

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



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

## **ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA – IZZIVI ZA PRIHODNOST**



**ZVEZA  
SLOVENSkih  
DRUŠTEV  
ZA BOJ  
PROTI RAKU**



**ONKOLOŠKI  
INSTITUT  
LJUBLJANA**



**INŠTITUT ZA  
VAROVANJE  
ZDRAVJA RS**



# OKTOBER -

# MESEC BOJA PROTI RAKU DOJK



**Pokažite svojo  
podporo v boju proti  
raku dojk  
in si s ponosom  
pripnite roza  
pentljo.**

Roza pentlja je že 20 let simbol solidarnosti in boja proti raku dojk. Predstavlja simbol podpore v boju proti raku dojk in je znamenje vseh, ki se jih je ta bolezen kakorkoli dotaknila.

Mesec oktober predstavlja vrhunec aktivnosti, glede informiranja javnosti o tej bolezni, pomenu preventive, možnosti odkrivanja in zdravljenja raka dojk.

Farmacevtska družba Roche d.o.o. ([www.roche.si](http://www.roche.si)) podpira aktivnosti za ozaveščanje bolnic z rakom dojk. Z namenom posredovanja osnovnih podatkov o vlogi HER2 gena in receptorja pri raku dojk je zasnovala spletno stran



**[www.her2status.net](http://www.her2status.net)**

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



## XIII. SEMINAR “IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE”

# ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA – IZZIVI ZA PRIHODNOST

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

---

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

616-006-07(063)(082)

SEMINAR "In memoriam dr. Dušana Reje" (13; 2005 : Ljubljana)  
Zgodnje odkrivanje raka – izzivi za prihodnost / XIII. Seminar  
"In memoriam dr. Dušana Reje" : v organizaciji Zveze slovenskih  
društev za boj proti raku ... [et al.] ; [uredniški odbor Borut  
Štabuc ... et al.]. - Ljubljana : Zveza slovenskih društev za boj proti  
raku, 2005

ISBN 961-6377-16-7

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

222762240

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

Izdajo knjižice in izvedbo seminarja so omogočili:  
Ministrstvo za zdravje RS, FIHO, ZZS in sponzorji

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

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Uredniški odbor: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.  
Fani Čeh, univ. dipl. org.  
Amalija Zdešar

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

Lektoriranje in  
tehnično urejanje: Tone Žakelj

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

Naklada: 3.500 izvodov

Ljubljana, oktober 2005

---

## PREDGOVOR

Bolnikov z rakom je v Sloveniji in na svetu iz leta v leto več, saj se večata tako incidenca kot preživetje. Med vzroki smrti je rak na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja. Po ocenah strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskovanje raka je bilo leta 2000 na svetu 10,1 milijona novih primerov raka, od tega 5,3 milijona med moškimi in 4,7 milijona med ženskami. Za rakom je umrlo 6,2 milijona ljudi (4,7 milijona moških in 2,7 milijona žensk).

Slovenija sodi med dežele s srednje visokima zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2002 zbolelo za rakom 9.356 ljudi, med njimi 4.689 moških in 4.667 žensk. Najpogostejši raki pri moških so bili pljučni rak (17 % vseh rakov), rak debelega črevesa in danke (14 %) ter rak prostate (11 %), pri ženskah pa rak dojk (22 % vseh rakov), rak debelega črevesa in danke (11 %) ter rak maternice (10 %).

Umrljivost za rakom je kljub vse uspešnejšemu zdravljenju še vedno odvisna predvsem od osveščenosti prebivalstva in od časa odkritja raka. Zato je Zveza slovenskih društev za boj proti raku posvetila 13. seminar v spomin prim. dr. Dušana Reje zgodnjemu odkrivanju in presejanju za štiri najpogostejše rake – za raka dojk, materničnega vratu, prostate in raka debelega črevesa in danke.

Presejanje je namenjeno odkrivanju predinvazijskih ali zgodnjih invazijskih oblik raka, ko še ni značilnih zgodnjih simptomov. Zdravljenje raka, odkritega v zgodnji fazi, je uspešnejše in zato presejanje zmanjša umrljivost; tak je domet sedanjega presejanja za raka dojk. Ko presejanje odkrije predrakavo spremembo (prekancerozo), ki jo je mogoče odstraniti in s tem bolezen tudi preprečiti, presejanje zmanjša tudi zbolevnost. Slednje že dosežata presejanji za raka materničnega vratu in za raka debelega črevesa in danke. Doslej še ni dokazano, da bi presejanji za raka prostate in pljučnega raka zmanjševali umrljivost.

Maja Primic-Žakelj s soavtorico predstavlja priporočila Evropske unije za presejanje, ki obvezujejo države članice, da uvedejo priporočene ukrepe. Najkasneje čez 4 leta morajo poročati, kako so jih uvedli. Evropski kodeks proti raku priporoča, naj države uvedejo kot del zagotovljenega zdravstvenega varstva naslednje presejalne preiskave: pregledovanje celic v brisu materničnega vratu vsako 5. leto pri ženskah od 25. leta starosti dalje, mamografski pregled dojk vsako 3. leto pri ženskah od 50. leta starosti dalje in pregled blata na prikrito krvavitev vsako drugo leto pri moških in ženskah od 50. leta starosti dalje. Strokovnjaki, ki so pripravili Evropski kodeks, menijo, da druge preiskave še niso dovolj dobre ali preverjene, da bi jih lahko kot presejalne umestili v redno zdravstveno varstvo.

Janez Žgajnar nevarnostne dejavnike za raka dojk deli v več skupin: med demografske uvršča spol, starost in družbenoekonomske okoliščine, med reproduktivne starost ob menarhi in menopavzi ter rodnost, ostali pa so raba estrogenih hormonov (peroralnih kontraceptivov, hormonsko nadomestno zdravljenje), življenjski slog (prehrana in alkohol, telesna nedejavnost) in druge (poprejšnji rak dojk, rak dojk v družini idr.).

O vlogi mutacij genov BRCA1, BRCA2 in še nekaterih drugih, ki so povezane z večjo ogroženostjo z rakom dojk in jajčnikov, o genetskem testiranju in o genetskem svetovanju pri dednih rakih dojk piše Marko Hočevar. Standardne in novejšje preiskovalne metode pri odkrivanju raka dojk pa predstavlja Kristijana Hertl s soavtorji.

Metka Vrščaj-Uršič sporoča, da je za zmanjšanje zbolevanja in umrljivosti za rakom materničnega vratu potrebno delo na treh področjih: v primarni preventivi z odkrivanjem in s preprečevanjem ali zmanjševanjem izpostavljenosti nevarnostnim dejavnikom, v sekundarni preventivi s presejanjem (npr. testom PAP) in v terciarni preventivi s čim uspešnejšim zdravljenjem invazivnega raka.

Presejanje žensk s testom PAP je še vedno najuspešnejši in obenem najstarejši način zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu. Irena Kirar-Fazarinc predstavlja državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. V Registru ZORA je zapisanih več kot 1.340.000 izvidov brisov materničnega vratu. Ohrabruje, da se je v dobrih dveh letih od začetka organiziranega presejanja v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, opredeljenost za osebne ginekologe v reproduktivnem zdravstvenem varstvu žensk na primarni ravni povečala na več kot 80 %, regijske razlike pa so manjše od 10 %.

Spolno vedenje je eden najpomembnejših nevarnostnih dejavnikov za raka materničnega vratu, ki v nekaterih slovenskih pokrajinah narašča. Fani Čeh in Bojana Pinter na osnovi primerjave raziskav o spolnem vedenju slovenskih srednješolcev iz leta 2004 in 1996 ugotavljata, da so se spolne navade mladih v zadnjih letih spremenile in da je s programirano spolno vzgojo mogoče naučiti mlade življenjskih veščin, ki so potrebne za sprejemanje odločitev za odgovorno in varno spolno življenje.

Nevarnostne dejavnike in pomen zgodnjega odkrivanja raka debelega črevesa in danke opisujeta Matjaž Koželj in Pavel Skok. Predstavljata slovenska priporočila za diagnostične postopke pri ljudeh, ki so povprečno, srednje in huje ogroženi z njim. Krvavitev odkriva hemotest, nadaljnja preiskava pa je kolonoskopija.

Ciril Oblak ugotavlja, da na razvoj raka prostate skoraj ni mogoče vplivati, saj sta najpomembnejša nevarnostna dejavnika staranje in dednost. Z zdravim načinom življenja in z zgodnjim odkrivanjem prekancerov (prostatična intraepitelijska neoplazija) lahko le zavremo njegov razvoj. Aleš Sedlar navaja, da velika večina starejših moških umre z rakom prostate in *ne zaradi* raka prostate in da se bo zaradi staranja moške populacije število bolnikov v prihodnjih letih povečevalo. Predstavlja diagnostične metode, uporabljane pri raku prostate, in ovrednoti presejanje z ugotavljanjem za prostato specifičnega antigena.

Trinajsti seminar »In memoriam dr. Dušana Reje« je namenjen vsem, ki opravljajo zdravstveno vzgojno delo v okviru regijskih društev za boj proti raku, območnih združenj Rdečega križa, regionalnih zavodov za zdravstveno varstvo, zdravnikom in nezdravnikom, predvsem pa učiteljem in predavateljem zdravstvene vzgoje v šolah. Prepričani smo, da jim bo tudi knjižica, ki spremlja letošnji seminar, v pomoč pri njihovem delu.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.



# PRAVI TRENUTEK ZA NOV ZAČETEK

**AROMASIN<sup>®</sup>**  
eksemestan

#### BISTVENE INFORMACIJE IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA AROMASIN<sup>®</sup>

**Sestava in oblika zdravila:** obložena tableta vsebuje 25 mg eksemestana. **Indikacije:** zdravilno napredovalejši raka dojke pri ženskah z naravno ali umetno povzročeno menopavzo, pri katerih je biloben napredoval po antiestrogenski terapiji. Učinkovitost še ni bila dokazana pri bolnicah, pri katerih tumorske celice niso imajo estrogenih receptorjev. **Odmerek in način uporabe:** 25 mg enkrat na dan, najbolje po jedi. Zdravljenje naj traja, dokler je opazna rast tumorja. **Okvara jeter in ledvic:** odmerka ni potrebno prilagoditi. **Otroci:** zdravilo se ne priporoča. **Kontraindikacije:** znana preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali za katero od pomožnih snovi, pri ženskah pred menopavzo, posebej znanih in doječih materah. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** ne sme se predpostaviti ženskem s postmenopavznim endokriniim statusom, zato je treba v vseh klinično ustreznih primerih potrditi postmenopavzni endokrini status ženske. Pri bolnicah z jetno ali ledvično okvaro je treba Aromasin uporabljati previdno. **Medesebno delovanje z drugimi zdravili:** in vitro izsledki kažejo, da se zdravilo primarno s protično citokromu P450 (CYP) 3A4 in s klotrimazolom in da ne zavira nobenega od pomembnejših izoenzimov CYP. Uporabljati ga je treba previdno z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo CYP 3A4 in ki imajo ozek terapevtski interval. Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo zdravila Aromasin in drugih zdravil proti raku ni. Aromasin se ne sme jemati sočasno z zdravili, ki vsebujejo estrogen, saj bi ta zmanjšala njegovo farmakološko delovanje. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem:** je kontraindicirana. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** zaradi zaspanosti, somnolencije, bolečin in omotice, ki se lahko pojavijo po uporabi zdravila, je sposobnost za upravljanje s stroji ali vožnjo avtomobila zmanjšana. **Neželni učinki:** v kliničnih izkušnjah so bili neželni učinki običajno blagi do zmerno. Pogostejši od 10 % navedi vročina in slabost. Pogosti: utrujenost, močnejše znojenje in omotica. Manj pogosti (1-9 %): glavobol, nespečnost, bolečina, hudi izpuščaji, tretične bolečine, artralgija, bruhanje, depresija, ataksija, prešerni ali nočni edemi, zadržje in oligopneja. Občasno: zmanjšanje števila limfocitov, trombopenija, levkopenija in znižanje vrednosti jetrnih encimov in alkalne fosfataze. **Preveliko odmerjanje:** specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ni. **Način in razm iranje:** zdravilo se vzame le na recept, uporaba pa se po navadi in pod posebnim nadzorom zdravnika specialista ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Letniški dovoznik za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Alton, L-8011 Strassen, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 5.10.2001.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povečanim glavni značilnosti zdravila.

Podrobnejše informacije o zdravilu so na voljo pri:  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000  
Ljubljana

**Pfizer**



# KAZALO

## **PREDGOVOR**

*Borut Štabuc* ..... 3

## **PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA**

*Maja Primic-Žakelj, Vesna Zadnik* ..... 8

## **NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAKA DOJK**

*Janez Žgajnar* ..... 14

## **DEDNI RAK**

*Marko Hočevar* ..... 19

## **PREISKOVALNE METODE PRI ODKRIVANJU RAKA DOJK**

*Kristijana Hertl, Miljeva Rener, Tomaž Vargazon, Maksimiljan Kadivec,  
Maja Mušič-Marolt, Maja Podkrajšek, Igor Kocijančič* ..... 23

## **RAK MATERNIČNEGA VRATU IN NEVARNOSTNI DEJAVNIKI**

*Marjetka Uršič-Vrščaj* ..... 37

## **PREDSTAVITEV DRŽAVNEGA PROGRAMA ZGODNJEGA ODKRIVANJA PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU ZORA**

*Irena Kirar-Fazarinc* ..... 44

## **SPOLNO VEDENJE SLOVENSКИH MLADOSTNIKOV**

*Fani Čeh, Bojana Pinter* ..... 56

## **NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAKA DEBELEGA ČREVESIA IN DANKE**

*Matjaž Koželj* ..... 60

## **ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DEBELEGA ČREVESIA IN DANKE**

*Pavel Skok* ..... 65

## **RAK PROSTATE**

*Ciril Oblak* ..... 75

## **ZGODNJE ODKRIVANJE IN DIAGNOSTIČNE METODE PRI RAKU PROSTATE**

*Aleš Sedlar* ..... 78

**SEZNAM AVTORJEV** ..... 83

---

# PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA

Maja Primic-Žakelj, Vesna Zadnik

## UVOD

Sekundarna preventiva pomeni čim zgodnejše odkrivanje raka ali sprememb, ki večinoma preidejo v to bolezen. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji.

Po eni strani naj bi z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na zgodnje simptome in znake raka, po drugi pa zdravnike usposobili, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili. Seveda rakave bolezni nimajo povsem svojih, za raka tipičnih znakov. V resnici se za njimi večinoma ne skriva rak, ker pa se lahko, naj o naravi sprememb presoja zdravnik. Izkušnje iz sveta, pa tudi naše, namreč kažejo, da ljudje predolgo odlašajo obisk pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili.

Med znake in simptome, na katere je treba ljudi opozarjati, sodijo naslednji:

- bula v dojki ali kjer koli v telesu;
- ranica, ki se ne zaceli (tudi v ustih);
- materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo;
- neobičajna krvavitev iz katere koli telesne votline (kri v izpljunku, urinu, blatu ali izcedku iz maternice);
- trdovraten kašelj;
- hripavost;
- spremembe pri mali ali veliki potrebi;
- nepojasnjeno hujšanje.

Presejanje pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, ki med ljudmi brez kliničnih težav odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka, ki sama po sebi še ne povzroča kliničnih težav. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz *screening*, v slovenščini pa se uveljavlja prevod *presejanje*, saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki bi lahko bili bolni; v bistvu gre za preventivne preglede. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkrije tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave.

O tem, ali bi bilo smotno opraviti katero od presejalnih preiskav, se lahko vsakdo posvetuje s svojim zdravnikom. Če le-ta presodi, da pacient sodi v ogroženo skupino, mu lahko svetuje ustrezno preiskavo. Takemu načinu pravimo *individualno presejanje*. V ogrožene skupine sodijo tisti, za katere vemo, da nanje deluje kateri od znanih nevarnostnih dejavnikov – za raka dojk npr. družinska obremenitev in prvi porod po 30. letu starosti. Za večino

rakov pa je najpomembnejši nevarnostni dejavnik starost, saj zbolijo tudi veliko tistih, ki niso bili izpostavljeni nobenemu od drugih znanih nevarnostnih dejavnikov. Zato je za odločitev, ali uporabiti presejalni test ali ne, najpomembnejša preiskovančeva starost.

Slaba stran individualnega presejanja je, da večinoma doseže le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del ljudi; njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh je zato majhen. Mnogo večji učinek dosega *populacijsko presejanje*, to je organizirana uporaba presejalnih preiskav v večjih skupinah prebivalstva. Na preiskave so povabljeni vsi iz ciljne skupine ljudi, bodisi z osebnimi vabili bodisi z oglaševanjem v sredstvih javnega obveščanja. Populacijsko presejanje je smotrno za tiste rake, ki so pogosti, ki jih je mogoče s preiskavo preprosto odkriti in z znanimi načini dobro zdraviti; umrljivost za temi raki v celotnem prebivalstvu je mogoče precej zmanjšati, če se le večina povabljenih odzove vabilu na preiskavo.

Presejanje je treba razlikovati od diagnostike, ki je v domeni klinične medicine, saj presejalni testi praviloma niso diagnostični. Predvsem pa je pomembno, da je za zmanjšanje umrljivosti treba pregledati pretežni del ciljne skupine prebivalstva (vsaj 70 %). Za to mora biti presejanje organizirano, prebivalstvo pa na pregled večinoma povabljen z osebnimi vabili.

Pri ocenjevanju, ali je bolezen »dovzetna« za organizirano presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger (1): bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem, zdravljenje mora biti uspešno, na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko sprememb, odkritih pri presejanju, seveda pa tudi za zdravljenje odkritih bolnikov; preiskava mora biti zanesljiva, cenena, preprosta za izvedbo in sprejemljiva za preiskovanca.

Iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih mnogi sploh ne bodo zboleli ali umrli za rakom, ima tudi svojo slabo stran: če drugega ne, lahko že vabilo na preiskavo povzroči zaskrbljenost ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna ali boleča. Kot večina preiskav v medicini imajo tudi presejalne nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Njihov delež je sicer majhen, vendar njihov pomen nikakor ni zanemarljiv: če je rezultat napačno negativen, lahko preiskovanec dobi zagotovilo, da je zdrav, v resnici pa že ima začetno bolezen; napačno pozitivni rezultati, po drugi strani, pa po nepotrebnem povzročajo zaskrbljenost in nadaljnje preiskave. Da je delež napačnih izvidov kar najmanjši, je nujna čim večja kakovost presejanja, po drugi strani pa morajo biti udeleženci seznanjeni z možnostjo napačnih rezultatov, četudi je zelo majhna.

## **PRIPOROČILA SVETA EVROPSKE UNIJE O PRESEJANJU ZA RAKA**

Decembra 2003 je Svet Evropske unije sprejel priporočila o presejanju za raka in zavezal države članice, da jih uresničijo; najkasneje čez 4 leta morajo sporočiti, kako so delo opravile (2).

### **1. Uvedba presejalnih programov**

- države naj uvedejo tiste sistematične populacijske presejalne programe, za katere je znanstveno potrjeno, da zmanjšujejo umrljivost za rakom;
- presejalni programi naj bodo organizirani v skladu z evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti;
- udeleženci programov morajo biti seznanjeni z vsemi prednostmi in pomanjkljivostmi presejanja;
- zagotoviti je treba vse nadaljnje diagnostične postopke, zdravljenje in psihološko podporo v skladu z enotnimi, na dokazih temelječimi smernicami;
- zagotoviti je treba dovolj človeških in finančnih virov za primerno organizacijo in za nadziranje kakovosti;
- pri odločanju o uvedbi presejalnih programov na državni ali regijski ravni naj države upoštevajo breme bolezni in zdravstvene zmogljivosti, ki so na voljo, možne stranske učinke presejanja in njegove stroške ter izkušnje iz raziskav in pilotnih projektov;
- vzpostaviti je treba sistem za vabljenje ljudi in za zagotavljanje kakovosti na vseh ravneh;
- pred uvedbo presejanja je treba poskrbeti za ustrezno zakonodajo za varovanje osebnih podatkov.

### **2. Zbiranje, upravljanje in obdelava podatkov**

- za vodenje organiziranih presejalnih programov je treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem;
- poskrbeti je treba, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je udeležba čim večja;
- zbirati in obdelovati je treba vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalne preiskave in diagnostičnih preiskav;
- podatke je treba zbrati in obdelati v skladu z zakonskimi predpisi o varovanju osebnih podatkov.

### **3. Nadzorovanje**

- redno je treba spremljati in nadzirati kazalce uspešnosti programa in o njih seznanjati javnost in osebje, ki sodeluje pri presejanju;
- pri vzpostavitvi in vzdrževanju presejalne baze podatkov je treba upoštevati standarde, opredeljene v Evropskem omrežju registrov raka, seveda v skladu z zakonodajo o varovanju osebnih podatkov;
- presejalne programe je treba nadzirati v rednih intervalih.

#### 4. Izobraževanje

- vse osebe, ki sodeluje pri presejanju, mora biti ustrezno usposobljeno, da lahko zagotavlja čim kakovostnejše presejanje.

#### 5. Odziv

- pri organiziranem presejanju je treba zagotoviti čim večji odziv ciljne skupine, ki mora biti z vsemi postopki ustrezno seznanjena;
- posebej je treba paziti na enako dostopnost presejanja za vse skupine prebivalstva, pri čemer je treba upoštevati tudi posebne potrebe nekaterih skupin.

#### 6. Uvajanje novih presejalnih testov

- nove presejalne teste naj bi v rutinsko zdravstveno varstvo uvedli šele potem, ko bi se izkazali za učinkovite v randomiziranih kliničnih raziskavah in ko bi bilo dovolj dokazov za njihovo stroškovno učinkovitost;
- pri novih presejalnih testih je treba raziskovati ne le vpliv na umrljivost, pač pa tudi na zdravljenje, stranske učinke in na kakovost življenja;
- pri raziskovanju novih metod je treba združiti izsledke več različnih raziskav;
- tudi pred uvajanjem modifikacij že obstoječih presejalnih testov je treba počakati na oceno njihove učinkovitosti.

#### 7. Poročanje o uvedbi presejalnih programov

- tri leta po objavi priporočil bodo države poročale Komisiji Evropske unije o tem, kako so zadane naloge opravile.

Presejalni testi, ki izpolnjujejo pogoje iz teh priporočil, so naslednji:

- pregledovanje celic v brisu materničnega vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu; presejanje naj se ne začne prej kot v 20. letu in ne kasneje kot po 30. letu starosti;
- mamografski pregled za odkrivanje raka dojke pri ženskah v starosti 50–69 let v skladu z Evropskimi priporočili o zagotavljanju kakovosti (3);
- test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri moških in ženskah v starosti 50–74 let.

Starostne meje so podane v največjih razponih; vsaka država naj bi po epidemioloških značilnostih bolezni in zdravstvenih prednostih za svoje programe določila začetne starosti in starostna obdobja, prav tako pa tudi intervale, v katerih bodo presejalne preiskave ponavljane. Svet EU v teh priporočilih intervalov ne navaja; na osnovi raziskav, ki so ugotovljale, v kakšnih intervalih je treba posamezne presejalne preiskave ponavljati, da se pokaže njihov končni učinek – zmanjšanje umrljivosti –, pa so zapisani v prenovljenem Evropskem kodeksu proti raku (4). Le-ta priporoča, naj

države v zagotovljeno zdravstveno varstvo sprejmejo naslednje presejalne preiskave:

- pregledovanje celic v brisu materničnega vratu vsako 5. leto pri ženskah od 25. leta starosti;
- mamografski pregled dojk vsako 3. leto pri ženskah od 50. leta starosti;
- pregled blata na prikrito krvavitev vsako drugo leto pri moških in ženskah od 50. leta starosti.

Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da so kot presejalne umestne naslednje preiskave:

- določanje za prostato specifičnega antigena (PSA) (za raka prostate);
- ugotavljanje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, radiološka/endoskopska preiskava (za raka želodca);
- fleksibilna sigmoidoskopija (za raka debelega črevesa in danke);
- določanje CA125 in/ali ultrazvočna preiskava (za raka jajčnikov);
- ugotavljanje okužbe z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) (za raka) materničnega vratu;
- spiralna računalniška tomografija (za raka pljuč);
- pregledovanje kožnih znamenj (za raka kože oz. maligni melanom);
- klinični pregled ustne votline (za rake ustne votline in žrela).

Strokovnjaki, ki so pripravljali Evropski kodeks, menijo, da te preiskave še ne sodijo med presejalne v okviru rednega zdravstvenega varstva; potekajo naj kot raziskovalni programi, ki bodo šele ovrednotili njihovo vrednost.

Nikakor pa kot presejalne niso učinkovite naslednje preiskave:

- določanje homovanilinske in vanilmandljeve kisline v urinu (za nevroblastom);
- rentgenska preiskava (za raka pljuč);
- samopregledovanje (za raka dojk ali mod).

## **PRESEJANJE V SLOVENIJI**

Organizirano presejanje s pisnimi vabli je kot državni program zaenkrat uveljavljeno le za odkrivanje raka oz. predrakavih sprememb materničnega vratu (Program ZORA), že več let pa pripravljamo organizirano presejanje za raka dojk. Načrtujemo tudi presejanje za raka debelega črevesa in danke, saj bi bilo zaradi bremena te bolezni gotovo umestno.

Kdor želi, lahko katero koli od drugih omenjenih preiskav opravi tudi pri nas, seveda po posvetu s svojim zdravnikom. Večina preiskav, razen mamografije in pregleda brisa materničnega vratu, se lahko opravi samo v okviru kurativne, in ne preventivne obravnave, torej le, če je utemeljen sum na maligno

bolezen; na nekatere preiskave (npr. na določanje PSA) lahko napotijo samo specialisti.

#### **LITERATURA**

1. Wilson JMG, Junger JJ. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968: 34.
2. Commission of the European Communities: Proposal for a Council recommendation on cancer screening. Brussels: COM (2003) 230 final, 2003.
3. Perry N, Broeders M, deWolf, Tornberg S, editors. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
4. Boyle P et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; 14: 973–1005.

# NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAKA DOJK

Janez Žgajnar

## UVOD

Za rakom dojke (RD) zbolijo letno na svetu okoli 1 milijon žensk, več v razvitih državah kot v nerazvitih. Tudi v Sloveniji je rak dojke najpogostejši rak žensk. Leta 2001 je v Sloveniji zbolelo za rakom dojke 964 žensk (94,7/100.000), od teh 76 % po 50. letu starosti, kar nas uvršča v krog razvitih držav, čeprav je incidenca še vedno manjša kot, na primer, na Nizozemskem, Danskem, Švedskem, v Franciji in med belkami v ZDA (120–137/100.000). Zaradi svoje pogostosti je RD seveda velik zdravstven problem in je zato predmet številnih raziskav. Preučevanje nevarnostnih dejavnikov, povezanih z zbolevanjem za RD, je eno od pomembnih področij v boju s to boleznijo. Nevarnostni dejavniki – znani in domnevni – so v tem sestavku razdeljeni v nekaj skupin.

## DEMOGRAFSKI DEJAVNIKI

**Spol.** RD je predvsem bolezen žensk, čeprav ne izključno. Približno 1 % vseh RD je najdenih pri moških; posebno velika verjetnost zanj je pri nosilcih mutacije gena BRCA2.

**Starost.** Ogroženost za rakom dojke raste s starostjo. Bolezen je zelo redka pri mlajših od 25 let (pod 10/100.000), njena incidenca pa se do starosti 45 let poveča tudi do 100-krat. Zanimivo je, da se v razvitih deželah incidenca veča s starostjo, medtem ko v nekaterih nerazvitih po 45. letu pada.

**Družbenoekonomske okoliščine.** Bolezen je mnogo pogostejša v razvitih državah. Razlike so posledica dednih faktorjev in drugačnega življenjskega sloga. Epidemiološke raziskave med priseljenkami v razvite države so pokazale, da se njihova ogroženost z RD poveča že v 10 letih po preselitvi, v eni generaciji do dveh pa postane povsem enaka, kot velja za vse ženske v novi domovini.

## REPRODUKTIVNI FAKTORJI

**Starost ob menarhi.** Zgodnja menarha (npr. pred 12 letom v primerjavi s 14. letom) zveča ogroženost z RD za 10–20 %, najverjetneje zato, ker zgodnja menarha pomeni daljšo izpostavljenosti epitelijskih celic dojke estrogenom in progesteronu.



**Pozna menopavza.** Pozna menopavza izpostavi dojko večjemu številu menstruacijskih ciklusov in zveča ogroženost z RD za 3 % za vsako leto podaljšanja premenopavze.

**Rodnost.** RD ogroža ženske, ki niso nikoli rodile, za 20–70 % bolj kot tiste, ki so rodile. Bolj so ogrožene tudi ženske, ki so prvič rodile po 30. letu – kar 2-krat bolj kot tiste, ki so prvič rodile v 20. letih in imajo več otrok. Pač pa so ženske, ki so prvič rodile po 35. letu, bolj ogrožene kot tiste, ki niso nikoli rodile. Omeniti je treba tudi zaščitni učinek dojenja, in sicer okoli 4 % na leto dojenja; vsako novo dojenje zmanjša ogroženost še za 7 %.

Brez odgovora ostaja vprašanje, kako na ogroženost z RD vplivata sponzani in – predvsem – umetni splav. Nekatere raziskave so pokazale, da se z eno ali drugo vrsto splava ali pa tudi z obema nevarnost za RD veča, druge, da se zmanjša, tretje, da se ne spremeni ali pa da je za RD pomemben le splav pred prvim porodom.

## EKSOGENI HORMONI

**Peroralni kontraceptivi.** S številnimi raziskavami je bilo dokazano, da peroralna hormonska kontracepcija veča ogroženost z RD za 24 %; največ pri trenutnih uporabnicah, približno 10 let po prenehanju jemanja kontracepcije pa se ogroženost vrne na raven, kot je pri neuporabnicah.

**Hormonsko nadomestno zdravljenje.** Ogroženosti z RD se veča s trajanjem nadomestnega zdravljenja, odvisna pa je tudi od vrste preparatov. Raziskava WHO je, na primer, pokazala, da se ogroženost z RD v 5 letih jemanja estrogenov poveča za 10 %, medtem ko jemanje preparatov s progestinom (kombinirano nadomestno hormonsko zdravljenje) v enakem času ogroženost z RD poveča kar za 30 %.

## ŽIVLJENJSKI SLOG

**Alkohol.** Dokazano je, da redno uživanje alkohola veča ogroženost z RD; z vsakih 10 g alkohola dnevno (do skupnega dnevnega odmerka 60 g/dan) se ogroženost poveča za 9 %. Mehanizmov za delovanje alkohola je veliko: neposredni mutageni učinek metabolita acetaldehida, višanje ravni estrogenov, vpliv na imunski sistem, pomanjkanje nekaterih esencialnih hranil, npr. vitaminov kompleksa B. Prav zato pri ženskah, ki redno uživajo alkohol, lahko folna kislina v velikih odmerkih zmanjša njihovo ogroženost z RD.

**Prehrana.** Ogroženost z RD večja prehrana z veliko rdečega mesa in zlasti maščob (predvsem nenasičenih), manjša pa prehrana z veliko sadja in zelenjave.

**Debelost in telesna dejavnost.** Debelost je pomemben nevarnostni dejavnik za RD, posebej še pri postmenopavnih ženskah; za vsakih 5 kg nad najmanjšo težo v odrasli dobi se ogroženost poveča za 8 %. Tudi pri debelosti je verjetni mehanizem zvišana raven estrogena, ki nastaja v pomenopavznem obdobju v maščevju. Nasprotno pa je ogroženost pri debelih premenopavnih ženskah manjša; zakaj, ni znano.

Dokazano je, da so ženske, ki so bile v puberteti in zgodnji odrasli dobi redno telesno dejavne, malo manj ogrožene z RD kot takrat telesno nedejavne. Ker je telesna dejavnost v tem obdobju povezana s poznejšo menarho, je le-ta verjetno tudi v ozadju zaščitnega učinka telesne dejavnosti.

## OSTALI NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

**Poprejšnji rak dojk.** Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi RD, postanejo z istim rakom dva- do trikrat bolj ogrožene kot tiste, ki RD še niso imele; zbolijo lahko na isti dojki kot prvič, če ni bila v celoti odstranjena, ali pa na drugi. Večjo ogroženost lahko pripišemo dejavnikom, ki so delovali že pri nastanku prve bolezni.

**Rak dojk v družini.** Ženskam, katerih sorodnica v prvem kolenu (mati ali sestra) je zbolela za RD, grozi dva- do trikrat večja nevarnost, da bodo tudi same zbolele. Nevarnost je večja, če sta mati ali sestra zboleli mladi in/ali na obeh dojkah. Tako je sorodnica bolnice, ki je pred menopavzo zbolela za rakom obeh dojk, kar devetkrat bolj ogrožena kot ženske brez tega nevarnostnega dejavnika. Posebna skupina je dedni rak dojk (gl. naslednji prispevek v tem zborniku).

**Mamografsko goste dojke.** Ženske s pretežno mamografsko gostimi dojkami (nad 75 %) so kar 5-krat bolj ogrožene z RD kot tiste, ki imajo manj kot 5 % dojk gostih. Ogroženost je večja v pred- in pomenopavzi.

**Benigne bolezni dojk z atipijami.** Ženske, pri katerih so bile ugotovljene benigne bolezni dojk z atipijami, so do 5-krat bolj ogrožene z RD.

**Ionizirajoče sevanje** večja ogroženost z RD, in sicer v odvisnosti od doze. Pri sodobni mamografiji je sevanje šibko, tako da koristi mamografije daleč presegajo morebitne slabe posledice obsevanosti.

**Telesna višina.** Višje ženske so nekoliko bolj ogrožene z RD; za vsakih 5 cm se relativno tveganje poveča za 1,1. Zveza pa je šibka, zlasti pri premenopavznih ženskah. V mehanizmu večjega tveganja sta verjetno vpleteni IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) in IGFBP-3 (*IGF binding protein 3*), ki ju je pri višjih ženskah več.

## DEDNI RAKI DOJK

Mutacije genov BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, AT in še nekaterih drugih so povezane z zelo hudo ogroženostjo z RD in so predmet drugega prispevka. Za ogroženost z RD so zelo pomembni tudi nizkopenetratni geni ter poligeno dedovanje le-teh, zlasti v povezavi s številnimi endo- in eksogenimi faktorji, ki prispevajo h končni ogroženosti z RD.

## ZAKLJUČEK

Rak dojke je heterogena bolezen, na pojav katere vplivajo številni dejavniki. Iskanje in spoznavanje nevarnostnih dejavnikov omogoča organiziranje ukrepov, s katerimi bi lahko zmanjšali breme te bolezni; ob upoštevanju konkretne izpostavljenosti tem dejavnikom pa z različnimi matematičnimi modeli (npr. GAIL, CLAUS) že računajo posameznikovo ogroženost z RD. Modeli so žal grobi in ne veljajo enako v vsakem okolju. Zato je nujno, da tudi v Sloveniji preučujemo nevarnostne dejavnike za RD in njihov vpliv na pojavljanje te – tudi pri nas – tako pogoste in usodne bolezni.

## LITERATURA

- Beral V. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
- Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999; 85: 2400–9.
- Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7: 3–15.
- Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 670–5.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries,

- including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
- Feigelson HS, Henderson BE. Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2279–84.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Press: Lyon, 2001.
- Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 213–8.
- Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001; 38: 103–13.
- Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2004.
- Lagerros YT, Hsieh SF, Hsieh CC. Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 5–12.
- Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111: 762–71.
- Primic-Žakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast cancer and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25–54. *Int J Cancer* 1995; 62: 414–20.
- Robertson C, Primic-Žakelj M, Boyle P, Hsieh CC. Effect of parity and age at delivery on breast cancer risk in Slovenian women aged 25–54 years. *Int J Cancer* 1997; 73: 1–9.
- Robertson C, Van Den Donk M, Primic-Žakelj M, MacFarlane T, Boyle P. The association between induced and spontaneous abortion and risk of breast cancer in Slovenian women aged 25–54. *The Breast* 2001; 10: 291–8.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, Riboli E. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 111: 584–91.
- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535–40.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514–27.
- van Duyn MA, Pivonka E. Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for dietetics professional: Selected literature. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1511–21.
- Weed DL, Kramer BS. Induced abortion, bias and breast cancer: why epidemiology hasn't reached its limit. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1698–9.
- Zhang SM. Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 19–25.

# DEDNI RAK

*Marko Hočevar*

## MALIGNA TRANSFORMACIJA IN KANCEROGENEZA

Nastanek raka dojke je tako kot pri drugih vrstah raka zapleten proces, v katerem posamezna celica postopno pridobi sposobnost nenadzorovanega razmnoževanja in rasti. Tako spremenjena celica v procesu celične delitve to sposobnost prenese naprej na vse naslednje generacije celic in ko se te dovolj namnožijo, nastane viden in tipen tumor. Proces pridobivanja sposobnosti nenadzorovane rasti se strokovno imenuje maligna alteracija. Odvisen je od dejavnikov okolja in raznih genov. V genih je zapis za vse značilnosti (npr. barvo oči, las itd.) in jih potomec prejme od staršev. Geni so v parih, enega v par prispeva mati, drugega oče. Nekateri od genov regulirajo rast in delitev celice, drugi skrbijo za nevtralizacijo snovi, ki bi lahko poškodovale celico. Nemoteno in usklajeno delovanje genov je nujno za normalno rast in življenje celice in vsega telesa.

## ZNAČILNOSTI DEDNEGA RAKA

V procesu maligne alteracije celice se delovanje faktorjev okolja prepleta z delovanjem raznih genov. Enkrat prevladujejo dejavniki okolja, drugič dedni dejavniki (razni geni). Pri približno 5–10% vseh rakov delovanje raznih genov toliko prevlada, da je mogoče govoriti kar o dednem raku. Pomembno pri tem je, da se gen za nastanek raka deduje od staršev enako kot gen za barvo oči, las itd. Bolniki z dednim rakom imajo na srečo nekaj značilnosti, po katerih je mogoče pri posamezniku posumiti, da ima najverjetneje dedno obliko raka.

Trije tipični znaki dednega raka so:

- rak je ugotovljen pri več družinskih članih v prvem in drugem kolenu;
- bolnik je ob postavitvi diagnoze za več let (10–20) mlajši, kot so drugi bolniki z isto vrsto raka;
- bolnik pogosteje ponovno zboli za isto vrsto raka (rak na obeh dojkah) ali pa dobi še kakega drugega, pri čemer so kombinacije specifične, npr. rak dojk in jajčnikov; drugi rak pa je lahko tudi bolezen še koga drugega v bolnikovi družini.

## GENETSKO SVETOVANJE

Pojav dednega raka pri enem človeku razkrije skupino, ki je bolj ogrožena. Nujna je večja pozornost do morebitnega novega pojava bolezni, s čimer

pa je olajšano pravočasno odkritje novega primera raka, pri kakem družinskem članu pa je omogočeno tudi preprečenje raka.

Pri vseh bolnikih z rakom, ki ima značilnosti dednega raka, je indicirano onkološko genetsko svetovanje. Z onkološkim genetskim svetovanjem se ukvarja skupina strokovnjakov, ki jo sestavljajo:

- onkolog, strokovno usmerjen v konkretno vrsto dednega raka;
- klinični genetik;
- psiholog/psihiater;
- višja medicinska sestra.

Naloge skupine za onkološko genetsko svetovanje so:

- oceniti verjetnost, da gre pri posamezniku/družini za dedno obliko raka;
- indicirati genetsko testiranje v primerih zadosti visoke verjetnosti dednega raka;
- opraviti svetovanje kot pri nedednem raku, ko je verjetnost dednega raka majhna;
- predlagati ukrepe, ki so potrebni pri dednem raku.

## **DEDNI RAK DOJK IN JAJČNIKOV**

Slošna dejstva o dednem raku veljajo tudi za dedni rak dojk in jajčnikov. Znana sta dva gena – BRCA1 in BRCA2 – ki lahko mutirata in povzročita dednega raka dojk in jajčnikov. Ker samo z mutacijo teh dveh genov ni mogoče razložiti vseh primerov raka dojk in jajčnikov, ki izpolnjujejo merila dednega raka, so v ozadju najverjetneje še drugi, doslej neodkriti geni.

Verjetnost dednega raka dojk in jajčnikov pri posamezniku/družini ocenimo tako, da najprej naredimo rodovnik (družinsko drevo) posamezne družine, ki naj zajame vsaj tri generacije. V ta namen uporabljamo poseben obrazec, ki omogoča, da zberemo vse potrebne podatke za konstrukcijo rodovnika. Zlasti pomembno je število vseh posameznikov v družini, ki so zboleli za rakom, vrsta raka, ki so ga imeli, in starost ob postavitvi diagnoze.

Ker je rak dojk najpogostejši rak pri ženskah, imamo na voljo statistične modele (BRCAPro, Myriad...), s katerimi iz rodovnika izračunamo verjetnost, da gre pri posameznici/družini za dednega raka dojk in jajčnikov. Po izračunani verjetnosti dednega raka lahko nato, če je treba, indiciramo genetsko testiranje, ki lahko dokaže mutacije genov BRCA1 in BRCA2.

## **GENETSKO TESTIRANJE**

Preiskovancu je treba vnaprej natančno razložiti, kakšne so prednosti in pomanjkljivosti genetskega testiranja. Test temelji na dejstvu, da geni za

isto lastnost (barvo oči, nastanek raka..) vedno delujejo v paru in da se en gen podeduje od očeta, drugi pa od matere. Bolnik z dednim rakom ima v vseh telesnih celicah v enem od parov genov, ki regulirajo rast celic, en gen okvarjen, kar je povzročilo nastanek raka. Drugače je v zarodnih celicah, pri katerih geni ne delujejo v parih, ampak je v vsaki celici le po en gen: polovica bolnikovih zarodnih celic ima okvarjen gen za regulacijo rasti celice, druga polovica zarodnih celic pa ima ta gen normalen. Ker potomec dobi od vsakega od staršev le po eno zarodno celico, je zato vedno le 50 % možnosti, da bolnikov potomec podeduje okvarjeni gen, ki bo povzročil nastanek raka. Drugače povedano to pomeni, da bo statistično le polovica potomcev podedovala gen za nastanek raka, druga polovica pa bo zdrava. Prav to, ali je posameznik podedoval zdravi ali okvarjeni gen, pa ugotavlja genetsko testiranje.

Človeku, za katerega test potrdi, da je podedoval okvarjeni gen, lahko predlagamo ukrepe, potrebne za preprečitev nastanka raka ali pa vsaj njegovo čim zgodnejše odkritje. Pri tistih, ki so podedovali normalni gen, pa ti ukrepi niso potrebni; zanje veljajo takšna priporočila kot za splošno populacijo – kot za ljudi, ki niso iz družin z dednim rakom.

Genetsko testiranje pri dednem raku dojk in jajčnikov je indicirano, ko je verjetnost mutacije, izračunana s pomočjo statističnih modelov (pri nas BRCAPro), večja kot 10 %. Vendar pa je odločitev za genetsko testiranje ne glede na verjetnost vedno osebna, potem ko se oseba seznanila z vsemi prednostmi in pomanjkljivostmi takšnega testiranja.

## **UKREPI PRI DEDNEM RAKU DOJK IN JAJČNIKOV**

Splošni ukrepi, ki jih lahko predlagamo ljudem, ki so nosilci gena za nastanek raka, so:

- pogostejši in zgodnejši kontrolni pregledi, s katerimi poskušamo nastanek raka odkriti v čim zgodnejšem stadiju, s čimer je verjetnost ozdravitve bistveno večja;
- preprečitev nastanka raka s pomočjo raznih kirurških posegov ali z zdravlili.

V primeru dednega raka dojk in jajčnikov lahko osebam z mutiranim genom BRCA1 ali BRCA2 predlagamo naslednje ukrepe:

- pogostejše in zgodnejše kontrolne preglede:
  - začetek med 25. in 35. letom,
  - kontrolne preglede na 6 mesecev,
  - slikovno preiskavo (mamografijo in ultrasonografijo dojk ter transvaginalno ultrasonografijo enkrat letno);
- preventivno bilateralno mastektomijo, običajno s takojšno rekonstrukcijo;

- preventivno odstranitev jajčnikov v starosti, ko ženska ne načrtuje več otrok (običajno med 35. in 40. letom);
- uporabo antiestrogenov v sklopu raznih kliničnih raziskav.

Kot je osebna odločitev glede genetskega testa, tako je osebna tudi odločitev glede vrste predlaganih ukrepov, potem ko se posameznik seznanil z vsemi možnimi ukrepi.

## REZULTATI GENETSKEGA TESTIRANJA V SLOVENIJI IN ZAKLJUČEK

V Sloveniji poteka onkološko genetsko svetovanje in testiranje pri bolnicah s sumom na dednega raka že 4 leta. V tem času smo poleg do splošnih ugotovitev o pogostosti dednega raka dojk in jajčnikov v slovenski populaciji prišli tudi do nekaj ugotovitev, specifičnih za našo populacijo: odkrili smo, na primer, mutacijo *founder*, ki je značilna samo za Slovence. Skupaj s še dvema drugima mutacijama, ki sta pogosti tudi v drugih populacijah, razloži skoraj 80 % vseh primerov dednega raka dojk in jajčnikov v Sloveniji. To pa nam v prihodnosti obeta možnost genetskega presejanja vseh bolnic z novo odkritim rakom dojk.

## LITERATURA

- Hodgson S, Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- Mahowald MB, McKusick VA, Scheuerle AS, Aspinwall TJ. Genetics in the clinic. Clinical, ethical and social implications for primary care. St. Louis: Mosby, 2001.
- Schneider K. Counseling about cancer. Strategies for genetic counseling. New York: Wiley-Liss, 2002.



# PREISKOVALNE METODE PRI ODKRIVANJU RAKA DOJK

*Kristijana Hertl, Miljeva Renner, Tomaž Vargazon, Maksimiljan Kadivec, Maja Mušič-Marolt, Maja Podkrajšek, Igor Kocijančič*

## UVOD

Rak dojk (RD) je najpogostejša maligna bolezen žensk v razvitih deželah (Severna Amerika, Evropa in Avstralija). V večini teh dežel je tudi glavni vzrok smrti žensk v starosti od 35 do 64 let. Ugotovljeno je bilo, da je preživetje bolnic z RD močno odvisno od velikosti odkritega tumorja (večji ko je tumor ob postavitvi diagnoze, slabše je preživetje). Ta ugotovitev je razvoj usmerila v diagnostične metode za zgodnje odkrivanje malih RD. Kljub številnim novim preiskavam pa mamografija še vedno ostaja »zlati standard« za zgodnje odkrivanje RD. Vse druge preiskave so zgolj dopolnilo za natančnejšo opredelitev mamografsko vidnih sprememb.

## MAMOGRAFIJA

Mamografija je rentgenska preiskava za prikaz mehkih tkiv dojke. Mamografska slika nastane zaradi različne absorpcije žarkov X v tkivu dojke (maščobi, žlezem tkivu, tumorskem tkivu, kalcinacijah).

Dojko slikamo v dveh standardnih projekcijah: kraniokavdalni ali "od zgoraj navzdol" (*craniocaudal* – projekcija CC) in polstranski (*mediolateral oblique* – projekcija MLO). Dojko pri tem vpnemo med dve plastificirani plošči in močneje stisnemo (komprimiramo), kar je nujno, da se:

- tkivo enakomerno razpre in bolezenske spremembe postanejo bolj vidne;
- normalno tkivo lažje razlikuje od bolezenskih sprememb;
- dojka stanjša; za slikanje je zato potrebnih manj rentgenskih žarkov.

Kompresija dojk ob slikanju ne traja dolgo (približno eno minuto) in je redko boleča. Ženske večinoma pravijo, da gre samo za kratkotrajen neprijeten občutek.

Doza sevanja pri mamografiji je majhna, primerljiva tisti pri slikanju pljuč. Koristi rednega slikanja so bistveno večje od možne škode, saj zgodnje odkritje raka bistveno poveča uspešnost zdravljenja.

Najprimernejši čas za mamografijo je prva polovica menstruacijskega ciklusa, najbolje med 5. in 16. dnevom. V drugi polovici ciklusa je dojka gostejša in bolj boleča, kar manjša mamografsko preglednost, tudi zaradi manjše možnosti dobre kompresije ob slikanju.

Mamografija je najpomembnejša diagnostična metoda za zgodnje odkrivanje boleznih dojk. Lahko se uporablja za preventivni pregled dojk (pri presejanju asimptomatskih žensk) ali za diagnostični pregled (pri tipnih spremembah).

Količina žleznega tkiva v dojkah se z leti spreminja. Struktura dojk mladih žensk je običajno gosta, z veliko žleznega tkiva, zato je mamogram nepregleden in nima prave diagnostične vrednosti. Z leti se žlezno tkivo postopoma nadomešča z maščobo, s tem pa se izboljšujeta mamografska preglednost in občutljivost (1). Najzanesljivejša je mamografija pri maščobno preoblikovanih dojkah, kjer je mogoče odkriti že 5 mm velike karcinome.

Občutljivost (senzitivnost) mamografije je v povprečju 90-odstotna (2). Deset odstotkov karcinomov pri mamografiji ni vidnih. To velja predvsem za dojke mladih žensk z veliko žleznega tkiva in gosto, mamografsko nepregledno strukturo, ki lahko tumor prekrije. V tem obdobju mamografijo nadomešča ultrazvočna preiskava.

Pri ženski s sumljivo tipno spremembo, vendar pa z negativnim izvidom mamograma in z gosto mamografsko nepregledno strukturo dojk, patološki proces ni izključen; potrebna je nadaljnja diagnostika, npr. ultrazvočna in punkcijska.

Poleg strukture dojk pa na občutljivost mamografije vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so:

- faza menstrualnega ciklusa: v drugi (lutealni) fazi se v dojkah pod vplivom hormonov tvori žlezno tkivo, zaradi katerega so dojke mamografsko gostejše, občutljivost mamografije pa se zato zmanjša – po eni od raziskav (3) kar za 11 % v primerjavi s folikularno fazo;
- nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ): NHZ spodbuja rast žleznega tkiva, ki poveča gostoto dojk za 3,5–23,5 % in zmanjša mamografsko preglednost ter občutljivost za 6–25 %. Eden od vzrokov za slabšo občutljivost je tudi hormonsko pogojena hitrejša rast tumorja in posledično večje število intervalnih RD. Nekoliko se zmanjša tudi specifičnost (4);
- tamoksifen: pri nekaterih ženskah se pod vplivom antiestrogenske terapije gostota dojk zmanjša (5);
- število projekcij: slikanje v obeh standardnih projekcijah veča občutljivost in specifičnost preiskave ter manjša število napačno pozitivnih izvidov;
- dvojno odčitavanje mamogramov (vsak mamogram neodvisno odčitata dva radiologa) zveča občutljivost za 10–15 %, včasih tudi na račun manjše specifičnosti (5, 6).

Pomembno vlogo pri občutljivosti mamografije imajo tudi kakovost rentgenskega posnetka, radiologova izkušnost in vrsta tumorja, saj so raki z difuzno rastjo slabše prepoznavni.

Specifičnost mamografije je 82–99-odstotna (5). Le nekatere lezije, kot so oljna cista, lipom, hamartom, kalcinirani fibroadenom, normalna bezgavka, imajo tako specifičen videz, da lahko diagnozo zanesljivo postavimo že z mamografijo. Večina sprememb, tudi malignomi, so manj specifičnega videza, tako da je možna le ocena verjetnosti, za natančnejšo pojasnitev pa so potrebne še dodatne preiskave, kot so kompresija, ultrasonografija in, predvsem, punkcija.

Prednosti mamografije pred drugimi diagnostičnimi metodami so (2):

- velika občutljivost,
- ugodna cena,
- ponovljivost in primerljivost,
- shranljivost izvidov,
- edina prikaže mikrokalcinacije; (v okrog 50 % vseh RD gre za mikrokalcinacije – v 30–40 % invazivnih in 90 % preinvazivnih RD).

V zadnjem času se po svetu kot tudi pri nas uveljavlja digitalna mamografija. V grobem gre za enako tehniko slikanja kot je pri analogni mamografiji, le da klasični film in kaseto nadomešča digitalni receptor slike. Slika se odčituje z računalniškega zaslona velike ločljivosti. Prednosti digitalne mamografije so predvsem možnost naknadne obdelave slike (*postprocessing*), lažje shranjevanje in pošiljanje slik na daljavo.

## ULTRAZVOČNE PREISKAVE

Že več kot 15 let se ultrazvočna (UZ) preiskava uporablja kot dopolnilna preiskava dojk po mamografiji. Izraziti tehnološki razvoj v zadnjih letih je izboljšal kakovost ultrazvočne slike – njuni kontrastnost in prostorsko ločljivost (7). Za preiskavo dojk se uporabljajo kvalitetni UZ aparati z linearno sondo frekvence najmanj 7,5 Mhz (v zadnjem času že 12–15 Mhz) in širino vidnega polja vsaj 4 cm.

Za pregled notranjih kvadrantov dojke je najboljša hrbtna, za pregled stranskih kvadrantov pa bočna lega na ravnem ležišču; pacientka naj ima roko na preiskovani strani pod glavo (8).

UZ preiskava dojk je odlična dopolnilna diagnostična preiskava za oceno sprememb v dojkah, vendar ne more nadomestiti mamografije. Kot osnovna diagnostična preiskava se uporablja le pri mlajših od 35 let, ko je mamografija še nepregledna.

Občutljivost UZ preiskave je 60–88-odstotna, specifičnost pa 89–93-odstotna (9, 10). Pri ženskah, ki imajo v dojkah gosto žlezno strukturo, istočasnost mamografije in UZ preiskave zveča občutljivost za odkrivanje RD (11). Ultrazvočno največkrat ciljano pregledujemo mamografsko slabo pre-

gledne predele; zato je nujno, da preiskovalec obvlada tako mamografijo kot ultrasonografijo in da UZ preiskavo opravi takoj po pregledu mamogramov. Negativen rezultat UZ preiskave ob sumljivem mamografskem izvidu nikakor ne izključi patološkega procesa v dojkah, saj ultrazvok v večini primerov prikaže le invazivni del tumorja, ne pa tudi področja s preinvazivnim karcinomom (*ca in situ*).

Prednosti UZ preiskave pred mamografijo so predvsem:

- večja občutljivost pri dojkah z gosto žlezno strukturo;
- ni škodljivih rentgenskih žarkov;
- dobro razlikovanje med tekočinskimi in solidnimi spremembami.

Slabosti UZ preiskave pa so:

- občutljivost preiskave je odvisna od izkušenosti preiskovalca;
- občutljivost preiskave je odvisna od strukture dojk (slabša občutljivost pri maščobnih dojkah);
- preiskava je dražja in zamudnejša (12);
- v primerjavi z mamografijo zelo slabo prikaže mikrokalcinacije, ki so pogosto prvi znak preinvazivnega duktalnega karcinoma, zato UZ preiskava za presejanje za RD ni primerna (13).

UZ preiskavo priporočajo pri (14):

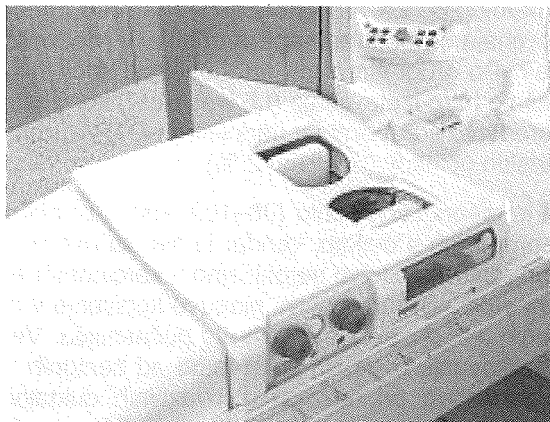
- tipnih spremembah pri ženskah, mlajših od 35 let;
- tipnih spremembah in mamografsko nepregledni strukturi v vsaki starosti;
- netipnih spremembah – za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti;
- predoperacijskem pregledu pazduhe na strani z ugotovljenim rakom;
- UZ vodeni tanko- ali debeloigelni biopsiji.

V zadnjih letih so razvili več dopplerskih UZ tehnik (*Duplex Doppler, Power Doppler*), ki v dojkah omogočajo boljše razlikovanje malignih od benignih tumorjev. Znano je, da maligni tumorji izločajo angiogene faktorje, ki spodbujajo rast malignega žilja. Ugotovljeno je bilo, da se maligni in benigni tumorji razlikujejo po številu žil, po obliki in razporeditvi žilja, po rezistenčnem in pulzativnem indeksu ter maksimalni hitrosti pretoka. V zadnjem času se uporabljajo tudi UZ kontrastna sredstva (npr. *SonoVue*), s katerimi je mogoče bolje prikazati žilje in lažje razlikovati benigne spremembe od malignih. Vendar pa te razlike niso vedno signifikantne in ne omogočajo zanesljive diferencialne diagnoze (15).

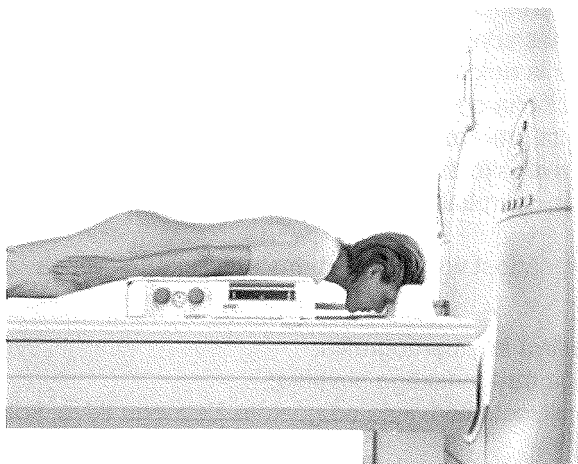
## **PREISKAVE Z MAGNETNO RASONANCO (MR)**

Pri preiskavi z MR okrog dojk ustvarimo močno magnetno polje, ki vzbudi protone v vodikovih atomih vode, ki se v telesu nahaja praktično v vseh

strukturah. Pacientka leži na trebuhu, dojki sta nameščeni v odprtino posebne tuljave, namenjene le za preiskavo dojk (sliki 1 in 2). Za preiskavo dojk se uporablja moč magnetnega polja 0,5–1,5 T (tesla). Slika se z različnimi sekvencami, pred aplikacijo kontrastnega sredstva in po njej.



*Slika 1. Tuljava za dojki.*



*Slika 2: Preiskava dojk z magnetno resonanco.*

Najprimernejši čas za preiskavo je drugi teden menstruacijskega ciklusa. Poprejšnje citološke ali histološke punkcije niso ovira za preiskavo. Pregled dojke z MR ni priporočljiv 6 mesecev po operaciji dojke in 12 mesecev po

operaciji in obsevanju hkrati, saj je lahko izvid zaradi fiziološkega celjenja rane pogosto napačno pozitiven. Preiskavo odsvetujemo nosečnicam.

Preiskava z MR je dinamična, saj po intravenski uporabi kontrastnega sredstva prikaže njegovo kopičenje v tkivih, po kopičenju pa je mogoče sklepati o vrsti patologije. Za maligno žilje je namreč značilna večja prepuštnost sten; prehajanje kontrastnega sredstva v medceličnino je večje, tkivo se »obarva«. Po drugi strani pa arteriovenski spoji (»šanti«) v malignem žilju omogočajo hitro izplavljanje (t.i. *wash-out*) kontrastnega sredstva. Kot kontrastno sredstvo se uporablja gadolinium-DTPA (npr. *Magnevist*), ki ima le malo stranskih učinkov (približno 2 %).

Preiskava z MR je diagnostično zelo (98–100-odstotno) občutljiva za odkrivanje malignih sprememb v dojkah, vendar je slabše (81–91-odstotno) specifična (9,10). Kontrastno sredstvo se običajno v karcinomih zelo hitro kopiči, prav tako hitro pa se iz njih tudi izplavi; njegovo kopičenje v normalnih tkivih in benignih tumorjih ter izplavljanje iz njih sta počasnejša. Vendar pa zaradi številnih izjem razlikovanje malignih sprememb od benignih ni lahko. Preiskava je najbolj zanesljiva pri odkrivanju invazivnih duktalnih karcinomov, nekoliko manj pa pri odkrivanju lobularnih invazivnih in predinvazivnih duktalnih karcinomov. Preiskava se uporablja kot dopolnila k mamografiji.

Za presejanje (*screening*) celotne populacije za RD preiskava z MR ni uporabna, ker ima naslednje slabosti:

- je zelo draga in dolgotrajna (30 min);
- je manj specifična od mamografije;
- ni primerna za preiskovanke s klavstrofobijo;
- zahteva intravensko dajanje kontrastnega sredstva;
- slabo prikaže mikrokalcinacije, ki so pogosto prvi znak karcinoma *in situ* (DCIS);
- na njeno uspešnost vpliva faza menstruacijskega ciklusa.

Prednosti:

- je bolj občutljiva kot mamografija;
- ni škodljivega rentgenskega sevanja;
- njena zanesljivost ni odvisna od gostote žleznega tkiva, kot je mamografija (9).

Indikacije za preiskavo dojk z MR so (16):

- mamografsko vidne spremembe, pri katerih s klasičnimi diagnostičnimi metodami (ciljanim slikanjem, UZ preiskavo, punkcijami) ni bilo mogoče dokončno pojasniti narave sprememb v dojki;
- natančna opredelitev velikosti karcinoma;

- izključitev dodatnih tumorskih jeder v isti ali kontralateralni dojki (multifokalnost, multicentričnost, bilateralnost) pred operacijo že potrjenega karcinoma;
- ocena odziva karcinoma na kemoterapijo;
- pregled dojk, ki imajo vstavljeno silikonsko protezo, ali pri sumu na njeno poškodbo;
- odkrivanje izvora bolezni pri metastazah v pazduhi.

Splošne kontraindikacije za preiskavo z MR (2):

- srčni spodbujevalnik;
- magnetnoresonančno nekompatibilne srčne zaklopke ali kirurške sponke;
- operacija na srcu ali možganih v preteklih 14 dnevih;
- alergičnost na kontrastno sredstvo (ki je sicer redka);
- resna ledvična ali jetrna insuficienca.

## INVAZIVNE DIAGNOSTIČNE METODE

Mamografija in UZ preiskava sta omogočili odkrivanje vse več netipnih sprememb v dojkah, te pa je treba nadalje opredeliti, kar ne gre brez invazivnega posega – igelne biopsije ali diagnostične operacije. Igelna biopsija je od diagnostične operacije manj invazivna, kratkotrajnejša, ne zahteva splošne anestezije in hospitalizacije, pa še precej cenejša je. Poleg tega po kirurškem posegu pogosto v dojki nastanejo brazgotine, ki motijo interpretacijo kasnejših mamografij.

Na Onkološkem inštitutu radiologi opravljamo vrsto intervencijskih posegov: perkutane tanko- in debeloigelne biopsije pod UZ nadzorom in stereotaktično vodeno (*cytguide*) biopsijo, duktografije, lokalizacije (označitve) netipnih tumorjev z radioizotopom ali žico. V kratkem bomo dobili tudi mamotom.

### Tankoigelna (citološka) aspiracijska biopsija (TIAB)

Igla je majhnega premera (0,7 mm/22G ali 0,9 mm/20G), zato lokalna anestezija ni potrebna (tudi morebitne protikoagulacijske terapije ni treba prekiniti). Pod UZ ali stereotaktičnim nadzorom jo zabodemo do tumorja in vpotegnemo (aspiriramo) tkivni vzorec. TIAB se uporablja v centrih, ki imajo izkušene citologe. Če so citologi neizkušeni in radiologi nevešči punkcije, je število napačno negativnih in nediagnostičnih izvidov veliko (2). Delež nediagnostičnih biopsij je odvisen tudi od celularnosti oz. od fibrozne sestave tumorja. Najmanj je nediagnostičnih izvidov pri karcinomih (do 4 %), precej je pri fibroadenomih (do 24 %).

Podatki o zanesljivosti tankoigelne biopsije so v literaturi različni; poročajo o 53–99-odstotni občutljivosti in 96–100-odstotni specifičnosti (2). Zapleti po tankoigelnih biopsijah so redki. Včasih po punkciji nastane hematoma, ki pa se hitro resorbira. Možna je tudi lokalna infekcija, zelo redko pa pnevmotoraks.

Slabosti tankoigelne v primerjavi z debeloigelno biopsijo so (17):

- ne omogoča določitve hormonskih receptorjev in ocene invazivnosti tumorja;
- dobra diagnostična metoda je le v rokah izkušenega citologa;
- pri tumorjih s pretežno fibrozno sestavo je pogosto nediyagnostična.

### **Debeloigelna (histološka) biopsija (*core biopsy*)**

Nekaj dni pred preiskavo je treba prekiniti morebitno protikoagulacijsko terapijo, saj je igla debelejša (2,1 mm/14G); pritrjena je na pištolo *Bard Magnum*. Kožo na mestu vboda lokalno anestetiziramo in vanjo s skalpelom naredimo nekaj mm dolg rez. Skozi rez potisnemo vodilno iglo do tumorja, skozi njo pa nato opravimo biopsijo. Iz vsake lezije odvezamo vsaj 3–5 stebričkov tkiva, dolžine vsaj 15 mm, ki jih shranimo v formalinu. Kadar punktiramo mikrokalcinacije, stebričke tkiva po punkciji slikamo. Prikaz kalcinacij v stebričkih je dokaz pravičnega odvzema tkiva. Po posegu punktirano mesto vsaj 10 minut komprimiramo, da se izognemo morebitni krvavitvi. Zapleti med posegom in po njem so redki; pri stereotaktični punkciji, pri kateri pacientka sedi, prihaja do vazovagalnih reakcij s kolapsom.

Slabosti debeloigelne biopsije v primerjavi s tankoigelno so (17):

- preiskava je invazivnejša;
- več je zapletov;
- večja je možnost raztrosa malignih celic vzdolž punkcijske poti;
- radiolog, ki izvaja poseg, potrebuje večjo izkušnost.

Radiolog mora obvladati tako debelo- kot tankoigelne punkcije, pod UZ ali stereotaktičnim nadzorom. Za katero vrsto punkcije se odloči, je odvisno od tipa in lege lezije ter od slikovne metode, pri kateri je sprememba najboljše vidna in dostopna. S tanko iglo se pogosto ne dobi dovolj tkiva za diagnozo, zato se danes vse več uporablja debeloigelna punkcija, zlasti pri žarkastih tumorjih in mikrokalcinacijah (18).

### **Ultrazvočno vodena biopsija**

Pri posegu pacientka leži na hrbtu z roko pod glavo. Uporabljamo visokofrekvenčno linearno sondo 7,5–15 Mhz. Punktiramo lahko s pomočjo vodila ali



prostoročno (*free hand*). Pri punkciji z vodilom igla vstopa v tkivo po punkcijski liniji, ki je prikazana na zaslonu, tako da lahko pot igle že naprej predvidimo. Pri prostoročni punkciji iglo potiskamo v tkivo brez vodila, kar pa zahteva več spretnosti in izkušenj. Z eno roko držimo sondo, z drugo pa vodimo iglo, ki jo ves čas spremljamo na zaslonu. Pomembno je, da je igla čim bolj vzporedna s torakalno steno, saj tako zmanjšamo možnost poškodbe torakalne stene in pljuč.

Prednosti UZ nadzora pred stereotaktičnim pri igelnih biopsijah (17):

- omogoča pristop do lezije po najkrajši poti;
- ves čas je mogoče »v živo« spremljati pomikanje igle in njeno lego v tumorju;
- možen je odvzem tkiva iz različnih delov lezije;
- poseg je kratkotrajnejši in cenejši;
- ni škodljivega rentgenskega sevanja;
- omogoča punkcijo tudi majhnih dojk in težje dostopnih predelov (pazduha in področje tik ob torakalni steni, ki je pri stereotaktični punkciji nedostopno).

Zaradi naštetih prednosti se UZ vodena biopsija uporablja po svetu pogosteje kot stereotaktična; seveda ob pogoju, da je lezija ultrazvočno vidna.

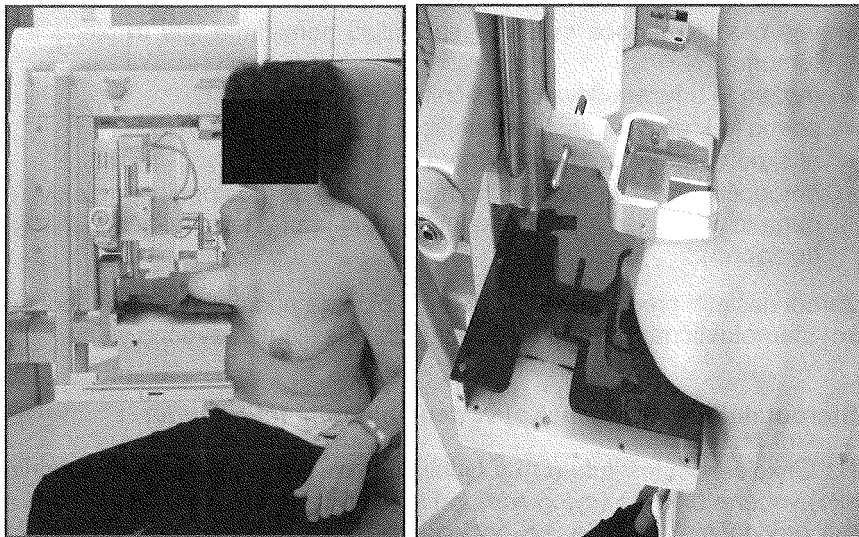
### **Stereotaktična (rentgensko) vodena biopsija (*cytoguide*)**

Na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani opravljamo stereotaktično (rentgensko) vodene biopsije (*cytoguide*), pri katerih pacientka sedi. Modernejši aparati omogočajo punkcije, ko pacientka leži na trebuhu, kar je zanjo in za zdravnika preprostejše. Podobno kot pri mamografiji pacientki najprej s kompresorijem stisnemo dojko. V kompresoriju je na mestu, kjer je v dojki lezija, odprtina (sliki 3 in 4). Slikamo v dveh nasprotnih si poševnih projekcijah na isti film pod kotom 15 ali 20 stopinj. Računalnik izračuna natančno lego lezije v dojki in določi globino in mesto, kamor je treba uvesti punkcijsko iglo. Punkcija ni boleča, saj že kompresija zmanjša občutljivost dojke; pri debeloigelni biopsiji pa kožo in podkožje tudi lokalno anesteziramo. Za pacientko je najbolj neprijetna dolgotrajna kompresija dojke in prisilna drža v sedečem položaju. Že najmanjši pacientkin premik lahko povzroči premik lezije in nenatančnost punkcije. Poseg pogosto traja več kot 20 minut, ker je treba vsako rentgensko sliko sproti razviti. Pri selitvi v novo zgradbo OI je načrtovan nakup digitalnega rentgenskega vodila, ki bo močno skrajšal dolžino posega.

Stereotaktična punkcija (v sedečem položaju) je težko ali neizvedljiva pri (2):

- močnejših ženskah, kjer premik rtg cevi zaradi trebuha ni vedno izvedljiv;
- majhnih dojkah (velja predvsem za debeloigelne biopsije);

- legi lezije na meji spodnjih kvadrantov ali za bradavico (velja predvsem za debeloigelne biopsije);
- lezijah, ki so blizu prsne stene ali v pazduhi;
- dojkah z gosto strukturo tkiva, zaradi katerega igla zavije iz začrtane poti (velja predvsem za tankoigelne biopsije);
- slabo omejenih lezijah in drobnih mikrokalcinacijah, ki so nejasno prikazane že na osnovni mamografiji in jih na malih slikah pred punkcijo preprosto ni mogoče več opredeliti.



Sliki 3 in 4: Stereotaktična punkcija (*cytoguide*).

### Lokalizacija netipnih sprememb z izotopom ali žico (ROLL, SNOLL)

Pogosto so sumljive spremembe v dojkah netipne, vidne le na mamografiji ali pri UZ preiskavi. Da jih kirurg lahko odstrani, jih je treba najprej označiti – lokalizirati – z žico ali izotopom, ki ga v lezijo uvedemo skozi iglo pod UZ ali rentgenskim nadzorom. Označevanje z izotopom je skoraj nadomestilo še do nedavnega uporabljano lokalizacijo z žico.

Pri t.i. metodi ROLL pod UZ nadzorom ali s pomočjo *cytoguide* vbodemo tanko iglo v ali ob lezijo in vbrizgamo izotop, vezan na makroglobulin. Le-ta zaradi velikosti svojih molekul ostane na mestu aplikacije. Kirurg nato s sondo poišče mesto največjega sevanja v dojki in ta del odstrani. Po naših izkušnjah je ta vrsta lokalizacije zanesljivejša, saj se je pri lokalizaciji z žico le-ta večkrat premaknila, zaradi česar je bila odstranitev lezije nenatančna.

Pri t.i. metodi SNOLL je postopek enak, le da je izotop vezan na drugačen globulin, ki skupaj z izotopom potuje od mesta aplikacije do prve varovalne bezgavke. Ker nekaj izotopa ostane na mestu aplikacije, je možna istočasna odstranitev netipnega tumorja in prve varovalne bezgavke.

## Duktografija

Duktografija ali galaktografija je kontrastna preiskava za prikaz mlečnih vodov v dojki. Bolnica leži na mizi na hrbtu. Bradavico in okolico očistimo. Lokalna anestezija ni potrebna. V izvodilo laktifernega voda, iz katerega priteka izcedek, uvedemo zelo tanko iglico (30G) z zaobljeno konico in vbrizgamo 1–2 ml vodotopnega kontrastnega sredstva. Sredstvo retrogradno obarva sistem duktusov, ki se stekajo v en laktiferni vod. Nato dojko slikamo v dveh projekcijah s povečavo. Patološke spremembe v vodih vidimo kot polnitvene defekte ali amputacije vodov.

Poseg opravimo pri bolnicah, ki imajo spontan serozen ali krvavkast izcedek iz enega voda. Vzrokov zanj je lahko več – največkrat intraduktalni papilomi, redkeje fibrocistična bolezen, duktalne ektazije ali karcinom (19). Preiskava je kontraindicirana pri alergičnosti na kontrastno sredstvo in pri akutnem vnetju v dojkah.

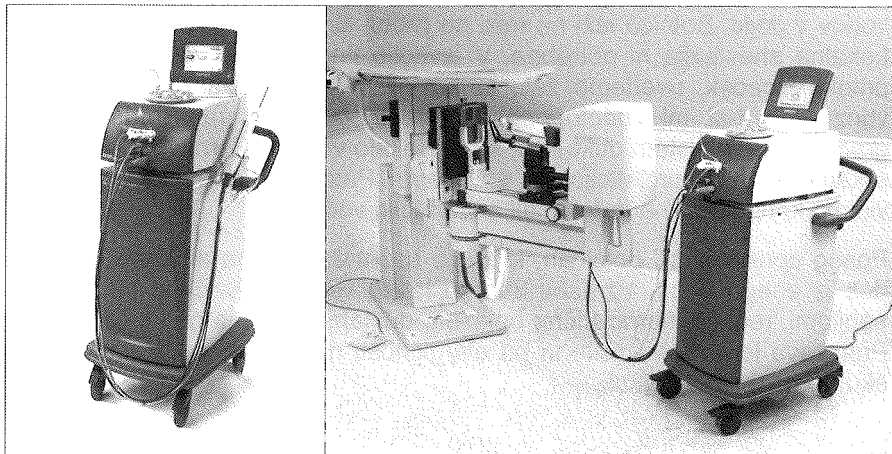
## Vakuumska aspiracijska biopsija (mamotom)

Klasična histološka debeloigelna biopsija je dobra diagnostična metoda za opredelitev netipnih sprememb v dojkah. Ima veliko (97-odstotno) občutljivost, vendar tudi nekaj slabosti: nekaj karcinomov namreč lahko zgreši. Včasih pride tudi do »podcenitve realnega stanja«, kar pomeni, da je z operacijo dokazana višja stopnja patoloških sprememb, kot je bila s poprejšnjo debeloigelno biopsijo (npr. biopsija je pokazala atipično duktalno hiperplazijo /ADH/, operacija pa dokaže DCIS). Po literaturi je pogostost takih podcenitev pri klasični histološki biopsiji 15–40-odstotna (20). Pogosto lezije zaradi svoje lege v dojki debeloigelni biopsiji niso dostopne (v 16–18 % primerih) (21). V izogib naštetim težavam klasične biopsije je leta 1995 na tržišče prišla vakuumska aspiracijska biopsija, ki jo lahko izvajamo pod UZ ali stereotaktičnim nadzorom.

Pri stereotaktičnem načinu ženska leži na trebuhu na posebej oblikovani, visoko dvignjeni mizi. Dojki sta nameščeni v posebno odprtino v mizi. Preiskava se izvaja pod ravnijo mize (slika 5). Podobno kot pri debeloigelni biopsiji je tudi tukaj potrebna lokalna anestezija. Za vakuumsko biopsijo so potrebne debelejšje igle, premera približno štiri milimetre (11G). Drugače kot pri klasični histološki biopsiji igle ni treba vsakič izvleči in ponovno namestiti v dojko – premeščamo jo samo z rotacijo okrog osi v globini.

Tako zadošča en sam manjši rez kože. Igla z rezilom s pomočjo vakuuma izreže in izsesa vzorce za analizo. Po posegu lahko na mesto biopsije namestimo marker, da spremembo lažje najdemo ob kontrolnem pregledu ali operaciji.

Aparat sestavljajo generator, mobilni voziček, držalo za iglo, igla z rezilom za odvzem vzorcev in komplet cevk za dovod vakuuma in anestetikov.



*Slika 5. Levo: naprava za ultrazvočno vodenje punkcije in aspiracijsko vakuumsko biopsijo. Desno: miza in enota za rentgensko vodenjo punkcije in vakuumsko biopsijo.*

Prednosti vakuumske aspiracijske biopsije pred klasično debeloigelnno biopsijo so:

- ob enem samem vbodu v kožo da večje število večjih vzorcev tkiva;
- vzorci tkiva so boljši zaradi vakuumskega izsesavanja krvi;
- z vakuumskim izsesavanjem je včasih lezijo mogoče odstraniti v celoti;
- pri biopsiji z mamotomom lahko igla odstopa od iskanega mesta za do pet milimetrov, medtem ko je pri navadni histološki biopsiji treba iglo namestiti natančno na iskano mesto;
- igla doseže tudi zelo majhne (< 5 mm) in težje dostopne tumorje (v bližini prsnega koša, pazduhe, kože in pri majhnih dojkah).

Vse naštetno omogoča zanesljivejšo histološko diagnozo. Slabosti pa so:

- visoka cena; poseg je 10–20-krat dražji od klasične histološke biopsije;
- po odvzemu tkiva je težko določiti osnovno velikost karcinoma, kar je pomembno pri odločanju o vrsti adjuvantne terapije.

V literaturi poročajo le o redkih zapletih, kot so krvavitev, hematom, vazovagalna reakcija, infekcija, parastezije in slabost (20).

Kadar dokažemo, da so spremembe benigne, se izognemo diagnostični operaciji v splošni anesteziji; ko pa dokažemo karcinom, omogočimo kirurgu boljše načrtovanje obsežnosti posega in pacientki manjše število operacij.

## **CAD (COMPUTER AIDED DIAGNOSIS)**

Mamografija je zlati standard za zgodnje odkrivanje raka dojk. Redno mamografiranje ciljne populacije lahko zmanjša umrljivost za to boleznijo za 30 %. Vendar pa občutljivost mamografije ni 100-odstotna in je med drugim odvisna tudi od radiologove (ne)izkušnosti, utrujenosti in (ne)pazljivosti. Nekatere študije ugotavljajo, da se na mamogramu lahko spregleda tudi 10–30 % malignomov. Dvojno odčitavanje slik dveh neodvisnih radiologov lahko izboljša občutljivost za 10–15 %. Računalniški program CAD je bil razvit prav z namenom povečati občutljivost mamografije in morda nadomestiti drugega odčitovalca. Radiolog uporabi CAD šele po natančnem pregledu mamogramov. Le-te naloži v aparat za digitalizacijo in računalniško obdelavo slik. Program, ki deluje po načelu primerjave konkretne slike z videzom velikega števila karcinomov, vsako sumljivo mikrokalcinacijo ali zgostitev označi s svojim znakom. Mamogram z oznakami natisne na papir. Radiolog ponovno pregleda označene predele in oceni stopnjo sumljivosti označenih sprememb. CAD izboljša občutljivost mamografije za 4–10,5 % (22, 23). Občutljivost je večja za mikrokalcinacije kot za zgostitve (99 % proti 75 %) (24). Slaba stran CAD je predvsem slaba specifičnost, saj v povprečju označi po 1,2–1,8 mesti na sliko. Radiolog se mora odločiti, ali bo oznake upošteval in priporočil dodatne preiskave. To pa lahko poveča število nepotrebnih dodatnih obdelav.

## **LITERATURA**

1. Feig SA. Age-related accuracy of screening mammography: How should it be measured? *Radiology* 2000; 214: 633–40.
2. Heywang-Kobruner SH, Schreer I, Dershaw DD. Percutaneous biopsy methods. In: Heywang-Kobruner SH, Schreer I, Dershaw DD, editors. *Diagnostic breast imaging*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1997: 101–20.
3. Baines CJ, Vidmar M, McKeown-Eyssen G, Tibshirani R. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1997; 80: 720–4.
4. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270–4.
5. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179–81.

6. Harvey SC, Geller B, Oppenheimer RG, Pinet M, Riddell L, Garra B. Increase in cancer detection and recall rates with independent double interpretation of screening mammography. *AJR* 2003; 180: 1461–7.
7. Steyaert L. Doppler sonography in breast pathology. *JBR-BTR* 2000; 83: 121–9.
8. Guna F. Ultrazvočna anatomija dojke, inštrumentacija in tehnika sonomamografije. In: Renner M, Vargazon T, Kadivec M, editors. Šola mamografske diagnostike. *Radiol Oncol* 1998; 32: Suppl 7: 41–4.
9. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *Clin Oncol* 2001; 19: 3524–31.
10. Malich A, Boehm T, Facius M, et al. Differentiation of mammographically suspicious lesions: evaluation of breast ultrasound, MRI mammography and electrical impedance scanning as adjunctive technologies in breast cancer detection. *Clin Radiol* 2001; 56 (4): 278–83.
11. Leconte I, Feger C, Galant C, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: The importance of radiologic breast density. *AJR* 2003; 180: 1675–9.
12. Gerson ES, Berg WA. Screening breast sonography. *AJR* 2003; 180: 1477–8.
13. Watson L. The role of ultrasound in breast imaging. *Radiol Technol* 2000; 71: 441–59.
14. Renner M, Kocijančič I: Mamografija – kdaj in zakaj. *Onkologija* 2003; 7: 31–4.
15. Baker JA, Scott Soo M. The evolving role of sonography in evaluating solid breast masses. *Seminars Ultrasound CT MRI* 2000; 21: 286–96.
16. Fischer U. *Lehratlas der MR-Mammographie*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2000: 140–61.
17. Fornage BD, Sneige N, Edeiken BS. Interventional breast sonography. *Eu J Radiol* 2002; 42: 17–31.
18. Vargazon T, Renner M, Hertl K. Intervencijski posegi v dojkah. In: Kadivec M, Renner M, Hertl K, Vargazon T, editors. 4. mednarodna mamografska šola. *Radiol Oncol* 2004; 38: Suppl 1: 87–92.
19. Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 275–82.
20. Hoorntje LE, Peeters PHM, Mali WPT, Borel Rinkes IHM. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. *Eu J Cancer* 2003; 39: 1676–83.
21. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Tocino I. Canceled stereotactic core-needle biopsy of the breast: analysis of 89 cases. *Radiology* 1997; 205: 423–8.
22. Taft R, Taylor A. Potential improvement in breast cancer detection with a novel computer-aided detection system. *Appl Radiol* 2001; 30: 25–8.
23. Ciatto S et al. Comparison of standard reading and computer aided detection (CAD) on a national proficiency test of screening mammography. *EJR* 2003; 45: 135–8.
24. Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215: 554–62.

# RAK MATERNIČNEGA VRATU IN NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

*Marjetka Uršič-Vrščaj*

## UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je v večini evropskih držav še vedno problem, ki ni rešen tako, kot bi ga bilo mogoče rešiti glede na njegov počasen in postopen razvoj ter uspešne metode odkrivanja. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2002 v naši državi za RMV zbolelo 187 žensk, najpogosteje med 35. in 45. letom (1). Ukrepi za zmanjševanje zbolevanja in umrljivosti za RMV so mogoči na treh področjih: v primarni preventivi z odkrivanjem in s preprečevanjem izpostavljenosti nevarnostnim dejavnikom, na področju sekundarne preventive s presejanjem (test PAP) in z zgodnjim odkrivanjem ter zdravljenjem predrakave bolezni, v terciarni preventivi pa s čim uspešnejšim zdravljenjem invazivnega RMV. Presejanje žensk s testom PAP je še vedno najuspešnejši in obenem najstarejši način zgodnjega odkrivanja RMV. Pasivno presejanje smo v Sloveniji začeli med prvimi državami na svetu, v zgodnjih petdesetih letih. Državni program organiziranega presejanja, imenovan ZORA, poteka v Sloveniji od leta 2002 (2). Noben program presejanja pa ne more biti učinkovit, če ženske ne prihajajo na ginekološke preglede in odvzeme citoloških brisov. Po podatkih, zbranih na ginekološko-onkoloških konzilijih v Sloveniji, ugotavljamo, da je delež žensk, ki v zadnjih treh letih pred ugotovitvijo bolezni niso bile na ginekološkem pregledu, še vedno prevelik (3).

V večini primerov se RMV razvije v invazivnega raka v več letih iz poprejšnjih blagih predrakavih in hujših predrakavih sprememb. Neupoštevanje priporočil o nujnosti rednih ginekoloških pregledov in odvzemov brisov materničnega vratu (test PAP) je zagotovo najpomembnejši dejavnik tveganja za RMV, ker onemogoča preventivno delovanje, s katerim lahko najučinkoviteje vplivamo na RMV. Prav tako pomemben dejavnik tveganja za RMV je neustrezno ukrepanje v primeru patološkega izvida testa PAP (zmerna ali celo huda diaskarioza), bodisi da gre za nesodelovanje bolnice ali pa za neupoštevanje strokovnih priporočil.

Poleg ključnega dejavnika za nastanek predrakavih sprememb in RMV, okužbe s humanim papilomskim virusom (HPV), je znanih nekaj drugih sodejavnikov, ki prav tako večajo ogroženost z RMV. Izpostavljenost večjemu številu nevarnostnih dejavnikov pomeni večjo verjetnost za vznik predrakavih sprememb in invazivnega RMV in obratno. Ozaveščanje žensk o tistih dejavnikih, ki jih je mogoče preprečiti (to pa so dejavniki tveganja, npr. kajenje, spolno vedenje, ki povečuje okužbo s HPV), je zelo pomembno.

Dobro pa je poznati tudi tiste nevarnostne dejavnike, na katere sicer ne moremo vplivati (npr. starost, družinska obremenjenost), saj podatki o njih lahko toliko bolj prepričajo ženske o nujnosti rednih ginekoloških pregledov in odvzemov brisov materničnega vratu.

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

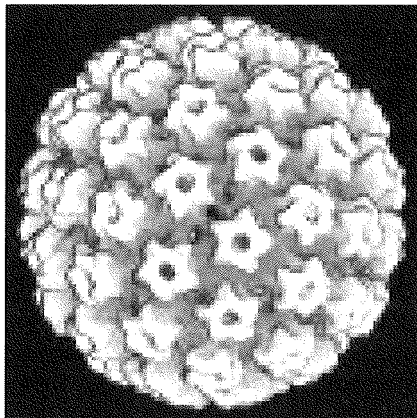
### Okužbe s hudo ogrožajočimi humanimi papilomskimi virusi

**Hudo ogrožajoči humani papilomski virusi (*high risk HPV*).** Najpomembnejši dejavnik za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu in invazivnega RMV je okužba s t.i. hudo ogrožajočimi ali onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (slika 1) (4). Hudo ogrožajoči HPV (hoHPV) menda povzročijo več kot 95 % RMV (4). Z analizo podatkov 11 raziskav, ki so potekale v 9 državah in zajele 1.918 žensk, so pri 95 % bolnic z RMV ugotovili osem najpogostejših tipov hoHPV – 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 in 58 (5). Najpomembnejša sta hoHPV16 in 18, saj so ju našli kar pri približno 70 % bolnic z RMV (hoHPV16 v 50–60 % in HPV18 v 10–12 %) (6). Ostali pogostejši hoHPV so še tipi 45, 31, 33, 52, 35, 39, 51, 56, 58, 63, 73 in 82. Tipa hoHPV16 in 18 sta najpogostejša, pogostost drugih pa je različna tako med posameznimi celinami kot tudi državami. Zaradi karcinogenega delovanja hoHPV nastane tudi približno 40–50 % rakov ženskega zunanega spolovila, pa tudi 25 % rakov penisa in več kot 80 % rakov perianalnega področja (6). Poleg hoHPV so za ginekologe in dermatologe pomembni tudi drugi, t.i. genitalni HPV, ki ne delujejo karcinogeno, povzročajo pa neprijetne genitalne bradavice ali kondilome, tako pri ženskah kot pri moških. Najpogostejša predstavnika sta HPV6 in HPV11.

Prenos HPV poteka s kože na kožo in najpogosteje prav pri spolnih odnosih (heteroseksualnih, homoseksualnih, vaginalnih, analnih ali oralnih), zato so okužbe s HPV najpogostejše spolno prenesene bolezni. Ker kondomi ne zaščitijo celotnega genitalnega področja, ne zagotavljajo popolne zaščite pred okužbo s HPV, zagotovo pa so zanesljiva zaščita pred tistimi spolnimi boleznimi, ki se prenašajo s telesnimi tekočinami. Velika večina žensk, okuženih s hoHPV, nikoli ne zboli za RMV, saj okužba zaradi učinkovite obrambne reakcije organizme izzveni že po 8–12 mesecih. Vendar pa se pri približno 10 % žensk razvije kronična perzistentna okužba; če gre za okužbo s hoHPV, lahko tudi po mnogih letih nastanejo predrakave spremembe in nato invazivni RMV. Redni odvzemi brisov materničnega vratu so pomembni prav zato, ker lahko odkrijejo patološke spremembe materničnega vratu; ko jih odkrijejo, pa je treba z dodatnimi diagnostičnimi ukrepi ugotoviti, kako resne so.



Ključna stopnja pri karcinogenem delovanju hoHPV je vgraditev virusne DNA v celično DNA in vpliv na delitvene in ostale nadzorne mehanizme celic materničnega vratu. Relativno tveganje za RMV, izračunano ob ugotovljenih onkogenih HPV, je najpogosteje 50–100, za nastanek hude predrakave spremembe (CIN 3) pa 300 (6).



Slika 1. Humani papilomski virus (HPV).

**Dejavniki, ki večajo verjetnost okužbe s hoHPV.** Nekateri dejavniki, kot sta zgodnja mladost pri prvem spolnem odnosu in večje število spolnih partnerjev, večajo tveganje za okužbo s HPV, s tem pa tudi za nastanek RMV (6). Pri deklicah, ki začnejo spolno občevati mlade, stare manj kot 15 let ali kmalu (eno leto) po prvi menstruaciji, so celice materničnega vratu menda bolj ranljive oz. manj odporne za okužbo s HPV. Večje število spolnih partnerjev (po nekaterih raziskavah 7 ali več) pa pomembno večja tveganje, saj je okuženost s HPV pri moških približno enkrat večja kot pri ženskah.

**Sodejavniki tveganja za RMV.** Večje število porodov, peroralni kontraceptivi in kajenje menda večajo karcinogeno delovanje hoHPV in zato delujejo kot sodejavniki, na splošno kot promotor razvoja okužbe v neoplazijo materničnega vratu, in zvečajo ogroženost za približno 3-krat (2–6 krat) (6).

**Večje število porodov.** Analiza podatkov osmih raziskav pri ženskah z invazivnim RMV in kontrolnimi skupinami in dveh raziskav pri ženskah s karcinomom materničnega vratu *in situ* kaže, da so ženske, ki so rodile tri- ali štirikrat, z RMV 2,6-krat bolj ogrožene kot tiste, ki niso nikoli rodile; tiste, ki so rodile sedem- in večkrat, pa so kar 3,8-krat bolj ogrožene (7). Verjetnost RMV je pri sedem- ali večrodkah še dvakrat večja kot pri ženskah, ki so rodile le enkrat ali dvakrat. Na povezavo med številom porodov in verjetnostjo RMV kažejo tudi izsledki nekaterih drugih raziskav

(8, 9). Fiziološka povezava med nastankom RMV in številnejšimi porodi ni prepoznana; morda imajo pomembno vlogo med nosečnostjo zvišane ravni spolnih hormonov, še verjetneje pa poškodbe celic materničnega vratu ob porodih, ki lahko olajšajo okužbo s HPV.

**Peroralni kontraceptivi.** Po izsledkih nekaterih raziskav dolgoletna raba peroralnih kontraceptivov (5 let in več) zveča ogroženost z RMV. Analiza podatkov desetih raziskav pri bolnicah z invazivnim karcinomom materničnega vratu, s karcinomom materničnega vratu *in situ* ter kontrolnimi skupinami, ki jo je opravila Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC), kaže pri ženskah, okuženih s HPV, 4–5-krat večjo verjetnost nastanka RMV *in situ* in invazivnega RMV (10). Ker iz pridobljenih podatkov ni mogoče povsem izključiti vpliva spolnega vedenja in uspešnejšega presejanja pri bolnicah, jemalkah peroralnih kontraceptivov, bodo za verodostojnejši odgovor na to vprašanje potrebne dodatne raziskave, predvsem v različnih populacijah žensk (11). Čeprav podatki kažejo, da se tveganje za vznik RMV ob dolgoletni rabi peroralnih kontraceptivov veča, pa ostajajo priporočila glede njihove rabe enaka. Zmanjševanje števila porodov (tudi kot pomembnega dejavnika tveganja za RMV in maternalne umrljivosti) in uspešnejše preprečevanje RMV s presejanjem, sta za množico žensk zagotovo korist, ki prevlada nad nekoliko večjim tveganjem za RMV ob dolgoletni uporabi peroralnih kontraceptivov (12).

**Kajenje.** Kajenje je kot sodejavnika tveganja za RMV že več kot dvajset let predmet številnih raziskav (13, 14). Glede na izsledke pregledne raziskave, ki jo je napravil IARC in je vključevala 8 kohortnih in 44 raziskav primerov s kontrolnimi skupinami ter je bila objavljena leta 1998, je tveganje za RMV pri kadilkah statistično značilno dvakrat večje kot pri nekadilkah. Večje tveganje se je pokazalo pri ženskah s hudimi predrakavimi spremembami materničnega vratu. V številnih raziskavah, vključenih v pregledno raziskavo IARC, se je pokazalo tudi statistično značilno zvečanje tveganja z intenzivnejšim kajenjem, kar je za dokaz o vzročni povezanosti ključnega pomena (14). Substance, ki jih vsebuje tobačni dim, so odkrili v cervikalni sluzi. Domnevajo, da prav te snovi okvarjajo DNA v cervikalnih celicah ali da delujejo imunosupresivno in tako pripomorejo k nastanku RMV (11).

## Drugi nevarnostni dejavniki

**Virus HIV.** Ženske, okužene s HIV, so pogosteje okužene tudi s HPV in pogosteje ter tudi hitreje zbolijo za predrakavimi spremembami in invazivnim RMV kot ženske, pri katerih okužbe s HIV ni. Pogostejše okužbe s HPV, hitrejše karcinogeno delovanje hoHPV pa tudi hitrejši prehod predrakavih sprememb v invazivni RMV so verjetno posledica zmanjšane odpornosti in oslabeledosti imunskega sistema, ki ju povzroča

okužba s HIV. Ogroženost doslej še ni bila točneje opredeljena (15, 16). Zaradi oslabelosti imunskega sistema je menda nevarnost RMV večja tudi pri bolnicah, ki dobivajo imunosupresivna zdravila.

**Druge spolno prenesene bolezni.** Ženske, ki so dokazano okužene s HPV in imajo hkrati še kako drugo pogostejšo spolno preneseno bolezen, kot sta okužba s klamidijo trahoma ali virusom herpesa simpleksa 2, pogosteje zboleljajo za predrakavimi spremembami in invazivnim RMV kot ženske, ki nimajo drugih spolno prenesenih bolezni. Izsledki analize sedmih raziskav kažejo (po izključitvi drugih dejavnikov tveganja), da je grožnja rakavih sprememb in invazivnega RMV pri ženskah, okuženih z virusom herpes simpleks 2, trikrat večja kot pri ženskah brez okužbe s tem virusom (17). Okužbe s klamidijo so pogoste, zato sodobno zdravljenje tovrstnih okužb pripomore tudi k zmanjševanju pomembnega sodejavnika za nastanek RMV.

**Slabo družbenoekonomsko stanje** je znan nevarnostni dejavnik za mnoge bolezni, vključno za RMV (18). Ženske v slabem družbenoekonomskem položaju imajo pogosteje kakovostno manj primerno prehrano in na splošno živijo manj zdravo oz. za svoje zdravje pomembno manj skrbijo oz. storijo. Manj jih sodeluje tudi v presejanju za RMV, vendar se še tiste, ki pridejo na prvi pregled, neredneje odzivajo na vabila na nadaljnji ginekološki pregled in zdravljenje, ki bi bila potrebna zaradi patološkega izvida testa PAP. Pogosto preverjana domneva, da je pomanjkljiva osebna higiena tudi eden od dejavnikov tveganja za RMV, pa še ni nedvoumno potrjena (18).

**Starost.** Nevarnost RMV se večja po 25. letu, pri mlajših pa je RMV redka bolezen. Največ žensk zboli za RMV med 35. in 45. letom starosti, vrh pojavljanja predrakavih sprememb materničnega vratu pa je približno 5–10 let prej. Tudi umrljivost za RMV narašča s starostjo (11).

**Dietilstilbestrol (DES)** je hormonsko zdravilo, ki so ga ginekologi med letoma 1940 in 1971 predpisovali predvsem nosečnicam, za katere so domnevali, da jim grozi spontani splav. DES naj bi pri eni od 1.000 žensk, katerih matere so dobivale DES (predvsem v prvih 16 tednih nosečnosti), povzročil nastanek svetloceličnega adenokarcinoma nožnice ali materničnega vratu. Ali povedano drugače: 99,9 % hčera mater, ki so dobivale DES, ne bo nikoli dobilo svetloceličnega adenokarcinoma nožnice (ki je pogostejši) oz. materničnega vratu (ki je redkejši). Povprečna starost zbolelih za svetloceličnim adenokarcinomom nožnice oz. materničnega vratu, povezanih z DES, je 19. let. Glede na starost ogrožene skupine žensk (danes so stare 30–60 let), opažajo upad zbolevanja, čeprav trajanje ogroženosti ni znano oz. tudi po več desetletjih ni izključeno. Nekatere

raziskave kažejo tudi večjo ogroženost s ploščatoceličnim RMV oz. njegovimi predstopnjami (6).

**Družinska obremenjenost z RMV.** Nekatere najnovejše raziskave kažejo, da je zbolevanje za RMV večje pri tistih ženskah, katerih ožje sorodnice so tudi imele RMV. Domnevajo, da je vzrok lahko zmanjšana odpornost na okužbo s HPV oz. pomanjkljiva imunska reakcija (6).

## ZAKLJUČEK

Cepivo proti hoHPV, ki bi spodbujalo tvorbo specifičnih protiteles in bi ga dajali profilaktično, bi bilo najučinkovitejše sredstvo za zmanjšanje zbolevanja za RMV. Izsledki prospektivne randomizirane raziskave profilaktičnega cepljenja s cepivom proti HPV16 in 18, ki so jo opravili v Severni Ameriki, Kanadi in Braziliji in v katero je bilo vključenih 1.113 HPV negativnih žensk, starih od 15 do 25 let, so obetavni, tako da lahko v Evropi pričakujemo začetek profilaktičnega cepljenja proti HPV16 in 18 že ob koncu prihodnjega leta. V povprečnem opazovalnem obdobju 27 mesecev je cepivo pri 91 % žensk uspešno preprečevalo akutne okužbe z virusoma HPV16 in 18, 100-odstotno pa je bilo uspešno proti perzistentni okužbi: citološki bris materničnega vratu je bil normalen pri 93 % žensk, cervikointraepitelijskih (CIN) ali predrakavih sprememb pa ni bilo pri nobeni cepljeni ženski (19). Raziskovali so tudi uspešnost cepiva proti malo ogrožajočima tipoma HPV6 in 11; tudi izsledki te raziskave so spodbudni.

Čeprav je s HPV 16 in 18 menda povezanih le 70 % RMV, pa vendarle to pomeni, da kar v dveh tretjinah vseh primerov RMV. Zmanjšanje incidence RMV kot znak učinkovitosti profilaktičnega cepljenja je mogoče pričakovati 10 let po njegovi uvedbi, morebitni dolgoročnejši vpliv na presejanje za RMV pa bo mogoče oceniti šele po 40 do 50 letih. Za sedaj je bistveno, da kljub začetku cepljenja ohranimo dobro utečeni sistem organiziranega presejanja s testom PAP. Prehitro popuščanje pri presejanju za RMV bi lahko imelo neslutene negativne posledice. To pa je tudi ključno sporočilo, ki ga moramo v pogovorih o HPV in cepljenju proti njemu razumljivo in vedno znova ponavljati tako strokovni kot laični javnosti.

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Register raka za Slovenijo. Onkološki inštitut, Ljubljana, 2005.
2. Poročilo o poteku državnega programa ZORA v letih 2003 in 2004, Onkološki inštitut, Ljubljana, 2004.
3. Uršič Vrščaj M in sod. Rak materničnega vratu pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede – analiza podatkov zbranih v Sloveniji v letu 2003. Onkologija 2004; VIII/2; 54–59.

4. Wallboomers JM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–9.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjoze S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *NEMS* 2003; 348(6): 518–27.
6. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer. Burden and assesment of causality. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2003; 31: 3–13.
7. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093–101.
8. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *A J Epidemiol* 1989; 130: 486–96.
9. Thomas DB, Qin Q, Kuypers J et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Bangkok. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 732–9.
10. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085–92.
11. Bosch FX, Lorinz A, Munoz N, Meijer CJL and Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin pathol.* 2002; 55: 244–65.
12. World health Organization. Cervical cancer, oral contraceptives and parity. Geneva, WHO, (Weekly Epidemiological record, No 20), 2002.
13. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HOV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1219–26.
14. Szarewski A, Cuzick J. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 229–56.
15. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecul Pathol* 2002; 55(1): 19–24.
16. Galfikin L, Ahmed S, Chen YQ et al. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *Int J Obstet Gynecol* 2003; 80: 41–7.
17. Smith JS, Herrero R, Bosseti et al. Herpes simplex-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(21): 1604–13.
18. Dos Santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reprductive behaviour. *IARC Scientific Publications* 1997; 138: 285–308.
19. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a Bivalent L1 Virus-Like Particle Vaccine in preventing of Infection With Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Young Women: A randomized, Controlled Trial. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(5): 303–5.
20. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 271–8.

# PREDSTAVITEV DRŽAVNEGA PROGRAMA ZGODNJEGA ODKRIVANJA PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU ZORA

Irena Kirar-Fazarinc

## UVOD

Presejanje za raka materničnega vratu je eden izmed osnovnih ciljev strategije Svetovne zdravstvene organizacije (*WHO Global Health Reproductive Strategy, 2004*), ki so jo sprejele države članice. Še zlasti je pomembno, ker je reproduktivno zdravje v prejšnjih letih zasedalo neprioritetno mesto. Izboljšanje reproduktivnega zdravja žensk je v Sloveniji povezano z dostopnim primarnim zdravstvenim varstvom žensk (ginekološki dispanzerji), kakovostno obravnavo žensk (dispanzerska metoda dela) in organiziranim državnim programom ZORA za aktivno presejanje žensk za odkrivanje raka materničnega vratu v starostni skupini 20–64 let. V obdobju med letoma 1994 in 1999 je bila dostopnost do preventivnega ginekološkega pregleda slabša predvsem zaradi organizacijsko-finančnih razlogov. V letu 2000 je okoli 62 % žensk imelo izbranega osebnega ginekologa, na preventivne ginekološke preglede je redno hodilo od 25–35 %, verjetno zdravstveno bolj osveščenih žensk. Ker ni bilo smernic, žensk niso povsod enako obravnavali, imele pa so pravico do vsakoletnega pregleda; preventivni ginekološki pregled v različnih starostnih skupinah žensk ni bil ciljno strokovno utemeljen. Po letu 2002 so *Navodila za izvajanje preventivnih programov za varovanje reproduktivnega zdravja žensk na primarni ravni* uvedla organiziran državni program ZORA kot enega izmed petih preventivnih programov za varovanje reproduktivnega zdravja žensk. Posebna strokovna skupina spremlja kakovost celotnega presejalnega postopka, od odvzema brisa do njegovega pregleda v laboratoriju; vzpostavljena so bila merila, pravila in strokovne smernice, po katerih je mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, vzpostavljene so bile podatkovne zbirke, ki z registracijo citoloških in histoloških izvidov omogočajo spremljanje kakovosti vseh postopkov za odkrivanje raka materničnega vratu ter oceno cenovne učinkovitosti organiziranega presejalnega programa. Vzpostavljeni so bili pogoji za celovito, dostopno in strokovno poenoteno presejalno in diagnostično obravnavo žensk, pa tudi mehanizmi stalnega nadzora kakovosti ter ukrepanja, ki temeljijo na enotnih strokovnih priporočilih, namenjenih ginekologom in laboratorijem, za presejanje, odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu.

Cilj programa je povečati preventivno pregledanost žensk v starostni skupini 20–64 let. To je mogoče doseči le s pošiljanjem osebnih vabil na

preventivni pregled. V prvih treh letih smo si zastavili cilj povečati preventivno pregledanost žensk zaradi zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu s 50 % na 70 %, izboljšati dostopnost do osebnega izbranega ginekologa s 60 % na 80 % po vsej državi ter zmanjšati regionalne razlike. Program je že pokazal prve pozitivne rezultate. Opredeljenost žensk v ciljni starostni skupini 20–74 let za osebnega ginekologa se je zaradi izboljšane in urejenega dostopa povečala za 20 % (povprečje 80 %), zaradi česar se je seveda povečal delež tistih s pregledom brisa. Regionalne razlike v dostopnosti so le še nekajodstotne. Dostop do ginekologa se je izboljšal v vseh starostnih skupinah, najbolj pa za ženske po 50. letu, saj so prej prav te zelo redko hodile na preventivne ginekološke preglede. Pričakovati je, da bo v naslednjih nekaj letih še naprej rasel delež bolnic z rakom materničnega vratu v tistih področjih, kjer bo program ZORA povabil na pregled ženske, ki že dolgo niso bile na ginekološkem pregledu, in med starejšimi od 50 let.

## **IZVAJANJE DRŽAVNEGA PROGRAMA ZORA**

Od leta 1998 je v ljubljanski zdravstveni regiji potekal pilotni projekt ZORA, kot organizirani državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu pa v Sloveniji teče od jeseni 2002. Program podpirajo enotna strokovna priporočila za vse postopke presejanja. Podatki o citoloških izvidih brisov materničnega vratu se zbirajo v centralnem informacijskem sistemu, kamor jih pošiljajo iz vseh laboratorijev, ki pregledujejo brise materničnega vratu. Od leta 2004 v Register ZORA pošiljajo tudi histološke izvide po diagnostičnih obravnavah žensk iz skoraj vseh patoloških oddelkov. Za izboljšanje kakovosti presejalnih postopkov Register ZORA laboratorijem in ginekologom dvakrat letno pošilja poročila o analizah podatkov ter spremlja dejavnost, odpravlja pomanjkljivosti in skrbi za enotnost postopkov na državni ravni. Z izvajalci je vzpostavljena stalna komunikacija, s katero zagotavljamo celovitost programa, boljši pretok informacij in odpravljanje težav, ki se pojavljajo v programu. Pri teh nalogah program podpirajo območni odgovorni ginekologi in koordinatorji za reproduktivno zdravstveno varstvo na območnih Zavodih za zdravstveno varstvo. Program je postavil svojo spletno stran, z ženskami pa je v stiku tudi z vprašalnikom, ki je priložen vsakemu osebnemu vabilu, poslanemu iz koordinacijskega centra na OI ženskam brez izbranega osebnega ginekologa.

Program opredeljujejo ciljna skupina žensk, intervali med pregledi in delež žensk, ki ima v opredeljenem časovnem obdobju odvzet vsaj en bris materničnega vratu (BMV)

**Ciljna skupina.** V aktivno presejanje so zajete ženske v starosti 20–64 let. Tiste, ki že imajo izbranega osebnega ginekologa, se lahko same naročijo na preventivni ginekološki pregled v skladu s strokovnimi smernicami, ki utemeljujejo pogostost odvzemanja BMV; če pa se ne naročijo same, jih na pregled povabi njihov izbrani osebni ginekolog, ko iz njihovih kartotek ugotovi, da jih že dlje, kot je določeno, ni bilo na preventivni pregled. Ženske, ki pa nimajo izbranega osebnega ginekologa, dobijo vabilo iz Registra ZORA, če njihov izvid brisa ni bil registriran v zadnjih treh letih. Pri neodzivnicah je že pripravljen intervencijski program s patronažno službo, ki obsega obisk patronažne sestre pri ženskah, ki se na vabilo na preventivni pregled ne odzovejo. Obisk je namenjen zdravstveno vzgojnemu individualnemu svetovanju in motivaciji za preventivni pregled. Ženske imajo pravico zavrniti sodelovanje v programu, o čemer nas pisno obvestijo; vabil jim po takšnem obvestilu ne pošiljamo več. Ženske po 65. letu starosti se lahko same naročijo na preventivni ginekološki pregled, vabil pa jim ne pošiljamo; po 74. letu preventivni ginekološki pregledi žensk z odvzemom brisa materničnega vratu niso več strokovno utemeljeni.

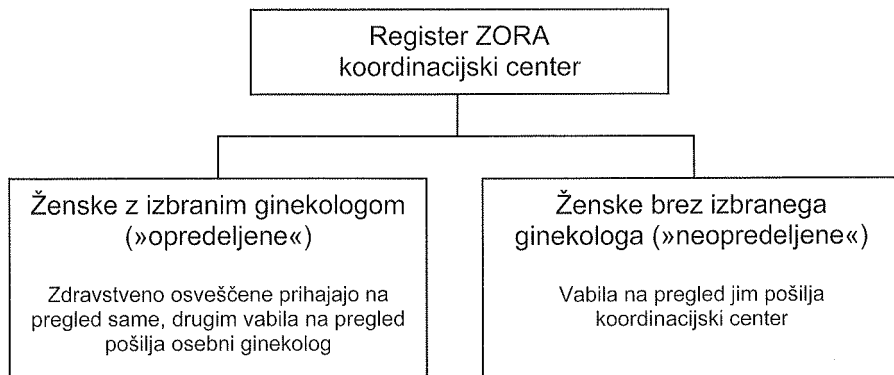
**Interval med pregledi** je 3 leta, vendar šele po dveh negativnih citoloških izvidih BMV v obdobju enega leta. BMV mora biti ocenjen kot uporaben, ocena po PAP pa *I*, *negativen izvid*. Ženske s patološkim brisom obravnavajo v skladu s strokovnimi smernicami; treba jih je pogosteje pregledovati bodisi s pogostejšim odvzemanjem BMV ali spremljati z dodatnimi diagnostičnimi metodami, kot so kolposkopija, histološka preiskava tkiva materničnega vratu, testiranje s testom HPV. Ženske s patološkim brisom ne sodijo več v presejanje, ampak imajo posebno obravnavo, saj so pri njih potrebni pogostejši kontrolni pregledi in dodatne preiskave. V letu 2005 smo začeli ginekologe opozarjati na tiste ženske, ki imajo patološke brise, v Registru ZORA pa nimajo vpisanih kontrolnih citoloških oz. histoloških izvidov, kar bi kazalo na pravilno diagnostično obravnavo.

**Delež žensk**, ki mora biti pregledan po smernicah programa, je najmanj 70 % vseh žensk v starosti 20–64 let v treh letih (ciljno starostno skupino je treba pregledati v treh letih). Ginekologi vsako leto preventivno pregledajo okrog tretjino svojih opredeljenih žensk; tisti, ki še niso dosegli dogovorjene meje števila opredeljenih žensk, pa sprejemajo ženske, ki se naročijo na preventivni ginekološki pregled z vabilom iz koordinacijskega centra na Ol. Sezname ginekologov, ki sprejemajo ženske z vabilom iz koordinacijskega centra, redno obnavljamo in so na voljo ženskam tudi na njihovo zahtevo.

V prvih treh letih po zagonu programa ZORA na državni ravni ginekologi sami pošiljajo vabila svojim opredeljenim ženskam, neopredeljenim pa koordinacijski center na Onkološkem inštitutu (slika 1). Takšen pristop je omogočil, da so vse ženske, ki so do začetka delovanja organiziranega

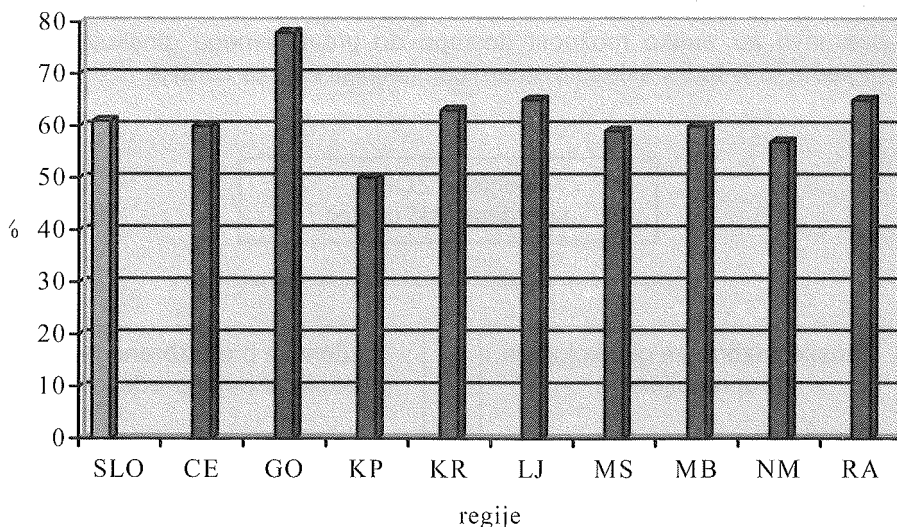


programa na državni ravni že hodile h ginekologu, imele enako strokovno obravnavo ter enako možnost dostopa do preventivnega ginekološkega pregleda; to je tudi v skladu s smernicami Ministrstva za zdravje.

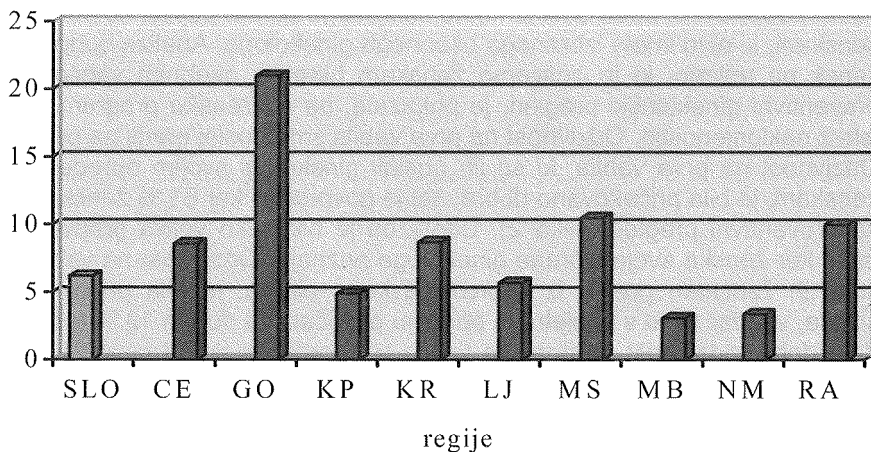


*Slika 1. Organizacijska shema pošiljanja vabil v programu ZORA.*

Program aktivno teče na celotnem območju Slovenije. V obdobju med 15. 9. 2003–31. 5. 2005 smo iz koordinacijskega centra poslali 60.008 vabil ženskam, ki niso imele izbranega osebnega ginekologa. Analiza odgovorov žensk na anketo, ki jo pošljemo ženskam hkrati z osebnim vabilom na preventivni ginekološki pregled, je pokazala, da so ženske program sprejele z naklonjenostjo. Odzivnost na prva vabila smo doslej merili na pol leta. Odzivnost na prva vabila, ki so jih poslali ginekologi svojim opredeljenim ženskam, je bila pričakovano dobra, saj je povprečno kar 61 % žensk prišlo na preventivni pregled (slika 2). Udeležba je bila tako velika predvidoma zato, ker ženske svoje izbrane ginekologe poznajo. Odzivnost na vabila, ki smo jih ženskam poslali iz koordinacijskega centra, je bila pričakovano slabša, vendar se je v enoletnem obdobju povečala za dobrih 10 % (slika 3). Zelo dobro odzivnost na poslana vabila iz koordinacijskega centra imamo na Dolenjskem in v ljubljanski regiji, najslabšo pa v Prekmurju. Register ZORA pomaga ginekologom pri iskanju pravih naslovov žensk; marsikatero vabilo pošta namreč vrne, ker naslovi v kartotekah včasih niso pravi. Po podatkih merjenja odzivnosti v prvi polovici leta 2004 smo načrtovani cilj dosegli v novogoriški regiji, kar potrjuje, da sistem pri osebnih ginekologih lahko optimalno deluje, če se upoštevajo vsa navodila.

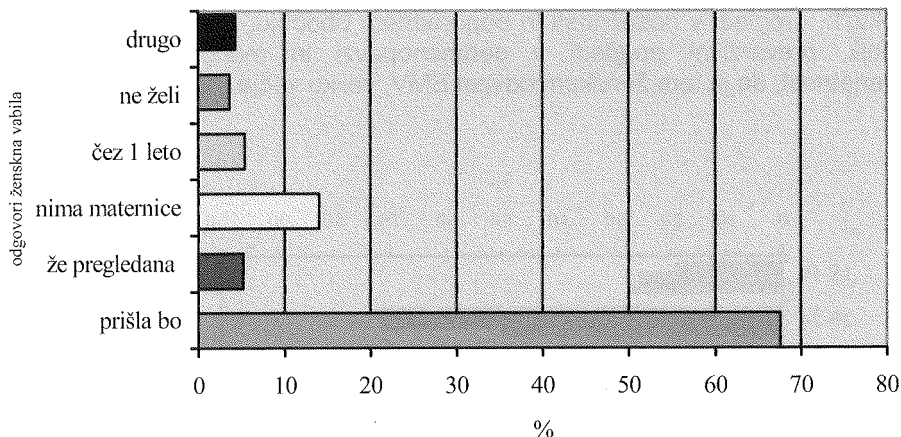


Slika 2. Delež žensk, ki so po prejemu prvega vabila prišle na preventivni pregled (odzivnost na prvo vabilo) k osebному izbranemu ginekologu (opredeljene ženske) po zdravstvenih regijah (n = 31.247, stanje februar 2004).



Slika 3. Delež žensk, ki so po prejemu prvega vabila prišle na preventivni pregled (odzivnost na prvo vabilo) in si izbrale osebnega ginekologa (neopredeljene ženske) po zdravstvenih regijah (stanje februar 2004).

Na območja dvojezičnih občin pošiljamo dvojezična vabila in gradiva. Poleg vabila pošljemo ženskam še zgibanko ter seznam z naslovi, telefonskimi številkami ginekoloških ambulant, ki še sprejemajo neopredeljene ženske; na seznamih so navedene ocene čakalnih dob. Takšen način ne posega v pravico o prosti izbiri osebnega ginekologa. Z odgovori na priloženi vprašalnik, ki ga ženske vrnejo v koordinacijski center, merimo, kako ženske sprejemajo progam ZORA, kakšni so njihovi nameni, ali želijo tudi v prihodnje sodelovati v programu itd. (slika 4).



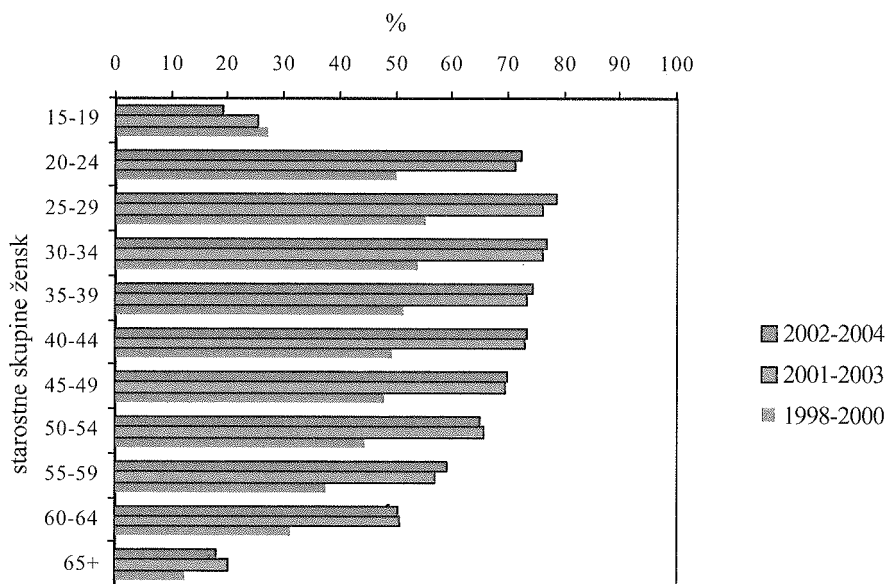
Slika 4. Odgovori žensk, ki so prejele vabilo iz koordinacijskega centra programa ZORA na OI (n = 9.814).

Skoraj tri četrtine žensk je vabilo na preventivni ginekološki pregled sprejelo z naklonjenostjo. Zelo malo žensk je v času, ko so prejele vabilo, že opravilo preventivni ginekološki pregled. Ženske se največ odločajo za ginekologe, ki jih izberejo s seznama, priloženega vabilu. Več kot desetina žensk, starih med 55 in 64 let, pa je brez maternice, zato ne sodijo v preventivni program. Žensk, ki ne želijo sodelovati v programu ZORA, je izredno malo, regionalne razlike pa kljub majhnemu številu opozarjajo, da bo treba za posamezna področja pripraviti ukrepe za zmanjšanje razlik.

## DELEŽ ŽENSK Z NAJMANJ ENIM IZVIDOM BMV

Centralno registracijo vseh izvidov brisov BMV iz laboratorijev in njihovo povezovanje s podatki prebivalk smo začeli v januarju 1998 (ljubljanska regija). Postopno so podatke pošiljali tudi drugi laboratoriji; v letu 2002 smo zapisovali podatke iz 15 laboratorijev, v letu 2003 pa iz vseh 19

laboratorijev. Do jeseni 2004 smo zapisali 1.198.489 izvidov BMV. Podatki Registra ZORA kažejo, da se je v ljubljanski zdravstveni regiji povečal delež žensk (20–64 let) z vsaj enim pregledanim BMV. V tej regiji je delež žensk z najmanj enim izvidom BMV (2001 do 2003) precej večji kot v obdobju 2000–2003, in znaša 69 % (slika 5). Najbolj se je povečal delež žensk z najmanj enim odvzetim brisom po 50. letu starosti, kar je posledica organiziranega programa – pošiljanja vabil in promocije programa, ki sta dosegla zvečanje udeležbe žensk na preventivnih ginekoloških pregledih. Ženske v rodni dobi namreč pogosteje prihajajo zaradi drugih preventivnih razlogov (svetovanje kontracepcije, preprečevanje spolno prenosljivih okužb, pregledi v nosečnosti in poporodnem obdobju, preventivni pregledi dojk, preventivni pregledi v perimenopavzi in menopavzi), zato je verjetnost, da je tem ženskam odvzet BMV, veliko večja.



Slika 5. Delež žensk z najmanj enim izvidom brisa materničnega vratu po starosti v ljubljanski zdravstveni regiji v obdobjih 1998–2000, 2001–2003 in 2002–2004.

Ocene deleža žensk z vsaj enim izvidom BMV iz drugih zdravstvenih regij v triletnem obdobju so zaenkrat še nepopolne, saj so se laboratoriji postopno vključevali v sistem centralne registracije. Kljub temu podatki kažejo povečanje deleža žensk z najmanj enim izvidom v zadnjem triletnem obdobju (tabela 1). V letu 2003 so podatke poslali vsi laboratoriji, zato je mogoča dokaj realna ocena deleža žensk z najmanj enim izvidom BMV na območju države v enem letu (tabela 2). Po posameznih področjih zdravstvenih regij je letni delež žensk z najmanj enim izvidom BMV v slovenskem merilu dovolj velik, zagotovo pa ga bo treba zvečati v koprski, koroški, mariborski in murskosoboški zdravstveni regiji.

*Tabela 1. Delež žensk z najmanj enim izvidom brisa materničnega vratu (BMV) v Sloveniji po zdravstvenih regijah v triletnih obdobjih.*

Zdravstvena regija	Odstotni delež žensk (20–64 let) z najmanj enim izvidom BMV v triletnem obdobju		
	2000–2002	2001–2003	2002–2004
Ljubljana	70,4	69,0	69,8
Koper	60,7	61,4	59,6
Celje	55,3	64,2	70,5
Maribor	51,8	52,8	58,8
SLOVENIJA	48,5	57,9	65,0
Nova Gorica	36,0	52,1	69,1
Kranj	35,9	53,8	66,2
Novo mesto	35,8	53,1	67,1
Ravne	18,5	39,2	57,7
Murska Sobota	8,0	24,8	47,7

Z izjemo koprskе zdravstvene regije v vseh območjih opažamo postopno rast deleža žensk z najmanj enim izvidom BMV v triletnem obdobju. V koprski regiji pa smo opazili zmanjšanje deleža žensk z najmanj enim registriranim izvidom BMV, kar kaže na verjetnost, da se kljub večanju števila odvzetih BMV manjša delež žensk, ki jim odvzamejo BMV v skladu s priporočili.

*Tabela 2. Delež žensk z najmanj enim izvidom brisa materničnega vratu v Sloveniji po zdravstvenih regijah v letih 2002 in 2003.*

Zdravstvena regija	Odstotni delež žensk (20–64 let) z najmanj enim izvidom BMV v letu		
	2002	2003	2004
Ljubljana	34,2	32,4	36,3
Koper	25,6	27,3	34,5
Celje	31,6	34,7	37,9
Maribor	24,6	24,4	30,2
Slovenija	27,7	30,6	35,2
Nova Gorica	31,4	28,9	40,2
Kranj	23,0	37,3	38,4
Novo mesto	28,4	33,7	36,7
Ravne	15,3	27,8	29,3
Murska Sobota	5,7	20,2	29,2

## IZVIDI BRISOV MATERNIČNEGA VRATU

Skorajda vse napotne ginekološke ambulante uporabljajo enotno napotnico. Leta 2002 smo v centralnem informacijskem sistemu prvič zbrali izvide iz vseh laboratorijev v državi. Izvide je mogoče medsebojno primerjati in povezovati s podatki Registra raka za Slovenijo ter drugih zdravstvenih registrov. V letu 2004 smo začeli zbirati patohistološke izvide, ki bodo zapisani v Registru patohistoloških izvidov ZORA. Ta podatkovna zbirka bo omogočila ocenjevanje citopatohistološke korelacije ter ocenjevanje ustreznosti zdravljenja za večino primerov. Podatki kažejo, da so bile tri četrtine brisov materničnega vratu odvzete zaradi preventivnih namenov, celokupno število brisov pa se je že ustalilo, kar kaže na racionalnost pri odvzemanju brisov. Najpogosteje, kar v 59 %, je bil bris med istim kliničnim pregledom odvzet na dveh mestih (ektocerviks v kombinaciji z endocerviksom) in poslan v laboratorij na enem stekelcu, v 5,7 % je bil odvzet samo iz endocerviksa, v 30,6 % pa samo iz ektocerviksa. Pri polovici odvzetih BMV je bila hkrati opravljena tudi kolposkopija; kolposkopski izvid je bil pri 6,7 % žensk atipičen. Kakovost vseh postopkov je pri presejanju zelo pomembna, zato je treba neprestano primerjati rezultate med posameznimi izvajalci. Deleža manj uporabnih in neuporabnih brisov materničnega vratu pomem-

čno vplivata na pogostost (število) jemanja brisov in možne napake pri zdravljenju. Pogost razlog je tudi nedosledno upoštevanje predpisanih standardov kakovosti pri ocenjevanju brisov materničnega vratu v laboratorijih. Čeprav je znano, da na izvide brisov materničnega vratu vpliva subjektivna variabilnost med posameznimi ocenjevalci, pa to variabilnost z nekaterimi postopki lahko zmanjšamo. Z upoštevanjem predpisanih standardov kakovosti, notranjim nadzorom postopkov in dobro komunikacijo med citopatologom in ginekologom je mogoče izboljšati kakovost ter s tem zmanjšati delež manj uporabnih in neuporabnih brisov.

Porazdelitev BMV glede na razred PAP kaže, da je v celoti okrog 15,8 % BMV ocenjenih s PAP II in več. Ženske s takšnimi izvidi je treba pogosteje pregledovati. Pri ponavljajočih se izvidih so pogosto opravljene še dodatne diagnostične preiskave, ki so lahko za ženske tudi neprijetne. Deleži PAP II se med laboratoriji zelo razlikujejo, in te razlike lahko le delno razložimo s specifičnimi značilnostmi populacije. Glavni razlog za zelo velika odstopanja med laboratoriji v ocenah sprememb na celicah BMV je, da je ocenjevanje sprememb subjektivno in zato pri zelo majhnih razlikah med patološkimi procesi pride do različnega razvrščanja posameznih vrst neoplastičnih sprememb. V Sloveniji nimamo šole za presejalce, zato je njihovo učenje individualno ali prepuščeno citopatologu v laboratoriju. V mrežo so vključeni tudi laboratoriji z malo pregledanih BMV, kar povsem razdrobi pregledovanje brisov ter razprši možnost za strokovno kakovostno delo in nadzor. V dveh laboratorijih z veliko brisov (okrog 40.000 letno) pa je delo organizirano tako, da presejalci delajo na različnih lokacijah, kjer ne morejo upoštevati notrnih meril za presejanje, obenem pa jih tare še pomanjkljiv strokovni citopatohistološki nadzor.

## ZAKLJUČEK

V dobrih dveh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje raka materničnega vratu se je v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, opredeljenost za osebne ginekologe v reproduktivnem zdravstvenem varstvu žensk na primarni ravni povečala na več kot 80 %, regijske razlike pa so manjše od 10 %; le dve zdravstveni regiji ne dosejata slovenskega povprečja.

V nekaterih okoljih program še vedno ne teče pod enakimi pogoji, saj povsod žensk še ne vabijo povsem v skladu s priporočili, ampak te dejavnosti opravljajo bolj ali manj po starem. Marsikje se včasih zaplete zaradi neupravičenih zahtev za doplačilo preventivnih pregledov ali pa zaradi zavračanja žensk, ki se želijo prijaviti na preventivni pregled z vabilom iz koordinacijskega centra. Ocenjujemo, da so takšni primeri redki, vendar je izvajalce

kljub temu treba opozoriti na nepravilnosti, saj s svojimi stališči in ravnanjem močno prispevajo k slabši odzivnosti v nekaterih geografskih območjih.

V Registru ZORA je zapisanih več kot 1.340.000 izvidov BMV. Podatke pošiljajo vsi laboratoriji v državi. V letu 2003 se je kakovost poslanih podatkov precej izboljšala, kar je posledica stalne komunikacije med laboratoriji in izvajalci ter koordinacijskim centrom in pošiljanja rednih polletnih ter letnih analiz podatkov o izvidih vsem izvajalcem, laboratorijem in ginekologom. Učne delavnice so po pričakovanju pokazale, da so učinkovit način strokovnega sodelovanja in povezovanja vseh, ki sodelujejo v reproduktivnem zdravstvenem varstvu žensk; zato jih bomo organizirali tudi v prihodnje.

Podatki Registra ZORA kažejo, da je v ljubljanski regiji že dosežen minimalni delež žensk, ki so imele vsaj enkrat v treh letih pregledan BMV, v vsaj dveh zdravstvenih regijah pa so temu cilju zelo blizu. Tudi preliminarni podatki za obdobje 2002–2004 kažejo, da bo delež žensk z najmanj enim izvidom v območju pričakovanih vrednosti, ponekod pa celo presežen.

Odzivnost na vabila, ki so jih v prvem letu delovanja organiziranega programa ZORA poslali osebni ginekologi svojim opredeljenim ženskam, je bila precej boljša od odzivnosti na vabila, ki jih je poslal koordinacijski center. Tudi odzivi še neopredeljenih žensk so bili zelo ugodni, saj je skoraj 70 % žensk odgovorilo, da nameravajo opraviti ginekološki pregled, hkrati pa nam sporočilo, na kakšne težave in ovire naletijo, kadar se z našim vabilom želijo nanj naročiti (doplačila za preventivne preglede, otežena dostopnost, neprijaznost osebja). Ocenjujemo, da je zato odzivnost v tej skupini žensk nekoliko slabša. Tem problemom bo treba v prihodnjem letu nameniti še posebno pozornost. S povezavo podatkov Registra ZORA s podatki Registra raka za Slovenijo smo pridobili zanesljiv sistem preverjanja kakovosti presejanja. Upoštevati pa je treba dejstvo, da so se vsi strokovni postopki poenotili šele leta 2002, zato bo teoretično potrebno še nekaj časa, da se bodo vzpostavili enotni pogoji za celovito vrednotenje rezultatov programa.

## LITERATURA

- Coleman D, Day N, Douglas D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. (Europe Against Cancer Programme) Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1–S38.
- Council of the European Union: Council recommendation on cancer screening. Dec. 3, 2003.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2004.
- Franco E, Monsonego J, editors. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997.
- Incidenca raka v Sloveniji 1950–2001. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo.



- Kirar-Fazarinc I, Pogačnik A, Primic-Žakelj M, Repše-Fokter A, Obersnel-Kveder D, Ilijaš-Koželj M. Poročilo o poteku državnega programa ZORA v letih 2003 in 2004. Ljubljana, Onkološki inštitut, december 2004.
- Kirar-Fazarinc I, Primic-Žakelj M: Izvajanje Državnega programa ZORA in kazalci organiziranega presejanja raka materničnega vratu v Sloveniji. In: Bešič N, Anderluh F, Benedik J, et al, editors. *Novosti v onkologiji in smernice za obravnavo bolnic z rakom dojke in bolnikov z malignim melanomom*. 17. onkološki vikend, Laško 2004. Zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje SZD; Onkološki inštitut; Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2004: 105–6.
- Linós A, Riza E, Ballegoijen M, editors. Cervical cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2175–272.
- Monsonogo J, Franco E, editors. Cervical cancer control. General statements and guidelines. EUROGIN-WHO international joint meeting. UNESCO: Paris, March 24–27, 1997.
- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. *Ur I RS* 2002; (33): 3122–9.
- Pogačnik A, Kirbiš-Srebotnik I, Pohar-Marinšek Ž, Noč G, Primic-Žakelj M. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije. Ljubljana: Zdravniška zbornica, 2002.
- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. *Ur I RS* 2001; (68): 7033–8.
- Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. *Ur I RS* 2004; (128): 15312–3.
- Pravilnik o spremembah in dopolnitvah pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. *Ur I RS* 2004; (117): 14123–26.
- Pritchard J. Quality assurance guidelines for cervical cancer screening programme. NHSCSP: Sheffield, 1996.
- Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission, Europe Against Cancer Programme. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 2001.
- Strokovna priporočila za vabljenje za ginekologa že opredeljenih žensk v fazi zagona DP ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register ZORA, 2003.
- Uršič-Vrščaj M, Primic-Žakelj M, Kirar-Fazarinc I, Pogačnik A, Obersnel Kveder D. Navodila za izvajanje programa ZORA. 3. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register ZORA, 2003.
- Uršič-Vrščaj M, Primic-Žakelj M, Kirar-Fazarinc I. Epidemiologija raka materničnega vratu v Sloveniji in v svetu ter nacionalni program ZORA. In: Možina A, editor. *Zgodnja detekcija raka materničnega vratu: kolposkopski tečaj*. Ljubljana 2002. Zbornik predavanj. Ljubljana: Klinični center – Ginekološka klinika, 2003: 92–5.
- Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.
- Viikki M, Pukkala E, Hakama M. Risk of cervical cancer after a negative Pap smear. *J Med Screen* 1999; 6 (2): 103–7.
- WHO. National cancer control programmes. Policies and managerial guidelines. Geneva: World Health Organisation, 2002.

# **SPOLNO VEDENJE SLOVENSКИH MLADOSTNIKOV**

*Fani Čeh, Bojana Pinter*

## **UVOD**

Človek je spolno bitje in ne more živeti brez ljubezni. Spolni razvoj se začne z rojstvom, posebej pa je intenziven v adolescenci; v vsakem življenjskem obdobju ima svoje značilnosti. Človekova spolnost je del njegove osebnosti, njegovega doživljanja samega sebe in drugih. Spolno vedenje se oblikuje pod vplivom napisanih in nenapisanih vrednot, norm in pravil, vedenj, znanja in veščin, ki so značilne za družbo. Uravnavanje spolne dejavnosti je danes pod pritiskom palete družbenih vrednot, ki se kažejo v različni stopnji strpnosti do mladostniške spolnosti in različnih meril za dekleta in fante. Mladostniško obdobje je zaradi biološke in socialne nezrelosti zaznamovano z večjo ranljivostjo ob tveganih vedenjih, predvsem tistih, ki so povezana s prenosom spolno prenosljivih okužb ob spolnih odnosih in reproduktivnimi posledicami, kot sta neželena nosečnost in neplodnost. Prav zato je učinkovito varovanje spolnega in reproduktivnega zdravja mladostnikov zelo pomembno.

## **SPOLNO VEDENJE SLOVENSКИH SREDNJEŠOLCEV (2004)**

Spomladi leta 2004 smo opravili reprezentativno raziskavo med 2.380 slovenskimi srednješolci 1. in 3. letnikov v 48 naključno izbranih srednjih šolah; 54 % jih je bilo dijakov in dijakinj 1. letnika (povprečna starost 15,4 leta), 44 % iz 3. letnika (povprečna starost 17,4 leta). V vzorcu je bilo deklet 45 %, 55 % pa fantov. Podatke smo zbirali z anonimnim anketnim vprašalnikom, ki je vseboval 30 vprašanj o spolnem vedenju in uporabi kontracepcije, poznavanju kontracepcije in spolno prenosljivih okužb, virih informacij o kontracepciji in spolnosti ter o stališčih mladih o spolnosti in njenih neželenih posledicah. Anketo smo naredili v sodelovanju z Zavodom RS za šolstvo in Centrom za mladostnike Ginekološke klinike Kliničnega centra v Ljubljani.

### **Reproduktivni podatki**

Večina deklet (98 %) že ima menstruacijo. Povprečna starost ob menarhi je 12,8 let. Tudi večina fantov (69 %) je že doživela nočni izliv semena, povprečno prvič v starosti 12,7 let; 13 % srednješolcev na vprašanje o nočnem izlivu semena ni dalo jasnega odgovora.

## Poznavanje kontracepcije in spolno prenosljivih okužb

Srednješolci menijo, da od kontracepcijskih metod zelo dobro poznajo delovanje in način uporabe kondoma (94 %) ter kontracepcijske tabletko (73 %). Slabše poznajo urgentno kontracepcijo po spolnem odnosu (29 %) in sterilizacijo ženske (26 %) oziroma moškega (23 %). Le petina (22 %) jih pozna maternični vložek, diafragmo (21 %), prekinjeni spolni odnos (21%) in »varne« dneve (20%), še manj pa spermicide (9 %) in kontracepcijske injekcije (6 %). Med spoloma in med dijaki I. in III. letnika ni bilo opaziti večjih razlik v poznavanju kontracepcijskih metod in spolno prenosljivih bolezni.

Večina srednješolcev pozna kot spolno prenosljivo bolezen aids (93 %), druge spolno prenosljive bolezni pa mnogo slabše: le tretjina (34 %) jih ve za sramne uši, četrtnina za virusni hepatitis (27 %) in sifilis (24 %), mnogo manj za genitalni herpes (15 %) in gonorejo (12 %), medtem ko okužbo s klamidijo, humanim papilomskim virusom ali trihomonasom pozna manj kot 2 % vprašanih.

Večina srednješolcev in srednješolk pa je ob tem prepričana, da so o varni spolnosti in spolnosti nasploh dobro (66 %) oziroma zelo dobro (27 %) poučeni. Informacije o spolnosti jih je največ (44 %) dobilo iz več različnih virov: 15 % od zdravstvenih delavcev, 13 % se jih je o spolnosti poučilo iz knjig (dekleta so po knjigah posegala raje kot fantje), 7 % je informacije dobilo od staršev, 7 % od prijateljev. Le majhen delež, predvsem fantov, je informacije prejel z radia ali televizije (4 %), od učiteljev (4 %) ali jih je poiskal v medomrežju (2 %). Da so najprimernejši vir informacij o spolnosti zdravstveni delavci, meni 34 % srednješolcev, 14 % pa, da naj bi to bili to starši; 25 % jih daje prednost različnim virom.

## Izkušnje v intimnih odnosih

Zaljubljenih je že bilo 90 % vseh srednješolcev; 80% (76 % v 1. letniku in 87 % v 3. letniku) se jih je že poljubljalo, na zmenku jih je bilo 73 % (66 % v 1. letniku in 82 % v 3. letniku), izkušnje z božanjem jih je imelo 69 % (62 % v 1. letniku in 78 % v 3. letniku). Malo manjši je delež srednješolcev (48 %) z izkušnjami z božanjem spolnih organov pri ljubkovanju (*petting*) – 36 % v 1. letniku in 61 % v 3. letniku. Da so že imeli spolni odnos, je odgovorilo 23 % srednješolcev prvega in 53 % tretjega letnika, čeprav je po njihovem mnenju več njihovih vrstnikov spolno aktivnih (42 % domnevno v 1. letniku in 59 % domnevno v 3. letniku). Delež spolno aktivnih je približno enak pri fantih kot dekletih, spolno aktivni srednješolci pa so imeli povprečno izkušnje z dvema spolnima partnerjema ( $2,2 \pm 1,4$ ). Tretjina vseh spolno aktivnih srednješolcev nima rednih spolnih odnosov.

Za prvi spolni odnos so se spolno aktivni srednješolci najpogosteje odločili iz ljubezni do partnerja (42 %); pri slabi tretjini (28 %) je bil prvi spolni povsem slučajen dogodek, 12 % se jih je zanj odločilo iz radovednosti, 7 % zaradi vpliva alkohola ali drog, 5 % pa jih je menilo, da so si zdeli zanj dovolj odrasli; 5 % jih je imelo prvi spolni odnos zaradi drugih razlogov. Po mnenju več kot polovice (56 %) bi morala biti ljubezen glavni motiv za spolne odnose; drugi menijo, da je najustreznejši motiv za spolne odnose radovednost (27 %), želja po ugodju (20 %) ali želja po pustolovščini (18 %).

## Kontracepcija

Večina (93 %) srednješolcev meni, da je skrb za varnejšo spolnost naloga obeh partnerjev. Pri prvem spolnem odnosu je kondom uporabilo 75 % srednješolcev (74 % 1. letnik, 75 % 3. letnik), 7 % parov je bilo zaščiteneh s kontracepcijskimi tabletkami (6 % 1. letnik, 7 % 3. letnik), 3 % s kondomom in tabletami hkrati (4 % 1. letnik, 3 % 3. letnik); brez kontracepcije je bilo 9 % srednješolcev (9 % 1. letnik, 8 % 3. letnik), ostali so uporabili prekinjeni odnos (3 %), druge metode (3 %) in metodo varnih dni (1 %). Pri zadnjem spolnem odnosu je bilo s kondomom zaščiteneh 57 % srednješolcev (65 % 1. letnik, 49 % 3. letnik), s kontracepcijskimi tabletkami jih je bilo zaščiteneh 22 % (11 % 1. letnik, 32 % 3. letnik), 5 % s kontracepcijskimi tabletkami in kondomom hkrati (6 % 1. letnik, 4 % 3. letnik). Sedem odstotkov (8 % 1. letnik, 7 % 3. letnik) ni uporabilo nobene kontracepcije, 4 % prekinjeni odnos (3 % 1. letnik, 4 % 3. letnik), 2 % varne dni (2 % 1. letnik, 1 % 3. letnik) in 4 % drugo metodo (6 % 1. letnik, 3 % 3. letnik). Polovica srednješolcev (48 %) bi v primeru možne neželene zanositve v prvih dneh obiskala ginekologa (46 % 1. letnik, 49 % 3. letnik), četrtnina (24 %) bi jih naredila test na nosečnost (25 % 1. letnik, 23 % 3. letnik), 13 % bi jih uporabilo urgentno kontracepcijo (11 % 1. letnik, 16 % 3. letnik), 10 % jih ni vedelo, kaj bi storili (13 % 1. letnik, 7 % 3. letnik), 4 % (3 % 1. letnik, 5 % 3. letnik) pa bi jih počakalo na menstruacijo. Splav kot izhod v sili odobrava polovica (47 %) srednješolcev, petina (23 %) splava sploh ne odobrava, 17 % ga odobrava brez omejitev, 13 % pa je do tega neopredeljenih.

## Nagnjenost k istemu spolu

Na vprašanje o privlačnosti oseb istega spola je 2 % fantov in 6 % deklet odgovorilo z »ne vem«, 3 % fantov in 10 % deklet pa se zaveda istospolne privlačnosti. Dva odstotka srednješolcev in 10 % srednješolk je že imelo vsaj enkrat spolni stik z osebo istega spola.

## ZAKLJUČEK

Odločitev za spolno življenje je odgovorno dejanje in idealno bi bilo, če bi se mladi nanj pripravili z znanjem – med drugim tudi z znanjem o zaščiti pred neželjeno nosečnostjo in varovanjem pred spolno prenosljivimi boleznimi, tako da bi bili sposobni preprečiti slabe posledice za zdravje. Primerjava rezultatov raziskave o spolnem vedenju slovenskih srednješolcev iz leta 2004 z rezultati podobne raziskave iz leta 1996 kaže, da so v spolnem vedenju srednješolcev nastale nekatere spremembe v intimni komunikaciji. Negativne nas morajo skrbeti in prav je, da si na osnovi pridobljenih podatkov (predvsem je pomemben podatek, da je bilo leta 1996 spolno aktivnih 38 % sedemnajstletnikov, leta 2004 pa kar 53 %.) vzamemo čas za mlade in jim bolj začnemo podajati vrednote in načela kot pa zgolj »tehnične informacije« o spolnosti. Ta naloga je sicer že zapisana v šolskih programih spolne vzgoje, vendar se zdi, da smo nanjo v naši državi nekako pozabili. Svetovna zdravstvena organizacija poudarja, da je s programirano in kakovostno spolno vzgojo mogoče mlade naučiti življenjskih veščin, ki so potrebne za sprejemanje odločitev za odgovorno in varno spolno življenje.

## LITERATURA

- Pinter B, Tomori M. Spolno vedenje slovenskih srednješolcev. Zdrav Var 1998, 37 (Suppl): 133–6.
- World Health Organisation. Promoting the sexual and reproductive health needs and rights of adolescents. Progress in reproductive health research 2002; 58: 2–3.

# NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

*Matjaž Koželj*

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je najpogostejši primarni malignom prebavil. Njegova pogostost narašča v razvitem svetu in prav tako pri nas. Moški zbolevajo nekoliko pogosteje kot ženske: pri slednjih je RDČD po pogostosti med malignomi na tretjem mestu, za rakom dojke in za kožnim rakom, pri moških pa na drugem mestu, takoj za pljučnim rakom.

V Sloveniji je bilo leta 1987 odkritih 670 bolnikov z RDČD, leta 1990 718 bolnikov, leta 2000 pa že 1.075. Leta 2000 je zbolevalo 490 žensk in 585 moških. Pomembno večja je incidenca RDČD na Dolenjskem, v Beli Krajini in na Štajarskem, pomembno manjša pa je v zahodni Sloveniji. Petletno preživetje bolnikov z RDČD je v Sloveniji slabše kot v večini držav razvitega sveta: v obdobju 1983–1987 je bilo petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa 28-odstotno, z rakom danke pa 24-odstotno. V obdobju 1993–1997 je bilo nekoliko boljše: bolnikov z rakom debelega črevesa 34-odstotno, z rakom danke pa 33-odstotno. Izboljšanje preživetja pripisujemo boljšim diagnostiki, zdravljenju in sledenju bolnikov z RDČD.

Bolnike z RDČD odkrivamo z anamnezo in kliničnim pregledom, diagnozo potrdimo s preiskavami. Velika večina bolnikov je odkritih pozno, zato je uspeh zdravljenja slabši. Povprečno imajo bolniki pri odkritju vsaj tri alarmantne znake, ki opozarjajo na hudo bolezen. RDČD je tako pozno odkrit, ker bolniki odlašajo obisk pri zdravniku in ker je diagnostična obdelava alarmantnih znakov dolga. Obdobje od prvih simptomov do obiska pri zdravniku je nekoliko več kot dvakrat daljše kot obdobje do potrditve bolezni.

## SKUPINE, KI SO BOLJ OGROŽENE Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

V populaciji je skupina ljudi s standardno in večjo ogroženostjo z RDČD: v prvi so ženske in moški, starejši od 40 let. Po 40. letu začne grožnja RDČD naraščati, se vsako naslednje desetletje podvoji in doseže vrh med 70. in 80. letom.

V bolj ogroženi skupini so bolniki z adenomi debelega črevesa, s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), bolniki po operaciji RDČD, potomci bolnikov z RDČD in člani družin, v katerih se pojavlja dedna oblika RDČD.

## **Bolniki z adenomi debelega črevesa**

Polip je klinično vsaka tvorba, ki se dviga nad površino sluznice v svetlino prebavne cevi. Glede na obliko so polipi ploščati in pecljati. Histološko so neneoplastični in neoplastični. Velika večina neoplastičnih polipov v črevesju so adenomi, ki so lahko tubularni ali vilozni. Pogostejši so tubularni (75–90%), ki imajo gladko, rdečo površino in niso hudo nagnjeni k maligni alteraciji. Vilozna oblika adenoma je redkejša: imajo resasto ali bradavičasto površino in so bolj nagnjeni k maligni alteraciji. Nekateri adenomi imajo tubularno in vilozno značilnost, zato jih imenujemo tubulovilozni ali mešani adenomi.

Le del adenomov v deblem črevesu in danki se spremeni v raka, vendar pa velika večina RDČD nastane prav iz njih. Nastanek raka iz črevesnega adenoma je dolgotrajen proces, saj v povprečju traja približno 10 let.

Bolnike, ki jim odstranimo adenome v debelem črevesu in danki, je treba obdobjo pregledovati s kolonoskopijo. Kako pogosto, je odvisno od histološke vrste, velikosti, števila in oblike adenomov. Verjetnost maligne alteracije je večja pri bolnikih, ki imajo številne, večje (> 1,5 cm), vilozne adenome z visoko stopnjo displazije. Bolnikom, ki smo jim odstranili enega ali dva tubularna adenoma brez hude displazije, naročimo, naj pridejo na kontrolno kolonoskopijo čez 5 let, tistim, ki so imeli številne vilozne adenome, pa čez 3 leta; če pri kontrolni kolonoskopiji ne odkrijemo novih adenomov, je naslednja kontrolna endoskopija potrebna čez 5 let.

## **Družinska adenomatozna polipoza**

V preteklem stoletju je veljalo prepričanje, da je družinska adenomatozna polipoza (DAP) edina dedna predispozicija za nastanek RDČD. Deduje se avtosomsko dominantno. Bolniki imajo v debelem črevesu in danki stotine adenomatoznih polipov. Pojavijo se že v otroštvu in so vedno v danki. Nekateri bolniki z DAP imajo spremembe tudi zunaj debelega črevesa in danke, na primer novotvorbo v spodnji čeljustnici, prirojeno hipertrofijo pigmentnega epitelijske mrežnice, dezmoidni tumor v trebuhu, možganski tumor, polipe žlez v želodčnem fundusu ali tumor nadledvičnice. Tako obliko DAP nekateri imenujejo Gardnerjev sindrom.

Pri vseh bolnikih z DAP nastane RDČD, lahko že v zgodnji mladosti, vendar pa je njihov odstotni delež med vsemi bolniki z RDČD manjši od 1 %.

Potomce bolnikov z DAP začnemo endoskopsko nadzorovati že v zgodnji mladosti; preiskave ponavljamo na eno leto ali dve. Ob preiskavah odstranjujemo največje polipe, na osnovi stopnje displazije pa se odločamo za operacijo – totalno proktokolektomijo z ileoanalnim rezervoajem ali totalno kolektomijo z ileorektalno anastomozo.

## **Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke**

Henry Lynch je bil eden redkih raziskovalcev, ki je bil prepričan, da je dednost najpomembnejši dejavnik za nastanek dveh nepolipoznih oblik raka debelega črevesa in danke, ene, ki se pojavlja samo v debelem črevesu in danki in so jo po njem poimenovali *syndroma Lynch I*, ter druge, pri kateri se rak lahko pojavi še v endometriju, jajčniku, sečevodu in ledvičnem mehu (*syndroma Lynch II*). Odkar je bila vloga dednosti pri sindromu Lynch dokazana, se bolezen imenuje dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke (HNPCC – *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*). Pri HNPCC se rak pogosto pojavlja v proksimalnem delu debelega črevesa.

Mednarodna skupina za HNPCC je za poenotenje diagnostike HNPCC predlagala naslednja minimalna merila, ki so jih kasneje še dopolnili (*spremenjena amsterdamska merila*):

- trije ali več sorodnikov z rakom črevesa in danke, od katerih je eden drugima dvema sorodnik prvega reda;
- rak prizadene saj dve generaciji;
- vsaj en primer raka mora biti diagnosticiran pred 50. letom starosti;
- namesto RDČD se upošteva tudi endometrijski ali rak tankega črevesa;
- družinska adenomatozna polipoza mora biti izključena.

Da ne bi zgrešili katere od družin s HNPCC, priporočajo, da obravnavamo tudi družine, v katerih niso izpolnjena vsa gornja merila. Pri teh družinah ostaja glavno merilo zgodnji pojav bolezni.

Od 1–5 % RDČD je posledica HNPCC.

Člane družin s HNPCC začnemo endoskopsko pregledovati v starosti 20 let; do 40 leta hodijo na preiskavo vsako drugo ali tretje leto, od 41. dalje pa vsako leto. Ženske iz bolj ogroženih družin naj redno obiskujejo tudi ginekologa.

## **Družinsko pojavljanje raka debelega črevesa in danke**

Ljudje, ki imajo med sorodniki v prvem kolenu dva ali tri bolnike z RDČD, od katerih je vsaj eden mlajši od 55 let, ali imajo enega sorodnika z RDČD, ki je mlajši od 45 let, so z RDČD bolj ogroženi.

Odstotni delež te skupine v skupini vseh z RDČD znaša 10–30 % in več.

V družinah, ki imajo bolnika z RDČD, je kolonoskopija priporočena vsem članom, ki so stari 50 let in več oziroma so vsaj 10 let mlajši od najmlajšega bolnika z RDČD v družini. Ob normalnem izvidu je umestna kontrolna kolonoskopija čez 5 let.



## **Kronična vnetna črevesna bolezen**

Nevarnost za razvoj raka debelega črevesa narašča z dolžino trajanja kronične črevesne vnetne bolezni (KČVB). V veliki raziskavi (metaanalizi 116 prispevkov) so ugotovili, da je kumulativna verjetnost za nastanek RDČD pri bolnikih s KČVB po 10 letih 2-odstotna, po 20 letih 8-odstotna in po 30 letih celo 18-odstotna. Le danska raziskava navaja bistveno manjše vrednosti za verjetnost RDČD pri KČVB: kumulativno verjetnost po 10 letih ocenjuje na 0,2 %, po 20 letih na 1,4 % in po 30 letih na 3,1 %. Večina avtorjev meni, da je to posledica rednega vzdrževalnega zdravljenja s 5-ASA in zgodnjega kirurškega zdravljenja bolezni. V kliničnih in eksperimentalnih raziskavah so namreč ugotovili, da aminosalicilati, med katere spada tudi 5 ASA, zavirajo nastanek RDČD po raznih in zapletenih mehanizmih (pospešujejo apoptozo karcinomskih celic, zavirajo celično proliferacijo in zmanjšujejo oksidativne poškodbe DNA).

RDČD nekatere bolnike s KČVB bolj ogroža, posebej tiste, ki so za slednjo zboleli mlajši, in tiste, pri katerih je KČVB bolj razširjena.

V Sloveniji po posebnem preventivnem programu spremljamo bolnike z dolgoletnim razširjenim ulceroznim kolitisom in Crohnovim kolitisom. Prvo kolonoskopijo jim naredimo po 8 do 10 letih bolezni, nato pa preiskavo ponavljamo vsako drugo leto. Po 20 letih bolezni imajo preventivno kolonoskopijo vsako leto. Pri endoskopskem pregledu debelega črevesa naredimo številne biopsije. Preiskavo vedno poskušamo narediti v času remisije, ker je sicer ocena displazije ob hudem vnetju sluznice debelega črevesa zelo težka in nezanesljiva.

Od histopatološkega izvida je odvisno nadaljnje ukrepanje:

- ni displazije – sledijo redni kontrolni pregledi;
- ocena displazije je nezanesljiva – endoskopski kontrolni pregled v 3 do 6 mesecih;
- blaga displazija makroskopsko normalne sluznice – endoskopski kontrolni pregled v 3 do 6 mesecih;
- blaga displazija iz predela polipa ali stenoze – kirurško zdravljenje;
- huda displazija – kirurško zdravljenje.

## **Bolniki po operaciji zaradi raka debelega črevesa in danke**

Bolnike z RDČD, ki so bili operirani, skrbno sledimo dve leti do tri. Ob kontrolnih kliničnih pregledih in z dodatnimi preiskavami poskušamo:

- odkriti morebitne metastaze, ki jih pri operaciji nismo zaznali;
- z endoskopsko preiskavo preostalega dela debelega črevesa iščemo ponovitve RDČD, nove adenome ali/in metahrone RDČD.

Bolniki so naročeni na pregled na 6 mesecev: vzamemo jim vzorec krvi za določanje karcinoembrionalnega antigena in napravimo ultrazvočni pregled trebuha, da bi odkrili morebitne metastaze. Poleg tega je kontrolni pregled priložnost za nudenje psihološke podpore in za razlago še morebitnih nejasnosti bolezni. Prvo kolonoskopijo po operaciji RDČD naredimo v prvem letu oziroma v 6 mesecih po operaciji, če pred njo ni bilo pregledano celotno črevo.

## ZAKLJUČEK

Rak debelega črevesa in danke je najpogostejši maligni tumor prebavil in se v razvitem svetu in v Sloveniji pojavlja iz leta v leto pogosteje. Z odkrivanjem ljudi, ki so z njim bolj ogroženi, in z načrtno preventivno zdravstveno skrbjo zanje lahko pomembno prispevamo k boljšem zdravljenju, saj je uspešnost zdravljenja v zgodnji fazi veliko večja.

## LITERATURA

- Beyers T, Levin B. Colorectal cancer: population screening and surveillance. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, editors. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 231–40.
- Clarc ML, Silk DB. Gastrointestinal disease. In: Kumar PJ, Clarc M, editors. Clinical medicine. 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Saunders, 2002: 315–9.
- Matko I. Polipi in polipoze v kolonu. In: Kocijančič A, Mrevlje F, editors. Interna medicina. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1998: 403–6.
- Ministrstvo za zdravje R Slovenije. Obravnava bolnikov s kolorektalnim rakom. Nacionalne smernice 2003.
- Monkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl 2): 1–5.
- Ravnik-Glavač M. Molekularna genetika v diagnostiki dednega raka debelega črevesa in danke. *Med Razgl* 2000; 39: 85–93.
- Sumit RM, Fletcher RH. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *AM J Gastroenterol* 1999; 94: 3039–45.

# ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

*Pavel Skok*

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) sodi med najpogostejše maligne bolezni v Sloveniji (1). Po zadnjih epidemioloških podatkih je incidenca pri moških 45/100.000 prebivalcev, pri ženskah pa 40/100.000 (2, 3). RDČD je zlasti bolezen starejših, z vrhom zbolewnosti v 60. letih (4, 5). Kljub tem zaskrbljujočim dejstvom gre za bolezen, ki jo z danes znanimi načini in zdravili lahko dobro zdravimo in obvladujemo (6). Običajno je zdravljenje multidisciplinarno: sodelujejo gastroenterologi, patologi, kirurgi, internisti onkologi in radioterapevti (4, 7–9). V zadnjih letih so pri zdravljenju, kirurškem in onkološkem, dosegli pomemben napredek.

V Registru raka Slovenije je bilo za leto 2001 vpisanih 1.110 novih primerov RDČD; s 14-odstotnim deležem vseh primerov rakov je RDČD pri moških za pljučnim drugi najpogostejši rak, z 11-odstotnim pri ženskah pa tretji, za rakom dojke in kožnim rakom (3). Incidenca narašča že od leta 1950, od leta 1980 prav strmo, predvsem pri moških. Drugod po svetu in pri nas je RDČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni (3, 4, 10). Povprečno 5-letno preživetje je bilo po podatkih študije EUROCARE-3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990–94 v 20 evropskih državah in regijah, v Sloveniji 38-odstotno pri raku debelega črevesa in 34,5-odstotno pri raku danke, kar je za 13 % pod evropskim povprečjem (10,11). Žal v Sloveniji odkrijemo večino, kar 86 % bolnikov z rakom debelega črevesa in 74 % z rakom danke, šele ko je bolezen že razširjena iz črevesne stene v bližnje bezgavke ali pa jo že spremljajo oddaljeni zasevki (11). Petletno preživetje takšnih bolnikov je bistveno slabše (za obdobje 1993–99 55-odstotno pri lokalno omejeni obliki in 10-odstotno pri napredovali obliki) kot tistih, ki jim je bil RDČD odkrit v lokalno omejeni obliki (75-odstotno v istem obdobju) (7, 11). Leta 2001 je bilo v Sloveniji v lokalno omejeni obliki odkritih samo 11 % primerov raka debelega črevesa in 19,5 % raka danke (1). Izsledki kažejo, da se 5-letno preživetje bolnikov z RDČD pri nas postopoma izboljšuje na račun večjega odstotnega deleža zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike, pooperacijske nege in zdravljenja, stadij ob diagnozi pa ostaja nespremenjen, prav tako umrljivost, po kateri v Evropi sodimo v sam vrh (1, 10). Velika incidenca, odkrivanje bolezni šele v napredovali obliki in slabo preživetje nas opozarjajo, da bi morali uvesti sistemske ukrepe, s katerimi bi zmanjšali ogroženost s tem rakom in izboljšali odkrivanje (s presejanjem

prebivalstva na splošno in v posebej ljudi v hudo ogroženih skupinah), s tem pa tudi povečali uspešnost zdravljenja (2, 3, 10, 11).

Namen prispevka je opozoriti na možnosti presejanja prebivalcev in na diagnostične postopke, ki omogočajo zgodnje odkrivanja te maligne bolezni.

## **KLINIČNO IZRAŽANJE RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE**

Klinični znaki, ki opozarjajo na RDČD, so neznačilni. Odvisni so od:

- mesta tumorja (desna ali leva polovica debelega črevesa, danka);
- njegove velikosti;
- razširjenosti (lokalno vraščanje v sosednje organe, zasevki v lokalne ali oddaljene bezgavke ali oddaljene organe) ter
- zapletov, ki jih tumor povzroča (obilna krvavitev, zapora ali predrtje črevesa) (5, 9, 12, 14, 15).

Med najpogostejše znake bolezni sodijo bolečine v trebuhu, spremembe ritma iztrebljanja (pogostost iztrebljanja, konzistenca blata, občutek nepopolne izpraznitve črevesa), krvavitev iz črevesa (izrazi se kot iztrebljanje melenskega blata ali hematohezija), oslabelost, hujšanje in slabokrvnost. Pri raku desne polovice debelega črevesa se pogosteje pojavljajo bolečine, hujšanje in slabokrvnost, pri raku v levi polovici debelega črevesa pa so pogostejše spremembe ali motnje iztrebljanja ter najdba sveže krvi v blatu (5). Za raka danke je značilno iztrebljanja vse tanjšega blata. Žal so številni bolniki brez težav, zato bolezen odkrijemo, šele ko je že v napredovali obliki (6). Večina oblik RDČD vznikne v levi polovici črevesa (do 70 %), pri delu bolnikov (do 5 %) pa se pojavi na dveh različnih mestih sočasno (sinhrono) ali zaporedoma (metahrono) (5, 10, 15). Čeprav je danka le kratek (16–18-centimetrski) končni del črevesa, nastane v njem do 40 % raka črevesa, preostanek, do 60 %, v esastem (sigma), desnem (ascendentno črevo), levem (descendentno črevo), najmanj tumorjev pa v prečnem (transverzalnem) debelem črevesu (5, 10). Po histoloških značilnosti je rak črevesa različno diferenciran adenokarcinom, žlezni rak, ki vznikne iz črevesne sluznice, praviloma na adenomatoznih polipih (9,16–18). Tumor lahko raste v svetlino črevesa, jo oži in povzroča ovire prehodu, lahko se širi vzdolž črevesa, na tumorju pa lahko nastanejo tudi razjede, ki krvavijo.

Za napoved poteka bolezni je najpomembnejša razširjenost bolezni. Razvojne stopnje raka črevesa običajno razvrščamo v 4 stopnje:

- v stadiju I bolezen zajema samo sluznico črevesa ali danke;
- v stadiju II je rak razširjen v okolna tkiva, vendar v bližnjih bezgavkah še ni zasevkov;

- v stadiju III je rak razširjen v lokalne bezgavke,
- v stadiju IV je z zasevki razširjen v oddaljena tkiva ali organe (npr. jetra, pljuča) (4, 6, 12, 13).

Natančen vzrok nastanka tega raka ni znan, najverjetneje pa je posledica medsebojnega delovanja podedovanih dejavnikov, vplivov življenjskega okolja ter neprimernih prehranskih navad, ki ob nezadostni telesni dejavnosti povzročajo debelost (4, 10, 14, 16). Znano je, da se v 90 % primerov rak črevesa razvije iz prej nastalih adenomatoznih polipov, ki jih lahko z endoskopskimi metodami odkrijemo in odstranimo. Adenom debelega črevesa je prekanceroza, ki vznikne iz neoplastično spremenjene črevesne sluznice po določenem številu nakopičenih genetskih mutacij (8, 9, 12, 17, 18). V daljšem obdobju, v nekaj mesecih ali letih, se adenom preobrazi v invazivni rak. Zlasti ogroženi so ljudje, ki so podedovali nekatere ključne gene mutirane (npr. družinska adenomatozna polipoza), saj je pri njih razvoj raka črevesa hitrejši (4, 10, 14).

## PRESEJANJE PREBIVALCEV

Največ bolnikov z RDČD odkrijemo, ko se izrazijo simptomi bolezni, kar je praviloma posledica napredovale bolezni, pri kateri je 5-letno preživetje manj kot 40-odstotno. Pri bolnikih z lokalno omejeno boleznijo, ki so brez simptomov, je 5-letno preživetje 85-odstotno (10).

Prognozo in umrljivost pri tej bolezni lahko izboljšamo le tako, da rak ugotovimo v zgodnji, omejeni obliki ali da pravočasno odstranimo premaligne adenomatozne polipe. V ta namen bi bilo smiselno med prebivalci izvajati presejalne teste – iskati med ljudmi brez znakov RDČD tiste, ki ga že imajo, vendar v zgodnji fazi, ko je verjetnost uspešnega zdravljenja največja. S presejanjem je mogoče celo preprečiti nastanek bolezni, in to v primerih, ko so spremembe sluznice še premaligne in se jih da odstraniti. Uporabni presejalni testi morajo biti preprosti, hitri, sprejemljivi in ceneni. Tarčna populacija presejanja za RDČD so moški in ženske, starejši od 50 let, in pa mlajši iz bolj ogroženih skupin (4, 10, 12, 19–24).

Med presejalne postopke sodijo vprašalniki o morebitnih nevarnostnih dejavnikih za nastanek RDČD, digitalni rektalni pregled, preiskava blata na prikrito krvavitev – hematest, endoskopske in rentgenološke preiskave, genetske analize.

## **Vprašalniki o nevarnostnih dejavnikih za raka debelega črevesa in danke**

Ponekod uporabljajo vprašalnik, katerega namen je odkriti posameznike, ki glede na družinsko anamnezo ali glede na simptome in znake sodijo med bolj ogrožene (19, 21). Pri njih naj bi opravili preiskave in jih nato zdravstveno spremljali skrbneje kot druge.

### **Digitalni rektalni pregled**

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) priporoča, naj bi ljudem, ki so glede na osebno in družinsko anamnezo bolj ogroženi z RDČD, enkrat letno opravili digitalni rektalni pregled, po 50. letu pa naj bi le-ta postal redni del kliničnega pregleda (4, 10, 24).

### **Pregled blata na prikrito (okultno) krvavitev**

Testiranje blata na prikrito krvavitev, hematest, je najbolj podrobno raziskana oblika presejanja prebivalstva za RDČD (19, 23). Njegovi prednosti sta cenovna dostopnost in neinvazivnost, največja pomanjkljivost pa premajhna občutljivost – po nekaterih podatkih le okoli 70-odstotna za tumorje in okoli 30-odstotna za polipe – njegova specifičnost pa je dobra, 92–98-odstotna (19, 22). Vloga hematesta pri presejanju prebivalstva za RDČD je bila potrjena v več študijah. Tri prospektivne primerjalne raziskave v Veliki Britaniji, na Danskem in v ZDA so potrdile, da hematest, napravljen enkrat letno in spremljan vsako drugo leto s primernim diagnostičnim postopkom ter zdravljenjem ob odkritju polipov ali malignih sprememb sluznice, zmanjša umrljivost za 15 % do 33 % (22, 23).

### **Endoskopske preiskave**

Rektoskopija in sigmoidoskopija omogočata natančen pregled sluznice danke in esastega (sigmoidnega) dela črevesa, odvzem vzorcev sluznice in polipektomijo. Občutljivost sigmoidoskopije pri odkrivanju raka črevesa je 91,7-odstotna, specifičnost 85-odstotna; omogoča odkriti do 60 % RDČD in adenomov (15). Izdelane so bile presejalne sheme, pri katerih uporabljajo test na prikrito krvavitev, sigmoidoskopijo pa kot dopolnilno preiskavo (17, 18). S sigmoidoskopijo naj bi odkrili maligne spremembe sluznice danke in sigmoidnega črevesa, hematest pa naj bi odkril spremembe sluznice v bližnjem delu črevesa (vzpenjajoče se in prečno – ascendentno in transverzalno debelo črevo), ki pogosteje krvavijo. V eni od raziskav so s sigmoidoskopijo skupaj s hematestom ugotovili 76 % RDČD; k skupnemu uspehu je sigmoidoskopija prispevala 70 % ugotovitev (13), vendar pa je 24 % malignih

sprememb sluznice še ostalo neodkritih. Kolonoskopija je najučinkovitejša preiskava, saj omogoča pregled celotnega debelega črevesa, zanesljivo lahko prikaže tudi zgodnje spremembe sluznice, omogoča odvzem tkiva za histološko preiskavo in tudi endoskopske posege, kot je polipektomija. Hkrati je preiskava najbolj občutljiva, do 95 %, in specifična (4, 8, 10, 15). Pregled celotnega debelega črevesa je ob izkušenem preiskovalcu izvedljiv v 85–95 %, pri čemer je grožnja predrtja črevesa manjša od 0,1 %. Raziskava *The National Polyp Study*, v kateri so vsem preiskovancem s polipi opravili endoskopsko polipektomijo in jih nato spremljali ter primerjali s kontrolnimi skupinami, pri katerih so bili ugotovljeni polipi, ni jim pa bila opravljena polipektomija, je potrdila, da se je incidenca RDČD pri bolnikih po polipektomiji zmanjšala za 76–90 % (23). Lieberman in sod. pa so opravili raziskavo, v kateri so v presejalne namene asimptomatičnim posameznikom opravili kolonoskopijo: kjer so ugotovili RDČD, je bil le-ta v 73 % lokalno omejen in zatorej ozdravljiv. Prav tako so opazili, da imajo bolniki s polipi v oddaljenem delu debelega črevesa (od vraničnega zavoja proti danki) večjo verjetnost, da bodo imeli polipe tudi v bližnjem delu debelega črevesa (proksimalno od vraničnega zavoja), ki jih ne bi mogli odkriti s sigmoidoskopijo (24). Izsledki številnih raziskav predlagajo sklep: kolonoskopija, opravljena enkrat v življenju (*once in life*) pri starih od 55 do 65 let, je stroškovno utemeljena presejalna metoda (9, 12, 18, 25). Natančnost endoskopskih preiskavnih metod izboljšujejo v zadnjih letih še z uporabo tkivnih barvil (kromoendoskopija), s katero zvečajo možnost zaznavanja in potrditve premalignih sprememb sluznice (17).

## **Dvojno kontrastna rentgenska preiskava**

Za rutinsko presejanje asimptomatičnih posameznikov se običajno ne uporablja. Priporočena je kot preiskavna metoda pri tistih posameznikih, kjer je endoskopija kontraindicirana. V primerjavi s kolonoskopijo ima slabšo občutljivost; 50–85-odstotno za polipe, manjše od 1 cm, za polipe, večje od 1 cm, pa 80–90-odstotno. Ne omogoča pa biopsije ali odstranitve polipov, na slikah so možne tudi napake (4).

## **Navidezna (virtualna) kolonoskopija ali računalniškotomografska kolonografija**

To je sodobna slikovna metoda, ko računalnik ob pregledu s spiralnim računalniškim tomografom ustvari dve- ali tridimenzionalne podobe notranjosti debelega črevesa. Metoda je še v fazi preizkušanja in se ne uporablja za presejanje. Njena občutljivost za polipe, ki so večji od 1 cm, je 75-odstotna, specifičnost pa 90-odstotna (15, 25).

## Dokazovanje mutirane DNA v blatu

Preiskava je v obetavnem razvoju. Temelji na predpostavki, da prekan-cerozne spremembe in rak črevesne sluznice izločajo v blato celice, ki imajo zaradi maligne preobrazbe spremenjeno DNA, le-to pa je mogoče dokazati s specifičnimi označevalci (20).

V Sloveniji je leta 1997 takratno Ministrstvo za zdravstvo izdalo *Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil*, po katerih je presejanje prebivalcev smiselno in priporočeno po 40. letu enkrat letno s hematestom blata in digitalnim rektalnim pregledom (4). Leta 2002 je bil izdelan osnutek *Slovenskih nacionalnih kliničnih smernic*, v katerem skupina za obvladovanje raka črevesa predlaga razmislek o uvedbi državnega programa za presejanje, ki bi temeljil na hematestu in/ali kolonoskopiji (10). Predlagana je bila natančna ocena ciljnih skupin prebivalstva, možnosti, organizacije, stroškov, financiranja in odziva prebivalcev na presejanje. Poudarili so, da bi morali ljudem pojasniti, da presejanje ne pomeni absolutne zaščite pred RDČD in da so ob preiskavah možni tudi zapleti, pa čeprav so redki. Kljub temu da v Sloveniji še ni priporočil za presejanje ljudi s povprečno ogroženostjo, pa so v nacionalnih kliničnih smernicah jasna navodila za presejanje ljudi, ki so v skupinah, nadpovprečno ogroženih z RDČD. To so:

- bolniki po odstranitvi adenomatoznih polipov. Glede na velikost, obliko, histološko vrsto in stopnjo displazije adenomov delimo bolnike z adenomi v dve skupini. V skupino z nekoliko večjo ogroženostjo sodijo bolniki, ki so imeli polipe s premerom, manjšim od 2 cm, bolniki s tubularnimi adenomi nizke stopnje displazije in pecljate oblike. V drugo, hudo ogroženo skupino sodijo ljudje, ki so imeli polipe s premerom, večjim od 2 cm, vilozne adenome, adenome z visoko stopnjo displazije in površinsko rastoče oblike;
- bolniki po operaciji zaradi RDČD. Po operaciji je nujno redno spremljati bolnike v ustreznih ambulantah (klinični pregled, slikovne preiskave, laboratorijski izvidi);
- bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen), ki so z RDČD bolj ogroženi zaradi displazije sluznice;
- družinsko obremenjeni z RDČD. Kdor ima enega ali več ožjih družinskih članov, ki je zbolel za RDČD po 50. letu, je s tem rakom trikrat bolj ogrožen, kot tisti, ki v družini nima takega sorodnika. Znanstveniki ocenjujejo, da 10–30 % rakov debelega črevesa nastane zaradi dedne predispozicije (14, 25, 26). Skupina za oblikovanje nacionalnih smernic za obvladovanje RDČD je opredelila tri stopnje večje ogroženosti z rakom pri ljudeh, ki so družinsko obremenjeni: hudo, zmerno in le nekoliko bolj ogroženi. Hudo ogroženi so nosilci genov za dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) in družinsko polipozo črevesa (DAP) ali imajo vsaj tri družinske sorodnike z rakom črevesa ali dva z rakom črevesa in



enim z rakom endometrija, od katerih mora eden biti star manj kot 50 let in bližnji sorodnik drugih dveh, prizadeti pa morata biti vsaj dve zaporedni generaciji. Zmerno bolj ogroženi so tisti, ki imajo dva ali tri ožje družinske člane obolele za rakom črevesa, od katerih je eden mlajši od 55 let, ali imajo bližnjega sorodnika z rakom črevesa, ki je mlajši od 45 let. Le nekoliko bolj kot vsa populacija pa so ogroženi tisti, ki ne ustrezajo merilom zmerno večje ali hude ogroženosti;

- ljudje z dednimi sindromi v družini: *družinska polipoza črevesa (DAP)* je avtosomska dedna bolezen, pri kateri ima vsaj 50 % potomcev mutiran gen APC za razvoj številnih adenomatoznih polipov debelega črevesa, ki se zgodaj preobrazijo v črevesnega raka. Ob diagnozi DAP je družinske člane treba napotiti na genetske preiskave. Pri komur je mutacija potrjena, so potrebne kolonoskopije vsako leto, z začetkom v otroštvu. Če je bila ugotovljena DAP, je potrebno operacijsko zdravljenje, odstranitev celotnega debelega črevesa, kolektomija. Nadaljnja obravnava mora vključevati dosmrtni nadzor preostalega dela danke in redno endoskopijo zgornjih prebavil zaradi odkrivanja morebitnih duodenalnih adenomov ali malignomov. *Dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC)* je avtosomsko dominantna bolezen, ki jo povzroči mutacija specifičnega gena za popraviljanje napačnega spajanja (*mismatch repair gene mutation – MMR*) (14, 22, 25, 26). Zanj je značilen zgodnji pojav raka, brez poprejšnje polipoze (*Lynch syndrome I*), pri nekaterih pa tudi razvoj tumorjev zunaj črevesa (*Lynch syndrome II*). Če je mutacija gena MMR potrjena, je verjetnost RDČD do 70. leta pri moških večja od 70 %, pri ženskah pa 40 %. Genetsko testiranje je potrebno v starosti 20 let. Nekateri predlagajo tudi testiranje na mikrosatelitno nestabilnost (MSI – to so ponavljajoča se zaporedja DNA, ki nastanejo zaradi okvarjenega MMR), saj ta metoda učinkovito odkrije bolnike s HNPCC, ki ne izpolnjujejo meril za uvrstitev v hudo ogroženo skupino (14, 26). Nosilci mutiranega gena MMR in ljudje, pri katerih merila za HPNCC niso izpolnjena, bi morali imeti preventivne kolonoskopije vsako drugo ali tretje leto od svojega 25. leta dalje ali vsaj od takrat dalje, ko bi dosegli starost, za pet let manjšo od starosti, v kateri je za RDČD zbolel najmlajši bolnik v družini. Ker se v sindromu lahko pojavljajo raki tudi na drugih organih, bi morali bolnikovi sorodniki hoditi na redne preventivne preglede k specialistom več strok (h ginekologu, k urologu in gastroenterologu).

## **MOŽNOSTI UKREPANJA ZA ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE**

Črevesni rak je ena najpogostejših oblik raka v Sloveniji in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi maligne bolezni. Je ozdravljiva bolezen, če je odkrit in kirurško odstranjen v lokalno omejeni obliki, mogoče pa ga je tudi pre-

prečiti z odstranitvijo premalignih adenomov. V Sloveniji so bile že oblikovane in predlagane *Nacionalne klinične smernice*, ki bi jih morali udejanjiti. V njih so bila podana jasna priporočila o spremljanju ljudi, posebej ogroženih z RDČD. Za zgodnje odkrivanje te oblike raka bi bili zlasti pomembni naslednji ukrepi:

- ozaveščanje prebivalstva;
- presejanje: test blata na prikrito krvavitev enkrat letno po 50. letu starosti, klinični pregled, vključno z digitalnim rektalnim in kolonoskopijo ob pozitivnem izvidu hematesta;
- obvezno spremljanje ogroženih skupin.

Prebivalstvo bi bilo treba seznaniti in izobraževati o simptomih in znakih, značilnih za raka črevesa, še zlasti starejše od 50. let in tiste, ki sodijo v bolj ogrožene skupine. Med posamezniki vlada prepričanje, da o težavah, kot so motnje iztrebljanja ali vetrovi, ni primerno govoriti, zato ponavadi obiščejo zdravnika, šele ko so težave že hude – krvavitev iz črevesa ali bolečine v trebuhu. Ljudi je treba spodbuditi, da spregovorijo o teh težavah in da pravočasno obiščejo svojega zdravnika. Najpomembnejšo vlogo pri preprečevanju in zgodnjem prepoznavanju te oblike raka imajo družinski/izbrani zdravniki. Le-ti imajo neposredno možnost spodbujati zdrav način življenja, ki naj vključuje ustrezno prehrano, telesno dejavnost, opustitev kajenja in vzdrževanje primerne telesne teže, ter poučevati svoje paciente o simptomih in znakih te bolezni. Na podlagi osebne in družinske anamneze lahko prepoznajo ogrožene in ustrezno ukrepajo. Prav tako lahko ob sumljivih simptomih opravijo preiskavo trebuha in digitalni rektalni pregled. Žal v ambulanti nimajo testnih lističev, s katerimi bi lahko takoj ob kliničnem pregledu dokazali kri v blatu. Verjetno bi bilo treba razmisliti o uvedbi teh testov v ambulante zdravnikov družinske medicine. Kolonoskopija je najnatančnejša diagnostična metoda, ki omogoča ugotavljanje neoplastičnih sprememb sluznice v začetni obliki in endoskopsko odstranitev morebitnih polipov. Delež teh endoskopskih preiskav bo treba v prihodnosti povečati, da bomo našli več primerov raka že v zgodnji obliki ali celo na stopnji premalignih sprememb. Sodobne možnosti genetskih analiz in testiranja DNA ter iskanja ključnih mutacij, ki so odgovorne za razvoj črevesnega raka, bi lahko v prihodnosti s pridom uporabljali pri genetskem svetovanju, pa tudi za odkrivanje in usmerjanje v nadaljnje klinične postopke tistih, ki sodijo med bolj ogrožene. Nedvomno sta pri teh preiskavah omejujoča dejavnika dostopnost in cena.

RDČD bi lahko postal v našem okolju za rakom materničnega vratu in rakom dojke tretji, pri katerem bi bilo smiselno uvesti sekundarno preventivo. S tem sistemskim ukrepom bi zmanjšali njegovo incidenco in umrljivost, pomembno bi izboljšali prognozo, preživetje in povečali kakovost življenja bolnikov po raznih oblikah zdravljenja. Za doseg tega cilja pa je

potrebna zagotovitev pogojev in možnosti za zgodnje odkrivanje bolezni. Bolniki pa morajo udeležiti razmišljanje, da s primernim načinom življenja, s telesno dejavnostjo, uravnoteženo prehrano in opustitvijo razvad lahko zmanjšajo grožnjo te bolezni.

## LITERATURA

- Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005; 142 (2): 81–5.
- Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 1635–40.
- Crucitti F, Sofo L, Ratto C, et al. Colorectal cancer. Epidemiology, etiology, pathogenesis and prevention. *Rays* 1995; 20 (2): 121–31.
- Dafnis G, Blomqvist P, Granath F, Pahlman L, Ekbohm A. Colorectal cancer detection by colonoscopy in a Swedish county, 1979–95. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (10): 1059–67.
- Etzioni DA, Ponce NA, Babey SH et al. A population-based study of colorectal cancer test use: results from the 2001 California Health Interview Survey. *Cancer* 2004; 101 (11): 2523–32.
- Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin MD. EUCAN 1998: Cancer incidence, mortality and prevalence in European Union 1998. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC press, 1999. (<http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>)
- Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje R Slovenije, 1997: 23–33.
- Hawk ET, Levin B. Colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23 (2): 378–91.
- Hurlstone DP, Cross SS, Drew K et al. An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies. *Endoscopy* 2004; 36 (6): 491–8.
- Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
- Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2004.
- Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (9): 846–51.
- Lešničar H, Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Čufer T, Repše S, Primic-Žakelj M et al. Preživetje bolnikov z rakom. Je po evropskih kazalcih Slovenija res padla na izpitu iz onkologije? Poročilo posveta o preživetju bolnikov z rakom v Sloveniji. *Onkologija* 2003; 7 (2): 63–76.
- Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *Cancer J Clin* 2003; 53 (1): 44–55.
- Mandel JS. Screening of patients at average risk for colon cancer. *Med Clin North Am* 2005; 89 (1): 43–59.
- Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana 2002: 1–20.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay, J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18–29.

- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
- Ponz de Leon M, Benatti P, Borghi F et al. Aetiology of colorectal cancer and relevance of monogenic inheritance. *Gut* 2004; 53 (1): 115–22.
- Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint Position Statement by the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Physicians, and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; 46: 746–8.
- Sanjoaquin MA, Appleby PN, Thorogood M, Mann JI, Key TJ. Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004; 90 (1): 118–21.
- Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA et al. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from CDC's survey of endoscopic capacity. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1670–7.
- Sieg A. Screening colonoscopy among persons 50 to 60 years of age with and without familial risk of colorectal cancer – a prospective multicenter trial. *Z Gastroenterol* 2003; 41 (11): 1077–82.
- Syngal S, Bandipalliam P, Boland CR. Surveillance of patients at high risk for colorectal cancer. *Med Clin North Am* 2005; 89 (1): 61–84.
- Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365 (9454): 153–65.
- Woolf SH. A smarter strategy? Reflections on fecal DNA screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (26): 2755–8.

# RAK PROSTATE

*Ciril Oblak*

## UVOD

Rak prostate, ki ga imenujemo tudi bolezen s sto obrazi, je bistveno pogostejša pri starejših moških. Nepisano pravilo je, da moški zagotovo dobi tudi raka na prostati, če le živi dovolj dolgo. Značilno je, da bolezen poteka zelo agresivno, če se začne v mlajši dobi. V Evropski uniji računajo, da je verjetnost zboljenja za rakom prostate pri 75 let starih moških okrog 4-odstotna, mortaliteta zaradi te bolezni pa 2-odstotna. Veliko moških pa umre z rakom prostate in ne zaradi njega. Incidenca je v državah EU različna; največja je v Skandinaviji, predvsem na Švedskem. Zanimiv je podatek, ki ga je objavil Državni inštitut za raka v ZDA novembra 1996, da se je od leta 1994/5 mortaliteta zaradi raka prostate v ZDA zmanjšala za 6,3 %. V ZDA uporabljajo določanje serumskega za prostato specifičnega antigena (PSA) že od leta 1984. Takrat so ga določili le pri 5,1 %, leta 1994 pa že pri 60,6 % vseh novo odkritih karcinomov prostate. Podoben podatek o upadanju smrtnosti so objavili tudi na Tirolskem, kjer poteka presejanje s PSA od leta 1993, in na Irskem. Nekoliko prezgodaj je, da bi to zmanjšanje pripisali le zgodnejšemu odkrivanju bolezni in z njim povezanemu uspešnejšemu zdravljenju. V EU je trenutno okrog 85.000 novih primerov bolezni letno, smrtnost je okrog 9-odstotna. Po nekaterih podatkih je ob odkritju vsaj 60 % tumorjev v stadiju T2 (lokalno omejenih), vendar je vsaj polovica histološko slabo diferenciranih. Povprečna starost moških, ki umrejo zaradi raka prostate, je po dostopnih podatkih 77 do 80 let, torej v starosti, bistveno drugačni od tiste, pri kateri umirajo bolniki in bolnice zaradi raka debelega črevesa in danke ali zaradi raka dojke.

V Sloveniji je bila incidenca dolga leta okrog 200/100.000, leta 1991 234/100.000, zadnja leta pa se tudi pri nas še naprej večja. Ob postavitvi diagnoze je bolezen vse redkeje v stadiju T3, po nekaterih podatkih v Evropi le še v 10 %, vendar pa absolutno število bolnikov z rakom v stadiju T3 ostaja slej ko prej nespremenjeno.

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

### Starost in dednost

Dejavniki, ki vplivajo na razvoj raka prostate so le slabo znani. Starost moškega je najpomembnejši nevarnostni dejavnik, veliko vlogo pa ima tudi dednost. Kdor ima brata ali očeta s to boleznijo, je dvakrat bolj ogrožen kot

sicer, kdor pa ima za rakom prostate bolna dva bližnja sorodnika, je z njim 5–11-krat bolj ogrožen tudi sam. Po podatkih Carterja kar 0,6 % belcev nosi v svojem genskem zapisu mutirane alele (spremenjen dedni zapis) enega ali več predisponirajočih genov, kar v praksi pomeni dosmrtno 88-odstotno verjetnost zboleženja za rakom prostate, medtem ko je pri zdravih alelih verjetnost le okrog 5-odstotna. Odkrili so tudi že predilekcijska mesta na kromosomih, ki jih je več, vendar se zdi, da so pomembna le nekatera, predvsem na kromosomu X, manj na kromosomih 1, 8, 10 in 12.

## **Prostatična intraepitelijska neoplazija**

Danes štejemo prostatično intraepitelijsko neoplazijo (PIN) za prekancerozo, predstopnjo raka prostate. Prva sta histološke spremembe – proliferacijo (pomnoževanje) celic v prej obstoječih tubulih (cevičkah žlez v prostati) in prekinitev bazalne membrane – opisala Bostwick in Brawer že leta 1987. Razlikujemo več oblik, od nizke stopnje do zgodnjega invazivnega raka. Problem PIN je, da praviloma še ne pomeni invazivnega raka, ob naraščajočih vrednostih PSA pa lahko sumimo, da je pravi rak v prostati že nastal, vendar nam ga še ni uspelo dokazati. Danes je uveljavljena trditev, da je glede napovedi pojava raka prostate pomembnejša razširjenost (multifokalnost) PIN visoke stopnje kot pa zgolj njen obstoj.

## **Prehrana**

Način prehranjevanja je nezanesljiv napovedni znak, čeprav naj bi po nekaterih podatkih prehrana z veliko živalskimi maščobami in rdečega mesa pospeševala raka. To kažejo predvsem epidemiološki podatki o zbolevanju Japoncev, ki imajo malo raka na prostati, in Afriških črncev, ki zbolevalo bistveno pogosteje, če se preselijo v ZDA. Podatki o pogostosti bolezni so v skladu s pogostostjo zbolevanja raka na debelem črevesu, ki pa ima bolj jasno povezavo s prehrabnenimi navadami; zato sklepajo, da prehrana z veliko živalskih maščob tudi večja verjetnost vznika raka prostate. Nasprotno pa menda prehrana z veliko likopena (paradižnik) in z rastlinskimi estrogeni (soja, brokoli, cvetača) preprečuje nastanek in razvoj bolezni. Vloga prehrane, bogate s karoteni in retinoidi, ni povsem jasna, najverjetneje pa ne vpliva preventivno, prej nasprotno. Zadnji podatki iz Združenih držav kažejo, da je čezmerna telesna teža pomemben dejavnik tveganja za nastanek oziroma razvoj te bolezni.

## **Okolje in drugi dejavniki**

Življenjsko okolje lahko pospeši ali pa zadrži prehod latentne (speče) oblike v klinično obliko raka. Vazektomija, spolne navade, poklic in benigno pove-

čanje prostate menda na nastanek bolezni nimajo pomembnega vpliva. Povsem potrjeno pa je, da brez moškega spolnega hormona testosterona nastanek raka prostate ni možen. Nekatera zdravila in druge snovi, predvsem vitamin D, selen, statini, oltipraz, dihidroepiandrosteron, tamoksifen in liarozol lahko delujejo kemopreventivno, vendar njihov pomen in vloga še nista povsem jasna.

## **ZAKLJUČEK**

Na razvoj raka prostate skoraj nimamo vpliva, saj ne moremo zmanjšati delovanja dveh najpomembnejših nevarnostnih dejavnikov – ne moremo zavreti staranja niti spremeniti genetskega zapisa. Lahko le živimo zdravo, kar tudi zmanjša nevarnost zboljenja za rakom prostate ali ga morda celo prepreči. Posebej pomembno pa je, da se moški v zrelih letih zaveda možnosti tega raka in hodi na redne preglede, saj pravočasno odkrita bolezen lahko pomeni že tudi ozdravitev.

# ZGODNJE ODKRIVANJE IN DIAGNOSTIČNE METODE PRI RAKU PROSTATE

*Aleš Sedlar*

## UVOD

Rak prostate (CaP) je pomemben in vse večji družbeni in zdravstveni problem. V »razvitih zahodnih deželah« je najpogostejša rakava bolezen pri moških in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni, takoj za pljučnim rakom.

CaP je zelo redek pri moških, mlajših od 50 let, nato pa se ogroženost z leti strmo veča. Verjetnost razvoja klinične oblike bolezni je 16,7-odstotna, verjetnost smrti zaradi CaP pa 3,6-odstotna (1). Povedano drugače, le za 0,3 % moških, starih od 50 do 59 let, in le za 0,9 % med 60. in 69. letom je pričakovati, da bodo v naslednjih 10 letih umrli zaradi CaP. Mednarodna študija je pri obdukcijah pokazala žarišča CaP pri velikem deležu moških (pri 80 %, starih 80 let), ki so umrli zaradi drugih vzrokov in brez simptomov ali drugih znakov CaP (2). Dejstvo je, da vsak rak prostate ne ogroža življenja. Velika večina starejših moških umre z rakom prostate in ne zaradi njega. Zaradi staranja moške populacije se bo število bolnikov s CaP v prihodnje še večalo.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bil leta 1991 CaP z 234 novo odkritimi primeri na petem mestu med vsemi raki pri moških. Leta 2000 je bilo odkritih 394 novih primerov, leta 2001 skupaj 434, leta 2002 pa že 541 primerov. Ocenjujejo, da bo leta 2005 zbolelo 595 moških. Trenutno je CaP pri nas četrti najpogostejši rak moških.

Zaradi vse večje osveščenosti javnosti, poznavanja in dostopnosti določanja PSA ter možnosti učinkovitega zdravljenja zgodnjega, na organ omejenega CaP se je v uroloških ambulantah močno povečalo število pacientov zaradi diagnostike CaP.

O raku prostate še vedno velja dilema, ki jo je Willet Whitmore izrazil takole: »Je ozdravitev potrebna pri tistih, pri katerih je možna, in ali je ozdravitev možna pri tistih, pri katerih je potrebna?«

## SIMPTOMI RAKA PROSTATE

CaP se lahko izrazi s simptomi, ki so bodisi posledica lokalne ovire v odtekanju urina, lokalnega vraščanja v sosednje organe in/ali metastatske oblike bolezni. Pri asimptomatskih bolnikih ga lahko ugotovimo z določa-



njem PSA, z digitalnim rektalnim pregledom in transrektalno ultrazvočno preiskavo (TRUZ), lahko pa je tudi naključna najdba po transuretralni resekciji prostate (TURP), napravljene zaradi predvidoma benigne bolezni.

Simptomi spodnjih sečil, kot so slab curek urina, pogosto in zapovedovalno uriniranje, pogosta nočna mikcija, so posledica mehanske ovire v odtoku urina iz mehurja in so enaki kot pri benigni bolezni prostate. Lahko pa se CaP začne z vraščanjem v sečnik, semenjak ali danko in s tem povzroči lokalne simptome, kot so krvav urin, kri v spermi, bolečine v presredku, krvavitev iz črevesa in občutek stalnega siljenja na blato (tenezmi). S svojim razraščanjem v sečnik lahko CaP zapre sečevoda na obeh straneh, kar lahko povzroči popolno odpoved ledvic, s svojimi zasevki, najpogosteje v kosti, pa hude bolečine in resne zaplete, predvsem patološke zlome.

## **POSTAVITEV DIAGNOZE RAK PROSTATE**

### **Rektalni pregled s prstom**

Kljub temu, da je rektalni pregled prostate s prstom ali digitalni rektalni pregled (DRP) osnovni in obvezni del kliničnega pregleda bolnika s sumom na bolezen prostate, je njegova zanesljivost pri odkrivanju CaP zelo majhna. Ob nenormalnem izvidu DRP in vrednosti PSA pod 4 ng/ml, je verjetnost diagnoze CaP z biopsijo prostate manj kot 15-odstotna (3). Vsi tumorji tudi niso tipni, bodisi zaradi svoje lege ali pa zato, ker niso dovolj veliki in trdi. Takšne tumorje ugotovimo z biopsijo na otip normalne prostate pri bolnikih s povišanim PSA ali pa naključno ob TURP.

### **Za prostato specifični antigen (PSA)**

PSA je v semenski tekočini odkril Hara s sodelavci leta 1970. Je encim, serinska proteinaza, ki jo je najti tudi v krvnem serumu zdravih moških. Količina PSA je v prostatični tekočini približno milijonkrat večja kot v serumu. Celice bazalne plasti prostatičnega epitelija in njegova bazalna membrana ovirata prehajanje intraduktalnega PSA v kapilare in limfne žilice. Ob bolezenskih procesih v prostati se ta naravna zapreka poruši; PSA prehaja v krvni serum, kjer se njegova raven seveda zviša. Določanje PSA je najpomembnejša in obenem edina preiskava pri zgodnjem odkrivanju CaP (4). Ker pa ga je nekaj v serumu tudi zdravih moških, ni lahka naloga opredeliti, kolikšna je »normalna vrednost«; le-ta je opredeljena povsem arbitrarno.

Vrsto let je vrednost do 4 ng/ml veljala za normalen izvid PSA. Zdaj je ta vrednost manjša, do 3 ng/ml, mnogi pa priporočajo celo 2,5 ng/ml (5). Z

dodatnim znižanjem bi dramatično naraslo število moških z »nenormalnim« izvidom testa PSA. Število biopsij prostate bi se podvojilo. Verjetnost, da bi ob rednem sledenju spregledali klinično pomembne tumorje, pa je majhna.

Doslej ni trdnih dokazov, da je določanje PSA učinkovito za presejanje (*screening*), da bi torej zmanjševalo umrljivost za CaP (6). Nujno pa bi povečalo število biopsij prostate, le-to pa čezmerno diagnosticiranje in zdravljenje CaP; stroški in seveda število zapletov zaradi zdravljenja bi se hudo povečali. Odkriti moramo torej le tiste bolnike, ki so hudo ogroženi z razvojem klinično pomembne oblike CaP.

Verjetnost za CaP pri vrednosti PSA pod 4 ng/ml in normalnem DRP je 6-odstotna, ob normalnem DRP in malo zvišanem PSA, med 4 in 10 ng/ml, pa je 23-odstotna (ob nenormalnem DRP pa 56-odstotna) (3). Raven PSA je lahko zvišana tudi zaradi benigne hiperplazije prostate (BHP) ali vnetja, prostatitisa. Ne smemo pozabiti, da jemanje inhibitorja 5-alfareduktaze (finasterida – Prostide®, dutasterida – Avodart®) za zmanjševanje BHP zniža raven PSA. Po 6 mesecih jemanja zdravila je treba prikazano raven PSA pomnožiti z 2, da dobimo realno vrednost.

Da zvečamo specifičnost testa PSA si, pomagamo z dodatnimi testi na podlagi določanja PSA.

**Razmerje med prostim in celokupnim PSA.** Večina PSA v serumu je v neaktivni obliki, vezana na serumski beljakovini alfa-2 makroglobulin in alfa-1 antihimotripsin, ki sta glavna inhibitorja serinskih proteinaz v krvi. Večina PSA je vezana na  $\alpha$ -1 antihimotripsin, prostega je le manjši del PSA. PSA, vezanega na  $\alpha$ -2 makroglobulin z navadnimi monoklonskimi protitelesi, ne moremo dokazati. Raziskave so pokazale, da je odstotni delež proste oblike PSA pri bolnikih s CaP manjši kot pri bolnikih z BHP. Ko je manj kot 25 % PSA vezanega na  $\alpha$ -1 antihimotripsin, se verjetnost malignosti postopno večja (7) in nam je v pomoč pri razlikovanju benigne bolezni prostate od maligne pri bolnikih z mejno večjo vrednostjo PSA (4–10 ng/ml).

**Podvojitveni čas in hitrost naraščanja PSA.** Vse več je dokazov, da sta podvojitveni čas in hitrost naraščanja PSA pomembna napovedna dejavnika, kako bo posamezni primer CaP potekal. Podvojitveni čas PSA lahko uporabimo za oceno grožnje smrti zaradi CaP. Potek naraščanja PSA je pomembnejši napovednik kot absolutna vrednost. Hitrost naraščanja PSA (sprememba PSA v letu dni) za več kot 2 ng/ml v letu pred postavitvijo diagnoze je pomemben napovedni dejavnik smrti zaradi PSA (8). Pri bolnikih, pri katerih se raven PSA v enem letu zviša za več kot 0,5 ng/ml, je potrebna biopsija prostate.

## Transrektalna ultrazvočna preiskava in biopsija prostate

Ultrazvočno je CaP v 60 % viden kot hipoehogena sprememba, v ostali pa kot izo- ali hiperehogena sprememba. Kljub vse modernejšim napravam so diagnostične možnosti transrektalne ultrazvočne preiskave (TRUZ) zelo majhne. Zgodnja diagnostika CaP temelji na določanju PSA in ne na TRUZ ali DRP.

Za TRUZ bolnika položemo na levi bok. Ultrazvočno sondo zaščitimo s kondomom, v katerega stisnemo nekaj gela, da se izboljša prenos UZ valov. Vsi bolniki dobijo antibiotično zaščito.

Ob povišanem PSA TRUZ omogoča natančno vodenje biopsijske igle (sprožimo jo s posebno vzmetno »pištolo«), s tem pa dobro naključno, a sistematično biopsijo, pri kateri odvzamemo vsaj osem vzorcev. Napravimo biopsijo periferne cone, v kateri nastane 80 % CaP, in tranzitorne cone prostate, lahko pa tudi še izrazito hipoehogenih predelov ali palpatorno trdih vložkov. Biopsijske stebričke natančno označimo in pošljemo na patološki pregled.

## Druge preiskave

Potem ko histološko postavimo diagnozo CaP, moramo oceniti obseg rakave bolezni (*TNM staging*). Današnje slikovne metode, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje in TRUZ, niso dovolj natančne in uspešne za oceno lokalnega obsega CaP (mikrokapsularne invazije in ekstrakapsularnega razširjenja) (3), razen če je tumor že velik in se že širi v periprostatična tkiva.

Scintigrafija skeleta je osnovna metoda ugotavljanja metastatske oblike CaP. Pri vrednostih PSA pod 20 ng/ml je verjetnost pozitivnega izvida zanemarljivo majhna.

Ocena razširjenosti CaP je težavna in nenatančna. Različni nomogrami, ki primerjajo DRP, PSA in Gleasonov seštevek (patohistološka ocena CaP glede na diferenciranost tumorja), pomagajo pri oceni lokalne razširjenosti procesa. Najpogosteje uporabljamo Partinove tabele, ki podajajo verjetnost bolezni, omejene na organ (*organ-confined disease*), in pripomorejo k dolgoročni prognozi bolezni po radikalni prostatektomiji pri moških, ki so imeli bolezen omejeno samo na prostato (9).

Pričakujemo nova spoznanja znanosti in nove molekularne, tkivne in genetske markerje, s katerimi bomo – ob histološkem izvidu vzorcev prostate – lahko ocenili bolnikovo ogroženost in maligni potencial CaP ter tako vsakemu bolniku posebej »prikrojili« način zdravljenja, da bo zanj najustreznejši.

## ZAKLJUČEK

Določanje PSA omogoča postaviti diagnozo zgodnjega CaP pri vse večjem številu moških, sodobni načini zdravljenja pa jim večajo možnost ozdravitve. Vendar pa lahko postane uporaba učinkovitih diagnostičnih postopkov kaj lahko neracionalna, posebej pri starejših moških, katerih pričakovano trajanje nadaljnjega življenja je tudi sicer kratko; povzroči lahko le čezmerno diagnosticiranje in zdravljenje z vsemi njunimi negativnimi posledicami.

Današnji izziv je ugotoviti na prostato omejeni in življenje hudo ogrožajoči rak prostate pri moških, katerih pričakovana nadaljnja življenjska doba je več kot 10 let in so dovolj zdravi za vse posege (radikalno prostatektomijo, radioterapijo), ki so potrebni za dokončno ozdravljenje.

## LITERATURA

1. Scardino PT. The prevention of prostate cancer: the dilemma continues. *N Engl J Med* 2003; 14: 143–9.
2. Breslow N, Chan CW, Dhom G. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680–8.
3. Malone PR. Diagnosis of early prostate cancer. In: Kirk D, editor. *International handbook of prostate cancer*. Haslemere: Euromed Communications, 2002: 75–93.
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: Results of multicentre trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–90.
5. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2004; 60: 469–73.
6. Stamey TA. The era of serum prostate specific antigen as a marker for biopsy of the prostate and detecting prostate cancer is now over in the USA. *BJU Int* 2004; 94: 963–4.
7. Lilja H, Bjork T, Abrahamsson PA, et al. Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia (BPH), and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (F), complexed (C) and total (T) concentrations of prostate-specific antigen (PSA). *J Urol* 1994; 151: 400A.
8. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125–35.
9. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.

## SEZNAM PREDAVATELJEV (abecedno)

Fani Čeh, univ. dipl. org. zdrav.  
Zavod RS za šolstvo  
Poljanska cesta 28, 1000 Ljubljana

Asist. mag. Kristijana Hertl, dr.med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Marko Hočevar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Maksimiljan Kadivec, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Asist. mag. Irena Kirar-Fazarinc, dr. med.  
Epidemiologija in registri raka  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. Igor Kocijančič, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Matjaž Koželj, dr. med.  
KO za gastroenterologijo  
Klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Asist. Maja Mušič-Marolt, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Prim. doc. dr. Ciril Oblak, dr. med.  
KO za urologijo  
Klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

Asist. dr. Bojana Pinter, dr. med.  
Ginekološka klinika  
Klinični center Ljubljana  
Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Asist. Maja Podkrajšek, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.  
Epidemiologija in registri raka  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Miljeva Renner, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Aleš Sedlar, dr. med.  
KO za urologijo  
Klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Pavel Skok, dr. med.  
Klinični oddelek za interno medicino  
Odd. za gastroenterologijo in endoskopijo  
Splošna bolnišnica Maribor  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Klinični center Ljubljana  
KO za gastroenterologijo  
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Tomaž Vargazon, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Asist. Vesna Zadnik, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Epidemiologija in registri raka  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Janez Žgajnar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana



## Skrb za vaše zdravje je del nas.

*Poslanstvo našega farmacevtskega podjetja*

*je narediti dragocene trenutke še lepše in bogatejše.*

*Naše poti so zato tlakovane z znanjem, visoko tehnologijo in izdelki,  
ki izpolnjujejo želje po zdravem življenju.*

*Naša prihodnost je med vodilnimi*

*farmacevtskimi generičnimi podjetji.*



*Živeti zdravo življenje.*



\* Bolnice po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji in se ne morejo zdraviti s tamoksifenom zaradi povečanega tveganja za tromboembolizem ali nenormalnosti endometrija.

# Arimidex vodilni zaviralec aromataze

anastrozol

## Kratka Informacija o zdravilu Arimidex 1 mg

**Sestava:** Filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

**Indikacije:** Adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji in se ne morejo zdraviti s tamoksifenom zaradi povečanega tveganja za tromboembolizem ali nenormalnosti endometrija. Zdravljenje napredovalnega raka dojke pri ženskah po menopavzi.

Učinkovitost pri bolnicah z negativnimi estrogenskimi receptorji ni bila dokazana razen pri tistih, ki so imele predhodno pozitiven klinični odgovor na tamoksifen.

**Odmerjanje in način uporabe:** 1 tableta po 1 mg peroralno, enkrat na dan. Pri zgodnjem raku je priporočljivo trajanje zdravljenja 5 let.

**Kontraindikacije:** Arimidex je kontraindiciran pri: ženskah pred menopavzo, nosečnicah in doječih materah, bolnicah s hujšo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina manj kot 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)), bolnicah z zmernim do hudim jetrnim obolenjem in bolnicah, ki imajo znano preobčutljivost za anastrozol ali za katerokoli drugo sestavino zdravila. Zdravila, ki vsebujejo estrogen, ne smete dajati sočasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakološko delovanje izničilo. Tamoksifena se ne sme uporabljati skupaj z Arimidexom,

ker lahko pride do zmanjšanja njegovega delovanja.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:**

Uporabe Arimidexa ne priporočamo pri otrocih, ker njegova varnost in učinkovitost pri njih še nista raziskani. Menopavzo je potrebno biokemično določiti pri vseh bolnicah, kjer obstaja dvom o hormonskem statusu. Ni podatkov o varni uporabi Arimidexa pri bolnicah z zmerno ali hudo jetrno okvaro ali hujšo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina manj kakor 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s)). Ni podatkov o uporabi anastrozola z analogi LHRH. Te kombinacije zdravil se ne sme uporabljati zunaj kliničnih preskušanj. Pri ženskah z osteoporozo ali pri ženskah s povečanim tveganjem za razvoj osteoporoze je treba določiti njihovo mineralno gostoto kosti z denzitometrijo, na primer s slikanjem DEXA na začetku zdravljenja, pozneje pa v rednih intervalih. Po potrebi je treba začeti z zdravljenjem ali preprečevanjem osteoporoze in to skrbno nadzorovati. Ni verjetno, da bi Arimidex zmanjšal bolnično sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Ker pa so med uporabo Arimidexa poročali o splošni oslabelosti in zaspanosti, je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler simptoma trajata.

**Nosečnost in dojenje:** Arimidex je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran.

**Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so navali vročine, suhost vagine in redčenje las. Ostali neželeni učinki vključujejo gastrointestinalne motnje (anoreksija, slabost, bruhanje, diareja), astenijo, bolečine/okorelost v sklepih, zaspanost, glavobol in izpuščaje. Občasna poročila navajajo krvavitev iz nožnice, ki se pretežno pojavlja pri bolnicah z napredovalim obolenjem raka na dojki v prvih tednih po prehodu z dotedanjega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z Arimidexom. Če krvavitev traja dlje časa, so potrebne dodatne preiskave. Hiperholesterolemija, običajno blaga do zmerna. O povišanih nivojih gama-GT in alkalne fosfataze so poročali le občasno. Vzročna povezanost omenjenih sprememb ni bila ugotovljena.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:**

Zdravila, ki vsebujejo estrogen, ne smete dajati sočasno z Arimidexom, ker bi se njegovo farmakološko delovanje izničilo. Tamoksifena se ne sme uporabljati skupaj z Arimidexom, ker lahko pride do zmanjšanja njegovega delovanja.

**Vrsta ovojnine in vsebina:** Pretisni omoti iz PVC in aluminija, ki vsebujejo 28 tablet v škatlici.

**Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec

**Datum priprave informacije:** oktober 2005  
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek temeljnih značilnosti zdravila.

**Dodatne informacije in literatura so na voljo pri:**

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Einspielerjeva 6, Ljubljana  
www.breastcancersource.com  
www.arimidex.net

**AstraZeneca**  
**ONKOLOGIJA**



# Vodilni z GEMZARjem

**GEMZAR je indiciran za zdravljenje:**

- ◆ nedrobnoceličnega karcinoma pljuč
- ◆ adenokarcinoma trebušne slinavke
- ◆ karcinoma sečnega mehurja,
- ◆ karcinoma dojke in
- ◆ karcinoma ovarijev

**GEMZAR<sup>®</sup>**  
(gemcitabin)

*Lilly*



# Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje, Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje**

**Sestava zdravila:** 200 oz. 1 g gemcitabina, manitol, natrijev acetat, klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**Terapevtske indikacije:** Lokalno napredovali ali metastatski karcinom sečnega mehurja, v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili. Lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični karcinom pljuč, v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili. Lokalno napredovali ali metastatski adenokarcinom trebušne slinavke, pri bolnikih v dobrem splošnem stanju z zadostnimi rezervami kostnega mozga. Lokalno napredovali ali metastatski karcinom dojke v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, pri katerih je prišlo do relapsa bolezni po predhodnem predoperativnem in/ali dopolnilnim zdravljenju s citostatiki. Predhodno zdravljenje mora vključevati antracikline, razen če so kontraindicirani. Lokalno napredovali ali metastatski epiteljski karcinom ovarijev, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnikih z relapsom bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez relapsa po zdravljenju prvega izbora na osnovi platine.

**Odmerjanje in način uporabe:** **Karcinom sečnega mehurja (v kombinaciji s cisplatinom 70 mg/m<sup>2</sup>), odrasli in starejši:** Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup>, dan kot infuzija v 30 minutah. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Cisplatin dajemo v odmerku 70 mg/m<sup>2</sup> 2. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Ta štiritedenski cikel nato ponavljamo. **Karcinom dojke (uporaba v kombinaciji), odrasli:** Priporočamo uporabo gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom, paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) damo 1. dan preko približno 3 ur kot intravensko infuzijo, temu sledi gemcitabin (1250 mg/m<sup>2</sup>) kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Bolniki naj imajo pred uvedbo kombiniranega zdravljenja z gemcitabinom in paklitakselom absolutno koncentracijo granulocitov vsaj 1.500 (x 10<sup>9</sup>/l). **Nedrobnocelični karcinom pljuč (v kombinaciji s cisplatinom), odrasli in starejši:** Pri zdravljenju po tritedenski shemi je priporočeni odmerek gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan ciklusa zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko med tekočim ciklusom zdravljenja ali ob naslednjem ciklusu zdravljenja znižamo glede na individualno opazovano toksičnost. Pri zdravljenju po štiritedenski shemi je priporočeni odmerek gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1., 8. in 15. dan ciklusa zdravljenja (28 dni). **Karcinom jajčnika (uporaba v kombinaciji), odrasli:** Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s karboplatinom, z uporabo 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa, v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Po gemcitabinu 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljno AUC 4,0 mg/ml x minuto. **Karcinom trebušne slinavke, odrasli in starejši:** Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup> površine telesa, ki ga dajemo kot intravensko infuzijo v 30 minutah. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi enotedenska prekinitve. V naslednjih ciklusi Gemzar dajemo enkrat tedensko v obdobju treh tednov, ki mu sledi enotedenska prekinitve. Odmerek lahko med tekočim ciklusom zdravljenja ali ob naslednjem ciklusu zdravljenja znižamo glede na individualno opazovano toksičnost. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med tekočim ciklusom znižamo glede na toksičnost, izraženo pri bolniku.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost za gemcitabin ali katero od pomožnih snovi. Bolnikom z zmerno do hudo okvarjenim jetrnim delovanjem ali hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem Gemzarja ne smemo dajati.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Podaljšanje časa infuzije in skrajšanje priporočenega intervala med odmerki povečujeta toksičnost. Gemcitabin moramo pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem in pri bolnikih z blago okvarjenim jetrnim delovanjem uporabljati previdno. Če se pojavijo kakršnikoli znaki mikroangiopatske hemolitične anemije je treba zdravljenje z Gemzarjem prekiniti. Dajanje gemcitabina bolnikom s sočasnimi jetrnimi zaseki ali hepatitissom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v preteklosti lahko povzroči poslabšanje osnovnega popuščanja delovanja jeter. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je treba zdravljenje začeti previdno. Moškim, zdravljenim z Gemzarjem, odsvetujemo spočetje otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem. Pred vsakim odmerkom je treba preveriti koncentracije trombocitov, levkocitov in granulocitov. Tveganje za neželene učinke, povezane z dihalo, je višje pri bolnikih s karcinomom pljuč in pljučnimi zaseki, kot pri drugih tipih tumorjev. V primeru intersticijskega pnevmonitisa skupaj s pljučnimi infiltrati ter hudih, redko smrtnih pljučnih neželenih učinkih, denimo pljučnem edemu, intersticijskem pnevmonitisu in sindromu akutne dihalne stiske je treba zdravljenje z Gemzarjem prekiniti. Gemcitabina pri otrocih niso preučevali.

**Interakcije:** Občasni radioterapiji (obsevanja istočasno ali v roku ≤ 7 dni pred kemoterapijo ali po njej) gemcitabin deluje radiosenzitivirajoče, poročali pa so tudi o obsevalnih poškodbah na ciljnih tkivih.

**Neželeni učinki:** Obsevalna toksičnost in odpoklic obsevanja; **Zelo pogosti:** levkopenija, trombocitopenija, anemija, dispneja, slabost, bruhanje, povišane vrednosti AST, ALT in alkalne fosfataze, alergijski izpuščaj, pogosto s srbenjem, blaga protenuriija in hematurija, edem in periferni edem, gripi podobni simptomi, kašelj, rinitis, znojenje, motnje spanja, povišana temperatura in astenija; **Pogosti:** febrilna neutropenija, anoreksija, glavobol, zaspanost, nespečnost, diareja, zaprtje, stomatitis, povišane vrednosti bilirubina, znojenje, srbenje, alopecija, mialgija, bolečine v hrbtu, mrzlica, edem obraza; **Manj pogosti:** pljučni edem, bronhospazem, intersticijski pnevmonitis; **Redki:** miokardni infarkt, popuščanje srca, aritmija, hipotenzija, sindrom dihalne stiske pri odraslem, povišane vrednosti gama-GT, luščenje, tvorba mehurjev in razjed, odpoved ledvic, hemolitično-uremični sindrom; **Zelo redki:** trombocitoza, anafilaktoidna reakcija, klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene, hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi vzbrstmi.

**Imetnik dovoljenja za promet:** Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Velika Britanija

**Način in režim izdaje zdravila:** H – Zdravilo se izdaja le na recept, uporablja pa se samo v bolnišnicah.

**Datum revizije besedila:** 22.04.2005

**GEMZAR**  
(gemcitabin)

Eli Lilly (Suisse) S.A., Podružnica v Ljubljani  
Dunajska 156, 1000 Ljubljana, Slovenija  
Tel.: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705, www.gemzar.com

Lilly



**zvišan krvni tlak**



**merjenje krvnega tlaka**



**zvišana vrednost maščob**



**zgaga**



**bolečine v trebuhu**



**zvečana prostata**



**alergije**



**nespečnost**

# Lek za zdravje

Skrb za zdravje in boljšo kakovost življenja sta del poslanstva, ki ga uresničujemo že 60 let.

Za boljše zdravje skrbimo tudi z zbirko publikacij za bolnike, ki smo jo poimenovali **Lek za zdravje**. V njej so izšle izobraževalne knjižice, ki smo jih pripravili v sodelovanju z vrhunskimi slovenskimi strokovnjaki.

V knjižicah predstavljamo nekatere razširjene bolezni, opozarjamo na preventivne ukrepe in dajemo navodila za ohranjanje zdravja ali izboljšanje bolezni.

Lekove knjižice lahko dobite pri svojem zdravniku, vsebine pa so vam dostopne tudi na Lekovi spletni strani ([www.lek.si/slo/skrb-za-zdravje/](http://www.lek.si/slo/skrb-za-zdravje/)).

Informacije imajo izključno splošno izobraževalne in informativne namene in niso nadomestilo za posvet z zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da glede svojega zdravstvenega stanja oziroma bolezni upoštevate navodila svojega zdravnika in drugih zdravstvenih delavcev.



>> napenjanje

Ravnovesje med bakterijami vašega črevesja se lahko hitro poruši. Zadostuje že kozarec oporečne **vode** ali **sladoled**, **potovanje**, **stres** ali **črevesna virusna okužba**.

Kapsule LINEX® so probiotik, ki vsebuje tri vrste koristnih bakterij. Vzpostavijo normalno ravnovesje črevesne flore in s tem pomagajo pri driski, črvičenju in napenjanju v črevesju. LINEX® je zdravilo brez recepta, na voljo v vseh lekarnah in specializiranih prodajalnah.



>> driska



# LINEX®

## Pomaga pri driski in napenjanju.

Brezplačen nasvet o Lekovih zdravilih brez recepta lahko dobite vsak delovnik med 12. in 14. uro na številki:

MODRA ŠTEVILKA  
• 080 23 34



novi član skupine Sandoz

Pred uporabo natančno preberite navodilo!  
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom.



# Smer razvoja: prihodnost.

Razvoj je kašipot v boljšo in bolj zdravo prihodnost. Razvoj novih, boljših in varnejših izdelkov je eden od ključnih elementov naše skrbi za zdravje in boljše kakovost življenja, v katerega vlagamo svoje znanje, sredstva in svojo predanost.

Naši raziskovalni in razvojni uspehi pa ne bi bili mogoči brez sodelovanja z razvejanim omrežjem institucij in raziskovalcev v Sloveniji in po svetu. Kajti uspešno sodelovanje pri razvoju je porok za uspešnejši boj z boleznijo, je smer v zdravo prihodnost.



član skupine Sandoz

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • [www.lek.si](http://www.lek.si)