

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



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

OKUŽBE IN RAK



ZVEZA
SLOVENSKEH
DRUŠTEV
ZA BOJ
PROTI RAKU



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA
VAROVANJE
ZDRAVJA RS



Roche v onkologiji

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

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

To je naša odgovornost za danes in jutri.

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



SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



XVII. SEMINAR “IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE”

OKUŽBE IN RAK

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(082)
616-022.1(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (17 ; 2009 ; Ljubljana)
Okužbe in rak / XVII. 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, 2009

ISBN 978-961-6377-25-6

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

247883776

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

Izdajo knjižice in izvedbo seminarja so omogočili:
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS in sponzorji (gl. str. 115)

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.
prim. Breda Jančar, dr. med.
izr. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Fani Čeh, univ. dipl. org.
Mira Klemenčič
Jelka Piškur

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

Lektoriranje in
tehnično urejanje: Tone Žakelj

Tisk: Studio N, Ljubljana

Naklada: 3000 izvodov

Ljubljana, oktober 2009

KAZALO

PREDGOVOR

Borut Štabuc, Maja Primic-Žakelj	5
--	---

NALEZLJIVE BOLEZNI DANES

Franc Strle	7
-------------------	---

OKUŽBE IN RAK

Alojz Ihan	12
------------------	----

VLOGA OKUŽB PRI RAKU GLAVE IN VRATU

Primož Strojan	17
----------------------	----

OKUŽBE IN ŽELODČNI RAK

Bojan Tepeš	25
-------------------	----

OKUŽBE IN RAK JETER

Borut Štabuc	40
--------------------	----

OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

Marjetka Uršič-Vrščaj	51
-----------------------------	----

OKUŽBE IN RAK ZADNJIKA

Pavle Košorok	58
---------------------	----

OKUŽBA S HUMANIM VIRUSOM IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI IN RAK

Tomaž Vovko, Janez Tomažič	69
----------------------------------	----

VLOGA OKUŽB PRI LIMFOMIH IN LEVKEMIJAH

Barbara Jezeršek-Novaković	90
----------------------------------	----

OKUŽBE S PARAZITI IN RAK

Vera Maraspin-Čarman	97
----------------------------	----

SVETOVNA DEKLARACIJA O RAKU IN EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

Maja Primic-Žakelj	111
--------------------------	-----

SEZNAM AVTORJEV	114
------------------------------	-----

SEZNAM SPONZORJEV	115
--------------------------------	-----

PREDGOVOR

Rak je povsod po svetu vse pomembnejši javnozdravstveni problem. Podobno kot v drugih evropskih državah je tudi v Sloveniji na drugem mestu med vzroki smrti. Večina rakov je posledica nezdravega načina življenja in okolja. Ocenjujejo, da je 40 % vseh smrti za rakom mogoče preprečiti. V to skupino rakavih bolezni sodijo tudi tiste, ki so posledica okužb in jim je posvečen letošnji seminar, ki ga Zveza slovenskih društev za boj proti raku že sedemnajstič prireja v spomin dr. Dušanu Reji.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku je z 11 regijskimi društvi med nevladnimi organizacijami najpomembnejši nosilec preventive na področju raka. Ustanovljena je bila aprila 1970, da bi osveščala slovensko laično javnost o pomenu in smiselnosti primarne in sekundarne preventive raka ter pomagala strokovnjakom v zdravstvu pridobivati novo znanje s teh področij. Osmega marca 2000 je združenje skupaj z Ministrstvom za zdravje, Ministrstvom za šolstvo in šport, Zavodom RS za šolstvo, Onkološkim inštitutom, Inštitutom za varovanje zdravja in Rdečim križem sprejelo drugi 10-letni program »Slovenija proti raku 2000–2010«, katerega osnova je širjenje in udejanjanje priporočil Evropskega kodeksa proti raku.

Pri osveščanju laične javnosti imajo zelo pomembno vlogo vsi zdravstveni delavci na primarni ravni zdravstvenega varstva in v šolstvu. Zato si Zveza že več let prizadeva s pomočjo vrhunskih strokovnjakov dodatno poučiti vse večje število družinskih zdravnikov, zdravstvenih delavcev in učiteljev zdravstvene vzgoje o možnostih primarne in sekundarne preventive raka in jih usposobiti, da to znanje predajajo laični javnosti.

Zbolewnost za rakom bi glede na ocene Svetovne zdravstvene organizacije in Mednarodne zveze proti raku (UICC) lahko zmanjšali z upoštevanjem Svetovne deklaracije in Evropskega kodeksa proti raku. Dodatno podporo tem prizadevanjem v Evropi ponuja nedavno ustanovljeno Evropsko partnerstvo proti raku za obdobje 2009–2013, ki ga je Evropska komisija slovesno razglasila septembra 2009. Tem prizadevanjem za celovito obvladovanje raka se pridružuje tudi naša organizacija.

Po podatkih Registra raka RS v naši državi zadnjih letih zbolijo za rakom že več kot 11.000 slovenskih državljanek in državljanov, umre pa okrog 5.000. Življenjska doba prebivalstva se veča, poleg tega pa se številnejša povojna generacija bliža letom, v katerih so rakave bolezni pogostejše, zato je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje. Zveza si z regijskimi društvi za boj proti raku prizadeva za to, da nobeden od naših državljanov

ne bi rekel, da ni vedel, kaj lahko naredi, da si zmanjša ogroženost s to boleznijo ali jo vsaj čim prej odkrije.

Preventiva raka sloni na 11 nasvetih Evropskega kodeksa proti raku. Z nekaženjem, le z zmernim uživanjem alkohola, zdravo hrano, vse večjo telesno dejavnostjo, vzdrževanjem normalne teže, zmernim sončenjem in zmanjšanjem izpostavljenosti karcinogenom v delovnem in bivalnem okolju, s sodelovanjem v vseh treh presejalnih programih, za raka dojk, raka debelega črevesa in danke in za raka materničnega vratu ter s cepljenjem proti hepatitisu B bi lahko zmanjšali zbolewnost za 30 in umrljivost za rakom tudi do 40 odstotkov.

Udeležencem seminarja in bralcem zbornika želimo tokrat dati čim več vedenja o vlogi okužb pri nastanku nekaterih rakavih bolezni, da bodo lahko – oboroženi z novim znanjem – še učinkovitejše varovali svoje zdravje in zdravje vseh, ki jim bodo novo pridobljeno znanje predajali.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem in sponzorjem, ki so sodelovali pri pripravi in izvedbi 17. Rejevega seminarja, ter vsem, ki ste se ga udeležili.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

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

NALEZLJIVE BOLEZNI DANES

Franc Strle

Bolezni, ki jih povzročajo bakterije, virusi, glive, zajedavci in prioni, so imele in še vedno imajo ogromen vpliv na družbo in na razvoj človeštva. V zavešči številnih ljudi so znane predvsem zaradi kužnosti oziroma po epidemijah črnih koz, kuge in gripe ter zaradi *aidsa*, *sarsa*, ptičje gripe in nove gripe, pogosto pa pozabimo na običajne okužbe, zaradi katerih vsako leto na svetu umre več milijonov ljudi.

Infekcijske bolezni so bile od nekdaj strah in trepet za ljudi. Občutek ogroženosti se je začel manjšati šele z razjasnitvijo vzrokov infekcijskih boleznih, izrazito pa v zadnjih 50 letih zaradi priprave učinkovitih cepiv in odkritja antibiotikov. Napredek je prinesel korist predvsem prebivalcem najbolj razvitih držav. Uspehi so bili resnično prepričljivi: nekatere infekcijske bolezni, zaradi katerih je pred uvedbo cepljenja umrlo ogromno ljudi, predvsem otrok, so postale redke, črne kože so izkoreninjene; ocenjujejo, da se je življenjska doba samo zaradi uporabe antibiotikov (penicilina) podaljšala za skoraj 10 let. Zato ni nenavadno, da so bili pred približno 30 leti načrtovalci zdravstvene politike pa tudi dobršen del strokovne javnosti prepričani, da infekcijske bolezni niso več problem. Kasnejši razvoj je pokazal, da so bile te ocene napačne. Dejstvo je, da so infekcijske bolezni še vedno pogost vzrok smrti v svetovnem merilu (od 10 ljudi jih 6 umre zaradi nenalezljivih boleznih, 3 zaradi nalezljivih boleznih in 1 zaradi poškodb; v državah v razvoju prevladujejo nalezljive bolezni, v najbolj razvitih predelih sveta pa je večina smrti posledica malignomov, bolezni srca in žilja ter kroničnih boleznih dihal) in – ker pogosto prizadenejo mlade – najpomembnejši vzrok izgubljenih let. Globalno prispevajo nalezljive bolezni 51 % izgubljenih let, nenalezljive bolezni 34 % in poškodbe 14%. Med predeli sveta so velikanske razlike: v bogatih državah so infekcijske bolezni vzrok le 8 % izgubljenih let, v revnih pa kar 68 % (1). Tudi najbolj razvitih državah Severne Amerike in Evrope so bolezni, ki jih povzročajo bakterije, virusi in zajedavci, še vedno velik problem, ki v zadnjih letih celo narašča. Poleg »starih« bolezni, ki človeštvo pestijo že desetletja ali stoletja in ki še vedno niso uspešno obvladane, so se v zadnjih 20 letih pojavile tudi nove in ponovno vzplamtele nekatere že prej poznane.

Pričakujemo lahko, da se bo pomen infekcijskih boleznih v prihodnje pri nas in nasplo v razvitem svetu še zvečal in da bolnikov z infekcijskimi boleznimi ne bo manj, ampak več. Razlogi za to so številni in prepričljivi: prvi je staranje prebivalstva (pri popisu leta 1991 je bilo v Sloveniji 11,0 % starejših od

65 let, predvidevanja za leto 2020 pa so 19,4 %); drugi je, da so predvsem v zadnjih dveh desetletjih novi načini zdravljenja (npr. zdravljenje raka, presaditve organov, vgrajevanje umetnih materialov) v številnih vejah medicine omogočili boljše preživetje vse več bolnikom, vendar pogosto na račun okrnjene imunosti oziroma zmanjšane odpornosti proti okužbam. Okužbe so pri starostnikih in predvsem pri nekaterih skupinah oseb z okrnjeno imunostjo tudi več 100-krat pogostejše in praviloma potekajo v hujši obliki kot pri osebah z ohranjeno imunostjo.

Problem odpornosti mikroorganizmov proti protimikrobnim sredstvom, ki se kaže predvsem kot odpornost proti antibiotikom, se v zadnjih letih pogloblja. Nedvomno se bo še zaostрил in verjetno tudi razširil, saj se mu bo zanesljivo pridružila še (bolj izrazita) odpornost proti protivirusnim, protiglivnim in protiparazitnim zdravilom.

Verjetno bomo še nadalje in na različne načine plačevali davek tudi za številne nenaravne in »kratkovidne« ukrepe, ki jih človeštvo pod krinko napredka, v resnici pa zaradi nenadzorovanega hlastanja za dobičkom in lagodnim življenjem, vse pogostejše izvaja ne glede na ceno, ki jo bo za to kasneje treba plačati. Precej verjetno je, da se bo bolezni norih krav, pomanjkanju kvalitetne pitne vode in posledicam segrevanja ozračja pridružilo še kakšno drugo resno opozorilo o neprimernosti našega ravnanja, ki bo precej spodbudilo tudi infekcijske bolezni.

Ocenjujejo tudi, da je v 21. stoletju zelo verjeten tudi razmah bioterorizma, seveda pa ni znano, na kakšen način in v kakšnih okoliščinah. Predpostavljajo, da bodo uporabljeni mikrobi z genetsko modificirano odpornostjo proti zdravilom, kar je dodaten izziv za dokazovanje in zdravljenje takih okužb.

Zaradi čedalje boljših povezav oziroma globalizacije lahko pričakujemo, da bodo naši državljani vse več potovali na tuje in zato zbolevali za infekcijskimi boleznimi, ki jih nismo vajeni, ali pa bodo tujci s takimi boleznimi prihajali k nam. Za nekatere bolezni je možno, da se bodo prenesle iz tujine in se pri nas usidrale, podobno kot se je zgodilo v ZDA z vročico Zahodnega Nila. Verjetno se mnogo preveč zanašamo na boljše znanje, boljše tehnične možnosti, boljša zdravila, boljšo organiziranost, boljše zdravstveno stanje prebivalstva in druge prednosti, ki so jih prinesla zadnja desetletja, in se premalo zavedamo, da veljajo predvsem za del visokorazvitega sveta Evrope in Severne Amerike, zanesljivo pa ne za države v razvoju. Dejstvo je, da se število prebivalcev našega planeta skokovito veča in da je zlasti v zadnjih 50 letih prišlo do obsežnega preseljevanja iz pretežno enakomerno poseljenega podeželja v mesta. Po eni strani se zaradi naraščanja števila prebivalstva in neenakomerne razporeditve veča prenatrpanost in zlasti v predmestjih velikih mest narašča število ljudi, ki živijo v nemogočih higien-skih in socialnih razmerah (ne le v državah v razvoju, ampak tudi v predelih

znotraj razvitih držav), po drugi strani pa so povezave med različnimi predeli Zemlje precej boljše in hitrejše kot nekdaj, kar omogoča hitrejše in uspešnejše širjenje okužb ter napoveduje več težav pri poskusih njihove zaježitve.

Naivno bi bilo tudi pričakovati, da ne bodo nastale še nove infekcijske bolezni. Mikroorganizmi namreč predstavljajo 60 % biomase na Zemlji. Ocenjujejo, da je 2–3 milijarde različnih vrst mikroorganizmov, in da je od njih dobro preučenih manj kot 1 %. Utemeljeno lahko pričakujemo, da se med še neprepoznanimi mikroorganizmi skrivajo tudi potencialni povzročitelji bolezni pri ljudeh.

Verjetno se bo zvečal tudi pomen infekcijskih bolezni pri nekaterih kroničnih boleznih. Kroničnim boleznim, kot sta razjeda dvanajstnika in lymska borelijoza, pri nastanku katerih so pomembni mikroorganizmi, se bodo verjetno pridružile nove. Ocenjujejo tudi, da je nastanek kar četrte vseh malignomov vzročno povezan z okužbami.

To so le nekatera dejstva, ki kažejo na nove razsežnosti in naraščajoči pomen infekcijskih bolezni.

Kaj lahko naredimo za zaščito pred infekcijskimi boleznimi?

Ustrezno varstvo in zaščita prebivalstva omogočata izboljšanje varnosti in zdravja posameznika in prispevata k javnemu zdravju na področju infekcijskih bolezni. Uspešno obvladovanje nalezljivih bolezni pri nas ne pomeni le večje varnosti za nas same, ampak prispeva tudi k varnosti drugih, in nasprotno, ureditev razmer v drugih delih sveta pomeni tudi zmanjšanje naše lastne ogroženosti.

Strah pred kužnimi boleznimi marsikoga spravi v dvome, ali naj potuje v oddaljene kraje ali ne, še posebno, če gre v dežele v razvoju. Možnosti za okužbe na potovanjih sicer ne moremo v celoti izključiti, jo pa lahko pomembno zmanjšamo, če se držimo preprostih higienskih pravil, če se zaščitimo z ustreznimi cepljenji ali – kadar je to potrebno – s preventivnim jemanjem zdravil, npr. proti malariji. Nekatere ukrepe zahtevajo že same države, v katere potujemo, za večino pa smo odgovorni sami. Izvajanje ukrepov zmanjša ne le možnost za pojav bolezni pri posamezniku, ki potuje, ampak tudi možnost vnosa kužne bolezni v okolje, v katerega se po potovanju vrne.

Spodbujati in podpirati je treba raziskave na področju infekcijskih bolezni, ki naj bodo interdisciplinarne, saj infekcijske bolezni niso omejene le na dogajanje v človeku, ampak so odvisne tudi od mikroorganizmov in okolja, v katerem živimo.

Poudariti je treba, da so za preprečevanje širjenja nalezljivih bolezni še kako pomembni tudi povsem preprosti ukrepi, kot so osnovni higieni, ter podpirati dejavnosti, ki omogočajo kar najhitrejšo zaznavo in prepoznavo epidemij. Javnost te dejavnosti lažje razume, če grozi ali pa že vlada epidemija, težje pa, da je tudi za vzdrževanje relativnega zatišja na področju nekaterih nalezljivih bolezni potrebno aktivno delovanje. Ta razkorak se pogosto pokaže pri nalezljivih boleznih, ki se širijo od človeka na človeka in za katere imamo cepiva. Zelo modno je na primer iskati argumente zoper cepljenje proti nalezljivim boleznim in ob tem pozabiti, kako je bilo pred uvedbo cepljenja. Kadar se bolezen širi od človeka na človeka, ima cepivo dvojni učinek: zaščiti cepljenega človeka, ob veliki precepljenosti pa zmanjša možnost za okužbo in pojav bolezni tudi na tistih, ki niso bili cepljeni, saj se »vir okužbe« pomembno zmanjša. Take ugodne razmere naj bi bile namenjene predvsem osebam, ki se iz različnih razlogov ne morejo zaščititi (cepit), ne bi pa smele biti razlog za tolmačenja, da zaradi majhne ogroženosti cepljenje ni potrebno oziroma smiselno. Ogroženost nezaščitenega posameznika, ki je ob veliki precepljenosti razmeroma majhna, se namreč zveča, če precepljenost pade.

Veliko naporov za izboljšanje sedanjega stanja bo potrebnih na področju odpornosti mikroorganizmov proti protimikrobnim sredstvom. Dobro je znano, da je pojav odpornosti mikroorganizmov proti antibiotikom, protivirusnim in protiparazitnim zdravilom tesno povezan z uporabo protimikrobnih zdravil: več ko jih uporabljamo, večja je odpornost. Ko bi jih uporabljali, le ko je to res potrebno, bi se njihova poraba verjetno zelo zmanjšala; s tem bi upočasnili razvoj odpornosti oziroma bi se izognili številnim težavam, ki jih imamo sedaj. Odločitev, da protimikrobnih zdravil ne uporabljamo, kadar to ni smiselno (npr. da ne uporabljamo antibiotikov za »zdravljenje« nahoda oziroma virusnih okužb), je videti zelo preprosta in sama po sebi umevna, vendar je v praksi očitno zelo težko izvedljiva. Pomemben razlog za razhajanja med načeli in prakso je prešibko strokovno znanje zdravnikov, povezano z omejenimi diagnostičnimi možnostmi za dokazovanje vzroka okužb, kar je deloma odsev finančnih pritiskov (delajte čim manj preiskav!), ter pričakovanj bolnikov, da bodo ob vsaki bolezni, še posebej če jo spremlja vročina, dobili antibiotik.

ZAKLJUČEK

Predvsem v zadnjem desetletju dobivajo infekcijske bolezni nove razsežnosti in naraščajoč pomen. Vztrajanje ali ponoven pojav bolezni, ki so poznane že dolgo časa, še posebno pa pojavi novih bolezni, kažejo, da v krhkem ravnovesju med mikroorganizmi in človekom prihaja do vse večjih nihanj v škodo ljudi. Največkrat si razlagamo ta neugodna gibanja s pojavom novih,

za ljudi nevarnih mikroorganizmov, pogosto pa pozabimo na dejavnike, ki pogojujejo bolezen na strani človeka, in na kvarne vplive, ki jih ima prene-katera človekova dejavnost na okolje. Sedanje dogajanje na področju infekcijskih bolezni kaže, da bo poleg neposrednih ukrepov proti infekcij-skim boleznim potreben bolj moder način življenja z manj sebičnosti in več odgovornosti tako do ljudi kot tudi do okolja, v katerem živimo. Izkušnje z infekcijskimi boleznimi tudi dokazujejo, da je svet precej manjši, kot smo si predstavljali, in da na njem živimo ranljivi, pogosto prestrašeni ljudje, ki smo zelo odvisni drug od drugega.

LITERATURA

1. World Health Statistics 2009 (<http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/index.html>)

OKUŽBE IN RAK

Alojz Ihan

Karcinogeneza

Za življenje kompleksnih organizmov so značilne številne in stalno potekajoče celične delitve, ki omogočajo rast, funkcioniranje, obnavljanje in prilagajanje organizma na okolje. Za pravilno razmnoževanje celice je v vsaki od njih kontrolni sistem celičnega cikla, ki omogoča pravilno kopiranje dednega materiala, raznih organelov in makromolekul, razporeditev kopiranih materialov in delitev v hčerinske celice. Če je DNA poškodovana, znotrajcelični procesi nedokončani ali je zunajcelično okolje neugodno, kontrolni sistem zaustavi proces kopiranja ali delitve in celici omogoči popravljanje napak ali sproženje programirane celične smrti (apoptoza); so pa še drugi varnostni mehanizmi (1).

Kljub učinkovitemu upravljanju celičnega ciklusa včasih pride do takih okvar tistih genov, ki sestavljajo kontrolni mehanizem celičnega ciklusa, da mutirana celica ne uravnava več celične delitve glede na signale (potrebe organizma), ampak postanejo celične delitve avtonomen proces. Spremenjena, avtonomno deleča se celica za preživetje potrebuje selektivno prednost pred normalnimi celicami, ki jo pridobi skozi kopičenje mutacij, ki ji omogočajo prednost nekontrolirane rasti. Pri tem iz generacije v generacijo postajajo pogostejše tiste dedne lastnosti celic, ki jim dajejo večjo možnost za preživetje in razmnoževanje, zaradi česar se začnejo mutirane celice razmnoževati na škodo normalnih celic. K mutacijam bistveno prispevajo karcinogeni, periodične poškodbe in za celice neugodno okolje (npr. hipoksija) (2).

Različne vrste tumorjev za razvoj in razraščanje zahtevajo različne kombinacije lastnosti, kljub temu pa na splošno velja, da so za konkurenčnost tumorskih celic ugodne intenzivne delitve, genetska nestabilnost (kopičenje mutacij), reaktivacija telomeraz (nesmrtnost), odpornost proti apoptozi, izločanje angiogenetskih faktorjev, inaktivnost površinskih molekul, ki omogočajo adhezivnost in kontaktno inhibicijo, ter izločanje proteaz za prodiranje v sosednja tkiva. Zato za nastanek raka ne zadostuje samo ena mutacija, temveč več različnih mutacij. Dokaz za to so tudi epidemiološke študije incidence raka v odvisnosti od starosti, kjer incidenca eksponentno narašča v odvisnosti od starosti, kar sovпада z dejstvom, da se s starostjo kopičijo mutacije v organizmu (3).

Okužba s *Helicobacter pylori* kot model za nastanek raka, ki je posledica kronično vnete sluznice

Rak želodca je v svetovnem merilu druga najpogostejša oblika raka pri ljudeh. Bakterija *Helicobacter pylori* je za želodec prepoznana kot karcinogen prvega reda. Tumorje želodca anatomsko delimo na proksimalne (v kardiji) in distalne; slednji so povezani z okužbo s *Helicobacter pylori*. Histološko gre za adenokarcinome, ki jih delimo na dobro diferencirane (intestinalni tip) in nediferencirane (difuzni tip). Intestinalni tip tumorja je v korpusu želodca, povezan je z atrofičnim gastritisom, ki je vzročno povezan s kolonizacijo s *Helicobacter pylori*. Difuzni tip tumorja ni povezan z atrofičnim gastritisom. Številne epidemiološke študije so pokazale, da je *Helicobacter pylori* poglavitni dejavnik, ki s kolonizacijo želodčne sluznice povzroči nastanek atrofičnega gastritisa, ta pa napreduje do želodčnega raka (4).

Helicobacter pylori je 3–5 µm dolga po Gramu negativna mikroaerofilna bakterija. Kolonizira gastrično ali duodenalno sluznico, in sicer pod sluzjo v želodčnem in metaplastičnem gastričnem epiteliju v dvanajstniku. Bakterije se lahko gibljejo skozi zaščitno mukozno plast in se neenakomerno razporejajo po površini epiteljskih celic (5, 6). Kolonizacija želodca s *Helicobacter pylori* povzroča nastanek atrofičnega gastritisa, duodenalne razjede, želodčnega raka in limfoma MALT. Patogenetski procesi pri nastajanju omenjenih sprememb so različni, in so verjetno povezani z nastankom različnih tipov kroničnih vnetij in imunskih odzivov. Tako je iz epidemioloških podatkov znano, da kronična okužba s *Helicobacter pylori* lahko povzroči vnetje, ki vodi v nastanek želodčne razjede; ta vrsta vnetja pa deluje celo zaščitno pred vnetjem, ki povzroča nastanek atrofičnega gastritisa in želodčnega raka.

Eden od verjetnih mehanizmov za nastanek raka pri vnetno povzročenem atrofičnem gastritisu je izguba parietalnih celic pri atrofični sluznici – kot posledica kroničnega vnetja, ki ga povzroča navzočnost bakterije v sluznici. Parietalne celice so med drugim pomembne, ker izdelujejo signalne proteine, s katerimi uravnavajo rast progenitornih sluzničnih celic in njihovo diferenciacijo v končne oblike epiteljskih celic, ki niso več zmožne nadaljnjih delitev. Protein SHH (*Sonic Hedgehog Protein*) je eden od signalnih proteinov parietalnih celic, katerega zmanjšana ekspresija onemogoči dozorevanje epiteljskih celic, zaradi tega se te pod vplivom drugih dejavnikov razvijajo v spremenjene metaplastične ali v rakave celice. (2–4). Poleg tega da kronično vnetje okvarja parietalne celice, povzroča tudi pospešeno migracijo matičnih celic iz krvi v sluznico, kjer naj bi matične celice pomagale obnavljati poškodovano sluznico. Ker pa v atrofični vneti sluznici ni več parietalnih celic, ki bi omogočale diferenciacijo novonastalih celic, se v sluznici kopičijo manj diferencirane celice, ki so še zmožne celične delitve in so ob morebitnih karcinogenih nagnjene k mutacijam in k razvoju v rakaste celice (5, 7).

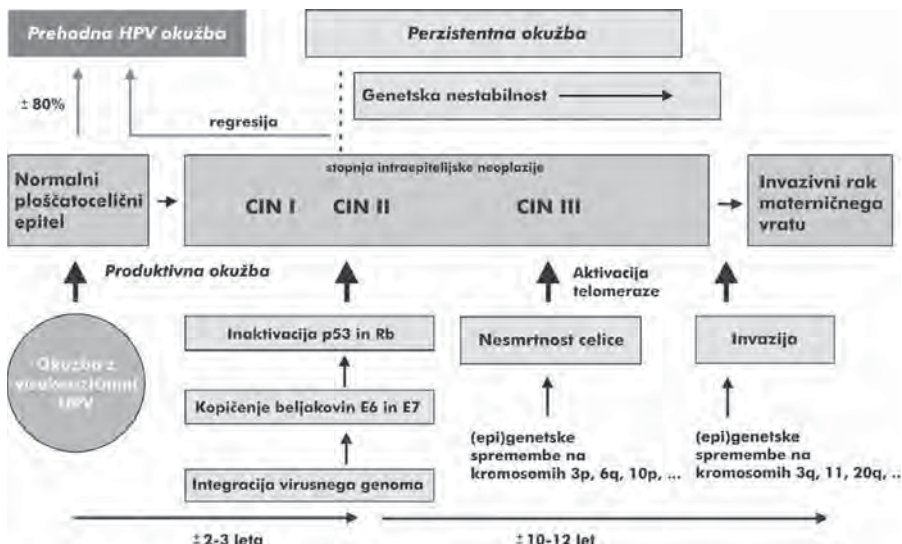
Za atrofično želodčno sluznico je tudi značilno, da jo namesto *Helicobacter pylori* začnejo kolonizirati komenzalne bakterije ustne flore, predvsem zaradi izgube kislosti želodčnega soka (zaradi atrofije in tudi jemanja antacidnih zdravil). To je pomembno, saj komenzalne ustne bakterije tvorijo zelo veliko karcinogenih snovi. Zato v fazi atrofije sluznice navzočnost *Helicobacter pylori* ni več potrebna za nastanek raka, oz. rak nastane ne glede na okužbo s *Helicobacter pylori* (5, 6).

Okužba s humanimi papilomskimi virusi kot model specifične interakcije virusnih beljakovin z beljakovinami, ki uravnavajo celični ciklus

Nekatere vrste virusov lahko povzročijo rakave bolezni s specifično interakcijo virusnih beljakovin z beljakovinami, ki uravnavajo celični ciklus. S tem virusi prilagodijo celični ciklus okuženih celic svojim potrebam, stranski učinek pa je lahko nastanek raka – navadno ob že drugih dejavnikih, ki delujejo v smeri karcinogeneze (napr. kajenje, vnetje, posebna hormonska stanja ali stanja oslabiljene imunosti). Taki virusi so, na primer humani papilomski virusi (HPV), ki pri ljudeh povzročajo bradavice, nekateri tipi pa tudi raka na materničnem vratu. Prenašajo se s stikom sluznice ali kože. Doslej je poznanih več kot 120 različnih tipov HPV (8), od katerih se 30–40 širi zlasti s spolnim odnosom in povzroča okužbe genitalno-analnega področja. Tipa 6 in 11 povzročata genitalne bradavice in papilome grla. Okužba predvsem s tipoma 16 in 18, manj pa tudi z drugimi tipi (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), pa je povezana z nastankom raka. Do starosti 30 let je s HPV okuženih okoli 25 % žensk, po 30. letu pa še vedno do 8 %. Okužba se namreč največkrat pozdravi sama od sebe (vloga imunskega odziva pri tem še ni povsem jasna, verjetno je odločilna citotoksična imunost, ki jo omogočajo citotoksični limfociti T) v nekaj mesecih do enem letu. Če pa okužba vztraja – in to se dogaja zlasti pri tipih 16 in 18 (ki povzročita nad 70 % primerov raka materničnega vratu) –, se močno zveča verjetnost, da se okužene celice preobrazijo v rakave.

Model nastanka raka zaradi okužbe s HPV temelji na interakciji genskih pridelkov hudo ogrožajočih genotipov HPV (virusnih beljakovin) z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumorje zavirajočih beljakovin, ki uravnavajo proliferacijo celic in sintezo DNA. Model je prvi predstavil zur Hausen (8). Po njem ima razvoj tumorjev tri stopnje. Na prvi stopnji HPV okuži celico, na drugi, ključni za model, pa se DNA HPV vključi v humani genom (integracija DNA). Nagnjenost k vključevanju v humani genom imajo predvsem hudo ogrožajoči tipi HPV (najbolj tipa HPV-16 in HPV-18). Na tretji stopnji imajo pomembno vlogo beljakovine HPV (zlasti E6 in E7), ki deaktivirajo normalne beljakovine (p53, Rb), odgovorne za uravnavanje celičnega ciklusa, saj s tem povzročijo motnjo v uravnavanju. Taka motnja

postane zlasti pomembna, če je poškodb celičnega genoma več, npr. ob hkratnem delovanju še drugih karcinogenov, npr. cigaretnega dima, UV-žarkov, obsevanja, raznih kemičnih dejavnikov. Kopičenje poškodb celičnega genoma ob hkratni virusni deaktivaciji ključnih beljakovin, ki uravnavajo celični ciklus, povzroči kopičenje sprememb genoma epitelijskih celic materničnega vratu, kar lahko privede do nastanka malignih celic (9).



Slika 1. Shema večstopenjskega modela razvoja raka materničnega vratu (9)

Med virusi, ki okužijo celice in s specifičnimi beljakovinami okvarijo uravnavanje celičnega ciklusa, so tudi herpesvirusi (med njimi sta najbolj znana Epstein-Barrov virus, ki povzroča Burkittov limfom, in virus, ki je povezan z nastankom Kaposijevega sarkoma), retrovirusi (virus Rousovega sarkoma in HTLV-I) in virusa hepatitisa B in C (10).

LITERATURA

1. Novaković S. Karcinogeneza – nastanek rakastih celic. Onkologija 2006; 10 (2): 99–102.
2. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am 2006; 35: 553–71.
3. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. Nature Rev Immunol 2004; 4: 641–8.
4. Blaser MJ. Linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. Nat Med 2000; 6: 376–7.

5. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1): 89-104.
6. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-5.
7. Kopitar AN, Stegel V, Tepeš B, Gubina M, Novaković S, Ihan A. Specific T cell responses to *Helicobacter pylori* predict successful eradication therapy. *J Infect* 2006; 20: 1-5.
8. zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55–78.
9. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B, et al. Humani virusi papiloma. *Onkologija* 2005; 7: 60-72.
10. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860–7.

VLOGA OKUŽB PRI RAKU GLAVE IN VRATU

Primož Strojan

UVOD

Nastanek rakov glave in vratu je pogovorno povezan s kajenjem in čezmernim uživanjem alkoholnih pijač. Vloga okužb pri nastanku malignih tumorjev tega področja je manj vpadljiva. Izjema je karcinom nosnega žrela (KNŽ), za katerega je že dolgo znano, da k njegovemu nastanku odločilno prispeva okužba z virusom Epstein-Barr (EBV). V zadnjem obdobju je

kot pomemben etiološki dejavnik razpoznana tudi okužba s humanim papilomskim virusom (HPV), predvsem v skupini tumorjev ustnega dela žrela, ki izrastejo na korenu jezika in v nebnicah. Manj dognana je vzročna povezava med nastankom raznih rakov glave in vratu in drugimi virusi, kot je virus herpes simpleks, ali bakterijami.

VIRUS EPSTEIN-BARR

EBV je človeški herpesvirus, ki ga ima v telesu, navadno do svoje smrti, več kot 90 % odraslih po vsem svetu. Znakov okužbe večinoma ni. Protitelesa proti antigenom EBV so našli v več kot 80 % vzorcev človeških serumov iz ZDA, v vzorcih iz Evrope, Afrike in Azije pa v še večjem deležu (1). V Sloveniji znaša prekuženost z EBV več kot 90 % (2).

Epidemiološke značilnosti okužbe z virusom Epstein-Barr

Primarna okužba z EBV je običajno klinično nema oziroma neprepoznana, še posebej pri otrocih, mlajših od 5 let. Okuženi je dosmrtni prenašalec virusa, ki naseljuje njegov limfatični sistem in velike žleze slinavke (1). Okužbo dokazujejo EBV-specifična protitelesa in jo značilno opredeljuje občasno prehajanje EBV v področje žrela in nosu (3).

Klinična manifestacija okužbe z EBV je posledica porušenega ravnotežja med gostiteljem in virusom. Bolezni, povezane z EBV, so lahko limfocitnega (infekcijska mononukleoza, Hodgkinova bolezen, Burkittov limfom) ali epiteljskega porekla (KNŽ, oralna dlakasta levkoplakija, nediferencirani karcinom želodca). Med posameznimi populacijami se bolezen kaže različno: v zahodnem svetu kot infekcijska mononukleoza, v Afriki kot Burkittov limfom in v Aziji kot KNŽ. Celice vseh omenjenih tumorjev vsebujejo številne kopije

virusnega genoma v episomski obliki ter izražajo latentne gene EBV, ki menda prispevajo k malignemu fenotipu bolezni. Redko pojavljanje EBV-pridruženih bolezni zunaj meja tarčne populacije oziroma njihova značilna geografska razporeditev nakazujeta vlogo različnih dodatnih dejavnikov v vsaki izmed ogroženih populacij (3).

Zveza med EBV in KNŽ je bila ugotovljena leta 1966 (4). Najmanj 95 % primerov KNŽ je povezanih z okužbo z EBV. Resnost okužbe je odvisna od tipa karcinoma. EBV-genom je bil dokazan pri prav vseh primerih nediferencirane oblike KNŽ, kot jo določa histološka razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO-tip IIb), ne glede na lokalno stopnjo pogostosti oziroma etnično pripadnost bolnikov. Vzročno zvezo med EBV in KNŽ v skupinah z genetsko pogojenim nagnjenjem dokazuje najdba klonalnih kopij EBV-genoma v preinvazivnih lezijah v NŽ, kar izpostavlja okužbo z EBV kot zgodnji sprožilni dogodek pri razvoju KNŽ. Vloga EBV pri nastanku poroženjavajoče oblike KNŽ (SZO-tip I) je manj jasna. Zdi se, da je izražanje virusnih proteinov v diferenciranih celicah, ki tvorijo keratin, zavrto. Poleg tega je EBV v teh primerih geografsko opredeljen: v neendemskih področjih je z EBV okužena le tretjina bolnikov, medtem ko je v endemskih predelih okužba pravilo (3, 5).

KNŽ žrela je v večjem delu sveta redka bolezen. V Sloveniji se pojavlja posamično: vsako leto zboli približno 10 ljudi, kar nas z manj kot 0,5 novimi bolniki letno na 100.000 prebivalcev uvršča med dežele z majhno ogroženostjo (6). Podobno velja za večino evropskih držav oz. ves zahodni svet. V Evropi je verjetnost KNŽ večja med prebivalci južnih držav (Španija, Italija, Francija, balkanske države) kot med tistih s severa. Nasprotno je KNŽ v nekaterih drugih etničnih okoljih zelo resen zdravstveni problem. Skrajni primer je provinca Guandong v jugovzhodnem delu Kitajske in Hongkong, kjer je letna incidenca pri moških 25–30, pri ženskah pa 10–15 primerov na 100.000 oseb. Hudo ogroženi s KNŽ so tudi Eskimi v Grenlandiji (20/100.000), incidenca pa je zmerna v nekaterih delih jugovzhodne Azije (Tajska, Vietnam, Malezija, Filipini), pri Arabcih v severni Afriki in ponekod na Bližnjem vzhodu (v Izraelu pri Židih, rojenih v severni Afriki). Ne glede na rasno pripadnost je incidenca KNŽ pri moških 2-3-krat večja kot pri ženskah (5).

Značilnosti karcinogeneze pri okužbi z Epstein-Barrovim virusom

Nastanek KNŽ je povezan z vsaj tremi dejavniki, katerih delovanje se med seboj prepleta. Genetsko pogojeno nagnjenje (npr. specifičen profil histokompatibilnostnega kompleksa, kopičenje primerov KNŽ v nekaterih družinah, velika incidenca KNŽ pri izseljencih iz južne Kitajske) se menda pod vplivom karcinogenov iz okolja (npr. nitrozaminov in njihovih prekurzorjev, formaldehida, kajenja, lesnega prahu) izrazi s spremembami epitelijskih celic NŽ, ki med drugim omogočajo vstop in vzdrževanje okužbe z EBV.

Napredovanje blagih displastičnih sprememb epitelijskih celic v displazijo hujše stopnje in karcinom je posledica okužbe z EBV in učinkovanja njegovih beljakovinskih produktov (3, 5).

Tumorigenost EBV je povezana z naborom latentnih genov, ki jih virus izraža v celicah KNŽ, tj. latentnim membranskim proteinom (LMP1, LMP2A in LMP2B) in jedrnimi antigeni (EBNA1 in EBNA2; manj pomembni so še EBNA-3A, -3B, -3C in -LP).

Vlogo ključnega onkogenega pri KNŽ ima LMP1, ki je dokazljiv v 80–90 % tumorjev. Ima 6 transmembranskih domen, ki omogočajo pritrditev LMP1 na gostiteljevo membrano, in karboksilni konec z dvema signalnima domenama (CTAR1 in 2 – *C-terminal activating region*), ki aktivirata številne signalne poti. Celico naredi nesmrtno oziroma ji omogoči, da se izogne apoptozi. Pomembna učinka LMP1 sta zvečanje celične mobilnosti, kar zveča metastatični potencial celic in pospešuje napredovanje bolezni, in slabljenje imunskega odziva, ki ga poraja KNŽ (LMP1 ima intrinzične T-celične inhibicijske lastnosti) (7).

Sama okužba z EBV je kritični dogodek v razvoju KNŽ, vendar – kot je bilo že omenjeno –, ni samozadosten: potrebni so še drugi molekularni mehanizmi (7).

Ugotavljanje okužbe z Epstein-Barrovim virusom in njen pomen pri karcinomu nosnega žrela

Sledenje specifičnega protitelesnega odziva na okužbo z EBV ima pomembno mesto v diagnostiki KNŽ, bodisi kot presejalni test v endemskih populacijah bodisi za spremljanje dinamike bolezni. Mogoče ga je uporabiti tudi kot pomoč pri iskanju izvora bolezni pri bolnikih z zasevki v bezgavkah na vratu brez znanega primarnega tumorja. Imunovirološki testi vključujejo določanje titrov IgM-protiteles proti virusnemu kapsidnemu antigenu (VCA – *viral capsid antigen*), IgG proti VCA, zgodnjemu antigenu (EA – *early antigen*) in virusnemu jedrnemu antigenu (EBNA – *EBV nuclear antigen*) ter IgA proti VCA. Protitelesa proti antigenom EBV so pogostejša in v višjih koncentracijah pri bolnikih s histološko neporoženevajočim ali nediferenciranim KNŽ (SZO-tipa IIa in IIb) kot pri bolnikih s poroženevajočim ploščatoceličnim karcinomom (SZO-tip I) ali v kontrolnih skupinah zdravih prostovoljcev (2–5).

V zadnjem obdobju je napredek v molekularni tehnologiji omogočil zaznavo tumorskih nukleinskih kislin v krvi, tj. plazemske oziroma serumske DNK EBV, ki jo določajo s kvantitativno metodo verižne reakcije s polimerazo (*real-time quantitative PCR*). Ta je bolj občutljiv in specifičen kazalec za diagnozo in spremljanje bolnikov s KNŽ kot sledenje specifičnega protitelesnega odziva na okužbo z EBV (8). DNK EBV najdejo pri okoli 96 %

bolnikov s KNŽ in le pri 7 % zdravih, pa še pri slednjih v mnogo nižjih koncentracijah. Glede na veliko občutljivost in specifičnost bi bilo mogoče določanje DNK EBV v plazmi uporabiti za presejanje v huje ogroženih populacijah, pa tudi za oceno tumorskega bremena ter za napoved lokalne ponovitve po zaključku radioterapije oziroma sistemskega razsoja bolezni (8, 9).

Možnosti tarčnega zdravljenja okužbe z Epstein-Barrovim virusom

Zaradi novih spoznanj na področju molekularnega dogajanja, povezanega z okužbo z EBV in nastankom KNŽ, se pojavljajo možnosti tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti ugotovljenim molekularnim aberacijam (7).

Beljakovina BRD7 sodeluje v več signalnih poteh, ki uravnavajo procese, pomembne za nastanek KNŽ, kot npr. prehod G1/S, celično proliferacijo in medcelične stike. V celicah KNŽ je njeno izražanje zmanjšano; raziskave so usmerjene v zvišanje ravni beljakovine BRD7 v celici.

Izraženost **ciklooksigenaze 2** (COX-2) je v celicah KNŽ večja, s tem pa zvišana raven prostaciklinov, ki so ključni mediator v procesih, kot so proliferacija, angiogeneza in apoptoza. Z inhibicijo COX-2 so upočasnili rast celičnih linij KNŽ in zvečali učinke radioterapije, ki je temeljno zdravljenje pri tej vrsti raka.

Signalna pot Wnt je preveč aktivna v skoraj vseh primerih KNŽ. Blokirati jo je mogoče bodisi s protitelesi anti-Wnt ali z antagonistami Wnt. Med slednjimi največ obeta WIF-1, katerega izražanje je pri KNŽ zavrto. Možnost za obnovitev ravni WIF-1 v celicah KNŽ ponujata genska terapija z uporabo adenovirusnega vektorja.

HUMANI PAPILOMSKI VIRUSI

Čeprav spada okužba s HPV med skoraj ubikvitarne pri človeku, se rak razvije le pri manjšem delu okuženih ljudi. Poleg karcinoma materničnega vratu je s HPV, predvsem tipom 16 (HPV16), povezan nastanek dela karcinomov ustnega dela žrela, prvenstveno pri nekadilcih in abstinentih. Prvič je bila dokazana DNA HPV16 v invazivnem ploščatoceličnem karcinomu ustnega žrela s hibridizacijo Southern blot leta 1985 (10). Odtlej je bila virusna DNA najdena v tumorjih raznih podpodročij glave in vratu, pri čemer je bila pogostost pridružene okužbe odvisna od anatomskega podpodročja, tehnike dokazovanja virusa in od preučevane populacije.

Epidemiološke značilnosti okužbe s humanimi papilomskimi virusi

O epidemiološkem pomenu okužbe s HPV govorijo podatki ameriškega registra SEER (*Surveillance, epidemiology, and end results*): v obdobju 1973–2001 se je incidenca raka baze jezika oz. nebnic pri belcih, starih med 20 in 44 let, letno večala za 2,1 oz. 3,9 %, medtem ko se je incidenca malignih tumorjev drugih podpodročji manjšala (11). Podoben, 2-3-odstotni letni porast incidence karcinoma nebnic so ugotovili tudi pri ameriških črncih in belcih, mlajših od 60 let (12), pa tudi v 15 evropskih državah, med njimi tudi v Sloveniji (13). Kot glavni razlog za ta epidemiološka gibanja je obveljalo spremenjeno spolno vedenje, sama okužba pa je bila opredeljena kot spolno prenosljiva (14). Tako npr. je menda tveganje za nastanek karcinoma ustnega dela žrela statistično pomembno odvisno od števila spolnih partnerjev v življenju posameznika (≥ 26 vaginalnih oz. ≥ 6 oralnih; razmerje obetov 3,1 oz. 3,4). S ploščatoceličnim karcinomom ustnega dela žrela, povzročenim s HPV, so bolj ogroženi tisti, ki so že preboleli HPV-pozitivnega anogenitalnega raka, možje žensk s karcinomom materničnega vratu (invazivnim ali *in situ*) in ljudje z oslabljeno imunostjo (po transplantaciji, okuženi s HIV) (14).

Glede na rezultate metaanalize 60 raziskav je pogostost okužbe s HPV med bolniki z malignimi tumorji glave in vratu 25,9-odstotna: največja je pri karcinomu ustnega dela žrela – 35,6-odstotna (okuženost tumorjev nekaterih podpodročij, predvsem korena jezika in nebnic, je menda kar 50-odstotna) –, manjša pa pri tumorjih ustne votline in grla (23,5- oz. 24-odstotna). V 90–95 % primerih gre za okužbo s HPV tipa 16 (15).

Klinični pomen okužbe s HPV je dvojen: pomembno opredeljuje občutljivost tumorja za zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo in določa izid zdravljenja ter prognozo bolezni. Vzrok za to so molekularni dogodki v karcinogenezi, sproženi s HPV.

Značilnosti karcinogeneze pri okužbi s humanimi papilomskimi virusi

Glavna značilnost karcinogeneze s HPV, katere nosilci so virusni onkoproteini, je funkcionalna izključitev p53- in pRb-poti, kar odpravlja potrebo po inaktivaciji tumorskih zaviralnih genov p53 in pRb z mutacijo. Integracija DNA HPV v genom gostitelja – tumorskih celic karcinoma materničnega vratu – namreč zavre izražanje glavnega virusnega transkripcijskega in replikacijskega faktorja E2, ki ima vlogo transkripcijskega represorja onkogenov E6 in E7. Onkoproteini, ki jih kodirata gena E6 in E7 onkogenih HPV, se vežejo in razgrajujejo tumorska supresorska proteina p53 in pRb, pri čemer pa gena p53 in pRb delujeta normalno (*wild-type*). Pri večini karci-

nomov materničnega vratu sta torej tumorski supresorski poti p53 in pRb aktivni, a zaradi kontinuirane ekspresije genov E6 in E7 nefunkcionalni (16).

Transkripcija E6/E7 mRNA HPV16 pri raku glave in vratu pa ni nujno odvisna od integracije virusne DNA; virus je v tumorskih celicah lahko pretežno v episomski obliki. Mehanizem, kako virus preživi v tumorskih celicah v tej obliki in v dovolj velikem številu kopij, ni v celoti raziskan. Zdi se, da virusna beljakovina E2 lahko deluje kot sidro, ki veže episomski HPV na celično mitotično vreteno (17).

Ugotavljanje malignih tumorjev glave in vratu, povzročenih s humanimi papilomskimi virusi

Najpomembnejša razlika med HPV-pozitivnimi tumorji in tistimi, ki so posledica učinkovanja kajenja in alkohola, je, da sta v prvih dokazljiva gena p53 in pRb v obliki *wild type* in da imajo nizke ravni beljakovin p53 in pRb. Hkrati je beljakovina pRb kot negativni regulator (na transkripcijski ravni) kinaznega inhibitorja beljakovine p16, s svojo znižano ravno neposredno odgovorna za večje nastajanje p16 (18). V HPV-pozitivnih tumorjih je torej raven beljakovine p16 visoka in je zato lahko nadomestni marker za razpoznavo okužbe s HPV. Za ploščatocelične karcinome glave in vratu, ki so v zvezi s kajenjem/alkoholom, pa sta nasprotno, značilni manjša izraženost beljakovine p16 in mutacija gena p53.

Omenjena zveza je pomembna še toliko bolj, ker zgolj dokaz DNA HPV v tumorskih celicah še ne pomeni, da je virus dejansko vpleten v nastanek raka. Pogoji za slednje je dokaz transkripcijsko aktivne virusne DNA. Torej: biološko in klinično pomembna okužba s HPV je le tista, ki se kaže z DNA HPV16 in hkrati zvišano ravno beljakovine p16. Vse ostale možnosti (HPV16-negativni/p16-negativni ali HPV16-pozitivni/p16-negativni tumorji) so kazalec vzročne nepovezanosti HPV z nastankom tumorja in pomenijo drugačno (slabšo) prognozo (19).

V vsakodnevni praksi sta v rabi dva testa, ki se med seboj dopolnjujeta: hibridizacija *in situ* s sondo za HPV16 (z občutljivostjo, ki omogoča razpoznavo ene kopije do dveh integrirane virusne DNA, in v pozitivnih primerih daje točkasti signal – obarvanje v jedru) in imunohistokemična reakcija na beljakovino p16. Morda se obeta tudi test za določanje DNA HPV16 v plazmi ali protiteles proti beljakovinama E6 in E7 HPV16 v serumu.

Prognoza in zdravljenje pri HPV-pozitivnih tumorjih

V večini raziskav imajo ljudje s HPV-pozitivnimi tumorji občutno ugodnejšo prognozo kot s HPV-negativnimi tumorji: verjetnost za smrt zaradi raka je

pri prvih kar za 60–80 % manjša (13, 18, 19). Prognoza je morda boljša bodisi zato, ker pri HPV-pozitivnih tumorjih ni epitelijskih sprememb, ki so posledica kronične izpostavljenosti karcinogenim dejavnikom in so potencialna mesta vznika novih primarnih tumorjev (t.i. polje karcinizacije), bodisi zato ker so bolj občutljivi za obsevanje. Ta dva razloga je treba dopolniti še z ugotovitvijo, da gen p53 v HPV-pozitivnih tumorjih ni mutiran, tako da je v celicah apoptotični mehanizem nepoškodovan in zmore učinkovito uničevati ionizirajočemu sevanju in kemoterapevtikom izpostavljene celice (14).

Klinične raziskave, katerih izsledki bi pomagali razvrstiti bolnike po HPV-statusu v skupine z bolj in manj intenzivnim terapevtskim režimom, so šele v fazi načrtovanja. Zaenkrat zato vse bolnike – tako s HPV-pozitivnimi kot in HPV-negativnimi tumorji – še vedno zdravimo na osnovi podatkov o anatomskega podpodročju, kjer imajo tumor, ter njegovi razsežnosti (stadij TNM).

Možnosti tarčnega zdravljenja pri okužbah s humanimi papilomskimi virusi

To področje je predmet aktivnih raziskav. Terapevtske vakcine, ki naj bi spodbudile citotoksični odgovor celic T na onkoproteine HPV16, so že v adjuvantni rabi v kontekstu klinične raziskave (20). Za vakcine, usmerjene proti tipoma 16 in 18 HPV (pa tudi 6 ter 11), so že dokazali, da učinkovito preprečujejo okužbo s HPV16 in HPV18 in tudi nastanek pridružene cervikalne neoplazije CIN2/3 (21). Ali učinkovito preprečujejo tudi perzistentno oralno okužbo s HPV, na ljudeh še niso raziskovali, na živalih pa je že bilo dokazano, da imunizacija proti HPV16 učinkovito preprečuje nastanek HPV-pozitivnih lezij v ustih (22).

ZAKLJUČEK

Mehanizem tumorogeneze je zelo zapleten in vključuje aberacije velikega števila genov, izražanje številnih beljakovin in delovanje signalnih poti. Razumevanje teh mehanizmov je pogoj za uspešno identifikacijo napovednih dejavnikov in razvoj učinkovitih tarčnih zdravljenj. Okužbi s EBV in HPV sta vzorčna modela tovrstnih prizadevanj.

LITERATURA

1. Henle W, Henle G. Epidemiologic aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-associated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 354: 326-31.
2. Marin J. Prispevek k poznavanju vloge virusa Epstein-Barr v Sloveniji. *Zdrav Vest* 1990; 59: 405-8.
3. Macsween K, Crawford D. Epstein-Barr virus – recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 131-40.

4. Old LJ, Boyse EA, Oettgen HF, Oettgen HF, De Harven E, Geering G, et al. Precipitating antibodies in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966; 56: 1699-704.
5. Wei W, Sham J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041-54.
6. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2001. Poročilo št. 48. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2008.
7. Chou J, Lin YC, Kim J, You L, Xu Z, He B, et al. Nasopharyngeal carcinoma – review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008; 30: 946-63.
8. Shao JY, Li YH, Gao HY, Wu QL, Cui NJ, Zhang L, et al. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 1162–70.
9. Ma BBY, King A, Lo YMD, Yau YY, Zee B, Hui EP et al. Relationship between pretreatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 714-20.
10. De Villiers EM, Weidauer H, Otto H, zur Hausen H. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer* 1985; 36: 576-8.
11. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population aged 22-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-9.
12. Canto MT, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975–1998. *Oral Oncol* 2002; 38: 610-7.
13. Licitra L, Zigon G, Gatta, G Sánchez MJ, Berrino F. Human papillomavirus in HNSCC: A European epidemiologic perspective. *Hematol Oncol North Am* 2008; 22: 1143-53.
14. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-56.
15. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle O, Franceschi S. Human papilloma types in head and neck squamous cell carcinoma worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.
16. Goodwin EC, DiMaio D. Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12513-8.
17. Van Tine BA, Dao LD, Wu SY, Sonbuchner TM, Lin BY, Zou N, et al. Human papillomavirus (HPV) origin-binding protein associates with mitotic spindles to enable viral DNA partitioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4030-5.
18. Li Y, Nichols MA, Shay JW, Xiong Y. Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependant kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb. *Cancer Res* 1994; 54: 6078-82.
19. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer with favourable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 736-47.
20. Hsu KF, Hung CF, Cheng WF, He L, Slater LA, Ling M, et al. Enhancement of suicidal DNA vaccine potency by linking Mycobacterium tuberculosis heat shock protein 70 to an antigen. *Gene Ther* 2001; 8: 376-83.
21. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
22. Maeda H, Kubo K, Sugita Y, Miyamoto Y, Komatsu S, Takeuchi S, et al. DNA vaccine against hamster oral papillomavirus-associated oral cancer. *J Int Med Res* 2005; 33: 647-53.

OKUŽBE IN ŽELODČNI RAK

Bojan Tepeš

ŽELODČNI RAK

Želodčni rak je po incidenci na četrtem mestu, po umrljivosti (10,4 % vseh smrti zaradi raka) pa na drugem mestu med raki na svetu (1). Vsako leto zbolijo 900.000 ljudi, 700.000 jih zaradi raka želodca tudi umre (2).

V Sloveniji za rakom želodca zbolijo 482 ljudi na leto, kar je 5,4 % vseh novih primerov raka pri moških in 3,5 % pri ženskah. Rak želodca je tako šesti najpogostejši rak v Sloveniji. Bolezen se začne po 40. letu, vrh zbolevanja za njim pa je med 60. in 80. letom starosti (3).

Z rakom na želodcu so bolj ogroženi nižji socialnoekonomski sloji.

Priseljenci iz držav, kjer je ogroženost z želodčnim rakom velika, v države z majhno ogroženostjo, ostanejo tudi v novem okolju hudo ogroženi, vendar že njihovi otroci pridobijo približno enako nevarnost za nastanek bolezni, kot jo imajo staroselci. Ta podatek dokazuje, kako pomemben je za nastanek bolezni dejavnik okolja, ki mu je oseba izpostavljena že v zgodnji mladosti (1).

Večina bolnikov (90 %) z rakom želodca ima žleznega raka (adenokarcinom), preostalih 10 % bolnikov pa ima predvsem limfom ali gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Želodčne žlezne rake delimo po Laurenu na intestinalno obliko (50 %) in difuzno obliko (33 %), preostali bolniki pa imajo mešano ali neklasificirano obliko žleznega raka. Za intestinalno obliko je značilno, da rakaste celice tvorijo strukture, podobne normalnim žleznim strukturam različne stopnje diferenciacije. Pri difuzni obliki ni tvorbe žleznih struktur, tumorske celice se širijo tudi pod normalno sluznico, tumor je slabo omejen od okolne še normalne sluznice.

Intestinalni tip želodčnega raka se razvije v dolgotrajnem procesu kroničnega vnetja želodčne sluznice – prek kroničnega gastritisa, intestinalne metaplazije in displazije (4). Za to obliko želodčnega raka zbolevalo predvsem starejši bolniki, pogostejše je v antralnem delu želodca in na mali krivini. V svetu upada predvsem intestinalni tip želodčnega raka, kar povežemo z izboljšanjem življenjskih razmer (kvalitetnejša hrana) in z upadanjem prevalence okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (2, 5). Difuzni tip želodčnega žleznega raka je pogostejši pri mlajših bolnikih, ima slabšo prognozo, raste difuzno in ne tvori dobro omejene tumorske mase.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA NASTANEK ŽLEZNEGA ŽELODČNEGA RAKA

Nevarnostne dejavnike za nastanek žleznega raka želodca lahko razdelimo na genetske, okoljske in druge.

Genetski dejavniki so:

- genetski difuzni rak (mutacije gena za E-kaderin, CDH1);
- polimorfizmi genetskih zapisov za pro- in anti- vnetne citokine in celične receptorje v sklopu prirojene imunosti.

Dejavniki okolja:

- infekcijski dejavniki: bakterija *Helicobacter pylori*, virus Epstein Barr;
- prehrana: nitriti, sol, vnos antioksidantov.

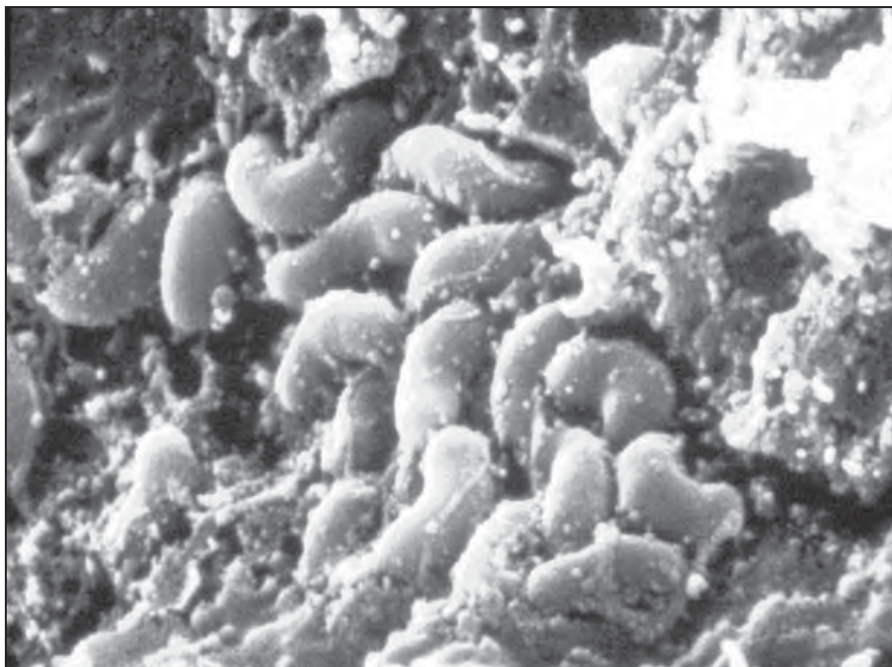
Drugi dejavniki:

- perniciozna anemija;
- stanja po resekcijskih operacijah želodca;
- želodčni polipi;
- spol;
- kajenje.

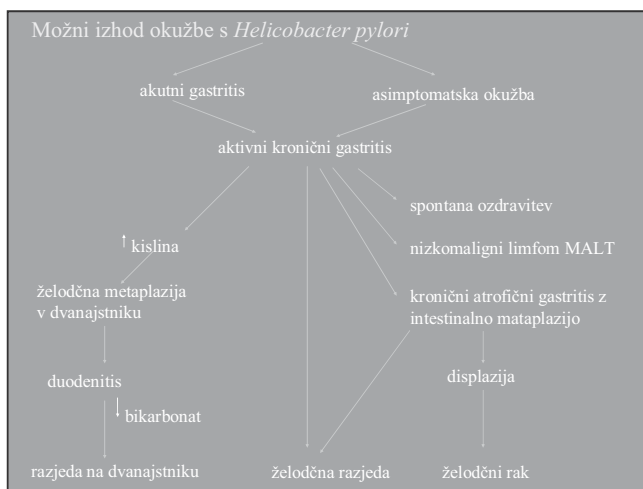
Helicobacter pylori

H. pylori je spiralna mikroaerofilna po Gramu negativna bakterija z 2–7 unipolarnimi bički, ki meri 3,5 µm krat 0,5 µm (slika 1). Okužba s *H. pylori* spremlja človeštvo skozi njegov nastanek in razvoj že vsaj 58.000 let (6) in je najpogostejša človeška okužba. Okužena je najmanj polovica človeštva. *H. pylori* povzroča gastritis pri vseh okuženih ljudeh, razvoj klinično pomembnih bolezni (razjede želodca in dvanajstnika, limfoma *malt* in žleznega raka) pa le pri največ 20 % okuženih (slika 2) (7, 8).

Ljudje se s *H. pylori* okužijo do 10. leta starosti. V nerazvitih delih sveta je prekuženost okrog 90-odstotna, v razvitih delih sveta pa okrog 30-odstotna (7, 9). V Sloveniji je povprečna prekuženost 25,1-odstotna. V starostni skupini do 19 let je prekuženih 10,3 %, največja, 54-odstotna, pa je pri starostni skupini nad 60 let (10). Razlike v prekuženosti med starostnimi skupinami ne pomenijo, da se s starostjo v vseh obdobjih prekuženost veča, ampak je generacijska značilnost, ki je odsev socialnoekonomskih pogojev, bivalnega standarda in osebne higiene v otroštvu posamezne generacije. Danes vemo, da je prekuženost odvisna od preskrbljenosti s pitno vodo, od stanja sanitarne higiene, števila otrok v sobi, od okuženosti matere in ekonomskega stanja družine. Možni načini prenosa okužbe so črevesno-ustni, želodčno-ustni, drugi, npr. iatrogeni, pa so redki (11).



Slika 1. Številne bakterije Helicobacter pylori na površini sluznice želodca (vrstični elektronski mikroskop)



Slika 2. Možni izidi okužbe s Helicobacter pylori

Po uspešni ozdravitvi okužbe je v razvitih državah stopnja ponovne okužbe 0,5–1 % letno (12, 13), v nerazvitih državah pa 13–24 % letno (12). Glavni epidemiološki rezervoar *H. pylori* je človek, čeprav so bakterijo odkrili tudi v želodcih primatov, mačk in ovc. Danes poznamo 25 različnih vrst bakterij iz rodu *Helicobacter*; za ljudi sta pomembna le *H. pylori* in *Helicobacter heilmanni*. (14).

Okužba s *H. pylori* vedno povzroči gastritis. Od razširjenosti in intenzivnosti gastritisa je precej odvisen klinični potek okužbe. Razlikujemo tri glavne oblike:

Preprosti ali benigni gastritis, za katerega je značilen blagi pangastritis z malo vpliva na izločanje želodčne kisline. Večina okuženih ljudi ima to obliko gastritisa, ki ne povzroči resne klinične bolezni.

Fenotip razjede dvanajstnika se pojavi pri približno 15 % okuženih bolnikov. Zanje je značilen gastritis s prizadetostjo antruma in z blago prizadetostjo korpusa želodca. Ti bolniki izločajo večje količine gastrina in želodčne kisline. Razlog za to je okvara povratne zanke izločanja kisline (gastrin-kislina-somatostatin-blokada izločanja gastrina), ki je posledica zmanjšane števila celic D zaradi poškodb antralne sluznice. Okuženi bolniki s tem fenotipom gastritisa imajo razjede dvanajstnika in prepilorične regije.

Fenotip želodčenga raka je najresnejša oblika gastritisa, za katero je značilna hujša stopnja gastritisa v korpusu želodca z razvojem multifokalne atrofije, hipo- in aklorhidrije, intestinalne metaplazije, displazije in raka želodca. To obliko najdemo pri 1 % okuženih bolnikov v zahodni Evropi in ZDA, pogostejša pa je v azijskih državah, kjer je rak želodca tudi pogostejši. Pri teh bolnikih je izločanje kisline majhno ali ga ni, vrednosti gastrina so nizke, nižje so vrednosti pepsinogena I, razmerje pepsinogen I/pepsinogen II pa je manjše (15,16).

V katero smer se razvije histološka in tudi klinična slika okužbe, je odvisno od več dejavnikov: značilnosti bakterijskega seva *H. pylori*, genetske predispozicije gostitelja ter vplivov okolja.

Bakterijo *H. pylori* je že leta 1994 Mednarodna organizacija za raziskovanje raka (IARC) spoznala za karcinogen 1. reda. IARC predvideva, da je med 36 in 47 % primerov raka želodca neposredna posledica okužbe s *H. pylori* (5). Mnenje nekaterih drugih raziskovalcev je drugačno, namreč da so s *H. pylori* okuženi skoraj vsi bolniki z žleznim rakom želodca (17), vendar ne nujno takrat, ko se postavi diagnoza želodčni rak. Danes prevladuje ocena, da je vsaj 65–80 % vseh primerov želodčnega raka (brez raka kardije) posledica okužbe s *H. pylori* (18,19), vendar tudi vedenje, da samo 1 % do največ 2 % ljudi s to okužbo v življenju zbolijo za rakom želodca (20).

***Helicobacter pylori* in karcinogeneza**

Vloga nevtrofilcev ob okužbi

Okužba z bakterijo *H. pylori* povzroči aktivni gastritis, ki ga zaznamujejo nevtrofilci. Nevtrofilni levkociti proizvajajo proste kisikove radikale (super-oksidi in hidroksilne ione), ki lahko poškodujejo DNA.

Nitrati v prehrani

Nitrati v hrani (v zelenjavi, ali dodani mesu) se po absorpciji v črevesju izločajo v slino. V ustih jih lahko bakterije spremenijo v nitrite. V želodcu se ob stanju aklorhidrije lahko vežejo z amini in amidi v karcinogene nitrozamine. Temu procesu nasprotuje vitamin C. Vemo pa, da je lokalna koncentracija vitamina C ob okužbi s *H. pylori* znižana (21, 22).

Bakterijski citotoksini

Sevi *H. pylori*, ki imajo zapis *cagA*, *VacA* s1m1 so pogosteje povezani s hujšo obliko kroničnega gastritisa, preneoplastičnimi spremembami (atrofijo, intestinalno metaplazijo, displazijo) in rakom želodca. Razmerje obetov za nastanek raka želodca je po novih raziskavah od 21–28,4-krat večje pri ljudeh, okuženih s citopatogenimi sevi, kot pri neokuženih (19, 23, 24). Genski zapis za *cagA* ob genu za *cagA* vsebuje tudi zapis za makromolekularne strukture tipa 4 sekrecijskega sistema. To je v bistvu mikroskopski igelni sistem, ki omogoča injiciranje *cagA* v celice gostitelja, kjer ga celične tirozinkinaze fosforilirajo (25, 26). Takšna aktivna oblika *cagA* vpliva na celično sintezo, citoskelet in adhezijo med celicami. Poznano je tudi, da *cagA* močno zveča vnetni odgovor gostitelja z večanjem tvorbe Il-8 in aktivacije NF- κ B (27).

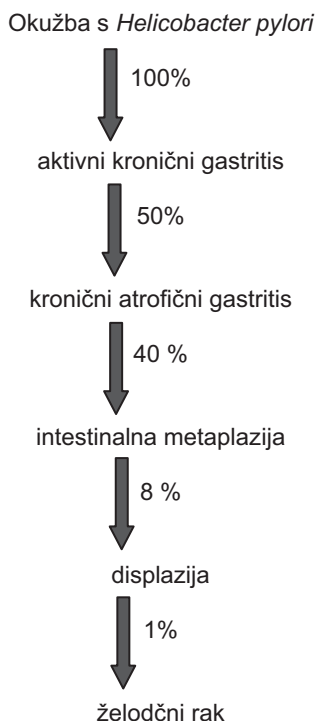
Tudi nekateri drugi bakterijski geni (*cagE*, *iceA*, *babA2*, *oipA*) so bolj povezani z nastankom razjed in želodčnega raka.

Okužba s *H. pylori* *CagA* stimulira tudi vezavo na receptor c-Met in vpliva na pot betakatenin/ Wnt, kar vse lahko pospeši karcinogenezo (28, 29).

Kaskadna teorija nastanka žleznega raka po Pelayu Correi

Za intestinalno obliko žleznega raka še vedno velja kaskadna teorija Pelaya Corree (slika 3) (30). Pri približno 1 % vseh okuženih bolnikov, pri katerih se že v začetku okužbe s *H. pylori* razvije izrazit aktivni kronični gastritis korpusa želodca, se lahko skozi desetletja prek atrofije, intestinalne metaplazije in displazije razvije intestinalna oblika želodčnega raka. Atrofija

in intestinalna metaplazija se pojavljata v obliki multifokalnih sprememb, najprej v predelu angularne gube, na stiku korpusnega in antralnega epite-
lija. Intestinalna metaplazija se najprej pojavi kot metaplazija tip I (kompletna, metaplazija tankega črevesa), nato pa kot tip II. oz. III. (inkompletna, meta-
plazija debelega črevesa). Pomembna pa je tudi metaplazija SPEM (*spasmolytic polypeptide expressing metaplasia*), ki je oblika psevdopilorične metaplazije v korpusu in jo najdemo pri bolnikih z rakom v reseciranih želodcih 16–20 let po prvi operaciji. Spremlja jo okužba s *H. pylori* (31). Displazijo oz. intraepitelijalno neoplazijo delimo v nizko, srednjo in visoko stopnjo. Visoka stopnja je indikacija za operacijo, saj se rak želodca razvije v 60–85 % (32, 33).



Slika 3. Prikaz karcinogeneze ob okužbi s *Helicobacter pylori* (po P. Correa, (30))

GENETSKI DEJAVNIKI

Genetski difuzni rak želodca

Danes vemo, da ima difuzni rak želodca svojo genetsko podlago v mutaciji tumorje supresorskega gena za E-katerin (CDH1) na kromosomskem odseku 16q22. E-katerin ima glavno vlogo pri adheziji med celicami in s tem ohranjanju epitelijske integritete. Mutacija zarodne celice je mehanizem prve poškodbe, za razvoj bolezni pa je potrebna tudi inaktivacija drugega alela. Vlogo pri tem ima lahko okužba s *H. pylori*. Ogroženost z difuznim rakom želodca je pri nosilcih mutacije 67-odstotna za moške in 83-odstotna za ženske. Klinična merila za diagnozo, ki jih je sprejela skupina *International Gastric Cancer Linkage Consortium*, so:

- dva primera ali več primerov bolezni med sorodniki prvega ali drugega reda, od katerih je vsaj eden zbolel mlajši od 50 let, ali
- trije primeri ali več primerov bolezni med sorodniki prvega ali drugega reda ne glede na starost.

Družinski člani s to dedno boleznijo, ki je avtosomsko dominantno dedna, imajo tudi večjo verjetnost, da zbolijo z lobularnim žleznim rakom dojke in pečatnoceličnim žleznim rakom debelega črevesa. Danes ljudem iz tega kroga svetujejo po 20. letu starosti endoskopske kontrolne preglede želodca na vsakih 6 mesecev in preventivno odstranitev želodca po 30. letu starosti (34–36).

Polimorfizem vnetnih citokinov in receptorjev prirojene imunosti

Genetski polimorfizem vnetnih citokinov vpliva na jakost imunskega odziva ob vnetju in na klinični izid okužbe. El-Omar je prvi dokazal, da imajo bolniki z IL-1B-31C ali -511T in IL-1RN 2/2 večjo verjetnost za nastanek hujšega vnetja korpusa želodca ob okužbi s *H. pylori* in posledično nastanek atrofičnega gastritisa in aklorhidrije. Podobno velja tudi za polimorfizem TNF-A-308 G>A in IL-10 ATA. Če ima bolnik istočasno genetske zapise za tri od prej omenjenih polimorfizmov, ima 26,3-krat večje razmerje obetov za nastanek raka želodca (37). Če se polimorfizmu citokinov pridruži tudi okužba z bolj citopatogenim sevom bakterije, se razmerje obetov za razvoj raka želodca še dodatno zveča. Machado in sod. so dokazali, da je razmerje obetov za nastanek raka želodca lahko celo 87-krat večje v primeru polimorfizma IL-1B-511T in okužbe z *H. pylori* vacA s1 (38).

Toll-like-receptorji (TLR) so receptorji na površini celic in so del prirojene imunosti. Zagotavljajo prepoznavanje tujih antigenov in ob tem sprožijo ustrezen imunski odgovor. Dokazana je povezava polimorfizma TLR 4

+896A>G z nastankom raka želodca pri bolnikih, okuženih s *H. pylori* (39). Takšen genetski zapis lahko ob okužbi s *H. pylori* sproži močan vnetni odziv, ki privede do atrofičnega gastritisa korpusa.

Tudi če *H. pylori* v takšnem okolju ne more več preživeti, lahko druge bakterije, ki se naselijo v takšnem želodcu, naprej izzivajo čezmerni imunski odziv. Tako se vzdržuje oksidativni stres, s pa tem se nadaljuje proces karcinogeneze tudi brez okužbe s *H. pylori*.

EPSTEIN BARROV VIRUS

Okužba z Epstein-Barrovim virusom je povezana s 5–15 % primerov raka na želodcu, predvsem pri moških. Rak je lociran na kardiji, večinoma je difuzne oblike in jo spremlja močnejša limfocitna infiltracija; bolnik ima nekoliko boljše pooperacijsko prognozo. O vzročnosti povezave ni tako trdnih dokazov kot za *H. pylori*. Ob okužbi z virusom Epstein Barr nastane metilacija posameznih promotorjev z rakom povezanih genov, kar prepreči njihov prepis (40, 41).

RAZISKAVE KARCINOGENEZE NA ŽIVALIH

V kaskadi karcinogeneze (razpredelnica 2) nas je vedno zanimalo, kje je točka brez povratka. To je stopnja v razvoju vnetja, pri kateri tudi ob odstranitvi povzročitelja vnetja *H. pylori* ni več mogoče preprečiti nastanek raka želodca. Delni odgovor smo dobili v študiji okužbe na živalih. Okužba miši C57BL/6 s *Helicobacter felis* povzroči podobne vnetne spremembe sluznice želodca, vključno s SPEM, kot pri okužbi ljudi. Pri tej živali pa ne nastane intestinalna metaplazija, ampak po 15 mesecih nastane kar rak želodca, ki je smrten pri vseh okuženih miškah. V imunskem odzivu prevladuje odziv Th1, podobno kot pri ljudeh (42). Če okužbo pozdravimo v zgodnji fazi, ne želodčni rak ne nastane (43). Ugotovljeno je, da so parietalne celice ključne za komunikacijo med celicami, vplivajo na proces diferenciacije matičnih celic in na njihovo migracijo. Izgubi parietalnih celic sledi nastanek metaplazije in displazije (44). Odstranitev okužbe zmanjša proliferacijo, ki pa se ne vrne na normalno stopnjo (43).

INTERVENCIJSKE RAZISKAVE

Odstranitev okužbe s *H. pylori* povzroči izginotje nevtrofilne vnetne infiltracije in postopno regresijo mononuklearne celicne vnetne infiltracije (45). Glede reverzibilnosti atrofije in intestinalne metaplazije pa so podatki različni.

Po mnenju večine je atrofija reverzibilna, intestinalna metaplazija pa ne (razpredelnica 1) (45–53).

Razpredelnica 1. Vpliv eradikacije Helicobacter pylori na preneoplastične spremembe želodčne sluznice

<i>Referenca</i>	<i>Št. bolnikov</i>	<i>Čas spremljanja</i>	<i>Atrofija</i>	<i>Intestinalna metaplazija</i>
Tepeš (1999)	63	2–4	regresija	ni sprememb
Sung (2000)	587	5	prepreči napredovanje	prepreči napredovanje
Rocco (2002)	54	8	izboljšanje	izboljšanje
Ito (2002)	22	5	izboljšanje nekateri	izboljšanje nekateri
Zhou (2003)	552	5	ni izboljšanja	izboljšanje v antrumu, ne v korpusu
Lu (2005)	179	3	izboljšanje	napredovanje (n.s.)
Salih (2005)	21	1	izboljšanje (n.s.)*	izboljšanje (n.s.)
Mera (2005)	795	12	izboljšanje	izboljšanje
Arkkila (2006)	92	1	izboljšanje v antrumu, izboljšanje v korpusu (n.s.)	ni ocenjeno

n.s. – ni signifikantno ($p > 0,05$)

V raziskavah preneoplastičnih sprememb želodčne sluznice, ki so trajale do 12 let, ugotavljajo, da pri bolnikih, ki so bili ozdravljeni okužbe s *H. pylori*, v večini primerov nastane regresija atrofija in intestinalna metaplazija, pri približno tretjini bolnikov pa preneoplastične spremembe kljub eradikaciji napredujejo (49, 52, 54, 55).

Uemura je v triletni prospektivni neprimerjalni raziskavi ugotovil, da po endoskopski resekciji zgodnjega raka želodca in eradikaciji okužbe s *H. pylori* nihče izmed uspešno ozdravljenih ni znova zbolel za rakom želodca (0/65); znova pa je zbolelo 6 bolnikov (6/ 67), ki niso bili ozdravljeni okužbe

(56). Isti avtor je v svoji 4,8–8,5-letni prospektivni neprimerjalni raziskavi ugotovil, da nihče izmed 235 bolnikov, ki so bili ozdravljeni *H. pylori* okužbe, ni zbolel za rakom želodca, za razliko od 36 bolnikov izmed 993 neozdravljenih bolnikov (12).

Samo ena raziskava doslej je bila zasnovana tako, da bi ugotavljala razlike v pojavljanju želodčnega raka v odvisnosti od ozdravitve okužbe (57). Wong je v raziskavo vključil 1630 *H. pylori*-pozitivnih bolnikov in jih razdelil v dve skupini. Bolniki v prvi skupini so bili zdravljeni s klasično trotirno eradikacijsko terapijo, bolniki v drugi skupini pa s placebom. Po 7,5 letih je 7/817 (0,9 %) bolnikov iz skupine aktivnega zdravljenja in 11/813 (1,3 %) bolnikov iz skupine na placebo zbolelo za rakom želodca ($p = 0,33$). Ko je pogledal, kakšna je bila usoda bolnikov, ki na začetku raziskave niso imeli prekancerovnih sprememb, je ugotovil, da se rak želodca ni pojavil pri nikomer od tistih, ki so jim okužbo pozdravili, pa kar pri 6 v skupini s placebom ($p = 0,02$).

Fukase in sod. (58) so naključno razporedili 544 bolnikov po endoskopski mukozektomiji zaradi začetnega raka želodca v skupino, ki so ji ozdravili okužbo s *H. pylori*, in v kontrolno skupino, v kateri so bili vsi bolniki *H. pylori*-pozitivni. V prvi skupini so ob rednih endoskopskih kontrolnih pregledih odkrili 9 ponovnih žleznih rakov, v kontrolni skupini pa 24 ($p < 0,001$). Raziskavo so iz etičnih razlogov prekinili po 3 letih. Zaradi rezultatov te raziskave je Japonsko združenje za raziskavo *H. pylori* spremenilo doktrinarna priporočila. Po novih priporočilih je treba odstraniti okužbo vsem bolnikom s *H. pylori* (59).

De Vries (60) je s pomočjo dobre državne računalniške baze patohistoloških izvidov na Nizozemskem ugotovila, da je letna možnost za nastanek raka želodca 0,1 % za bolnike z atrofičnim gastritisom, 0,25 % za bolnike z intestinalno metaplazijo, 0,6 % za bolnike z blago do zmerno displazijo, in 6 % za bolnike s hujšo stopnjo displazije. Nevarnostna dejavnika za nastanek raka sta tudi višja starost in moški spol. Avtorji ugotavljajo, da je možnost nastanka želodčnega raka želodca enaka ali večja kot pri bolnikih po odstranitvi polipov črevesja, bolnikih z Barrettovim požiralnikom ali s kronično vnetno črevesno boleznijo. Zato menijo, da je pri vseh bolnikih s premalig-nimi spremembami potrebna eradikacija okužbe s *H. pylori*. Pri bolnikih z displazijo so potrebni še pogosti gastroskopski in histološki kontrolni pregledi, pri bolnikih z atrofijo in intestinalno metaplazijo pa endoskopski in histološki kontrolni pregledi vsakih nekaj let.

PRIMARNI ŽELODČNI LIMFOM

Primarni želodčni limfom obsega približno 3 % vseh rakov želodca in 10 % vseh limfomov. Želodec je najpogostejša ektranodalna lokacija limfomov.

Najpogostejša histološka oblika je B-celični ne-Hodgkinov limfom. Polovica limfomov želodca so malo maligni B-celični limfomi marginalne cone tipa MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), druga polovica pa so difuzni visokocelični B-limfomi, ki nastanejo iz prve skupine ali *de novo*.

Želodčni limfom MALT je posledica okužbe s *H. pylori* (63). Pri bolnikih, kjer je bolezen zamejena na steno želodca (približno 10 %) in nimajo sprememb na bezgavkah, je ozdravitev v 75 % mogoča le z uspešno eradikacijo *H. pylori* z enotedenskim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke in dvema antibiotikoma (klaritromicin, efloran ali amoksicilin). Po ozdravitvi je potrebno endoskopsko sledenje. Takšno zdravljenje je neuspešno pri bolnikih s translokacijo T(11:8). Pri njih je potrebna operacija ali obsevanje (65).

ZAKLJUČEK

Ker sodi Slovenija med države s srednjo do hudo ogroženostjo z žleznim želodčnim rakom, menim, da bi bilo treba razmisliti o presejanju prebivalstva za določitev okuženosti s *H. pylori* že pri 30 letih starosti in ozdraviti okužbo pri vseh pozitivnih. S tem ne bi preprečili le možnosti nastanka razjede želodca in dvanajstnika, ampak tudi nastanek žleznega raka želodca vsaj pri dveh tretjinah bolnikov (61). Bolnikom, ki jim pri endoskopiji odkrijemo *H. pylori*-pozitivni gastritis z intestinalno metaplazijo, pa moramo ob odstranitvi okužbe s *H. pylori* zagotoviti redne endoskopske in histološke kontrolne preglede (62).

LITERATURA

1. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-40.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000, the global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: S 4-66.
3. Žakelj PM, Bračko M, Hočevár M, Pompe KV, Stroján P, Zadnik V, Zakotnik B, et al. Incidenca raka v Sloveniji v letu 2005. Onkološki inštitut, Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2008.
4. Correa P, Haenszel W, Cuello C. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
5. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: Schistosomes, Liver flukes and *Helicobacter pylori*. Views and expert opinions of an IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1994: 177-240.
6. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007; 22; 445 (7130): 915-82.
7. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl 2): 33-9.

8. Blaser MJ. The versality of *Helicobacter pylori* in the adaptation to the human stomach. J Physiol Pharmacol 1997; 48: 307-14.
9. Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. Clin Infect Dis 1997; 25: 915-18.
10. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Logar J, Wraber B, Poljanec J, Bricelj I, et al. Prevalenca okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. Zdrav Vestn 2006; 75: 169-73.
11. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. BMJ 1994; 308 (6931): 750-3.
12. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission. A family affair? Scand J Infect Dis 2006; 38: 407-17.
13. Tepeš B. Proučevanje sprememb pri ulkusnih bolnikih po eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori*. Doktorska disertacija 1997; 1-146.
14. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. Family Helicobacteraceae. In: Brennen DJ, Krieg NR, Staley JT, editors. Bergey's manual of determinative bacteriology. Vol 2. 2nd ed. New York: Springer 2005: 1168-94.
15. El Omar EM, Oien K, El Nojumi A. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology 1997; 113: 15-24.
16. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. Gut 2006; 55: 1545-52.
17. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita N, Tsukamoto T, et al. *Helicobacter pylori* infection negative gastric cancer in Japanese hospital patients: Incidence and pathological characteristics. Cancer Sci 2007; 98: 790-4.
18. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* and early gastric cancer: A metaanalysis. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1789-98.
19. Brenner H, Arndt V, Stagmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer ? Am J Epidemiol 2004; 159: 252-8.
20. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-31.
21. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22 (1): 89-104.
22. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer 1989; 44: 611-6.
23. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res 1995; 55: 2111-5.
24. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1328-34.
25. Christie PJ, Atmakuri K, Krishnamoorthy V. Biogenesis, architecture, and function of bacterial type IV secretion systems. Annu Rev Microbiol 2005; 59: 451-85.
26. Agent RH, Kidd M, Owen RJ: Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2004; 127: 514-23.

27. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* cagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl acad Sci USA* 2000; 97: 1263-8.
28. Churin Y, Al-Ghoul L, Meyer TF, Birchmeier W, Naumann M. *Helicobacter pylori* cagA protein targets the c-Met receptor and enhances motogenic response. *J Cell Biology* 2003; 161: 249-55.
29. Faller G, Kirchner T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia. *Virchows Arch.* 2005; 446: 1-9.
30. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
31. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M. Association of spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 573-8.
32. Rugge M, Correa P, Dixon MF. Gastric dysplasia: The Padova international classification. *Am J Pathol* 2000; 24: 167-76.
33. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of pre-malignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-15.
34. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121 (6): 1348-53.
35. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999; 36: 873-80.
36. Norton JA, Ham CM, Dam JV, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, et al. CDH1 truncating mutations in the E-Cadherin gene: An indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 873-9.
37. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193-201.
38. Figueireido C, Machado JC, Pharoah PP, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping. An opportunity to identify high risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-7.
39. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology* 2007; 132: 905-12.
40. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 5: 255-61.
41. Sudo M, Chong JM, Sakuma K, Ushiku T, Uozaki H, Nagai H, et al. Promoter hypermethylation of E-cadherin and its abnormal expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 109: 194-9.
42. Mohammadi M, Redline R, Nedrud J. Role of the host in pathogenesis of *Helicobacter*-associated gastritis: *H. felis* infection of inbred and congenic mouse strains. *Infect Immun* 1996; 64: 238-45.
43. Cai X, Carlson J, Stoicov C, Li H. *Helicobacter felis* eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice. *Gastroenterology* 2005; 128: 1937-52.
44. Li Q, Kasam SM, Gordon JI. Diphtheria toxin-mediated ablation of parietal cells in the stomach of transgenic mice. *J Biol Chem* 1996; 271: 3671-6.

45. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. J Pathol 1999; 188: 24-9.
46. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: A prospective randomized study. Gastroenterology 2000; 119: 7-14.
47. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. Minerva Gastroenterol Dietol 2002; 48: 175-8.
48. Ito M, Haruma K. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1449-56.
49. Zhou L, Sung JJ, Lin S. A five year follow-up study on the pathologic changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. Chin Med J 2003; 116: 11-4.
50. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 3-year follow-up study. World J Gastroenterol 2005; 11: 6518-20.
51. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. Dig Dis Sci 2005; 50: 1517-22.
52. Mera R, Fontham ET, Bravo LE. Long term follow-up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. Gut 2005; 54: 1536-40.
53. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila Ma, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: One year prospective study. Scand J Gastroenterol 2006; 41: 782-90.
54. Correa P, Fontham ET, Bravo JC. Chemoprevention of gastric dysplasia: Randomized trial of antioxidant supplements and anti *Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1881-8.
55. You WC, Brown LM, Zhang L. Randomized double blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 974-83.
56. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 639-42.
57. Wong BC, Lam SK, Wong WM. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in high risk region of China: A randomized control trial. JAMA 2004; 291: 187-94.
58. Fukase K, Kato M, Kokuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-labeled, randomised control trial. Lancet 2008; 372: 350-2.
59. Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastric Cancer 2009; 12: 79-87.
60. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008; 134: 945-52.
61. Tepeš B. Ali je mogoče preprečiti nastanek raka želodca. Gastroenterolog 2008; 12 (Supl 2): 34-43.
62. Tepeš B, Kavalir R. Rak želodca, možnosti preprečevanja in predlogi za endoskopsko in histološko spremljanje premalignih sprememb v želodcu. Poslano v Zdrav Vestn.

63. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falson MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338 (8776): 1175-6.
64. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. N Engl J Med 1998; 338: 804-10.
65. Lin H, We H, Ruscon-Fourmestraux A, De Jong D. T(11:18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. Gastroenterology 2002; 122: 1286-94.

OKUŽBE IN RAK JETER

Borut Štabuc

UVOD

V jetrih se pogosto pojavljajo benigni in maligni tumorji ter zasevki raznih rakov. Z vse bolj razširjeno rabo neinvazivnih preiskavnih metod, kot sta ultrazvočna preiskava (UZ) in računalniška tomografija (CT), je vedno več slučajno odkritih okroglih lezij v jetrih, ki so običajno benigne. Slikovne diagnostične metode same običajno ne morejo potrditi benigne narave tumorja, zato je potrebna dodatna diagnostika, ki obremenjuje bolnika in zdravnika.

Benigne tumorje jeter delimo po osnovnem tipu celice, iz katerih se razvijejo v epiteljske (fokalna nodularna hiperplazija, adenom, cistadenom, regenerativni nodusi) in mezenhimske (hemangiom, hemangioendoteliom, lipom, angioliipom, leiomiom, hondrom, hamartom, fibrom). V jetrih lahko najdemo tudi tumorjem podobne spremembe, kot so ciste, absces, granulom, kalificirana žarišča, pelioza, hematoma in vnetni psevdotumor.

Primarne maligne tumorje jeter delimo v epiteljske (jetrnocelični rak (HCC), holangiocelični rak in biliarni cistadenokarcinom), mešanoepiteljske (mešani karcinom) in mezenhimske (hemangiosarkom, hemangioendoteliom, embrionalni sarkom rabdomiosarkom, drugi sarkomi in primarni limfom jeter).

Jetra so organ, v katerega zasevajo številni maligni tumorji, najpogostejše rak debelega črevesa in danke, rak trebušne slinavke, rak želodca, rak dojke, rak pljuč, maligni melanom in drugi.

Primarni maligni tumorji jeter so pri nas redki, vendar je v svetu HCC peti najpogostejši rak. Razlikujemo solitarno, multifokalno in difuzno obliko HCC. Fibrolamelarni tip raka je redek in se pojavlja pri mlajših bolnikih. Ni povezan s poprejšnjo jetrno boleznijo ali zvišanimi vrednostmi AFP in ima boljšo prognozo. Hepatoblastom je najpogostejši tumor pri otrocih, pri odraslih je zelo redek. Holangiokarcinom, rak žolčnih izvodil, je redek, pogostejši pri bolnikih s primarnim sklerozantnim holangitisom.

Primarni in sekundarni (zasevki) tumorji rastejo zelo hitro in povzročajo splošne simptome, kot so zvišana telesna temperatura, predvsem v popoldanskem času, utrujenost, hujšanje, in lokalne simptome, npr. bolečino pod desnim rebrom, in simptome, ki so posledica oslabiljenega delovanja jeter, npr. simptomi portalne hipertenzije, edemi in zlatenica.

EPIDEMIOLOGIJA

HCC je eden najpogostejših rakov. Leta 2002 je bilo ugotovljenih 626.000 novih primerov HCC. Tega leta je zaradi HCC umrlo 598.000 bolnikov. Incidenca narašča na vsem svetu. Največja je v Podсахarski Afriki, med 58 in 104 primerov na 100.000 prebivalcev, nekoliko manjša je na Japonskem in v preostalih delih Azije (17,3 na 100.000), najmanjša pa v ZDA in Evropi (1,8–4 na 100.000 prebivalcev). V Sloveniji smo leta 2000 ugotovili 96 novih primerov HCC (71 pri moških in 25 pri ženskah), leta 2006 pa že 156 novih primerov HCC (104 pri moških in 52 pri ženskah).

V Aziji in Afriki zbolevalo moški 8-krat, v Evropi 2-krat pogosteje kot ženske. HCC je v Aziji najpogostejši med 30. in 50. letom starosti, v Evropi pa med 50. in 60., in to predvsem pri bolnikih z jetrno cirozo, nosilci okužbe s hepatitisom in pri bolnikih z nealkoholnim hepatitisom (1–3).

ETIOPATOGENEZA

HCC v 60–90 % primerov vznikne v cirotično spremenjenih jetrih. Najpogostejši vzrok jetrne ciroze so čezmerno uživanje alkohola, virusni hepatitis in, redkeje, presnovne jetrne bolezni, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen, tirozinemija, bolezen shranjevanja glikogena, *porphyria cutanea tarda*, pomanjkanje alfa-1-antitripsina (4, 5). Biliarna jeterna ciroza je redko vzrok za nastanek HCC (6). V krajih z veliko incidenco je najpomembnejši etiološki dejavnik okužba z virusi hepatitisa B in C (HBC, HCV), v Podсахarski Afriki morda še aflatoksini, ki izvirajo iz kontaminacije žitaric z glivo *Aspergillus flavus*; vpliv tega dejavnika je težko potrditi zaradi pogostega sovpadanja z okužbo z virusom hepatitisa B. S HCC so bolj ogroženi moški, starejši od 50 let, okuženih tako s HBV kot s HCV, ki dnevno zaužijejo več kot 80 g alkohola (7, 8).

Znano je, da so nekatere skupine nosilcev virusa hepatitisa B, denimo tisti z družinsko obremenjenostjo s HCC (9), bolj ogroženi s HCC, čeprav nimajo jetrne ciroze. Kar 30–50 % bolnikov s kroničnim virusnim hepatitisom B, ki zbolijo za HCC, nima ciroze. Načeloma velja, da HCC pri bolnikih z dednimi motnjami metabolizma ali avtoimunske jetrne bolezni nastane v cirotično spremenjenih jetrih, čeprav poročajo o nastanku HCC tudi pri bolnikih z NASH brez jetrne ciroze (10). Mehanizem nastanka HCC se razlikuje pri posameznih boleznih, vendar tako rekoč vedno nastane v cirotično spremenjenih jetrih.

Opisane so tri patohistološke zvrsti HCC: nodularna, masivna in difuzna (11). Nodularni HCC navadno nastopa v povezavi s cirozo v obliki dobro omejenih vozličev. Masivna zvrst HCC se najpogosteje pojavi v necirotičnih

jetrih v obliki večjega tumorja s satelitskimi lezijami v okolici ali brez njih. Za redkejši, difuzni tip HCC je značilna razrast v obliki številnih drobnih vozličev, posejanih po jetrih.

KLINIČNA SLIKA

Klinični znaki HCC so neznčilni. Bolniki lahko tožijo zaradi zvišane telesne temperature, predvsem v popoldanskem času, utrujenosti, neznčilnih bolečin v zgornjem delu trebuha, hujšanja in izgube teka. Na HCC moramo pomisliti, ko pri bolniku z jetrno cirozo ugotovimo nenadno poslabšanje jetrne funkcije (progresivna zlatenica, ascites), in če postopoma narašča serumska koncentracija aminotransferaz, alkalne fosfataze, bilirubina in alfafetoproteina (AFP).

Redkeje so prvi znaki HCC posledica krvavitve v tumor ali v prosto trebušno votlino. Paraneoplastični sindromi, npr. eritrocitoza, hiperkalcemija, hipoglikemija in hirsutizem, so redki.

HCC običajno odkrijemo po 50. letu starosti, pogostejše pri moških, vendar kar 40 % bolnikov ob diagnozi nima simptomov ali znakov bolezni. Najpomembnejši znaki bolezni so zlatenica, encefalopatija, hepatomegalija, ascites in splenomegalija. Najpomembnejši simptomi bolezni so bolečina pod desnim rebrom, hujšanje, inapetenca, zvišana temperatura in utrujenost.

DIAGNOSTIČNE METODE

Klinični pregled in anamneza sta najpomembnejši diagnostični metodi. O diagnostičnih postopkih se odločamo glede na splošno stanje bolnika, starost, jetrno funkcijo (klasifikacija po Child-Plough) in velikost tumorja v jetrih (klasifikacija po Okudi). Predvsem je pomembno ugotoviti, ali HCC spremlja kronična jetrna okvara. Običajne laboratorijske preiskave krvi lahko potrdijo jetrno okvaro, ne pa HCC.

Alfafetoprotein

Alfafetoprotein (AFP) je tumorski označevalec za HCC. Kar 80–100 % bolnikov s HCC ima zvišane serumske koncentracije AFP. Zvišane vrednosti AFP najdemo tudi pri bolnikih z akutnim in kroničnim hepatitisom, v nosečnosti in pri neseminomskih germinalnih tumorjih. Pri bolnikih s tumorjem, večjim od 2 cm, kjer je možnost neseminomskega germinalnega tumorja izključena, serumska koncentracija AFP, višja od 200 ng/ml, potrjuje HCC, zato dodatna diagnostika ni potrebna (12).

Slikovne preiskave

Nativna rentgenska slika trebuha je nespecifična in se ne uporablja v diagnostiki HCC. Pri posebno velikih HCC lahko na sliki v zgornjem abdomnu vidimo tumor s kalcinacijami.

Za HCC je značilna dobra arterijska ožiljenost (hipervaskularnost), ki izvira iz hepatične arterije, medtem ko ostali jetrni parenhim prejema večino krvi iz portalnega sistema (13). Slikovne preiskave, uporabne v prepoznavi HCC, so: trofazna računalniškotomografska (CT) preiskava jeter, s trofaznim kontrastnim sredstvom ojačeno magnetnoresonančno slikanje (MR) in s kontrastnim sredstvom ojačena ultrasonografija (9). HCC ima značilen vzorec privzema kontrastnega sredstva: intenzivno se lezija označi v arterijski fazi, sledi izplavljanje in hipointenzivnost v pozni venski fazi slikanja (9).

Pri bolnikih z ultrazvočno odkritimi jetrnimi tumorji so potrebne nadaljnje slikovne preiskave, njihova izbira pa je odvisna od velikosti jetrnih tumorjev. Tumorje, velike med enim in dvema centimetroma, je treba diagnostično ovrednotiti z dvema različnima slikovnima metodama (izmed treh že navedenih). Značilen vzorec privzema kontrastnega sredstva, viden z uporabo obeh izbranih metod, zadošča za postavitev diagnoze HCC. Če se z eno uporabljeno metodo ali z obema značilni vzorec ne prikaže, je potrebna biopsija. Pri tumorjih, ki so večji od dveh centimetrov, zadošča za postavitev diagnoze HCC že značilni izvid ene izmed navedenih slikovnih metod, seveda če je koncentracija AFP višja od 200 ng/ml.

Biopsija

Perkutana igelna biopsija je potrebna pri vseh jetrnih tumorjih, kjer postavitve diagnoze HCC ni mogoča z uporabo kombinacije slikovnih in serumskih preiskav. Igelna biopsija je zaradi težavnega vzorčenja nezanesljiva zlasti pri diagnostiki drobnih lezij, velikih med enim in dvema centimetroma (9). Pri bolnikih z nediagnostičnim izvidom biopsije je treba skrbno spremljati morebitno rast tumorja: če se veča, je potrebna uporaba dodatnih slikovnih metod ali ponovna biopsija. Diagnostični pomen ima samo potrditev malignega tumorja. Biopsija je v 30–40 % primerov lažno negativna. Negativni izvid velikokrat pomeni ponavljanje preiskave ali celo kirurško biopsijo. Zapleti jetrne biopsije, sicer vsi redki (0,06–0,32 %), so: krvavitev, biliarni peritonitis, vbod v votle organe, pnevmotoraks in zasevki na mestu biopsije. Smrt kot posledica jetrne biopsije je še redkejša, v 0,009–0,120 % biopsij (14).

Druge preiskave

Za druge diagnostične preiskave, kot so nuklearno-medicinske in angiografija, se pri HCC le redko odločimo. Scintigrafija z galijem je lahko pomembna, ko v cirotično spremenjenih jetrih z drugimi preiskavami ne moremo ugotoviti, ali gre za regeneracijski nodus ali HCC (regeneracijski nodusi ne kopičijo galija). Scintigrafija z žveplovim koloidom, hepatobiliarna scintigrafija in pozitronska emisijska tomografija z aplikacijo fluorodeoksiglukoze (FDG PET) se le redko uporabljajo. Kljub temu, da je HCC angiografsko hipervaskularizirana tvorba z neovaskularizacijo in arteriovenskimi šanti, ki izpodriva ostali jetrni parenhim z normalno žilno risbo, se angiografija jeter v diagnostiki HCC ne uporablja.

Klinična in patološka zamejitev

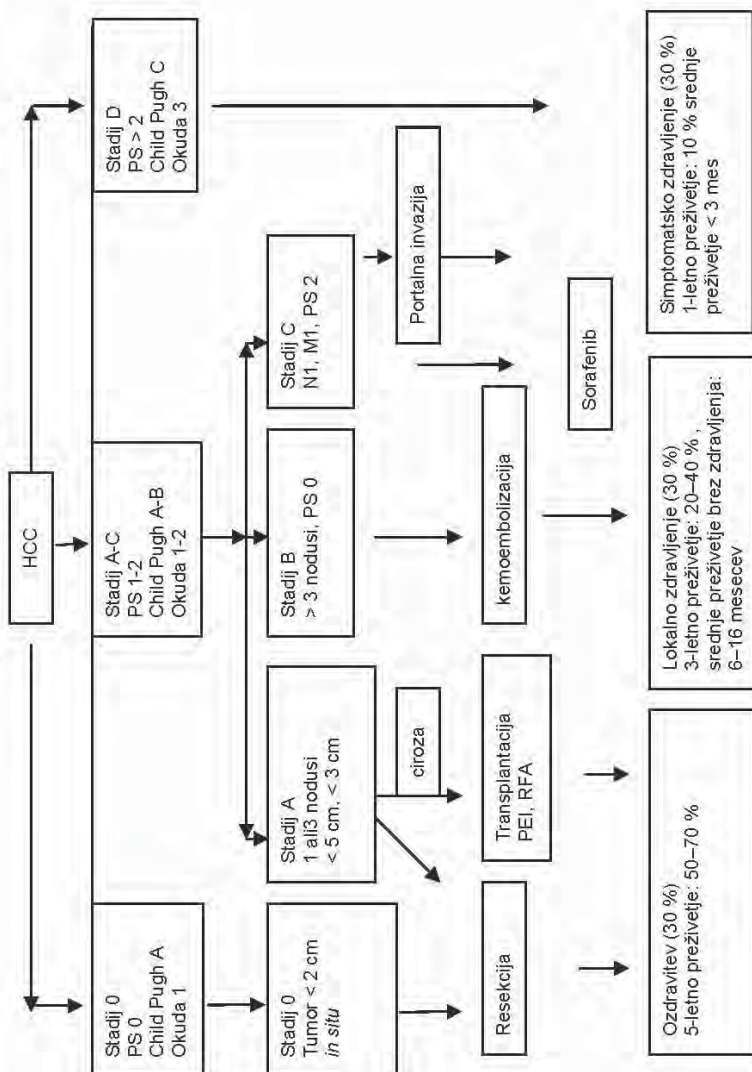
Zamejitev bolezni je pomembna za načrtovanje diagnostičnih postopkov, zdravljenja, pa tudi za prognozo, ki za razliko od bolnikov z drugimi raki, ni odvisna samo od tumorskega stadija, temveč tudi od stopnje jetrne ciroze, splošnega telesnega stanja in od možnosti za zdravljenje.

Določanje stopnje bolezni omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in je v pomoč pri načrtovanju zdravljenja. Pri HCC so najpomembnejši prognozični dejavniki: tumor sam (njegova razširjenost, agresivnost in hitrost rasti), bolnikovo splošno zdravstveno stanje, stopnja jetrne okvare in poprejšnje zdravljenje zaradi HCC. Številne klasifikacije HCC temeljijo na enem ali kombinacijah naštetih dejavnikov. Klasifikacija TNM opredeljuje le lastnosti tumorja (15), Child-Pughov točkovni sistem vrednoti stopnjo jetrne okvare. Nekateri sistemi, npr. Okudov, vključujejo tako vidike delovanja jeter kot tudi lastnosti tumorja. Klasifikacija *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) obsega sistem Okuda za opredelitev tumorja, shemo Child-Pough in bolnikovo splošno stanje (16) in tako razvršča bolnike za začetno zdravljenje (slika 1).

ZDRAVLJENJE

Na pristop k zdravljenju bolnikov s HCC vplivajo številni dejavniki, kot so jetrna okvara, temeljna bolezen jeter, njena etiologija, pa tudi tumor sam in njegovo dosedanje zdravljenje. Zato obravnava bolnikov s HCC terja koordinirano sodelovanje hepatologov, radiologov, intervencijskih radiologov, kirurgov, patologov in onkologov.

Slika 1. Barcelonska opredelitev zamejitve bolezni BCL – Barcelona Clinic Liver Cancer staging system – in strategija zdravljenja



HCC – jetnodelčni rak; PEI – alkoholna sklerozacija; PS – stanje telesne zmogljivosti po WHO; RFA – radiofrekvenčna ablacija

Kirurško zdravljenje

Resekcija jeter je zdravljenje z namenom ozdravitve, namenjeno bolnikom z zgodnjim HCC, katerih splošno stanje dopušča tovrstni poseg. Delna hepatektomija pri izbranih bolnikih je poseg z majhno morbiditeto in mortaliteto (okoli 5 % (17)). Rezultati velikih retrospektivnih raziskav kažejo pri bolnikih po resekciji jeter zaradi HCC več kot 50-odstotno 5-letno preživetje (17). Izbrana skupina bolnikov z ohranjenim delovanjem jeter in zgodnjim HCC dosega celo 70-odstotno 5-letno preživetje (17). Žal pa ugotavljamo, da se bolezen po 5 letih ponovi pri več kot 70 % bolnikov (9). Operacijsko zdravljenje je možno pri bolnikih brez portalne hipertenzije in z ohranjeno jetrno funkcijo. Zunajjetrne metastaze so kontraindikacija za resekcijo.

Presaditev jeter

Presaditev jeter je potencialno ozdravitveno zdravljenje, ki pri bolnikih z zgodnjim HCC omogoča odstranitev tako zaznavnih kot tudi drobnih, neznanih lezij in omogoča hkratno zdravljenje jetrne ciroze. Omejitev zdravljenja s presaditvijo jeter na bolnike s HCC, ki imajo en sam tumor velik do 5 cm, ali tri tumorje, velike do 3 cm (t.i. milansko merilo), je v raziskavi Mazzaferri in sodelavcev prinesla 92-odstotno celokupno in 85-odstotno preživetje brez ponovitve bolezni (18). Milansko merilo določa skupino bolnikov s HCC, ki imajo po presaditvi jeter podobno prognozo, kot jo imajo bolniki, pri katerih je indikacija za presaditev napredovala jetrna ciroza. Zato je merilo postalo široko sprejeto tudi za zdravljenje bolnikov s HCC z jetrno presaditvijo. Raziskave, ali bi bilo mogoče merilo za presaditev jeter razširiti na en tumor, velik do 6,5 cm, ali tri tumorje, manjše od 4,5 cm, ki skupaj merijo manj kot 8 cm (t.i. merilo UCSF), so dale zelo različne rezultate 5-letnega preživetja (med 38 in 93 %).

Lokalno zdravljenje

Lokalno zdravljenja HCC ima za cilj povzročiti selektivno nekrozo tumorja. Osnovna pristopa k takemu zdravljenju sta ablacija in embolizacija. Lokalno zdravljenje je namenjeno bolnikom, pri katerih resekcija ali transplantacija nista mogoči.

Najpogostejše uporabljani metodi sta perkutana alkoholna sklerozacija (PEI) in radiofrekvenčna ablacija (RFA). Bolniki, ki so primerni za ablacijo, so le tisti, pri katerih je mogoče z zdravljenjem zajeti vso bolezen. Zapleti PEI in RFA so redki; v prospektivni primerjavi obeh metod so opisali en resen zaplet pri 4,8 % posegov.

Zdravljenje z ablacijo je najbolj učinkovito pri majhnih tumorjih. Ablacijsko zdravljenje je primerno za tumorje, ki so veliki 3 cm ali manj, za lezije med 3 in 5 cm pa je potrebna kombinacija ablacije in embolizacije. Perkutana ablacija je zelo dobra izbira pri bolnikih z majhnimi tumorji, pri katerih kirurško zdravljenje ni umestno.

Pri retrospektivni analizi podatkov 40 bolnikov s HCC in cirozo Child-Pugh A ali B, ki so bili med čakanjem na presaditev jeter zdravljeni s PEI, RFA ali kombinacijo obeh pristopov, so pokazali popolno ali delno nekrozo tumorjev pri 46,7 % in 53,3 % bolnikov, zdravljenih z RFA, in 23,1 % in 46,1 % pri tistih, ki so bili zdravljeni s PEI (pri čemer 30,8 % tumorjev po PEI ni kazalo nobenih znakov nekroze). Nekroza je bila pomembno večja pri tumorjih, manjših od treh centimetrov (53,1 % proti 14,3 %) (19). V prospektivnih raziskavah so ugotovili, da z RFA dosežemo več popolnih odzivov kot s PEI in da ni pomembnih razlik v preživetju in preživetju brez znamenj bolezni, če obe lokalni metodi primerjamo z operacijskim zdravljenjem (20).

Embolizacija in kemoembolizacija

Arterijska embolizacija (kemoembolizacija, embolizacija, radioembolizacija) pri zdravljenju HCC temelji na selektivnem vbrizganju delcev v arterijo, ki oskrbuje zdravljeni tumor. HCC je hipervaskularni tumor z arterijsko prekrvritvijo, medtem ko večina krvi v jetrni parenhim priteče iz portalnega sistema, kar omogoča selektivno aplikacijo embolizacijskega sredstva. Pred postopkom je treba ovrednotiti anatomijo arterij, da ne bi embolizirali netačnih mest in organov.

Obe vrsti embolizacije, transarterijska embolizacija (TAE) in transarterijska kemoembolizacija (TACE), povzročita nekrozo tumorja s pomočjo drobnih želatinastih delcev, delcev polivinilnega alkohola ali poliakrilamidnih mikrosfer, ki se zagostijo v arterijskem obtoku tumorja. Primerjava med TACE, TAE in simptomatskim zdravljenjem je pokazala, da je preživetje bolnikov, zdravljenih z embolizacijo pomebno boljše (82-odstotno enoletno in 63-odstotno dvoletno preživetje pri TACE, 75- oz. 50-odstotno pri TAE in 63- oz. 27-odstotno pri simptomatskem zdravljenju) (21). Napredovala ciroza (Child-Pugh C), obstrukcija portalne vene in hiperbilirubinemija so neodvisni napovedni dejavniki slabe prognoze. Uporaba TAE/TACE pri biliarni obstrukciji zveča nevarnost nastanka jetrne nekroze in abscesov. Podobno se zveča možnost za nastanek abscesov po TACE tudi bolnikom, ki so jim poprej napravili biliarnoenterično obvodno operacijo. Zapleti TAE in TACE so tromboza portalne vene, holecistitis, zavora kostnega mozga in drugi toksični učinki. Postembolizacijski sindrom, ki obsega zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu in ileus, je pogost neželeni pojav pri tovrstnem zdravljenju. S TAE in TACE povezano smrtnost ocenjujejo na manj kot 5 %.

Kombinacija lokalnih zdravljenj

Bolniki s tumorji, velikimi od 3–5 cm, so kandidati za zdravljenje s kombinacijo ablacije in embolizacije. Poprejšnja embolizacija žil v tumorju naj bi zvečala učinkovitost RFA, ker zmanjša krvni tok in izplavljanje toplote iz tumorskega tkiva. Primerjava kirurškega zdravljenja in kombinacije RFA s TAE je pokazala 97-, 77- in 56-odstotno preživetje po 1, 3 in 5 letih pri kombiniranem in 81-, 70- in 58-odstotno preživetje pri kirurškem zdravljenju (22).

Sistemsko zdravljenje

Večina bolnikov s HCC ima ob diagnozi napredovalo obliko bolezni. Klinične raziskave so pokazale, da je zdravljenje s sistemsko kemoterapijo neučinkovito.

Dve klinični raziskavi III. faze in ena klinična raziskava II. faze so vrednotile vlogo sorafeniba, oralnega multikinaznega inhibitorja, ki zavira tako proliferacijo tumorskih celic kot tudi angiogenezo, pri zdravljenju HCC.

V klinično raziskavo III. faze, imenovano *Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma* (SHARP), sta bila vključena 602 bolnika z napredovalim HCC. Pri 70 % so ugotovili vraščanje tumorja v žile ali oddaljene metastaze, hkrati pa je imelo več kot 95 % bolnikov v raziskavi ohranjeno funkcijo jeter (Child-Pugh A) in dobro splošno stanje (ECOG 0 ali 1). Najpogostejši osnovni vzroki jetrne ciroze so bili hepatitis C, alkoholni in hepatitis B (29, 26 in 19 %). Srednje preživetje je bilo v skupini, ki je prejemale sorafenib, pomembno daljše (10,7 proti 7,9 meseca). V azijsko-pacifiško raziskavo III. faze so vključili 226 bolnikov; 97 % od njih je imelo ohranjeno jetrno funkcijo (Child-Pugh A). Pri 70 % vključenih bolnikov je bil vzrok jetrne ciroze okužba s hepatitisom B. Bolniki so imeli več simptomov in bolj napredovalo bolezen kot v raziskavi SHARP, srednje preživetje pa je bilo 6,5 meseca v poskusni in 4,2 meseca v kontrolni skupini.

Bolniki so sorafenib dobro prenašali, med neželenimi učinki so bili najpogostejši driska, izguba telesne teže in reakcija roka-noga (23, 24).

Sorafenib je priporočeno zdravilo za bolnike z jetrno funkcijo, ocenjeno kot Child-Pugh A ali B, in neresektabilno boleznijo, ki ni primerna za zdravljenje s presaditvijo, lahko tudi metastatsko. Podatki o odmerjanju in toksičnosti sorafeniba pri bolnikih s slabšim delovanjem jeter (Child-Pugh B) so nezadostni. Svetujejo tudi pazljivost pri morebitni uporabi sorafeniba pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi bilirubina v serumu.

Sledenje

Po zdravljenju priporočajo kontrolne slikovne preglede na 3–6 mesecev, dve leti, nato enkrat letno. Vrednosti AFP, če so bile na začetku zvišane, je treba meriti na tri mesece prvi dve leti, nato pa na pol leta.

Presejanje

Kitajska randomizirana raziskava, v katero so vključili 18.816 bolnikov, okuženih z virusom hepatitisa B, je pokazala, da bi bilo presejanje za HCC lahko dragoceno med huje ogroženimi osebami. Določanje serumskega alfafeto-proteina (AFP) in ultrazvočni pregled, oboje na pol leta, sta namreč zmanjšala umrljivost za HCC za 37 %, čeprav je bil načrtovani program presejanja v celoti izpeljan pri manj kot 60 % bolnikov (25). Določanje AFP in ultrazvočna preiskava jeter sta najpogostejši diagnostični metodi pri presejanju za HCC (26). Presejalna raziskava, v katero je bila vključena velika skupina bolnikov, okuženih z virusom hepatitisa B ali kroničnim hepatitisom na Kitajskem, je dala naslednje rezultate za ultrazvočno preiskavo (brez hkratnega določanja AFP): prepoznava bolezni v 84 %, lažno pozitivni izvid preiskave v 2,9 %, pozitivna napovedna vrednost v 6,6 %; za določanje AFP (brez ultrazvočne preiskave) so bili rezultati 69 %, 5 % in 3,3 %, za kombinacijo obeh preiskavnih metod pa 92 %, 7,5 % in 3,0 % (27). Ti rezultati jasno dokazujejo prednost ultrazvočne preiskave pred določanjem serumskega AFP, hkrati pa potrjujejo vrednost kombinacije obeh diagnostičnih metod pri presejanju za HCC.

LITERATURA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-50.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 2009.
4. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74 (9): 2442-8.
5. DiBisceglie AM, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28 (4): 1161-5.
6. Farinati F, Floreani A, De Maria N, et al.: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21 (3): 315-6.
7. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85 (10): 2132-7.

8. Yuan JM, Govindarajan S, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Prospective evaluation of infection with hepatitis C virus in relation to hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *J Infect Dis* 2000; 182 (5): 1300-3.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42: 1208-36.
10. Ichikawa T, Yanagi K, Motoyoshi Y, Hamasaki K, Nakao K, Toriyama K, et al. Two cases of non-alcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1761-6.
11. Clavien PA, Fong Y, Lysterly HK, Morse MA, Venook AP, et al, editors. Malignant liver tumors: Current and emerging therapies. 2nd ed. Jones and Barlett; 2003: 52.
12. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without reoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001; 234: 206-9.
13. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969-77.
14. Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: Review of methodology and complications. *Dig Dis* 1995; 13 (5): 267-74.
15. Liver (including intrahepatic bile ducts), In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 97-101.
16. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transpl* 2004; 10: 115-20.
17. Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96: 81-7.
18. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1001-7.
19. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 1117-26.
20. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
21. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
22. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, et al. Transcatheter arterial embolization with only particleds for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 862-9.
23. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
24. Cheng A, Kang YK, Chen CL, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl). Abstract 4509.
25. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
26. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752-63.
27. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6: 108-10.

OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

Marjetka Uršič-Vrščaj

UVOD

Povezava med rakom materničnega vratu in spolno aktivnostjo je znana več kot 150 let. Rak materničnega vratu je, tako kot spolno prenosljive okužbe, pogostejši pri ženskah s številnimi spolnimi partnerji in pri ženskah, katerih spolni partnerji imajo spolne odnose s številnimi drugimi ženskami. Raka materničnega vratu ni pri ženskah, ki niso nikoli imele spolnih odnosov. Prvi je to trditev leta 1942 zapisal italijanski zdravnik dr. Domenik Rigoni-Stern, ki je napravil je epidemiološko analizo podatkov o bolnicah, ki so zaradi raka materničnega vratu umrle v Veroni v letih med 1760 do 1839. Ugotovil je, da so zaradi raka materničnega vratu pogostejše zbolevale ženske, ki so bile poročene, vdove ali so bile prostitutke. Redko se je rak materničnega vratu pojavil pri ženskah, ki še nikoli niso imele spolnih odnosov, in pri nunah. Domneval je, da je nastanek raka materničnega vratu povezan s spolnimi odnosi (1). Kljub razvoju bakterijologije v drugi polovici 19. stoletja in raziskavam, usmerjenim v iskanje povzročitelja spolno prenosljivih bolezni, ki bi povzročal tudi raka materničnega vratu, pomembnejših izsledkov dolgo ni bilo. Po 60. letu prejšnjega stoletja so postali virusi osrednje raziskovalno področje, najprej virus herpes simplex tip 2, nato – v zgodnjih 70. letih – tudi humani papilomski virusi (HPV) (1).

Čeprav so HPV ključni dejavnik pri nastanku raka materničnega vratu, pa vpliv nekaterih ostalih spolno prenosljivih bolezni kot sodejavnikov ni povsem razjasnjen, ker so subklinične spolno prenosljive okužbe pogoste (to lahko povzroči napake v presoji, predvsem podcenjenost), ker se mnoge pojavljajo hkrati, ker je latentne doba med okužbo in boleznijo lahko različno dolga (to moti ugotavljanje vzročne povezave) (2).

VIRSNE OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

Humani papilomski virusi

Raziskave v zadnjih 35 letih so ugotovile, da so hudo ogrožajoči HPV ključni, pa čeprav nezadostni dejavnik za nastanek raka materničnega vratu. Ali povedano drugače: brez okužbe s hudo ogrožajočimi HPV se rak materničnega vratu ne razvije. Rak materničnega vratu je v svetovnem merilu še

vedno drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zaradi njega vsako leto na svetu zbolijo približno 500.000 žensk, polovica jih umre (1). Okužbe s HPV so najpogostejše spolno prenesene okužbe.

HPV uvrščamo v družino papilomaviride. Papilomavirusi so povzročitelji okužb pri različnih živalskih vrstah in so specifični za določeno vrsto. Papilomaviruse, ki okužijo človeka, imenujemo humane papilomske viruse ali na kratko HPV. Znanih je več kot 100 genotipov HPV, več kot 40 jih lahko okuži epitelijske in mukozne površine anogenitalnega predela. Glede na sposobnost karcinogeneze jih razvrščamo v dve osnovni skupini: malo ogrožajoče genotipe HPV (npr. HPV 6 in HPV 11) in hudo ogrožajoče genotipe HPV (npr. HPV 16 in HPV 18) (3, 4). HPV 6 in HPV 11 povzročata več kot 90 % primerov genitalnih bradavic ali kondilomov pa tudi nastanek manj ogrožajočih sprememb materničnega vratu, zunanjšega spolovila in nekaterih ostalih benignih bolezni. Hudo ogrožajoči HPV povzročajo nastanek hudo ogrožajočih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu pa tudi nastanek nekaterih ostalih genitalnih in negenitalnih rakov. V celoti HPV povzročijo 5,2 % vseh rakov pri človeku (5). Najpogostejši povzročitelji raka materničnega vratu so: HPV 16, HPV 18, HPV 31 in HPV 45. Okužba s HPV je pri večini okuženih prehodna in ne povzroča znamenj bolezni: 70 % okužb s HPV izzveni že po enem letu, 90 % po dveh letih. Pri ostalih okuženih s HPV, pri katerih do izzvenjenja okužbe ne pride, se razvije t.i. perzistentna okužba. Perzistentna okužba s hudo ogrožajočimi HPV lahko prek blagih, zmernih in hudih predrakavih sprememb materničnega vratu, ki jih ne odkrijemo in ne zdravimo, po 12 do 15 letih lahko privede do nastanka raka materničnega vratu. Zakaj pri nekaterih okužbe s HPV izzvenijo, zakaj se pri drugih razvije perzistentna okužba in pri tretjih že po 2, 3 letih nastanejo hujše predrakave spremembe materničnega vratu, ne vemo zanesljivo. Domnevajo, da je za razvoj perzistentne okužbe s hudo ogrožajočimi HPV in nadaljnje napredovanje predrakavih sprememb ključnega pomena delovanje nekaterih sodejavnikov. Najpomembnejše sodejavnike, povezane z nastankom perzistentne okužbe s hudo ogrožajočimi HPV, razdelimo v tri skupine:

- a) Dejavniki, povezani s HPV, so: vrsta genotipa HPV, podtipske različice določenega genotipa HPV, breme okužbe (*viral load*), sočasna okuženost z ostalimi genotipi hudo ogrožajočih HPV.
- b) Dejavniki, povezani z zunanjim okoljem, ali zunanji sodejavniki so: eksogeni hormoni (uporaba peroralnih kontraceptivov pet let in več), pomanjkanje nekaterih vitaminov, kajenje, večje število porodov (pet ali več) in sočasna okužba z nekaterimi povzročitelji spolno prenosljivih okužb, kot sta herpes simpleks tip 2 in okužba s klamidijo trahomatis.

- c) Notranji dejavniki so: endogeni hormoni, genetski dejavniki in ostali dejavniki, ki vplivajo na imunski odziv organizma (6).

α -herpesvirusi

Herpes simpleks virus tipa 2 (HSV-2) je najpogostejši povzročitelj genitalnega herpesa. Pred odkritjem HPV v zgodnjih 70. letih prejšnjega stoletja so domnevali, da je HSV-2 najverjetnejši povzročitelj raka materničnega vratu. Pred odkritjem hudo ogrožajočih HPV so ga številne raziskave obravnavale kot takega. Pri bolnicah z rakom materničnega vratu res pogosto odkrijemo protitelesa proti HSV-2, vendar izsledki raziskav o HSV-2 niso bili enotni. Zato so iskali – in v HPV – našli drugega virusnega povzročitelja. Medsebojni vpliv HSV in HPV 16/18 na nastanek raka materničnega vratu je dejansko možen, in to prek skupnega delovanja na gene, ki nadzorujejo delitev celice (npr. p53). Zaradi okvarjenih genov, ki nadzorujejo delitev celice in ob večji napaki povzročijo njeno smrt, se napake v genskem zapisu celice verjetno kopičijo in v določenem trenutku povzročijo nenadzorovano delitev celice ter s tem nastanek raka. Druga možna razlaga skupnega delovanja je, da okužba s HSV povzroči razjede, ki olajšajo vdor HPV do bazalnih celic materničnega vratu. Poleg tega HSV morda zavira celični imunski odziv, omogoča hitrejše razmnoževanje HPV in njegovo vgraditev v celični genom (5).

β -herpesvirusi

V skupino β -herpesvirusov prištevamo citomegalovirus, humani herpesvirus-6 in humani herpesvirus-7. β -herpesvirusi so razširjeni po vsem svetu, ne glede na socialno ali ekonomsko stanje človeka. Humani herpesvirus-6 je bil odkrit leta 1986 in povzroča rozeolo pri otrocih. Domnevno bi lahko bil tudi povzročitelj multiple skleroze. Humani herpesvirus-7 prav tako povzroča rozeolo pri otrocih, vendar v blažji obliki. Čeprav so citomegalovirus, humani herpesvirus-6 in humani herpesvirus-7 tudi na materničnem vratu, pa zanesljivih podatkov, da bi sodelovali pri karcinogenezi raka materničnega vratu, ni.

γ -herpesvirusi

Humani herpesvirus-8 ali herpesvirus povezan z nastankom Kaposijevega sarkoma je bil prvič opisan leta 1994. Čeprav so ga kot domnevnega povzročitelja povezovali s številnimi raki, pa pri nastanku predrakavih sprememb in raka materničnega vratu najverjetneje nima pomembnejšega vpliva.

Virus Epstein-Barr

Virus Epstein-Barr je bil prvi virus, ki so ga odkrili v malignem tkivu oseb z Burkittovim limfomom. S tem virusom naj bi bilo okuženih več kot 90 % svetovnega prebivalstva. Največkrat ne povzroča simptomov in okuženi ostanejo nosilci virusa vse življenje. V posebnih okoliščinah pa virus Epstein-Barr povzroči nastanek številnih bolezni, med malignomi predvsem Hodgkinov limfom, Burkittov limfom in – pri ljudeh z okvarjenim imunskim sistemom – limfome, morda pa tudi raka žrela in želodca. Čeprav so delovanje tega virusa povezovali tudi z rakom materničnega vratu, pa doslej povezava ni bila serološko potrjena, in čeprav se ti virusi morda tudi prenašajo s spolnimi odnosi, zaenkrat še ni prepričljivih podatkov, da bi sodelovali v karcinogenezi raka materničnega vratu, bodisi samostojno ali v povezavi s HPV. Možen način delovanja naj bi bil supresija lokalnega imunskega odziva na materničnem vratu žensk, okuženih s HPV.

Virus humane imunske pomanjkljivosti

Nedvomno so okužbe s HPV in cervikointraepitelijske spremembe (CIN) pogoste pri osebah, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). V metaanalizi 5 raziskav je bilo ugotovljeno, da je grožnja sprememb CIN pri ženskah s HIV kar 4-krat večja (7). Morda zato, ker HIV slabi lokalno odpornost in omogoči nastanek perzistentne okužbe s HPV, morda pa zato, ker HIV večja karcinogenetsko delovanje HPV, predvsem prek E6 in E7. Ker se obe možnosti ne izključujeta, je celo zelo verjetno, da sta oba mehanizma aktivna hkrati. Z ginekološkega vidika je okužba s HIV zelo pomembna, saj zahteva posebno intenzivno odkrivanje morebitnih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. In obratno, pri hitro napredujočih CIN je vedno treba izključiti morebitno okužbo s HIV.

BAKTERIJSKE OKUŽBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

Klamidija trahomatis

Okužba s klamidijo trahomatis je v razvitem svetu najpogostejša spolno prenosljiva bakterijska okužba, ki povzroča genitalne bolezni in bolezni oči. Okuženih naj bi bilo 3–5 % mladih, v nekaterih skupinah tudi do 10 %. Okužba s klamidijo je pogostejša pri mlajših od 25 let, pri pogostem menjavanju spolnih partnerjev v krajšem časovnem obdobju, pri osebah, ki ne uporabljajo kondomov, ob uporabi peroralnih kontraceptivov in pri ženskah po umetnih splavih. Prvi izsledki raziskav o povezavi med okužbo s klami-

dijo trahomatis in rakom so bili objavljeni že pred skoraj 30 leti. Ključna pomanjkljivost takratnih raziskav je bila umanjkanje podatkov glede HPV in majhno število vključenih primerov (8). Serološke raziskave so kazale, da je morda okužba s klamidijo neodvisni dejavnik za nastanek raka materničnega vratu (9). Koskela in sodelavci so ugotovili, da protitelesa proti klamidiji, dokazana v serumu žensk, samostojno kažejo na zvečano nevarnost nastanka skvamoznega raka materničnega vratu (OR 2,2; 95 % CI 1,3–3,5). Ugotovili so tudi, da protitelesa proti klamidiji v serumu ne kažejo na zvečano nevarnost za nastanek adenokarcinoma materničnega vratu, da je višja raven protiteles povezana z metastatsko boleznijo in da se nevarnost s časom veča. Izsledki so presenetljivi, saj so prav žlezne celice endocerviksa ciljne celice pri okužbi s klamidijo. Ali so metaplastične celice tudi dojemljive za okužbo s klamidijo, ostaja odprto vprašanje, prav tako pa tudi, kako klamidije olajšajo okužbo s hudo ogrožajočimi HPV (10). Antilla s sodelavci je objavil podatke primerjalne raziskave, v katero je bilo vključenih 530.000 žensk iz Finske, Norveške in Švedske. Ugotovitve kažejo, da je eden od serotipov klamidije (serotip G) povezan z največjo ogroženostjo s skvamoznim rakom materničnega vratu (OR 2,7; 95 % CI 1,6–27,0). Druga dva serotipa – I in D – sta povezana z manjšo grožnjo raka. Zanimiva je bila tudi ugotovitev, da se grožnja raka značilno zveča, če je v okužbi hkrati več serotipov (11). Znani so tudi izsledki raziskav *in vitro*, namreč da genetske okvare in neoplastične spremembe povzročajo dušikov oksid in umanjkanje regulatornih mehanizmov, ki povzročajo smrt celic ali apoptozo – domnevno zaradi blokade mitohondrijskega citokroma c (12).

Povezava med okužbo s klamidijo trahomatis in HSV 2 v preteklosti ter rakom materničnega vratu je bila potrjena z izsledki obsežne multicentrične raziskave Mednarodnega inštituta za raziskavo raka (IARC), ki je bila objavljena leta 2004 (13). Ugotovila je, da je nevarnost raka materničnega vratu kar dvakrat večja, če so navzoča protitelesa proti klamidiji trahomatis (OR 2,1; 95 % CI 1,1–4,9) ali protitelesa proti HSV 2 (OR 2,19; 95 % CI 1,41–3,40). Okužba s klamidijo morda povzroči nastanek mikroabrazij sluznice materničnega vratu in olajša vdor HPV v bazalne celice materničnega vratu. Menijo, da kronična okužba s klamidijo pospeši nastanek perzistentne okužbe s HPV, ki nastane zaradi delovanja prostih radikalov in zmanjšane lokalne imunosti. Kronična okužba s klamidijo zveča humoralni imunski odziv (celice T tip 2) in zavira celični imunski odziv (celice T tip 1). Prav T-celice tipa 1 so ključnega pomena pri lokalnem imunskem odzivu na okužbo s HPV (14, 15).

DRUGI POVZROČITELJI OKUŽB

Drugi povzročitelji okužb v nožnici so *Ureaplasma urealiticum*, *Streptococcus agalactiae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae* idr.

Kakšna je zveza okužb nožnice s temi mikroorganizmi in rakom materničnega vratu, še ni enotnih ugotovitev. Morda pospešujejo okužbo s HPV, ni pa ni tehtnejših odgovorov na vprašanje, kakšna je njihova vloga pri nastanku perzistentnosti okužbe s HPV.

ZAKLJUČEK

Po desetletjih iskanja povzročitelja raka materničnega vratu je bilo s številnimi eksperimentalnimi, epidemiološkimi in kliničnimi raziskavi potrjeno, da je ključni dejavnik za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu prav okužba s hudo ogrožajočimi HPV. Pričakujemo, da bo novo cepljenje proti HPV in še naprej dobro organizirano ter izvedeno presejanje za raka materničnega vratu zmanjšalo število bolnic z rakom materničnega vratu na najmanjše možno število.

Številni anamnestični in vsakodnevni klinični podatki kažejo, da so vaginalne okužbe pri ženskah s predrakavimi spremembami ali rakom materničnega vratu pogoste. Način spolnega življenja, zgodnji spolni odnosi, številni spolni partnerji, nezaščiteni spolni odnosi pogojujejo širjenje ostalih spolno prenosljivih bolezni in so hkrati dejavniki tveganja za okužbo s HPV. Doslej je bilo ugotovljeno, da sta najverjetneje le bakterijska okužba s klamidijo trahomatis in virusna okužba s HSV 2 tista, ki sta statistično značilno povezana z okužbo s HPV in neoplastičnimi spremembami materničnega vratu.

Čeprav uporaba kondoma ne more v celoti preprečiti prenosa okužbe s HPV, pa je redna in pravilna uporaba kondoma zelo pomembna ne le zaradi zmanjševanja okužb z ostalimi spolno prenosljivimi okužbami, pač pa tudi zaradi zmanjševanja nekaterih spolno prenosljivih organizmov, ki lahko pospešijo okužitev s HPV, razvoj perzistentnosti okužbe s HPV in celo zvečajo njihovo sposobnost karcinogenetskega delovanja.

PRIPOROČENA DELA

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009; 384: 260-265.
2. Al-Daraji WJ, Smith JHF. Infection and cervical Neoplasia: Facts and Fiction. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 48-64.

3. Bosch FX, Lorinz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
4. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24: Suppl 3: S11-25.
5. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic Oncology* 2007; S2-S5.
6. Simonetti AC, de Lima melo JH, de Souza PRE, Brineska D, de Lima Filho JL. Immunological host profile for HPV and Chlamidia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes and Infection* 2009; 11: 435-442.
7. Smith JR, Kitchen VS, Botsherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalenvce of cervical neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 149-153.
8. Kalimo K, terho P., Honkonen E, Gronroos M, Halonen P. Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus IgA antibodies in cervical secretions of patients with cervical atypia. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 114: 1130-1134.
9. Bjorge T, Gunbjorud AB, Haugen OA, Skare GB, trope C, Thoresen SO. Mass screening for cervical cancer in Norwax: evaluation of the pilot project, *Cancer causes Control* 1995; 6: 477-484.
10. Koskela P, Antilla T, Bjorge T, Brunscig A, Dillner J, Hakama M. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85: 35-39.
11. Antilla T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikahelmo I et al. Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001; 285: 47-51.
12. Gravitt PE, Castle PE. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001; 285: 1703-1704.
13. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J. et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111 (3): 431-439.
14. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 16.
15. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers* 2007; 233: 213-227.

OKUŽBE IN RAK ZADNJIKA

Pavle Košorok

ANATOMSKE ZNAČILNOSTI ANALNEGA PREDELA

Analni predel, čeprav majhen, je kompleksna struktura zaradi razlik v histoloških značilnostih, anatomskih karakteristikah in specifične limfne drenaže. Poročila o malignomih tega predela uporabljajo različne terminologije, da definirajo lokacijo malignoma. Za preseganje te nejasnosti sta Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) in Združeni ameriški odbor za raka (*American Joint Committee on Cancer* – AJCC) določila splošno sprejemljivo opisno terminologijo za histološko oceno intestinalnih neoplazem analnega predela (1, 2). V skladu s to terminologijo je analni kanal opredeljen kot končni del debelega črevesa, ki se začne na zgornji površini anorektalnega obroča in prehaja skozi medenično dno na anus. Spodnji del sega od zobate črte navzdol do meje anusa. Pri tem opisu gre dejansko za kirurški analni kanal. Perianalna koža (analni rob) je opredeljena s pojavom kožnih adneksov (dlak).

Takšna definicija je novejša. Veliko opisov v literaturi pa uporablja zobato črto kot razmejevalnik med analnim kanalom nad njo in analnim robom pod njo (3–7).

Področje nad zobato črto do anorektalnega obroča (prvih 6–10 mm), imenovano tudi »prehodna cona« (*transitional zone*), se limfno drenira v zgornje rektalne bezgavke in naprej v bezgavke spodnjega mezenteričnega področja. Nekoliko se to področje lahko drenira še vzdolž srednjih in spodnjih rektalnih žil prek ishioanalne kotanje do notranjih iliakalnih bezgavk. Limfatična drenaža iz analnega kanala pod zobato črto poteka v ingvinalne bezgavke. Del sekundarne drenaže lahko poteka tudi po spodnjih rektalnih limfnih žilah do ishioanalnih bezgavk. Perianalna koža pa se v celoti limfno drenira v dimeljske bezgavke.

SKVAMOZNOCELIČNI KARCINOM

V skladu s terminologijo WHO in AJCC (1, 2) se izraz skvamoznocelični karcinom uporablja namesto epidermoidnega karcinoma.

Po definiciji WHO se analni kanal razteza od anorektalnega obroča do analnega roba. Kar 85 % analnih skvamoznoceličnih karcinomov vznikne v analnem kanalu. Bolniki so v povprečju stari 58–67 let, pogostejše so ženske (razmerje med spoloma je 5 : 1). V populaciji ogroženih moških se to

razmerje približuje 1: 1. V nasprotju z analnimi karcinomi so perianalni karcinomi pogostejši pri moških, kjer gre za razmerje 4 : 1.

V ZDA je incidenca skvamoznoceličnega karcinoma analnega kanala in perianalne kože v populaciji homoseksualnih moških 11- do 34-krat večja kot pri običajni moški populaciji. Posebej izpostavljeni bolniki so okuženi s HIV. Drugi dejavniki, močno povezani z analnim skvamoznim karcinomom so: število seksualnih partnerjev, homoseksualni in heteroseksualni analni spolni odnosi, sočasna okužba s spolno prenosljivimi boleznimi, anamneza raka materničnega vratu, vulve in nožnice. Pomembna je tudi uporaba imunosupresivnih zdravil po transplantaciji organov in stanje po kemoterapiji.

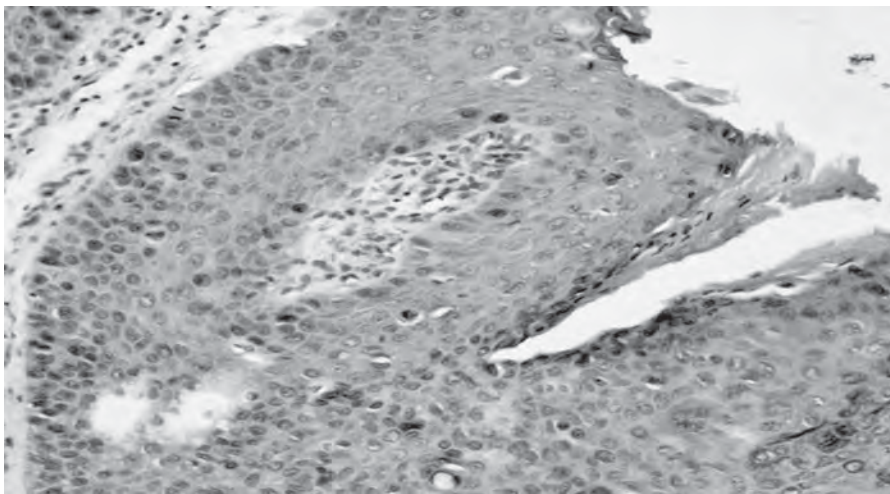
Etiologija in patogeneza

Okužba s humanimi papilomskimi virusi (HPV) povzroči analni karcinom podobno kot karcinom materničnega vratu (8, 9). Mnogi bolniki imajo istočasno analne in genitalne virusne spremembe. Običajno spadajo v populacijo, ki ima podobne navade, med drugim tudi večje število spolnih partnerjev. Analne in cervikalne karcinome praviloma povzročajo hudo ogrožajoči HPV, genotipa 16 in 18 (10–12). Danes je znanih že več kot 100 genotipov HPV, vsaj 20 od njih pa je znanih, da okužijo anogenitalni predel. Tipa 6 in 11 na splošno povzročata benigne lezije, kondilome in analno intraepitelijsko neoplazijo (AIN) blažje stopnje, ki redko napreduje do karcinoma. Nasprotno pa genotipi 16, 18, 31, 33, 34 in 35 HPV povzročajo intraepitelijsko displazijo hujše stopnje, *carcinoma in situ* in karcinom anusa ter materničnega vratu. HPV 6 in 11 ostajata v celici kot zunajkromosomska episoma, medtem ko se HPV 16 in 18 vgradi v gostiteljevo DNA, kar razloži različno sposobnost za začetek razvoja raka (10, 13). Študije Palmerja in sodelavcev (11) kažejo, da epitelij prehodne cone analnega kanala kaže embriološke in histološke podobnosti s prehodno cono materničnega vratu. Pomembna razlika je tudi med odsotnostjo keratina in prisotnostjo HPV DNA v vzorcih.

Imunsko oslabljeni bolniki (transplantacije ledvic, srca) in karcinomi bolniki po kemoterapiji so izpostavljeni večjemu tveganju, da se okužijo s HPV, in večji verjetnosti nastanka skvamoznoceličnega karcinoma (14, 15). Pri teh se pojavljajo v mlajši dobi, so multifokalni, bolj trdoživi, ponavljajoči se in hitro napredujejo. Pri približno 50 % HIV-pozitivnih bolnikov lahko dokažemo HPV DNA.

V študiji o analnem skvamoznoceličnem karcinomu (16) je 47 % bolnikov imelo v anamnezi okužbo z genitalnimi bradavicami. Drugi, brez anamneze analnih bradavic, pa so imeli v anamnezi gonorejo, okužbo z virusom herpes simpleks tip 2 ali okužbo s klamidijo (*Chlamydia trachomatis*). Tudi kajenje je pomemben dejavnik tveganja.

Analni odnosi pri mladi populaciji pomenijo večje tveganje (12), vendar analni karcinom nastaja tudi v populaciji moških in žensk, ki se ne izpostavljajo tveganju. Če je torej HPV resnični povzročitelj analnega skvamoznega karcinoma, je treba razmisliti tudi o drugih načinih vnosa v analni predel. Trenutni uvid govori za interakcijo več vzrokov kot so: vplivi okolja, infekcija s HPV, imunski status in navzočnost supresivnih genov (17).



Slika 1. Analne bradavice in carcinoma in situ (primer iz prakse. Vidna je koilocitoza

Diagnostika in ocena kliničnega stanja

Proгноza in preživetje pri analnem karcinomu sta odvisna od lokalnega stanja. Slabša sta, ko bolezen zajame regionalne bezgavke (ocena po Dukesu). Pri karcinomih tega predela pa bolj pride v poštev klasifikacija TNM. Najbolj zanesljivo oceno stanja dobimo s skrbnim pregledom, po potrebi tudi v splošni anesteziji. Pomembni so endoanalna ultrasonografija, računalniška tomografija in magnetnoresonančno slikanje. Ti diagnostični postopki omogočajo tudi primeren odvzem tkiva za histološko preiskavo, na osnovi katere je nato možno tudi določiti najboljši način zdravljenja. Če pacient prejema radio- ali kemoterapijo, naj bi se nadaljnja ocena stanja naredila 8 tednov po njej, ko so že vidni rezultati zdravljenja.

Preventivni pregledi

Že mnoga leta se uporablja bris cervikalnega kanala. Citološki izvid pokaže stopnjo cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) pred napredovanjem v invazivni karcinom. Ženske z nenormalnimi rezultati so kolposkopirane, kar ginekologu omogoči pogled na lezije s prostim očesom. Biopsije le natančno potrdijo stopnjo bolezni. Zaradi biološke podobnosti analnih in cervikalnih karcinomov lahko podobne metode uporabimo za odkrivanje sprememb v analnem kanalu, ki vodijo v karcinom.

V prvi vrsti moramo nadzirati ogrožene skupine – s homoseksualnimi odnosi ali partnerji z receptivnimi analnimi odnosi v anamnezi, vse HIV-pozitivne ženske ne glede na analne odnose in vse ženske z visoko stopnjo cervikalnih ali vulvarnih lezij oz. karcinomom (18).

Citološki test

Tudi pri analnem karcinomu ostaja citologija najboljši presejalni test, ker ga je lahko narediti in je relativno poceni. Abrazijsko krtačko, namočeno v fiziološko raztopino, zavrtimo na perianalni koži 10- do 20-krat tako, da z odločnim pritiskom odstrgamo nekaj celic s površine. Citološki vzorec naj bo vzet z analnega roba in spodnjega dela analnega kanala. S tem se izognemo onesnaženju brisa z blatom. Krtačko nato razmažemo po stekleni ploščici in razmaz fiksiramo standardno za barvanje po Papanicolaou. Ob pravilnem postopku je občutljivost in specifičnost odčitka večja od 95 % glede na prisotnost ali odsotnost nenormalnih celic. Če je izvid patološki, je čim prej potrebna anoskopska preiskava, zaželena je preiskava s povečavo po aplikaciji 3- ali 5-odstotne očetne kisline. Površine, ki se po nanosu očetne kisline obarvajo belkasto, je treba biopsirati.

Pozitivne biopsije

Takoj zdravljeni naj bodo samo bolniki z visoko stopnjo analne intraepitelijske neoplazije. To stališče temelji na izkušnjah s spremembami na materničnem vratu (CIN), za katere je znano, da večina sprememb nizke stopnje spontano regredira. Večino sprememb koaguliramo z elektriko ali pa izrežemo. AIN nizke stopnje spremljamo s citološkimi pregledi na 3–6 mesecev (19).

Redno spremljanje stanja pri HIV-pozitivnih homoseksualnih in biseksualnih moških – iskanje intraepitelijskih lezij in skvamoznoceličnega karcinoma – je glede življenjske dobe zadovoljiv ukrep, in to ob stroških, ki so primerljivi ceni drugih preventivnih posegov (20).

Cepivo proti humanim papilomskim virusom

V mnogih državah, pred kratkim tudi pri nas, se je začelo cepljenje proti okužbi s HPV. Obstajata dve cepivi: prvo je dvaloalentno cepivo samo proti genotipoma 16 in 18 (proizvajalec Glaxo-Smith-Kline), ki povzročata karcinom, štirivalentno cepivo (proizvajalec Merck-Sharp-Dome-MSD) pa ščiti tudi pred genotipoma 6 in 11, ki povzročata virusne bradavice oz. AIN nizke stopnje.

Trenutno je cepljenje priporočeno predvsem kot preventiva pred rakom materničnega vratu in so k cepljenju povabljene deklce do 12. leta starosti. V mnogih državah pa cepijo tudi dečke v času pred začetkom spolne aktivnosti. Šele čez čas se bo lahko ocenil upad incidence raka materničnega vratu. Kljub cepljenju pa morajo redni kontrolni pregledi in brisi materničnega vratu ostati običajna rutina. V populacijah, kjer bodo precepljeni dečki in deklce, se bo morda čez čas pokazalo tudi, da se je zmanjšalo število rakov analnega predela in istočasno tudi okužb z genitalnimi bradavicami.

PERIANALNE NEOPLAZME

Analna intraepitelijska neoplazija (AIN) – Bowen's disease

Analna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje je sinonim s starim nazivom perianalna Bowenova bolezen. Bowen (21) je leta 1912 opisal intraepidermalni skvamoznocelični karcinom (*Ca in situ*) kot kronično atipično epitelijsko proliferacijo. Izraz analna intraepitelijska neoplazija sta predlagala Fenger in Nielsen leta 1986 (22). Večina avtorjev danes gleda kot Bowenovo bolezen samo AIN visoke stopnje. V glavnem jo povzročata HPV 16 in 18, AIN nizke stopnje pa večinoma HPV 6 in 11 (23–25). Natančen potek perianalne AIN ni znan. Večina podatkov je iz študij o infekcijah s HPV. Skoraj vsi HIV-pozitivni moški kot tudi večji del HIV-negativnih homoseksualnih moških je nosilcev HPV. Nekatera opažanja (Morganthaler in sodelavci) (26) govorijo, da se pri bolnikih z Bowenovo boleznijo v povprečnem času sledenja od 4–7 let razvijejo še malignomi drugih vrst (sigmoidni kolon, vulva). Histološka slika skvamoznoceličnega karcinoma *in situ* kaže karakteristične bowenoidne celice velikanke z nekaj vakuolizacije, ki dajejo »haloeft« – koilocitozo.

Diagnoza

Tudi v diagnostiki AIN v prvi vrsti uporabljamo premaz s 3–5-odstotno ocetno kislino. Obeljene površine tkiva biopsiramo. Natančnejšo diagnozo lahko

dosežemo tudi z barvanjem z raztopino lugola, ki lahko pokaže pomanjkanje glikogena v displastičnih celicah, če se obarvajo rumenkasto. Normalno tkivo in AIN nizke stopnje se pri barvanju z lugolom obarvata rjavo ali črno.

Zdravljenje

Zdravljenje Bowenove bolezni oziroma AIN visoke stopnje se je dramatično spremenilo. AIN visoke stopnje je preinvazivno stanje in zahteva nadaljnjo obdelavo. V času kirurškega zdravljenja ima 2–28 % bolnikov že invazivni skvamoznocelični karcinom (25, 27, 28). Znano je, da je razširitev bolezni običajno pod makroskopskim robom lezije in jo je možno natančno opredeliti le mikroskopsko. Zato priporočajo biopsije le po poprejšnjem barvanju perianalne kože, perineja in analnega kanala s 3–5-odstotno očetno kislino (23, 29).

Za AIN nizke stopnje agresivnejši posegi niso potrebni, če je stanje asimptomatsko, vendar je treba stanje pacientov spremljati s kontrolnimi pregledi.

Za zdravljenje pri AIN visoke stopnje je več možnosti.

Imikvimod (Aldara) je modulator imunskega odziva z močnim anitivirusnim in antitumorskim delovanjem na živalih. Leta 1979 je bil priporočen kot lokalno zdravilo za anogenitalne bradavice pri odraslih. Kot površinski nanos se uporablja tudi pri nekaterih drugih spremembah na koži, npr. pri bazalnoceličnem karcinomu, vulvarni intraepitelijski neoplaziji, invazivnem skvamoznoceličnem karcinomu kože, okužbi z virusom herpes simpleks in drugje (26, 30, 31). Nekateri so poročali, da se je to zdravilo izkazalo pri HIV-pozitivnih bolnikih s skvamoznoceličnim karcinomom *in situ*. Glede na to imikvimod priporočajo tudi kot preliminarno zdravilo za AIN visoke stopnje.

5-fluorouracil se je prav tako pokazal kot učinkovito zdravilo pri lokalni uporabi.

Kavterizacija – elektroablacija, posebej pri razširjeni bolezni, je atraktivna, ker je manj travmatizirajoča kot obsežna ekscizija. Pomanjkljivost je le, da ne dopušča natančnega histološkega pregleda, ker ni pravega biopsijskega vzorca in je možno spregledati invazivni karcinom. Tudi tu priporočajo barvanje z očetno kislino.

Napredek pri obravnavi AIN visoke stopnje je uporaba anoskopije z veliko ločljivostjo (23, 34). Z njo lahko opazimo spremembo žilnega vzorca, ki nakazuje hujšo displazijo. Ta vrsta anoskopije je za zdaj še nova za kolo-rektalne kirurge, vendar bo predvidoma kmalu postala nujna in tudi bolj priljubljena.

Natančna ocena malignosti je možna z *ekscizijo* spremembe. Ekscizijo svetujejo, ko so spremembe širše od 3 cm. Še vedno pa se pogosto dogodi, da se bolezen ponovi zaradi skritih ostankov. Tudi široka ekscizija sprememb visoke stopnje AIN ne izključuje ponovitve tudi pri histološko negativnih robovih. Težko je z natančnostjo opredeliti robove bolezni, pa tudi preostala perianalna koža lahko še vedno skriva HPV, posebej HPV 16 in 18. Obsežne ekscizije perianalne kože in analnega kanala spremljajo neprijetni zapleti (analna striktura, prolaps sluznice, fekalna inkontinenca).

Danes tudi za zdravljenje AIN visoke stopnje priporočajo bolj konzervativno zdravljenje – pogostejše kontrolne preglede in redne biopsije sumljivih sprememb. Tudi pri invazivnem karcinomu je smiselno začeti najprej lokalno terapijo z imikvimodom (32) ali 5-FU (33). Kirurške ekscizije, posebej ekstenzivne, pridejo v poštev pri bolnikih z resnejšimi simptomi. Potreben je dolgotrajen nadzor.

VERUKOZNI KARCINOM – GIGANTSKI KONDILOMI

Tudi za verukozni karcinom, poznan kot *Buscke-Loewensteinov tumor* ali *orjaške perianalne bradavice* sta – tako kot za analne bradavice povzročitelja HPV 6 in 11. Gre za tipično zelo velike, počasi rastoče in boleče bradavice, ki so relativno mehke in cvetačastega videza. Nastanejo okrog anusa, v analnem kanalu ali rektumu in jih pogosto ni mogoče razlikovati od običajnih analnih kondilomov. Čeprav so histološko benigne, je njihovo obnašanje klinično maligno. V nezdravljenih primerih povzročajo obsežne erozije in nekroze zaradi pritiska okolnega tkiva, prihaja do preraščanja v ishioanalno kotanjo, perirektalno tkivo in celo v trebušno votlino. Invazivna narava teh lezij lahko povzroči multiple žepe ali kanale, ki lahko prizadejejo fascijo, mišice ali danko ter povzročijo vnetje, infekcijo in krvavitve.

Obsežnost sprememb lahko natančno določimo z računalniško tomografijo. Zaenkrat ni poročil, da bi te vrste tumorji metastazirali (35, 36). Priporočena je široka lokalna ekscizija, pri prizadetosti analnih sfinktrov pa tudi abdominoperinealna resekcija.

ANALNA INTRAEPITELIJSKA NEOPLAZIJA ANALNEGA KANALA

AIN se lahko pojavi tudi v analnem kanalu, in sicer kot predstopnja karcinoma analnega kanala. Praviloma raste bolj agresivno kot AIN perianalno. Potrdimo jo z biopsijo, barvanjem s 3–5-odstotno očetno kislino in lugolom. Za zdravljenje priporočajo elektrokoagulacijo ali lokalno ekscizijo, pri obsežnejših spremembah pa parcialno ekscizijo v več posegih, da bi se

izognili strikturam. Koristni so kontrolni pregledi in barvanje z raztopino ocetne kisline. Kjer je mogoče, je smiselna elektrokoagulacija ob pomoči anoskopije z veliko ločljivostjo. Pri HIV-pozitivnih bolnikih se AIN v analnem kanalu pogosto ponavlja.

Zdravljenje hiv pozitivnih bolnikov

Stanje pri HIV-pozitivnih bolnikih je treba skrbno spremljati že zaradi osnovne bolezni. Potrebni so redni brisi analnega kanala, ki lahko odkrijejo AIN. Če jih zdravimo z radio- ali kemoterapijo, so potrebni manjši odmerki sevanja in kemoterapevtikov, ker slabše prenašajo ti vrsti terapije in ju spremlja več zapletov. Uspeh zdravljenja je odvisen od stanja njihove osnovne bolezni, in ne od stanja njihove analne bolezni.

DRUGE VRSTE KARCINOMOV V ANALNEM PREDELU

Adenokarcinom

Primarni adenokarcinomi anusa so zelo redki. WHO deli te malignome na rektalni tip, karcinom analnih žlez in karcinome, ki nastanejo v anorektalnih fistulah.

Rektalni tip je najpogostejši adenokarcinom, najden v analnem kanalu. Nastane v zgornjem segmentu, ki je obložen z mukozo kolorektalnega tipa. Histologija je takšna kot pri adenokarcinomu debelega črevesa, zato ga je tudi od njega zelo težko razlikovati.

Analne žleze so omejene s skvamoznim epitelijem na ustjih kript in s tranzicijskim epitelijem v globini, v žlezah pa so celice, ki izločajo mucin. Histološko najdemo sliko adenokarcinoma ali mukoepidermoidnega karcinoma. Najbolj karakteristično je, da v vzorcih ne vidimo zajetega površinskega epitelija, razen v napreduvalih stadijih.

Anorektalna fistula

Včasih nastanejo karcinomske spremembe tudi v kanalih fistul, posebej pri bolnikih, ki imajo fistule že zelo dolgo.

Malocelični karcinom

Je zelo redek karcinom, ki histološko in histokemično spominja na maloce-
lični (*oat cell*) karcinom pljuč. Znan je kot nevroendokrini karcinom (Merckel).

Melanom

Maligni melanom je med anorektalnimi malignomi eden od najbolj neprijet-
nih. Čeprav je v predelu anorektuma redek, v celoti vendarle obsega 1–3 %
vseh melanomov. Analni kanal je po pogostosti tretja lokacija melanoma,
presekata ga le koža in oko. Nastane iz epiteljskih celic analnega kanala
nad in pod zobato črto. Nekaj poročil opisuje ga opisuje tudi v rektumu (37,
38). Elektronska mikroskopija pokaže, da so v rektalni sluznici normalni
melanociti.

ZAKLJUČEK

Karcinomi analnega predela so v zadnjem času vse pogostejši. Študije
kažejo, da ima pomembno vlogo pri tem okužba s HPV, saj preskoči v
karcinomsko raščo. Spremembe v anogenitalnem predelu povzroča več
genotipov HPV. Znano je, da je okužba s HPV lahko tudi vzrok raka mater-
ničnega vratu. Najbolj patogene vrste HPV so genotipa 6 in 11, ki pravilo-
ma povzročata samo benigne spremembe (anogenitalne bradavice), in
genotipa 16 ter 18, ki povzročata rakave spremembe tako na materničnem
vratu kot na zadnjiku. Poleg teh štirih najpogostejših genotipov so znani še
nekateri, ki jim pripisujejo onkogeno delovanje. Za nastanek raka zadnjika
je precj odgovoren vsak vsam s svojim načinom spolnega življenja (vrsta
spolnih praks, menjavanje partnerjev, okužbe s spolno prenosljivimi bole-
znimi, HIV). K rakom v tem področju so bolj nagnjeni tudi ljudje z zmanjšano
imunsko odpornostjo, npr. po transplantaciji organov ali ob kemoterapiji.

Za nekatere oblike v prispevku naštetih malignih sprememb zaenkrat še ni
dokazov, da bi bile v zvezi z okužbo, jih je pa treba poznati in razlikovati od
tistih, kjer je zveza z okužbo dokazana.

LITERATURA

1. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumors of the anal canal. Hamilton SR, Aalto-
nen LA, editors. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the
digestive system. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC),
2002: 146-55.
2. Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, et al. American Joint
Committee on Cancer. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 139-44, 231-7.

3. Williams GR, Talbot IC. Anal carcinoma – a histological review. *Histopathology* 1994; 25: 507-16.
4. Brown DK, Ogelsby AB, Scott DH, Dayton MT. Squamous cell carcinoma of the anus. A twenty-five years retrospective. *Am Surg* 1988; 54: 337-42.
5. Greenall MJ, Quan SHQ, Urmacher C, DeCosse JJ. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 509-17.
6. Pintor MP, Northover JMA, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989; 76: 806-10.
7. Nigro ND. Multidisciplinary management of cancer of the anus. *Worlds J Surg* 1987; 11: 446-51.
8. Frisch M. On the etiology of anal squamosum carcinoma. *Dan Med Bull* 2002; 49: 194-209.
9. Chang GJ, Sheldon A, Welton ML. Epidemiology and natural history of anal HPV infection and ASIL and cancer in the general population. *Semin Colon Rect Surg* 2004; 15: 210-4.
10. Saclarides TJ, Klem D. Genetic alterations and virology of anal cancer. *Semin Colon Rectal Surg* 1995; 6: 131-4.
11. Palmer JG, Schoelefield JH, Coates PJ, Shepherd NA, Jass JR, Crawford LV, et al. Anal cancer and human papilloma viruses. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1016-22.
12. Shroyer KR, Kim JG, Manos MM, Greer CE, Pearlman NW, Franklin WA. Papilloma virus found in anorectal squamous carcinoma, not in colon adenocarcinoma. *Arch Surg* 1992; 127: 741-4.
13. Bjørge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E, et al. Human papilloma virus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002; 87: 61-4.
14. Welton ML. Etiology of human papilloma virus infections and the development of anal squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon rectal Surg* 2004; 15: 193-5.
15. Mullerat J, Northover J. Human papilloma virus and anal neoplastic lesions in the immuno-compromised (Transplant) patient. *Semin Colon Rectal Surg* 2004; 15: 215-7.
16. Noffsinger A, Witte D, Fenoglio-Preiser CM. The relationship of human papillomaviruses to anorectal neoplasia. *Cancer* 1992; 70: 1276-87.
17. Deans GT, McAlee JJA, Spence RAJ. Malignant anal tumors. *Br J Surg* 1994; 81: 501-8.
18. Polefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27: 471-9.
19. Goldstone SE, Winkler B, Wifford LJ, Alt E, Polefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 690-8.
20. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Palefasky JM. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med* 2000; 108: 634-41.
21. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis* 1912; 30: 241-55.
22. Feuger C, Nielsen VT. Intraepithelial neoplasia in the anal canal. The appearance and relation to genital neoplasia. *ACTA Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986; 94: 343-9.
23. Chang GJ, Welton ML. Anal neoplasia. *Seminars Colon Rectal Surg* 2003; 14: 111-8.
24. Halverson AL. Perianal Bowen's disease then and now: evolution of the treatment for anal high-grade intraepithelial neoplasia. *Semin Colon Rectal Surg* 2003; 14: 213-7.

25. Brown SR, Skinner P, Tidy J, Smith JH, Sharp F, Hosie KB. Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). *Br J Surg* 1999; 86: 1063-6.
26. Morgenthaler JA, Dietz DW, Matthew GM, Birnbaum EH, Kodner IJ, Fleshman JW. Outcomes, risk of other malignancies, and need for formal mapping procedures in patients with perianal Bowen's disease. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1655-61.
27. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: A clinico-pathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1286-93.
28. Samiento JM, Wolff BG, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Perianal Bowen's disease. Associated tumors, human papilloma virus, surgery, and other controversies. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 912-8.
29. Sholefield JH, Johnson J. Guidelines for anal cytology-to make cytological diagnosis and follow up much more reliable. *Cytopathology* 1998; 9: 15-22.
30. Chute CG, Chuang TY, Bergstralh EJ, Su WPD. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's disease. *JAMA* 1991; 266: 816-9.
31. Marfing TF, Abel ME, Gallagher DM. Perianal Bowen's disease and associated malignancies. Results of survey. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 782-5.
32. Gottesman L. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1660-1.
33. Chang LK, Gottesman L, Breen EL, Bledag R. Anal dysplasia: Controversies in management. *Semin Colon Rectal Surg* 2004; 15: 233-8.
34. Berry JM, Jay N, Polefsky JM, Welton ML. State-of-the-art of high-resolution anoscopy as a tool to manage patients at risk for anal cancer. *Semin Colon rectal Surg* 2004; 15: 218-26.
35. Gordon PH. Current status-perianal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 799-808.
36. Cintron J. Buschke-Loewenstein tumor of the perianal and anorectal region. *Semin Colon Rectal Surg* 1995; 6: 135-9.
37. Werdin C, Limas C, Knodell RG. Primary malignant melanoma of the rectum. Evidence for origination from rectal mucosal melanocytes. *Cancer* 1988; 61: 1364-70.
38. Quan SHQ. Malignant melanoma of the anorectum. *Semin Colon Rectal Surg* 1995; 6: 166-8.

OKUŽBA S HUMANIM VIRUSOM IMUNSKÉ POMANJKLJIVOSTI IN RAK

Tomaž Vovko, Janez Tomažič

UVOD

Okužba s humanim virusom imunske pomanjkljivosti [HIV] je najbolj preučevana virusna okužba, ki nezdravljena v večini primerov napreduje do propada imunskega sistema in s tem do sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (*acquired immunodeficiency syndrome* – aids). Humani virus imunske pomanjkljivosti prizadene več vrst obrambnih celic: najpomembnejši so limfociti T pomagalke (zaradi specifičnega T-celičnega koreceptorja jih lahko opišemo tudi kot CD4+-limfociti T oziroma celice CD4). Koncentracija celic CD4 v krvi v teku naravnega poteka bolezni postopno pada in je pomemben laboratorijski kazalec napredovanja bolezni.

Zelo učinkovito protiretrovirusno zdravljenje (*highly active antiretroviral treatment* – HAART) omogoči bolnikom, okuženim s HIV, obnovitev imunskega sistema (tudi v napredovalem obdobju bolezni) in zvečanje kakovosti življenja. Manj je oportunističnih (spremljajočih) okužb in drugih zapletov HIV/aidsa, manjša je potreba po hospitalizaciji, manjši sta obolevnost in umrljivost. Pričakovana življenjska doba okuženih je še vedno krajša od tiste v splošni populaciji, predvidevanja pa so, da je pri bolnikih, ki imajo koncentracijo celic CD4 ves čas večjo kot $500/\text{mm}^3$, podobna kot pri neokuženih ljudeh.

Že od začetka okužbe s HIV v začetku 80. let prejšnjega stoletja so bile rakave bolezni pomemben del klinične slike HIV/aidsa. Pri tovrstnih bolnikih je nevarnost za rakave bolezni zvečana, in te so dandanes najpogostejši vzrok smrti ter eden najpomembnejših vzrokov za hospitalizacijo (1, 2). Posebno sta pomembna Kaposijev sarkom [KS] in ne-Hodgkinov limfom [NHL], ki sta povezana z napredovalo okužbo in hudo imunsko okvaro (3). Omenjeni rakavi bolezni in invazivni rak materničnega vratu [RMV] spadajo med bolezni, ki opredeljujejo aids (*aids defining malignancy* – ADM). Pri tovrstnih bolnikih je zvečana nevarnost tudi za številne druge (vendar ne vse) rakave bolezni (*non-aids defining malignancy* – nADM), ki ob uspešnejšem zdravljenju (HAART) in podaljševanju življenjske dobe okuženih postajajo vse pomembnejše in so v zadnjem desetletju celo številnejše od ADM in bodo v prihodnosti vse večji izziv za zdravljenje (glej tudi razpredelnico 1).

Razpredelnica 1. Standardizirana incidenčna nevarnost za rakave bolezni pri bolnikih, okuženih s HIV

Kohorte (čas opazovanja, število vključenih in značilnosti kohortne populacije): 1 – med 1980 do 1996, 302.824 oseb z aidsom, 2 – med letoma 1985 in 1999, 2574 oseb, okuženih s HIV, 3 – med 1985 in 1998, 12.104 oseb z aidsom, 4 – med letoma 1985 in 2002, 7304 oseb, okuženih s HIV ali z aidsom, 5 – med letoma 1985 in 2001 33.190 oseb, okuženih s HIV ali z aidsom, 6 – med letoma 1996 in 2002, 375.933 oseb z aidsom

Legenda: nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo, SIN – standardizirana incidenčna nevarnost; ADM – bolezni, ki opredeljujejo aids

	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)						
Ustnica	3,10 (1,89-4,79)	2,26 (1,08-4,16)	-	-	-	-	-
Ustna votlina in žrelo	2,93 (2,54-3,38)	2,45 (0,90-5,33)	-	-	-	1,10 (0,40-2,37)	2,10 (1,43-2,98)
Požiralnik	1,60 (1,10-2,25)	2,11 (0,44-6,17)	-	-	-	0,50 (0,06-1,81)	1,90 (0,91-3,50)
Želodec	2,00 (1,53-2,57)	0,61 (0,073-2,22)	2,25 (0,97-4,43)	2,94 (0,07-16,39)	1,82 (0,22-6,57)	0,40 (0,05-1,44)	1,90 (0,98-3,02)
Tanko črevo	1,30 (0,62-2,39)	2,7 (0,07-15,06)	-	-	-	3,39 (0,40-12,04)	1,90 (0,39-5,55)
Debelo črevo	-	0,33 (0,07-0,55)	0,95 (0,26-2,43)	-	-	-	-
Rektum	-	0,64 (0,18-1,65)	2,29 (0,74-5,35)	-	-	-	-
Debelo črevo in rektum	0,90 (0,77-1,05)	0,45 (0,18-0,93)	1,41 (0,64-2,67)	-	-	0,90 (0,49-1,51)	1,00 (0,70-1,38)

Razpred. 1, nadaljevanje	ZDA 1	Avstralija 2	Švotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpori)						
Anus	32,79 (29,48-38,55)	37,04 (17,76-68,11)	33,33 (12,23-72,55)	-	50,00 (16,23-116,6)	23,08 (13,33-35,56)	19,63 (14,21-26,45)
Jetra	7,70 (6,17-9,50)	2,73 (0,56-7,97)	1,90 (0,39-5,55)	22,22 (2,69-80,27)	7,14 (2,32-16,67)	5,60 (3,01-9,67)	3,30 (2,02-5,10)
Trebušna slinavka	2,39 (1,75-3,20)	1,55 (0,32-4,54)	1,57 (0,19-5,69)	-	2,86 (0,35-10,32)	0,90 (0,16-2,31)	0,70 (0,23-1,63)
Grlo	2,80 (2,32-3,35)	0,60 (0,02-3,32)	1,03 (0,12-3,70)	-	-	2,00 (0,65-4,67)	2,70 (1,54-4,38)
Sapnik, sapnica in pljuča	4,50 (4,19-4,82)	1,44 (0,84-2,31)	2,44 (1,53-3,69)	4,10 (1,33-9,56)	3,18 (1,74-5,34)	2,20 (1,57-3,01)	2,60 (2,14-3,13)
Koža, melanom	1,30 (1,10-1,53)	1,34 (0,93-1,88)	0,81 (0,17-2,36)	-	1,05 (0,29-2,70)	0,20 (0,02-0,72)	1,00 (0,52-1,75)
Koža, razen melanoma	-	-	1,51 (0,82-2,53)	2,80 (1,03-6,10)	3,20 (2,17-4,54)	19,61 (15,16-24,57)	-
Dolka	1,10 (0,93-1,30)	1,13 (0,23-3,31)	0,68 (0,14-1,98)	-	1,43 (0,46-3,33)	0,90 (0,41-1,40)	0,80 (0,53-1,16)
Vulva in nožnica	6,79 (4,03-10,74)	-	-	-	-	-	4,41 (0,91-12,89)
Maternično telo	0,90 (0,47-1,58)	-	-	-	-	-	0,50 (0,06-1,81)

Razpred. 1, nadaljevanje	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADIM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpori)						
Jajčnik	1,50 (0,95-2,26)	3,23 (0,08-17,97)	4,41 (0,91-12,89)	-	-	1,00 (0,12-3,61)	0,30 (0,01-1,67)
Penis	3,90 (2,13-6,54)	-	-	-	-	3,90 (0,77-10,96)	8,00 (2,18-20,48)
Prostata	0,70 (0,59-0,82)	1,06 (0,53-1,89)	1,16 (0,14-4,20)	-	1,43 (0,29-4,17)	0,90 (0,29-2,08)	0,50 (0,35-0,69)
Modo	1,76 (1,51-2,05)	1,46 (0,70-2,69)	1,07 (0,29-2,75)	0,70 (0,02-3,90)	1,58 (0,58-3,44)	1,10 (0,66-1,72)	0,74 (0,34-1,41)
Ledvica	1,50 (1,19-1,87)	0,79 (0,16-2,31)	1,09 (0,22-3,19)	-	2,00 (0,24-7,22)	1,10 (0,40-2,37)	1,90 (1,06-3,14)
Sečni mehur	0,60 (0,43-0,81)	1,06 (0,29-2,70)	0,42 (0,05-1,51)	4,17 (0,50-15,05)	-	0,50 (0,10-1,46)	-
Oko	2,00 (0,96-3,66)	1,72 (0,04-9,61)	-	-	-	-	-
Mozgani	3,50 (2,97-4,09)	1,81 (0,73-3,74)	4,44 (2,21-7,94)	3,28 (0,40-11,84)	2,86 (0,78-7,32)	1,00 (0,46-1,90)	0,50 (0,10-1,46)
Ščelnica	0,80 (0,55-1,12)	0,56 (0,01-3,10)	-	-	3,00 (0,62-8,77)	0,40 (0,01-2,23)	0,50 (0,14-1,28)
Hodgkinova bolezen	11,50 (10,61-12,45)	7,95 (4,40-12,95)	16,25 (11,85-21,74)	3,57 (0,43-12,9)	18 (10,67-28,45)	5,60 (3,95-7,67)	13,61 (10,65-17,14)

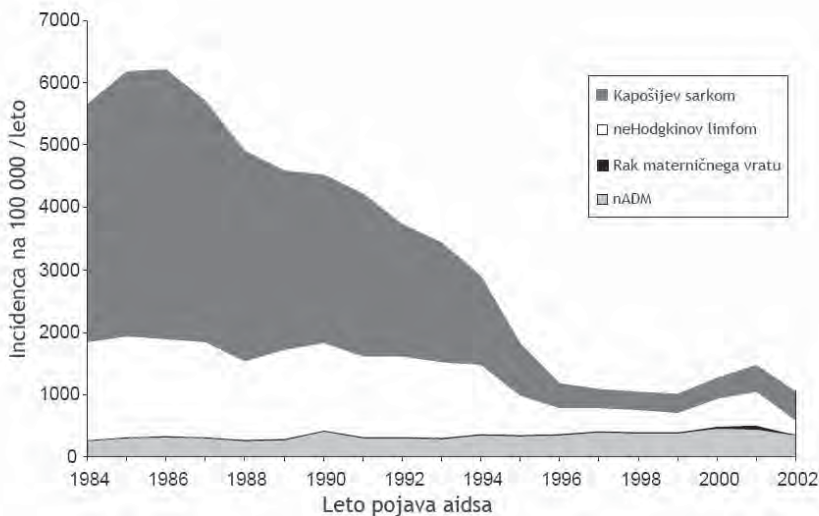
Razpred. 1, nadaljevanje	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADI oz. lokacija bolezn	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)						
Difuzni plazmocitom	2,60 (1,92–3,44)	4,17 (1,35–8,72)	4,84 (1,00–14,14)	-	5,00 (0,61–18,06)	2,70 (1,00–5,94)	2,20 (1,10–3,94)
Levkenija	3,60 (3,09–4,17)	3,38 (1,80–5,77)	5,33 (2,84–9,11)	2,22 (0,06–12,38)	1,82 (0,22–6,57)	2,50 (1,51–3,90)	1,87 (0,97–3,27)
Vse lokacije	2,70 (2,62–2,78)	1,63 (1,41–1,87)	2,28 (1,95–2,65)	1,80 (1,15–2,68)	2,79 (2,33–3,31)	2,50 (2,27–2,74)	1,70 (1,56–1,85)
ADI oz. lokacija bolezn							
Kaposilev sarkom	-	-	-	-	-	-	3640,0 (3326,0–3975,6)
Materniini vrat	5,20 (3,81–6,93)	-	21,95 (13,01–34,69)	1,69 (0,04–9,44)	7,50 (2,75–16,32)	1,00 (0,21–2,92)	5,30 (3,58–7,57)
ne-Hodgkinov limfom	72,81 (70,36–75,32)	-	353,5 (321,6–387,8)	107,89 (85,81–133,9)	76,43 (66,53–87,38)	42,61 (39,29–45,91)	22,60 (20,77–2,55)

V prispevku predstavlja najpomembnejše rakave bolezni pri okuženih s HIV, razloge za večjo pojavnost pri njih, načine preprečevanja in zdravljenja.

POJAVNOST RAKAVIH BOLEZNI PRI OSEBAH, OKUŽENIH S HIV

Pri osebah, okuženih s HIV, so rakave bolezni pogostejše kot v splošni populaciji. V veliki kohortni raziskavi v ZDA (Kolorado, New Jersey, Florida) so na podlagi registrov rakavih bolezni in registra oseb, okuženih s HIV, izračunali standardizirano incidenčno nevarnost [SIN] za pojav rakavih bolezni (5). V raziskavi, ki je potekala od leta 1991 do 2002, so bile rakave bolezni v obdobju prvih pet let po odkritju okužb s HIV 2,1-krat (95 % IZ 2,0–2,3) pogostejše kot v neokuženi populaciji. Rakave bolezni, ki opredeljujejo aids, so najpogostejše rakave bolezni pri ljudeh, okuženih s HIV, vendar se pomembnost ADM z leti zmanjšuje. Pred obdobjem HAART, med letoma 1991 in 1995, so obsegale 68,4 % vseh rakavih bolezni, med letoma 1996 in 2002 pa le še 48 %. Med nADM so poleg raka na pljučih pomembne še rakave bolezni, ki so povezane z onkogenimi virusnimi okužbami (jetrni rak, analni rak, ne-melanomski kožni rak ter Hodgkinova bolezen).

Pri bolnikih z aidsom se je v zadnjih letih incidenca rakavih bolezni bistveno zmanjšala, vse večji problem pa so nADM (4).

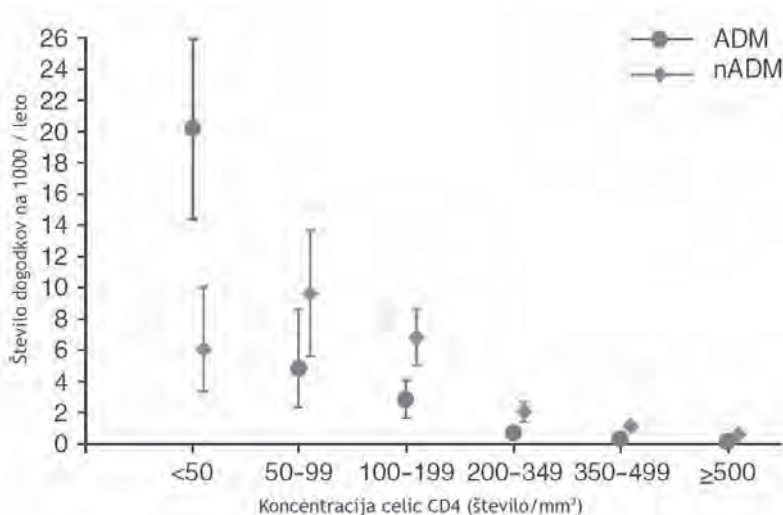


Slika 1. Pojavnost rakavih bolezni pri osebah z aidsom

Legenda: nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo

Nevarnostni dejavniki za rakave bolezni

Enako kot pri splošni populaciji je etiologija rakavih bolezni okuženih s HIV, zelo različna (6). Daljše preživetje okuženih in zato vse večja povprečna starost (okužijo se vse pogostejše tudi starejši ljudje), manj oportunističnih okužb ter zmanjšana umrljivost so razlogi za zvečano število bolnikov z rakavimi boleznimi. Okuženi s HIV imajo tudi več »tradicionalnih« nevarnostnih dejavnikov za maligne bolezni: kajenje (npr. v Sloveniji kadi okrog 60 % okuženih, v splošni populaciji pa 20–30 %), večjo rabo alkohola (10–15 %), več onkogenih virusnih okužb (npr. z virusoma hepatitisa B [HBV] in C [HCV]) in zmanjšano sposobnost zamejitve drugih okužb (npr. s humanimi papilomskimi virusi [HPV] in Epstein-Barrovim virusom [EBV]) (7). Poleg okvare imunskih odzivov je v patogenezi rakavih bolezni pri okuženih s HIV pomembna tudi nespecifična imunska aktivacija ter ponavljajoče se okužbe.



Slika 2. Umrljivost zaradi rakavih bolezni, ki opredeljujejo aids, in drugih rakavih bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom glede na koncentracijo celic CD4 (podatki študije D: A: D)

Legenda: ADM – rakave bolezni, ki opredeljujejo aids, nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo

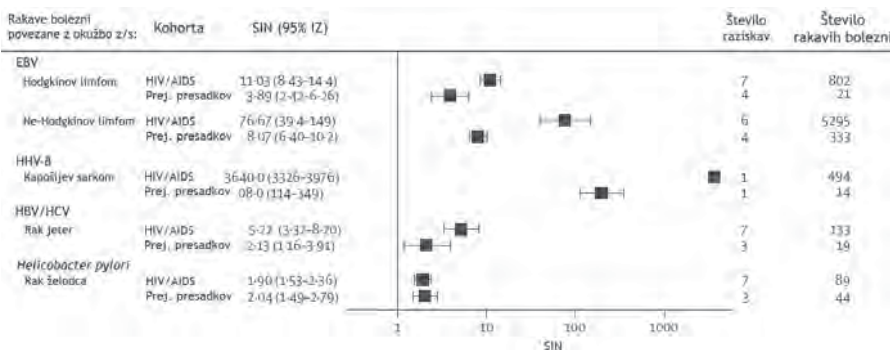
Vpliv imunske okvare

Imunska pomanjkljivost zveča tveganje za razvoj ADM ter nekaterih nADM. Neposredni vzrok so najverjetneje okvare (delovanje, koncentracija) imunskih celic, ki prepoznavajo in uničujejo rakavo spremenjene celice (t.i. imunski nadzor – *immune-surveillance*), vendar ta razlaga ne pojasni, zakaj se ob imunski pomanjkljivosti zveča grožnja le nekaterih vrst malignih bolezni (8). Pojavnost in umrljivost pri KS ter NHL (sistemska in primarno možganska oblika) sta neposredno odvisni od koncentracije celic CD4. Z imunsko pomanjkljivostjo so značilno povezane tudi nekatere nADM (povezava ni neposredno sorazmerna stopnji imunske okvare), Hodgkinov limfom, analni rak, kožni rak in rak penisa (slika 2) (4, 9).

Z raziskavami o pojavljanju rakavih bolezni pri drugih imunskih okvarah (npr. pri prejemnikih organov) bi morda lahko ugotovili, kolikšen je vpliv okvarjenih imunskih odzivov na pojavnost rakavih bolezni. S primerjavo pojavnosti rakavih bolezni pri obeh skupinah bolnikov bi lahko izključili vpliv nevarnostnih dejavnikov, povezanih z načinom življenja, ker se med obema populacijama verjetno precej razlikujejo. Metaanaliza rezultatov večjih raziskav je pokazala, da so rakave bolezni v obeh skupinah pogostejše. Izstopale so tiste, ki so povezane z okužbami (10) (gl. razpredelnico 1 in 2, sliko 3).

Vpliv okužb z onkogenimi mikroorganizmi

Nekatere okužbe zvečajo možnost nastanka rakavih bolezni (10).



Slika 3. Pojavljanje rakavih bolezni, ki jih povezujemo z okužbami EBV, HHV-8, HBV/HCV ter *Helicobacter pylori*, pri okuženih s HIV ter prejemniki čvrstih organov

Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, IZ – interval zaupanja,
EBV – virus Epstein-Barr, HHV-8 – humani herpesvirus tipa 8,
HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C

Razpredelnica 2. Standardizirana incidenčna nevarnost za rakave bolezní po presaditvi čvrstih organov

Kohorte (čas opazovanja, število vključenih ter značilnosti kohortne populacije): 1 – do leta 1995, 1821 oseb s presajenimi ledvicami, 2 – med letoma 1964 in 1997, 2890 oseb s presajenimi ledvicami, 3 – med letoma 1970 in 1997, 5004 oseb s presajenimi ledvicami, 394 oseb s presajenimi jetri, 236 oseb s presajenim srcem, 297 ostalih prejemnikov organov, 4 – med letoma 1982 in 2003, 10.180 oseb s presajenimi ledvicami, 5 – med letoma 1981 in 1998, 11.155 oseb s presajenimi ledvicami

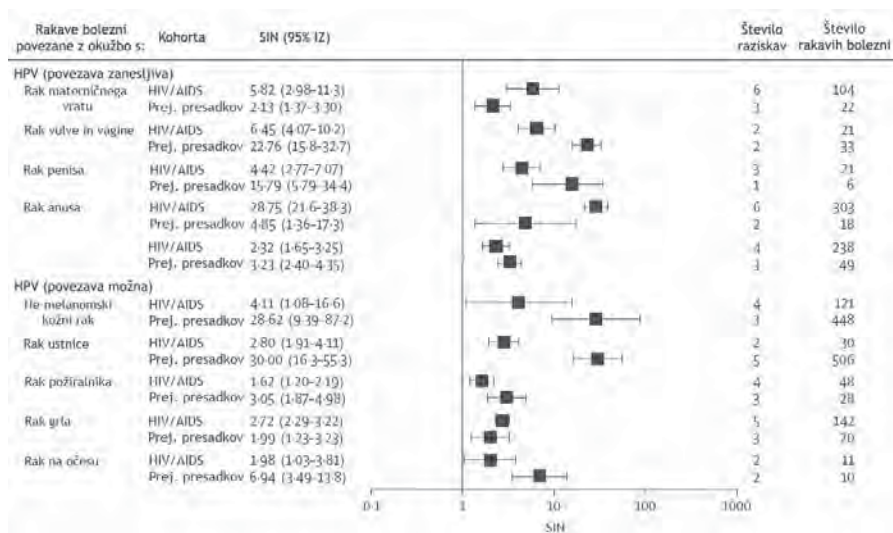
Legenda: nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo,
SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, ADM – bolezni, ki opredeljujejo aids

	Danska 1	Finska 2	Švedska 3	Avstralija 4	Kanada 5
nADM (bolezen oz. lokacije)	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)				
Ustnica	22,95 (12,55–38,51)	13,02 (10,75–15,83)	53,33 (38,10–72,62)	47,09 (41,76–52,91)	31,76 (23,86–41,45)
Ustna votlina in žrelo	-	5,26 (2,27–10,37)	2,75 (1,50–4,61)	-	3,07 (2,02–4,46)
Požiralnik	-	-	3,21 (1,04–7,48)	3,62 (2,26–6,04)	1,56 (0,51–3,65)
Želodec	-	-	2,30 (1,19–4,02)	1,84 (1,07–2,94)	2,08 (1,17–3,44)
Tanki črevo	11,76 (3,21–30,12)	-	1,10 (0,03–6,12)	1,72 (0,21–6,23)	-
Debela črevo	3,94 (2,10–6,74)	-	2,30 (1,48–3,40)	2,36 (1,87–2,92)	-
Rektum	-	-	1,90 (1,04–3,18)	0,63 (0,33–1,07)	-
Debela čreva in rektum	-	-	2,14 (1,52–2,92)	1,71 (1,38–2,09)	1,35 (1,00–1,77)
Anus	-	-	10,26 (2,78–26,26)	2,77 (1,51–4,64)	-

Razpredelnica 2 - nadaljevanje	Danska 1	Finska 2	Švedska 3	Avstralija 4	Kanada 5
nADM (bolezen o z. lokacije)	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)				
Jetra	-	-	1,10 (0,30–2,81)	3,19 (1,53–6,88)	1,86 (0,60–4,32)
Trebušna slinavka	-	-	0,90 (0,25–2,31)	1,21 (0,56–2,31)	1,08 (0,43–2,22)
Grlo	-	-	2,60 (0,52–7,31)	2,10 (0,96–3,98)	1,74 (0,75–3,43)
Sapnik, sapnica in pljuča	-	-	1,70 (1,08–2,53)	2,45 (2,00–2,97)	2,10 (1,72–2,53)
Koža, melanom	-	1,35 (0,28–3,93)	1,80 (0,98–3,02)	2,53 (2,08–3,06)	1,90 (1,16–2,94)
Koža, razen melanoma	39,10 (29,20–61,27)	10,68 (8,84–12,78)	56,16 (49,75–63,17)	-	-
Dojka	1,20 (0,64–2,05)	1,45 (0,72–2,59)	1,00 (0,64–1,49)	1,03 (0,78–1,34)	1,31 (0,98–1,72)
Vulva in nožnica	-	-	23,91 (11,84–42,79)	22,22 (13,93–33,64)	-
Maternično telo	-	-	-	1,74 (0,92–2,97)	0,90 (0,33–1,95)
Jajčnik	-	-	2,00 (0,91–3,80)	1,15 (0,46–2,38)	1,49 (0,60–3,07)
Penis	-	-	-	16,78 (6,79–31,37)	-
Prostata	-	-	1,10 (0,67–1,70)	0,95 (0,68–1,29)	0,91 (0,64–1,26)
Modo	-	-	2,31 (0,48–6,74)	1,25 (0,34–3,19)	-
Ledvica	7,97 (5,00–12,07)	4,08 (1,50–8,88)	4,90 (3,26–7,09)	7,3 (5,69–9,22)	7,32 (5,72–9,23)

Razpredelnica 2 - nadaljevanje	Danska 1	Finska 2	Švedska 3	Avstralija 4	Kanada 5
nADM (bolezen oz. lokacije)	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)				
Sečni mehur	-	1,63 (0,53–3,81)	2,30 (1,40–3,55)	3,33 (2,40–4,50)	1,98 (1,27–2,95)
Oko	-	-	2,00 (0,05–11,14)	7,56 (3,46–14,36)	-
Možgani	-	1,38 (0,28–4,02)	1,00 (0,40–2,06)	0,57 (0,16–1,46)	1,25 (0,54–2,46)
Ščitnica	8,09 (4,04–14,47)	0,91 (0,02–5,09)	3,80 (1,39–8,27)	6,90 (4,69–9,80)	5,00 (3,17–7,50)
Hodgkinova bolezen	-	8,00 (1,65–23,38)	2,20 (0,27–7,94)	3,74 (1,51–7,71)	3,60 (1,65–6,83)
Difuzni plazmocitom	-	-	2,70 (0,99–5,88)	2,67 (1,38–4,67)	3,82 (2,04–6,54)
Levkemija	-	-	2,36 (1,02–4,65)	2,46 (1,57–3,66)	2,27 (1,32–3,63)
vse lokacije	3,33 (2,92–3,79)	3,59 (3,12–4,11)	4,05 (3,75–4,36)	3,40 (3,22–3,59)	2,48 (2,31–2,66)
ADM (bolezen oz. lokacija)					
Kapošijev sarkom	-	-	-	208,0 (113,7–349,0)	-
Maternični vrat	-	-	2,00 (0,65–4,67)	2,59 (1,33–4,27)	1,54 (0,56–3,35)
ne-Hodgkinov limfom	-	5,48 (2,37–10,80)	6,00 (4,38–8,03)	9,86 (8,37–11,54)	8,87 (7,38–10,56)

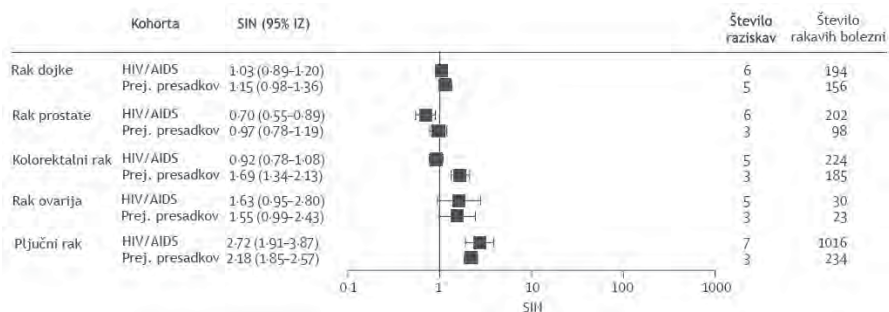
Okužba z EBV je zanesljivo povezana z nekaterimi podtipi NHL, Hodgkinovo boleznijo in nazofaringealnim karcinomom. Okužba s humanim virusom herpes tipa 8 [HHV-8] je pogoj za pojav KS, ki se pojavlja v večjem številu v obeh omenjenih skupinah bolnikov, vendar bolj v skupini okuženih s HIV. V slednji je KS pogostejši pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi [okr. MSM], kar je najverjetneje posledica večje prekuženosti s HHV-8 (3). Tako HBV kot HCV povezujemo z nastankom primarnega hepatoceličnega karcinoma. Ocenjujemo, da je *Helicobacter pylori* vzrok za 60 % vseh rakov na želodcu. V obeh skupinah je bilo večje število rakavih bolezni na jetrih in rakavih bolezni na želodcu (11). Pogostejše so tudi rakave bolezni, ki jih povezujemo s HPV (12). Okužba z nekaterimi podtipi HPV povzroča raka na materničnem vratu in večino analnih rakov. Rak materničnega vrata se pojavlja pogostejše v obeh skupinah bolnikov, analni rak pa pogostejše pri okuženih s HIV. Tako rakave bolezni na ustnicah, grlu, očeh kot nemelanomski kožni rak, so pogostejši pri obeh populacijah. Etiološki pomen HPV pri omenjenih rakavih boleznih še ni zadovoljivo dokazan (slika 4) (4, 13).



Slika 4. Pojavljanje rakavih bolezni, ki jih povezujemo z okužbami s humanimi papilomskimi virusi pri okuženih s HIV in prejemnikih čvrstih organov

Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, IZ – interval zaupanja, HPV – humani papilomski virusi

Pojavnost najpogostejših karcinomov je enaka tisti v splošni populaciji ali celo nekoliko manjša (npr. rak prostate). Več je le pljučnega raka, verjetno zaradi ponavljajočih se okužb dihal in pogostejšega kajenja (slika 5) (10).



Slika 5 – Pojavljanje najpogostejših karcinomov pri okuženih s HIV in pri prejemnikih čvrstih organov

Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, IZ – interval zaupanja

POMEMBNEJŠE RAKAVE BOLEZNI PRI OKUŽENIH S HIV

Rakave bolezni, ki opredeljujejo aids

Zaradi uvedbe HAART se je zmanjšala pojavnost ADM, vendar tovrstne rakave bolezni še vedno ostajajo glavni vzrok smrti (1).

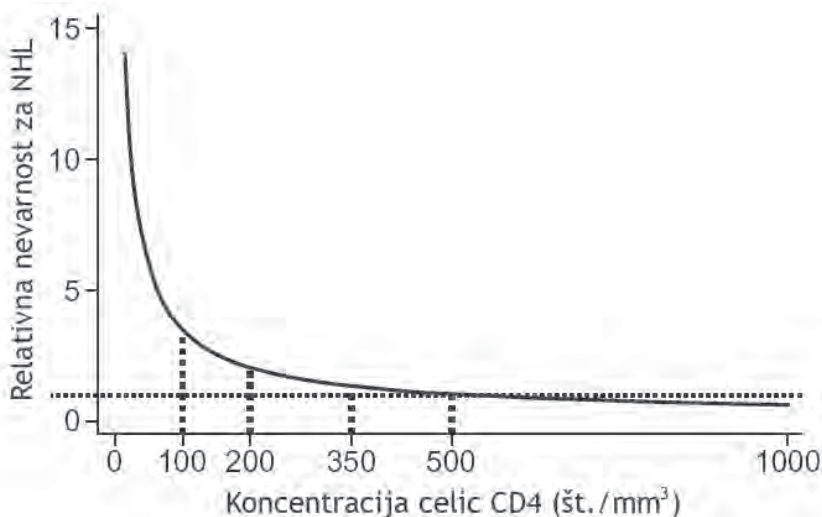
Ne-Hodgkinov limfom

Kmalu po odkritju bolezni HIV/aids se je ne-Hodgkinov limfom [NHL] (posebno njegova sistemska oblika) pokazal kot posebnost, značilna za tovrstne bolnike. Z uvedbo HAART se je njegova incidenca bistveno zmanjšala, vendar manj kot drugih bolezni, ki opredeljujejo aids (s 6–8 na 1000 okuženih med letoma 1992 in 1996 na 3–4 na 1000 okuženih v letih 1997–1999) (1, 14). Pojavnost primarnega limfoma osrednjega živčevja (spada med ADM) se je ob uvedbi HAART zmanjšala za desetkrat (podobno kot oportunistične okužbe). Pojavlja se samo še pri bolnikih z zelo napredovalo boleznijo ($CD4 < 50/mm^3$). Še naprej opažamo upadanje incidence NHL (v obdobju 1999–2002 ga je bilo 0,4–1,8/1000 okuženih na leto – slika 6) (15).

Dejavniki, ki vplivajo na pojavnost NHL, so koncentracija celic CD4, veliko manj pa starost in način okužbe (več med MSM) (15).

Histološko gre pri sistemske obliki NHL za zelo maligne velikocelični B limfom (centroblastni, imunoblastni, Burkittov oziroma Burkittovemu limfomu podoben). Značilnost omenjenih NHL so tudi rakave spremembe zunaj

bezgavk, ki jih opazimo pri skoraj 90 % bolnikov. Približno 20–40 % jih ima tudi spremembe v osrednjem živčevju (3). Pomembno etiološko vlogo pri NHL ima EBV, verjetno skupaj z limfoidno hiperplazijo, ki jo povzroča sam HIV.



Slika 6. Vpliv imunske okvare na pojavljanje ne-Hodgkinovega limfoma pri okuženih s HIV

Legenda: NHL – ne-Hodgkinov limfom

Proгноza se je v zadnjih letih bistveno izboljšala. Z uvedbo HAART in učinkovitim specifičnim zdravljenjem NHL se dvoletno preživetje približuje 60 %. Poleg standardne sekvenčne kemoterapije s ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom ter prednizonom, biološko zdravilo rituksimab izboljša možnosti za kompletno remisijo. V poštev pride tudi presaditev krvotvornih matičnih celic (1).

Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom se pojavlja pri 15–20 % bolnikov z aidsom in je v 30–40 % prva manifestacija aidsa (3). Incidenca se je z uvedbo HAART dramatično zmanjšala (v kohorti EuroSIDA s 24,7/1000 okuženih v letu 1994 na 1,7/1000 okuženih v zadnjih letih) (16). Kljub relativnemu upadu je potrebno klinično nadziranje okuženih oseb v napredovalem obdobju bolezni, še posebej v prvih 6 mesecih po uvedbi HAART, ker se KS lahko pojavi v sklopu vnet-

nega sindroma imunske obnove (*immune reconstitution inflammatory syndrome* – IRIS) (5).

Rakave spremembe se najpogosteje začnejo na koži, običajno na rokah ter nogah, kot rjavkasto do temno rdeče obarvane makule, nato kot vozlički, ki so pogosto boleči. Spremembe se počasi širijo po koži trupa, sluznicah, povzročajo lahko tudi limfedem. Pozneje KS lahko prizadene tudi visceralne organe (npr. prebavila v 50–70 %, pljuča v 20–50 %) (17). Kaposijev sarkom je povezan z okužbo s HHV-8, katerega DNA je mogoče dokazati ne samo v rakavih spremembah, pač pa tudi v krvnih mononuklearnih celicah.

Temeljni način zdravljenja je obnova imunskega sistema z uporabo HAART. Pri bolnikih z omejeno boleznijo pride dodatno v poštev lokalno zdravljenje z intralezijsko kemoterapijo (npr. z vinblastinom), krioterapijo, laserjem, s kirurškim posegom ali z obsevanjem. Pri razširjeni bolezni je potrebno zdravljenje s citostatiki (v ta namen so registrirani doksorubicin, daunorubicin ter paklitaksel) (18).

Rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu se pri okuženih s HIV pojavlja pogosteje kot v splošni populaciji. Zbolijo mlajše bolnice, ki imajo ob ugotovitvi bolezni, navadno že razširjeno bolezen (v 40 % primerov stadij III ali IV). To so razlogi, da je RMV že od leta 1993 uvrščen med bolezni, ki opredeljujejo aids (Center za nadzor bolezni, Atlanta ZDA – *Center of Disease Control*, CDC) (8). Povezava z napredovalim obdobjem bolezni ni tako izrazita kot pri KS in NHL. Uvedba HAART na pojavljanje RMV ni imela bistvenega vpliva.

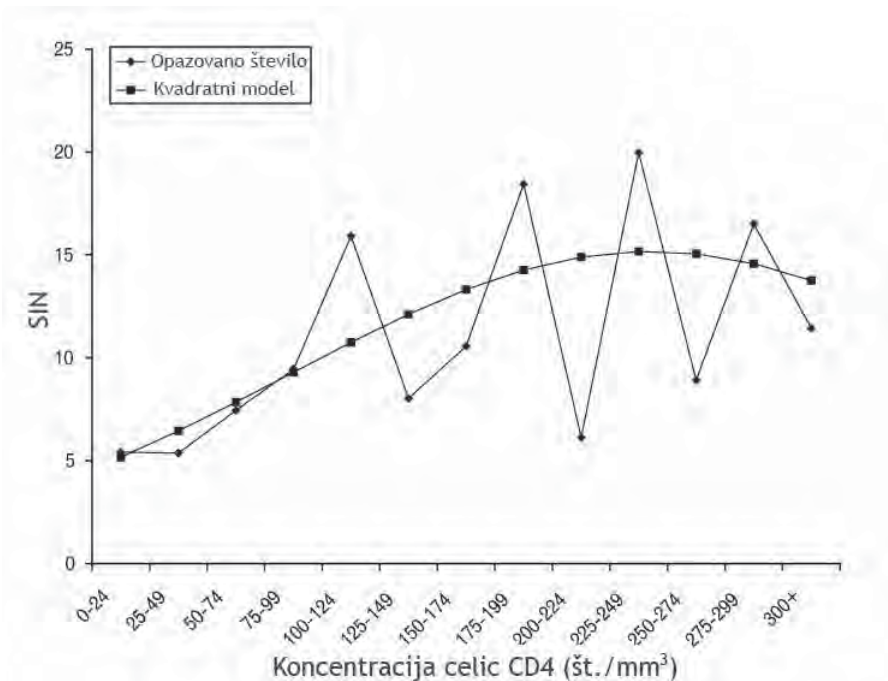
Glavni vzrok je okužba z nekaterimi podtipi HPV. Pri okuženih s HIV večkrat najdemo tudi neobičajne podtipi HPV, pogostejša je sočasna okužba z več podtipi. Ocenjujemo, da ima približno 60 % žensk ob diagnozi okužbe s HIV zmerne do izrazite predrakave spremembe na materničnem vratu (displazija stopnje II do III). Pogostejši je karcinom *in situ*, ki je lahko večžariščen in hitro napredujoč (še posebej pri $CD4 < 200/\text{mm}^3$) (8, 19).

Temeljni način zdravljenja je kirurški: elektrokavterizacija, krioterapija, laserska evaporizacija. V primerjavi z osebami, ki niso okužene s HIV, je zdravljenje manj učinkovito.

Rakave bolezni, ki ne opredeljujejo aidsa

Hodgkinova bolezen

Okuženi s HIV imajo pogostejše Hodgkinovo bolezen kot neokuženi. V zadnjih letih incidenca narašča in je druga najpogostejša nADM. Čeprav je pojavljanje odvisno od koncentracije celic CD4, povezava ni sorazmerna (najpogostejše pri CD4 med 225 in 249/mm³) (5).



Slika 7. Vpliv imunske okvare na pojavljanje Hodgkinove bolezni pri okuženih s HIV
Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost

Prevladujoči histološki podtip je mešanocelični, ki ima tudi slabšo prognozo (za razliko od splošne populacije mladih odraslih, kjer prevladuje podtip nodularne skleroze). Ob diagnozi ima skoraj 75 % okuženih s HIV napredovalo obliko bolezni (stadij III ali IV) (17). Pogosta je zunajbezgavčna prizadetost (kostni mozeg, jetra, vranica itd.). Pri velikem deležu bolnikov (približno 88 %) se bolezen začne s klinično simptomatiko B (nočno potenje, vročina, hujšanje).

Rakava celica je Hodgkinova Reed-Sternbergova celica, ki je posledica zločeste transformacije limfocitov B (po številu so manjšina vseh celic). Pri osebah z imunsko okvaro in Hodgkinovo boleznijo znotraj RSC praviloma najdemo tudi sestavne dele EBV (nukleinske kisline ter latentni membranski protein-1), kar nakazuje, da je Hodgkinova bolezen lahko posledica nenadzorovanega razmnoževanja EBV (4).

Hodgkinova bolezen je v začetnih obdobjih bolezni pogosto ozdravljiva. Zdravljenje pri okuženih s HIV je problematično zaradi hujše prizadetosti kostnega mozga, neželenih učinkov zdravil (prebavila), večjega tveganja za oportunistične okužbe in pogostejše prizadetosti sluznic pri obsevanju (mukozitis). Pri tovrstnih bolnikih so remisije bolezni redkejše (odzivi na zdravljenje so v 46–65 %, mediana preživetja je eno leto) (3).

Analni rak

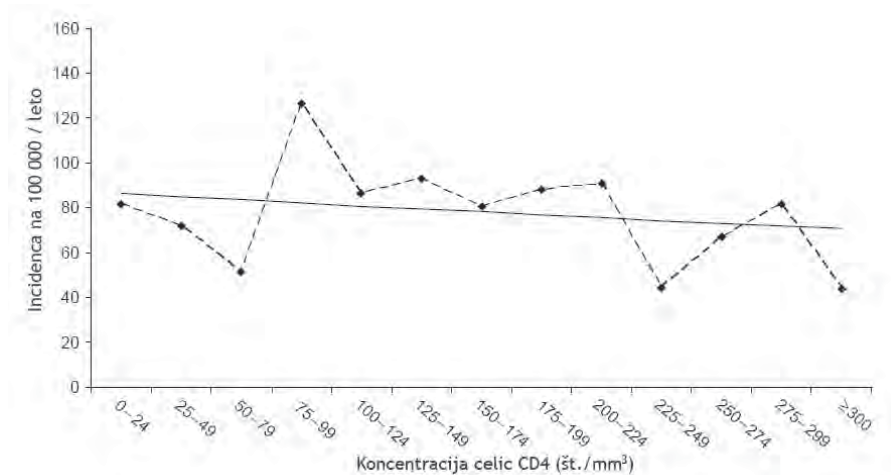
Okuženi s HIV imajo pogostejše analno rakavo bolezen, še posebno (ne pa izključno) v skupini MSM. Povzročajo jo nekateri podtipi HPV. V skupini MSM imajo skoraj vsi kronično analno okužbo s HPV, največkrat sočasno z več različnimi podtipi (20). S slabšanjem imunskega odziva se večja delež bolnikov, ki so okuženi s HPV. Tveganje za predstopnje rakavih bolezni narašča z zmanjševanjem koncentracije celic CD4, nakazuje se tudi zvečanje nevarnosti za pojav invazivnih rakavih sprememb (čeprav si dokazi za to nekoliko nasprotujejo) (8). Kljub učinkovitemu protiretrovirusnemu zdravljenju pojavnost analnega raka narašča. Incidenca je celo večja pri okuženih s HIV, ki prejemajo HAART, kot pri tistih, ki se še ne zdravijo, verjetno zaradi zelo dolgega obdobja imunske okvare, ki je potrebno, da se iz prekarcinozne lezije razvije invazivni karcinom.

Kakšno naj bo ukrepanje ob najdbi prekarcinoznih sprememb v anusu, še ni povsem opredeljeno (spremljanje, odstranjevanje prekarcinoz, lokalno zdravljenje z imunomodulirajočimi zdravili). Temeljno zdravljenje analnega karcinoma je kombinacija lokalnega obsevanja, kirurškega zdravljenja in kemoterapije. Zaradi običajno napredovale bolezni, pa tudi v primeru uspešnega zdravljenja rakavih sprememb, pogosto lokalno ostajajo hude posledice. Na področju analnega raka so potrebne še nadaljnje raziskave.

Pljučni rak

V razvitem svetu je pri okuženih s HIV pljučni rak najpogostejši med nADM. Ocenjujemo, da je dva do sedemkrat pogostejši kot v splošni populaciji. Večja pogostost pljučnega raka je deloma posledica velikega deleža kadičcev med okuženimi s HIV. Bolj so ogroženi bolniki, mlajši od 50 let (7).

Pljučni rak je pogostejši tudi pri prejemnikih presadkov, pri katerih je delež kadilcev podoben kot v splošni populaciji. Da je pljučnega raka več, je posledica zmanjšanega imunskega odziva, večje občutljivost za vplive tobaka in ponavljajočih se okužb ali kronične okužbe dihal. Povezave med koncentracijo celic CD4 in incidenco pljučnega raka niso dokazali (7).



Slika 8. Vpliv imunske okvare na pojavljanje pljučnega raka pri okuženih s HIV

Pogostejši so vsi histološki tipi: adenokarcinom, epidermoidni karcinom, mikrocelularni karcinom. V primerjavi s splošno populacijo je pri okuženih s HIV relativno pogostejši adenokarcinom, ki je ob diagnozi v 75–90 % lokalno razširjen ali pa že ima zasevke (stadij III do IV).

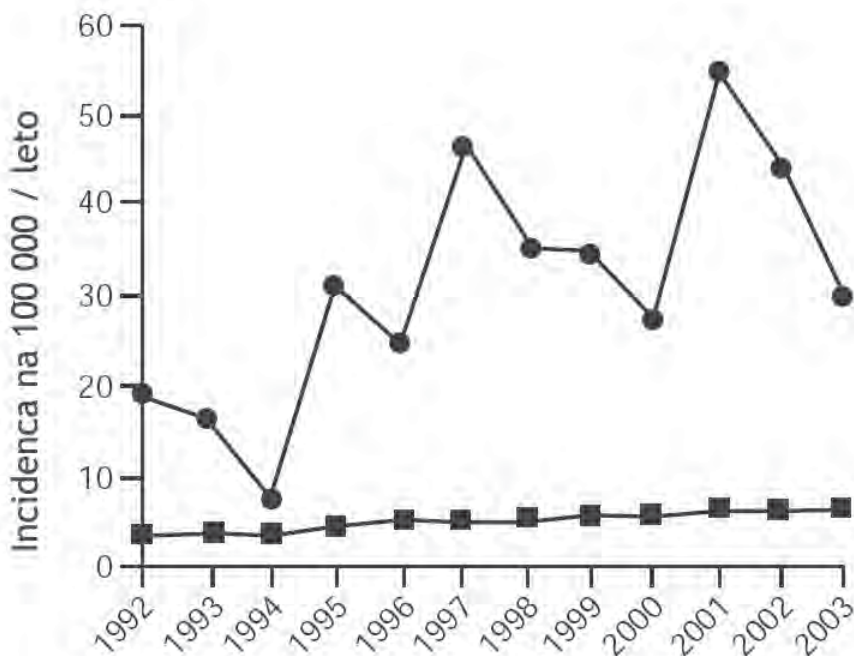
Podatkov o zdravljenju pljučnega raka pri okuženih s HIV je malo. Prognoza je slabša kot pri splošni populaciji, pogostejši so tudi hudi neželeni učinki zdravlil, zdravljenje je manj učinkovito. Pričakovano je le 10-odstotno enoletno preživetje. Zaradi vsega omenjenega je še toliko bolj pomembna glavna preventiva – opustitev kajenja (21).

Rak jeter

Rak jeter spada med nADM in se največkrat pojavlja s sočasno okužbo s HCV ter HBV (22). Relativno tveganje za nastanek raka jeter ob sočasni okužbi s HCV in HIV je manjše kot pri splošni populaciji: v splošni populaciji je relativno tveganje 12-krat, pri okuženih s HIV pa le 2–7-krat večje (4).

Kljub omenjenemu pa je incidenca raka na jetrih zaradi velikega števila oseb, okuženih s HIV, ki so hkrati okuženi tudi s HCV ali HBV (zaradi sorodnih načinov okužbe), v primerjavi s splošno populacijo večja, in to predvsem v mlajših starostnih skupinah. Pri primarnem jetrnoceličnem karcinomu se simptomatika razvije hitreje (23).

Okuženi s HIV na splošno popijejo tudi več alkohola kot neokuženi (1). Incidenca jetrnega raka se pri okuženih s HIV še večja (slika 9) (14).



Slika 9. Porast pojavljanja raka na jetrih pri okuženih s HIV

Pomembno je zgodnje odkrivanje primarnega jetrnoceličnega karcinoma pri bolnikih s sočasnimi okužbami s HBV, HCV in HIV, še posebno pri tistih z napredovalo jetrno boleznijo (npr. jetrno cirozo). Z zdravljenjem s sistemsko kemoterapijo, transarterijsko kemoembolizacijo, radiofrekvenčno termalno ablacijo ali kirurškim posegom je treba začeti čim prej (24). Pri okuženih s HIV je tako zdravljenje učinkovito, preživetje je podobno kot pri splošni populaciji (boljše je pri tistih, ki so uspešno zdravljeni s HAART – koncentracija ribonukleinskih kislin HIV v plazmi pod mejo detekcije) (23).

ZAKLJUČEK

Rakave bolezni so in ostajajo pomemben zdravstveni problem pri okuženih s HIV. V prihodnjih letih lahko z nadaljevanjem HAART pričakujemo še nadaljnje upadanje oziroma ustalitev pojavljanja določenih vrst rakavih bolezni (predvsem ADM), celokupno pa bo število rakavih bolezni najverjetneje naraščalo. Ob zmanjševanju drugih vzrokov za umrljivost in obolevnost bodo tovrstne bolezni postajale še pomembnejše. Opažamo, da je kljub uspešnejšemu zdravljenju okuženih s HIV njihova ogroženost z nekaterimi rakavimi boleznimi, ki so povezane z zmanjšanim imunskim odzivom, še vedno večja.

Preventiva, odkrivanje zgodnjih oblik rakavih bolezni, zgodnje diagnosticiranje ter boljši načini zdravljenja ostajajo velik izziv za strokovnjake, ki spremljajo in zdravijo okužene s HIV.

LITERATURA

1. Bonnet F, Chene G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol* 2008; 20 (5): 534-40.
2. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48 (5): 590-8.
3. Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part I: Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Intern Med* 2002; 13 (3): 170-9.
4. Engels EA. Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS* 2009; 23 (8): 875-85.
5. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123 (1): 187-94.
6. Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). *Oncol Rep* 2007; 17 (5): 1121-6.
7. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA, et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007; 21 (2): 207-13.
8. Silverberg MJ, Abrams DI. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol* 2007; 19 (5): 446-51.
9. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22 (16): 2143-53.
10. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9581): 59-67.
11. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118 (12): 3030-44.

12. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (16): 1589-97.
13. Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG, Kaldor JM, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002; 16 (8): 1155-61.
14. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148 (10): 728-36.
15. Bhaskaran K, Brettle R, Porter K, Walker AS, CN- CASCADE Co. Systemic non-Hodgkin lymphoma in individuals with known dates of HIV seroconversion: incidence and predictors. *AIDS* 2004; 18 (4): 673-81.
16. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. *Cancer* 2004; 100 (12): 2644-54.
17. Spina M, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U. Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol* 1999; 10 (11): 1271-86.
18. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (9): 1209-15.
19. Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part II. Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Intern Med* 2002; 13 (4): 227-32.
20. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (2): 223-33.
21. Cadranet J, Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients. *Thorax* 2007; 62 (6): 557.
22. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008; 22 (16): 2135-41.
23. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007; 47 (4): 527-37.
24. Sulkowski M. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients comes of age: The convergence of epidemiology and treatment effectiveness. *J Hepatol* 2009; 50 (4): 655-8.

VLOGA OKUŽB PRI LIMFOMIH IN LEVKEMIJAH

Barbara Jezeršek-Novaković

UVOD

Vzroki za nastanek večine limfomov so neznani. Tako kot vse vrste raka so tudi limfomi genske bolezni in zato velikokrat povezani z različnimi znanimi genskimi sindromi. V večini teh primerov gre za spremembe v delovanju imunskega sistema. Znana je tudi povezava z delovanjem dejavnikov iz okolja, ki neposredno spreminjajo gensko zasnovo – npr. infekcijski dejavniki (ti sicer prav tako lahko vplivajo na delovanje imunskega sistema), ali pa takšnimi, ki spremenijo metilacijski status DNK in s tem zmotijo izražanje cele vrste genov (1). Podobno velja za akutne levkemije, kjer kot možne vzročne navajajo ionizirajoče žarčenje, zdravljenje s citostatiki, dejavnike iz okolja (cigaretni dim, benzen), obstaja pa tudi povezava z nekaterimi genskimi boleznimi in infekcijskimi dejavniki (2).

Viruse štejemo med najpomembnejše biološke karcinogene dejavnike. V skupino onkogenih virusov štejemo številne DNK-viruse – hepadnaviruse (virus hepatitisa B – HBV), herpesviruse (Epstein-Barrov virus – EBV, humani herpesvirus 8 – HHV-8), papilomaviruse (humani papilomski virusi – HPV več tipov), poliomaviruse (opičji /*simian*/ virus 40 – SV40), ter RNK-viruse, kot so predstavniki retrovirusov (humani T-limfocitotropni virus – HTLV, virus humane imunske pomanjkljivosti – HIV) in flavivirusov (virus hepatitisa C – HCV) (3).

Poleg virusov so pomembni biološki karcinogeni dejavniki tudi razne bakterije in nekateri paraziti (4–6).

NeHodgkinovi limfomi

Virusne okužbe

Epstein-Barrov virus

DNK Epstein-Barrovega virusa (tip A ali B) je mogoče dokazati pri 95 % primerov endemičnega Burkittovega limfoma in redkeje pri sporadičnem Burkittovem limfomu. Zaradi občutno manjšega števila primerov sporadičnih Burkittovih limfomov, pri katerih je dokazana EBV, ostajata povezava in mehanizem, prek katerega EBV sproži Burkittov limfom, nezadostno

pojasnjena. Možno je, da zgodnja okužba z EBV v kombinaciji z drugimi dejavniki (malarija, imunska pomanjkljivost) povzroči zvečanje števila prekursorskih celic, okuženih z EBV, in verjetnost genskih sprememb (7).

EBV je povezan tudi z nastankom ekstrapnodalnega celičnega limfoma NK/T (nazalnega tipa), postransplantacijskih limfoproliferacijskih bolezni, nekaterimi limfomi, povezanimi z aidsom, in drugimi, ki so povezani s prirojeno imunsko pomanjkljivostjo. Praktično vsi z aidsom povezani primarni limfomi centralnega živčevja imajo genom EBV v tumorskih celicah, medtem ko je ta pri ostalih z aidsom povezanih limfomih manj pogost. Po okužbi z EBV normalni imunski mehanizmi, ki jih posredujejo T-limfociti, zavrejo proliferacijo celic B, ki jo sproži EBV. Pri bolnikih z zavrtlo T-celično imunostjo pa kloni celic B, transformiranih z EBV, nemoteno proliferirajo, da nastane limfom. Jedrni proteini, povezani z EBV, so pri Burkittovem limfomu drugačni od tistih pri velikoceličnem limfomu. Latentni membranski protein 1 EBV je virusni analog receptorja za faktor tumorske nekroze (TNF). Aktivnost tega proteina je podobna aktivnosti aktiviranega CD40 in je predpogoj za transformacijo celic B *in vitro* z EBV. Pri EBV-pozitivnih z aidsom povezanih limfomih in postransplantacijskih limfoproliferacijskih boleznih se latentni membranski protein 1 veže na člane družine faktorjev, povezanih z receptorjem TNF, in aktivira transkripcijski faktor NF κ B, kar spodbuja proliferacijo celic. EBV so tudi dokazali v povezavi s HHV-8 pri primarnih efuzijskih limfomih (8, 9).

Humani T-limfocitotropni virus tip 1

Humani T-limfocitotropni virus tip 1 (HTLV-1) je bil prvi humani retrovirus, za katerega so dokazali povezavo z nastankom malignoma. Je RNK-virus tip C, ki povzroča limfom/levkemijo T odraslih. HTLV-1 se prenaša prvenstveno z dojenjem, spolnimi kontakti in transfuzijo krvi. Latentno obdobje od okužbe do razvoja limfoma/levkemije T odraslih traja več desetletij. Okužba s HTLV-1 in limfom/levkemija T odraslih sta najpogostejša v južni Japonski, Južni Ameriki, Afriki in na Karibih, redko limfom/levkemijo T odraslih ugotovijo v ZDA. V endemskih območjih je več kot 50 % vseh ne-Hodgkinovih limfomov limfomov/levkemij T odraslih, čeprav se bolezen razvije le pri približno 5 % okuženih s HTLV-1. Genom HTLV-1 vključuje regulatorni *tax*-gen, ki kodira močan transkripcijski aktivator številnih genov in je najverjetneje odgovoren za transformacijsko sposobnost HTLV-1 (10).

Humani herpesvirus 8

Ta virus so prvič dokazali v celicah Kaposijevega sarkoma, povezanega z aidsom. Povezan je tudi z nastankom multicentrične Castلمانove bolezni. HHV-8 je član gamaherpesvirusne poddružine in je najverjetneje v povezavi

z EBV vpleten v nastanek primarnega efuzijskega limfoma. Mehanizem, po katerem HHV-8 stimulira proliferacijo limfocitov, ni znan. Morda je HHV-8 potreben za transformacijo limfocitov B z EBV (11).

Virus hepatitis C

Tudi okužba z virusom hepatitis C (HCV) je verjetno povezana z nastankom ne-Hodgkinovih limfomov. Okužba s HCV je namreč močno povezana z esencialno mešano krioglobulinemijo, ki pa korelira z indolentnimi limfomi. Razne raziskave so pokazale signifikantno večje število oseb, okuženih s HCV, med bolniki z B-celičnimi limfomi kot med kontrolnimi osebami. V Italiji pomeni okužba s HCV trikrat večjo ogroženost z B-celičnim limfomom in enega od 20 primerov B-limfomov lahko pripišemo okužbi s HCV. Ta povezava pa je manj očitna v deželah z manjšo incidenco okužb s HCV. Povezava je najmočnejša pri limfoplazmacitoidnem limfomu. Neoplastična transformacija je verjetno povezana s kronično antigensko stimulacijo celic B s HCV. Genom HCV so odkrili v vzorcih B-celičnih limfomov, ter v limfomskih celicah dokazali proteine, povezane s HCV (12).

Opičji virus 40

Nekatera poročila navajajo, da je v nastanek ne-Hodgkinovih limfomov lahko vpleten opičji virus SV40 (*simian virus 40*). Ta virus je opičji poliomavirus – kontaminant Salkove vakcine proti poliomielitisu – in ima dokazan karcinogeni potencial v testiranjih na laboratorijskih živalih *in vivo*. Nekateri raziskovalci poročajo o najdbi DNK SV40 v več kot 40 % tkivnih vzorcev ne-Hodgkinovih limfomov (13).

Humani T-limfocitotropni virus tip 2

Humani T-limfocitotropni virus tip 2 (HTLV-2) *in vitro* transformira celice T. Jasnih dokazov, da HTLV-2 povzroča limfoidne neoplazme pri ljudeh, ni, izolirali pa so ga pri bolniku z atipično T-celično dlakastocelično levkemijo (14).

Bakterijske okužbe

Helicobacter pylori

Številni dokazi povezujejo okužbo s *Helicobacter pylori* z želodčnim limfomom MALT. *Helicobacter pylori* najdemo v želodčni sluznici bolnikov z maltomi želodca. Razvoj maltomov želodca je najverjetneje večstopenjski proces, ki se začne s kolonizacijo želodčne sluznice s *Helicobacter pylori*.

Nastane kronična antigenska stimulacija, gastritis, posledično pa razvoj malignih B-celičnih klonov. Stimulacija z antigeni, povezanimi s *Helicobacter pylori*, je odvisna od seva bakterije in je posredovana z limfociti T (6).

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni so dokazali v tkivnih vzorcih bolnikov z imunoproliferacijsko boleznijo tankega črevesja (bolezen verig α) (15).

Borrelia burgdorferi

Dokazali so povezavo med *Borrelia burgdorferi* in primarnim kožnim B-celičnim limfomom, saj so bakterijo našli v limfomskih kožnih lezijah. Tudi tu je v mehanizmu verjetno vpletena kronična antigenska stimulacija v koži zaradi okužbe z *Borrelia burgdorferi* (16).

Chlamidia psittaci

Chlamidia psittaci je morda povezana z nastankom marginalnoceličnega limfoma očesnih adneksov, dokončnih zaključkov o tem še ni (17).

Hodgkinov limfom

Čeprav so Hodgkinov limfom diagnosticirali pri bolnikih z aidsom, ni dokazov o neposredni povezavi Hodgkinovega limfoma z zavrtjo imunostjo pri aidsu. Vse več pa je dokazov o virusni etiologiji Hodgkinovega limfoma. Povezava med Hodgkinovim limfomom in dejavniki v otroštvu, ki manjšajo izpostavljenost infekcijskim dejavnikom, vodi k hipotezi, da epidemiološke značilnosti Hodgkinovega limfoma oponašajo značilnosti virusne okužbe, ki ima od starosti odvisen odziv na okužbo.

Kdor je prebolel infekcijsko mononukleozo, je dva do trikrat bolj ogrožen s Hodgkinovim limfomom. EBV so dokazali pri približno 50 % primerov klasičnega Hodgkinovega limfoma v industrializiranih zahodnih državah in pri več kot 90 % primerov v nerazvitih državah. Verjetno je EBV v teh primerih povezan z nastankom Hodgkinovega limfoma. Ekspresija latentnih virusnih proteinov v celicah Hodgkinovega limfoma (jedrnega antigena 1 Epstein-Barr ni, so pa latentni membranski proteini) je drugačna kot pri Burkittovem limfomu (okužene celice manjšajo izražanje latentnih virusnih genov z namenom izogniti se gostiteljevemu imunskemu sistemu) in imunoblastnega limfoma pri imunsko oslabljenih bolnikih (celice, okužene z EBV, izražajo

celoten set latentnih virusnih genov). Latentna membranska proteina 1 in 2 aktivirata transkripcijski faktor NF κ B, ki je izrazito aktiven pri Hodgkinovem limfomu. Okužba z EBV verjetno nekako "skriva" okužene celice B, tako da jih imunski sistem ne prepozna, in celicam omogoči t.i. "preživitvene signale" (18).

Akutne levkemije

Virusi, še posebej RNK-retrovirusi, so dokazano povezani z nastankom raznih malignomov pri eksperimentalnih živalih, vključno z levkemijo pri miših in mačkah. HTLV-1 je povzročitelj limfoma/levkemije T odraslih. Da so retrovirusi povzročitelji akutnih levkemij pri ljudeh, ni dokazano. EBV je vpleten v nastanek akutnih B-celičnih levkemij in predvsem endemičnega Burkittovega limfoma. EBV pospeši proliferacijo okuženih celic B, kar v kombinaciji z drugim dejavnikom (največkrat z aktivacijo onkogene *myc*) povzroči klonalno neoplastično proliferacijo. Okužba z RNK- in DNK-virusi ni bila nikoli potrjena kot neposredni vzročnik akutnih levkemij (2).

Limfomi, povezani z aidsom

Bolniki z aidsom so kar 250-krat bolj ogroženi z B-celičnim limfomom kot ostala populacija. Med limfomske entitete, ki so značilne pri bolnikih z aidsom, štejemo Burkittov limfom, difuzni velikocelični B-limfom – centroblastni, primarni možganski difuzni velikocelični B-limfom, difuzni velikocelični B-limfom – imunoblastni, primarni efuzijski limfom in plazmablastni limfom. Pogostejše kot v ostali populaciji se pojavljajo še Hodgkinov limfom, polimorfne limfoproliferacijske bolezni, sorodne potransplantacijskim limfoproliferacijskim boleznim, limfomatoidna granulomatoza, občasno tudi multicentrična Castlemanova bolezen. Vzroki za nastanek limfomov so kombinacija pomanjkljivega delovanja imunskega sistema, neustrezne regulacije delovanja imunskega sistema in delovanja onkogenih virusov. Med onkogenimi virusi sta v nastanek z aidsom povezanih limfomov vpletena EBV in HHV-8. Z EBV je povezanih približno 50 % Burkittovih limfomov, 30 % difuznih velikoceličnih B-limfomov – centroblastnih, 100 % primarnih možganskih difuznih velikoceličnih B-limfomov, več kot 80 % difuznih velikoceličnih B-limfomov – imunoblastnih, več kot 90 % primarnih efuzijskih limfomov in več kot 70 % plazmablastnih limfomov. HHV-8 pa je vpleten v nastanek vseh primarnih efuzijskih limfomov in redkih difuznih velikoceličnih B-limfomov – imunoblastnih in plazmablastnih limfomov. Okužbo z EBV dokažemo pogostejše tudi pri Hodgkinovem limfomu, pove-

zanem z aidsom (80–100 %), kot pri primarnem Hodgkinovem limfomu (15–60 %) (8, 19).

ZAKLJUČEK

Okužbe z virusi in bakterijami so vpletene v nastanek nekaterih podtipov limfomov in levkemij. Sicer pa okužbe pomembno vplivajo tudi na prognozo bolnikov s hematološkimi malignomi, saj so poleg osnovne bolezni najpogostejši vzrok smrti pri teh bolnikih.

LITERATURA

1. Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 161-8.
2. Scheinberg DA, Maslak PG, Weiss MA. Management of acute leukemias. In: DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2088-120.
3. Howley PM, Ganem D, Kieff E. DNA viruses. In: DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 173-184.
4. Cheever AW. Schistosomiasis and neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 13–8.
5. Enno A, O'Rourke JL, Howlett CR, Jack A, Dixon MF, Lee A. MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*. A mouse model of *Helicobacter pylori*-induced gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 217–22.
6. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267–71.
7. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: From latent genes to tumors. *Oncogene* 2003; 22: 5108-21.
8. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Genetic basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; 23: 95-100.
9. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1413-21.
10. Overbaugh J. HTLV-1 sweet-talks its way into cells. *Nat Med* 2004; 10: 20-1.
11. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: A distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-56.
12. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: More than a simple association. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 150-60.
13. Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002; 359: 817-23.
14. Mulloy JC, Migone T-S, Ross TM, Ton N, Green PL, Leonard WJ, et al. Human and simian T-cell leukemia viruses type 2 (HTLV-2 and STLV-2 (pan-p)) transform T cells independently of Jak/STAT activation. *J Virol* 1998; 72: 4408-12.
15. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestine disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004; 350: 239-48.

16. Munksgaard L, Frisch M, Melbye M, Hjalgrim H. Incidence patterns of Lyme disease and cutaneous B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the United States. *Dermatology* 2000; 201: 351-2.
17. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamidia psittaci* and ocular adnexal lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 586-94.
18. Diehl V, Harris NL, Mauch PM. Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2020-75.
19. Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005; 130: 662-70.

OKUŽBE S PARAZITI IN RAK

Vera Maraspin-Čarman

UVOD

V zadnjih desetletjih se je zelo zvečalo število bolnikov z okvarjeno imunostjo. Med njimi so bolniki s hudo obliko raka (levkemija, limfomi, multipli mielom, zasevki karcinoma), s presaditvijo kostnega mozga ter bolniki, ki prejemajo imunosupresijsko ali citotoksično zdravljenje. Njihova stična točka je pojav okužb, ki zaposlujejo zdravnike v skoraj vseh vejah medicine.

Bolniki z rakom imajo večjo verjetnost, da se bodo okužili s paraziti in da bo potek okužbe hujši. Ob okužbi je med ostalim treba oceniti epidemiološke okoliščine ter vrsto ali stopnjo okvarjene imunosti. To nam omogoča, da posumimo na morebitnega povzročitelja, ter olajša odločitev za opravljanje preiskav in uvedbo primerno usmerjenega izkustvenega zdravljenja. Za uspešno zdravljenje teh okužb je potrebna hitra diagnostika ter zgodnje, agresivno in ustrezno zdravljenje (1).

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA DOVZETNOST ZA OKUŽBE

Najpomembnejši predisponirajoči dejavniki za razvoj okužb pri bolnikih z rakom so: granulocitopenija in kvalitativne okvare fagocitov, okvara celične imunosti, okvara humoralne imunosti in pomanjkanje komplemента ter splenektomija. Različni medicinski posegi in številna bolezenska stanja pripomorejo k večji dovzetnosti za okužbe. Glede na posamezno vrsto okvarjene imunosti lahko pričakujemo okužbe s prav določenimi paraziti (razpredelnica 1) (1).

KLINIČNA SLIKA

Vročina je najpogostejši, pri nevtropeničnih bolnikih lahko edini znak okužbe. Ocena takega bolnika vključuje skrbno anamnezo in natančen telesni pregled. Pozorni moramo biti pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide, saj je zaradi njih vročinska reakcija lahko zakrita. Pogostost nastanka vročine in razvoja okužbe je odvisna od vrste raka in njegovega zdravljenja. Vročino kot odsev rakave bolezni zasledimo najpogosteje pri Hodgkinovi bolezni, malignem limfomu in kronični mieloični levkemiji. Samo 5 % vročinskih epi-

zod nastane zaradi osnovne rakave bolezni. Diferencialnodiagnostično moramo misliti tudi na druge vzroke vročine, kot so prejemanje krvnih pripravkov, bioloških zdravil, alergijske reakcije, tumorski embolizmi, nekroza tumorja (2).

Razpredelnica 1. Okužbe s paraziti pri bolnikih s pridobljeno okvaro imunosti

<i>Okvara imunosti</i>	<i>Vzrok</i>	<i>Paraziti</i>
Motnje humoralne imunosti	multipli mielom ne-Hodgkinov limfom kronična mieloična levkemija bolezen težkih verig ciklofosfamid azatioprin	Giardia lamblia Cryptosporidium Isospora Microsporidium spp. Cyclospora spp.
Motnje celične imunosti	Hodgkinova bolezen Cezaryjev sindrom presaditev kostnega mozga ciklofosfamid azatioprin kortikosteroidi ciklosporin takrolim	Giardia lamblia Toxoplasma gondii Strongyloides stercoralis Cryptosporidium Isospora Microsporidium spp. Cyclospora spp. Leishmania donovani Leishmania infantum
Motnje komplementa (faktor B)	splenektomija	Babesia spp. Toxoplasma gondii

Klinična slika okužbe s paraziti je odvisna od vrste povzročitelja in mesta okužbe, sicer pa so simptomi in znaki okužbe podobni kot pri ostali populaciji.

Okužbe prebavil

Ocenjujejo, da ima 50 % svetovnega prebivalstva črevesne parazite. Okužbe z njimi so pogostejše pri moških kot pri ženskah. Pri bolnikih z rakom povzročijo profuzno drisko, ki jo spremljajo izguba telesne teže, neješčnost, sindrom malabsorpcije, v nekaterih primerih tudi vročina in bolečine v trebuhu. Najpomembnejši povzročitelji so *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidia* spp. in *Strongyloides stercoralis*. Razsejejo se lahko tudi v razne organe, npr. bronhije, jetra, žolčne poti, in povzročijo klinično sliko, ki ustreza prizadetosti organa. Protrahirano drisko lahko sprožijo še *Giardia duodenalis*, *Cyclospora cayetanensis* in *Isospora belli*. Med črevesnimi neopornističnimi paraziti najdemo najpogostejše *Entamoeba histolytica* in *Balantidium coli*, ki povzročata enake simptome kot pri ljudeh z ohranjeno imunostjo (3–5).

Okužbe osrednjega živčevja

Poročila o okužbah osrednjega živčevja pri bolnikih z rakom so v porastu. Ogroženi so zlasti bolniki s hudo okvaro imunosti, pri katerih je pomembna okužba s *T. gondii*. V klinični sliki so večinoma simptomi in znaki meningitisa, meningoencefalitisa ali žariščnih lezij, redkeje znaki možganske kapi. Pri bolniki z žariščnimi lezijami je potek običajno neznačilen oz. subakuten, pri bolnikih z meningitisom ali meningoencefalitisom pa je potek akuten. Okužbe osrednjega živčevja lahko posnemajo razna neinfekcijska stanja, kot so zapleti zdravljenja, učinki obsevanja, recidiv tumorja, paraneoplastični sindrom (6, 7).

Okužbe dihal

Pri bolnikih z vročino in pljučnimi infiltrati moramo pomisliti na morebitno okužbo s *T. gondii* in *S. stercoralis*.

V razpredelnici 2 so prikazani infekcijski sindromi, ki jih povzročajo paraziti pri bolnikih z okvarjeno celično imunostjo.

Razpredelnica 2. Infekcijski sindromi, ki jih povzročajo paraziti pri bolnikih z okvarjeno celično imunostjo

<i>Sindrom</i>	<i>Paraziti</i>
Enteritis	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Isospora belli</i> * <i>Giardia lamblia</i> * <i>Microsporidia</i> * <i>Strongyloides stercoralis</i> *
Encefalitis	<i>Toxoplasma gondii</i>
Pljučnica	<i>Toxoplasma gondii</i> * <i>Strongyloides stercoralis</i> *
Retinitis	<i>Toxoplasma gondii</i> *

* redkejši povzročitelji

DIAGNOZA

Postavitev diagnoze okužbe pri bolnikih z rakom ostaja še vedno velik izziv kljub precejšnjemu izboljšanju diagnostike v zadnjih letih (nove slikovne tehnike, uvedba metode PCR). Zaradi raznolikosti povzročiteljev okužb se

je treba osredotočiti na ustrezne diagnostične postopke, ki jih moramo izpeljati zelo hitro, kajti tudi navidezno lažje oblike bolezni lahko zelo hitro napredujejo do smrtnega izida. Diagnostični pristop je odvisen od analize bolnikovega imunske okvare, časovnega poteka razvoja znakov okužbe in od tipa kliničnega sindroma, podprtega z laboratorijsko potrditvijo specifične diagnoze in radiološkimi podatki. Pri bolnikih po presaditvi je pomembno upoštevati specifično obdobje tveganja, vrsto presadka (avtologni, homologni) in čas po presaditvi (8). Preiskave napravimo vedno pred začetkom zdravljenja, njihovi rezultati pa so pomembni za nadaljnjo strategijo zdravljenja, zlasti ob neuspehu izkustvene terapije. Bolnikom odvzamemo krvne, biokemične in mikrobiološke vzorce. Glede na klinično sliko opravimo še pregled izpljunka, blata, likvorja, plevralnega izliva, sklepne tekočine. Koristne so serološke preiskave na povzročitelja, v nekaterih primerih si pomagamo s histološkimi in citološkimi preiskavami. Vsem bolnikom opravimo radiološke, nekaterim tudi scintigrafske preiskave, izjemoma tudi nekatere invazivne preiskave (9).

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

Zaradi možnega neugodnega izida bolezni začnemo običajno takoj z izkuštenim, po identifikaciji povzročitelja pa nadaljujemo z usmerjenim zdravljenjem. Bolnike z rakom je treba seznaniti, da bodo potrebni redni kontrolni pregledi blata na parazite. Osvojiti morajo navodila za preprečevanje tovrstnih okužb, saj tako izboljšajo svoj življenjski standard in se zaščitijo pred okužbami s paraziti med zdravljenjem. Pri tistih, ki živijo v krajih z endemično strongilodozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z imunosupresijskimi sredstvi pregledati blato na parazite zaradi izključitve asimptomatskega klicenošča in opraviti serološke teste ter po potrebi uvesti preventivno zdravljenje. Slednje pride v poštev tudi za preprečevanje toksoplazmoze, pri kateri svetujejo prospektivno sledenje huje ogroženih bolnikov (10).

NAJPOGOSTEJŠE OKUŽBE S POSAMEZNIMI PARAZITI

Strongiloidoza

Strongyloides stercoralis je nematod, ki parazitira v človeku. Ocenjujejo, da je na svetu okuženih 10 milijonov ljudi. Večina okužb je asimptomatskih, pri bolnikih z okrnjeno celično imunostjo pa se lahko razvije fulminantna oblika bolezni s smrtnim izidom.

Epidemiologija. Bolezen se pojavlja v tropskem in subtropskem področju, možna so žarišča tudi v zmernem klimatskem pasu. Po vstopu skozi kožo ličinke potujejo v tanko črevo. Klinično najpomembnejše je potovanje ličink po krvnih žilah v pljuča, od tam pa navzgor po traheobronhialni poti do požiralnika, kjer vstopijo v prebavila. Preden se izločijo iz telesa, se nekatere rabditiformne ličinke lahko pretvorijo v invazivne filiformne ličinke, ki vdrejo v črevesno steno ali perianalni del kože in povzročijo reinfekcijo. Avtoinfekcijski cikel se lahko ponavlja in vzdržuje trajno okužbo (11).

Okužba s Strongyloides stercoralis in okvarjena imunost. Zbolijo predvsem ljudje, zdravljeni s kortikosteroidi. Pri njih se kronična strongiloidoza pogosto pretvori v hiperinfekcijsko stanje, ki jo lahko sprožijo kateri koli odmerki kortikosteroidov (tudi ob lokalni uporabi) ali visoke ravni adrenokortikotropina. Hiperinfekcijo lahko povzroči tudi zdravljenje z vinkristinom. Praviloma zbolijo hematološki bolniki in bolniki po presaditvi kostnega mozga (12).

Klinična slika. Strongiloidoza se klinično kaže kot akutna ali kronična bolezen. Pomembna oblika bolezni je hiperinfekcijski sindrom, kjer gre v osnovi za sindrom pospešene avtoinfekcije in se razvije kot posledica okvarjene imunosti. Pojavijo se ali pa se poslabšajo pljučni ali trebušni simptomi, ob tem najdemo povečano število ličink v blatu ali izpljunku. Klinična slika hiperinfekcije je zelo spremenljiva. Začne se lahko akutno ali postopno. Temperatura in mrzlica nista vedno nujni, zahtevata pa takojšnje iskanje morebitne sočasne bakterijske okužbe. Zraven so še splošni simptomi: utrujenost, šibkost, bolečine vsega telesa. Med hiperinfekcijo najdemo v periferni krvi eozinofilijo, pogosto še eozinopenijo. Bolniki z eozinofilijo imajo boljšo prognozo. Najpogostejše se pojavijo simptomi in znaki prizadetosti prebavil, možne so prizadetost obtočil in pljuč, kože ter osrednjega živčevja. Zaradi sočasne migracije bakterij in ličink skozi črevesno steno se pri bolnikih lahko pridružijo še življenjsko ogrožajoče okužbe z Gramnegativnimi bakterijami: bakteriemija, sepsa, meningitis, peritonitis (11, 12).

Diagnoza. Glede na dolgo življenje parazitov je pomemben anamnestični podatek o bivanju oz. potovanju v endemična področja. Na okužbo moramo biti pozorni ob eozinofiliji ali simptomih in znakih za kronično okužbo. Opravimo pregled blata in serološke teste. Z enim samim testom ne moremo natančno razlikovati sveže okužbe od pretekle. Bolnike s pozitivnim serološkim testom in s kompatibilno klinično anamnezo za okužbo moramo izkustveno zdraviti pred začetkom zdravljenja s kortikosteroidi. Diagnozo hiperinfekcije postavimo relativno preprosto glede na veliko število ličink v blatu in (običajno) v sputumu (13).

Zdravljenje. Na razpolago imamo azole (tiabendazol, mebendazol, alben-dazol) in ivermektin, ki je zdravilo izbire, saj je učinkovit tudi pri zdravljenju hiperinfekcije in ima malo stranskih učinkov. Zdravljenje hiperinfekcije mora

trajati, dokler ne izginejo klinični simptomi in parazitov ne najdemo več. Najbolj praktičen način sledenja je pregledovanje blata.

Preprečevanje. Hospitalizirane bolnike s hiperinfekcijo moramo kontaktno izolirati. Pregledati je treba družinske člane, zlasti spolne partnerje, ter osebe z nevarnostnimi dejavniki, ki so v stiku z bolnikom. Primarno preprečevanje hiperinfekcije predvideva pregled blata pred uvedbo zdravljenja s korikosteroidi ljudem s pozitivnimi serološkimi testi in anamnezo o izpostavitvi. Ne glede na izvid priporočajo dvodnevno zdravljenje z ivermektinom, ki ga po 2 tednih ponovimo. Osebe iz endemskega področja ali profesionalno izpostavljene osebe poučimo o načinu prenosa parazitov, da se lahko izognejo ponovni okužbi. Sekundarno preprečevanje hiperinfekcije predvideva daljše obdobje zdravljenja z ivermektinom 2 dni, s ponavljanjem vsakih 14 dni. Če se za sekundarno profilakso ne odločimo, priporočajo periodično laboratorijsko sledenje, dokler vztraja predisponirajoče stanje za razvoj bolezni (12).

Toksoplazmoza

Toksoplazmoza je redka oportunistična okužba s *Toxoplasma gondii*, parazitom iz rodu trosovcev, ki je razširjen po vsem svetu. Pri bolnikih z rakom je bolezen redka, vendar ima hudo smrtnost. Okužba je redko primarna, večinoma gre za reaktivacijo bolezni. Do tega zaključka so prišli, ker so imeli vsi bolniki, o katerih so doslej poročali, pozitivne serološke teste.

Epidemiologija. Ocenjujejo, da ima tretjina prebivalstva protitelesa proti *T. gondii*, glede seroprevalence obstajajo geografske variacije: v severni Ameriki znaša < 15%, v Centralni Evropi 50–80 %. Vir okužbe je zaužitje kontaminirane hrane ali vode ali neustrezno termično obdelane hrane z oocistami v tkivih. Pri zdravih primarna okužba poteka asimptomatsko, *T. gondii* ostane latentna v mišicah in drugih organih. Ko se latentne ciste pri seropozitivnih z okvarjeno imunostjo reaktivirajo, se običajno razvije fatalna oblika toksoplazmoze (14, 15).

Klinična slika. Pri bolnikih z okvarjeno imunostjo poteka toksoplazmoza kot huda bolezen z veliko smrtnostjo. Okužba se lahko razširi na številne organe, vendar je v 60 % prizadeto osrednje živčevje. Vidni so lahko znaki encefalitisa ali pa se razvije žariščna okvara živčevja. Pri nekaterih bolnikih se pojavijo pljučnica, miokarditis ali hepatitis. Prognoza je slaba, zlasti pri bolnikih z okužbo osrednjega živčevja (2, 15).

Diagnoza. Ker je postavitve diagnoze težka, se bolezen večinoma zaključí s smrtjo še pred začetkom zdravljenja. Diagnozo postavimo z dokazom povzročitelja in s serološkimi testi. Aktivno okužbo lahko dokažemo s PCR (npr. v krvi, BALu) še pred razvojem kliničnih simptomov in znakov. Retrospektivne analize so pokazale, da je mogoče *T. gondii* dokazati s PCR v

periferni krvi 7 dni pred začetkom bolezni, kar je pomembno za sledenje in takojšnje ukrepanje. PCR je občutljiva in ni invazivna. Zelo je koristna zlasti za dokaz encefalitisa pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga, kjer določimo PCR v likvorju, saj so serološke metode v teh primerih manj uporabne. Ob vsakem pojavu nevrološke simptomatike pri bolnikih z rakom pomislimo na encefalitis, povzročen s *T. gondii*. Redko je za postavitev diagnoze treba opraviti biopsijo možganov, ki je agresivna in bolnike izpostavlja dodatnim nevarnostim (2, 8, 15).

Zdravljenje. Uporaba pirimetamina in sulfadiazina je učinkovita v polovici primerov bolnikov z rakom. Bolnike s prizadetostjo osrednjega živčevja zdravimo šest tednov, nato sledi vzdrževalno zdravljenje s polovičnim odmerkom zdravil. Bolniki prejemajo sočasno folno kislino. Pri alergiji na sulfadiazin lahko damo klindamicin, pri slabem prenašanju pirimetamina pa atovakvon (2).

Preprečevanje. Za preprečevanje bolezni bi bilo smiselno prospektivno slediti bolnike s povečanim tveganjem. Toksoplazmoza se v številnih centrih (zlasti v ZDA) pojavlja precej redko, zato rutinska profilaksa tam ni indicirana. V nekaterih evropskih predelih, kjer je delež seropozitivnih večji, pride v poštev preventivno dajanje pirimetamin-sulfadioksina. Kadar je pri hematoloških bolnikih potrebna presaditev kostnega mozga, je pomembno pred posegom testirati dajalce in prejemnike. Priporočajo, da bolnikom brez profilakse opravimo PCR na *T. gondii* ob določenih zelo tveganih obdobjih, pri seropozitivnih prejemnikih pa do tri mesece po presaditvi. V obdobjih intenzivne imunosupresije svetujejo tedensko določitev PCR na *T. gondii* (2, 15, 16).

Leishmanioza

Leishmanioza je bolezen, ki jo povzročajo bičkarji iz kompleksa *Leishmania* spp.

Epidemiologija. Bolezen prenašajo različne vrste dvokrilnih mušic. Letna incidenca humane visceralne leishmanioza na svetu znaša 500.000, od tega je smrtnih izidov 75.000. Visceralna leishmanioza je endemična v 60 državah, večina bolnikov izhaja iz 5 držav: Indija, Nepal, Bangladeš, Brazilija in Sudan. Epidemija leta 1984 v južnem Sudanu je povzročila smrt 100.000 ljudi v državi z manj kot milijonom prebivalcev (17, 18).

Klinična slika. Klinična manifestacija bolezni je odvisna od vrste leishmanie in od imunskega odgovora gostitelja. Okužba je lahko na koži, sluznicah ali se razširi na notranje organe – visceralna leishmanioza. V zadnjih treh dekadah se bolezen, predvsem visceralna oblika, pojavlja kot oportunistična okužba pri bolnikih z okvarjeno imunostjo, zlasti okužbo s HIV. Visceralna leishmanioza prizadene otroke in odrasle. Klinični znaki pri odraslih so dolgo časa trajajoča vročina, zvečanje jeter in vranice, izrazito hujšanje,

napredujoča pancitopenija in smrt. L. infantum povzroča bolezen pri otrocih v mediteranskem bazenu. Klinični potek nezdravljene visceralne leishmanioze se konča s smrtjo pri večini bolnikov, običajno zaradi interkurentne okužbe (17–20).

Diagnoza. Na endemskem področju postavimo diagnozo kožne leishmanioze samo na osnovi klinične slike: videti je majhno število lezij na eksponiranih predelih kože, ki trajajo več mesecev, so odporne na razne poskuse zdravljenja, nesrbeče in neboleče. Na razpolago imamo več diagnostičnih tehnik. Diagnoza visceralne oblike bolezni je zapletena zaradi podobnosti s klinično sliko malarije, tifusa in TBC. Nekatere primere (večina jih je bila iz neendemskega področja) so napačno diagnosticirali kot avtoimunski hepatitis, akutno limfatično levkemijo ali maligni limfom. Diagnosticiranje otežuje tudi dejstvo, da lahko najdemo atipične celice in nenavadne blaste v aspiratu kostnega mozga. Za postavitev diagnoze je zelo specifična najdba amastigotov (znotrajcelična oblika zajedavca) v aspiratu kostnega mozga, potrebno pa je dolgo iskanje za dokaz parazita. Nasprotno seveda za izključitev bolezni ne zadošča, če amastigotov ne najdemo. Dodatno moramo uporabiti serološke in molekularne metode. Zelo uporabna je PCR na različnem tarčnem materialu. Določitev PCR v periferni krvi je zelo učinkovita in neinvazivna alternativna metoda občutljivostjo 80–100 % (17, 19).

Zdravljenje. Pri zdravljenju moramo upoštevati naravni potek bolezni. Spremembe pri kožni leishmaniozi izginejo spontano v enem mesecu do treh let, zato zdravljenje ni vedno nujno potrebno. Kljub temu večina bolnikov prejme terapijo, da zmanjšamo kasnejši razvoj brazgotin. Okužbe kože z L. panamensis in L. braziliensis je treba vedno zdraviti, ker s tem zmanjšamo tveganje za razvoj mukokutane oblike bolezni. Mukokutana in visceralna leishmanioza običajno potrebujeta zdravljenje. Na razpolago imamo petvalentni antimon, pentamidin, amfotericin B, in interferon z antimonom. Kadar so klinične izkušnje omejene, uporabljamo še alopurinol, ketokonazol, itraconazol, imunoterapijo, rifampin, dapson, lokalno gretje, mazilo paromomicin in krioterapijo. Pri bolnikih z okvarjeno imunostjo je treba skrbno nadzirati učinek zdravljenja, saj so sicer ponovitve bolezni pogoste (18–20).

REDKEJŠE OKUŽBE S PARAZITI

Ameboza

Okužba z *Naegleria fowleri* povzroča primarni amebni meningoencefalitis (PAM) z zelo veliko smrtnostjo, ki verjetno presega 95 %. V le v 9 od približno 200 opisanih primerov v literaturi so okuženi preživeli PAM. Kljub zgodnjemu zdravljenju je bitka z boleznijo običajno vnaprej izgubljena. Do inokulacije iz kontaminirane vode pride skozi nosnice. Amebe vdrejo v

osrednje živčevje skozi sitko ter navadno povzročijo fulminantno obliko bolezni v roku enega tedna. Ameriški avtor predlaga agresivno zdravljenje s kombinacijo zdravil, ki jih apliciramo sočasno (amfotericin, diflukan, rifampin) po več možnih poteh: intranazalno, intratekalno ter i.v. (po tej poti dodamo še kloramfenikol). Možganski edem, ki je glavni povzročitelj smrti, zmanjšamo z intratekalno aplikacijo deksametazona. Ciljano zdravljenje po različnih fizioloških poteh omogoča večjo biorazpoložljivost zdravil neposredno na mestu, kjer je povzročitelj (21).

Entameba histolytica je za človeka patogena ameba iz rodu entameb, medtem ko je šest ameb iz tega rodu stalnih komezalov na človeku. Kot kaže, imajo svojo vlogo pri nastanku periodontalnih bolezni. *E. histolytica* je anaerobna pražival, ki povzroča amebni kolitis, lahko tudi ekstraintestinalne oblike bolezni s tvorbo abscesov v jetrih, pljučih, možganih. Pogosti so asimptomatski nosilci povzročitelja. Možganski absces je izjemno redek. Običajno nastane kot zasevek iz jeter ali pljuč, redkeje iz črevesja. Večina so možganski abscesi multipli. Diagnozo okužbe z *E. histolytica* postavimo s serološkimi preiskavami, pregledom blata na parazite ali biopsijo debelega črevesa. Mikrobiološka analiza gnoja iz abscesov ni vedno v pomoč pri diagnosticiranju trofozoitov, treba je opraviti histološki pregled ovojnice abscesa. Pri zdravljenju uporabljamo metronidazol, tinidazol ali nitazoksanid za izkoreninjenje tkivnih oblik ter diloksanil furoat za izkoreninjenje parazitov v lumnu črevesja (22, 23).

Blastocistoza

Epidemiologija. *Blastocystis hominis* sodi med najpogostejše parazite, ki jih najdemo v blatu simptomatskih in asimptomatskih oseb po vsem svetu. Prevalenca je večja v deželah v razvoju (30–50 %). Taksonomska klasifikacija, patogenost, življenjski cikel in prenos *B. hominis* ostajajo nejasni. Ciste se verjetno prenašajo po fekalno-oralni poti oz. z zaužitjem okužene vode ali hrane.

Klinična slika. Ni povsem jasno, ali *B. hominis* povzroča simptomatsko okužbo pri človeku. Številni opisi primerov in serij bolnikov so retrogradni. V njih ob okužbi opisujejo akutno ali kronično drisko, napihnjenost, vetrove, bolečino v trebuhu, perianalni srbež in utrujenost. V raziskavah z asimptomatskimi kontrolnimi osebami pa niso potrdili povezave med simptomi in povzročiteljem v blatu. V literaturi je opisan primer najdbe *B. hominis* v ascitesu ženske z invazivnim, slabo diferenciranim adenokarcinomom, ki je zajemal črevesne vijuge, mezenterij in omentum, zaradi katerega je prišlo do perforacije črevesa in klinične slike akutnega abdomna. V motnem ascitesu so našli številne cistam podobne tvorbe parazita. Poleg omenjenega so opisani še štirje primeri bolnikov z zaporo črevesja, ki je nastala zaradi nam-

nožitve parazita, okužba pa je izzvenela po operativni razrešitvi zapore oz. odstranitvi tumorja.

Zdravljenje. Pri asimptomatskih osebah zdravljenje ni potrebno. Pri simptomatskih moramo pred zdravljenjem izključiti druge razloge za črevesne simptome in znake. Uporabljamo metronidazol, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) ali jodokinol (24, 25).

Mikrosporija

Mikrosporidiji so obvezni evkariotični intracelularni paraziti. Lahko so hudo patogeni in povzročajo širok spekter simptomov, zlasti pri ljudeh z okvarjeno imunostjo. Večino primerov v zadnjih 20 letih so opisali pri bolnikih s HIV, redko so o bolezni poročali pri bolnikih po presaditvi solidnih organov.

Epidemiologija. Bolezen se pojavlja po vsem svetu, še posebej izrazito pri ljudeh z okvarjeno imunostjo. Med več kot 1000 vrstami mikrosporidij jih je le 12 patogenih za človeka. Glavna predstavnika sta *Enterocytozoon bienersi* in *Encephalitozoon intestinalis*. Okužba nastane z vdihanjem spor, ki nato proliferirajo in se razsejejo v sekundarna žarišča. Izvor in poti okužbe pri človeku niso znani. Domnevajo, da gre za orofekalno pot ali neposredno inokulacijo z domačih živali (mačke, ptiči) ali pa iz drugih virov. Pri rokovanju s telesnimi tekočinami je potrebna previdnost, upoštevati moramo navodila za osebno higieno (roke!).

Klinična slika. Bolezen se klinično pokaže zelo različno. Najpogosteje so prizadeta prebavila, kar se kaže s perzistentno drisko in hujšanjem. Opisani so primeri sklerozantnega holangitisa, prizadetosti pljuč, oči (kronični keratokonjunktivitis), mišic ali ledvic.

Diagnoza. Kadar gre za prizadetost prebavil, dokažemo povzročitelje iz blata ali z duodenalno biopsijo. Pri drugih manifestacijah bolezni pa jih lahko osamijo le s posebnimi tehnikami tkivnih kultur, ki so na voljo le v specializiranih laboratorijih. Najboljši pristop je pregled tkiva z elektronskim mikroskopom. Spore včasih vidimo s srebrenjem in posebnimi barvanji.

Zdravljenje. Zdravilo izbire je albendazol, ki ga bolniki prejemajo en mesec. Kadar se bolezen ponovi, je treba uvesti vzdrževalno zdravljenje. Za izkoreninjenje *E. bienersi* je včasih treba uporabiti fumagilin (22, 26, 27).

Izosporioza

Isospora belli sodi med oportunistične trosovce, ki prizadene ljudi, okužne s HIV, pretežno v tropskih predelih. O okužbah poročajo tudi pri bolnikih z nekaterimi oblikami raka.

Epidemiologija. I. belli povzroča v Evropi hudo obliko kronične driske pri bolnikih z malignomi, običajno gre za priseljence iz predelov, kjer je povzročitelj endemičen (Afrika, Bližnji vzhod). Parazit vdre v črevesni epitelij in zaključi svoj življenjski cikel v citoplazmi enterocist. Oociste se izločajo z blatom in dozorijo zunaj gostitelja.

Klinična slika. Pri ljudeh z ohranjeno imunostjo povzroči I. belli drisko, ki se spontano razreši. Pri bolnikih z okvarjeno imunostjo pa se lahko razvije huda oblika kronične driske. Okužbo običajno spremljajo hujšanje, vročina in trebušne kolike. Redko se razvije fulminantna oblika driske (predvsem pri bolnikih, okuženih s HIV). Redki so opisi bolezni pri bolnikih z limfoblastno levkemijo, T-celično levkemijo in Hodgkinovo boleznijo.

Diagnoza. Preiskava blata običajno ne da rezultata, tudi v primerih hude driske ne. Za postavitev diagnoze je zato večinoma treba napraviti biopsijo sluznice tankega črevesa. V krvi pogosto najdemo eozinofilijo.

Zdravljenje. Za razliko od kriptosporidioze velja, da se izosporioza takoj odzove na zdravljenje. Driska se običajno ustavi v 24–48 urah od začetka zdravljenja s TMP/SMX, ki ga bolnik prejema peroralno 7–10 dni. Ciprofloksacin je nekoliko manj učinkovit. Pri bolnikih s HIV se driske pogosto ponavljajo, zato uporabljajo sekundarno profilakso s TMP/SMX tri dni v tednu ali s sulfadoksinom in pirimetaminom enkrat tedensko (22, 28).

Kriptosporidioza

Epidemiologija. Okužbe s *Cryptosporidium* spp. se pojavljajo predvsem v tropskih predelih pri podhranjenih otrocih in bolnikih s HIV; možne so tudi pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga.

Klinična slika. Glavni predstavnik je *Cryptosporidium parvum*, ki povzroča večinoma perzistentno vodeno drisko s krčevitimi bolečinami v trebuhu. Po uvedbi učinkovitega antiretrovirusnega zdravljenja se je pogostost bolezni izrazito zmanjšala.

Diagnoza. Za dokaz oocist običajno uporabljamo mikroskopski pregled razmaza blata, barvanega po Ziel-Nielsenu.

Zdravljenje. Poskusili so s številnimi zdravili, najbolje sta se izkazala paromomicin in nitazoksanid. Dolgotrajno zdravljenje z nitazoksanidom se je pokazalo kot ugodno (8, 22).

Babezioza

Babezioza je zoonoza, ki jo povzroča intraeritrocitni parazit (uvrščen med trosovce) in se prenaša z vbodom klopa.

Epidemiologija. Pri človeku povzroča bolezen 6 vrst babezij, predvsem v vzhodnem delu Severne Amerike; v Evropi je redka.

Klinična slika. Bolezen lahko poteka subakutno ali akutno, možen je tudi fulminantni potek. V klinični sliki najdemo slabo počutje, neješčnost, utrujenost, intermitentno vročino z mrzlico, bolečine v mišicah in sklepih, slabost in bruhanje. Vranica je lahko zvečana, lahko so večja tudi jetra. Bolezen spremljajo anemija, levkopenija in trombocitopenija. Pri osebah z okvarjeno imunostjo je potek lahko kroničen in običajno težji. Pridružijo se hemolitična anemija, hemoglobinurija, zlatenica, petehije, kongestivno srčno popuščanje, pljučni edem, odpoved ledvic, koma in smrt. Ogrožene so zlasti osebe brez vranice, ki so bolj dovzetne za huje potekajočo okužbo in ki tudi pogosteje zbolijo in tudi umrejo za babeziozo.

Diagnoza. Poleg laboratorijskega pregleda krvi opravimo še mikroskopski pregled razmaza krvi, obarvanega po Giemsi, serološke preiskave in PCR. Možne so sočasne okužbe s povzročitelji lymske borelioze in humane granulocitne anaplazmoze.

Zdravljenje in preprečevanje. Pri blagi do zmerni obliki bolezni uporabljamo atovakvon z azitromicinom, pri hudi obliki babezioze izberemo kombinacijo klindamicina s kininom.

Ljudje se morajo na endemičnih področjih izogibati vbodom kloпов. Če to ni mogoče, se morajo dnevno pregledovati in klopa takoj odstraniti (najbolje v < 24 h) (29, 30).

ZAKLJUČEK

Za prepoznavo okužb pri bolnikih z rakom je zlasti pomembna ugotovitev najvažnejših predisponirajočih dejavnikov, povezanih z množico povzročiteljev, kar pripomore k postavitvi diagnoze in ustrezni obravnavi okužbe pri specifičnih bolnikih. Pri bolnikih z okvaro humoralne imunosti prevladujejo okužbe dihal in prebavil. Agamaglobulinemija ali hipogamaglobulinemija nastaneta zaradi nekaterih hematoloških bolezni, npr. kronična limfatična levkemija (KLL), zelo redko zaradi zdravlil. Okužbe, ki so značilno povezane s pomanjkljivo celično imunostjo, so: limfomi, Hodgkinova bolezen, KLL in dlakastocelična levkemija. Zdravljenje s kortikosteroidi in protitumorskimi zdravili lahko vpliva na delovanje celične imunosti z različnimi učinki. Pomembno vlogo pri nastanku parazitskih okužb imata hipogamaglobulinemija

in splenektomija. Zmanjšana proizvodnja imunoglobulinov je značilna za multipli mielom in Waldenströmovo makroglobulinemijo, spremlja pa lahko tudi KLL in nekatere limfome. Nekaterim hematološkim bolnikom je treba v teku bolezni odstraniti vranico, kar ima za posledico slabšo stimulacijo fagocitoze in slabši odziv na nove antigene. Pogostost zapletov zaradi okužb je sorazmerna s sposobnostjo proizvodnje protiteles vsled antigenske stimulacije.

Okužbe s paraziti najpogosteje prizadenejo prebavila in osrednje živčevje. Uspeh zdravljenja je odvisen od hitro opravljenih diagnostičnih postopkov in uvedbe ustrezno usmerjene terapije. Zelo pomembno vlogo ima klinična presoja, pri čemer je bolje, da se odločimo za zmotno zdravljenje kot pa da čakamo in opazujemo, kaj bo.

LITERATURA

1. Quie PG, Solberg CO. Infections in the immunocompromised host. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.1.1.-6.
2. Vartivarian S, Bodey GP. Infections associated with malignancy. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious diseases. 2nd ed. W. B. Saunders: Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998: 1222-8.
3. Cohen J. Immunologically mediated diseases. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.6.1.-4.
4. Guarner J, Matilde-Nava T, Villaseñor-Flores R, Sanchez-Mejorada G. Frequency of intestinal parasites in adult cancer patients in Mexico. Arch Med Res 1997; 28 (2): 219-22.
5. Abaza SM, Makhlof LM, el-Shewy KA, el-Moamly AA. Intestinal oportunic parasitoses among different groups of immunocompromised hosts. J Egypt Soc Parasitol 1995; 25 (3): 713-27.
6. Pruitt AA. Nervous system infections in patients with cancer. Neur Clin 2003; 21 (1): 193-219.
7. Schmidt-Hieber M, Zweigner J, Uharek L, Blau IV, Thiel E. Central nervous system infections in immunocompromised patients: Update on diagnostics and therapy. Leuk Lymphoma 2009; 50 (1): 24-36.
8. Bowden RA. Blood and marrow transplantation. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.4.1.-18.
9. Bjerknes R, Bruserud O, Solberg CO. Hematologic malignancy. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.5.1.-26.
10. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with neoplastic disease. In: Schlossberg D, editor. Clinical infectious diseases. Cambridge University Press: New York, 2008: 601-4.
11. Suh KN, Keystone JS. Intestinal roundworms. In: Schlossberg D, editor. Clinical infectious diseases. Cambridge University Press: New York, 2008: 1335-42.
12. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 2004; 17 (1): 208-17.
13. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis 2001; 33: 1040-7.
14. Beaman MH, McCabe RE, Wong SY, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and

- practice of infectious diseases. 6th ed. Elsevier/Churchill Livingstone: New York, 2005: 2455-75.
15. Edvinsson B, Lappalainen M, Anttila VJ, Paetau A, Evengård B. Toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 368-71.
 16. Go R, Luft BJ. *Toxoplasma*. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press: New York, 2008: 1365-70.
 17. Fakhar M, Asgari Q, Motazedian MH, Monabati A. Mediterranean visceral leishmaniasis associated with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Parasitol Res* 2008; 103: 473-5.
 18. Rosenthal E, Marty P. Recent understanding in the treatment of visceral leishmaniasis. *J postgrad Med* 2003, 49 (1): 61-8.
 19. Choi CM, Lerner EA. Leishmaniasis: Recognition and management with a focus on the immunocompromised patients. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (2): 91-105.
 20. de Queiroz Sousa A, Jeronimo SMB, Pearson RD. Trypanosomiasis and leishmaniasis. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press: New York, 2008: 1389-98.
 21. Alisky JM. Survival of *Naegleria fowleri* primary amebic meningoencephalitis (PAM) could be improved with an intense multi-route-chemo- and biotherapeutic regimen. *Med Hypotheses* 2008; 71 (6): 969-71.
 22. Kelly P, Farthing MJG. Intestinal protozoa. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press: New York, 2008: 1399-403.
 23. Özümlü Ü, Karadağ Ö, Eğılmez R, Engin A, Ötzoprak İ, Özçelik S. A case of brain abscess due to *Entamoeba* species, *Eikenella corrodens* and *Prevotella* species. *B J Neurosurg* 2008; 22 (4): 596-8.
 24. Sears CL. *Isospora belli*, *Sarcocystis* species, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, and *Cyclospora*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Elsevier/Churchill Livingstone: New York, 2005: 2510-3.
 25. Patino WD, Cavioti D, Banerjee SK, Swartz K, Ashfaq R, Gokaslan T. Cytologic diagnosis of *Blastocystis hominis* in peritoneal fluid. *Acta cytologica* 2008; 52 (6): 718-20.
 26. Yazar S, Eser B, Yalçın Ş, Şahin İ, Koç N. A case of pulmonary Microsporidiasis in an acute myeloblastic leukemia (AML) – M3 patient. *Yonsei Medical Journal* 2003; 44 (1): 146-9.
 27. Yoken J, Fores B, Maguire A, Prenner JL, Carpentieri D. Microsporidial endophthalmitis in a patient with acute myelogenous leukemia. *Retina* 2002; 22 (1): 123-5.
 28. Resiere D, Vantelon M, Bourée P, Chachaty E, Nitenberg G, Blot F. *Isospora belli* infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1065-7.
 29. Lutwick LI. Infections in asplenic patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone: New York, NY, 2005: 3169-76.
 30. Chen TK, Krause PJ. Human babesiosis. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press; New York, 2008: 1381-7.

SVETOVNA DEKLARACIJA O RAKU IN EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

Maja Primic-Žakelj

Zagovorniki obvladovanja raka so leta 2006 ob Svetovnem dnevu raka sprejeli *Svetovno deklaracijo o raku*. Prenovili so jo med Svetovnim kongresom o raku leta 2008 na sestanku politikov, voditeljev in zdravstvenih strokovnjakov. Varuh te deklaracije je Mednarodna zveza proti raku (UICC). Njen namen je zmanjšati breme raka do leta 2020, predvsem s pozivom politikom povsod po svetu, da čim prej udejanijo cilje deklaracije.

Deklaracija ima 11 ciljev in priporočenih dejavnosti, ki bi lahko ustavile in obrnile sedanji rastoči trend rakavih bolezni:

- Cilj 1: V vseh državah je treba vzpostaviti učinkovit sistem zdravstvenega varstva.
- Cilj 2: Bistveno je treba izboljšati merjenje bremena raka.
- Cilj 3: Zmanjšati je treba rabo tobaka in alkohola ter debelost.
- Cilj 4: Zagotoviti je treba precepljenost proti hepatitisu in okužbi s HPV.
- Cilj 5: Pregnati je treba napačne predstave in mite o raku.
- Cilj 6: Več rakavih bolezni je treba odkriti s presejanjem in zgodnjo diagnozo.
- Cilj 7: Izboljšati je treba dostop do diagnostike, zdravljenja, rehabilitacije in blažilne oskrbe.
- Cilj 8: Povsod morajo biti pacientom na voljo učinkovita sredstva za lajšanje bolečine.
- Cilj 9: Izboljšati je treba možnosti za usposabljanje strokovnjakov s področja obvladovanja raka.
- Cilj 10: Zmanjšati je treba izseljevanje zdravstvenih delavcev, usposobljenih za zdravljenje raka.
- Cilj 11: Pomembno je treba izboljšati peživetje rakavih bolnikov na vsem svetu.

Kako naj vlade in zdravstvene agencije podprejo deklaracijo?

- Ustanovijo naj državne odbore, ki bodo skrbeli za udejanjanje ciljev deklaracije.

- Deklaracijo naj prilagodijo svojim razmeram in jo po potrebi razširijo in postavijo natančnejše cilje.
- Države naj sprejmejo državne programe obvladovanja raka, ki bodo podpirali udejanjanje vseh ciljev deklaracije.
- Države naj ustanovijo ali podprejo že delujoče registre raka.
- Države naj zdravstveno politiko in zakonodajo prilagodijo tako, da bo lažje doseči cilje deklaracije.

Posamezniki ali organizacije lahko svojo podporo deklaraciji izrazijo s podpisom na spletni strani UICC (<http://www.uicc.org/declaration>).

Svetovna deklaracija o raku je vodilo politiki, kaj naj ukrene in katere ukrepe naj ponudi prebivalstvu za čim boljše obvladovanje raka. Navodila ljudem, kaj lahko sami naredijo za to, da si zmanjšajo verjetnost bolezni in izboljšajo možnost zdravljenja, pa vsebuje leta 2003 že tretjič prenovljeni in dopolnjeni ***Evropski kodeks proti raku***. Sestavlja ga enajst nasvetov, ki naj bi jih ljudje upoštevali, da bi zmanjšali zbolewnost in umrljivost za rakom.

Prvih šest nasvetov *Evropskega kodeksa proti raku*, zbranih pod naslovom *Nekaterim rakom se lahko izognete in izboljšate svoje zdravje, če začnete živeti bolj zdravo*, je namenjenih preprečevanju zbolewnja za rakom. Nasveti so seveda taki, da njihovo upoštevanje ne varuje le pred rakom, ampak tudi pred drugimi kroničnimi boleznimi, predvsem boleznimi srca in ožilja, ki so tudi sicer najusodnejše. Zato bi moralo upoštevanje priporočil Evropskega kodeksa izboljšati zdravstveno stanje nasploh.

1. Ne kadite. Kadilci, prenehajte kaditi čim prej ali vsaj ne kadite v navzočnosti drugih. Tisti, ki ne kadite, ne poskušajte tobaka.
2. Vzdržujte primerno telesno težo in pazite, da ne boste pretežki.
3. Bodite bolj telesno dejavni in pojdite vsak dan vsaj na krajši sprehod.
4. Pojejte več zelenjave in sadja ter manj živil z maščobami živalskega izvora.
5. Pijte manj alkoholnih pijač – vina, piva in žganih pijač.
6. Izogibajte se čezmernemu sončenju in pazite, da vas in otrok sonce ne opeče.
7. Natančno spoštujte predpise, ki so namenjeni preprečevanju izpostavljenosti znanim karcinogenom. Upoštevajte vsa zdravstvena in varnostna navodila pri snoveh, ki bi lahko povzročale raka.

Dejavniki tveganja so za nekatere rakave bolezni manj znani ali pa je nanje težko vplivati bodisi s spremembo načina življenja ali okolja. Pomembno pa je, da je raka mogoče tem uspešneje zdraviti, čim prej je odkrit.

Zato je pomembno poznati možne začetne znake raznih vrst rakov. Seveda rakave bolezni nimajo povsem svojih značilnih znakov, ampak znake, ki so pogosti tudi pri nerakavih boleznih. Zato se za takimi znaki večinoma ne skriva rak. Ker pa se lahko, se je o njih treba posvetovati z zdravnikom. Izkušnje s sveta, pa tudi naše, namreč kažejo, da ljudje predolgo odlašajo z obiskom pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili. Zato nadaljnji nasveti kodeksa opozarjajo, na katere simptome in znake naj bi bili še posebno pozorni:

- Obiščite zdravnika, če opazite bulo ali ranico, ki se ne zaceli, kjer koli na telesu, tudi v ustih, materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo, ali neobičajno krvavitev.
- Obiščite zdravnika, če imate dolgotrajne težave, npr. trdovraten kašelj, hripavost, spremembe pri mali ali veliki potrebi ali nepojasnjeno hujšanje.

Za odkrivanje nekaterih vrst raka pa so že na voljo bolj ali manj preproste preiskave in testi, s katerimi se da pri ljudeh, ki še nimajo nobenih težav, ugotoviti, ali je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Uporabo takih testov pri navidezno zdravih ljudeh imenujemo presejanje (*screening*). Najbolj uveljavljene so presejalne preiskave prav pri ženskah, in sicer pregled celic v brisu materničnega vratu in rentgensko slikanje dojk, mamografija. Naslednja priporočila Evropskega kodeksa spodbujajo ženske in moške, naj se udeležujejo presejalnih programov:

8. Ženske, redno hodite na pregled brisa materničnega vratu. Udeležujte se presejalnih programov za raka materničnega vratu, v Sloveniji programa ZORA.
9. Ženske, redno si pregledujte dojki. Če ste starejše od 50 let, pojdite vsaki dve leti na pregled in rentgensko slikanje dojk (mamografijo), če ste mlajše, se o tem pregledu posvetujte s svojim zdravnikom. Udeležite se presejalnega programa DORA, če prejmete vabilo.
10. Moški in ženske, sodelujte v presejalnem programu za raka debelega črevesa in danke, v Sloveniji programa SVIT.
11. Otroci naj se udeležujejo cepljenja proti hepatitisu.

Pričakujemo lahko, da bo v 4. reviziji kodeksa, ki se že pripravlja, dodano še priporočilo za cepljenje proti okužbi s HPV.

SEZNAM AVTORJEV (abecedno)

Prof. dr. Alojz Ihan
Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr. med.
Sektor za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Pavle Košorok, dr. med.
Medicinski center IATROS d.o.o.
Parmova 51B, 1000 Ljubljana

Izr. prof. dr. Vera Maraspin Čarman, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Izred. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Akad. prof. dr. Franc Strle, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Izr. prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
Oddelek za radioterapijo
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.
AM, DC Rogaška
Prvomajska 29A, 3250 Rogaška Slatina

Izr. prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

Izr. prof. dr. Marjetka Uršič-Vrščaj, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Tomaž Vovko, dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

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

ASTRAZENECA UK LIMITED
BAYER SCHERING PHARMA
FUNDACIJA “DOC. DR. J. CHOLEWA”
LEK D. D. LJUBLJANA
NOVARTIS ONCOLOGY
ROCHE FARMACEVTSKA DRUŽBA D. O. O.
PFIZER LUXEMBOURG SARL
MEDIS D. O. O.
MERCK D. O. O.
SANOFI-AVENTIS D. O. O.

XVII. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" so finančno podprli:

ASTRAZENECA UK LIMITED
BAYER SCHERING PHARMA
FUNDACIJA "DOC. DR. J. CHOLEWA"
LEK D. D. LJUBLJANA
NOVARTIS ONCOLOGY
ROCHE FARMACEVTSKA DRUŽBA D. O. O.
PFIZER LUXEMBOURG SARL
MEDIS D. O. O.
MERCK D. O. O.
SANOFI-AVENTIS D. O. O.

Beleške

Beležke

Beležke

Beležke



Zaupanje temelji na izkušnjah

ATAC
100 MESECEV

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila Arimidex® 1 mg filmirane obložene tablete

Sestava zdravila: Ena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

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

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

Glavni neželeni učinki: Zelo pogosti (≥ 10 %): navzea, vročina, obilno blagi do zmerni. Pogosti (≥ 1 % in < 10 %): astenija, bolečina/poškodba v sklepih, suhost vagine, razredčenje las, izpuščaji, slabost, driska, glavobol (vsi obilno blagi do zmerni), sindrom karpalnega kanala, povečane vrednosti alkalne fosfataze, alanin-aminotransferaze in aspartat-aminotransferaze.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Uporaba 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 hudo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina manj kot 20 ml/min (oziroma 0,33 ml/s). Pri ženskah z osteoporozo ali pri ženskah s povečanim tveganjem za razvoj osteoporoz je treba določiti njihovo mineralno gostoto kosti z densitometrijo, na primer s slikanjem DEXA na začetku zdravljenja, pozneje pa v rednih intervalih. Po potrebi je treba začeti z zdravljenjem ali preprečevanjem osteoporoz in to skrbno nadzorovati. Ni podatkov o uporabi anastrozola z analogi LH/RH. Arimidex znižuje nivo estrogena v obtoči, zato lahko povzroči zmanjšanje mineralne kostne gostote. Trenutno ni na voljo ustreznih podatkov o učinku bifosfonatov na izgubo mineralne kostne gostote, povzročne z anastrozolumi, ali njihovi koristi, če se uporabijo preventivno. Zdravilo vsebuje laktozo.

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

Medicinske interakcije z drugimi zdravili in druge klinične interakcije: Klinične raziskave o interakcijah z anastrozolumi in citostatiki kažejo, da pri sočasni uporabi Arimidexa in drugih zdravil klinično pomembne interakcije, posredovane s citokromom P450, niso verjetne. Pregled baze podatkov o varnosti v kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zdravile z Arimidexom in sočasno jemale druge pogosto predpisane zdravila, ni pokazal klinično pomembnih interakcij.

Iskustva dovoljenja za promet: AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, Velika Britanija

Rožin predpisanja zdravila: Rip/Spec
Datum priprave informacije: december 2007

Prej predpisanje, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Dodatne informacije in literatura so na voljo pri:

AstraZeneca UK Limited
Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 55
1000 Ljubljana

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

AstraZeneca
ONKOLOGIJA

*adjuvant [ae'džuv*nt]*

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

*advanced [*dva:nst]*

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

switch [svič]

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



odprto

Novartis Oncology prinaša širok spekter inovativnih zdravil, s katerimi poskuša spremeniti življenje bolnikov z rakavimi in hematološkimi obolenji.

Ta vključuje zdravila kot so Glivec® (imatinib), Tassigna® (nilotinib), Exjade® (deferasiroks), Zometa® (zoledronska kislina), Sandostatin® LAR® (oktreotid/i.m. injekcije) in Femara® (letrozol).

Novartis Oncology ima tudi obširen razvojni program, ki izkorišča najnovejša spoznanja molekularne genomike, razumskega načrtovanja in tehnologij za odkrivanje novih učinkovin.

 **glivec**
imatinib

 **Tassigna**
(nilotinib)

 **EXJADE**
deferasiroks

ZOMETA
zoledronska kislina

 **Sandostatin[®] LAR**
oktreotid/i.m. injekcije

Femara
(letrozol)

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Pharma Services Inc, Podružnica v Sloveniji • Tivolska 30, 1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost.

NVS-JA-01/09-SI



ERBITUX – izbira za izboljšano učinkovitost

- Za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke
- Za zdravljenje raka skvamoznih celic glave in vratu

Merck Serono Onkologija / biološko zdravljenje za boljšo kakovost življenja

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje (skrajšana navodila za uporabo)

Cetuximab je monoklonsko IgG, protiteleso, usmerjeno proti receptorju za epidermalni rastni faktor (EGFR). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom in nemutiranim tipom KRAS; v kombinaciji s kemoterapijo in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in irinotekanom ni bilo uspešno. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu; v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Začetni odmerjek je 400 mg cetuximaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuximab. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostanete hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Če se pri bolniku pojavi huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih *US National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria; NCI-CTC*), morate prekiniti terapijo s cetuximabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija pomirila do 2. stopnje. Priporočila se določanje koncentracije elektrolitov v serumu pred zdravljenjem in periodično med zdravljenjem s cetuximabom. Po potrebi se priporoča nadomeščanje elektrolitov. Posebna previdnost je potrebna pri oslabljenih bolnikih in pri tistih z obstoječo srčno-pljučno boleznijo. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): dispneja, blago do zmerno povečanje jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, blag do zmeren mukozitis. Pogosti (≥ 1/100, < 1/10): konjunktivitis, hude reakcije povezane z infundiranjem. Pogostost ni znana: Opazili so progresivno zniževanje nivoja magnezija v serumu, ki pri nekaterih bolnikih povzroča hudo hipomagnezijo. Glede na resnost so opazili tudi druge elektrolitske motnje, večinoma hipokalcemijo ali hipokaliemijo. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. **Vrsta ovojnine in vsebina:** 1 viala po 20 ml ali 100 ml. Imetnik dovoljenja za promet: Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemčija. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Dodatne informacije so vam na voljo pri: Merck d.o.o., Dunajska cesta 119, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3831, el. pošta: info@merck.si

www.oncology.merck.de

NAVELBINE®

vinorelbin

Koncentrat za raztopino za infundiranje 10 mg/ml, 50 mg/5ml

Novost za zdravljenje: nedrobnoceličnega
raka pljuč in napredovalega raka dojke



*Zdravljenje
po meri bolnika!*

- Odlična učinkovitost v kombinaciji s cisplatinom ali kot monoterapija za bolnike, ki niso primerni za polikemoterapijo
- Dobra prenosljivost:
 - blaga alopecija
 - zelo nizka stopnja emetogenosti (< 10 %)
 - ni kardiotsičnosti
 - ni nevrotoksičnosti
- Premedikacija ni potrebna
- Sinergistično delovanje s tarčnim zdravilom trastuzumab

Pred predpisovanjem zdravila Navelbine® preberite povzetek temeljnih značilnosti, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih.

ODPIRANJE NOVIH MOŽNOSTI

ZA ZDRAVLJENJE RAKA LEDVIČNIH CELIC IN GASTROINTESTINALNEGA STROMALNEGA TUMORJA



BISTVENE INFORMACIJE IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg trde kapsule

Sestava in oblika zdravila: Vsaka trda kapsula vsebuje 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ali 50 mg sunitiniba v obliki sunitinibijevega malata. **Indikacije:** Zdravljenje neizrezičnega in/ali metastatskega malignega gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST), če zdravljenje z imatinibijevim meslatom zaradi odpornosti ali neprenesanja ni bilo uspešno. Zdravljenje napredovalnega in/ali metastatskega karcinoma ledvičnih celic (MRCC). **Odmerjanje in način uporabe:** Terapijo mora uvedti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem MRCC ali GIST. Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat dnevno, peroralno vsak dan 4 tedne zapored, temu sledi 2-tedenski premor (shema 4/2), tako da celotni cikel traja 6 tednov. Odmerek je mogoče prilagajati v povečanih po 12,5 mg, upoštevaje individualno varnost in prenašanje. Dnevni odmerek ne sme presegati 75 mg in ne sme biti manjši od 25 mg. Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci ali induktorji CYP3A4 je potrebno odmerek ustrezno prilagoditi. **Uporaba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let):** Sunitenta ne smemo uporabljati, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov. **Uporaba pri starejših bolnikih (≥ 65 let):** med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti. **Insuficienca jeter:** pri bolnikih z jeterno okvaro razreda A in B po Child-Pughu prilagoditev odmerka ni potrebna; pri bolnikih z okvaro razreda C Sunitent ni bil preizkušen. **Insuficienca ledvic:** klinični študiji niso izvedli. Sunitent se uporablja peroralno, bolnik ga lahko vzame z ali brez hrane. Če pozabi vzeti odmerek, ne sme dobiti dodatnega, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožni snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Koža in kiva. Kravivice v prebavila, dihalna, sečila, v možganih ter krvavitve tumorja. **Učinki na prebavila:** poleg navzee in driske tudi resni zapleti. Hipertenzija. Hematološke bolezni. Bolezni srca in ožilja: zmanjšanje LVEF in srčno popuščanje. Podaljšanje intervala QT. Venski tromboembolični dogodki. Dogodki na dihalih: dispneja, plevralni izliv, pljučna embolija ali pljučni edem. Moteno delovanje ščitnice. Pankreatitis. Delovanje jeter. Delovanje ledvic. Motnje okušanja. Konvulzije. Pri krvavitvah, učinkih na prebavila, hematoloških boleznih, dogodkih na dihalih, venskih tromboemboličnih dogodkih, pankreatitisu in učinkih na jetra so opisani tudi smrtni izidi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo sunitiniba v plazmi (deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampin, fenobarbital, Hypericum perforatum oz. šentjanževka). **Antikoagulantni.** **Nosečnost in dojenje:** Sunitenta se ne sme uporabljati med nosečnostjo in tudi ne pri ženskah, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcije, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem s Sunitentom ne zanosijo. Ženske, ki jemljejo Sunitent, ne smejo dojit. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Sunitent lahko povzroči omotico. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki: pljučna embolija, tromboembolija, krvavitev tumorja, febrilna nevropatija, hipertenzija, utrujenost, diareja, navzea, stomatitis, dispneja, bruhanje, obarvanje kože, disgevizija, anoreksija, zvišanje ravnih lipide. Zelo pogosti: anemija, nevropatija, hipotridozem, zmanjšanje teže, motnje okušanja, glavoboli, bolečina v trebuhu in napihnjenost, flatulenca, bolečine v ustih, sindrom palmarno plantarne eritrodizestazije, spremembe barve las, astenija, vnetje sluznice, edemi. **Način in red in izdajanja:** Izdaja zdravila je le na recept, uporablja pa se samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NU, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 2.8.2009

Pred predpisovanjem se seznanim s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Dokazana učinkovitost pri dveh vrstah tumorjev



Več časa
za
življenje

- Bolniki ga na splošno dobro prenašajo
- Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, ki so jemali Nexavar, so bili driska, izpuščaj, alopecija in kožna reakcija na dlane in stopalih

* Example: $(1.0/40) \times 100\%$

* Y sukladno SHARP (Society for Human Resource Planning) Randomized Protocol): randomizirani, dvojni multicentrični studiji III. faze, ki je zajela 602

^b Statistično značilno, kar je bila vrednost p pod naprej opredeljeno O'Brien-Flemingovo

¹ V preskušanju TARGET (Treatment Approaches in Rural Cancer Global Evaluation Trial) mednarodnem, multicentričnem, daljinsko slepem, s placebom kontroliranim preskušanju III. faze pri bolnikih s napredovalim karcinomom ledvičnih celic, ki so predhodno dobili eno sistemsko terapijo (n = 903).

Nexavar je indiciran za zdravljenje bolnikov s karcinomom jetrnih celic in bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z interferonom alfa ali interleukinom-2 neuspešno ali za katere je ocenjeno, da tako zdravljenje za njih ni primerno.

Literatura: 1. Escudier B, Szczyk C, Eisen T et al. za klinično raziskovalno skupino BAY 43-9006-TARGET Clinical Trial Group. Randomized phase III trial of sorafenib (BAY 43-9006) – an oral multikinase inhibitor – in patients with advanced RCC. Predstavitev na 41. letnem sejojanju ASCO, 13. do 17. maj 2003, Orlando, Florida. www.aico.org. Dostop prejeten 24. januarja 2004. 2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. za raziskovalno skupino TARGET. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(1):125-134



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Več življenja.

[illegible]

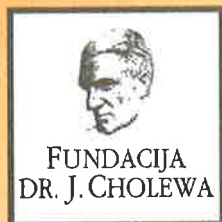
Bilo je lažje, kot sem
si predstavljal. Hvala.

Spoštovani,

po tem, ko sem izvedel, da sem zbolel
za rakom, mi je bilo zelo hudo
in kemoterapije sem se bal. Ampak
bilo je lažje, kot sem si predstavljal.

 **TAXOTERE®**
(docetaksel)

Zaupam v življenje



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

Ospamox® 500 mg disperzibilne tablete
Ospamox® 1000 mg disperzibilne tablete

Ospamox®
amoksisicilin

Se topi!

SESTAVA: 1 disperzibilna tableta vsebuje 500 ali 1000 mg amoksisicilina v obliki amoksisicilina trihidrata, **INDIKACIJE:** Bakterijske okužbe, ki jih povzročajo za amoksisicilin občutljivi patogeni. Okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi okužbe ušes, nosu in grla (akutni otitis media, akutni sinusitis in tonzilitis, ki ga povzroča beta-hemolitični streptokok iz skupine A), okužbe spodnjih dihalnih poti (akutni izbruh oziroma poslabšanje kroničnega bronhitisa, zunan) bolnišnične pljučnice), okužbe spolnih sečnih poti (ginekitis, prostatitis, endokarditis, zdravljenje zgodaj lokalizirane Lymeje bolezni, povezane z eritemom migrans (I. stopnja), uničenje bakterije *H. pylori* v ustrezni kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom in ali s kislino za zdravljenje razjed pri odvisnih bolnikih z želodčno razjedo, povezano s *H. pylori*. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Tablete Ospamox se lahko uporabljajo na dva načina: lahko se jih raztopi v vodi in nato raztopino popije ali se jih vzame neposredno z vodo. Tablete se lahko prelomi. **SESTAVNI DEJAVNI SNOV:** Zdravljenje mora trajati šest dni. Akutni izbruh oziroma poslabšanje kroničnega bronhitisa pri odraslih: 1 g dvakrat na dan. Pljučnica domačega okolja: 1 g trikrat na dan (tj. vsakih 8 ur). Zgodnja Lymejeva bolezen (izolirana eritema migrans): 500 mg do 1 g trikrat na dan, v obdobju 14 do 21 dni. Eradikacija bakterije *H. pylori*: amoksisicilin 1 g dvakrat na dan v kombinaciji s 500 mg klaritromicina dvakrat na dan in 20 mg omeprazola ali 30 mg lansoprazola dvakrat na dan, v obdobju 7 do 14 dni. Omerjanje pri zmanjšani delovanju ledvic: Odmerek je treba zmanjšati pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom manj kot 30 ml/min je priporočljivo podaljšati časovni presledek med dvema odmerka ali zmanjšati velikost posameznih odmerkov. Pri odpovedi delovanja ledvic se ne sme uporabiti kratkotrajnega zdravljenja z enkratnim odmerkom 3 g. Pri hemodializi je 500 mg treba dati ob zaključku postopka. Profilaksa endokarditisa: 2 do 3 g amoksisicilina se da posredno v uri pred začetkom katetričnega posega. **KONTRAINDIKACIJE:** Zdravilo Ospamox je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi za peniciline, zato je pri njih treba upoštevati navzvenjo alergijo na beta-laktame, kot so na primer cefalosporini, in pri tistih, ki so preobčutljivi za katekolit, ponovno snov v zdravilu. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDNOSTNI UKREPI:** Pred začetkom zdravljenja z amoksisicilinom je treba opraviti skrbno pozvedbo glede preobčutljivostne reakcije na peniciline in cefalosporine v preteklosti. Po poročalnem dajanju amoksisicilina se anafilaktični šok in druge hude alergijske reakcije pojavijo redko. Če pride dolgotrajni uporabi amoksisicilina lahko včasih pride do prevelikega razrasla neobčutljivih mikroorganizmov ali kvasovk. Bolnike je treba nadzorovati glede pojave superinfekcij. Velike koncentracije amoksisicilina v seču lahko povzročijo obarvanje zdravila v katerih za odstranjevanje seča. Pri velikih odmerkih je treba poskrbeti za zadosten vnos tekočine in odvajanje seča, da bi preprečili kristalurijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih z virusnimi okužbami, akutno limfatično levkemijo ali infekcijsko mononukleozo. Pri hudi uravnavni driski se je treba zavedati možnosti pojave psevdomembranskega kolitisa. V tem primeru je treba zdravljenje z amoksisicilinom prekiniti ali začeti z ustrezno zdravljenjem. Med obdobjem zdravljenja z velikimi odmerki je treba redno preverjati sestavo krvi. Zdravljenje z velikimi odmerki beta-laktamov pri bolnikih zaradi epilepsije in imajo prizadete meninge, bi v izjemnih primerih lahko povzročilo krče. Pojav generalizirane eritema z vročino in pustulami na začetku zdravljenja vzbuja sum na generalizirano akutno eksantematično pustulozo. V tem primeru je zdravljenje treba prekiniti, nadaljnje dajanje amoksisicilina pa je kontraindicirano. Zdravilo Ospamox vsebuje aspartam (E951), zato ga je treba bolniki s fenilketonurijo uporabljati previdno. **MESEDOBJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Sočasno dajanje Ospamoxa in alopurinola ni priporočljivo ker lahko spodbudi pojav alergijskih kožnih reakcij. Pri sočasnem dajanju Ospamoxa in digoksina je možna povečana absorpcija digoksina. Sočasno dajanje amoksisicilina in antikoagulantov iz kumarinske skupine lahko podaljša čas krvavitve, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerek antikoagulantov. Povečalo se o medsebojnih delovanjih med amoksisicilinom in metoteksatom, ki so povzročila toksičnost metoteksata. Jemanje amoksisicilina lahko prehodno zmanjša ravni estrogenov in progesterona v plazmi ter zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov. Druge oblike medsebojnih delovanj: Prisilna diureza lahko povzroči zmanjšanje koncentracij v krvi zaradi povečane izločanja amoksisicilina. Kadar se med zdravljenjem z amoksisicilinom preverja prisotnost glukoze v seču ali serumu, se priporoča previdnost in uporaba določenih kemijskih metod. Amoksisicilin lahko vpliva na ugotavljanje prisotnosti beljakovin, kadar se uporablja kolorimetrične metode. **NOSEČNOST IN DOJENJE:** Amoksisicilin prehaja skozi placento, zato je

Edini amoksisicilin v jakosti po 1000 mg

potrebna previdnost, kadar se zdravilo predpisuje nosečnicam. Pri doječih materah se amoksisicilin lahko uporablja, vendar pa je treba z dojenjem prenehati, če pri novorojenčku pride do prebavnih težav (driska, kandidoza ali kožni izpuščaji). **NEŽELJENI UČINKI:** Pogosto so: želodčne težave, navzea, izguba apetita, bruhanje, napihnjenost, mehko blato, driska, enantemi (še posebno v predelu ust), suha usta in motnje okusa. Učinki v prebavilih so večinoma blagi in pogosto izginejo bodisi med zdravljenjem bodisi zelo hitro po zaključku zdravljenja. Pojavljanje teh neželenih učinkov je na splošno manj znanjati z jemanjem amoksisicilina med jedjo. Pogosto se lahko pojavijo še kožne reakcije (eksantem, pruritus, koprivnica). Značilni morfoliformni eksantemi se pojavijo 5-11 dni po začetku zdravljenja. Takojšen pojav kaprice in naskakanje alergijske reakcije na amoksisicilin, zato je treba z zdravljenjem prenehati. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Samo na zdravniški recept. **OPREMA:** Škatlice s 16 disperzibilnimi tabletami po 500 mg in škatlice s 16 disperzibilnimi tabletami po 1000 mg. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** september 2008.



član skupine Sandoz

www.lek.si/vademekum

vedno svež viš informacij

Epufen™

fentanil

Nežen dotik skrije bolečino

**NOVA JAKOST
EPUFEN™ 150 µg/h**

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Epufen 12,5, 25, 50, 100 in 150 mikrogramov/uro transdermalni obliži **SESTAVA:** 1 transdermalni obliž vsebuje 2,89 mg, 5,78 mg, 11,56 mg, 23,12 mg ali 34,65 mg fentanila. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Huda kronična bolečina, ki se lahko usrežno zdravi le z opioidnimi analgetiki. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Odmerjanje je treba individualno prilagoditi ter ga po vsaki uporabi redno oceniti, izbira začetnega odmerka: velikost odmerka fentanila je odvisna od predhodne uporabe opioidov, kjer se upošteva možnost pojavit tolerance, sočasnega zdravljenja, bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja in sile pojave resnosti obolenja. Pri bolnikih, ki pred tem niso dobivali močnih opioidov, začetni odmerek ne sme preseči 12,5-25 mikrogramov na uro. Zamenjava prejšnjega zdravljenja: pri zamenjavi peroralnih ali parenteralnih opioidov s fentanilom je treba začetni odmerek izračunati na osnovi količine analgetika, ki je bila potrebna v zadnjih 24 urah, jo pretvoriti v odgovarjajoči odmerek morfin s pomočjo razpredelnice (glejte SmPC). Prvih 12 ur po prehodu na transdermalni obliž Epufen bolnik še vedno dobiva prehodni analgetik v enakem odmerku kot prej; v naslednjih 12 urah se la analgetik daje po potrebi. Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje: obliži je treba zamenjati vsakih 72 ur. Odmerek je treba titrirati individualno, dokler ni dosežen analgetični učinek. Odmerek 12,5 mikrogramov/uro je primeren za titriranje odmerka v manjšem odmernem območju. Če analgetizma na koncu začetnega obdobja nošenja obliži ni

zadostna, se lahko odmerek po 3 dneh zveča. Možno je, da bodo bolniki potrebovali občasne dodatne odmerke kratko delujočih analgetikov (npr. morfina) za prekinitev bolečine. Sprememba ali prekinitev zdravljenja: vsaka zamenjava z drugim opioidom mora potekati postopoma, z majhnim začetnim odmerkom in počasnim zvečevanjem. Splošno veljavno pravilo je postopna ustavitve opioidne analgezije, da bi preprečili odtegnilvene simptome, kot so navzea, bruhanje, diareja, anksioznost in mišični tremor. Uporaba pri starejših bolnikih: starejši in oslabiljeni bolniki je treba skrbno opazovati zaradi simptomov prevlekega odmerjanja ter odmerek po potrebi zmanjšati. Uporaba pri otrocih: transdermalni obliži Epufen se lahko uporabljajo le pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let), ki tolerirajo opioide in peroralno še dobivajo opioide v odmerku, enakovrednemu najmanj 30 mg morfina na dan. Bolnik mora prvih 12 ur po prehodu na Epufen še vedno dobivati prehodni analgetik v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah je treba la analgetik dajati odvisno od kliničnih potreb. Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje: Če je analgetični učinek Epufena prešibek, je treba bolniku dodatni morfin ali drugi opioid s kratkim delovanjem. Odvisno od dodatnih potreb po analgeziji in jakosti bolečine pri otroku se lahko uporabi več obližev. Odmerek je treba prilagajati korakoma, po 12,5 mikrogramov/uro. Uporaba pri bolnikih z jetno ali ledvično okvaro: Zaradi možnosti pojavit simptomov prevlekega odmerjanja je treba le bolnike skrbno spremljati in odmerek ustrezno zmanjšati. Uporaba pri bolnikih s povičano telesno temperaturo: Pri teh bolnikih bo morda treba prilagoditi odmerek. Način uporabe: transdermalni obliž Epufen

je treba takoj po odprtju vrečke naleptati na nerazdraženo, neobsevano kožo, na ravno površino prsnega koša, zgornjega dela hrbta ali nadlakti. Po odstranitvi zaščitne plasti je treba obliž trdno pritriliti na izbrano mesto in z dlango pritisniti približno 30 sekund, da se obliž popolnoma nalepi. Še zlasti na robovih. Uporaba pri otrocih: pri mlajših otrocih je obliž pripravljivo naleptati na zgornji del hrbta, ker je manjša verjetnost, da bi otrok odstranil obliž. Transdermalnega obliža se ne sme dotik, ker podatkov o tem ni na voljo. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, hidrogenerano kolonijno, sojo, arašide ali katerikoli pomožno snov. Akutna ali pooperativna bolečina, ki v kratkem časovnem obdobju ni močno titriranje odmerka in obstaja verjetnost za življenjsko ogrožajočo respiratorno depresijo. Huda okvara osrednjega živčnega sistema. **POSEBNA OPOMORI LA IN PREDVIDENOSTNI UKREPI:** Zaradi razpolovne dobe fentanila je treba bolnika v primeru pojavit neželenega učinka opazovati še 24 ur po odstranitvi obliža. Pri nekaterih bolnikih, ki uporabljajo transdermalni obliž Epufen, se lahko pojavi respiratorna depresija. Epufen je treba previdno dajati: bolnikom s kronično pljučno boleznijo, zvišanim intrakranialnim tlakom, možganskim tumorjem, boleznimi srca, jeter in ledvic, tistim z zvišano telesno temperaturo, bolnim odvisnost od zdravila: kot posledica ponavljajoče se uporabe se lahko razvija toleranca na učinkovino ter psihična in/ali fizična odvisnost od nje. Ostali: lahko se pojavijo neepileptične (mio)klonične reakcije. **MESEDOBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJE:** Derivati barbiturne kisline, opioidi, anksiolitiki in pomirjevala,

hipnotiki, splošni anestetiki, fenotiazini, mišični relaksanti, sedativni antihistaminiki in alkoholne pijače, zaviralci MAO, litakonazol, rilonavir, ketokonazol, nekateri makrolidni antibiotiki, pentazon, buprenorfin. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI:** Zdravilo ima močan vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **NEŽELENI UČINKI:** Najbolj resen neželeni učinek fentanila je respiratorna depresija. Zelo pogosti ($\geq 1/10$): drgnavost, glavobol, navzea, bruhanje, zaprtje, znojenje, srbenje, somnolenca. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): kserostomija, dispepsija, reakcije na koži na mestu aplikacije, sedacija, zmedenost, depresija, tesnoba, živčna napetost, halucinacije, zmanjšan apetit. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): tahikardija, bradikardija, tremor, parestezija, močne govora, dispneja, hipoventilacija, diareja, zaspanje urina, izpuščaj, rdečina, hipertenzija, hipotenzija, evforija, amnezija, nespečnost, vznemirljivost. Nekateri od naštetih neželenih učinkov so lahko posledica osnovne bolezni ali drugih zdravil. Drugi neželeni učinki: odpornost, fizična in psihična odvisnost se lahko razvijo med dolgotrajno uporabo fentanila. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo odtegnilveni simptomi, ko zamenjajo prejšnje opioide analgetike s transdermalnim obližem s fentanilom ali po nena- dni prekinitvi zdravljenja. **NAČIN IZDAJE:** Samo na zdravniški recept. **OPREMA:** Skatle s 5 transdermalnimi obliži. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmacevtska družba, d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** avgust 2009



član skupine Sandoz

