekomerna telesna teža, ki je večinoma posledica neravnovesja med količino zaužite energije in telesno dejavnostjo.

ENERGIJA, MAŠČOBE IN/ALI MESO

Ljudje, ki dobijo dnevno več kot 40 % kalorij iz maščob, naj bi bili bolj ogroženi z raki na debelem črevesu, prostati, morda tudi trebušni slinavki, dojki, jajčnikih in materničnem telesu. Maščobe so v živilih v obliki holesterola, nasičenih, mononenasičenih in polinenasičenih maščobnih kislin. Razne vrste maščobnih kislin različno vplivajo na nevarnost raka. Škodljive so predvsem nasičene maščobne kisline in holesterol, ki so v hrani živalskega izvora. Nekatere presnovne raziskave, pa tudi izkušnje iz sredozemskih dežel kažejo, da hrana, v kateri je precej mononenasičenih maščob (npr. iz olivnega olja), ni tako nevarna in da je lahko v nekaterih primerih celo zaščitna.

Razne vrste maščob so lahko vpletene v nastanek raznih rakov pri človeku na številne načine. Tako naj bi npr. pri nastanku raka debelega črevesa med drugim delovale tudi prek povečane sinteze žolčnih kislin.

V etiologiji raka debelega črevesa proučujejo tudi vlogo rdečega mesa. V nekaterih raziskavah se npr. maščobe niso izkazale za nevarne, pač pa rdeče meso. Druge raziskave poročajo o zvezi med rdečim mesom in raki dojk in prostate. Na vprašanje, ali vodijo do teh rakov živalske maščobe v mesu, beljakovine oz. druge sestavine mesa, ali pa heterociklični aromatski amini, ki nastajajo pri cvrtju in pečenju mesa, za nekatere še vedno ni odgovora.

Čeprav rezultati epidemioloških raziskav o vlogi maščob pri nastanku raka dojk niso povsem enotni, ameriški znanstveniki menijo, da prehrana, v kateri je več kot 25 % kalorij iz maščob, pospešuje nastanek raka dojk po menopavzi.

Prekomerna telesna teža je navadno posledica prevelikega vnosa hrane in premajhne telesne dejavnosti, oboje pa je povezano z nastankom raznih bolezni, med drugim tudi raka. S prekomerno telesno težo povezujejo rak debelega črevesa in danke, materničnega telesa, žolčnika in dojke.

Telesna dejavnost, prevelika telesna teža in maščobe v prehrani so povezani na poseben biološki način, zato je njihovo neodvisno vlogo pri nastanku raka težko ugotoviti. Domnevajo, da telesna dejavnost poveča črevesno gibljivost in s tem prehodni čas črevesne vsebine, spreminja raven prostaglandinov in presnovo žolčnih kislin, vpliva na imunski sistem in na raven inzulina, z vsem tem pa zmanjšuje nevarnost raka debelega črevesa.

SADJE, ZELENJAVA IN VLAKNINE

Med sestavine prehrane, ki ščitijo pred raki, sodijo sadje in zelenjava, predvsem zaradi vitaminov, mineralov in vlaknin. Sveže sadje in zelenjava dokaj zanesljivo varujejo pred raki v ustni votlini, žrelu, grlu, požiralniku, želodcu, na debelem črevesu in danki, pljučih, sečnem mehurju, materničnem vratu in na koži.

Za hormonsko odvisne rake (dojka, jajčniki, maternično telo) naj bi bila zaščitna predvsem zelenjava. Domnevajo, da je pred zbolevanjem za rakom debelega črevesa zaščiten tudi kalcij iz mlečnih izdelkov, zelenjave in rib.

Negativno zvezo z raki kažejo predvsem surova, sveža rumeno-zelena zelenjava in sadje: korenje, brokoli, cvetača, zelje, listnata solata, česen, čebula, paradižnik, druga zelenjava in sadje iz skupine agrumov. Sadje in zelenjava sta bogat vir vitaminov, mineralov in vlaknin. Vitamini C, E, beta-karoten (in drugi karotenoidi, ki sestavljajo vitamin A) in selen so antioksidanti. Kisik, ki je neobhoden za življenje, v celicah povzroča tudi nastanek prostih radikalov, ki okvarjajo celice in zmanjšujejo njihovo naravno sposobnost, da se branijo pred nastankom raka. Po drugi strani pa imajo celice sisteme, s katerimi zmanjšujejo nastanek prostih radikalov ali pa jih uničujejo potem, ko so nastali. Ti sistemi potrebujejo antioksidante, ki nastajajo v celicah ali pa jih zaužijemo s hrano. Novejša je ugotovitev, da beta-karoten in druge sestavine vitamina A, vključno z likopenom, pospešujejo antioksidativno učinkovitost vitaminov C in E. V paradižniku je veliko karotenoida likopena, ki je dvakrat močnejši antioksidant kot beta-karoten. Zaščiten naj bi bil pred rakom prostate, pljuč in želodčnim rakom.

Antioksidanti zmanjšujejo tudi pretvorbo nitritov v nitrate, iz katerih nastajajo v želodčni sluznici pod vplivom bakterij mutagene nitrozo spojine, ki so poleg preslane hrane in prekajenih živil vpletene v nastanek želodčnega raka. Zbolevanje za želodčnim rakom se v zadnjih 50 letih povsod po svetu zmanjšuje. Vsaj delno naj bi k temu prispeval drugačen način shranjevanja živil: klasično prekajevanje in shranjevanje v soli so zamenjali hladilniki, večja pa je tudi dostopnost do svežega sadja in zelenjave skozi vse leto.

Poleg teh so v sadju in zelenjavi še druge zaščitne snovi (ditiolioni, glukozinolati, indoli itd). V soji in izdelkih iz nje so npr. snovi, podobne hormonu estrogenu, zato naj bi ta po eni strani zmanjševala menopavzne težave, po drugi strani pa zaradi posebnih sestavin, podobnih tamoksifenu, antiestrogenu, zmanjševala nevarnost raka dojk.

Vprašanje o tem, ali so vlaknine iz sadja, zelenjave in neoluščenih žit zaščitne same po sebi ali zaradi drugih sestavin teh živil, ni dokončnega odgovora. Nevarnost raka na debelem črevesu zmanjšujejo po eni strani zato, ker vežejo veliko vode, zato nabreknejo in tako mehanično pospešijo praznjenje črevesa, po drugi strani pa vežejo tudi toksične in karcinogene snovi.

DODATKI (aditivi)

Dodatki hrani (barvila, snovi, ki podaljšujejo trajnost, spremenijo barvo, konzistenco ali izboljšujejo okus itd.), po današnjem vedenju le malo prispevajo k nastanku raka. Klasični načini shranjevanja živil, kot npr. soljenje zelenjave ali prekajevanje mesa, so lahko celo bolj škodljivi od predpisanih industrijskih postopkov, kjer se kot aditivi uporabljajo tudi antioksidanti (npr. vitamin C). Domnevajo, da nitriti, ki jih dodajajo mesnim izdelkom, v dovoljenih količinah niso škodljivi.

PITNA VODA

Tudi pitna voda je lahko onesnažena z različnimi karcinogeni, od industrijskih onesnaževalcev do ostankov umetnih gnojil. Ni še znano, koliko ta onesnaženost prispeva k pojavljanju raka. V nekaterih poskusih na živalih se je za nevarnega izkazal MX (3-kloro-4-diklorometil-5-hidroksi-25H-furanon), stranski produkt kemičnih reakcij klora z organskimi snovmi, ki nastajajo v klorirani pitni vodi. Podatkov o morebitni nevarnosti kloriranja pitne vode za ljudi pa zaenkrat še ni.

PESTICIDI

Nekateri opozarjajo na nevarnost kopičenja pesticidov v zemlji, vodi in hrani. Zaenkrat nobenega od pesticidov ne uvrščajo med dokazane karcinogene, raziskave o njihovem vplivu na prebivalstvo nasploh niso zanesljive. Pri poklicno izpostavljenih so v nekaterih raziskavah ugotovili povezanost z raki mehkih tkiv, kostnega mozga in bezgavk.

KEMOPREVENTIVA RAKA

V petdesetih letih so znanstveniki začeli iskati kemične snovi, s katerimi bi zaustavili karcinogenezo na katerikoli od stopenj, preden se razvije invazijska bolezen, podobno kot npr. v preventivi bolezni srca in ožilja z zdravili znižujejo raven holesterola. Izraz "kemopreventiva" je začel sredi sedemdesetih let uporabljati Sporn. Od tedaj so raziskovalci odkrili več sto možnih kemopreventivnih snovi, bodisi v poskusih na živalih, v epidemioloških raziskavah ali pri zdravljenju. Več kot dvajset snovi trenutno preizkušajo na ljudeh. Te študije pa se razlikujejo od kliničnih preizkusov učinkovitosti zdravil proti že razvitemu raku, saj pri teh vsaj nekatere stranske učinke pričakujemo in jih sprejmemo, medtem ko morajo biti preventivna sredstva nenevarna in brez neprijetnih stranskih učinkov; jemati jih morajo namreč zdravi ljudje, in to kar dolgo.

Hrana je izvor nekaterih najbolj obetajočih kemopreventivnih snovi. Sadje in zelenjava sta zaščitna pred številnimi raki, vendar pa se je izolacija ključnih snovi izkazala za dokaj težavno. Kljub temu je raziskovalcem fitokemikalij uspelo odkriti več snovi, ki varujejo pred rakom v laboratorijskih preizkusih. Gre za vitamine, kot npr. A (in analoge), C, D (in analoge) in E ter druge snovi brez hranilne vrednosti, kot so indoli, izotiocianati, ditiolioni in organske žveplove spojine. V preventivi raka debelega črevesa preverjajo nesteroidna protivnetna zdravila, kalcij in oltipraz.

Narejenih je bilo že več raziskav, v katerih so preverjali učinkovitost posameznih vitaminov, mineralov ali njihovih kombinacij in drugih snovi v preventivi posameznih rakov. Državni ameriški onkološki inštitut (National Cancer Institute) je financiral dve raziskavi v kitajski pokrajini Linxian, kjer so preverjali učinkovitost kombinacije vitaminov v preventivi raka požiralnika in želodca. V eni je kombinacija beta-karotena, alfa-tokoferola in selena statistično pomembno zmanjšala splošno umrljivost, umrljivost za rakom in še zlasti za želodčnim rakom. Prav ta raziskava je pomemben mejnik v epidemiologiji, saj je pokazala, da je s kemopreventivo mogoče zmanjšati umrljivost za rakom. Vprašanje pa je, ali bi bili izsledki podobni v razvitem svetu, kjer imajo ljudje bistveno večjo količino vitaminov v krvi, saj jih z mešano prehrano dobijo več.

Veliko smo si obetali od obsežnega kliničnega poskusa na Finskem. Znano je, da kadilci, ki jedo veliko sadja in zelenjave, manj zbolevajo za pljučnim rakom, kot tisti kadilci, ki jedo tega premalo. Zato so želeli preizkusiti, ali lahko zaščito zagotovijo samo z nekaterimi vitamini. Skoraj 30.000 moškim srednjih let, ki so v povprečju kadili 35 let po 20 cigaret dnevno, so pet do osem let dajali vitamin A (beta-karoten) in/ali vitamin E (alfa-tokoferol). V nobeni skupini se umrljivost za pljučnim rakom ni zmanjšala. Možno je, da po tolikih letih kajenja nobeno sredstvo ne zmanjša nevarnosti raka, še verjetneje pa je, da za zaščito ni pomemben le eden od vitaminov, pač pa več in v naravnem razmerju, kot so v osnovnih živilih, torej v sadju in zelenjavi. Kot kažejo novejši raziskave, je pomembno skupno delovanje antioksidantnih vitaminov C, E in karotenoidov.

Na splošno je mogoče zaključiti, da za sedaj nobenega od kemopreventivnih sredstev, vitaminov ali mineralov še ni mogoče javnosti priporočiti za preprečevanje raka. Nasprotno, znanstveniki svarijo pred prekomernim uživanjem vitaminov in mineralov, ki ne more zamenjati zdrave prehrane in je lahko celo škodljivo.

ZAKLJUČEK

Pravilna, zdrava prehrana pomeni pravilen način prehranjevanja (tri do pet dnevni obrokov s pravilno energijsko razporeditvijo), pravilen način priprave hrane (toplotna obdelava in čim manj maščob) in njeno pravilno sestavo (razmerje med osnovnimi hranili: ogljikovimi hidrati, beljakovinami in maščobami). Priporočila za vse prebivalstvo morajo biti seveda taka, da ne varujejo le pred rakom, pač pa tudi pred drugimi kroničnimi boleznimi, predvsem srca in ožilja, ki so tudi sicer najusodnejše.

Številne organizacije, strokovna združenja in društva po svetu objavljajo priporočila v zvezi s prehrano, ki varuje pred rakom in drugimi kroničnimi boleznimi. Bistvo vseh priporočil je mogoče strniti v naslednjih nasvetih:

- Jejite predvsem hrano rastlinskega izvora: zelenjavo, sadje, stročnice in izdelke iz neoluščenih žit. Pojejte najmanj pet obrokov sadja in zelenjave dnevno.
- Jejite čim manj mastnih živil, predvsem živalskega izvora.
- Povečajte telesno dejavnost in pazite, da ne boste pretežki.
- Omejite pitje alkoholnih pijač - vina, piva in žganih pijač.

Strokovnjaki Svetovne zdravstvene organizacije priporočajo 400 g sadja in zelenjave dnevno. Sadja in zelenjave ni mogoče zamenjati z vitaminskimi tabletami. Nasprotno, znanstveniki svarijo pred prekomernim uživanjem vitaminov in mineralov, ki je lahko celo škodljivo. Ob večji količini sadja in zelenjave ljudje nehoti pojedjo manj mastnih živil in s tem zmanjšajo količino maščob in tako ob redni telesni dejavnosti izgubijo kak odvečni kilogram.

LITERATURA:

World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 1997: 1-670.

RAK ŠIROKEGA ČREVESA IN DANKE

Borut Štabuc

UVOD

Slovenija sodi v Evropi med dežele s srednje visokima zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom širokega črevesa in danke. V letu 1996 je bilo registriranih 897 novih primerov.

Rak širokega črevesa in danke sta skupaj drugi najpogostejši rak na svetu, pri moških takoj za pljučnim rakom, pri ženskah pa za rakom dojke. Med malignomi prebavlil je po incidenci in po umrljivosti v številnih državah na prvem mestu. Najvišjo incidenco so zabeležili v Severni Ameriki, v državah Evropske skupnosti in v Avstraliji. V ZDA predstavlja rak širokega črevesa in danke enega največjih zdravstvenih problemov, saj predstavlja 15% vseh rakov. Predvidevajo, da bo v letošnjem letu v ZDA zbolelo 131.000 ljudi, od katerih jih bo 57.000 zaradi raka tudi umrlo.

Število vseh zbolelih za rakom širokega črevesa in danke povsod narašča. Vdržavah z višjo incidenco se incidenca vsako leto poveča za 1,4%, v državah z nižjo incidenco pa narašča število novih primerov tega raka hitreje. V Sloveniji se je incidenca od leta 1950 do leta 1996 podvojila (od 20/100.000 pri obeh spolih na 49,6/100.000 pri moških in 41,2/100.000 pri ženskah). Po podatkih registra raka za Slovenijo je bilo 1996. leta 258 novih primerov raka širokega črevesa pri moških in 240 pri ženskah (incidenca 26,9 za moške in 23,5 za ženske), ter 218 novih primerov raka danke pri moških in 181 pri ženskah (incidenca 22,7 za moške in 17,7 za ženske).

Zbolevnost narašča s starostjo prebivalcev, saj je opazen strm dvig incidence po 45. letu starosti. Največ primerov raka širokega črevesa in danke pri moških je registriranih po 70. letu starosti, pri ženskah pa po 75. letu. Po podatkih za leta 1991-93 je tveganje, da zbolijo moški v Sloveniji do 75. leta starosti za rakom širokega črevesa 2,2%, za rakom danke pa 2,3%, za ženske pa je tveganje 1,3% za rak širokega črevesa in 1,3% za rak danke.

Prognoza bolezni je odvisna od stadija bolezni, radikalnosti kirurškega zdravljenja ter zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Povprečno 5-letno preživetje radikalno operiranih bolnikov je 50%. Zaradi zgodnjega odkrivanja in učinkovitega zdravljenja v zgodnjem stadiju v zadnjih letih v nekaterih deželah z visoko incidenco črevesnega raka opažajo upadanje umrljivosti za črevesnim rakom. Tako se umrljivost za rakom širokega črevesa in danke v ZDA vsako leto zniža za 1,8%.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Neposrednega vzroka za nastanek raka širokega črevesa in danke ne poznamo. Najpomembnejši dejavniki tveganja so: prehrana, adenomatozni polipi črevesne sluznice, črevesni polipozni sindromi, sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka, vnetne bolezni črevesa, hormonski, genetski dejavniki, kirurški posegi v trebuhu in zdravljenje drugih tumorjev v trebuhu z obsevanjem.

1. Prehrana: Tveganje zbolevanja za rakom širokega črevesa in danke poveča energetsko bogata prehrana, ki vsebuje več maščob in beljakovin. Zaščitno vlogo ima prehrana, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Zaradi boljše gibnosti črevesa in hitrejšega odvajanja blata taka hrana zmanjša nezaželene vplive kancerogenov, kot so fecapenteni, 3-ketosteroidi in heterociklični amini na črevesno sluznico. Vlaknine vežejo žolčne kisline, zaradi večje mase blata pa tudi skrajšajo čas prehajanja skozi črevo, zaradi česar je črevesna sluznica krajši čas izpostavljena delovanju žolčnih kislin. Kalcij v hrani se veže z žolčnimi kislinami v netopne soli in ima zato zaščitno vlogo pred nastankom črevesnega raka.

Raziskovalci nimajo enotnega mnenja o tem, kako škodljivo vpliva alkohol na pojavljanje črevesnega raka. Bolj ga povezujejo s kajenjem in z zmanjšano telesno aktivnostjo. Telesna aktivnost zmanjšuje tveganje zato, ker pospešuje peristaltiko, skrajša prehodni čas črevesne vsebine in poveča energetsko porabo.

2. Adenomatozni polipi: Pri večini bolnikov nastane kolorektalni rak iz posameznega (sporadičnega) adenomatoznega polipa črevesne sluznice. Polipe uvrščamo med prekanceroze. Tveganje za nastanek raka je odvisno od velikosti, števila in tipa polipa (tabela 1). Nekaj milimetrov veliki hiperplastični polipi so sicer najpogostejši, vendar iz njih redko nastane rak.

Tabela 1. Pogostnost pojavljanja adenomatoznih polipov in verjetnost nastanka raka glede na tip in velikost polipa

	Značilnosti polipov	Pogostnost (%)	Verjetnost za raka (%)
Tip polipa	adenomatozni	60 – 75	1 – 5
	viloglandularni	15 – 20	5 – 20
	viloadenom	10 – 15	30 – 70
Velikost polipa	1 cm	90	1
	1 - 2 cm		10
	>2 cm	10	30 – 50

- 3. Črevesni polipozni sindromi:** Dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi so vzrok za nastanek 10 do 20% rakov širokega črevesa in danke. Delimo jih v predmaligne, sem uvrščamo družinsko polipozo kolona, Gardnerjev sindrom in Turcotov sindrom, in v nemaligne polipoze, kamor uvrščamo juvenilno polipozo, Oldfieldov in Cronkhite-Canada sindrom.

Družinska polipoza širokega črevesa je redka avtosomno dominantna bolezen. Pri 25% bolnikov je družinska anamneza negativna. Polipi nastanejo v drugem desetletju življenja, po 30.letu starosti pa verjetnost nastanka raka strmo narašča. Običajno se pojavi črevesni rak pri vseh bolnikih najkasneje do 40.leta starosti. Za Gardnerjev sindrom so značilni številni adenomatozni polipi v širokem črevesu, benigni in maligni tumorji v ščitnici, nadledvičnicah in ozkem črevesu ter retroperitonealna fibroza po kirurških posegih. Za Turcotov sindrom so značilni polipoza širokega črevesa, glioblastom in meduloblastom.

- 4. Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Lynchev sindrom):** Je avtosomno dominantna bolezen in je po mnenju nekaterih avtorjev vzrok za nastanek od 6 do 25% črevesnega raka. Tudi tukaj nastane rak iz adenomatoznega polipa. Črevesni rak nastane v starosti 30 do 50 let, običajno v ascendentnem delu širokega črevesa. Pogosto se v širokem črevesu pojavi hkrati več tumorjev. Za sindrom je značilno, da družinski člani pogosteje zbolevajo za rakom širokega črevesa, rakom maternice, jajčnikov, želodca, kože in dojk.
- 5. Vnetne bolezni črevesa:** Ulcerozni kolitis poveča tveganje za zgodnji razvoj raka širokega črevesa za 8 do 30-krat, odvisno od razširjenosti in trajanja bolezni. Kronova bolezen in radiacijski kolitis tudi povečata tveganje za nastanek črevesnega raka.

KLINIČNI ZNAKI

Zgodnji simptomi raka širokega črevesa in danke so neznačilni, zato kljub boljšim možnostim za zgodnje odkrivanje pri večini bolnikov ugotovimo bolezen šele v napredovali fazi. Najpogostejši znaki bolezni so občasna bolečina v trebuhu, sprememba defekacijskega ritma, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje in splošno slabo počutje, ki nastanejo zaradi krvavitve iz tumorja, perforacije črevesa in delne ali popolne zapore izločanja črevesne vsebine. Krvavitev je običajno neopazna (okultna krvavitev), predvsem pri tumorjih v predelu ascendentnega širokega črevesa. Posledica take krvavitve je anemija zaradi pomankanja železa, ki je pri tovrstnih tumorjih običajno prvi znak, zaradi katerega pride bolnik k zdravniku. Pri večji krvavitvi je lahko blato pomešano s krvjo. Prisotnost temne krvi na blatu nam zbudi sum na divertikulitis. Če bolnik, zdravljen z zdravili proti strjevanju krvi in nesteroidnimi antirevmatiki, opazi kri na blatu, je velika verjetnost, da je vzrok krvavitve črevesni rak.

Delno ali popolno zaporo črevesne vsebine največkrat povzročijo tumorji v descendentnem in sigmoidnem delu širokega črevesa. Običajno bolnik navaja motnje v odvajanju blata kljub uporabi odvajal in navaja, da je blato tanjše in pomešano s sluzjo. Pojav hemeroidov in bolečih krčev pri odvajanju blata so pri starejšem bolniku lahko sumljivi znaki za rak v predelu sigmoidnega črevesa in danke. Zaradi akutne maligne zapore črevesne vsebine nastane ileus s tipično klinično sliko. V primeru, da je ileocekalna valvula okvarjena, so zaradi distenzije ozkega črevesa simptomi ileusa kasni in običajno nastanejo neopazno. Klinična slika pri akutni perforaciji (predrtju) je podobna apendicitisu, divertikulitisu. Zanj je značilna bolečina, defans, zvišana telesna temperatura in tipna rezistenca. Kronične perforacije nastanejo neopazno, če se napravi fistula v ozko črevo, drugi del širokega črevesa, v nožnico ali sečni mehur. Prvi znak take perforacije je lahko pneumatourija, ali pogostejše urinarne infekcije.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze lahko ugotovimo morebitne dejavnike tveganja. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomankanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v defekacijskem ritmu, in je opazil kri na blatu, moramo posumiti na črevesnega raka..

Pri kliničnem pregledu lahko zatipamo povečane dimeljske bezgavke, povečana jetra in tumor v področju širokega črevesa. Digitalno-rektalni pregled je poleg splošnega kliničnega pregleda obvezno sestavni del pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko ugotovimo 50% tumorjev širokega črevesa.

S hemotestom odkrivamo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Prikrto krvavitev odkrijemo le pri malem številu bolnikov z rakom, saj je krvavitev prisotna le pri 60% takih bolnikov. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test večkrat ponoviti. Bolniki morajo dva do tri dni pred izvedbo testa uživati hrano, ki vsebuje veliko stročnic, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka ni potrebna nadaljna diagnostika. Rezultati zadnjih kliničnih raziskav so pokazali, da je hemotest negativen pri 20 do 30% bolnikov z rakom širokega črevesa in danke in pri 80% bolnikov z adenomatoznimi polipi. Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljno endoskopsko diagnostiko.

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v kompletni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Včasih je prvi simptom anemija zaradi pomankanja železa, ki nastane zaradi okultne krvavitve. Običajno je mikrocitna in hipohromna, serumsko železo in feritin sta znižana, TIBC (celotna sposobnost vezave železa) pa zvišana.

Spremembe v biokemičnih izvidih so običajno posledica razširjene bolezni: Povišana LDH pri zasevkih v pljučih in jetrih, povišane aminotransferaze, alkalna fosfataza in gama GT pri zasevkih v jetrih. Med tumorskimi označevalci se je edino karcinoembrionični antigen (CEA) pokazal kot klinično sprejemljiv, vendar je povišan le pri 60% bolnikov z rakom širokega črevesa in danke. Zaradi premajhne občutljivosti ga ne smemo uporabljati v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov.

Endoskopija širokega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoskopija, koloskopija) je najpomembnejša diagnostična metoda v odkrivanju raka širokega črevesa in danke. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in odvzem biopsij ter polipov za histološko preiskavo. S pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti.

Zadnja leta se rektoskopija z rigidnim rektoskopom opušča. Zamenjuje jo sigmoskopija s fiberoptičnim proktosigmoidoskopom, s katerim lahko pregledamo do 60 cm širokega črevesa. Z njo lahko odkrijemo 2/3 vseh rakov širokega črevesa in danke. Pri bolnikih, kjer smo s sigmoidoskopijo odkrili in odstranili adenomatozni polip, je nujno treba napraviti totalno koloskopijo, saj so taki sporadični polipi pogosto znani raka v ascendentnem delu širokega črevesa.

Totalna koloskopija je najzanesljivejša preiskovalna metoda, ki z največjo verjetnostjo potrdi ali izključi prisotnost tumorja. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je pri 5 do 10% koloskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat.

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

Zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov, in ker ne omogoča histološke potrditve bolezni, v diagnostiki raka dvojno kontrastno irigografijo le redko uporabljamo. Negativen rezultat ne izključi raka širokega črevesa, pri pozitivnem rezultatu pa je, zaradi histološke potrditve raka, potrebna koloskopija z biopsijami. Kontraindikacije za irigografijo so vnetne črevesne bolezni, sum na perforacijo in ileus.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu, zasevke po peritoneju, retroperitonealnih bezgavkah in jetrih. Čeprav nam lahko pokaže zadebeljeno črevesno steno, kar posredno vzbudi sum za črevesni rak, je v diagnostiki črevesnega raka ne uporabljamo. V zadnjem času pri odkrivanju črevesnega raka uporabljamo tudi virtualno kolonoskopijo. To je dvo ali tri dimenzionalna računalniška tomografija ali magnetna resonanca, ki skupaj s kolonografijo omogoča natančno lokalizacijo tumorja v črevesu.

PRESEJANJE

S presejanjem želimo odkriti prekanceroze in zgodnje oblike raka. Na ta način lahko pomembno zmanjšamo umrljivost zaradi črevesnega raka. V presejanju najpogosteje uporabljamo teste za odkrivanje okultne krvavitve v blatu. Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti deset ali več miligramov hemoglobina na gram blata, kar je približno petkrat več od povprečne fiziološke izgube krvi. Številne prospektivne klinične raziskave, v katere je bilo vključenih več 10.000 ljudi s povprečnim tveganjem, so pokazale, da se z uporabo testov za odkrivanje okultne krvavitve v blatu pomembno zniža obolenje in umrljivost zaradi črevesnega raka. Rezultati treh pomembnejših raziskav so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Rezultati treh kliničnih raziskav zgodnjega odkrivanja črevesnega raka s pomočjo testov za odkrivanje okultne krvavitve v blatu.

	Minnesota ¹ 1975-1992	Velika Britanija ² 1981-1995	Danska ³ 1985-1995
Število preiskovancev	46.551	152.850	140.000
Število pozitivnih (%)	2-10	2	1
Občutljivost (%)	81-92	67	51
Število koloskopij (%)	28-38	4	4
Napovedna vrednost za črevesni rak (%)	2-6	10-15	8-18
Znižanje umrljivosti (%)	33	15	18

Do sedaj se je pri odkrivanju okultne krvavitve v blatu najpogosteje uporabljal Gvajak hemotest. Zaradi premajhne občutljivosti (80%) in specifičnosti (35%) se v zadnjem času za ugotavljanje okultne krvavitve v blatu uporabljajo novejši imunokemični testi kot so HemeSelect, Beckman Colter, Palo Alto, CA. Rezultati novejših kliničnih raziskav so pokazali, da je občutljivost imunokemičnih testov za črevesni rak 97%, za adenome večje od 1 cm pa 76%. Ocenjujejo, da je specifičnost teh testov 98%, zaradi česar bolnikom pred izvedbo testa ni potrebno predpisovati diete brez beljakovin.

V nekaterih državah uporabljajo za presejanje sigmoidoskopijo, irigografijo z dvojnimi kontrastom, koloskopijo in tri dimenzionalno kompjutersko tomografsko kolonografijo. V dveh manjših kliničnih raziskavah (Kaiser Permanente Group, Marshfield Community Group), kjer so za presejanje uporabljali sigmoidoskopijo, so ugotovili 60 % zmanjšanje umrljivosti zaradi raka danke in sigmoidnega črevesa. V ZDA in v Veliki Britaniji so 1993 leta pričeli z dvema prospektivnima raziskavama zgodnjega odkrivanja raka s pomočjo sigmoidoskopije. Do sedaj je v raziskavo vključenih blizu 200.000 bolnikov, rezultati presejanja pa bodo znani po letu 2000. Ameriško kancerološko združenje je leta 1997 izdalo priporočila za zgodnje odkrivanje črevesnega raka.

Pri ljudeh, starejših od 50 let, ki nimajo rizičnih dejavnikov za nastanek raka, priporočajo, da vsaj enkrat letno naredijo hemotest in vsakih 5 let sigmoidoskopijo. Pri ljudeh z večjim tveganjem za nastanek raka priporočajo redne koloskopske kontrole.

Skupina strokovnjakov - zdravnikov iz Onkološkega inštituta, Gastroenterološke interne klinike in Gastroenterološke kirurške klinike Kliničnega centra je 1997. leta objavila priporočila za preventivne preglede pri ljudeh, pri katerih obstaja velika možnost, da bodo zboleli za rakom širokega črevesa in danke.

Družinska adenomatozna polipoza kolona: Prvo koloskopijo bi morali opraviti pri otrocih staršev z družinsko adenomatozno polipozo pri 15 letih, od tedaj dalje pa 1-krat letno. Adenome je treba odstraniti z endoskopsko elektroresekcijo. Pri displaziji III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se običajno napravi totalna kolektomija z ileorektoanastomozo ali ileostomo.

Bolniki s posameznimi adenomatoznimi polipi: Če so adenomatozni polipi manjši od 2 cm v premeru in je stopnja displazije nizka (I-II), napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če ne odkrijemo novih polipov, naredimo naslednjo koloskopijo na vsakih 4 do 5 let.

Če so polipi večji od 2 cm v premeru in so histološko adenomi z visoko stopnjo displazije (III) ali vilozni adenomi, napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, kasneje pa jo ponovimo na vsaki 2 do 3 leta. Če ob drugi kontrolni koloskopiji ne odkrijemo novih polipov, podvojimo kontrolni čas (v prvi skupini na 8 do 10 let, v drugi na 4 do 6 let). Po 75. letu starosti naredimo le kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če takrat ne odkrijemo novih polipov, kontrolne koloskopije niso več potrebne.

Kronične vnetne bolezni črevesa: Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom napravimo prvo koloskopijo po 8 do 10 letih bolezni, nato pa vsaki 2 leti. Po 20 letih bolezni je koloskopija potrebna vsako leto. Pogostnost koloskopskih pregledov in indikacijo za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Koloskopijo napravimo v obdobju mirovanja bolezni.

Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka: Prvo koloskopijo napravimo pri 25. letih starosti oziroma pri pet let mlajši starosti od starosti zboljenja najmlajšega člana v družini. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je treba koloskopsko kontrolo opraviti vsako leto.

Potomci staršev, ki so imeli črevesnega raka: V obdobju med 35. in 40. letom moramo napraviti hemotest, digitalno rektalni pregled in sigmoidoskopijo ali koloskopijo. Preiskave ponavljamo vsake 3 do 5 let. Če sta imela rak širokega črevesa in danke oba starša, postopamo kot pri sindromu družinskega nepolipoznega raka.

UICC TNM KLASIFIKACIJA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Rak širokega črevesa in danke običajno raste infiltrativno, zaseva limfogeno v bezgavke in hematogeno v druge organe, najpogosteje v jetra. Ko rak preraste steno črevesa, pride do peritonealnega razsoja. Za izbiro primernega načina zdravljenja in ugotavljanje prognoze bolezni, je potrebna enotna klasifikacija bolezni. Danes največ uporabljamo UICC TNF klasifikacijo s katero opredelimo globino vraščanja tumorja, zasevke v regionalnih bezgavkah in oddaljene zasevke. S pomočjo TNF klasifikacije lahko črevesnega raka razvrstimo v 4 stadije (tabela 3).

Tabela 3. Stadiji črevesnega raka po UICC TNF klasifikaciji

Stadij	T(tumor)	N(bezgavke)	M(zasevki)	Dukes
Stadij 0	Tis	N0	M0	Dukes A
Stadij I	T1,T2	N0	M0	Dukes A
Stadij II	T3,T4	N0	M0	Dukes B
Stadij III	vsak T	N1,N2	M0	Dukes C
Stadij IV	vsak T	vsak N	M1	Dukes D

Pri prognozi je pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na ostanek tumorja po operaciji in opredeli radikalnost operacije; R0 ni ostanka tumorja, R1 mikroskopski ostanek, R2 makroskopsko viden ostanek.

ZDRAVLJENJE

1. Kirurško zdravljenje

Vrsta operacije je odvisna od lokalizacije tumorja v črevesu in od TNM stadija. Radikalna operacija (R0) je edini način zdravljenja, ki nudi bolniku možnost ozdravitve. Omejene resekcije so indicirane samo v primerih paliacije, kadar je bolnik v slabem splošnem stanju in z rakom v napredovalem stadiju, ki neposredno ogroža življenje (ileus, perforacija).

Standardna radikalna resekcija predstavlja monoblok resekcijo ustreznega dela črevesa z zadostnim varnostnim robom z vsem pripadajočim mezenterijem in bezgavkami ter prekinitvijo pripadajočih žil na odcepiščih. Razširjena radikalna resekcija zajema praviloma še obe sosednji drenažni področji.

Desna hemikolektomija in razširjena desna hemikolektomija je operativni poseg za raka cekuma, ascendentnega kolona in hepaticne fleksure. Leva hemikolektomija je operativni poseg za raka lienalne fleksure, descendentnega kolona in proksimalnega dela sigme. Resekcija sigme je operativni poseg za raka sigme. Pri raku zgornje tretjine danke izvedemo sprednjo (anteriorno) resekcijo, pri raku srednje tretjine nizko sprednjo resekcijo, izjemoma ekscizijo danke, pri raku spodnje tretjine pa ekscizijo (amputacijo) danke.

Pri majhnih tumorjih spodnje tretjine danke, brez zasevkov v regionalnih bezgavkah, lahko izvedemo tudi transanalno ekscizijo.

Petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom je glede na stadij bolezni med 30 in 90%. Pri bolnikih s stadijem I je petletno preživetje 90%, s stadijem II 60 do 80%, s stadijem III 30 do 60%, s stadijem IV pa 5% (1,2). Z boljšo predoperativno diagnostiko in izboljšanjem kirurških tehnik ter zaradi vse bolj učinkovitega pooperativnega zdravljenja z obsevanjem, citostatiki in modifikatorji biološkega odziva se je doba preživetja v zadnjih letih podaljšala. V Sloveniji se je v obdobju od 1963. do 1990. leta odstotek petletnega preživetja bolnikov s črevesnim rakom postopoma večal. V obdobju od 1988. do 1990. leta je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z rakom širokega črevesa 35% (moški 36,2%, ženske 34,4%), bolnikov z rakom danke pa 32% (moški 30,7%, ženske 33%).

2. Adjuvantna (pooperativna) kemoterapija bolnikov z rakom širokega črevesa

Pred osmimi leti so prospektivne klinične raziskave NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in INTERGROUP skupine pri skupno 401 in 1247 bolnikih s stadijem II. in III pokazale, da kombinirano zdravljenje s 5-FU in levamisolom statistično značilno izboljša 5-letno preživetje, in 5-letno preživetje brez znakov bolezni pri bolnikih z rakom širokega črevesa v stadiju III (tabela 4).

Adjuvantno zdravljenje je izboljšalo 5-letno preživetje bolnikov s III. stadijem bolezni za 15 do 17%. Odstotek ponovitev bolezni se je zmanjšal za 40% in smrtnost zaradi raka za 30%. Preživetje bolnikov s stadijem II je po adjuvantnem zdravljenju statistično neznačilno daljše.

Novije prospektivne raziskave so pokazale, da levamisol ne izboljša učinkovitosti 5-FU in da je preživetje odvisno od velikosti odmerka 5-FU (tabela 5). Ker večji citotoksični učinek 5-FU dosežemo z folno kislino (levkovorinom), je kombinirano zdravljenje s 5-FU in folno kislino standardni način pooperativnega zdravljenja bolnikov s III. stadijem. Pri bolnikih s stadijem II se danes priporoča pooperativna kemoterapija, vendar le v okvirih kliničnih raziskav, saj še ni dokazano, da adjuvantna kemoterapija pomembno izboljša preživetje tovrstnih bolnikov.

Danes je v Sloveniji standardno pooperativno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa s stadijem III 6 mesečno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom. Levkovorin dajemo intravensko pol ure pred 5-FU v odmerku 20 mg/m² telesne površine, 5-FU pa v odmerku 450 mg/m² telesne površine intravensko. Zdravljenje traja pet dni zapored vsake štiri tedne. Ker je ob tovrstnem zdravljenju malo neželenih učinkov, je zdravljenje ambulantno. Najpogostejši neželeni učinki, ki jih opažamo pri manj kot 10% bolnikov so: stomatitis, slabost, driska in blaga levkopenija. So kratkotrajni in prehodni in bistveno ne zmanjšajo kakovosti življenja bolnikov.

Tabela 4. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa v II. in III. stadiju s 5-fluorouracilom in levamisolom.

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
NCCTG in Mayo klinika	kontrola	135	45	55	p<0,05 (samo stadij III)
	levamisol	130	59	60	
	5-FU	136	59	62	
	levamisol				
Intergroup B-2	kontrola	159	77	91	p>0,05
	5-FU	159	84	85	
	levamisol				
Intergroup C	kontrola	315	47	55	p=0,006
	levamisol	310	53	64	
	5-FU	304	66	71	
	levamisol				

NCCTG = North Central Cancer treatment Group, Intergroup = NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group).

V Sloveniji smo leta 1992 pričeli z dopolnilno kemoterapijo v okvirih prospektivne, multicentrične klinične raziskave, v kateri so sodelovali zdravniki vseh slovenskih bolnišnic. Ker je prognoza bolnikov s črevesnim rakom odvisna predvsem od stadija bolezni in kvalitete operacije, smo pred pričetkom raziskave standardizirali operativno zdravljenje in patologovo poročilo o stadiju bolezni.

Bolnike s stadijem II smo naključno razvrstili v dve skupini: med tiste z dopolnilno kemoterapijo s 5-fluorouracilom, levamisolom in levkovorinom in tiste, ki dopolnilne kemoterapije niso prejeli. Bolnike s stadijem III pa smo naključno razvrstili v skupino, ki je prejela dopolnilno kemoterapijo s 5-fluorouracilom in levamisolom in v skupino, ki je ob istih učinkovinah prejela še levkovorin.

V raziskavo smo v petih letih vključili 576 bolnikov. Maja letos smo ovrednotili rezultate zdravljenja pri 186 bolnikih s stadijem II in pri 189 bolnikih s stadijem III, ki so zaključili zdravljenje pred več kot 3 leti.

Tabela 5. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa, z II. in III. stadijem, s 5-fluorouracilom in levamisolom ali s 5-fluorouracilom in leukovorinom.

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)	Preživetje (%)	p vrednost
INTER-GROUP	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	37 53	71 55	<0,05
INTER-GROUP	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	39 56	60 47	<0,05
NSABP	1041	5-FU-FA MOF	25 33	84 77	<0,05
IMPCAT	1493	5-FU-FA kontrolna skupina	22 30	83 78	<0,05
NCCTG	309	5-FU-FA kontrolna skupina	23 36	75* 71	<0,05
Francini	118	5-FU-FA kontrolna skupina	33 59	69 43	<0,05

INTERGROUP = NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group), NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, IMPACT = International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials, MOF = metilCCNU, vinkristin, 5-fluorouracil, 5-FU-FA = 5-fluorouracil, leukovorin (folna kislina), * -statistično neznačilno.

Relativno 5-letno preživetje bolnikov s stadijem II, ki so prejeli dopolnilno kemoterapijo, je bilo 90%, bolnikov brez dopolnilnega zdravljenja pa 78%. Razlike so statistično značilne. Pri bolnikih s stadijem III, zdravljenimi s 5-fluorouracilom in levamisolom, je bilo relativno petletno preživetje 50%, v skupini bolnikov, zdravljenimi s 5-fluorouracilom, levamisolom in levkovorinom, pa 58%. Razlike niso statistično značilne.

Med zdravljenjem smo ugotovili blage neželene učinke le pri 10% bolnikov. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje prekinjeno ali odloženo samo pri 6% bolnikov.

Glede na predhodne rezultate raziskave menimo, da dopolnilna kemoterapija ob majhnem odstotku neželenih učinkov podaljša preživetje bolnikov z operabilnim rakom širokega črevesa in da levkovorin morda izboljša rezultate dopolnilne kemoterapije.

3. Kombinirano adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanje pri bolnikih z rakom danke

Predoperativno ali pooperativno obsevanje zmanjša število lokoregionalnih ponovitev bolezni, ne podaljša pa preživetja bolnikov z operabilnim rakom danke s stadijem II in III. Dosedaj je le ena klinična raziskava pokazala,

da adjuvantna kemoterapija pomembno podaljša preživetje bolnikov z rakom danke s stadijem II in III. Pri bolnikih, zdravljenimi s kemoterapijo (5-FU, MeCCNU, vincristin), je bilo 5-letno preživetje 53 % in 5-letno preživetje brez znamenj bolezni 42%, v kontrolni skupini bolnikov, zdravljenimi kirurško in z obsevanjem 43%, brez obsevanja pa 30%. Število lokalnih recidivov je bilo pri bolnikih z adjuvantno kemoterapijo večje kot pri pooperativno obsevanih bolnikih. Novejše raziskave so pokazale, da kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo zmanjša število lokalnih ponovitev bolezni in podaljša preživetje (tabela 6).

Kljub temu, da zmanjšanje števila lokalnih ponovitev bolezni in podaljšanje preživetja ni dramatično, je leta 1990 NIH (National Institute of Health) v ZDA pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo pri bolnikih z rakom danke s stadijem II in III priporočil kot standardno zdravljenje.

Preoperativno obsevanje je krajše, ima manj neželenih učinkov in je učinkovitejše kot pooperativno obsevanje. S predoperativnim obsevanjem se velikost tumorja zmanjša. Pri 10 do 15% bolnikov z operabilnim rakom danke so po obsevanju ugotovili histološko ozdravitev. Zaradi zmanjšanja tumorja oz. zaradi znižanja stadija bolezni so po obsevanju mogoče manj mutilantne radikalne resekcije. V zadnjem času predoperativno obsevanje kombiniramo s kemoterapijo s 5-FU in levkovorinom.

Danes je v Sloveniji standardni način zdravljenja bolnikov z operabilnim rakom danke s stadijem II in III pooperativno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v enakih odmerkih kot pri bolnikih z rakom širokega črevesa in s predoperativnim ali pooperativnim obsevanjem. Obsevanje je v enem ali v dveh delih. Obsevanja so planirana s 4 polji, dnevna doza je 1,8 Gy, celokupna tumorska doza (TD) je 41 do 54 Gy.

Tabela 6. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke s stadijem II in III s pooperativnim obsevanjem in kemoterapijo.

Raziskava	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)		5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p
		lokalna	sistemska			
GITSG	krg	24	34	45	28	0,05
	krg, 5-FU-MeCCNU	27	27	54	44	
	krg in RT	20	30	52	44	
	krg, RT, 5-FU-Me-CCNU	11	26	67	58	
NCCTG	krg in RT	25	46	38	38	0.02
	krg, RT, 5-FU- Me-CCNU	13,5	29	58	53	

GITSG = Gastrointestinal tumor Study Group, NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, KRG = kirurško zdravljenje, RT = obsevanje, 5-FU-MeCCNU = kemoterapija s 5 fluorouracilom in semustinom.

4. Regionalno adjuvantno zdravljenje

Z regionalnim adjuvantnim zdravljenjem neposredno po radikalnem kirurškem posegu želimo preprečiti lokalno ponovitev bolezni in nastanek jetrnih zasevkov. Medtem ko intraperitonealna kemoterapija ali intraperitonealno zdravljenje z izotopi in obsevanje celega trebuha neposredno po operaciji bistveno ne podaljšajo preživetja in ne zmanjšajo deleža lokalnih ponovitev bolezni ter jetrnih zasevkov, je intraportalna kemoterapija učinkovit način zdravljenja. Novejše prospektivne klinične raziskave so pokazale, da je nekajdnevno intraportalno zdravljenje s citostatiki neposredno po operaciji raka širokega črevesa in danke manj učinkovito od intravenske adjuvantne kemoterapije. Zato se tovrstno zdravljenje izvaja le pri posameznih bolnikih v okvirih kliničnih raziskav.

5. Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, jetra, pljuča, kosti, jajčnike in možgane. Metastaze ugotovimo pri 13% bolnikov s I stadijem, pri 34% bolnikov z II stadijem in pri 61% bolnikov s III stadijem. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotovimo pri 50% bolnikov, samo v visceralnih organih pri 25%, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50% bolnikov z metastatskim rakom. Zasevki v jetrih so neposredni vzrok smrti 25% bolnikov, lokalni recidiv pa pri 15 do 25% bolnikov z rakom danke. Radikalno kirurško zdravljenje, ki edino bistveno podaljša preživetje, je mogoče le pri 6% bolnikov.

Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom je 6 do 8 mesecev. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje največkrat ni učinkovito in bistveno ne podaljša preživetja. Daljša, tudi več letna preživetja so mogoča le po radikalnem kirurškem zdravljenju solitarnih zasevkov.

Metastatski črevesni rak je neozdravljiva bolezen, zato je onkološko zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo paliativni način zdravljenja. Za sedaj še ne poznamo vseh prognostičnih dejavnikov, ki bi nam pomagali pri odločitvi za onkološko zdravljenje. Najpomembnejši prognostični dejavnik je splošno stanje zmogljivosti bolnika. V nekaterih retrospektivnih raziskavah so ugotovili, da so slabi prognostični dejavniki za zdravljenje še večje število zasevkov, umestitev zasevkov v visceralnih organih, povišana LDH in AF, levkocitoza in anemija.

Kljub majhnemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje je 5-FU še vedno osrednji citostatik pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. Med zdravljenjem s 5-FU se metastaze zmanjšajo za polovico ali izginejo le pri 11% do 19% bolnikov. Srednje preživetje bolnikov je med 9 in 11 meseci. Zdravljenje s 5-FU je bolj učinkovito, če povečamo odmerke učinkovine, in če ga dajemo v dolgotrajnih, neprekinjenih infuzijah. Po tovrstnem zdravljenju ugotavljajo višji odstotek objektivnih odgovorov (18 - 27%), preživetje pa ni bistveno podaljšano.

Po kombiniranem zdravljenju s 5-FU in drugimi učinkovinami, kot so mitomicin-C, cisplatin, doksorubicin, vinkristin, semustin, interferon in PALA, ugotavljajo še en do dvakrat višji odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je enako preživetju bolnikov, zdravljenih s 5-FU. Ker tovrstno zdravljenje ne izboljša preživetja, poslabša pa kakovost življenja bolnikov, ga kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje ne priporočamo. Novejše klinične raziskave kažejo, da je zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom mogoče izboljšati, z dajanjem visokih odmerkov citostatikov ali z uporabo novih učinkovin, kot so CPT-11 (inhibitor encima topoizomeraze I), oksaliplatin in s specifičnimi monoklonskimi protitelesi.

SLEDENJE

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, jetra, pljuča, plevro, kosti in jajčnike. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotovimo pri 50% bolnikov, samo v visceralnih organih pri 25% bolnikov, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50% bolnikov z metastatskim rakom. Pri raku danke ugotovimo lokalno ponovitev bolezni pri 10 do 25% bolnikov. Odstotek lokalnih ponovitev je odvisen od stadija, operaterja in pred ali pooperativnega zdravljenja.

Najpomembnejši napovednik ponovitve bolezni je njen stadij. Rak se ponovi pri 20 do 40% bolnikov s stadijem I, pri 40 do 60% bolnikov s stadijem II in pri 80% bolnikov s stadijem III. Običajno ugotovimo obnovo bolezni v obdobju treh let po radikalni operaciji. Po petih letih se bolezen ponovi pri manj kot 5% bolnikov.

Mnenja o stalnem nadzoru bolnikov z rakom širokega črevesa in danke po radikalni operaciji in pooperativnem zdravljenju s kemoterapevtiki in obsevanjem so si še pred nekaj leti nasprotovala. Danes pa vemo, da je zaradi možnosti nastanka metahronnega črevesnega raka in drugih rakov ter zaradi razmeroma učinkovitega zdravljenja solitarnih zasevkov v pljučih, jetrih, jajčnikih potreben nadzor nad radikalno zdravljenimi bolniki. Skrben nadzor je potreben zaradi pravočasnega odkrivanja ponovitve bolezni in zaradi nadaljnjega zdravljenja, simptomatskega zdravljenja in vzdrževanja kakovosti življenja bolnikov in sistematičnega beleženja rezultatov zdravljenja ter trajanja preživetja.

Klinični znaki so še vedno najboljši pokazatelj ponovitve bolezni. Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom lahko posumimo na ponovitev bolezni in umestitev zasevkov. Simptomi, kot so neznačilne bolečine v trebuhu, tenezmi, anoreksija, hujšanje, povišana telesna temperatura v popoldanskem času, kašelj, zlatenica, motnje v defekacijskem ritmu, bolečine v kosteh, ki so se pojavile več mesecev po operaciji, so znamenja, da se je bolezen ponovila. Pri asimptomatskih bolnikih so nam pri odkrivanju ponovitve bolezni v pomoč laboratorijske preiskave (KKS, kreatinin, sečnina, alkalna fosfataza, gama GT, aminotransferaze, laktat dehidrogenaza in karcinoembrionalni antigen (CEA)).

Plazemska koncentracija CEA ima med laboratorijskimi preiskavami osrednjo vlogo. Če je pri asimptomatskem bolniku CEA višji od 10 ng/ml, in se ob ponovnem pregledu poveča, je skoraj gotovo, da se je bolezen ponovila. Z dodatnimi preiskavami (Rtg pljuč, UZ trebuha, CT spodnjega dela trebuha pri bolnikih z rakom danke, endoskopije) ugotovimo mesto ponovitve bolezni. Pri 40% bolnikov se pri ponovitvi bolezni CEA ne poviša. Zato so tudi pri asimptomatskem bolniku potrebne občasne endoskopske, rentgenske in ultrazvočne preiskave.

Prvi dve leti po operaciji so kontrolni pregledi bolnikov vsake 3 mesece, nato vsakih 6 mesecev, po petih letih pa enkrat letno. Ob vsakem pregledu napravimo natančno anamnezo in klinični pregled. Digitalno-rektalni pregled in pregled dojke je obvezen del kliničnega pregleda. Pri bolnikih z anus pretrom moramo vedno preiskusiti prehodnost anus pretra za prst, da pravočasno odkrijemo morebitne stenoze. Odvzamemo kri za KKS, alkalno fosfatazo, gama GT in CEA. Vsakih 6 mesecev napravimo UZ trebuha in hemotest, enkrat letno rentgenski pregled pljuč in ginekološki pregled pri ženskah. Pri bolnikih, ki pred operacijo niso imeli totalne koloskopije, napravimo prvo kontrolno totalno koloskopijo 6 do 12 mesecev po operaciji. Če je koloskopski izvid normalen, ponovimo koloskopijo vsakih 24 do 36 mesecev. Pri bolnikih z adenomatoznim polipom oz. po elektroresekciji polipa, moramo koloskopijo ponoviti vsakih 12 mesecev. Pri bolnikih z rakom danke moramo vsakih 12 mesecev napraviti rektoskopijo, po možnosti z endoluminalnim ultrazvokom. Po abdominoperinealni amputaciji danke napravimo CT spodnjega dela trebuha vsakih 12-24 mesecev. Kontrolne preglede bolnikov opravljajo kirurg (operater) in/ali onkolog, s sodelovanjem zdravnika splošne medicine.

REHABILITACIJA, OCENA INVALIDNOSTI IN DELOVNE ZMOŽNOSTI

Za resecirane bolnike je priporočljiva rehabilitacija v zdravilišču. Zdravljeni bolniki so po 6-8 mesecih sposobni za delo, ki ne zahteva večjega fizičnega napora. Pri oceni invalidnosti in delovne zmožnosti moramo upoštevati: ali je zdravljenje končano, neželene učinke na drugih organih, ki so lahko posledica tako osnovne bolezni kot tudi zdravljenja, stanje prehranjenosti, stabilnost zdravstvenega stanja oziroma ponovitev bolezni in vpliv dela ter okolja na zdravje oziroma bolezen. Na trajno zmanjšanje delovne zmožnosti vplivajo stanja, ki povzročajo težave pri hranjenju, motnje v odvajanju (stanja po obsežnih resekcijah črevesa, anus preter) ter vsa stanja, ki privedejo do podhranjenosti in izčrpanosti organizma. Bolniki z rakom širokega črevesa in danke niso zmožni za težka fizična dela oz. za dela, kjer prihaja do povečanega intraabdominalnega tlaka, za dela v neugodnih klimatskih pogojih, za dela, kjer so izpostavljeni škodljivim vplivom okolja (svinec, živo srebro, baker, cink, hlapi žveplovodika, dušikove, žveplene in očetne kisline), za dela na mestih, kjer ni možnosti redne prehrane in možnosti osebne higijene. Poleg telesne prizadetosti, funkcionalnih disfunkcij in psihičnega stanja zavarovanca

mora ocena temeljiti na dobrem poznavanju dela in delovnih pogojev. Izvedenci na osnovi tega ugotavljajo, ali je zavarovanec popolnoma nezmožen za pridobitno delo, ali pa je njegova delovna zmožnost spremenjena oziroma zmanjšana.

LITERATURA

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
2. Repše S: Kirurgija širokega črevesa in danke. Ljubljana, 1996.
3. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M: Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ur. Repše S. Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije. Ljubljana, 1997.
4. Štabuc B. Diagnostični algoritmi raka debelega črevesa in danke. 9 Onkološki vikend 1996:58-65.
5. Štabuc B. Kemoterapija raka širokega črevesa in danke. 11. Onkološki vikend 1997:107-116.
6. Incidenca raka v Sloveniji 1996. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1999.
7. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990; 264: 1444-50.
8. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin- modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer and bowel project protocol C-03. J Clin Oncol 1993;1;1979-87.
9. Francini G, Petrioli R. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Gastroenterology 1994: 106; 899-906.
10. Marsoni S. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer-International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT) investigators. Lancet 1995: 345;939-44.
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med 1995:122;321-6.
12. Fisher B, Wolmark N, Wickerham DL , et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP R-01. J Natl Cancer Inst 1988;80;21-9.
13. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. Annals of Oncology 1994; 5 (Suppl.3): 105-13.
14. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med. 1986; 315: 1294-8.
15. Krook J, Moertel CG, Gunderson LL et al. Surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. N Engl J Med. 1991; 324: 709-15.
16. Taylor I, Machin D, Mullee M, et al. A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 1985;72;359-63.
17. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal -vein fluorouracil hepatic infusion:

Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. Comment in: *J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.

18. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA Eds. *Cancer: Principles & practice of oncology*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-977.
19. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Rectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 978-1005.
20. Hilgenfeld RU, Streit M, Thiel E, et al. Current treatment modalities in advanced colorectal carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag. Berlin, Heilderberg 1996: 142;333-80.
21. Allison J, Feldman R, Tekawa I. Hemocoult screening in detecting colorectal neoplasm. *Ann Intern Med* 1990;112; 328-33.
22. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993: 341; 736-40.
23. Levine B. Screening for colorectal cancer: Current Approaches. Educational Book. American Society of Clinical Oncology, Atlanta 1999:185-188.

RAK PROSTATE

Ciril Oblak

UVOD

Rak prostate je bolezen starih, zato ne preseneča, da njegova pogostost po svetu raste, še posebej v razvitejših deželah, kjer narašča tudi število starejših moških. Bolezen je nepredvidljiva. Če jo odkrijemo dovolj zgodaj, je ozdravljiva.

INCIDENCA

Pri moških, ki so starejši kot 64 let, je rak prostate po pogostosti na drugem mestu, njegov delež je 13%. V letih 1983-87 je bila incidenčna mera v Sloveniji 22,7/100 000 moških. Odstotek incidentnega raka, ki so ga odkrili pri obdukciji, je bil v obdobju 1989-91 4,4%. Incidenca narašča hitreje kot pri kateremkoli drugem raku. V Sloveniji zadnja leta odkrijemo vsako leto več kot 200 novih primerov raka prostate.

EPIDEMIOLOGIJA

Glede na dosedaj opravljene raziskave lahko ocenjujemo, da na razvoj raka prostate vplivajo predvsem zunanji dejavniki, ki pa so žal le slabo poznani. Čeprav je hormonsko odvisen rak, še niso uspeli dokazati nobene primarne hormonske motnje, ki bi lahko vplivala na njegov razvoj. Znano je, da bolj zbolevajo črnci, predvsem tisti, ki živijo v Severni Ameriki, manj pa rumene rase, predvsem Japonci. Več raka se pojavi med sorodniki. Brat bolnika z rakom prostate ima približno trikrat večje tveganje kot enako star drugi moški. Pogosteje zbolevajo tudi moški, katerih sestre imajo raka na dojkah. Te ugotovitve kažejo na genetsko dispozicijo za razvoj raka prostate.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Med dejavniki tveganja največji pomen pripisujejo načinu prehrane. Zvečanje tveganja najverjetneje povzročajo nasičene živalske maščobe, za razliko od drugih rakov naj bi imeli negativen učinek tudi karotenoidi in retinoidi. Večje tveganje za bolezen je pri moških z večjo telesno maso, verjetno tudi zaradi večjega vnosa karotenov in retinoidov in nasičenih živalskih maščob.

ZGODNJI SIMPTOMI

Rak prostate praviloma ne povzroča zgodnjih simptomov. Večinoma, več kot v 75 % se pojavi v periferni coni prostate, zato povzroča dizurične težave pozno.

Značilno je, da se lahko retenca urina pojavi nenadoma, ne da bi bolniki prej imeli pomembne dizurične težave. Pogosto je lahko prvi simptom bolečina v kosteh zaradi metastaz ali ledvična insuficienca zaradi preraščanja vratu mehurja in infiltracije ostijev. Hematurija je manj pogosta kot pri benigni hiperplaziji prostate.

DIAGNOSTIKA

Osnovni diagnostični postopek je enak kot pri benigni hiperplaziji prostate; ocena dizuričnih težav, analiza seča in vrednosti kreatinina v serumu, meritev pretoka seča, digitalni rektalni pregled in določitev PSA v serumu. Če je patološki digitalni rektalni pregled ali zvečana vrednost PSA, se odločimo za transrektalni ultrazvok in biopsijo žleze. Biopsijo izvedemo ciljano, če otipamo sumljiv nodus ali opazimo hipoehogeno področje, sicer pa napravimo tako imenovano sekstantno biopsijo. Za diagnozo je odločilna histološka preiskava odvzetega bioptičnega materiala. Če je vrednost PSA večja kot 20 µg/L, ali če so prisotne bolečine v kosteh, lahko napravimo še scintigram kosti. Za oceno napredovalosti bolezni sta pomembni preiskavi tudi CT in MR.

ZDRAVLJENJE

Način zdravljenja je odvisen od stadija bolezni, v grobem lahko ločimo zdravljenje zgodnjega in napredovelega raka.

Zgodnji rak

Pri zgodnjem odkritem raku je najboljša metoda zdravljenja radikalna prostatektomija, če ni kontraindikacij za razmeroma velik operacijski poseg. Metodo je že leta 1904 uvedel Young, kasneje so jo modificirali številni avtorji. Danes poznamo dve metodi, ki se ločita po pristopu. Pogosteje se kirurgi odločajo za suprapubični, manj pa za perinealni pristop. Odstranimo celotno prostato s semenskimi mešički in regionalnimi bezgavkami. Vrat mehurja je nato neposredno povezan s sečnico.

Za radikalno prostatektomijo se odločimo, kadar so bolniki mlajši kot 70 let, z boleznijo v stadiju A1, A2, B1 in B2. Indikacije so še vrednost PSA pod 20 µg/L, negativna scintigrafija skeleta in Gleasonov gradus histološke analize bioptičnega materiala prostate 7 ali manj. Prednost radikalne prostatektomije je v spremljanju bolnikov, saj vrednost PSA lahko pade na tiste blizu 0 µg/L, česar ne moremo doseči z nobenim drugim načinom zdravljenja. Neželjeni posledici operacije sta predvsem inkontinenca urina različne stopnje in erektilna disfunkcija ter odsotnost ejakulacije.

Druga možnost je tele ali brahiradioterapija. Brahiradioterapijo raka prostate sta leta 1910 uvedla Paschkis in Tittinger, uporabila sta radijeve igle. Kasneje so v ta namen uporabljali radioaktivno zlato, jod in kasneje iridij.

Brahiradioterapija se danes najpogosteje uporablja v stadiju bolezni B in A1 in A2.

Teleradioterapija je prav tako uveljavljen način zdravljenja raka prostate, lahko jo uporabimo tudi kot adjuvantno metodo po radikalni prostatektomiji, kadar kirurški robovi niso v zdravem tkivu.

Napredovali rak

Adenokarcinomi prostate so hormonsko odvisni v 70-80 % in se odzivajo na zmanjšanje androgene stimulacije. Znano je, da rak lahko postane odporen na zdravljenje s hormoni, na katere je bil sicer občutljiv. Mehanizem tega pojava ni pojasnjen.

Osnova hormonskega zdravljenja napredovelega androgeno odvisnega raka je deprivacija androgenov, ki jo lahko dosežemo ali z inhibicijo sekrecije ali z inhibicijo delovanja androgenov. Na ta način bolnika sicer ne ozdravimo, lahko pa izboljšamo klinično stanje, podaljšamo čas do napredovanja bolezni in preživetje.

LHRH ali GnRh iz hipotalamusa stimulira biosintezo in sekrecijo LH v hipofizi, slednji pa nadzoruje sintezo testosterona v Leydigovih celicah. V krvi se testosteron tesno veže na beljakovine, le 3% je prostega. Prosti testosteron prehaja v prostato, kjer ga 5 alfa reduktaza spremeni v dihidrotestosteron, ki je aktivna intracelularna oblika androgena.

Čeprav je testosterona iz nadledvičnic le okrog 5 % celotnega, žlezi izločata tudi manj aktivne androgene, ki pa se v perifernih tkivih lahko pretvorijo v aktivnejše oblike. Nekatere raziskave so pokazale, da androgeni iz nadledvičnic lahko prispevajo do 40% celotne androgene stimulacije raka prostate, druge raziskave so to trditev ovrgle, tako da pomen nadledvičnic ostaja nejasen.

Orhidektomija

Standardna terapija napredovelega karcinoma prostate je bilateralna orhidektomija, ki zmanjša koncentracijo testosterona v krvi in prostati za 90-95 %. Prvi jo je opravil leta 1939 Huggins v Chicagu. Metoda je ireverzibilna, zato jo največkrat napravimo pri starejših bolnikih, lahko jo dopolnimo še z antiandrogeni. Pri operaciji se odstrani praviloma le testikularni parenhim, ovojnica ostane.

Transuretralna resekcija prostate (TURP)

Endoskopsko operacijo prostate napravimo le, kadar dokažemo infravezikalno obstrukcijo – motnjo v odtoku seča iz mehurja zaradi kompresije sečnice ob povečani prostati. TURP po nekaterih raziskavah lahko povzroči širjenje raka po limfnih poteh.

Estrogeni

Podobno zmanjšanje testosterona lahko dosežemo tudi z nekirurškimi metodami. Prvo zdravilo, uporabljeno v ta namen, je bil dietilstilbestrol. Dietilstilbestrol zavira hipofizno sekrecijo LH, zveča koncentracijo transportnih globulinov in zmanjša koncentracijo testosterona v testisih. Stranski učinki zdravljenja so periferni edemi, motnje v eritropoezi, hipertenzija, cerebrovaskularni inzuliti, embolije in miokardni infarkti. Bolniki, ki jih zdravimo z estrogenom, tožijo tudi zaradi feminizacije z ginekomastijo in erektilne disfunkcije. Razmeroma dober rezultat dosežemo lahko pri bolnikih, ki imajo rak razširjen v mehka tkiva in le malo kostnih zasevkov. Če je kostnih metastaz več ali so obsežne, je rezultat zdravljenja slabši.

Antiandrogeni

Antiandrogeni lahko učinkujejo na dva načina: s kompetitivno inhibicijo in antigonadotropnim delovanjem.

V prvo skupino zdravil sodi nesteroidni antiandrogen flutamid, ki zavre androgene receptorje v prostati in hipotalamo-hipofizni osi. Posledica je ohranjen libido in potenca. Ginekomastija se pojavi pri 25 % bolnikov, redkeje navzea, bruhanje in hepatotoksičnost. Zdravilo obarva seč intenzivno rumeno.

Učinek je reverzibilen, flutamid lahko uporabljamo kot adjuvantno sredstvo pri kirurških posegih ali radioterapiji v zgodnejših stadijih bolezni.

Ciproteron acetat je predstavnik antiandrogenov z dvojnimi delovanjem. Za razliko od tistih z enim delovanjem, ki imajo le antiandrogeni učinek, torej blokirajo le ustrezen receptor, slednji z antigonadotropno aktivnostjo inhibira tudi sekrecijo testosterona. Njegovo centralno antiandrogeno delovanje povzroči delno supresijo hipofiznih gonadotropinov, v tarčnem organu pa nastopa kot kompetitivni inhibitor vezave dihidrotestosterona na receptor. Na ta način povzroči zmanjšanje intracelularnih koncentracij prostega in vezanega hormona. Antigonadotropni učinek ciproterona je sicer manjši, kot ga dosežemo z estrogeni, vendar njegov dodatni učinek na celičnem nivoju povzroči učinkovitejšo deprivacijo dihidrotestosterona v tarčnem organu. Povzroči tubularno atrofijo v testisu in inhibira spermiogenezo, povzroči erektilno disfunkcijo, zveča serumski prolaktin za 2x, zveča antitrombin III in fibrinolitično aktivnost. Učinek na kardiovaskularni sistem je pomembno manjši kot pri estrogenih. Delovanje ciproterona je reverzibilno.

Analogi LHRH

Analogi LHRH so zdravila, ki povzročijo izločanje LH in FSH. Sprva se koncentracija serumskega testorena zveča, nato pa se pojavi tako imenovana receptor-down-regulation. Po nekaj tednih zdravljenja pade koncentracija testosterona na kastracijsko vrednost. Zaradi začetno zvečane vrednosti testosterona navadno v prvih tednih dodamo še androgen, ki ga nato ukinemo.

Zdravilo je v depo obliki, zato ga bolniki lahko dobijo v 1 do 3 mesečnih presledkih. Motnje potence in spermioogeneze so pri tem načinu zdravljenja pretežno reverzibilne.

Kombinirano zdravljenje

Danes bolnike z rakom prostate večinoma zdravimo s kombinacijo zdravil, ker želimo doseči popolno androgeno blokado.

Intermitentno zdravljenje

V zadnjem času je precej govora o intermitentnem zdravljenju raka prostate. Na ta način skušajo doseči daljši čas do pojava hormonske rezistence raka. Uspešnost te metode še ni dokazana. Bolnike, ki jih zdravimo na ta način, moramo spremljati še pogosteje, največkrat se odločimo o ponovni uvedbi terapije glede na vrednosti PSA, pri tem pa smo v nevarnosti, da zdravimo PSA in ne bolezni.

Kot posebno skupino lahko označimo moške, ki imajo raka na prostati, so starejši kot 70 let in nimajo pomembnih težav. Pri takšnih bolnikih se lahko odločimo le za tako imenovano pozorno spremljanje (watchful waiting). Rak prostate je pri starih moških praviloma malo agresiven, zdravljenje pa ima stranske učinke in tudi svojo ceno.

NADZOR IN REHABILITACIJA

Bolnike z rakom prostate redno spremljamo, največkrat vsake pol leta. Če bolnika zdravimo z intermitentno metodo, ga spremljamo celo vsake tri mesece. Odvisno od načina zdravljenja ob kontrolnih pregledih napravimo različne preiskave, vedno pa digitalni rektalni pregled, določitev vrednosti PSA, analizo seča ter oceno dizuričnih težav in stranskih učinkov terapije.

Različna zdravila lahko povzročijo razne stranske pojave. Najbolj moteča je ginekomastija, ki jo lahko ozdravimo s kirurškim posegom. Motnje potence lahko zdravimo z vakuumskim aparatom, sildenafilom (Viagra), injekcijami vazoaktivne substance v penis (Caverject) ali z implantacijo penilne proteze, za kar se odločimo predvsem pri mlajših bolnikih. Uhajanje seča lahko zdravimo z injiciranjem kolagena v predel zunanega sfinktra sečnice ali ob težji inkontinenci z implantacijo umetnega uretralnega sfinktra. Napredovali rak, ki postane hormonsko neodvisen, običajno hitro privede do smrti bolnika. Zdravljenje je takrat lahko le simptomatsko.

LITERATURA

1. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. Prostate diseases. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders, 1993:257-68.
2. Pompe Kirn V, Volk N. Epidemiološke značilnosti raka prostate v Sloveniji. Zbornik 1. slovenskega urološkega simpozija. Tršinar B ed. Ljubljana, 1995; 1-8.
3. Boyle P, Zaridze DG. Risk factors for prostate and testicular cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1048-55.
4. Carter BS, Bova GS, Beaty TH et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
5. Ekman P. Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high-risk cohorts. *Eur Urol* 1999; 35suppl1:362-9.
6. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur urol* 1999;35suppl1:377-87.
7. Strohmaier WL. Follow-up in prostate cancer patients: which parameters are necessary? *Eur Urol* 1999;35:21-5.

RAK MOD

Marjeta Stanovnik

INCIDENCA IN EPIDEMIOLOGIJA

Rak mod je redek tumor, zavzema samo 1% vseh tumorjev pri moških, vendar je to najpogostejši rak pri mladih moških, starih od 20-35 let. Po 40. letu je zelo redek, po 60. letu starosti pa ga skoraj ni več.

V Sloveniji in tudi v drugih državah incidenca narašča, jasnega vzroka za to pa še vedno ne poznamo. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je v letih 1963-1967 za rakom mod povprečno zbolelo 14 moških letno, v letih 1993-1996 pa že 64. Leta 1996 smo registrirali že 75 novih bolnikov. Razmerje med obema najpogostejšima histološkima vrstama, med seminomi in neseminomi je ostalo približno enako, tudi incidenca narašča enako pri obeh histoloških vrstah. V Sloveniji je zbolevanje za rakom mod približno enako v vseh regijah.

Vseh vzrokov za nastanek raka mod danes še ne poznamo. Znana je le povezava med rakom mod in kriptorhizmom, to je nespuščenim modom. Modo se v razvoju zarodka spušča iz trebušne votline v mošnjo. Če modo ostane v trebušni votlini, govorimo o kriptorhizmu. Modo pa lahko zastane kjerkoli na poti iz trebušne votline v mošnjo, tudi v dimeljskem kanalu. Tako po mnenju nekaterih avtorjev nastane rak pri enem od 40 moških z zaostalim modom v trebušni votlini in pri enem od 80 moških z zaostalim modom v dimeljskem kanalu. Z drugimi besedami: možnost za razvoj raka na modu je pri nespuščenih modih 10 do 14-krat večja kot pri normalno ležečih. Iz neznanega vzroka se povečuje tudi število novorojenčkov z nespuščenim modom, kar se odraža tudi v večjem številu novih bolnikov. Tveganje za nastanek raka na modu je tudi večje, če je bilo zaostalo modo spuščeno šele po več letih. Moški, ki so preboleli raka na enem modu, imajo več možnosti, da dobijo raka tudi na drugem modu. Med možnimi dejavniki povečanega tveganja omenjajo še genetsko obremenitev, razna vnetja in poškodbe, raziskujejo pa tudi možne povezane z zgodnjo puberteto, s starostjo matere ob porodu, s kajenjem matere med nosečnostjo, z ionizirajočim in elektromagnetnim sevanjem in onesnaženostjo okolja.

Glede na številne in raznolike možne dejavnike tveganja, nimamo učinkovitega načina za preprečevanje zbolevanja. Edina možnost je zgodnje odkrivanje in informiranje mladih moških, še posebno tistih, ki so imeli, ali pa še imajo nespuščeno modo. Tudi zdravniki v šolskih dispanzerjih bi morali odraščajoče fante naučiti samopregledovanja in tiste, ki so imeli kot otroci nespuščeno modo, opozoriti na povečano tveganje.

ZGODNJI ZNAKI RAKA MOD

Moda so lahko dostopna za pregled in če si moški redno pregleduje moda, bi morala vsaka sprememba pri otipu moškega opozoriti na možno bolezensko tvorbo. Zato še vedno ni razumljivo, zakaj veliko bolnikov pride do zdravnika tako pozno, in sicer, ko imajo modo že dalj časa močno povečano ali pa se je bolezen že razširila na druge organe. Tudi zdravniki velikokrat ne jemljejo dovolj resno tumoroznih sprememb na modu in bolnika dolgo zdravijo zaradi domnevnega vnetja.

Klinični znaki raka na modu so v večini primerov zelo jasni, samo pomisliti je potrebno na možnost tumorja.

Poznamo več različnih, toda značilnih znakov bolezni:

- modo je na otip trdo in neboleče, v celoti nekoliko povečano in počasi raste. Bolnik občuti le povečano težo in nelagodje;
- okrogla, neboleča zatrdlina v enem delu moda, ki je lahko dolgo nespremenjena, nato se nenadoma poveča in postane boleča;
- tumor se lahko pojavi v obliki akutnega vnetja, z močno bolečo zatrdlino v modu (ne v obmodku!), ki se lahko hitro veča in ne reagira na antibiotično zdravljenje;
- v modu ne otipamo nobene zatrdline. Prve znake bolezni dajejo zasevki v trebušnih bezgavkah ali v pljučih.. Ti bolniki pridejo z bolečinami v križu, v ledvenem predelu in v trebuhu, kjer lahko v globini otipamo trdo, pogosto nebolečo bulo; ali pa začne bolnik težko dihati in izkašljeje kri.

Med prvimi znaki se včasih pojavi še oteklina obeh dojk, ali pa se povečajo bezgavke v leví nadključnični jami. Zato velja pravilo, da moramo vedno pregledati celega bolnika.

DIAGNOSTIKA

Preiskave za potrditev tumorja in ugotavljanje razsežnosti bolezni so za bolnika neboleče, razmeroma poceni in jih lahko hitro opravimo. Najkrajša in najpreprostejša pot do prave diagnoze je pregled moda z ultrazvokom. S to preiskavo lahko dobro ločimo benigne in maligne spremembe na modu. Z ultrazvokom in računalniško tomografijo pregledamo tudi bezgavke v trebuhu, kamor se bolezen najprej razširi; rentgenski pregled prsnih organov nam pokaže morebitne zasevke v pljučih in v bezgavkah med pljuči. Vsakemu bolniku pregledamo še kri in določimo prisotnost tumorskih označevalcev (markerjev) v krvnem serumu.

Določamo tri vrste tumorskih označevalcev: alfafetoproteine (AFP), beta-horiogonotropine (BHCG) in laktatdehidrogenazo (LDH). Tumorski označevalci so posebni, najpogosteje beljakovinski izločki tumorskih celic v kri in jih lahko z določenimi laboratorijskimi metodami dokažemo v bolnikovi krvi. Ti podatki so zelo pomembni za zdravljenje in kasnejše spremljanje bolezni.

Če so, na primer, vrednosti tumorskih označevalcev pred operacijo moda zvišane in se po operaciji ne vrnejo na normalo, pomeni, da ima bolnik nekje v telesu drobne zasevke, ki jih z rentgensko in ultrazvočno preiskavo še ne moremo odkriti.

Po zdravljenju z operacijo in citostatiki se lahko oploditvena sposobnost bolnika zmanjša, ali pa postane bolnik celo neploden. Zato lahko bolnik, ki to želi, shrani svoje seme neomejeno dolgo globoko zamrznjeno v tekočem dušiku.

DOLOČANJE VRSTE TUMORJA IN STADIJA BOLEZNI

Bolniku s tumorjem na modu ne smemo izrezati samo tumorja, četudi je ta zelo majhen, ampak moramo odstraniti celo obolelo modo. Po operaciji modo pregledamo pod mikroskopom, da lahko ugotovimo histološko sestavo tumorja. Najpogosteje so tumorji sestavljeni iz več histoloških vrst (seminomi, teratomi, embrionalni karcinomi in drugi germinalni tumorji). Tudi od sestave tumorja je namreč odvisen način zdravljenja in prognoza bolezni.

Pred začetkom zdravljenja moramo pri vsakem bolniku za rakom ugotoviti razširjenost bolezni. Vemo, da večina tumorjev zaseva po krvnih in limfnih žilah, zato iščemo zasevke v določenih organih in v bezgavkah. Rak mod najpogosteje zaseva v pljuča in v bezgavke v trebuhu ter v prsnem košu.

Stadij lahko določimo šele, ko imamo vse podatke o razširjenosti bolezni. Poznamo štiri glavne stadije, ki se delijo še v podstadije:

- stadij I: bolezen je omejena samo na modo in ni zasevkov
- stadij II: zasevki v bezgavkah v trebuhu
- stadij III: zasevki v bezgavkah v prsnem košu ali nad levo ključnico
- stadij IV: zasevki v pljučih ali v drugih organih

Od stadija in histološke vrste je odvisen način, kako bomo bolnika zdravili.

NAČINI ZDRAVLJENJA

Pri vseh bolnikih moramo najprej odstraniti modo s tumorjem. Če preiskave niso pokazale zasevkov, dobijo bolniki s čistim seminomom samo kratko in blago kemoterapijo. Bolnikom z neseminomom in brez zasevkov, pa operativno odstranimo še bezgavke v trebuhu. Če mikroskopski pregled pokaže zasevke v odstranjenih bezgavkah, dobijo ti bolniki preventivno krajšo kemoterapijo.

Pri bolnikih z napredovalo boleznijo in s slabimi prognozičnimi kazalci, se odločimo za uvodno citostatsko zdravljenje s kombinacijo treh ali več citostatikov (cisplatin, etopozid, bleomicin, ifosmamid, vinblastin, vinkristin). Če s citostatskim zdravljenjem nismo dosegli popolnega izginotja tumorja, moramo ostanke tumorja v bezgavkah, v pljučih ali v jetrih odstraniti z dodatnimi operacijami.

Zasevki raka mod so občutljivi tudi na obsevanje. Vendar danes obsevamo bolnika samo v kombinaciji z operacijo ali citostatskim zdravljenjem, ali pa, če noben drug način zdravljenja ni več možen.

ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU

Bolniki z obsežno, močno razširjeno boleznijo, potrebujejo tudi intenzivnejše zdravljenje, ki ga spremljajo nezaželeni in za bolnika zelo neprijetni stranski učinki, kot so na primer: slabost, bruhanje, izguba apetita, izpadanje las, vnetje ustne sluznice. Z zdravlili in ustrezno prehrano lahko v večini primerov take težave močno ublažimo. Drugi stranski učinki citostatikov, ki lahko celo ogrozijo bolnikovo življenje, se na srečo pojavljajo redkeje, zahtevajo pa intenzivno bolnišnično zdravljenje.

Najpogosteje se pojavi toksični učinek citostatikov na kostni mozeg. Posledica je zmanjšano število levkocitov, trombocitov in eritrocitov v krvnem obtoku. Bolniki so bolj dojemljivi za razne okužbe, so slabokrvni, pojavijo se lahko krvavitve iz sluznic, v podkožje in v različne organe. Če je bolnik močno ogrožen, je potrebno intenzivno zdravljenje z antibiotiki, nadomeščamo pa tudi posamezne krvne elemente.

Zapleti lahko nastanejo tudi po kirurških posegih, vendar so relativno redki. Če je zaradi razširjene bolezni potrebna večja operacija, je seveda tudi zapletov več. Po odstranitvah obsežnih bezgavk v trebuhu lahko pride do ohromitve ali zapore črevesja, do krvavitev, tromboz ali pljučnih embolij.

Pri popolni odstranitvi dela bezgavk v trebuhu pride pri večini bolnikov do motene ejakulacije.

Pri odstranjevanju bezgavk moramo namreč odstraniti tudi živčne vozle ob bezgavkah, ki so odgovorni za pravilen potek ejakulacije. Ti bolniki kasneje nimajo izliva, s tem pa je zmanjšana njihova naravna oploditvena sposobnost. Pri teh bolnikih lahko uporabimo njihovo globoko zamrznjeno seme, če pa to ni možno, lahko z elektrostimulacijo izovemo ejakulacijo in za oploditev uporabimo prestreženo seme. Lahko pa iz bolnikovega preostalega zdravega moda s punkcijo odvzamemo nekaj semenčic in jih uporabimo za umetno oploditev v epruveti.

USPEŠNOST ZDRAVLJENJA

Zdravljenje raka mod je danes zelo uspešno. Posebej uspešno je pri bolnikih z začetnim stadijem bolezni, saj velika večina teh bolnikov ozdravi. Na žalost pride v Sloveniji in tudi v drugih državah veliko premalo bolnikov do zdravnika v začetku bolezni, ko je možnost popolne ozdravitve še zelo velika. Zdravljenje je še vedno zelo uspešno tudi, če se bolezen ponovi (v manj kot 10%).

Uspehi zdravljenja pa so slabši pri bolnikih, pri katerih je bolezen že močno napredovala.

Predvideni način zdravljenja in deloma tudi uspeh nam pokažejo prognostični kazalci, med katerimi so najpomembnejši: velikost tumorja v modu, mesto in velikost zasevkov, vrednosti tumorskih označevalcev, histološka sestava tumorja. Tudi odziv boleznici na prvo zdravljenje nam lahko nekaj pove o končnem izidu boleznici. Pri ugodnem poteku zdravljenja lahko 50-80% bolnikov z napredovalo boleznijo popolnoma ozdravi.

SPREMLJANJE BOLEZNI

Če se bolezen ponovi, se to najpogosteje zgodi v prvem ali drugem letu po zaključku zdravljenja, zelo redko pa se bolezen ponovi po petih, desetih ali več letih. Zgodi se tudi, da bolezen napreduje že med samim zdravljenjem. V teh primerih moramo zamenjati kombinacijo citostatikov ali se odločiti za druge načine zdravljenja (nova zdravila, obsevanje).

Da bi lahko pravočasno ugotovili, ali se je bolezen ponovila, moramo vse bolnike redno in skrbno spremljati. V prvih letih po zaključku zdravljenja bolnike kontroliramo vsakih nekaj mesecev in po petih letih enkrat letno še nekaj let.

PSIHOSOCIALNI PROBLEMI BOLNIKOV

Rak mod je bolezen mladih moških. Zbolijo lahko že sredi šolanja ali kasneje, ko iščejo zaposlitev, si ustvarjajo družino in načrtujejo prihodnost. Poleg strahu pred življenjsko ogrožajočo boleznijo se pojavi še strah zaradi morebitnih motenj v spolnem življenju, postavi se vprašanje potomstva, bolnike obvladuje strah pred samim zdravljenjem in pred številnimi neznanimi posledicami zdravljenja in same boleznici. Zato je zelo pomemben prvi kontakt bolnika z zdravnikom in z drugim bolnišničnim osebjem. Zdravnik si mora pridobiti zaupanje bolnika, to pa lahko doseže le s pogovorom, v katerem bo seznanil bolnika z vsem, kar želi in mora vedeti o svoji boleznici, načinih zdravljenja in posledicah. Izredno pomemben je tudi pravilen odnos do bolnikovih svojcev.

CELOSTNA REHABILITACIJA

Rehabilitacija je izredno pomemben del zdravljenja. Ni dovolj samo premagati bolezen, bolnik se mora ponovno vključiti v normalen življenjski tok, kar je včasih zelo težko. Po zaključenem zdravljenju naj bi bolnik čim prej dosegel optimalno telesno, duševno, socialno in delovno usposobljenost. Pri mnogih bolnikih, ki so po dolgotrajnem zdravljenju telesno in psihično izčrpani, ko imajo bolj ali manj hude škodljive posledice zdravljenja, je celostna rehabilitacija zelo težka in dolgotrajna. Zato morajo pri obravnavi takega bolnika sodelovati strokovnjaki iz različnih področij: medicinskega, psihosocialnega in poklicnega.

PLJUČNI RAK

Andrej Debeljak

INCIDENCA IN EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Pljučni rak je bolezen dvajsetega stoletja. V začetku stoletja je patolog Adler pljučni rak omenil kot redkost. Pogostost te bolezni je nato iz desetletja v desetletje naraščala.

Pljučni rak je najpogostejši rak v svetu in tudi v Sloveniji. Po podatkih Mednarodne agencije za raziskavo raka je bila v letih 1988-1992 incidenca pljučnega raka v Sloveniji 76/100 000, kar je v primerjavi s podatki iz drugih dežel nekje na sredini. Pri moških je pljučni rak med malignimi boleznimi najpogostejši, pri ženskah pa je na devetem mestu.

V Sloveniji je do leta 1980 število bolnikov s pljučnim rakom strmo naraščalo, potem pa je bil porast zmernejši. V zadnjih letih narašča bolezen hitreje pri ženskah. Leta 1995 smo v Sloveniji na novo odkrili 1027 bolnikov s pljučnim rakom, od tega je zbolelo 849 moških in 178 žensk. Moški so zbolevali torej petkrat pogosteje. Zaradi pljučnega raka je v tem letu umrlo 955 ljudi. Pljučni rak je na prvem mestu vzrokov smrti zaradi malignih bolezni. Do leta 2009 se obeta pri moških najprej ustalitev novega števila primerov in nato počasno upadanje, pri ženskah pa še nadaljnje večanje števila novih primerov.

Od leta 1963 do 1967 je bilo citološko ali histološko potrjenih 66%, v letih 1988 do 1990 pa 91% diagnoz. V drugem obdobju je postala osnovna diagnostična metoda upogljiva bronhoskopija, ki je omogočala biopsijo tumorjev manjših bronhijev in tudi biopsije pod rentgensko kontrolo. Za citološko potrjevanje perifernega pljučnega raka in zasevkov v mediastinalne bezgavke smo pogosteje uporabljali pljučno in bronhoskopsko igelno aspiracijsko biopsijo.

Za zbolele v letih 1988-1992 je bilo relativno petletno preživetje pri moških 8% in pri ženskah 9%. Preživetje je tesno povezano z razširjenostjo bolezni ob odkritju in s histološkim tipom tumorja.

V letih 1991 do 1995 je bilo v Sloveniji mikroskopsko potrjenih 92% pljučnih malignomov. Med 3669 moškimi bolniki je imelo 42% ploščatoceličnega, 21% neopredeljenega, 19% drobnoceličnega, 18% žleznega karcinoma in manj kot 1% jih je zbolelo za ostalimi histološkimi vrstami raka. Pri 721 ženskah je imelo 38% žleznega, 24% neopredeljenega, 20% drobnoceličnega, 17% ploščatoceličnega karcinoma ter manj od 1% malignome drugih histoloških vrst.

Pri bolnikih, pri katerih se je dalo ugotoviti razširjenost bolezni ob diagnozi, so ugotavljali omejeno obliko bolezni le pri 26% bolnikov (tako pri moških kot pri ženskah). Pri moških je bilo 33% in pri ženskah 27% regionalno razširjene bolezni.

Oddaljene zasevke je imelo 36% moških in 40% žensk. Moški, mlajši od 55 let, so imeli manj omejene bolezni kot starejši bolniki.

V letu 1995 smo od 1027 novih bolnikov s pljučnim rakom diagnosticirali na Golniku 41%, v Mariboru 16%, v Topolšici 12%, v Novem mestu in Sežani po 6%, v Murski Soboti 5% ter manjše odstotke primerov tudi v drugih slovenskih bolnišnicah.

V istem letu smo po podatkih Epidemiološkega oddelka na Golniku diagnosticirali 410 bolnikov s pljučnim rakom: s ploščatoceličnim 34%, z drobnoceličnim 23%, z žleznim 20%, z velikoceličnim 18%, z neopredeljenim 3% ter z nepoznanim 2%. Operativno je bilo zdravljenih 133 bolnikov (32%), s kemoterapijo 86 (21%), z obsevanjem 97 (24%), samo simptomatsko pa 94 (23%) bolnikov.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Nastajanje pljučnega raka je proces, ki traja desetletja. Celice bronhialnega epitelijskega tkiva se spreminjajo pod vplivom škodljivih dejavnikov. Nastajajo okvare genov, ki so vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic. V zadnjih letih so opazovali predvsem genetske okvare, povezane z aktivacijo onkogenov (ras, myc, rastni dejavniki) ter inaktivacijo zaviralnih genov (Rb, p-53, VHL).

V petdesetih letih so epidemiološke študije (Britanski svet za medicinske raziskave, študija na skupini 40 000 britanskih zdravnikov, Doll in Hill, Wynder in Graham) ugotovile večjo pogostost pljučnega raka pri kadilcih cigaret. Do 90% pljučnega raka pri moških in 78% pri ženskah lahko pripišemo kajenju cigaret. Kadilci 10-krat pogosteje zbolijo kot nekadilci. Hudi kadilci, ki pokadijo veliko cigaret na dan, globoko vdihavajo cigaretni dim in so pričeli kaditi v zgodnji mladosti, do 20-krat pogosteje umirajo za pljučnim rakom kot nekadilci. Zbolevanje in umiranje je torej povezano s številom pokajenih cigaret na dan in z leti kajenja.

V cigaretnem katranu so našli preko 4000 snovi, med njimi 40 karcinogenih, tudi policiklične ogljikovodike.

Shema 1

Nekateri karcinogeni in strupi v cigaretnem dimu in katranu:

Aceton	Butan	Hidrazin
Akrolein	Krotonaldehid	Metan
Benzen	Cianid	Nikotin
Benzopiren	Prosti radikali	Dušični oksid
Ogljikov monoksid	Formaldehid	

Po nekaterih študijah je dejavnik tveganja tudi pasivno kajenje. Žene kadilcev so do 30% pogosteje dobile pljučnega raka, posebno žleznega, kot žene nekadilcev.

Cigaretni dim je močno povezan z nastankom ploščatoceličnega in drobnoceličnega raka ter nekoliko manj z nastankom žleznega ter velikoceličnega raka pljuč. Pri bivših kadilcih se pogostost pojavljanja pljučnega raka zniža na raven nekadilcev šele po dveh do treh desetletjih.

Manj škodljivo je kajenje tobaka v pipi. Žvečenje tobaka ni povezano z večjo pogostostjo pljučnega raka. V prejšnjih stoletjih, ko je bilo žvečenje najpogostejši način porabe tobaka, namreč ni bilo veliko bolnikov s to boleznijo.

Že leta 1965 je Ministrstvo za zdravstvo Združenih držav Amerike opozorilo na povezanost kajenja in pljučnega raka. V Slovenji pa je bil leta 1996 sprejet zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov. Po tem zakonu je vzpostavljen nadzor nad proizvodnjo cigaret, prepovedano reklamiranje tobačnih izdelkov, omejena prodaja teh izdelkov, posebno mladim, prepovedano pa je tudi kajenje v številnih javnih prostorih.

Onesnažen zrak v mestih je povezan z nekoliko višjim tveganjem za nastanek pljučnega raka.

Delavci v obratih azbesta in prebivalci v njihovi okolici so 5-krat pogosteje zbolevali za pljučnim rakom, če pa so hkrati kadili cigarete, je bila pogostost kar 50-krat večja. Dejavniki tveganja so tudi izpostavljenost radioaktivnemu sevanju, radonu, policikličnim ogljikovodikom, gorčičnemu plinu, vinilkloridu, plastičnim masam, kromu, niklju, beriliju, kadmiju in svincu.

Pljučni rak je pogostejši pri ljudeh, ki pojedjo veliko živalske maščobe. Bolj zdrava je hrana, ki vsebuje več rumeno-rdeče in temnozeleno zelenjavo. Ta namreč vsebuje antioksidante, kot so beta karoteni, predhodniki vitamina A, vitamin C in vitamin E. Klinične preiskave pa žal niso dokazale zaščite pred pljučnim rakom pri ljudeh, ki so dobivali beta-karoten, retinoide ali vitamin E. Proučujejo tudi morebitni preventivni učinek dolgotrajnega dajanja N-acetil cisteina, ki je prav tako antioksidant. Zaenkrat še ni rezultatov evropske študije, v kateri sodeluje tudi Klinični oddelek za torakalno kirurgijo v Ljubljani.

Žlezni rak pljuč je bil pogostejši pri ženskah s kratkimi menstrualnimi cikli in pri tistih, ki so bile zdravljene z estrogeni.

Za nastanek pljučnega raka je potrebna tudi prirojena nagnjenost. V nekaterih družinah je pljučni rak pogostejši kot v drugih. Ni znano, zakaj večina kadilcev ne zbolijo zaradi pljučnega raka.

Več pljučnega raka najdemo pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki jih spremlja brazgotinjenje, kot sta tuberkuloza ali difuzna pljučna fibroza.

Ker je kajenje dejavnik tveganja za pljučnega raka in kronično obstruktivno pljučno bolezen, pogosto najdemo obe bolezni pri istem bolniku.

Bolniki, ki so bili uspešno operirani zaradi pljučnega raka, pogosteje znova zbolijo zaradi novega primarnega raka pljuč. Prav tako je pogostejši pljučni rak pri bolnikih z rakom zgornjih dihal.

VRSTE PLJUČNEGA RAKA

Pljučni karcinom je maligna bolezen epiteljskih tkiv bronhijev in pljuč. Zaradi različnega kliničnega poteka, zdravljenja in prognoze je pomembna delitev na drobnocelični in nedrobnocelični pljučni rak. Nedrobnocelični pljučni rak delimo na ploščatocelični, velikocelični in žlezni karcinom. Velikokrat je tumor mešan in ga histolog ali citolog uvrsti glede na prevladujoč tip celic. Pogostost histoloških vrst pljučnega raka je različna v posameznih deželah. Tako je v Združenih državah Amerike najpogostejši žlezni rak, v Sloveniji pa ploščatocelični pljučni rak. Med našimi bolniki so preostale histološke vrste zastopane vsaka s približno 20% primerov. Pri moških prevladuje ploščatocelični in pri ženskah žlezni karcinom.

Drobnocelični rak

hitro raste in zgodaj zaseva v mediastinalne bezgavke in oddaljene organe: v kosti, možgane in jetra. Ponavadi leži centralno, v večjih bronhijih, in je viden pri upogljivi bronhoskopiji. Pogosti so paraneoplastični sindromi kot miastenični sindrom, sindrom neustrezne sekrecije antidiuretskega, adenokortikotropnega, rastnega ali gonadotropnega hormona.

Ploščatocelični rak

raste ponavadi v velikih bronhijih. Povzroča simptome zaradi zapore bronhijev: atelektazo, pljučnico ali hemoptize. Raste bolj počasi in pozneje zaseva.

Žlezni rak

raste običajno v perifernem delu pljuč kot okrogla lezija. Periferni pljučni rak leži v pljučnem plašču in ni viden z upogljivim bronhoskopom. Posebna zvrst žleznega raka je bronhioloalveolarni tip. Raste v alveolarnih septih, pogosto na več mestih hkrati, prehaja meje režnjev in povzroča obilno sekrecijo sluzi. Pri žleznem raku moramo pomisliti tudi na zasevek v pljučih.

Velikocelični rak

je lahko periferen ali centralen in hitro raste. Velikocelični rak, ugotovljen citološko, se lahko po histološkem pregledu večjega dela tumorja izkaže kot žlezni ali ploščatocelični rak.

SIMPTOMI

Deset odstotkov bolnikov s pljučnim rakom nima nobenih težav in se počuti povsem zdrave. Večino teh bolnikov odkrijemo med naključnimi ali sistematskimi pregledi z rentgenskim slikanjem pljuč. Ti bolniki imajo običajno pljučnega raka v obodnem delu pljuč.

Osemdeset odstotkov bolnikov je kadilcev, ki so kadili več desetletij. Kadijski indeks (zmnožek škatlic cigaret, pokajenih na dan, in let kajenja) je ponavadi preko 20.

Zgodnjih simptomov, ki bi pomenili omejeno, malo razširjeno bolezen, pri bolnikih s pljučnim rakom ne poznamo. Večino bolnikov s pljučnim rakom odkrijemo zaradi simptomov pljučne bolezni, ki pa niso značilni samo za pljučni rak. Najpogosteje bolnik kašlja in pljuje sluz, gnoj, ena četrtnina celo kri. Na tumor moramo pomisliti, kadar se spremeni kašelj dolgoletnega kadilca. Bolnik več kašlja in pljuje. Kašelj lahko postane tudi dražeč in suh. Kadar tumor oži večji bronhij ali povzroči plevralni izliv, bolnik težko diha. Na tem mestu bolniku hrope ali piska. Pojavi se vročina. Možne so zbadajoče plevritične bolečine.

Veliko bolnikov ima simptome in znake napredovale bolezni zaradi širjenja v mediastinalne bezgavke in organe ali oddaljene zasevke: v kosti, jetra, možgane, oddaljene bezgavke ali pod kožo.

Te težave moramo ločiti od simptomov, ki jih imajo bolniki zaradi paraneoplastičnih sindromov. Pogosti so pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom. Kažejo se kot endokrine motnje zaradi izločanja snovi, podobnih hormonom: gonadotropinom, kortikotropinom, antidiuretskemu ali paratireoidnemu hormonu; pa tudi kot nevro-muskularne motnje: miastenični Lambert-Eatonov sindrom, cerebelarna degeneracija, demenca ali periferna nevropatija z bolečinami, parestezijami in motoričnimi motnjami. Paraneoplastične motnje se po uspešnem zdravljenju primarnega tumorja lahko zmanjšajo ali celo izginejo.

DIAGNOSTIKA

Klinični pregled

je pogosto povsem normalen. Lahko pokaže znake atelektaze, pljučnice ali plevralnega izliva. Bolnik ima lahko povišano telesno temperaturo. Zmanjšan apetit in hujšanje nad 5% telesne teže pomenita slab prognostični znak in običajno razširjeno bolezen.

Pogosto opazimo betičaste prste in hipertrofično osteoartropatijo.

Velikokrat ugotavljamo tudi znake širjenja bolezni iz pljuč v mediastinalne organe ali pa celo simptome in znake oddaljenih zasevkov v trebušne organe, kosti, možgane, obodne bezgavke ali v podkožje. Zaradi pritiska povečanih bezgavk v mediastinumu ali celo vraščanja v zgornjo votlo veno, ki lahko tudi trombozira, se pojavi sindrom zgornje votle vene. Opazimo oteklino glave, vratu, zgornjega dela prsnega koša in zgornjih udov. Vene v tem področju ostanejo nabrekle ne glede na položaj zgornjih okončin. Viden je kolateralni obtok med zgornjo in spodnjo votlo veno. Zaradi prizadetosti vratnega n. simpaticusa najdemo sindrom Claude-Bernard-Horner z miozo, ptozo,

enoftalmusom in anhidrozo na prizadeti strani obraza. Pri okvari brahialnega pleteža so navzoče bolečine, motnje senzibilitete in motorike v zgornji ekstremiteti. Tumor v pljučnem vrhu hkrati lahko povzroči sindrom Horner, prizadene brahialni pletež in raste v kosti - to je Pancoast-Tobiasov tumor. Bolnik je lahko hripav zaradi ohromelosti povratnega živca. Ena stran grla z glasilko je pri fonaciji negibna. Prizadeti preponski živec povzroči negibno, visoko ali celo paradokšno gibljivo hemidiafragma.

Pomembno je klinično oceniti splošno stanje bolnika. Ponavadi uporabljamo stopenjsko delitev po Karnofskem v odstotkih.

Shema 2

Stopenjska ocena bolnikovega stanja po Karnofskem.

Odstotki Stanje bolnika

100	Normalno, brez težav, brez znakov bolezni.
90	Sposoben vsakdanjih opravil, minimalni simptomi ali znaki bolezni.
80	Z naporom opravlja vsakdanja opravila, nekateri znaki bolezni.
70	Skrbi sam zase, ni sposoben opravljati vsakdanjih opravil ali delati.
60	Potrebuje občasno pomoč in pogosto zdravstveno oskrbo.
50	Potrebuje znatno pomoč in pogosto zdravstveno oskrbo.
40	Prizadet, potrebuje posebno skrb in pomoč.
30	Zelo prizadet, potrebuje bolnišnico, četudi mu smrt ne grozi takoj.
20	Zelo bolan, potrebuje aktivno podporno zdravljenje v bolnišnici.
10	Umirajoč, smrtonosni proces hitro napreduje.
0	Smrt.

Slikovna diagnostika

prsni organov je nujna vedno, kadar posumimo na pljučnega raka. Naredimo pregledno in stransko sliko. Z diaskopijo ocenjujemo gibljivost prepone. Za ugotavljanje plevralnega izliva pod pljuči naredimo pregledno sliko na prizadetem boku. Računalniška tomografija prsnega koša je dragocena za oceno morebitnega vraščanja tumorja v prsno steno, v mediastinum in njegove organe ter za oceno velikosti in lege bezgavk v mediastinumu. S to metodo lahko ocenjujemo tudi periferne okrogle lezije pljuč. Koristna je za ugotavljanje zasevkov v možganih, jetrih, nadledvičnih žlezah, bezgavkah ob aorti in v kosteh.

Za majhne in omejene plevralne izlive moramo uporabiti ultrazvok. Ta je koristen tudi za pregled in punkcije zasevkov v trebušnih organih, prsni steni ali tumorjev mediastinuma in pljuč, ki se dotikajo prsne stene.

Magnetno resonanco uporabljamo samo, kadar želimo natančneje opredeliti tumor pljučnega vrha z vraščanjem v okolico.

Scintigrafija skeleta pokaže kopičenja radiofarmaka v predelih zasevkov. Za potrjevanje le-teh naredimo usmerjeno rentgensko slikanje skeleta.

Diagnostične tehnike

Ko vemo, kje tumor ali zasevek leži, moramo opredeliti tip pljučnega raka s histološkim in/ali citološkim pregledom odvzetih vzorcev.

Za oceno bolnikovega stanja pregledamo rdečo in belo krvno sliko, trombocite, sečnino, kreatinin, očistek kreatinina, jetrne encime, elektroforezo serumskih beljakovin in ionogram.

Citološki pregled sputuma uporabimo le v primeru, kadar je pri bolniku možno samo simptomatsko zdravljenje ali kadar ni mogoče narediti invazivnih preiskav.

Upogljiva bronhoskopija omogoči odvzeme za citološke in histološke preglede pod kontrolo očesa ali rentgena. Običajno uporabimo kleščno biopsijo bronhialne sluznice ali vidnega tumorja ter krtačenje. Kadar je tumor periferen, s kleščicami in krtačko odvezamo vzorce z uporabo rentgenskega aparata. Če z bioptičnimi inštrumenti ne moremo vstopiti v tumor, uporabimo bronhoskopsko igelno aspiracijo periferne lezije in/ali bronhoalveolarno izpiranje v bronhiju, ki vodi proti tumorju. Kadar so mediastinalne bezgavke povečane, uporabimo bronhoskopsko igelno aspiracijo. S to metodo citološko potrdimo raka in naredimo lokalno zamejitev bolezni pri bolnikih, ki bi bili sicer še operabilni.

Tankoigelna aspiracijska biopsija pljuč ali mediastinuma z visoko senzitivnostjo omogoči citološko diagnozo perifernega pljučnega raka in pomaga pri lokalni zamejitvi bolezni. Uporabljamo jo, kadar z bronhoskopijo ne uspemo postaviti diagnoze, ali tudi kot prvo diagnostično metodo pri inoperabilnem bolniku.

Citološki pregled plevralnega izliva pri več kot polovici bolnikov potrdi karcinozo plevre.

Slepo igelno biopsijo parietalne plevre s podobno senzitivnostjo le redko uporabljamo za ugotavljanje karcinoze. Naredimo jo pri bolnikih, pri katerih ne moremo narediti *torakoskopije*. Zasevki so namreč pri začetni karcinozi plevre lahko redki in jih s slepo igelno biopsijo plevre ne zadenemo, pri torakoskopiji pa jih opazimo in lahko odščipnemo koščke tumorja za citološki in histološki pregled. Zato je torakoskopija pomembna metoda, kadar hočemo potrditi ali izključiti karcinozo plevre, ki je s citološkim pregledom izliva nismo ugotovili. Posebno pomembno je ugotoviti vzrok plevralnega izliva pri bolniku s pljučnim rakom. Plevralni izliv namreč ni nujno posledica karcinoze plevre. Izliv lahko nastane zaradi zapore limfnih poti v mediastinumu, skozi katere se odstranjuje večina tekočine iz plevralnega prostora. Vzrok je lahko plevropnevmonija, ki jo je povzročil pljučni rak z zaporo bronhijev in oteženim odstranjevanjem bronhialnega sekreta ali celo atelektaza večjega dela pljučnega parenhima. Pogost vzrok je tudi popuščanje srčne mišice z nastajanjem plevralnega transudata ali celo hipoproteinemija. Izključevati moramo tudi pljučno tromboembolijo s pljučnim infarktom. Če izključimo karcinozo plevre, je potrebna natančna diagnostika mediastinalnih bezgavk (CT prsnih organov, mediastinoskopija, mediastinotomija, kirurška torakoskopija ali celo torakotomija), opredelitev funkcije srca, ledvic in drugih organov ter izključitev drugih bolezni (bolezni vezivnega tkiva), ki prav tako lahko povzročijo plevralni izliv.

Pri 1/3 do 1/5 bolnikov s pljučnim rakom in plevralnim izlivom je še vedno mogoče uspešno kirurško zdravljenje.

Kadar z internističnimi metodami ne uspemo napraviti diagnoze pljučnega raka, je potrebno diagnozo potrditi s kirurškimi metodami: vratno mediastinoskopijo, prednjo mediastinotomijo (hiloskopijo), kirurško torakoskopijo z uporabo video kamere ali celo s torakotomijo.

Zamejitev

Nedrobnocelični rak razdelimo v stadije po sistemu TNM. T pomeni velikost, lego in rast tumorja v okolico, N lego bezgavk z zasevki in M zasevke v oddaljene organe. Isti stadij bolezni pomeni podobno zdravljenje in prognozo. Sistem omogoča primerjavo bolnikov iz različnih medicinskih centrov in ocenjevanje uspeha posameznih načinov zdravljenja. Shema prikazuje mednarodni sistem za zamejitev pljučnega raka. Sistem je bil zadnjikrat izpopolnjen leta 1997. Sprejela sta ga American Joint Committee on Cancer in Unione internationale contre le cancer.

Shema 2

Sistem TNM zamejitve pljučnega raka.

Primarni tumor

- TX Primarnega tumorja ni mogoče oceniti ali pa je tumor dokazan s prisotnostjo malignih celic v sputumu ali bronhialnem izpirku, vendar ga ni videti s slikovno diagnostiko ali bronhoskopijo.
- T0 Ni dokaza za primarni tumor.
- Tis Karcinom *in situ*
- T1 Tumor ni večji kot 3 cm v največji dimenziji, obdan s pljuči ali visceralno plevro, bronhoskopsko ni dokaza za prizadetost proksimalno od reženjskega bronhija (ni v glavnem bronhiju).
- T2 Tumor s katerokoli naslednjo velikostjo ali obsegom:
> 3 cm v največji dimenziji,
prizadene glavni bronhij 2 cm ali dlje od glavne karine,
prizadene visceralno plevro,
s spremljajočo atelektazo ali pnevmonitisom, ki sega do hilusa, vendar ne zajema celih pljuč.
- T3 Tumor kakršnekoli velikosti, ki neposredno vrašča v karkoli od naštetega: prsno steno (vključno tumor zgornjega pljučnega sulkusa), prepono, mediastinalno plevro, parietalni perikard; ali tumor v glavnem bronhiju bližje kot 2 cm od glavne karine, vendar brez zaseženosti karine; ali s spremljajočo atelektazo ali pnevmonitisom celih pljuč.
- T4 Tumor katerekoli velikosti, ki prizadene karkoli od sledečega: mediastinum, srce, velike žile, sapnik, požiralnik, telo vretenca, karino; ali tumor z malignim plevralnim ali perikardialnim izlivom, ali s satelitnim(mi) vozlički v režnju s tumorjem.

Regionalne bezgavke

- NX Regionalnih bezgavk ne moremo oceniti.
- N0 Ni zasevkov v regionalne bezgavke.
- N1 Zasevki v istostranske peribronhialne in/ali hilusne bezgavke ter direktno vraščanje primarnega tumorja v pljučne bezgavke.
- N2 Zasevki v eno ali več istostranskih mediastinalnih in/ali subkarinalnih bezgavk.
- N3 Zasevki v eno ali več bezgavk mediastinuma, hilusa na drugi strani, skalenskih ali nadključničnih bezgavk na isti ali na drugi strani.

Oddaljeni zasevki

- MX Oddaljenih zasevkov ne moremo oceniti.
- M0 Ni oddaljenih zasevkov.
- M1 Oddaljeni zasevki so prisotni.

Stadiji pljučnega raka

Stadij *TNM*

- 0 Karcinom *in situ*
- IA T1N0M0
- IB T2N0M0
- IIA T1N1M0
- IIB T2N1M0
T3N0M0
- IIIA T3N1M0
T1N2M0
T2N2M0
T3N2M0
- IIIB T4N0M0
T4N1M0
T4N2M0
T1N3M0
T2N3M0
T3N3M0
T4N3M0
- IV Katerikoli T, katerikoli N M1

Drobnoceličnega raka ponavadi ne zamejemo po TNM sistemu. Ločimo le omejeno in razširjeno obliko bolezni. Omejeno obliko ima bolnik, pri katerem je tumor omejen na en hemitoraks, lahko z zasevki v plevro in v bezgavke na isti strani. Kadar je tumor bolj razširjen, gre za razširjeno obliko raka.

Drobnocelični rak zamejemo po sistemu TNM pri bolnikih, ki imajo zelo omejeno bolezen, brez dokazanih regionalnih in oddaljenih zasevkov.

Pred morebitno operacijo moramo napraviti natančno zamejitev bolezni z računalniško tomografijo prsnega koša, trebuha, glave, scintigrafijo skeleta, biopsijo kostnega mozga in mediastinoskopijo. Ti bolniki po operaciji dobijo tudi citostatsko zdravljenje.

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Cilj našega zdravljenja je odstranitev tumorskega tkiva z operacijo, z obsevanjem ali s citostatiki. V tem prizadevanju smo le malokdaj uspešni, saj v Sloveniji preživi pet let manj kot 10% bolnikov s pljučnim rakom. Zato je pri večini bolnikov potrebno lajšati težave, da bi dosegli čim boljše kakovost življenja.

Najboljše uspehe ima kirurško zdravljenje, velikokrat v kombinaciji z obsevanjem in s citostatskim zdravljenjem. V Sloveniji so v letih 1982-1991 radikalno operirani bolniki s pljučnim rakom omejene oblike imeli 49% opazovano petletno preživetje. Kirurško zdravljenje je žal mogoče in smiselno le pri 1/3 do 1/5 bolnikov. Od teh ima velika večina že razširjeno bolezen v regionalne bezgavke.

Slabi prognostični dejavniki so: hujšanje za več kot 5% telesne teže, drobnocelični pljučni rak, slabše diferenciran (anaplastični) pljučni rak, rast tumorja izven pljuč, bolezen, razširjena v bezgavke pljuč, mediastinuma in oddaljeni zasevki, ki se širijo po krvnem obtoku.

Kirurško zdravljenje

Za kirurško zdravljenje so primerni bolniki z nedrobnoceličnim rakom. Bolniki ne smejo imeti hujšega odpovedovanja notranjih organov; predvsem je pomembno delovanje srca in pljuč. Zato je potrebno pregledati natančno pljučno funkcijo. Bolnika je s fizioterapijo potrebno pripraviti na kirurški poseg.

Koristno je operirati do III A stadija. Tumor ne sme vraščati v mediastinalne organe, zasevati v bezgavke druge strani mediastinuma ali v oddaljene organe. Bolnikom je treba napraviti torakotomijo in glede na razširjenost tumorja resekcijo režnja, dveh režnjev ali celega pljučnega krila. Odstraniti je treba tudi mediastinalne bezgavke. Le redko odstranijo manjši del pljuč kot cel reženj. Tako operacijo napravijo kirurgi, če je delovanje srca in pljuč hudo moteno. Včasih naredijo kirurgi manj invaziven poseg s pomočjo video kamere in torakoskopa.

Operativni poseg lahko poslabša ventilacijsko insuficienco, nastane lahko empiem plevre, pnevmotoraks, ohromitev glasilke, pozna posledica je fibrotoraks.

Z odstranitvijo tumorja lahko dosežemo tudi popolno ozdravitev. Pet let preživi preko 40% operiranih bolnikov. Prognoza je boljša, kadar je stadij nižji: to pomeni, da je tumor manjši, manj razširjen v okolico in ni zasevkov v bližnjih ter oddaljenih bezgavkah.

Obsevanje

Kadar bolnika s katerokoli histološko vrsto pljučnega raka ni mogoče operirati, je ponavadi potrebno obsevanje. Še prav posebej je koristno, če tumor oziroma večji bronhij ali sapnik in bolnika duši. Prav tako lahko obsevanje zaustavi hemoptize ali olajša težko dihanje. Manj primerni so večji tumorji z abscesnimi votlinami. Obsevanje razpad tumorja še pospeši, tako da imajo bolniki lahko po njem celo večje težave kot prej. Bolniki morajo biti v dovolj dobrem splošnem stanju, ne smejo imeti hudega popuščanja pri delovanju srca, pljuč ali drugih notranjih organov. Pomembno je, da nimajo hujše anemije, levkopenije ali trombocitopenije.

Za obsevanje uporabljajo radioterapevti ionizirajoče žarke, ki prodirajo globoko v telo. Tumorska doza doseže do 6500 cGy. Med obsevanjem bolnik leži v snopu žarkov, ki iz različnih smeri prodirajo proti tumorju, največja doza sevanja pa se osredotoči na tumor. Zdrava tkiva v okolici tako dobijo precej manjšo dozo sevanja. Na ta način radioterapevti zmanjšajo okvaro zdravih tkiv zaradi obsevanja. Obsevanje lahko povzroči pnevmonitis, vnetje požiralnika, okvaro hrbtenjače, srca, kože ali kostnega mozga.

Z obsevanjem pri večini bolnikov dosežemo izboljšanje stanja, ne pa ozdravitve.

Boljše uspehe je pokazalo obsevanje večkrat dnevno v točno določenih intervalih – CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy). Višje tumorske odmerke ob manjši prizadetosti zdravega tkiva omogoča točnejše omejevanje obsevalnega volumna s 3-DCRT (three dimensional conformal radiotherapy).

Citostatsko zdravljenje

S citostatiki zdravijo bolnike z drobnoceličnim rakom. Ta tip pljučnega raka je namreč pri veliki večini bolnikov v času odkritja razširjen v mediastinalne bezgavke in oddaljene organe. Uporabljamo: ciklofosamid, ifosfamid, doksorubicin, farmorubicin, vinkristin, etoposid, cisplatin, lomustin v kombinacijah. Odgovor, da tumor ne raste, se zmanjša ali celo izgine, dosežemo pri 80% bolnikov.

V zadnjih letih z novejšimi citostatiki kot so: paclitaksel, karboplatin, gemcitabin, irinotecan, topotecan, zdravijo tudi napredovane oblike nedrobnoceličnega raka. Praviloma so ti bolniki vključeni v mednarodne študije. Odgovori so podobni, kot pri nekaterih starih zdravilih pri 30 oz. 40% bolnikov. Nekoliko spodbudnejši so odgovori in preživetja po kombinacijah starih in novih citostatikov.

Za citostatsko zdravljenje mora biti bolnik v dovolj dobrem splošnem stanju in mora imeti zadovoljivo delovanje notranjih organov. Pomembna je predvsem bela in rdeča krvna slika ter število trombocitov.

Zdravljenje poteka ponavadi v ciklikih s tritedenskim odmorom. Ker pa citostatiki škodljivo delujejo tudi na zdrave celice, ki se hitreje delijo, ima bolnik neželene, stranske pojave, kot so: slabosti, bruhanje, izpadanje las, zmanjšanje števila belih in rdečih krvničk ter trombocitov. Pojavijo se vnetja, krvavitve in anemija. Z dajanjem zdravil proti bruhanju, posebno ondansetrona, lahko kemoterapevti zmanjšajo bolnikove težave.

V zadnjih letih poskušajo gensko zdravljenje. Uporabljajo monoklonska protitelesa, ki se vežejo na tumorske rastne dejavnike in nadomeščanje genov p-53.

Preizkušajo tudi hipoksične citotoksine ter zaviralce angiogeneze.

Citostatsko zdravljenje izboljša bolnikovo stanje, podaljša življenje in izboljša njegovo kakovost, praviloma pa ozdravitve raka s to obliko zdravljenja ne moremo doseči.

Kombinirano zdravljenje

Predmet preučevanja je nedrobnocelični rak v stadiju III A. Poskušajo različne kombinacije citostatskega, obsevalnega in kirurškega načina zdravljenja v različnem zaporedju. Tako pred operacijo bolniku dajejo tri kroge kombinacij citostatikov, ki morajo vsebovati tudi preparat platine, lahko pa dajejo bolniku citostatike po resekciji dela pljuč in ugotovljenih zasevkih v mediastinalne bezgavke. Po operaciji bolnikov s pljučnim rakom, ki je zaseval v mediastinalne bezgavke, v nekaterih centrih, prav tako tudi v Sloveniji, obsevajo mediastinum.

Pri bolnikih z drobnoceličnim rakom omejene oblike citostatsko zdravljenje kombiniramo z obsevanjem. Čim prej uporabimo oba načina zdravljenja, tem boljši je uspeh. Redke bolnike zdravijo z operacijo in s citostatiki. Po končanem uspešnem citostatskem zdravljenju drobnoceličnega raka nekateri avtorji preventivno obsevajo glavo, da bi preprečili nastanek možganskih metastaz. Citostatiki namreč v manjši meri prodirajo v centralni živčni sistem. Obsevanje glave lahko povzroči okvaro možganov z demenco, pride pa tudi do izpadanja las.

Simptomatsko zdravljenje

obsega številne metode in dejavnosti, s katerimi lahko bolniku olajšamo težave in izboljšamo življenje. Večino bolnikov, vsaj v enem obdobju njihove bolezni, zdravimo tudi simptomatsko.

Zaskrbljenost bolnika skušamo zmanjšati s psihološkimi metodami, s pogovorom, z anksiolitiki, s pomirjevali in hipnotiki. Bolnik naj aktivno sodeluje pri zdravljenju. Obveščen mora biti o možnostih zdravljenja, kako zdravljenje poteka in o možnih neželenih spremljajočih pojavih in zapletih. Vedno skušamo bolniku ohraniti upanje na izboljšanje in na možnost ozdravitve.

Bolnika poučimo, naj je zdravo, vitaminsko bogato hrano in vzdržuje telesno kondicijo. Pomembno je, da bolnik opusti kajenje in vdihava čist zrak.

Pri bolnikih je potreben bolniški dopust za čas zdravljenja in ponavadi tudi postopek za invalidsko upokožitev.

Bolečine lajšamo z zdravili, ki jih dajemo v rednih razmakih v učinkovitem odmerku in kombinaciji. Seveda je najprej potrebno postaviti diagnozo in ugotoviti, kaj bolečino povzroča. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije uporabimo analgetsko lestvico. Pričnemo s paracetamolom, nesteriodnimi antirevmatiki. Če bolečina ne popusti, dodajamo blage opijate kot tramadol ali dihidrokodein in nazadnje močne opijate, kot so morfinski preparati, ki jih danes dajemo v obliki tablet. To zdravljenje pogosto spremlja zaprtje. Bolnikom moramo zato dajati primerno hrano in odvajala.

Pri bolečinah zaradi otekline tkiva dodajamo kortikosteroide. Pri radikularnih bolečinah pride v poštev nevroliza, blokada z anestetiki, redkeje kirurška prekinitev živca. Simptomatsko obsevanje olajša bolečine in funkcionalne motnje zaradi lokaliziranih zasevkov.

Bolniki z najhujšimi bolečinami, ki ne minejo po običajnem zdravljenju, spadajo v specialistično protibolečinsko ambulanto. Možno je dajanje analgetikov v depo obliki iz zunanjih ali všitih rezervarjev. Bolnik lahko sam po potrebi dodaja zdravilo.

Pri bolniku s pljučnim rakom so možni številni zapleti, ki jih je treba ustrezno diagnosticirati in simptomatsko zdraviti pri ustreznem specialistu.

Bolnikom s sindromom zgornje votle vene dajemo kortikosteroide, lahko tudi diuretike, (na primer deksametazon, furozemid) za zmanjšanje otekline. Če ima bolnik drobnocelični rak, je nujno takojšnje citostatsko zdravljenje. Ponavadi pa je treba bolniku s sindromom zgornje votle vene simptomatsko obsevati mediastinum.

Tudi bolnikom z zasevki v možganih, ki imajo nevrološke in psihiatrične simptome ali pa so brez njih, prav tako dajemo deksametazon, potrebno pa jim je tudi obsevati glavo. Posamezne zasevke v možganih lahko kirurško odstranijo, če je pljučni tumor sicer zazdravljen.

Omejen zasevek v kosti je možno kirurško odstraniti. Pri tem naredijo tudi osteosintezo in nato je še simptomatsko obsevanje.

Tumor, ki oži sapnik ali večji bronhij, odstranijo s togim bronhoskopom in kleščicami, z laserjem, z visoko temperaturo-elektrokauterizacija, z nizko temperaturo-krioterapija ali z vstavitvijo endoproteze-stenta. Običajno je potrebno še obsevanje od zunaj – teleradioterapija. Ponekod uporabijo obsevanje od znotraj s pomočjo katetra v bronhiju in radioaktivnih izotopov iridija 192 - afterloading.

Obsežne plevralne izlive, ki jih je potrebno pogosto izpraznilno punktirati, lahko preprečimo z zlepljenjem parietalne in visceralne plevre - plevrodeza. Poseg pride v poštev, če bolnik težko diha, vendar ni v splošnem slabem stanju

in ocenjujemo, da bo živel vsaj še tri mesece. Najboljše uspehe daje plevrodeza s smukcem pod kontrolo torakoskopa. Izliv v osrčnik, ki povzroča tamponado, moramo spunktirati s katetrom.

Pri hemoptoi pomaga obsevanje, ki pa je zaradi hiperemije v začetnem obdobju lahko nevarno, saj je možna še močnejša krvavitev. Redkeje pride v poštev embolizacija bronhialne arterije, iz katere bolnik krvavi.

Zaradi diagnoze in zdravljenja spada k specialistu tudi bolnik, pri katerem posumimo na paraneoplastični sindrom, pnevmonitis, pljučni absces, empiem, respiracijsko insuficienco ali oddaljene zasevke.

Bolniki s pljučnim rakom hodijo na kontrolne preglede k zdravniku splošne medicine in k specialistu, ki je vodil zdravljenje (kirurg, radioterapevt, kemoterapevt). Bolnike, pri katerih kirurško, obsevalno ali citostatsko zdravljenje ni več potrebno, zdravi zdravnik splošne medicine po navodilih specialista. V kolikor se pri bolniku pojavijo zapleti, je potreben pregled in ustrezno zdravljenje pri specialistu onkologu, pnevmologu ali anesteziistu.

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je tudi v Sloveniji najpogostejša maligna bolezen sedanje dobe. Diagnozo je mogoče postaviti, če je to bolniku v korist. Žal le redko odkrivamo bolezen v omejeni obliki, pri kateri z zdravljenjem dosegamo boljše uspehe. Kljub številnim modernim metodam zdravljenja bolnik le redkokdaj ozdravi. Pri obravnavi bolnikov je potrebno skupno delo različnih strokovnjakov, kot so: zdravnik splošne medicine, pnevmolog, rentgenolog, radioterapevt, kirurg, kemoterapevt, anesteziist in psiholog.

Ker ne poznamo uspešne sekundarne preventive in zgodnje diagnostike, je najpomembnejše, da bolezen preprečimo s tem, da se izognemo vdihavanju cigaretnega dima ter skrbimo za čist zrak v delovnem in življenjskem okolju.

LITERATURA

1. Anon. Pretreatment evaluation of non small cell lung cancer. The official statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320 - 32.
2. Bates M. (ed) *Bronchial carcinoma. An integral approach to diagnosis and management.* Berlin (etc): Springer, 1984: 1 - 295.
3. Debeljak A. Kako do diagnoze pljučnega raka (klinika in diagnostični testi) ? *Med Razgl* 1990; suppl. 3: 63 - 9.
4. Debeljak A, Mermolja M, Šorli J, Zupančič M, Zorman M, Remškar J. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary and secondary malignant lung tumours. *Respiration* 1994; 61: 226 - 30.
5. Debeljak A. Bronhoskopija. In: Bergant O, Kocjan A. (eds) *Diagnostične metode v onkologiji.* Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1994: 30 - 3.

6. Debeljak A. Pljučni rak. In: 37. Tavčarjevi dnevi. Obravnava bolnika s kronično internistično boleznijo v ambulanti zdravnika splošne medicine. Bled: Zbornik predavanj. Klinični center. Katedra za interno medicino, 1995: 45 - 50.
7. Debeljak A. Sekundarna profilaksa pljučnega raka. Posvetovanje o državnem programu nadzora raka. Zbornik referatov. Ljubljana: Onkološki inštitut, Ministrstvo za zdravstvo Republike Slovenije, 1996: 61 - 6.
8. Debeljak A. Bronchoscopic needle aspiration (BNA) in the staging and the diagnosis of lung cancer. In: Antypas G (ed) 1st Congress of oncology. Balkan Union of Oncology. Athens: Monduzzi, 1996: 693 - 6.
9. Debeljak A, Turel M, Drinovec I, Eržen J, Rott T, Kern I. Diagnostic thoracoscopy, experience with 165 patients. *Mak Med Pregled* 1997; 51: suppl 28: 183 - 5.
10. Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Šluga M. Naše izkušnje s citostatskim zdravljenjem drobnoceličnega raka. In: Lindtner J (ed) 14. Onkološki vikend. Laško: SZD Kancerološko združenje, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 44-50.
11. Debevec M, Debeljak A, Vidmar S. Trend zdravljenja napredovelega nedrobnoceličnega pljučnega raka. *Zdrav Vestn* 1999; 68: 231-4.
12. Debevec M, Eržen J, Debeljak A. Racionalna obdelava bolnikov s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 65 - 9.
13. Gandara DR, Edelman JD, Lara P, Lau D. Current status and novel therapeutic approaches in advanced non-small-cell lung cancer. In: Perry MC ed. American society of clinical oncology. 1999 Educational book, 35th Annual meeting, May 15-18, Atlanta, GA; Alexandria, VA 1999: 362-9.
14. Hansen H, Kristjansen PEG, Andersen M. Small cell lung cancer. Macclesfield: Gardiner-Caldwell, 1991: 1 - 34.
15. Harvey JC, Beattie EJ. Lung cancer. *Clin Symp* 1993; 45: 1 - 32.
16. Karnofsky DA, Burchenal JH. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McLeod CM (ed) Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press 1949, 199-205.
17. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
18. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995: 29 - 31.
19. Pompe-Kirn, Škrlec F. Epidemiološke značilnosti pljučnega raka v Sloveniji. In: Lindtner J (ed) 14. Onkološki vikend. Laško: SZD Kancerološko društvo, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 7-16.
20. Šorli J. Bronhialni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F (eds) *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije 1993: 179 - 82.
21. Triller N, Debeljak A. Paraneoplastičen sindrom pri pljučnem rakom. In: Lindtner J (ed) 14. Onkološki vikend. Laško: SZD Kancerološko združenje, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1998: 23-7.

ALKOHOL IN RAK

Zdenka Čebašek-Travnik

Alkohol je v vzročni povezavi z umrljivostjo v določeni populaciji. Pri tem so najbolj izrazite povezave v naslednjih šestih kategorijah (1):

- alkohol kot primarni vzrok smrti (npr. ciroza jeter),
- prometne nesreče,
- uboji, umori,
- samomori,
- določene vrste raka (ustne votline, žrela, grla in jeter),
- nesreče in poškodbe.

Avtorji ugotavljajo, da hudi pivci umirajo mlajši (2). Isti vir navaja, da ljudje zaradi vzrokov smrti, povezanih z alkoholom, izgubijo v povprečju 26 let svojega pričakovanega trajanja življenja.

Podatki številnih raziskav nakazujejo povezavo med prekomernim uživanjem alkohola in zvečanim tveganjem za nastanek raka. Ocenjujejo, da alkohol neposredno ali posredno povzroča 2 do 4 odstotke raka (3). Povezavo med rakom in alkoholom dokazujemo po dveh poteh, in sicer s pomočjo epidemioloških študij in s preučevanjem mehanizmov, po katerih alkohol sodeluje pri razvoju raka.

Epidemiološke raziskave kažejo, da je povezava med alkoholom in rakom najbolj izražena v primerih raka požiralnika, ust, grla in žrela (4), manj izražena pa je pri raku jeter, dojke in debelega črevesa.

Ocenjujejo, da je približno 75 odstotkov raka požiralnika povezanih s prekomernim uživanjem alkohola, incidenca istega raka je pri težkih pivcih večja kot v splošni populaciji (5). S prekomernim pitjem je povezanih tudi skoraj 50 odstotkov raka ustne votline, žrela in grla. Tveganje se poveča, če se prekomernemu pitju pridruži še kajenje.

V Sloveniji je leta 1997 zaradi raka ustnic, ustne votline, žrela, požiralnika in grla umrlo 314 ljudi ali 15,86 na 100.000 prebivalcev. 89 odstotkov smrti je odpadlo na moške. Moški so imeli 8,77 krat večje tveganje, da bodo umrli zaradi tega raka kot ženske ($p < 0,01$). Umrljivost zaradi omenjenega raka se pri moških začne pojavljati med 35. in 39. letom starosti, pri ženskah pa med 45. in 49. letom (6).

Čeprav so epidemiološke študije pokazale jasne povezave med uživanjem alkohola in nastankom določenih vrst raka, pa rezultati niso vedno enoznačni in se razlikujejo tudi med posameznimi državami, zato je pred uvedbo preventivnih ukrepov potrebno dobro poznati značilnosti okolja, v katerem naj bi se ti ukrepi izvajali.

V primeru alkohola kot dejavnika tveganja za nastanek raka so potrebni podatki o porabi alkohola, o pivskih navadah posameznih kategorij prebivalstva, dostopnosti različnih vrst alkoholnih pijač in obstoječi zakonodaji.

Presnovo alkohola sestavljajo številni procesi, med katerimi je tudi oksidacija, s katero alkohol odstranijo iz krvi. Po zaslugi tega procesa se alkohol ne more kopičiti v celicah in jih uničevati. Le majhen del alkohola se izogne presnovi in se v nespremenjeni obliki izloči skozi pljuča in ledvice. Presnova se zaključi z nastankom snovi, ki so lahko bolj ali manj strupene od zaužitega alkohola. Ves čas, ko se nahaja v telesu, alkohol učinkuje na možgane in na druge dele telesa.

Alkohol pospešuje nastanek raka po različnih poteh. Domnevajo, da neposredno vpliva na nastanek raka požiralnika in ustne votline, pri drugih vrstah raka pa naj bi pospeševal procese, ki vodijo k razvoju bolezni. Tako naj bi acetaldehid (produkt presnove alkohola) prizadel sposobnost celice, da sama popravi svojo DNA, kar naj bi vodilo do večje možnosti mutacij, ki vodijo do nastanka raka (7).

Čeprav doslej še ni dokazano, da bi alkohol deloval kot kancerogen, pa verjetno deluje kot kokancerogen - pospešuje učinke drugih kancerogenov. Alkohol lahko aktivira citokrom P-450 v jetrih, pljučih, požiralniku in črevesju, to je na mestih, kjer se pojavljajo raki, povezani s prekomerno rabo alkohola.

Osebe, ki prekomerno uživajo alkohol, se pogosto neprimerno prehranjujejo, zaradi česar pride do pomanjkanja železa, cinka, vitamina E in nekaterih B vitaminov. To pa so stanja, ki so povezana z zvečanim tveganjem za nastanek nekaterih vrst raka (8). Medtem ko tudi v strokovnih časopisih priporočajo uživanje manjših količin alkohola kot preventivni ukrep pri boleznih ožilja, pa je treba vedeti, da že te "manjše" količine, to je 20 gramov alkohola na dan (približno 2 decilitra vina), prinašajo zvečano tveganje za nastanek raka na debelem črevesju (9).

Znanstveniki so namenili posebno pozornost povezavi med uživanjem alkohola in rakom na jetrih. Znano je, da ima štiri petine bolnikov z rakom na jetrih tudi jetrno cirozo, ki je v več kot polovici primerov alkoholne geneze.

Prekomerno uživanje alkohola je povezano tudi z oslavitvijo imunskega sistema, kar je spet lahko posredno povezano z nastankom raka (10).

Prekomerno uživanje alkohola je pogosto povezano s kajenjem (11). Medtem ko je delež kadičev v splošni populaciji približno 25%, je med osebami, ki se zdravijo zaradi odvisnosti od alkohola v Sloveniji (12), več kot 75% kadičev. Ker je tudi kajenje eden od dejavnikov tveganja za nastanek raka, vidimo, da so prekomerni pivci dodatno ogroženi. Nekateri znanstveniki celo ugotavljajo, da več alkoholikov umre zaradi bolezni, povezanih s kajenjem, kakor zaradi posledic odvisnosti od alkohola (13).

Našteti podatki in opisi domnevnih mehanizmov delovanja alkohola pri nastanku raka nakazujejo potrebo po upoštevanju teh spoznanj tako v klinični praksi kot v preventivnem delu.

V *klinični praksi* je pomembno prepoznavanje tveganega načina uživanja alkohola in kajenja. Oboje naj bi redno preverjal zdravnik v osnovnem varstvu, v primeru specialistične obravnave pa specialist. Dokazano je, da je z enostavnimi in kratkimi postopki mogoče motivirati paciente, da pijejo manj alkohola. Taki postopki so uspešni predvsem pri pacientih, ki še nimajo znakov odvisnosti od alkohola. Tudi glede omejevanja kajenja ima lahko zdravnik pomembno vlogo, zato velja upoštevati priporočila svetovne zdravstvene organizacije in številnih strokovnih združenj, da naj zdravnik preverja rabo alkohola in tobaka pri svojih pacientih vsak enkrat letno.

Postopki za ugotavljanje prekomerne rabe alkohola so objavljeni tudi v slovenščini (14, 15). V okviru programa CINDI ¹ je tudi učna delavnica, posvečena tej tematiki, ki se je lahko udeležijo zdravniki in drugi zdravstveni delavci.

Paciente, pri katerih zdravnik ugotovi odvisnost od alkohola, je treba usmeriti na zdravljenje ali jih vsaj motivirati za pregled pri strokovnjaku, ki se ukvarja z zdravljenjem odvisnosti. V Sloveniji se programi zdravljenja izvajajo v vseh psihiatričnih bolnišnicah ter v številnih javnih in privatnih ustanovah. Uspešnost zdravljenja je odvisna od pacientove motivacije in od tega, kako je sposoben sprejeti določen program oziroma doktrino. V splošnem velja, da naj zdravljenje traja od dveh do pet let, praviloma ob sodelovanju svojcev.

Posebno skupino pacientov predstavljajo pacienti, ki imajo raka in so odvisni od alkohola (in/ali od drugih psihoaktivnih snovi). Pri obravnavi teh pacientov se odpira nekaj pomembnih dilem:

- ali opraviti tudi diagnostiko odvisnosti, in diagnozo tudi zapisati v dokumentacijo,
- ali motivirati pacienta za abstinenco,
- ali pacienta usmeriti v zdravljenje odvisnosti,
- kako pripraviti svojce za sodelovanje pri zdravljenju obeh bolezni.

Dosedanje izkušnje na Centru za zdravljenje odvisnih od alkohola v Ljubljani kažejo, da je smiselno in učinkovito obravnavati odvisnost od alkohola tudi pri osebah, ki se zdravijo zaradi raka. Zato priporočamo, da takšno diagnostiko izvedemo pri vseh tistih pacientih, ki imajo raka, za katerega nastanek velja velika verjetnost povezave s prekomerno rabo alkohola. Diagnostiko lahko izvedemo ambulantno pri specialistih, ki zdravijo raka. Priporočamo uporabo posebnih vprašalnikov in primerjavo relevantnih hematoloških in biokemičnih preiskav. Paciente, pri katerih obstaja velika verjetnost za odvisnost od alkohola,

¹ CINDI Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Programme

napotimo v ustrezno specialistično ustanovo, kjer se ukvarjajo z zdravljenjem odvisnosti. Tam bodo opravili še dodatno diagnostiko (če je potrebno) in poskušali motivirati pacienta in njegove družinske člane za zdravljenje.

Motivacijski postopek (16) za abstinenco od alkohola in za vključitev v program zdravljenja lahko izvajamo individualno ali v skupinah. Postopek ni zapleten, vodi ga lahko posebej izurjen terapevt (zdravnik, psiholog, višja medicinska sestra, socialna delavka, socialni pedagog), ki se lahko za svoje delo usposobi na Centru za zdravljenje odvisnih od alkohola ali v posebnih učnih delavnicah, ki jih občasno organizirajo različne ustanove.

Izkušnje pri delu z bolniki, ki imajo raka in so odvisni od alkohola, so ohrabrujoče. Tako bolniki in njihovi bližnji (po začetnih težavah) dobro sprejmejo pomoč psihoterapevtske skupine in psihoterapevta. Spoznajo, da je rak le ena od težav, s katerimi se morajo spopadati, in da jim takšno zdravljenje pomaga vzdrževati (ali povečevati) samospoštovanje in osebno dostojanstvo. V času zdravljenja vzpostavijo tudi prijateljske vezi z ljudmi, ki niso obremenjeni z rakom, a se morajo ravno tako sprijazniti z določenimi izgubami in omejitvami. Tudi v primerih, ko se rak konča z umiranjem in smrtjo, so zdravljenca iz teh skupin v veliko pomoč bolniku z rakom in njegovim svojcem. Iz tega skupnega zdravljenja pa imajo koristi tudi zdravljenca brez raka, saj se spremenijo njihov odnos do te bolezni, obenem pa se učijo spoprijemanja z izgubami.

LITERATURA:

1. U.S. Department of health and human services. Alcohol and health. A ninth special report to the U.S. Congress. From the Secretary of health and human services. June 1997: 286.
2. Institute for Health Policy. Substance Abuse: The nation's number one health problem. Key indicators for policy. Princeton, NJ, Brandeis University, 1993: 31-46.
3. Rothman KJ. The proportion of cancer attributable to alcohol consumption. Preventive Medicine 1980; 9(2): 174-9.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 44. United Kingdom: World Health Organization, 1988.
5. Klygis LM, Barch WJ. The role of ethanol in esophageal carcinoma. In: Watson RR ed. Alcohol and Cancer. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992: 73-89.
6. Hovnik Keršmanc M. Poraba alkohola in kazalniki škodljive rane alkohola v Sloveniji za leto 1997. Inštitut za varovanje zdravja RS, 1998.
7. Espina N, Lima V, Lieber CS, Garro AJ. In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyd on O6methylguanine transferase. Carcinogenesis 1988; 9(5): 761-66.
8. Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1990; 30: 219-49.

9. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(11): 875-84.
10. Roselle G. Alcohol and the immune system. *Alcohol Health & Research World* 1992; 16(1): 16-22.
11. Shiffman S, Balabanis M. Do drinking and smoking go together? *Alcohol Health & Research World* 1996; 20(2): 107-10.
12. Čebašek-Travnik Z, Užmah A, Svetina P, Simonič A, Števanec M, Borko B. Evalvacija hospitalnega zdravljenja odvisnosti od alkohola: primerjalna študija vseh šestih centrov v Republiki Sloveniji. In: Čebašek-Travnik Z, Radovanovič M eds. Zbornik prispevkov 1. slovenske konference o medicini odvisnosti; 1996 okt; Ljubljana. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, delovna skupina za odvisnost od alkohola, 1997; 131-45.
13. Hurt RD, Offord KP, Kottke TE, Morse RM, Melton J. III. Mortality following inpatient addictions treatment: Role of tobacco use in a community-based cohort. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275 (14): 1099-103.
14. Kolšek M, Čebašek-Travnik Z. Osnovni diagnostični postopki pri odkrivanju škodljive rabe in odvisnosti od psihoaktivnih snovi. In: Čebašek-Travnik Z, Radovanovič M eds. Zbornik prispevkov 1. slovenske konference o medicini odvisnosti; 1996 okt; Ljubljana. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, delovna skupina za odvisnost od alkohola, 1997; 43-52.
15. Čebašek-Travnik Z. Bolezni odvisnosti. V: Tomori M, Zihel S eds. Psihiatrija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1999 (v tisku).
16. Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing: Preparing People To Change Addictive Behavior*. New York: Guilford Press, 1991.

RAK V PODROČJU UST, ŽRELA IN GRILA

Lojze Šmid

UVOD

Ob spreminjanju slovenske nacionalne patologije je v področju, ki ga obravnava otorinolaringologija, v zadnjih desetletjih najbolj opazen izrazit porast pogostnosti raka zgornjih dihalnih in prebavnih poti. Incidenca raka teh področij narašča bistveno hitreje od tiste pri večini drugih lokalizacij in je pri moških srednjih let takoj za pljučnim rakom na drugem mestu. Zaradi strmega porasta pogostnosti raka zgornjih dihalnih in prebavnih poti se je vsakoletno število novo odkritih bolnikov v zadnjih dvajsetih letih podvojilo, pri čemer pa se visok delež tumorjev v napredovanih štadijih ob začetku zdravljenja ni bistveno zmanjšal. Še posebej velja to za rak žrela, kjer je porast incidence najizrazitejši, a se odstotek petletnega preživetja kljub agresivnejšem zdravljenju, v zadnjih desetih letih ni povečal. Vzrok za to je prav gotovo v dejstvu, da bolezen še vedno največkrat ugotovimo šele v napredovalem stadiju, ko so uspehi zdravljenja, tako z onkološkega kot tudi s funkcionalnega in estetskega stališča sorazmerno slabi. Nasprotno pa so rezultati zdravljenja raka, ki ga na teh področjih odkrijemo v zgodnji stopnji, večinoma zelo dobri tudi brez mutilirajočih operativnih posegov.

VZROKI

Najpomembnejša etiološka dejavnika, ki sodelujeta pri nastanku raka ustne votline, žrela in grla, sta kajenje in sočasno pretirano uživanje alkoholnih pijač. Izpostavljenost nekaterim kemičnim sredstvom na delovnem mestu (katran, azbest) lahko skupaj z zgoraj naštetimi vzročnimi dejavniki še pospeši nastanek in razvoj rakave bolezni. Vzniku malignoma zelo verjetno botruje tudi kakovostno slabša prehrana in pomanjkljiva ustna higiena. Ker omenjeni dejavniki pripomorejo tudi k nastanku karcinoma v drugih organih, se pri istem bolniku lahko pojavi rak na večih različnih mestih, bodisi hkrati ali pa v časovnem razmaku. Govorimo o multiplih sinhronih oziroma metahronih tumorjih.

HISTOLOŠKA SLIKA

Med malignimi tumorji ustne votline, žrela in grla je daleč najpogostejši planocelularni karcinom, vse ostale vrste malignomov (adenokarcinom, limfom in nekatere druge) so mnogo redkejše. Natančno klinično oceno karcinoma (lokalizacija, razširjenost, oblika tumorja) dopolni patohistolog z mikroskopsko oceno stopnje diferenciacije tumorja, ki je tudi pomembna za prognozo bolezni.

Iz izkušenj vemo, da je pri slabo diferenciranem karcinomu področno in oddaljeno metastaziranje pogostejše kot pri dobro diferenciranem.

NARAVNI POTEK BOLEZNI

Pri bolnikih s karcinomom v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti je potek bolezni odvisen od številnih dejavnikov; med njimi so najpomembnejši mesto izvora tumorja, način njegove rasti in razširjenost ob času diagnoze, histološka slika ter splošno stanje bolnika. Karcinom nekaterih področij (epifarinks, koren jezika, supraglotis) sorazmerno zgodaj metastazira v področne vratne bezgavke. Enako velja za večino napredovalih in slabo diferenciranih tumorjev. Do pred kratkim je za malignome teh področij veljalo, da se širijo predvsem lokoregionalno in da v oddaljene organe praviloma ne zasevajo. Ker so bolnike z močno napredovalimi karcinomi zdravili predvsem paliativno, so ti večinoma umirali zaradi lokalnih in/ali področnih težav (krvavitve, zapora dihalnih poti, otežkočeno prehranjevanje). Z agresivnejšimi načini zdravljenja v zadnjih desetletjih, ko uspemo ozdraviti primarni tumor in področne metastaze tudi pri napredovalih tumorjih, opazamo, da kljub izginotju primarnega tumorja tem bolnikom dostikrat ne moremo bistveno podaljšati preživetja. Umirajo namreč zaradi oddaljenih metastaz, za katere pri tej vrsti malignomov še ne poznamo uspešnega systemskega zdravljenja. Naravni razvoj poteka torej tudi pri teh malignomih podobno kot pri večini ostalih, le da zaradi bližine vitalnih organov pri neozdravljenih tumorjih nastopi smrt že pred pojavom oddaljenih metastaz.

RAZPOZNAVA

Zgodnja razpoznavna bolezni je bistvenega pomena za bolnikovo usodo. Na zgodnji stopnji razvoja so namreč ti tumorji večinoma zelo dobro ozdravljivi, v napredovalem stadiju bolezni pa so uspehi, tako z onkološkega kot tudi s funkcionalnega in estetskega stališča mnogo slabši.

Kakor za večino malignomov je tudi za tumorje zgornjih dihalnih in prebavnih poti značilno, da se izrazitejša znamenja bolezni kažejo šele v napredovalni fazi. Zaradi tega odsotnost bolezenskih znakov, kot so bolečine, krvavitve ali težave z dihanjem in požiranjem, še ne pomeni, da tumorja ni. Že lažje motnje pri žvečenju, požiranju in govoru, hripavost ali občutek tujka pomenijo zadosten razlog za natančen pregled.

Za natančno zamejitev tumorja je poleg ambulantnega pregleda ponavadi potreben še pregled v splošni anesteziji, dokončno diagnozo pa postavi na osnovi proučitve odvzetega tkiva iz tumorja patohistolog. Preiskave dopolnimo s konvencionalnim rentgenskim slikanjem in ultrazvokom, po potrebi pa tudi z računalniško tomografijo in magnetno resonanco.

Ker je mogoče veliko večino teh tumorjev sorazmerno enostavno odkriti že s prostim očesom ali palpacijo, ko ti še ne povzročajo izrazitejših težav,

je težko razumeti, da bolezen v večini primerov ugotovimo šele v napredovalem stadiju. Vzrokov, zakaj bolnik poišče zdravniško pomoč tako pozno, je več. V začetku odlaša s pregledom pri zdravniku, ker svojim težavam ne pripisuje dovolj resnega pomena, kasneje pa odlaga pregled iz strahu pred rakom, ki med večino ljudi še vedno velja za neozdravljivo bolezen. Odlaganje z obiskom pri zdravniku nam bo še razumljivejše, če vemo, da izhaja večina bolnikov s karcinomom v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti iz nižjih socioekonomskih slojev in da je med njimi mnogo alkoholikov.

ZDRAVLJENJE

Vse bolnike, pri katerih je bil malignom histološko potrjen, obseg bolezní pa natančno ocenjen, pred pričetkom zdravljenja na skupnem konziliju pregledata otorinolaringolog, usmerjen v področje kancerologije, in radioterapevt. Na tem konziliju po potrebi sodelujejo tudi strokovnjaki drugih strok (patohistolog, internistični onkolog, rentgenolog, plastični kirurg in drugi). Dobro se namreč zavedamo, da je za uspešno zdravljenje raka v področju glave in vratu potrebna timska obravnava, saj dandanes noben strokovnjak nima več vsega potrebnega znanja in sposobnosti, da bi sam zmožgel obvladati to zahrbtno bolezen.

Namen zdravljenja je korenita odstranitev malignega tumorja, pri čemer naj bi v čim večji meri ohranili funkcijo prizadetega organa. Zdravljenje ne sme preseči meje, ki bi onemogočala celovito rehabilitacijo, tako z medicinskega kot delovnega ter ožjega in širšega socialnega vidika. Skrbno je potrebno presojati napovedne dejavnike ter izbirati vrsto in obseg terapevtskih postopkov predvsem z vidika kakovosti pričakovanega preživetja bolnikov. Optimalen način zdravljenja bolniku po natančni obrazložitvi vedno le predlagamo, sam pa se nato dokončno odloči zanj ali pa za eno od alternativnih možnosti.

Operativno zdravljenje in radioterapija, ki sta v današnjem času še vedno edina splošno uveljavljena in priznana načina zdravljenja raka zgornjih dihalnih in prebavnih poti, se med seboj uspešno dopolnjujeta. Vloga kemoterapije pri zdravljenju raka teh področij, pa naj gre za adjuvantno ali za paliativno zdravljenje, ni povsem dorečena.

Kirurško zdravljenje raka zgornjih dihalnih in prebavnih poti je bila prva in temeljna terapevtska metoda in to tudi še vedno ostaja. Prednost primarnega operativnega zdravljenja je prevsem v tem, da se med samim posegom seznanimo z razširjenostjo bolezní in glede na to uskladimo obseg in vrsto operacije. Pri razširjenih tumorjih bolnike po operaciji še obsevamo.

Spekter kirurških posegov pri zdravljenju karcinoma ustne votline, žrela in grla je zelo širok. Po eni strani je pri začetnih, zamejenih tumorjih izrezanje hkrati tudi dokončno zdravljenje, po drugi pa gre za obsežne, mutilirajoče operacije, kjer so dostikrat potrebni zapleteni rekonstruktivni posegi. Omenjeno področje je s kirurškega stališča dokaj specifično. V čim večji meri moramo ohraniti ali

obnoviti funkcije prizadetih organov, pa tudi estetski izgled bolnika mora ostati v mejah sprejemljivega. Radikalnost operacije je temeljno onkološko načelo, smiselnost kirurškega zdravljenja pa ob upoštevanju celovite prognoze tista meja, ki je kirurg tudi ob sodobnih tehničnih možnostih ne sme prestopiti.

Onkološka kirurška tehnika v področju glave in vratu je v zadnjih desetletjih napredovala predvsem zaradi kombiniranih pristopov (sodelovanje kirurgov raznih specialnosti), boljših tehničnih možnosti za rekonstrukcijo in s tem tudi možnosti za večji obseg tumorske odstranitve. Vse širše je tudi upoštevanje funkcionalnih načel - ohranjanja delovanja organov ob doslednem upoštevanju onkološke korenitosti. Klasičen primer funkcionalne, ohranitvene kirurške tehnike je konservirajoča kirurgija pri zdravljenju karcinoma grla, ki omogoča očuvanje funkcije grla. Prav za tovrstne kirurške posege (hordektomija, vertikalna, horizontalna ali subtotalna parcialna laringektomija) se mora operater še posebej odločati na temelju celovite presoje. Upoštevati mora predvsem lokoregionalno razsežnost bolezni, bolnikovo splošno stanje in ne nazadnje njegovo pripravljenost za sodelovanje pri kasnejši rehabilitaciji. Sodobna načela funkcionalne kirurgije dosledno upoštevamo tudi pri obravnavanju vratnih bezgavk: kadar je le mogoče, se odločamo za funkcionalno disekcijo področnih bezgavk (elektivno ali kurativno), medtem ko je klasična radikalna disekcija vratu pri nas rezervirana le za N₃ stadij in za kirurško zdravljenje ponovitve področne bolezni.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki je lahko samostojno zdravljenje (zgodnji stadij bolezni - predvsem T₁₋₂ karcinom grla ter zaradi obsežnosti ali anatomske lokalizacije tehnično inoperabilni tumorji), lahko pa ga kombiniramo z operacijo in/ali obsevanjem.

Kadar kombiniramo kirurško zdravljenje z obsevanjem, se pri nas praviloma odločamo za pooperativno obsevanje, s katerim zmanjšamo verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni.

S kombinacijo kemoterapije in obsevanja je mogoče doseči boljše uspehe pri zdravljenju napredovalih tumorjev kot s samim obsevanjem. Pri nas smo s sočasno kombinacijo kemoterapije (Bleomycin in Mitomycin C) in obsevanja dosegli pri zdravljenju inoperabilnih karcinomov orofarinksa bistveno boljše rezultate kot s samim obsevanjem.

REHABILITACIJA

Zdravljenje ima lahko za posledico motnje različnih bolnikovih funkcij: grizenja, požiranja, govora, dihanja, splošnih telesnih sposobnosti itd. O tem se moramo z bolnikom podrobno pogovoriti že med načrtovanjem zdravljenja, po končanem zdravljenju pa ga je potrebno čimprej dejavno vključiti v rehabilitacijo okrnjenih funkcij. S sodelovanjem strokovnjakov različnih strok je mogoče izboljšati raven kakovosti njegovega življenja, tako da bo to tudi po težkem zdravljenju zanj znosno in privlačno.

LITERATURA:

1. Pompe – Kirn V. Incidenca raka ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa ter grla v Sloveniji močno narašča- Zdravstveni vestnik 1981;61,193-6
2. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG et al. Comprehensive management of head and neck tumors. New York: WB Saunders company, 1986.
3. Million RR, Cassisi NJ eds. Management of head and neck cancer; a multidisciplinary approach, Philadelphia: Lippincott, 1984.
4. Schantz SP, Harrison LB, Hong WK. Cancer of head and neck. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer _ Principles and practice of oncology, 1993.
5. Kambič V. Otorinolaringologija, Mladinska knjiga, Ljubljana, 1975.

RAK NA KOŽI

Igor Bartenjev

UVOD

Kadar govorimo o kožnem raku, mislimo pri tem na maligne epitelne kožne tumorje, ki so pogosta maligna obolenja (maligni melanom, ki se v veliki večini primerov pojavlja na koži, obravnavamo posebej).

Vsak tretji novo odkriti rak je kožni rak. Ugotovili so, da bo vsak drugi belec, če bo živel nad 65 let, vsaj enkrat v življenju zbolel za kožnim rakom. Kožni rak je pri moških po pogostosti na drugem mestu, takoj za pljučnim rakom (1). Številka je verjetno še višja, saj upravičeno dvomimo v dosledno prijavljanje začetnih stopenj, poleg tega pa ima isti oz. enkratni prijavljenec neredko več kožnih karcinomov. .

ETIOPATOGENEZA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Dokazanih je več dejavnikov, ki pri razvoju kožnega raka igrajo bolj ali manj pomembno vlogo (2, 3).

genetika:

Ljudje s podedovano svetlo poltjo, ki na soncu slabo porjavi in je hitro opečena, so v posebno veliki nevarnosti, da bodo zboleli. Številne karcinome (bazaliome) imajo ljudje z avtosomno dominantno dednim Goltz – Gorlinovim sindromom. Zadnja leta veliko raziskujejo vlogo onkogenov in supresorskih genov v procesu razvoja malignomov.

kemijski karcinogeni:

Pred 35. leti so pripisovali > 600-tim snovem, ki prihajajo bolj ali manj pogosto v stik s kožo pomen pri razvoju kožnega raka (4). V zadnjih desetletjih so s poskusi na živalih ugotovili, da so močni kemijski karcinogeni npr. trivalentni anorganski arzen, katrani, quinoloni, fenol, antralin, benzoil peroxide, psoralen, ki so bili ali so še vedno uporabljani kot lokalni zdravilni pripravki.

ultravijolični žarki:

Ugotovitve epidemioloških raziskav iz vsega sveta so si enotne. Ultravijolični žarki so najpomembnejši etiološki dejavnik vseh vrst kožnih malignomov (5). Za nastanek kožnega karcinoma je pomembna predvsem kumulativna doza, ki je lahko pridobljena v dolgem časovnem obdobju. Zaradi etiološke pomembnosti ultravijoličnih žarkov govorijo pri nekaterih karcinomskih lokacijah kar o fotokarcinomu (2).

ionizirajoče sevanje

humani papiloma virusi in virus HIV

Med dejavnike tveganja uvrščamo poleg izpostavljanja opisanim karcinogenom še nekatera **kronično degenerativna stanja kože** (skleroza, brazgotina, lichen sclerosus et atrophicus, epidermolysis bullosa hereditaria), **kronična vnetja** (globoka mikoza, golenja razjeda, kožna tuberkuloza) in **prekanceroze** (levkoplakija, eritroplazija, kožni rožiček, nekatere keratoze, ..) katerih razvoj je sicer navadno povezan z omenjenimi etiološkimi dejavniki.

KLINIČNA SLIKA NAJPOMEMBNEJŠIH MALIGNIH EPITELNIH TUMORJEV KOŽE:

Maligni epitelni tumorji kože v ožjem pomenu ali primarni maligni epitelni tumorji izvirajo iz kože ali sluznic, v širšem pomenu pa prištevamo še kožne metastaze drugih epitelnih tumorjev (3). To so sekundarni ali metastatski maligni epitelni kožni tumorji.

Najpogostejša in klinično najpomembnejša sta bazocelularni in spinocelularni karcinom.

Bazocelularni karcinom (bazaliom, bazocelularni epitelium) (3, 6, 7)

izvira iz bazalnih celic epidermisa, dlačnih foliklov in lojnic. Raste lokalno infiltrativno. Tumor se pojavlja samo na koži. Kljub temu, da lahko povzroči hudo destrukcijo tkiva, pa ne zaseva. Najpogosteje (v 80%) se pojavlja na zgornjih dveh tretjinah obraza, druge pogoste lokalizacije pa so spodnja tretjina obraza, skalp, uhlji, vratni izrez in zgornji del hrbta.

Bazaliom se največkrat pojavi na predhodno zdravi koži. Sprva ne povzroča subjektivnih težav, včasih bolniki navajajo rahlo srbenje. Bazaliom je v inicialni fazi večinoma voščeno prosojna, rahlo dvignjena, blede rožnata, gladka papulasta tvorba, ki ima na površini teleangiektazije (**bazalioma solidum**). Tumor raste počasi in se pri tem različno oblikuje. Lahko se širi kot nepravilno oblikovano žarišče, ki v sredini atrofira, na robovih pa se razvijejo značilni »biseri« in teleangiektazije. Tumor v centru velikokrat bolj ali manj razpade in kadar je ulceracija v ospredju klinične slike, govorimo o **eksulceriranem bazaliomu**. Ulceracija je lahko omejena na kožo (ulkus rodens) ali pa se širi destruktivno v globino in povzroča defekte in mutilacije (ulkus terebrans). Predvsem na koži trupa se pojavlja oblika bazalioma, ki raste počasi, neznatno nad nivojem kože, s centralno atrofijo in zaroženevanjem in le mestoma na robu vidnimi teleangiektazijami. Gre za **bazalioma planum**, ki ga je klinično mogoče zamenjati z ekcemom, mikozo ali prekancerozo. **Pigmentirani bazaliom** je navadno čvrst, ploščat, v sredini vleknen, črno-rjavkast tumor. **Sklerodermiformni** (morfeiformni) **bazaliom** je klinično počasirastoč in izgleda kot trda plošča, podobna žarišču pri cirkumskriptni sklerodermiji. **Cistični bazaliomi** se pogosto pojavijo na vekah. **Površinski** Arningovi karcinoidi, ekcematoidni ali pagetoidni **bazocelularni karcinomi** se pojavijo na trupu v večjem številu.

Metatipični bazocelularni karcinom mešanega tipa je glede na lokalizacijo in morfologijo podoben bazaliomu, histološko pa najdemo elemente

spinocelularnega karcinoma, medtem ko metatipični bazocelularni karcinom intermediarnega tipa raste hitro, destruktivno in zaseva enako kot spinaliom.

Spinocelularni karcinom (spinaliom, skvamozni karcinom, planocelularni karcinom, poroženevajoči karcinom) (3, 6)

Ta oblika raka kože se velikokrat razvije najprej kot karcinom in situ v epidermisu in se po nekem času spremeni v pravi invazivni karcinom. Raste destruktivno, zaseva predvsem limfogeno. Pojavlja se na koži in na sluznicah. Čeprav kožne lokalizacije niso tako tipične kot za bazaliom, zraste spinaliom navadno na fotoekspoziranih predelih.

Prva opazna sprememba je največkrat, majhen, rahlo dvignjen, na površini vsaj neznatno keratotičen, trd, neboleč infiltrat. Počasi raste do velikosti centrimetra, nato se začne večati hitro in raste eksofitično kot gomolj. Ta eksofitična rašča razpada. Tumor se lahko širi endofitično v globino, kjer uničuje tkivo. Iz večjih tumorjev je mogoče včasih iztisniti rumenkasto pastasto snov. To je roževina, ki jo tvori tumor. Spinocelularni karcinom zaseva najprej v regionalne bezgavke, kasneje v druge organe.

Od posebnih oblik spinalioma je najpogostejši karcinom spodnje ustnice, ki se razvije iz levkoplakije ali aktiničnega heilitisa. Redkejši sta obliki na penisu in na vulvi. Predhodno je na teh mestih ponavadi eritroplazija, lihen sklerozus, mb. Bowen, ali levkoplakija.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA PRI KOŽNEM RAKU

Bazaliome in spinaliome klinično med seboj večkrat težko razlikujemo. Rak kože lahko zamenjamo še z benignimi tumorji, psevdokarcinoznimi lezijami, s prekancerozami, in izjemoma z eritematoskvamozno spremembo drugačne etiologije.

SEKUNDARNI (METASTATSKI) MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE (3, 6)

Pojavijo se pri 3-5% bolnikov z različnimi karcinomi (3). Lahko so prvi znak zasevanja primarnega karcinoma. Pojavljajo se v obliki papul oz. različno velikih vozličev, ki so kožne barve ali rožnati. Včasih je prizadeta koža difuzno indurirana (carcinoma en cuirasse), drugič se pojavi rdečina, podobna erizipelu. V kožo metastazirajo karcinomi dojke, želodca, maternice, pljuč, debelega črevesa in ledvic.

ZDRAVLJENJE KOŽNEGA RAKA (3, 7)

V osnovi zadnja leta številni strokovnjaki nagibajo k kirurškem zdravljenju kožnih karcinomov, čeprav so ostale nekatere indikacije, kjer ima obsevanje z ionizirajočimi žarki prednosti. Vsekakor je pri izbiri metode potrebno upoštevati vrsto, velikost in lokalizacijo tumorja. Morebitno metastatično razširjenje tumorja, ki je pri kožnem raku redko, prav tako bistveno spremeni program zdravljenja, ki je v tem primeru navadno kombiniran.

Neodvisno od metode zdravljenja se pojavijo recidivi v 5% primerov.

Druge oblike zdravljenja, ki pa jih je mogoče priporočiti le pri prekancerozah, in situ karcinomih in pri začetnih bazaliomih so še: Kemo-, krio, elektro in laserska kirurgija, lokalni citostatiki, retinoidi in interferon.

PREVENTIVA KOŽNEGA RAKA (2, 8, 9)

Preventiva raka ima velik pomen v boju s to boleznijo. Prizadevanja v zvezi s kožnim rakom, bi morala biti uspešna, saj so etiologija, patogeneza in vloga sončnih žarkov kot najpomembnejšega karcinogena dobro znane; obenem pa so dobro raziskane številne predkarcinomske kožne spremembe.

Kot preventivo malignih epitelnih tumorjev kože razumemo vrsto dejavnosti, ki lahko preprečijo razvoj te bolezni.

Ukrepamo lahko v več smereh:

- spoznavanje karcinogenov v okolju in njihovo odstranjevanje oz. kadar to ni mogoče, zaščito pred njimi.
- spoznavanje in zdravljenje predkarcinomskih stanj, ki so navadno klinično lahko prepoznavna.
- osveščanje in izobraževanje ljudi

Kljub navedenemu ugotavljamo, da incidenca kožnega karcinoma raste. Naloga vseh nas je, da po svojih močeh poskušamo to dejstvo spremeniti.

LITERATURA:

1. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1998.
2. Betetto M. Preventiva kožnega raka. Zdrav. Vestn. 1980; 49: 671 – 74.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1991: 1018-35.
4. Bauer KH. Das Krebsproblem. Berlin Göttingen Heidelberg: Springer Verlag, 1963: 36 –83.
5. MacKie RM, Elwood JM, Hawk JLM. Links between exposure to UV radiation and skin cancer. J R Coll Physicians Lon 1987; 21: 91-6.
6. Kocijančič M. Klinična slika najpomembnejših malignih epitelnih tumorjev kože. In: 3. Onkološki vikend: zbornik. Šmarješke toplice 2.-3. April 1993. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1993: 14-7.
7. MacKie RM. Basal cell carcinoma. In: Skin Cancer. 2nd eds. London: Martin Dunitz Ltd, 1996: 113-32.
8. Bartenjev I, Kocijančič M. Preventiva malignih epiteljskih tumorjev kože. In: 3. Onkološki vikend: zbornik. Šmarješke toplice 2.-3. April 1993. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1993: 42-6.
9. Lippman SC, Clark LC, Parkinson DW, Weber RS, Hong KW. Pharmacologic Prevention and Therapy of Skin Cancer. In: Chemoimuno prevention of cancer. Vienna: Thieme Medical Publishers, Inc., 177-87.

AVTORJI PRISPEVKOV

as. mag. **Igor Bertenjev**, Klinični center, Dermatološka klinika, Ljubljana

asist. dr. **Zdenka Čebašek Travnik**, Medicinska fakulteta, Ljubljana

prof. dr. **Andrej Debeljak**, Bolnišnica Golnik

dr. **Ciril Oblak**, Klinični center, Urološka klinika, Ljubljana

doc. dr. **Maja Primic Žakelj**, Onkološki inštitut

prof. dr. **Vera Pompe Kirn**, Onkološki inštitut

dr. **Marjeta Stanovnik**, Onkološki inštitut

prof. dr. **Lojze Šmid**, Klinični center, Klinika za otorinolaringologijo in cervikalno kirurgijo, Ljubljana

doc. dr. **Borut Štabuc**, Onkološki inštitut

SPONZORJI

LEK, Ljubljana

BAYER PHARMA, Ljubljana

BRISTOL MAYERS SQUIBB, Ljubljana

CILAG JANSSEN, Ljubljana

ELI LILLY, Ljubljana

GLAXO WELLCOME EXPORT Ltd., Ljubljana

NOVARTIS PHARMA SERVICES Inc., Ljubljana

SCHERING AG, Ljubljana

ZENECA Int., Ltd., Ljubljana

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

1000 Ljubljana, Zaloška 2, tel.(061) 322-861

POSAVSKO – OBSOTELJSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU

Splošna bolnišnica Brežice
8250 BREŽICE, tel.: (0608) 668-100

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU CELJE

Zavod za zdravstveno varstvo Celje
3000 Celje, Ipavčeva 18, tel.: (063) 42-510

OBALNO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU KOPER

Rdeči križ Slovenije
6000 Koper, Vojkovo nabrežje 4/a, tel. (066) 400-240

GORENJSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU KRANJ

Zavod za zdravstveno varstvo
4000 Kranj, Gosposvetska 12, tel. (064) 282-650

LJUBLJANSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU

1000 Ljubljana, Metelkova 9, tel. (061) 1723-839

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU MARIBOR

2000 Maribor, Ljubljanska 5, tel. (062) 219-924 ali (062) 37-221

POMURSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU MURSKA SOBOTA

Splošna bolnica RAKIČAN
9000 Murska Sobota, Ul. arhitekta Novaka 2, tel. (069) 31-330

**SEVERNOPRIMORSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
NOVA GORICA**

5000 NOVA GORICA, Kostanjeviška 16 a,
tel. (065) 131-840, (065) 125-205

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU NOVO MESTO

8000 Novo mesto, Rozmanova ul. 30, tel (068) 373-920

KOROŠKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU

Zdravstveni dom,
2390 Ravne na Koroškem, Ob Suhi 11, tel. (0602) 21-211

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU VELENJE

3320 Velenje, Vodnikova 1, tel. (063) 856-711

ZENECA, ena vodilnih farmacevtskih družb na področju razvoja onkoloških zdravil, predstavlja:

Casodex[®]
bicalutamid

in

Zoladex[®]
goserelin

*uspešna kombinacija
pri zdravljenju napredovalega raka na prostati*

Zoladex

- LHRH analog za subkutano aplikacijo
- Tehnološko izvirna oblika depoja
- Enostavno dajanje enkrat na mesec
- Predvsem pri mlajših moških ima zdravljenje z Zoladexom prednost pred operativno kastracijo

Casodex


- Učinkovit antiandrogen
- Oblika tablet s 50 mg učinkovine
- Preprosto odmerjanje enkrat na dan
- Zdravljenje s Casodexom se dobro prenaša

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite navodilo o uporabi.
Podrobnejše informacije lahko dobite pri:

ZENECA
Zeneca International Ltd.
Podružnica v Sloveniji

Moč, ki premaga bolečino dan in noč



 **Kapanol**[®]
MORFINIJEV SULFAT

Prednosti uporabe Kapanola

lajšanje zmerne do močne kronične bolečine • enkrat ali dvakrat dnevno odmerjanje
izpopolnjena formula s polimeriziranimi peletami, ki omogočajo enakomerno sproščanje morfina 24 ur
široka izbira v odmerjanju in načinu jemanja

GlaxoWellcome

Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana



EPREX[®]
epoetin alfa

za zdravljenje anemije



JANSSEN-CILAG

Trnovski pristan 14 • 1000 Ljubljana • tel.: 061/120 14 30

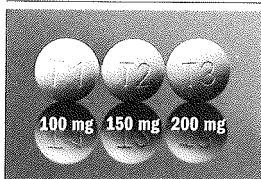
varno in učinkovito lajšanje bolečin, tudi ponoči



zmaga nad bolečino

Tramal[®]
RETARD

100 mg/150 mg/200 mg
samo 2 x na dan



Sestava: *Tramal retard 100 mg*: V eni tableti je 100 mg tramadolijevega klorida.

Tramal retard 150 mg: V eni tableti je 150 mg tramadolijevega klorida.

Tramal retard 200 mg: V eni tableti je 200 mg tramadolijevega klorida.

Oprema: škatlica s 30 tabletami

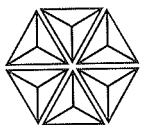
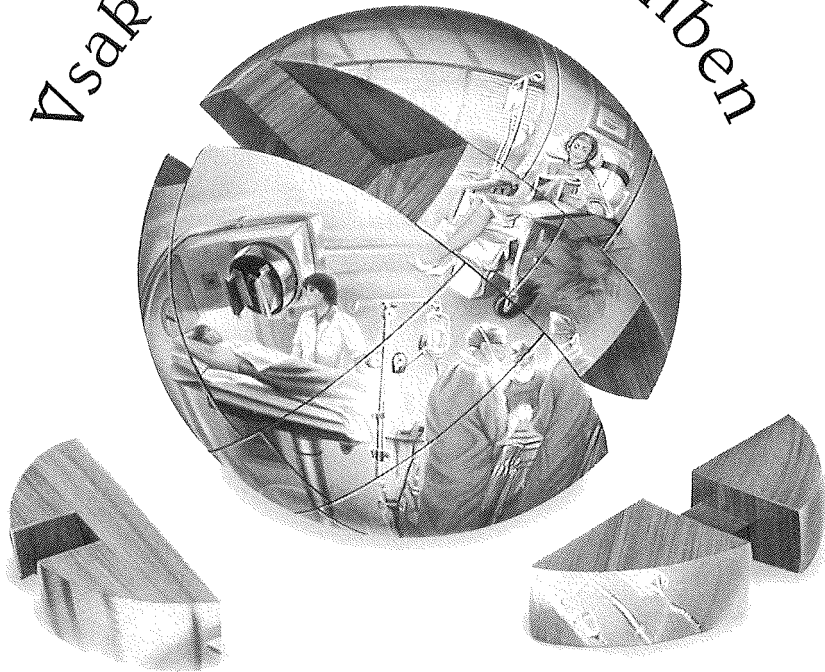
Izdeluje: Bayer Pharma d.o.o. Ljubljana, Celovška 135, Ljubljana po licenci Grünenthal GmbH, Nemčija

Bayer 
Bayer Pharma d.o.o.

GRÜNTHAL

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.

Vsak delček je pomemben



Bristol-Myers Squibb

Vse informacije dobite na nastoju:

Bristol-Myers Squibb d.o.o.
Župančičeva 7, 1000 Ljubljana
Tel.: +386 61 200 30 60, Fax: +386 61 125 48 77

Aredia®

Dinatrijev pamidronat

Parenteralno zdravljenje
zasevkov neoplazem v kosteh, ki
povzročajo predvsem osteolizo,
multiplega mieloma,
hiperkalcemije zaradi neoplazme
in parenteralno zdravljenje
Pagetove bolezni.

 NOVARTIS

Aredia® 15 mg
Aredia® 30 mg

Oblika in sestava Zdravilna učinkovina Aredie je pamidronat. 1 prebodno steklenička vsebuje 15 mg ali 30 mg dinatrijevega pamidronata v obliki belega sterilnega praška. V pakiranju so ampule sterilne vode za injekcije po 5 ml ali 10 ml. **Indikacije** Zasevki neoplazem v kosteh, ki povzročajo predvsem osteolizo; multiple mielom; hiperkalcemije zaradi neoplazme; Pagetova bolezen. **Odmernjanje in način uporabe** Pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje dajemo počasi, nikoli je ne damo naenkrat. Zdravljenje bolnikov z zasevki neoplazem v kosteh, ki povzročajo osteolizo; multiple mielom: 90 mg v obliki enkratne infuzije vsake 4 tedne; bolnikom z zasevki v kosteh, ki prejemajo kemoterapijo na 3 tedne, lahko prilagodimo dajanje Aredie v odmerku po 90 mg na enako časovno obdobje. Zdravljenje bolnikov s hiperkalcemijo zaradi neoplazme: 30 mg do 90 mg v enkratni ali večkratni infuziji. Pagetova bolezen: 30 mg enkrat na teden ali 60 mg vsaka dva tedna do skupnega odmerka 180 mg do 210 mg. Glej celotno navodilo. Aredie ne smemo dajati bolnikom, ki so preobčutljivi za dinatrijev pamidronat in druge difosfonate ali za katerokoli sestavino zdravila. **Previdnostni ukrepi in opozorila** Aredie ne smemo dajati za intravensko injekcijo v obliki bolusa. Prav tako je ne smemo dajati skupaj z drugimi difosfonati in v raztopinah za intravensko infundiranje, ki vsebujejo kalcij. Na začetku zdravljenja z Aredio moramo spremljati koncentracijo elektrolitov, kalcija, fosfatov v serumu in ledvično funkcijo. Okvara ledvic, bolezen srca. Doslej še ni kliničnih izkušenj glede zdravljenja otrok z Aredio. Aredie zato otrokom ne smemo dajati. **Stranski učinki** Pogosti: povečana telesna temperatura, ki je prehodna; hipokalcemija in hipofosfatemija, ki je asimptomatska. Občasni: limfocitopenija, reakcije omejene na mesto dajanja zdravila, prehodna mišična bolečina, gastrointestinalne težave, hipomagnezemia. Redki: simptomatska hipokalcemija, alergijske reakcije (preobčutljivost, bronhospazem, Quinckejev edem). Zelo redki: onfaloški šok. **Posamezni primeri:** poslabšanje že obstoječe ledvične bolezni, trombocitopenija, epileptični napadi, vnetis. Glej celotno navodilo. **Medsebojno delovanje zdravil** Medsebojno delovanje med Aredio in drugimi zdravili, ki jih običajno uporabljamo pri zdravljenju neoplazem, niso ugotovili. **Nosečnost in dojenje** Dosedaj ni podatkov o dajanju Aredie med nosečnostjo. Lahko jo dajemo le nosečnicam s hiperkalcemijo, ki ogrožajo življenje. Ni še ugotovljeno, če dinatrijev pamidronat prehoja v materino mleko. **Motere,** ki se zdravijo z Aredio, zato ne smejo dojiti. **Vpliv na psihofizične sposobnosti** Pri bolnikih, ki so dobili infuzijo Aredie, se lahko v redkih primerih pojavi somnolenco in/ali omotica, zato jih moramo opozoriti, naj ne vozijo motornih vozil, upravljajo stroje ali opravljajo drugih nevarnih aktivnosti. **Način izdajanja** Uporaba je dovoljena samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Oprema, odločba** Zloženko s 4 prebodnimi stekleničkami po 15 mg in 4 ampulami sterilne vode za injekcije po 5 ml, številka odločbe 512/B-303/98 z dne 3. 11. 1998. Zloženko s 2 prebodnimi stekleničkami po 30 mg in 2 ampulami sterilne vode za injekcije po 10 ml, številka odločbe 512/B-304/98 z dne 3. 11. 1998. **Izdovalec** NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom** NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana. Podrobnejše informacije in strokovna literatura so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom.

meaningful survival

GEMZAR®

(gemcitabin)

Meaningful Survival™

Indikacije

- nemikrocelični pljučni karcinom (NSCLC)
- karcinom pankreasa
- karcinom sečnega mehurja

Drugi terapevtski učinki opaženi pri karcinomih dojke, ovarijev, prostate in pri mikroceličnem pljučnem karcinomu (SCLC).

Oblika in pakiranje

- injekcijska steklenička z 200 mg gemcitabina
- injekcijska steklenička z 1 g gemcitabina

Sestavine

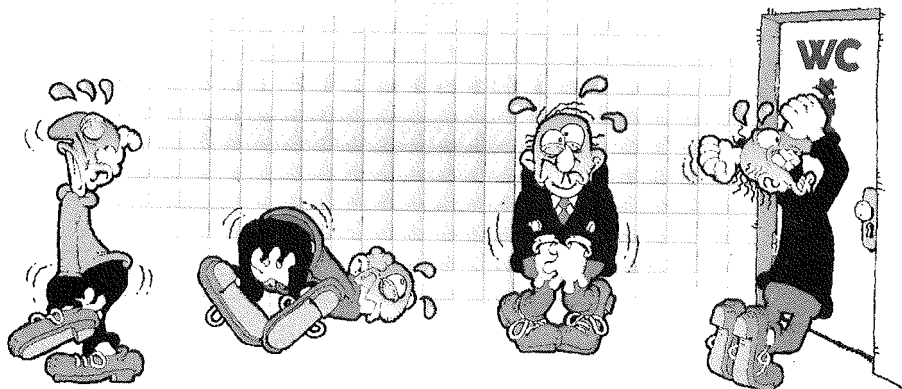
aktivna učinkovina (gemcitabin hidroklorid),
manitol, natrijev acetat, natrijev hidroklorid

Dodatne informacije o zdravlilu so na voljo v strokovnih publikacijah,
ki jih dobite na našem naslovu.

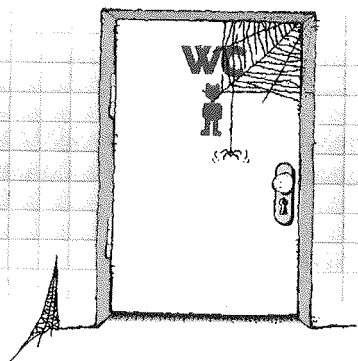
Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani,
1000 Ljubljana, Vošnjakova 2
Telefon: (061) 319-648, faks: (061) 319-767



Se mudi?



Ne več!



Kornam[®]

terazosin

Hitro olajšanje težav pri BHP*



Podrobnejše informacije o zdravlilu lahko dobite pri proizvajalcu.

*Benigna hiperplazija prostate

Fraxiparine®

nadroparin



- optimalni antitrombotični učinek ob minimalnem tveganju za krvavitve
- enotno in enostavno odmerjanje
- največ kliničnih izkušenj med nizkomolekularnimi heparini
- zaščita za medicinsko osebje



lek

Lek, Tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.

1526 Ljubljana
Slovenija

Moč pretoka
za življenje!

Izboljšava za novo tisočletje

1

samo dvakrat na dan

2

manj prebavnih stranskih učinkov

3

odlična klinična učinkovitost

4

odslej tablete v pretisnem omotu

Amoksiklav[®] 2x

amoksicilin in klavulanska kislina

- 10 tablet po 1000 mg
- 10 tablet po 625 mg
- suspenzija 475 mg/5 ml, 70 ml

Podrobnejše informacije o zdravlilu so vam na voljo pri proizvajalca



Lek Lek, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.

Verovškova 57
1526 Ljubljana
Telefon: 061 / 198 21 11
Telefaks: 061 / 168 35 17

Zjutraj in zvečer.
Tako preprosto!