

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

in

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

28. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

PREPREČEVANJE RAKA: DEJSTVA, KI JIH MORA VEDETI ZDRAVSTVENI DELAVEC

Ljubljana
Austria Trend Hotel Ljubljana
4. december 2015

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

in

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

28. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

PREPREČEVANJE RAKA: DEJSTVA, KI JIH MORA VEDETI ZDRAVSTVENI DELAVEC

Ljubljana
Austria Trend Hotel Ljubljana
4. december 2015

28. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Organizacijski odbor:

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, S. Novaković

Strokovni odbor:

J. Žgajnar, B. Jezeršek Novaković, S. Novaković, B. Zakotnik, M. Hočevar,
A. Perhavec, V. Kovač, A. Šečerov

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

300 izvodov

Natisnil:

Tiskarna GTO Košir d.o.o., Kranj, november 2015

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

616-006-084(082)

ONKOLOŠKI vikend (28 ; 2015 ; Ljubljana)

Preprečevanja raka : dejstva, ki jih mora vedeti zdravstveni delavec :
zbornik / 28. onkološki vikend, Ljubljana, 4. december 2015 ; [uredniki
S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar]. - Ljubljana : Onkološki inštitut :
Kancerološko združenje SZD, 2015

ISBN 978-961-6071-93-2 (Onkološki inštitut)

1. Gl. stv. nasl. 2. Novaković, Srdjan
282169600

VSEBINA

PREPREČEVANJE RAKA: DEJSTVA, KI JIH MORA VEDETI

ZDRAVSTVENI DELAVEC

POROČILO O POTEKU DEJAVNOSTI NA PODROČJU DRŽAVNEGA
PROGRAMA ZA OBVLADOVANJE RAKA (DPOR)

Branko Zakotnik.....5

EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU - VLOGA
ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA

Janez Žgajnar.....9

EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU - VLOGA

NACIONALNEGA INŠTITUTA ZA JAVNO ZDRAVJE

Ivan Eržen.....13

EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU - VLOGA MINISTRSTVA ZA ZDRAVJE

Mojca Gobec.....17

KAJENJE IN PASIVNO KAJENJE

Viljem Kovač.....18

ZDRAVA TELESNA TEŽA

Katja Kogovšek, Nada Rotovnik Kozjek.....20

TELESNA DEJAVNOST

Vedran Hadžić.....34

PREHRANA

Eva Peklaj, Taja Jordan.....41

ALKOHOL

Primož Strojan.....52

SONCE/IZPOSTAVLJENOST UV

Barbara Perić, Marko Hočevar.....60

NEVARNE SNOVI NA DELOVNEM MESTU	
Helena Zaletel.....	67
IONIZIRAJOČE SEVANJE	
Uroš Čotar.....	76
DOJENJE IN HORMONSKA ZDRAVILA	
Darja Arko.....	81
CEPLJENJE	
Urška Ivanuš.....	89
SVIT	
Dominika Novak Mlakar, Tatjana Kofol Bric, Jožica Maučec Zakotnik.....	103
DORA	
Katja Jarm, Mateja Krajc, Maksimiljan Kadivec, Kristijana Hertl, Maja Primic Žakelj, Cveto Šval, Firi Purić.....	116
ZORA	
Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš.....	126

DRŽAVNI PROGRAM ZA OBVLADOVANJE RAKA (DPOR) 2010-2015 – DOSEŽKI IN IZZIVI

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana, koordinator Državnega programa obvladovanja raka
(2011-2015)

UVOD

Državni program obvladovanja raka (DPOR) 2010-2015 je celovit program ukrepov in dejavnosti za obvladovanje raka v Republiki Sloveniji. Potrdila ga je Vlada Republike Slovenije leta 2010. Za spremljanje izvajanja njegovih ciljev je minister za zdravje imenoval programski svet DPOR in koordinatorja DPOR, ki usklajuje dejavnosti, opredeljene v DPOR. Z letom 2015 se, kot je navedeno v naslovu programa, končuje prvo obdobje tega programa, zato bo treba za naslednje 5-letno obdobje sprejeti Akcijski načrt, ki bo temeljil na smernicah, začrtanih v DPOR, izkušnjah, ki smo jih pridobili v obdobju 2010-2015, novostih na področju obvladovanja raka ter kadrovskih in finančnih zmožnostih naše države. Dejstvo je, da je rak postal epidemiološki problem številka ena v naši državi, saj je umrljivost zaradi raka pri moških na prvem mestu, pri ženskah pa na drugem. Programski cilji DPOR ostajajo isti in so:

- 1. upočasniti povečevanje pogostosti raka,**
- 2. zmanjšati umrljivost zaradi raka,**
- 3. povečati preživetje,**
- 4. izboljšati kakovost življenja bolnikov s celostno rehabilitacijo in povečati delež bolnikov z napredovalo boleznijo, ki so deležni paliativne oskrbe.**

V teh prvih petih letih, ko smo obvladovanje raka spremljali in načrtovali v sklopu DPOR 2010-2015, smo dosegli nekaj pomembnih dosežkov, spoznali pa smo tudi precej izzivov na tem področju, s katerimi se bomo v nadaljevanju DPOR morali spopasti, če želimo uresničiti zastavljene cilje. V prispevku povzemam te dosežke in izzive, bolj natančni podatki o tem so dostopni na spletnih straneh www.dpor.si in www.slora.si ter na spletnih povezavah na teh straneh.

POMEMBNI DOSEŽKI DPOR 2010-2015

1. **Pomembno upadanje incidence in umrljivosti raka pljuč** pri moških (protikadilski zakoni in ukrepi), žal povečevanje incidence in umrljivosti raka pljuč pri ženskah (porast kajenja pri ženskah).



2. **Nižanje umrljivosti** kljub **višanju starostno standardizirane incidence**. Pri moških višanje incidence na leto za 1,3 % in zniževanje umrljivosti za 1,1 %, pri ženskah višanje incidence na leto za 0,5 % in zniževanje umrljivosti za 0,5 %.
3. **Presejalni program ZORA: Znižanje incidence raka materničnega vratu za polovico**. Raka odkrijemo v zgodnejši fazi, žal to ne velja za bolnice, ki se programa ne udeležujejo.
4. **Presejalni program SVIT: Rak debelega črevesa in danke** pri udeležencih programa odkrijemo bistveno bolj zgodaj. Pri udeležencih programa je rak omejen na črevo kar **pri 70 %**, prej le **pri 15 %!** Za leto 2011 prvič opažam **upad incidence** raka debelega črevesa in danke, ki je najpogostejši rak v RS!
5. **Presejalni program DORA: Izoblikovan prenovljeni strateški načrt** širitve programa DORA po celi Sloveniji s planom in časovnico. DORA trenutno pokriva 38 % ciljne populacije in poteka povsem skladno z evropskimi smernicami. To med drugim pomeni tudi pričakovan delež neinvazivnega karcinoma, netipnih tumorjev ter še ne prizadetih regionalnih bezgavk.
6. Izdelana **mreža onkološke dejavnosti** s strani RSK-jev.
7. **Skrajšanje čakalne dobe** na obsevanje iz 50 dni leta 2010 na 10 dni leta 2014.
8. **Vključevanje bolnikov z rakom v klinične raziskave:** Pri obravnavi bolnikov z rakom je izredno pomembno, da neprestano stremimo k izboljšanju izida zdravljenja. V ta okvir sodi tudi vključevanje bolnikov v klinične raziskave. Ugotavljamo, da 8 % bolnikov z rakom vključujemo v klinične raziskave.
9. **Spletno mesto Metulj:** Paliativna oskrba ni pomembna le za bolnike

z rakom, pri katerih zdravljenje ni uspešno, temveč za vse bolnike. To pomembno področje, kot eno od osnovnih človekovih pravic, je pri nas še vedno zanemarjeno. Zato predstavlja **spletno mesto Metulj** (<http://www.paliativnaoskrba.si/>) zelo pomembno pomoč tem bolnikom in njihovem svojem.

10. **Spletno mesto SLORA:** Na spletnem mestu Registra raka Republike Slovenije www.slora.si so vsi podatki o bremenu raka dosegljivi v slovenskem in angleškem jeziku.
11. **Spletno mesto DPOR:** Na spletnem mestu www.dpor.si so dosegljivi podatki o tem, kako uresničujemo DPOR, zapisniki vseh sej in vsa letna poročila v slovenskem in angleškem jeziku.

IZZIVI

V letošnjem letu je treba na podlagi DPOR izoblikovati in sprejeti **Akcijski plan DPOR 2016-2020**. Med najpomembnejšimi izzivi, ki jih je treba v ta Akcijski plan vključiti po področjih DPOR, so:

1. **Spremljanje bremena raka:** Za izboljšanje kakovosti kazalnikov in zagotavljanja ažurnosti podatkov je nujna vzpostavitev e-Registra raka RS in kliničnih registrov (za nekatere pogoste rake), s povezavo z registri presejalnih programov.
2. **Primarna preventiva:**
 - Za učinkovitejše preprečevanje raka (in drugih kroničnih bolezni) bi morali sprejeti in uresničevati strategijo in program krepitve zdravja ter zmanjševanja neenakosti, za uspeh katerih bi morala biti odgovorna vsa ministrstva.
 - Na področju cepljenja proti HPV je treba zaradi nizke precepljenosti povečati aktivnosti na področju vzgoje in izobraževanja tako javnih delavcev kot javnosti.
3. **Sekundarna preventiva:**
 - Sprejem zakona o zbirkah podatkov v zdravstvu in prenovljenega Pravilnika o organiziranih presejalnih programih.
 - Udeležbo v presejalnih programih omogočiti tudi osebam s stalnim prebivališčem v Sloveniji, ki nimajo osnovnega zdravstvenega zavarovanja.
 - Širitev programa DORA po celi Sloveniji po predvideni časovnici.
4. **Diagnostika in zdravljenje:**
 - Primarno zdravstveno varstvo: V okviru DPOR 2010-2015 ni bilo večjih premikov na tem izredno pomembnem področju onkološkega zdravstvenega varstva, zato je treba posvetiti posebno pozornost primarnemu zdravstvenemu varstvu v Akcijskem planu DPOR 2016-2020.

- Sekundarno/terciarno zdravstveno varstvo:
 - akreditacija centrov za zdravljenje raka,
 - vzpostavitev drugega radioterapevtskega centra v RS v UKC MB v sodelovanju z Onkološkim inštitutom Ljubljana,
 - uresničitev načrtovane mreže systemskega zdravljenja raka.

5. **Raziskovanje:**

- Glede na to, da je rak zdravstveni problem številka ena, je treba povečati delež javnih in drugih sredstev, namenjenih raziskovanju raka.

6. **Rehabilitacija:**

- Predstavitve predloga za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom na Zdravstvenem svetu za zagotavljanje financiranja in vzpostavitev te dejavnosti.

7. **Paliativna oskrba:**

- Ministrstvo za zdravje mora nacionalni koordinatorici za paliativno oskrbo zagotoviti boljšo podporo za uresničevanje Akcijskega plana paliativne oskrbe. Neposredno mora biti povezana z direktoratom za zdravstveno varstvo na MZ. Zagotoviti je treba sredstva za upravljanje tega področja. To je treba uresničiti čim prej, v nasprotnem bodo vse aktivnosti, ki so bile opravljene ali potekajo na tem pomembnem področju, ugasnile.

ZAKLJUČEK

Reševanje zdravstvenega problema številka ena se je treba lotiti organizirano, saj bo ta z nadaljnjim staranjem prebivalstva vse večji. Poleg zgoraj naštetim izzivom se bomo morali dodatno posvetiti oskrbi starejših bolnikov z rakom in redkimi raki ter izobraževanju na področju onkologije. Vsekakor bo moral biti pristop pri oblikovanju in uresničevanju Akcijskega plana DPOR 2016-2020 bolj celosten, profesionalen in resen. Uporabiti bomo morali izkušnje iz preteklega obdobja in upoštevati evropska priporočila ter svetle zglede drugih držav v Evropi. Gre za izredno interdisciplinarno področje, zato je potrebno, da s z vodenjem različnih področij ukvarja večje število strokovnjakov, da se zastavijo jasni cilji s časovnim planom in da se zagotovi tudi financiranje.

Evropski kodeks proti raku - vloga Onkološkega inštituta Ljubljana

Janez Žgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Breme raka v svetu in v Sloveniji se večja in predstavlja enega ključnih javnozdravstvenih problemov danes in v prihodnosti. Če se želimo z bremenom raka uspešno soočiti, so izjemnega pomena tudi ukrepi za preprečevanje raka na ravni primarne in sekundarne preventive, naštetih v Evropskem kodeksu proti raku. Onkološki inštitut kot osrednja nacionalna onkološka ustanova ima pri tem pomembno vlogo. Dejavnosti, skozi katere izvaja svoje poslanstvo na tem področju, so: register raka, izobraževanje, presejalni programi, vodenje DPOR in sodelovanje s civilno družbo. Na neformalni ravni pa je pomembno, da zaposleni vseh profilov poznajo Evropski kodeks, dokaze, na katerih je utemeljen, in s svojim zgledom in podajanjem informacij prispevajo k širjenju znanja med bolniki, njihovimi bližnjimi in širšo laično javnostjo.

Uvod

Breme raka v svetu in tudi v Sloveniji se stalno povečuje in postaja vse večji javnozdravstveni problem. Samo v Sloveniji letno zbolijo za rakom približno 14.000 ljudi, 6.000 pa jih za rakom umre. Soočanje z naraščajočim bremenom raka zato zahteva ukrepe na vseh ravneh, ne samo zdravstvene politike, temveč tudi vključevanje ukrepov v vse politike. Od teh je preprečevanje raka, zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjih stadijev rakov eden najpomembnejših. S temi ukrepi je možno podaljšati povprečno življenjsko dobo, izboljšati kakovost življenja prebivalstva, zmanjšati obremenitve zdravstvenega sistema, znižati stroške v zdravstvenem sistemu in v seštevku zmanjšati skupno breme, ki ga v različnih oblikah rak predstavlja za celotno družbo.

S katerimi ukrepi je to mogoče doseči, nam govori Evropski kodeks proti raku. Obsega 12 nasvetov (ukrepov), s katerimi bi lahko preprečili skoraj polovico rakov. Večina ukrepov je enostavnih in jih lahko, če je volja, udeležijo vsak posameznik. Nekateri, kot so cepljenja in presejalni programi, pa so kompleksnejši in dražji in jih lahko izpelje le zdravstvena politika oziroma država.

Vsak od omenjenih ukrepov pa je na ravni prebivalstva uspešen le, če ga izvede kar največje število posameznikov. Tako je npr. meja za uspešnost prese-

jalnih programov udeležba najmanj 70 % vabljene populacije. Številni ukrepi zahtevajo spremembo življenjskega sloga, kar je še posebej težko dosegljivo. Ključ k uspehu je zato prepričljiva informacija, da je ukrep dokazano koristen, podana pa mora biti na način, ki je razumljiv tudi povprečnemu prebivalcu. Zato je še kako pomembno, da zdravstveni delavci ob osebni stiku in s svojim zgledom informirajo ne samo bolnike, temveč tudi njihove svojce in nenazadnje svojo okolico s pravimi informacijami; da imajo torej dovolj znanja, da lahko v pogovoru utemeljijo smiselnost vsakega posameznega ukrepa. To velja za vse zdravstvene delavce, ne le za zdravnike.

Onkološki inštitut in kodeks proti raku

Dokumenti, ki opredeljujejo vlogo Onkološkega inštituta (OI) na področju primarne in sekundarne preventive

Vloga OI v državi je tudi na področju primarne in sekundarne preventive (kar vključujejo ukrepi, zapisani v kodeksu proti raku) ključna. Čeprav je v Odloku o ustanovitvi v 4.

lenu zapisano, da je temeljna dejavnost OI zdravstvena dejavnost na sekundarni in terciarni ravni, je iz več dokumentov in dejavnosti OI razvidno, kako pomembna je vloga OI tudi na področju preventive. Tako že v drugem odstavku istega člena piše, da »da je poslanstvo OI kot terciarne ustanove »skrb za uravnotežen razvoj onkologije v državi«, k čemur vsekakor sodi tudi delo na področju preventive. Nadalje se v istem členu pojavlja »izobraževalna dejavnost«, katere sestavni del mora biti tudi znanje s področja preprečevanja raka in to na vseh ravneh. Še bolj specifično je vloga OI zapisana v trenutno veljavnem Statutu OI, kjer v 1. členu zapisano, da je »OI celovit nacionalni onkološki center, ki opravlja naloge s področja preventive«. Še posebej pa se vloga OI kaže in udejanja v okviru Državnega programa obvladovanja raka (DPOR), ki ga je OI v večji meri (ob sodelovanju tudi drugih ustanov) pripravil, v katerem je največji del sodelujočih prav strokovnjakov z OI in ki ga s svojimi strokovnjaki tudi operativno vodi in usmerja. Od 12 poglavij DPOR je OI odgovoren ali soodgovoren za kar 9 poglavij, med temi so tudi področja Breme raka, Primarna preventiva in Sekundarna preventiva. Nenazadnje smo kot poslanstvo v nastajajoči Strategiji OI zapisali:

Onkološki inštitut skrbi za to, da bo vpliv raka na kakovost življenja v Sloveniji čim manjši.

Dejavnosti OI, s katerimi izvajamo ali prispevamo k izvajanju Evropskega kodeksa proti raku

Register raka

Register raka RS, ki že 65 let domuje na OI, je ključen za celovit pregled epidemiološke situacije na področju raka v državi, na podlagi katerega se

pripravljajo ustrezni ukrepi zdravstvene politike za prihodnost. Register raka sodeluje tudi pri nekaterih drugih dejavnostih, naštetih kasneje.

Izobraževalna dejavnost

OI je aktiven na vseh področjih dodiplomskega in podiplomskega izobraževanja vseh zdravstvenih profilov. S tem prispeva k dobremu poznavanju problematike onkologije med zdravstvenimi delavci, kar je prvi pogoj za širjenje znanja tudi med ostalo prebivalstvo. Poleg izobraževanj v okviru rednih izobraževalnih programov fakultet in ostalih zdravstvenih šol je OI zelo aktiven tudi na področju organizacij izobraževanj za strokovno javnost. V zadnjih letih je OI še okrepil izobraževanje bolnikov, svojcev in tudi sicer laične javnosti.

Presejalni programi

OI je nacionalni nosilec preventivnih presejalnih programov za raka materničnega vratu ZORA in za raka dojke DORA. V program SVIT je aktivno vključen preko dela svojih strokovnjakov.

DPOR

OI je ključna ustanova za pripravo in izvajanje DPOR. V nadaljevanju navajamo nekaj poudarkov iz DPOR v okviru primarne in sekundarne preventive, za katere je (so)odgovoren tudi OI.

- Programski cilji DPOR

Upočasniti povečevanje incidence raka: z učinkovito primarno preventivo preprečiti povečevanje starostno standardizirane incidenčne stopnje – dopustno povečanje pri moških za 5 % glede na stanje 2004/2005, pri ženskah 8 % glede na stanje 2003/2004.

- Povzetek nalog in ukrepov po področjih
1. Na področju primarne preventive:
 - povečanje osebne odgovornosti za zdravje s promocijo zdravja in spodbujanjem zdravega življenjskega sloga;
 - zagotovitev pogojev za zdrave izbire in zdravo življenjsko okolje z omejevanjem in nadzorom nad kemičnimi, fizikalnimi in biološkimi karcinogeni v delovnem in bivalnem okolju.
 2. Na področju sekundarne preventive:
 - vzpostavitev državnih organiziranih presejalnih programov za raka materničnega vratu (ZORA), raka dojke (DORA) in raka debelega črevesa in danke (SVIT) na območju celotne države skladno s standardi kakovosti ter zagotavljanje odzivnosti;
 - zagotovitev večje učinkovitosti pri zgodnjem odkrivanju raka na primarni ravni zdravstvenega varstva;
 - zgodnje odkrivanje raka (zunaj državnih presejalnih programov).

- Izvajanje načrtnega usposabljanja družinskih in drugih zdravnikov na primarni ravni za zgodnje odkrivanje raka ter osveščanja prebivalstva o zgodnjih znakih

Sodelovanje s civilno družbo

OI tesno sodeluje s številnimi združenji civilne družbe, njegovi strokovnjaki pa so ali člani teh društev ali vpeti v delovanje teh društev kot člani strokovnih svetovalnih teles. Tesno in dobro sodelovanje dokazujejo ustanovitev Sveta pacientov OI, ki deluje kot posvetovalno telo vodstva OI za sistematično in kontinuirano povezavo med OI in civilno družbo, in povezave na spletna mesta teh organizacij, ki so dosegljive na spletnem mestu OI.

Zaključek

Čeprav je vsakodnevno delo OI v prvi vrsti posvečeno zdravljenju bolnikov ter terciarnim dejavnostim, je prav, da poudarimo tudi njegovo vlogo na področju primarne in sekundarne preventive raka. Kako veliko vlogo in odgovornost na področju celotne onkologije v državi ima OI, izkazujejo tudi nekateri našeti dokumenti. Zato je pomembno, da se zaposleni na OI zavedamo, katere vse naloge sodijo k našemu poslanstvu, to pa presega le ozko opravljanje dela znotraj našega delovnika. Prepričan sem, da bomo s tem Onkološkim vikendom tudi zaposlenim na OI odprli nove dimenzije njihovih poklicev in bomo tako prispevali k celostnemu urejanju problematike raka v državi.

Literatura

1. European code against cancer: 12 ways to reduce your cancer risk. Dosegljivo na: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/>.
2. Odlok o ustanovitvi javnega zdravstvenega zavoda Onkološki inštitut Ljubljana, Uradni list, št. 513-03/2002-2 z dne 20. 5. 2002
3. Statut OI. Dosegljiv na: <http://intranet.onko-i.si/Pravilniki.56.0.html>
4. DPOR. Dosegljiv na : http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/zakonodaja/strategije_2010/Dr%C5%BEavni_program_obvladovanja_raka_2010-2015.26.2.2010.pdf
5. Spletna stran DPOR: <http://www.dpor.si/>

EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU - VLOGA NACIONALNEGA INŠTITUTA ZA JAVNO ZDRAVJE

Ivan Eržen

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Povzetek

V okviru prispevka je prikazana reorganizacija javnega zdravja v Sloveniji z vidika Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) kot osrednje inštitucije javnega zdravja v Sloveniji. Organizacijske spremembe so povezane s potrebami v družbi in željo, da se dejavnost javnega zdravja okrepi in sledi potrebam družbe oz. v največji možni meri prispeva k zdravju in blaginji prebivalcev Slovenije. Spremembe v organizacijski strukturi omogočajo enakomeren razvoj vseh ključnih funkcij javnega zdravja. Sedanja organiziranost v večji meri omogoča zagotavljanje enake dostopnosti do preventivnih programov vsem, ki so do teh programov upravičeni - ne glede na to, kje živijo. Vloga NIJZ na področju uveljavitve Evropskega kodeksa proti raku je predvsem na področju proučevanja razširjenosti dejavnikov tveganja za rakasta obolenja ter pripravo specifičnih ukrepov za preprečevanje oziroma zmanjševanje razširjenosti dejavnikov tveganja med prebivalstvom ter spodbujanje prebivalcev, da se odzovejo na povabila za sodelovanje v različnih programih presejanja. Poleg tega pa deluje NIJZ še na področju ocenjevanja učinkovitosti posameznih programov promocije zdravja in preprečevanja ter zgodnjega odkrivanja bolezni.

Organiziranost in področje javnega zdravja v Sloveniji

V letu 2012 je bila sprejeta odločitev, da je treba delovanje zavodov za zdravstveno varstvo in Inštitut za varovanje zdravja (IVZ) organizirati drugače ter s pomočjo nove organiziranosti zagotoviti izpolnjevanje vseh funkcij na področju javnega zdravja ter zagotoviti ustrezen razvoj te dejavnosti (Uradni list RS, 14/2013). V Sloveniji se soočamo s številnimi izzivi na področju javnega zdravja. V ospredju so demografske spremembe, porast kronično bolnih, porast potreb po zdravstveni dejavnosti, ki je pogosto povezana s hitrim tehnološkim razvojem na tem področju. Iz tega izvirajo tudi prioritete delovanja. Glavne prioritete v naslednjem obdobju so:

- vlaganje v zdravje tekom celega življenja in opolnomočenje ljudi,
- razvoj in uvajanje programov za obvladovanje kroničnih bolezni,
- razvoj zdravstvene dejavnosti, ki upošteva potrebe prebivalcev,
- vzpostavljanje zdravih okolij, ki podpirajo posameznike.

S spremembo zakona o zdravstveni dejavnosti je Slovenija devet območnih zavodov za zdravstveno varstvo ter Inštitut za varovanje zdravja združila in ustanovila dve novi instituciji:

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) ter

Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH).

Obe ustanovi imata na območni ravni tudi območne enote, ki so na lokacijah, kjer so prej delovali Zavodi za zdravstveno varstvo. Med tem, ko je dejavnost NLZOH v veliki meri predstavlja izvajanje laboratorijske dejavnosti za različne naročnike v okviru zdravstva ter gospodarstva, pa je dejavnost NIJZ usmerjena predvsem v zagotavljanje ključnih funkcij javnega zdravja, ki jih glede na splošno soglasje v stroki morajo zagotavljati države (WHO 2012, IANPHI 2007):

1. Spremljanje zdravja, zdravstvenega varstva in blaginje prebivalstva;
2. Pripravljenost za obvladovanje zdravstvenih tveganj in nevarnosti za zdravje;
- 3. Varovanje zdravja (nalezipljive bolezni in ukrepanje na področjih okolja in zdravja ter zdravja pri delu);**
- 4. Krepitev zdravja;**
- 5. Preprečevanje in zgodnje odkrivanje bolezni;**
6. Upravljanje in vodenje na področju javnega zdravja;
7. Zagotavljanje usposobljenih in kompetentnih strokovnjakov javnega zdravja;
8. Zagotavljanje ustreznega financiranja in učinkovite organizacijske strukture;
9. Zagovorništvo, komunikacija in mobilizacija skupnosti za zdravje;
10. Raziskovanje na področju javnega zdravja v podporo politikam in ukrepom.

Najpomembnejša prednost sedanje organiziranosti je povezana z dejstvom, da je omogočeno enotno delovanje na območju cele Slovenije. Doslej so se, namesto, da bi se razlike v dostopnosti do preventivnih programov zmanjševale, pogosto celo povečale. Delovanje zgolj na ozkem lokalnem območju in samo na nekaterih vsebinskih področjih je pomenilo sicer zelo veliko prednost za tiste, ki so bili v specifičen preventivni program vključeni, vendar pa je to hkrati pomenilo, da strokovnjaki javnega zdravja niso bili na voljo za druge, ravno tako pomembne in potrebne programe. Nova organiziranost omogoča, da opravljajo strokovnjaki NIJZ naloge na območju cele države na enak način. Ne glede na to, kje v Sloveniji posamezniki živijo, jim je namreč treba zagotoviti enak dostop do preventivnih programov. V začetku zahteva to spremembo v pristopih, načinu delovanja. NIJZ mora, poleg razvoja strokovnih pristopov za ohranitev in krepitev zdravja, razviti tudi pristope, ki bodo omogočili izvajanje teh programov.

Sedanje in bodoče zdravstvene potrebe

Zdravje in blagostanje v 21. stoletju sooblikujejo medsebojno tesno prepleteni dejavniki na globalnem, nacionalnem in lokalnem nivoju. Slovenija se sooča s podobnimi izzivi kot druge razvite države. Migracije, urbanizacija, globalizacija, epidemija nenalezljivih boleznih in pojav novih ali že obvladanih nalezljivih boleznih prinašajo na področje javnega zdravja velike izzive. Demografske spremembe vodijo v hitro povečevanje deleža starejših prebivalcev, s tem pa se povečujejo tudi stroški zdravstvene oskrbe, saj starejši pogosto obolevajo zaradi kroničnih boleznih. Povečuje se tudi delež oseb, ki potrebujejo dolgotrajno oskrbo. Priča smo hitremu tehnološkemu napredku na področju odkrivanja in zdravljenja boleznih, kar pa je pogosto povezano tudi z dodatnimi stroški. Dobro zdravje je predpogoj za razvoj vsakega posameznika in kakovost njegovega življenja, hkrati pa predstavlja dobro zdravje posameznikov osnovni predpogoj za družbeni razvoj. V prizadevanju za dobro zdravje pa so posamezniki in družbena skupnost partnerji, ki vsak po svoje prispevajo k ustvarjanju pogojev za boljše zdravje. Evropski kodeks proti raku ima poseben pomen, saj tri desetletja oblikuje ukrepe, ki jih lahko državljan kot posameznik izvaja ter na ta način zmanjša ogroženost za pojav boleznih oziroma poveča možnosti za uspešno zdravljenje. To svojo odgovorno nalogo pa lahko uspešno izvaja le, če je ustrezno seznanjen, usposobljen in motiviran za izvajanje preventivnih ukrepov ter ob predpogoju, da širša družba omogoča izvajanje teh ukrepov.

V prizadevanjih za vzpostavljanje pogojev za krepitev zdravje ter preprečevanje in zgodnje odkrivanje boleznih, med katerimi so rakasta obolenja med najbolj pomembnimi, ima NIJZ izjemno pomembno vlogo, ki je povezana s funkcijami javnega zdravja, ki jih ima. Glavna področja delovanja NIJZ v zvezi s tem so:

- ugotavljanje razširjenosti dejavnikov ogroženosti za razvoj raka,
- proučevanje preprečljivih vzrokov za razširjenost dejavnikov ogroženosti,
- priprava ukrepov za zmanjšanje razširjenosti dejavnikov ogroženosti ter
- ocenjevanje učinkovitost teh ukrepov.

Vsa ta področja delovanja so enako pomembna in izjemno kompleksna. Z vidika preprečevanja zbolevanja za rakom je izjemno pomembno poznavanje razširjenosti dejavnikov tveganja za razvoj posameznih oblik raka. Tu ni dovolj samo podatek o deležu tistih, katerih zdravje je zaradi dejavnikov tveganja ogroženo. Treba je ugotoviti, kakšne so značilnosti oseb, pri katerih so dejavniki ogroženosti prisotni. Ti podatki so ključnega pomena tako za razvoj ustreznih ukrepov za preprečevanje oziroma zmanjševanje razširjenosti dejavnikov ogroženosti za zdravje, kot tudi za spremljanje uspešnosti ukrepov oziroma trenda pojavljanja dejavnikov ogroženosti med prebivalstvom, čemur daje NIJZ posebno pozornost. Ključ za uspešno delovanje na področju zmanjševanja dejavnikov ogroženosti ter na področju preventive in zgodnjega odkrivanja boleznih je

tesno sodelovanje vseh deležnikov. Nevladne organizacije, še posebej regijska društva za boj proti raku, Europa Donna Slovenija, Društvo onkoloških bolnikov, so izjemno pomemben partner NIJZ. Dobro vzpostavljena mreža strokovnjakov javnega zdravja na celnem območju Slovenije omogoča tesno sodelovanje, zlasti na področju prenosa informacij, znanja, pristopov in pri prizadevanju, da so vključene vse skupine prebivalstva. Sodelovanje ima veliko tradicijo in lahko govorim o tradicionalni koaliciji, ki beleži številne uspehe. Sedaj je treba le še pogledati, ali lahko to sodelovanje še nadgradimo in kako, da bi na ta način res dosegli največjo možno uspešnost našega delovanja v smislu krepitev zdravja in zmanjševanja pojavljanja bolezni.

Zaključek

NIJZ ima na področju uveljavitve Evropskega kodeksa proti raku zelo pomembne naloge. Na eni strani zagotavlja ustrezne podatke in informacije, ki omogočajo na dokazih temelječe ocene razširjenosti dejavnikov ogroženosti za razvoj rakastih bolezni, na drugi strani pa analizira pristope in programe, ki lahko prispevajo k zmanjšanju razširjenosti dejavnikov ogroženosti ter proučuje njihovo uspešnost in učinkovitost. NIJZ v procesu razvoja preventivnega delovanja deluje medsektorsko in išče partnerje, ki se lahko vključijo v izvajanje programov. Sedanja organiziranost javnega zdravja v Sloveniji je pri tem v pomoč, saj deluje NIJZ v vseh regijah, omogoča enoten pristop, ki sledi potrebam prebivalstva, s tem pa je delovanje lahko bolj uspešno in učinkovito glede na vložena sredstva.

Literatura

1. Eržen I (2008). Razvoj in vloga mreže organizacij na področju javnega zdravja. *Bilt.-ekon organ inform zdrav*, 24:3, 87-92
2. European Code against Cancer: 12 ways to reduce your cancer risk. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>, dostop 31.10.2015
3. Uradni list RS14/20 Zakona o spremembah in dopolnitvah Zakona o zdravstveni dejavnosti (ZZDej-J)
4. IANPHI 2007. Core Functions of an NPHI: <http://www.ianphi.org/documents/pdfs/frameworkforphi>, dostop 5.10.2013
5. WHO 2012. Strengthening public health services and capacity: an action plan for Europe http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/172762/Strengthening-public-health-services-and-capacity-an-action-plan-for-Europe-Eng.pdf, dostop 5.10.2013
6. Prmic-Žakelj M. Kaj je Evropski kodeks proti raku. Zbornik XXIII. seminar In memoriam dr. Dušan Reja. Zveza slovenskih društev za boj proti raku 2015.

Evropski kodeks proti raku - vloga Ministrstva za zdravje

Mojca Gobec

Ministrstvo za zdravje

KAJENJE IN PASIVNO KAJENJE

Viljem Kovač

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izveček

Izhodišča. Kajenje tobaka je povezano z nastankom različnih rakov, v največji meri pa s pljučnim, ki predstavlja v svetu in v Sloveniji veliko breme. Je med najpogostejšimi raki tako pri moških kot pri ženskah in je vodilni vzrok smrti pri onkoloških bolnikih. Dodatno pa je kajenje dejavnik tveganja za kronične bolezni, med njimi kardiovaskularne, ki so v celoti najpogostejši vzrok smrti.

Zaključki. Primarna prevencija z zmanjšanjem pojava kajenja (ob upoštevanju drugih okoljskih dejavnikov) ostaja edini učinkovit način, kako zmanjšati breme kardijskih rakov. Zmanjšanje pojavnosti kajenja pa lahko ob zmanjšanju drugih dejavnikov tveganja tudi vpliva na pojavnost zgodnjih kardiovaskularnih bolezni.

Razširjenost rabe tobaka

Tobak so poznali Indijanci, v Evropo pa ga je prinesel Krištof Kolumb in prvi so ga začeli gojiti Španci, sprva le kot okrasno cvetlico. Leta 1566 so tobak začeli omenjati kot zdravilo za različne bolezni. Kot zdravilo za lišaje ga je poslal v Pariz svojemu kralju francoski veleposlanik na portugalskem dvoru Jean Nicot. Po njem je dobila ime najpomembnejša sestavina tobaka.

Druga pot, po kateri se je širil tobak v Evropo, je bila pot preko Anglije v času vladavine kraljice Elizabete I. Njen naslednik Jakob I., ki je vladal Angliji v začetku sedemnajstega stoletja, pa je bil nasprotnik rabe tobaka v kakršnikoli obliki. Uvedel velik davek na tobak in celo uničeval njegove nasade. Že takrat so opazovali različne negativne vplive kajenja na zdravje, ki smo jih v sodobnem času dokazali.¹

Čeprav so tudi drugod po svetu nasprotovali tobaku, se je njegova raba nezadržno širila. V Švici so kajenje tobaka prepovedali v rubriki "ne prešuštvuj", nasprotoval mi je sultan Amurat IV. in zapovedal, da morajo kadilcem tobaka prevrtati nosovi s cevkami. Kazni so izrekli tudi v Rusiji po ukazu carjev Mihaila, Ivana Groznega in Alekseja. Kljub širitvi je bila do 19. stoletja uporaba tobaka manjšinska, celo elitistična razvada. Uporabljali so ga v obliki praška za njuhanje, žvečili so ga ter kadili v obliki cigar in pip.

Novе razmere so nastale, ko so začeli industrijsko proizvajati cigarete. Prva takšna industrija je nastala na Kubi leta 1840, v Ljubljani smo tobačno tovarno odprli leta 1871. V naslednjih letih se je proizvodnja cigaret razširila v več državah, navada kajenja pa zlasti med ljudmi v zahodnih državah. Velik vpliv na širjenje so imele različne vojne, zlasti obe svetovni vojni.

Kako je danes? V Sloveniji incidenca kajenja med moškimi pada. Manj kajenja, kot bomo videli, odseva v umiritvi incidence pljučnega raka. Podoben trend se bo morda pokazal že čez nekaj let pri ženskah. Zmanjševanja kajenja v Sloveniji ugotavljamo od uvedbe prepovedi kajenja v vseh zaprtih javnih in delovnih prostorih, to je od avgusta 2007. Sicer pa po zadnjih podatkih Organizacije za ekonomsko sodelovanje in razvoj (OECD, Organisation for Economic Cooperation and Development) v Sloveniji kadi 18,9 % ljudi, kar je manj, kot je evropsko povprečje 23 %.

Kajenje in rak

Kajenje tobaka je povezano z nastankom različnih rakov. Ob pljučnem raku, ki predstavlja v svetu in pri nas veliko breme, opisujejo povezavo kajenja z rakom glave in vratu (zlasti ustnega žrela in grla), požiralnika, sapnika in pljuč, želodca, jeter, trebušne slinavke, ledvic in sečevodov, materničnega vratu, mehurja, rakom črevesa in danke ter akutno mieloično levkemijo.

Ker je pljučni rak zelo pogosta bolezen, za katero letno zboli v Sloveniji okoli 1200 ljudi, pri obeh spolih zavzema 4. mesto na lestvici pogostnosti rakavih bolezni in ker je vodilni vzrok smrti pri onkoloških bolnikih tako v Sloveniji kot v svetu, je prav, da mu posvetimo posebno pozornost.

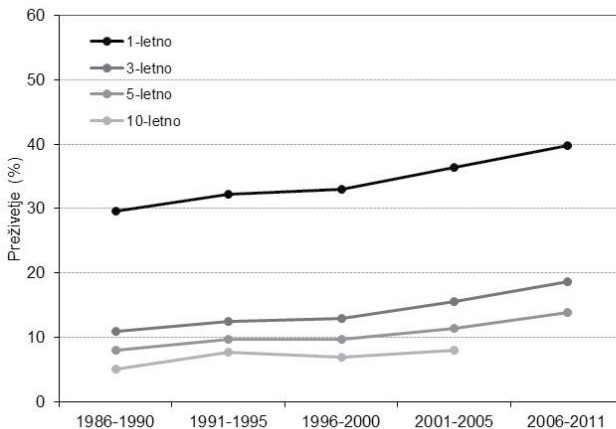
Že sprememba incidence pljučnega raka, ki je povezana s spreminjajočimi se navadami kajenja, kaže na medsebojno odvisnost pljučnega raka in kajenja. Incidenca pljučnega raka v Sloveniji pri moških nekaj časa ne narašča več (starostno standardizirana pa celo upada), a zato narašča pri ženskah, čeprav slednje še vedno obolevajo 2,5-krat redkeje.²

Prizadevanja, da bi izboljšali preživetje bolnikov s pljučnim rakom, so enormna, vendar le počasi napredujemo. Če upoštevamo vse bolnike, ne glede na stadij, se je 5-letno preživetje izboljšalo od 7,9 % za bolnike, zdravljene v letih 1986–1990, na 13,9 % za bolnike, zdravljene v obdobju 2006–2011 (Slika 1).³

Osrednji razlog tako slabega preživetja je, da ima le okoli 15 % bolnikov ob diagnozi omejeno obliko pljučnega raka, tretjina lokalno razširjeno obliko, pri več kot polovici pa ugotavljamo razsejano obliko. Razširjenost bolezni je pri vseh rakah odločujoči napovedni dejavnik preživetja.

Breme pljučnega raka bi torej lahko izboljšali z učinkovitejšim zdravljenjem. V zadnjih nekaj letih smo dosegli dodaten napredek z uporabo tarčnih zdravil,

Slika 1: Preživetje vseh bolnikov s pljučnim rakom v Sloveniji v obdobju 1986–2011.



ki pa so primerna le za manjši delež bolnikov, več obeta imunoterapija. Drugi način za izboljšanje preživetja bolnikov z rakom je zgodnje odkrivanje bolezni (presejalne preiskave skupin z visokim tveganjem). Poznamo že programe za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu, dojke in debelega črevesja. Novejše raziskave kažejo, da bi presejalni program lahko bil učinkovit tudi pri zgodnjem ugotavljanju pljučnega raka.⁴ Tako ni presenečenje, da nove kanadske in ameriške smernice že vključujejo priporočila za presejalno testiranje, v Evropi pa še proučujemo upravičenost uvajanja takih programov.

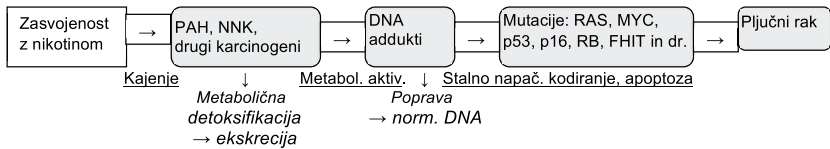
Še vedno je najučinkovitejše in najcenejše zmanjševanje bremena pljučnega raka zmanjševanje pogostosti kajenja. Dodatno pozitiven učinek ugotavljamo tudi pri prenehanju kajenja. Dokazana je namreč tudi povezava med količino pokajenih cigaret in tveganjem za pljučnega raka.⁵

Kako je kajenje povezano z rakom

Poročila o škodljivosti kajenja in vzročni povezavi s pljučnim rakom so stara že več kot 50 let, potrjevala pa so jih tudi nadalje raziskave. Cigaretetni dim vsebuje okoli 70 dokazano rakotvornih snovi. Najpomembnejše so:

- aromatski ogljikovodiki
- nitrozamini
- aromatski aminini
- benzen
- aldehidi.

Te snovi opisujejo kot glavni vzrok karcinogeneze (Slika 2).



Slika 2: Shematski prikaz povezave zasvojenosti z nikotinom in pljučnega raka, prirejeno po Hechts SS.⁶

PAH = policiklični aromatski ogljikovodiki; NNK = 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon

Vloga nikotina pri nastanku pljučnega raka je posredna in neposredna. Skupaj s povečano aktivnostjo holinergičnih dejavnosti ovira apoptozo, ki je eden od načinov, kako telo uničuje nezaželene celice (programirana celična smrt). Ker apoptoza pomaga odstraniti mutirane ali poškodovane celice, katere lahko s časom postanejo rakaste, delovanje nikotina ustvari ugodnejše okolje za razvoj raka.⁷

Pomemben dejavnik je čas kajenja. Pri 30 kadilskih letih (škatlica na dan) je povečano tveganje za umrljivost zaradi pljučnega raka 20 do 60-krat večje v primerjavi z nekadilci. Prav tako je pomembno, v kateri starosti pričnemo kaditi. Umrljivost se podvoji, če smo pričeli pred 15. letom. Nadalje so Powell in sod. ugotovili, da je tveganje za nastanek raka pri zmernih in hudih kadilcih za kadike nevarnejše. Te so imele v raziskavi 19-krat večje tveganje, kadilci pa 12-krat.⁸

Pasivno kajenje ni toliko nevarno. Kljub temu pa pri nekadilcih, ki so izpostavljeni cigaretnemu dimu v družinah, kjer partner kadi, poveča tveganje za pljučnega raka za 20 do 30 % v primerjavi z družinami nekadilcev.⁹

Povezava med kajenjem in nastankom pljučnega raka je tako močna, da spremembe v kadilskih razvadah odsevajo tudi v spremembi pogostosti različnih vrstah pljučnega raka. Tudi v Sloveniji so postali pogostejši tumorji v obrobni delih pljuč glede na centralno ležeče in že prevladujejo žlezne oblike pljučnega raka. Še pred 10 leti so bile najpogostejše planocelularne. Glavna dejavnika, ki sta na takšno pojavnost raka vplivala, sta uporaba filtrskih cigaret in cigaret z nižjo vsebnostjo katrana. Da bi kadilci prejeli enak odmerek nikotina, so začeli vdihovati več dima in ga dlje zadrževati v pljučih. Na ta način so majhni rakotvorni delci prispeli do obrobja pljuč in se tam dlje zadrževali. Zato več raka na obrobju pljuč, kjer tudi sicer pogosteje nastaja žlezni pljučni rak. Dodatno, cigarete z nizko vsebnostjo katrana imajo tudi višjo vsebnost nitrozaminiv, ki na laboratorijskih živalih pri poskusih povzročajo žlezni rak.¹⁰

Tako gre žal pri oglaševanju t.i. lahkih in ultralahkih cigaretah zgolj za marketinško potezo, Z nobeno epidemiološko raziskavo še ni bilo dokazano, da bi kajenje takšnih cigaret v manjši meri povzročalo pljučni rak kot pa kajenje »klasičnih« cigaret.

Druge vrste bolezni, ki jih povzroča kajenje tobaka

Seveda pa ne smemo pozabiti na druge vrste bolezni, ki jih kajenja povzroča. Ker je povezano z mnogimi boleznimi, znatno skrajšuje življenje vsaj 50% bolnikom. Narejene so bile številne raziskave, med njimi je bila verjetno najbolj odmevna 40-letna longitudinalna raziskava umrljivosti, ki je obravnavala 34.000 angleških zdravnikov v letih 1951–1991. Uspeli so opredeliti vzrok smrti v več kot 90 odstotkih primerov. Umrljivost v srednjih letih starosti je bila pri kadilcih dvakrat večja kot pri nekadilcih. Prav tako je bila pričakovana življenjska doba pri rednih kadilcih za 8 let krajša v primerjavi z nekadilci. Zanimivo je, da so tisti, ki so zgodaj prenehali kaditi, še pred 35. letom starosti, imeli enako umrljivost kot nekadilci.¹¹

Kajenje je tako dejavnik tveganja za nastanek in razvoj vrste kroničnih ne-nalezljivih bolezni. Vpliv kajenja je nesporno dokazan ne samo pri nastanku in razvoju različnih vrst rakov, pač pa zlasti pri bolezni srca in ožilja, kronični obstruktivni pljučni bolezni, ulkusni bolezni, diabetesu pa tudi pri impotenci, motnjah zanositve in drugem.¹²

Škodljivi vpliv kajenja poteka preko oksidativnega stresa. Cigaretni dim je namreč vir prostih radikalov, hkrati pa povzroča celično aktivacijo in posledično ustvarja dodatne proste radikale in vivo. Dokazali so povišanje več bioloških označevalcev za oksidativni stres, nekatere tudi v odvisnosti od odmerka.¹³

Kajenje in debelost

Spoznanje o povezanosti oziroma nepovezanosti kajenja in povišane telesne teže je pomembno, ker sta kajenje in povečana telesna teža neodvisna dejavnika tveganja za nastanek in razvoj predvsem bolezni srca in ožilja, pa tudi raka, o čemer bodo govorili drugi avtorji.

Tukaj nas predvsem zanima, koliko je prenehanje kajenja povezano s povečanjem telesne teže. Večina kadilcev, ki preneha kaditi, se zredi. Večina jih bo pridobilo manj kot 10 kg. Obstajajo pa velika odstopanja navzgor in navzdol. V relevantni kohortni raziskavi, ki je trajala 10 let, so Williamson in sod. ugotovili, da je bilo po prenehanju kajenja povprečno povečanje telesne teže pri moških 2,8 kg in pri ženah 3,8 kg.¹⁴

Odnos med kajenjem in debelostjo še ni dobro razumljen. Po eni strani nikotin dejansko povečuje izrabo energije in po drugi zmanjšuje apetit. Domnevamo, da več mehanizmov pripomore k padcu telesne teže: spremembe v homeostazi inzulina, aktivnost lipoproteinske lipaze, aktivnost simpatičnega živčnega sistema, telesna aktivnost.

Zanimivo pa je, da je v nasprotju z dosedanjimi raziskavami, slovenska pokazala, da s prenehanjem kajenja ni nujno povezana abdominalna debelost (povečan obseg pasu).¹⁵

Nagnjenost kadičev k povečanju telesne teže ob prenehanju kajenja (ta je večja kot pri nekadičih), kaže, da je potrebno ob odvajanju kajenja bolnike obravnavati celostno.

Preprečevanje in odvajanje od kajenja

Zakonodaja

Pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije so države sprejele mednarodno konvencijo za nadzor nad tobakom, ki vse države, ki jo ratificirajo, zavezuje, da sprejmejo ukrepe, ki dokazano učinkovito vplivajo na zmanjševanje kajenja in bodo v čim večji meri zaščitili ljudi pred škodljivimi učinki tobačnih izdelkov. Konvencijo je sprejelo že več kot sto držav, Slovenija jo je ratificirala 26. januarja 2005.

Omenili smo že, da smo leta 2007 v Sloveniji sprejeli t.i. »protikadijski zakon«, ki z ostalimi ukrepi že odseva v zmanjšanju incidence kajenja. Posebej pa se bo potrebno (tudi glede na evropska priporočila) posvetiti še večjemu omejevanju oglaševanja.

Aktivna tobačna politika potrebuje akcijo vlade in parlamenta, kajti glavni naperi morajo biti usmerjeni, ne proti kadičcem, temveč proti tobačni industriji, ki deluje po čisti logiki dobička.

Šolski programi

"We don't smoke the shit, we just sell it. We reserve the right to smoke for the young, the poor, the black and the stupid." To je bil odgovor predstavnika tobačne tovarne R J Reynolds na zaslišanju v kongresu ZDA, ko so ga vprašali, zakaj nihče od administrativnih uslužbencev tovarne ne kadi.

Vidimo, da so tarčna skupina za oglaševanje kajenja mladi, ki so najbolj ranljivi in ki so potencialni dolgoletni kadičci. Za vsakega umrlega kadičca mora tobačna industrija rekrutirati vsaj enega novega, čim mlajšega, da ohrani ali poveča svoj dobiček. Zato je potrebno implementirati čim več šolskih programov zdravega načina življenja.

Ustvarjanje javnega mnenja in dejavniki okolja

Posebno vlogo imajo mediji z mnenjskimi voditelji in javne osebe, s katerimi se mladi indentificirajo. Ugotovili so, da so lahko medijske kampanje učinkovite.¹⁶

Odvajanje od kajenja

Kajenje je družbeno sprejemljiva odvisnost. Tako kot pri vsaki odvisnosti, so na delu tri skupine dejavnikov: človek, okolje in droga. Potrebno je ves čas nuditi strokovno podporo in pomoč kadičcem pri njihovem odločanju in trudu za prenehanje kajenja.

Kot pri drugih vrstah odvajanja od zasvojenosti lahko uporabimo individualni ali skupinski pristop. Med metode zdravljenja uvrščamo priložnostne nasvete zdravstvenih strokovnjakov v ambulanti, pomoč usposobljenih terapevtov, skupinsko terapijo in farmakološko zdravljenje (Tabela 1).¹⁷

Tabela 1: Farmakoterapije za odvajanje kajenja tobaka

Nikotinska nadomestna terapija (NNT)
Dolgotrajno delovanje
Obliž
Kratkotrajno delovanje
žvečilni gumi
inhalator
pršilo za nos
podjezične tablete ali pastile
Antidepresivi
bupropion SR
nortriptilin3 (ni odobren za odvajanje od kajenja)
Vareniclin

Zanimivo je, da bi 50-70 % kadiilk in kadilcev želelo prenehati kaditi, če bi lahko. Žal le okoli 25 % poskusov prenehanja traja več kot en teden.

Pri kadilcu, ki je pripravljen opustiti kajenje, moramo ponuditi pomoč s svetovanjem in ustrezno farmakoterapijo. Pri tem je važno, da mu omogočimo podporo okolice. V ambulantah so navadno dodatna gradiva. Ne pozabimo na splet, n.pr.: Svetovna Zdravstvena Organizacija: www.who.int; Centri za nadzor in preprečevanje bolezni: www.cdc.gov/tobacco; Društvo za raziskave nikotina in tobaka: www.srnt.org.

Vedno pretehtajmo potrebo in možnost, ali bi bolnika uvrstili v formalni program opuščanja kajenja.

Zaključki

Najpomembnejši ukrep pri zmanjševanju incidence pljučnega raka in tudi pri zmanjšanju tveganja za zgodnje najpogostejše kronične bolezni, vključno s kardiovaskularnimi, je gotovo primarna prevencija – preprečevanje začetka kajenja in spodbujanje k opustitvi le-tega.

Literatura

1. Corti C. A history of smoking. London: Bracken Books; 1996.
2. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
3. Zwitter M, Žagar T. Zdravljenje pljučnega raka - perspektiva dveh desetletij. In: Kovač V, Rajer M, editors. Prva šola pljučnega raka. Ljubljana, 10. september 2015. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2015: 116-20.
4. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
5. Law MR, Morris JK, Watt HC, Wald NJ. The dose-response relationship between cigarette consumption, biochemical markers and risk of lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 1690-3.
6. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1194-210.
7. Davis R, Rizwani W, Banerjee S, et al. Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *Plosone* 2009; 4(10): e7524.
8. Powel HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard EB, Baldwin DR, Tata L. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. *Chest* 2010; 143: 123-9.
9. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 83. Lyon: IARC; 20004. p. 1179.
10. Rajer M. Epidemiologija in etiologija pljučnega raka. In: Kovač V, Rajer M, editors. Prva šola pljučnega raka. Ljubljana, 10. september 2015. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2015: 9-13.
11. Doll R, Peto R, Wheatly K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11.
12. Doll R. Tobacco-related diseases. *Journal of smoking-related disorders* 1990; 1: 3-13.
13. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 79-90.
14. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991; 324: 739-45.
15. Caks T, Kos M. Body shape, body size and cigarette smoking relationship; *Int J Public Health* 2009; 54: 1-5.
16. Durkin S, Emily Brennan E, Wakefield M. Mass media campaigns to promote smoking cessation among adults: an integrative review. *Tob Control* 2012; 21: 127-138.
17. WHO Europe. Regulation of nicotine replacement therapies: an expert consensus. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2001.

ZDRAVA TELESNA MASA

Katja Kogovšek, Nada Rotovnik Kozjek

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Pomen telesne mase za zdravje se skozi zgodovino spreminja. Od deskriptivnega povezovanja telesne mase z zdravjem danes prehajamo do razumevanja vpliva sestave telesne mase in prehranskega stanja posameznika na njegovo presnovno stanje ter povezavo z bolezenskimi procesi. Na splošno znanstveni podatki potrjujejo povezavo med povišano telesno maso in večjo pojavnost kroničnih obolenj, tudi nekaterih rakastih. Rezultati raziskav prav tako nakazujejo, da ne gre za enostavno povezavo s povečanim ITM, temveč za povezavo z visceralno debelostjo. Debelost povezujejo z nastankom raka dojke pri postmenopavzalnih ženskah, rakom debelega črevesa in danke, rakom kardije želodca in adenokarcinoma požiralnika, raka ledvic in trebušne slinavke. Vendar povezava ni enosmerna, maščobno tkivo ima lahko tudi zaščitne učinke. Maščobno tkivo zaradi svoje funkcionalne in presnovne kompleksnosti vpliva na različne mehanizme karcinogeneze. Povezavo s karcinogenezo teoretično pripisujemo predvsem presnovnim spremembam, ki nastanejo zaradi kopičenja belega tipa maščevja. Adipociti namreč izločajo presnovno aktivne snovi (adipokine) ter delujejo kot avtonomni endokrini in provnetni organ.

Dodatno na kancerogenezo vplivajo spremenjene signalne poti, ki jih s presnovki sproži specifična spremenjena črevesna mikrobiota pri debelih ljudeh in tkivna hipoksija maščobnega tkiva. Za preprečevanje nastanka raka v povezavi z debelostjo je ključno preprečevanje povišanja maščobne telesne mase. Na optimalno sestavo telesne mase najboljše vplivamo z življenjskim slogom, ki podpira zdravje. Zato je priporočljivo, da upoštevamo strokovna priporočila za gibanje in primerno prehrano ter se izogibamo škodljivim navadam, ki prav tako povzročajo presnovni stres in tako posredno vplivajo na pretirano kopičenje maščobnega tkiva.

Uvod

Skozi zgodovino je telesna masa odražala različno kulturno-socialno-zdravstveno stanje družbe. Doživela je slavljenje velikih vrednosti, ko je bila odraz bogastva in dobrobiti, kot tudi zaželjenih nizkih vrednosti, kot lepotni ideal. Telesna masa, ki podpira zdravje, pa je nekje vmes. Bistveni dejavnik telesne mase, ki vpliva na zdravstveno stanje, je verjetno primerna sestava telesnih

struktur (kompartimentov). To potrjujejo tudi zadnje raziskave.

Mnoge epidemiološke raziskave so pokazale, da je prevelika telesna masa oziroma debelost (izražena z indeksom telesne mase ITM) dejavnik tveganja za pojav kroničnih obolenj, kot so sladkorna bolezen, srčno-žilna obolenja in nenazadnje nekatere vrste raka (rak debelega črevesa in danke, rak dojk v postmenopavzalnem obdobju, rak trebušne slinavke, rak jeter). Prevalenca debelosti (ITM > 30 kg/m²) se povečuje tako v zahodnem svetu kot tudi v gospodarsko hitro razvijajočih se kulturah »včeraj« še tretjega sveta. Kljub nekaterim ukrepom, ki so jih omenjene družbe zavzele, zaenkrat ni znamenj, da bi se prevalenca debelosti zmanjševala, kot tudi ne prevalenca zgoraj omenjenih kroničnih obolenj. Ker se povečuje tudi pojavnost rakastih bolezni, pospešeno potekajo raziskave o morebitnih endokrinoloških, imunoloških, molekularnih mehanizmih, ki bi lahko bili udeleženi v presnovnih procesih pri debelosti, ki vodijo k nastanku raka.

V prispevku so prikazana temeljna izhodišča, ki omogočajo strokovno obravnavo debelosti in njeno umestitev v odnosu do pojava rakastih obolenj.

Opredelitve telesne mase in debelosti

Telesno maso merimo v kilogramih. Indeksirana vrednost, ki se v zadnjih desetletjih uporablja za objektivno vrednotenje povišane, normalne oziroma znižane telesne mase, je indeks telesne mase. Izražamo ga v kilogramih na kvadratni meter. Uvrščanje populacije v posamezne razrede glede na vrednosti ITM se je v zadnjem času izkazalo za dokaj arbitrarno, saj te ne odražajo telesne sestave. Zdi se, da telesna sestava v smislu določitve posameznih funkcionalnih struktur oziroma kompartimentov bolj realno odraža posameznikovo stanje. Na podlagi vrednosti posameznih parametrov meritve telesne sestave lahko v klinični praksi dokaj učinkovito predvidevamo potek bolezni in samega zdravljenja. Tudi v strokovni literaturi že lahko zasledimo čedalje večjo potrebo po razlikovanju telesne mase glede na telesno sestavo, saj postaja jasno, da si posamezniki z istim ITM niso tako prehransko in presnovno podobni, kot se zdi. Še zlasti ker povišan ITM sicer lahko nakazuje večji maščobni kompartiment, vendar z njim ne moremo opredeliti tipov maščevja. Danes na primer vemo, da je presnovno neugoden zlasti tip tako imenovanega belega maščevja (WAT, white adipose tissue), to je maščevje, ki je lokalizirano v visceralnem predelu telesa. Ta tip maščevja se sicer nahaja tudi na udih in v kostnem mozgu. Drugi tip maščevja je rjavo maščevje (BAT, brown adipose tissue), ki ima bistveno drugačne presnovne značilnosti kot belo maščevje. Zato v prihodnosti potrebujemo raziskave, ki bodo upoštevale kompleksnost maščobnega tkiva ter pomen različnih telesnih kompartimentov v povezavi z rakastimi obolenji.

Presnovni učinki debelosti

Kopičenje adipocitov v obliki centralne debelosti preko izločanja provnetnih citokinov prispeva k razvoju stresne presnove. Zato pri iskanju povezav med debelostjo in nastankom rakastih bolezni osredotočamo predvsem na stanje prekomernega kopičenja maščobnega tkiva. Ključna posledica stresnega presnovnega stanja je razgraditvena (katabolna) nastavev presnove. Aktivirajo in/ali spremenijo se utečene presnovne poti, kar privede do telesnega propadanja. Zaenkrat je znano, da je v teh stanjih najbolj na udaru skeletna mišičnina, ki predstavlja zalogo telesnih presnovnih substratov. Pomen skeletne mišičnine kot funkcionalne mase je jasno opisan v definicijah sarkopenije in kaheksije.

Aktivacijo vnetnega odziva in propadanje funkcionalne mase pospešuje tudi sodobni, pretežno sedeči življenjski slog. Telesna aktivnost ima preko mediatorjev, kot so miokini, anabolne presnovne učinke. Zato neaktivnost v kombinaciji s staranjem pospešuje propadanje mišične mase. To stanje imenujemo inaktivnostna in starostna sarkopenija. Debelost zaradi svojih presnovnih značilnosti to funkcionalno propadanje še pospešuje in je lahko dodatni dejavnik za razvoj krhkosti. Krhek starostnik se giba manj, kar je s pomanjkljivo prehrano dodaten dejavnik, ki stresno presnovo pogloblja in pripomore k povečanju maščobnega telesnega kompartenta. Poleg neaktivnosti k debelosti vsekakor doprinese tudi neuravnotežena prehrana, ki vodi do prehranskih in presnovnih motenj. Zato zadnja opredelitev predlaga uvrstitev debelosti v konceptualno drevo "slabih" prehranskih stanj in glede na sodobno opredelitev podhranjenosti se lahko debelost pri zelo nizkem deležu funkcionalne mase opredeli tudi kot podhranjenost. Zato je za primerni dnevni vnos energije in hranil poleg zdrave pameti smiselno upoštevati strokovne smernice in priporočila. Še posebej je pomembno, da se zavedamo, da nam strokovna priporočila, ki so narejena v skladu z najnovejšimi dosežki znanosti, omogočajo optimalen vnos hranil v posameznikovi presnovni situaciji. Na ta način se zmanjša možnost razvoja prehranskih in presnovnih motenj, ki se nemalokrat izražajo v presnovnem stanju debelosti. Tega se je dandanes treba še posebej zavedati, ker sodobna družba v obsesivni želji po popolnem videzu in brezmejnem nadzoru vse pogosteje posega po izločevalnih in osiromašenih prehranskih režimih. Ti prehranski režimi ponavadi ne zagotovijo energetske in hranilne podlage za ustrezno delovanje presnovnih poti, kar vodi v manj zaželeno spremembo bodisi presnovnih poti (npr. fruktoza) bodisi genoma in populacije črevesne mikrobiote (npr. maščobe). Poleg motene presnove, ki doprinese k razvoju debelosti in bolezni, povezanih z njo, je v praksi pri bolnikih zelo izražen pojav podhranjenosti, ki onemogoča optimalno zdravljenje kroničnih bolezni. Tako ni redko, da tudi pri debelih posameznikih in bolnikih dejansko opazamo podhranjenost. Ta še posebej ogroža zdravstveno stanje posameznika, kadar je nadgrajena na stanje sarkopenične debelosti.

Za temeljito dognanje, kam presnovno vodijo zgoraj omenjeni prehranski reži-

mi, in natančnejše ugotovitve povezav z debelostjo, bi potrebovali več dobro zastavljenih raziskav. Te so v praksi težko izvedljive.

Mehanizem in znanstveni dokazi

Strokovna literatura se, če gledamo vpliv telesne mase na pojavnost bolezni, največ dotika prevelike telesne mase. Normalno telesno maso navaja bolj ali manj v zvezi s preventivo pred rakom in ostalimi kroničnimi boleznimi. Dodatne informacije o presnovnih vplivih telesne mase na nastanek in potek rakastih obolenj nam nakazujejo raziskave, ki iščejo povezave s prenizko telesno maso, in spoznanja s področja "paradoksa debelosti". Sam mehanizem, na podlagi katerega naj bi prevelika telesna masa povzročala raka, zaenkrat še ni znan. Pojavlja se več možnih teorij.

Biologija nastanka raka dojke je povezana z debelostjo. Namreč, pri debelosti pride do infiltracije makrofagov v maščobno tkivo in do njihove aktivacije, kar povzroči povečano nastajanje provnetnih citokinov, kar vodi v povišano aktivnost aromataze in povečan nastanek estrogena. Dodatno se zaradi zmanjšane inzulinske občutljivosti spremenijo signalne transdukcijske poti (npr. kinaza P13, mTOR) in mitohondrijska presnova.

Na različnih raziskovanih živalskih vrstah, ne pa na človeku, so dokazovali pozitiven učinek energetske omejitve na dolžino življenja, vključno z zmanjšano pojavnostjo raka preko zaviranja provnetnih citokinov, zmanjšanja sprememb signalnih transdukcijskih poti in inzulinske rezistence. Kalorična omejitev naj bi pripeljala od 10- do 40-% zmanjšanja celične proliferacije preko zvečane apoptotične aktivnosti in posledično antiangiogeneze. Poleg zmanjšanja vnosa energije pa naj bi tudi redna telesna aktivnost pripomogla k zmanjšanju karcinogeneze posredno preko zmanjšanja endokrino aktivnih maščobnih zalog, z aktivnostjo povezanih spremenjenih zalog spolnih hormonov, spremenjene funkcije imunskega sistema, učinkov na inzulin in IGF (insulin-like growth factors), zmanjšanega nastanka prostih radikalov in neposrednega učinka na tumor. Ob tem se srečamo s paradokсно presnovno situacijo, kajti za telesno aktivnost potrebujemo ustrezen dodatni energijski in hranilni vnos. Kalorična omejitev pri telesni aktivnosti je zdravju škodljiva.

Na splošno pa obstajajo dokazi epidemioloških raziskav o povišani pojavnosti in tudi umrljivosti pri raku debelega črevesa, dojke (postmenopavzalno), endometrija, ledvic, požiralnika (adenokarcinom), kardije želodca, trebušne slinavke, žolčnika in jeter, nekateri avtorji tudi dokazujejo časovno povezavo v zvezi s starostjo ob nastanku debelosti – prej v življenju, ko je bolnik predebel, večjo verjetnost ima za pojav določenih vrst raka (rak dojke, rodil). Dodatno so ugotovili, da telesna sestava prav tako vpliva na izid zdravljenja raka dojke. Slabše preživetje se je izkazalo pri bolnicah z izraženo sarkopenijo, ne glede na BMI. V preteklem desetletju so se pojavili mnogi dokazi o t.i. paradoksu

debelosti, ki na splošno pravi, da je ob nastopu kroničnega obolenja (vključno z rakom) bolje biti predebel kot pa normalne ali premajhne telesne mase. To je povzročilo veliko strokovnih dilem. V zadnjem času z različnimi metodami ponovne statistične obdelave ugotavljajo, da je šlo pogosto za slabo zastavljeno metodologijo za analizo povezave ITM s smrtnostjo. Ob upoštevanju obratne vzročnosti (npr. prenizek ITM je posledica bolezni in ne vzrok zanjo), izločitev kajenja kot zavajajočega dejavnika, modifikaciji glede na starost, netočnih meritvah pri debelosti, ugotavljajo, da enostavna povezava med ITM in prognozičnim učinkom telesne mase ne obstaja. Treba je upoštevati prehransko in presnovno stanje posameznega bolnika.

Kompleksen vpliv debelosti na karcinogenezo ponazarjajo tudi protislovni rezultati raziskav, ki iščejo povezavo med debelostjo in pojavom raka prostate. Nekatere raziskave kažejo pozitivno povezavo, druge nobene, obstajajo pa tudi raziskave, ki nakazujejo varovalen vpliv debelosti.

Povezave med kompleksnimi presnovnimi učinki maščobnega tkiva in karcinogenezo pri različnih rakastih obolenjih torej še daleč niso enosmerne in segajo tudi na druge mehanizme, ki so povezani z debelostjo in patogenezo kroničnih bolezni. Mednje sodijo tudi raziskave, ki proučujejo vpliv debelosti oziroma energijsko preveč bogate prehrane na črevesno mikrobioto. Izsledki kažejo, da obstaja povezava med debelostjo in povečano verjetnostjo nastanka raka zaradi spremenjene populacije črevesne mikrobiote, ki s presnavljanjem črevesne vsebine ustvarja kancerogene spojine ter s svojimi presnovki še dodatno stimulira provnetno stanje v telesu. Ena od možnih razlag leži v vlogi celične senescence kot protikancerogenega mehanizma. Prav ta naj bi bila zavrtta zaradi delovanja produktov bakterijske presnove v spremenjeni črevesni mikrobioti pri debelih.

Glede na podatke Registra raka za Slovenijo za leto 2011 je pri ženskah najpogostejši rak dojk (19,8 %), rak debelega črevesa in danke je na tretjem mestu pri obeh spolih (ženske 11,1 % in moški 13,8 %), sorazmerno pogost je rak želodca (ženske 3,4 % in moški 4,2 %), rodil (maternični vrat 5,2 % in jajčnikov 2,7 %) (10).

Zaradi povezave debelosti z zgoraj omenjenimi raki je smiselno razmisliti o preprečevanju pojava debelosti pri celotni populaciji, vzdrževanju normalne telesne mase in vodenju aktivnega življenjskega sloga. Še posebej pomembno je preprečevanje kopičenja maščobnega tkiva v zgodnjem obdobju življenja, zato je treba preventivne ukrepe uvajati že pri najmlajši populaciji.

Ob tem je treba razmisliti tudi o vplivu debelosti na učinkovitost zdravljenja rakastih obolenj. Debelost namreč pospešuje razvoj kaheksije in hkrati ustvari patofiziološko stanje, ki pomembno spremeni učinkovitost protirakavega zdravljenja. Zaradi debelosti same lahko pride do dodatnih stranskih učinkov protirakavega zdravljenja, npr. večja verjetnost limfedema, slabše celjenje po kirurških posegih, slabša kakovost življenja, slabše funkcionalno stanje.

Težavno je prilagajanje doziranja onkološke terapije, pri čimer se postavlja vprašanje, ali je to sploh potrebno in ali niso morda debeli bolniki premalo zdravljeni (undertreated) zaradi premajhnih prejetih doz.

Ukrepi

Temeljni ukrep je preprečevanje debelosti že v najzgodnejših letih. Pri že razviti debelosti, zlasti visceralnega tipa, pa je potrebno ustrezno multimodalno zdravljenje debelosti s spremembo vedenjskih vzorcev, ustrezno prehrano in rednim gibanjem. Farmakološka terapija je glede na strokovno literaturo v fazi preizkušanja. Kot možnost se nakazuje tudi bolj agresivno zdravljenje debelosti, npr. kirurško z bariatričnimi posegi. Ob upoštevanju tveganja operativnega posega, pooperativnih ukrepov, ob ustreznem prehranjevanju in nadomeščanju oziroma dodajanju mikrohranil zaradi slabše absorpcije ob izločitvi določenega dela prebavil, raziskave nakazujejo tudi ugodne dolgoročne učinke, vključno z zmanjšanjem pojavnosti kroničnih obolenj, tudi raka.

Za ustrezen vnos energije in hranil upoštevamo smernice za prehrano v različnih starostnih obdobjih (otroci, mladostniki, odrasli, starostniki) in ob prisotnosti različnih obolenj. Smernice in priporočila so rezultat dognanj z dokazi podprte medicine. Oblikuje jih skupina ustrezno usposobljenih strokovnjakov. Za kronične bolnike imamo v Sloveniji od leta 2008 na voljo Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov in starostnikov, ki so v celoti prosto dostopna na spletnih straneh Ministrstva za zdravje.

Poleg prehranskih ukrepov so izjemno pomembni tudi gibalni ukrepi. Vse več je dokazov o pozitivnih učinkih redne telesne aktivnosti. Kot učinkovit osnovni ukrep predlagajo spremembo življenjskega sloga iz pretežno sedečega v bolj proaktivnega (npr. uporaba nemotoriziranih prevoznih sredstev, pešačenje...). Aktiven življenjski slog naj bi dokazano zmanjševal pojavnost raka dojk, kolorektalnega raka, raka endometrija, ledvic in požiralnika (adenokarcinom).

Pomemben vidik preventive debelosti in spodbujanja aktivnega življenjskega sloga je tudi razvoj ustreznih strok, kot so klinična prehrana in kineziologija na področju javnega zdravja in klinične medicine. Ker je strokovnega kadra za to področje premalo, je posledica razrast šarlatanskih praks samooklicanih strokovnjakov, nutricionistov, s plejado različnih (ne)znanj, in večinoma s pomanjkanjem osnovnih medicinskih fizioloških znanj o presnovi hranil. Zato je pri obravnavi problema debelosti in povezave z razvojem rakastih obolenj nujno vključiti multidisciplinarno preventivno in paralelne terapevtske poti, ki bodo vključevale tudi ustrezno presnovno podporo med zdravljenjem tega velikega problema.

Zaključek

Kompleksni presnovni problemi, ki so povezani z debelostjo, predstavljajo mogoč dejavnik tveganja za razvoj nekaterih rakastih bolezni. Z ustreznimi preventivnimi ukrepi, ki segajo predvsem na področje preventive že v zgodnjem obdobju življenja, lahko na ta dejavnik v veliki meri vplivamo. Zaradi velike prevalece debelosti je pomembno razumevanje mehanizmov povezave tega presnovnega stanja s karcinogenezo. Učinkovita orodja, s katerimi lahko vplivamo na prevalenco debelosti, so telesna aktivnost, primerna prehrana v skladu s strokovnimi smernicami in izjemoma tudi bariatrična kirurgija. Dodatno bomo morebiti v prihodnosti vplivali tudi na molekularne mehanizme, ki so vpleteni v karcinogenezo, povezano z debelostjo. Terapevtske tarče bodo zaviranja vnetnih procesov, izboljšanje občutljivosti za insulin in zaviranja dejavnikov, ki se sproščajo zaradi tkivne hipoksije.

Viri in literatura

1. Fontana L, Hu FB. Optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research. *Aging Cell*. 2014; 13: 391-400.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 489-95.
3. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) »cachexia-anorexia in chronic wasting diseases« and »nutrition in geriatrics«. *Clin Nutr*. 2010; 29(2): 154-9.
4. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007; 298(17): 2028-37.
5. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(5): 446-65.
6. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol*. 2009; 472: 57-88.
7. Schmitz KH, Neuhauser ML, Agurs-Collins T, et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(18): 1344-54.
8. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012; 3(1): 1-4.
9. Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection. *Cancer Res*. 2014; 74(7): 1885-9.
10. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
11. Rotovnik Kozjek N, Milošević M, urednika. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2008.

12. Holman DM, Grossman M, Henley SJ, Peipins LA, Tison L, White MC. Opportunities for cancer prevention during midlife: highlights from a meeting of experts. *Am J Prev Med.* 2011; 46(3 Suppl 1): S73-80.
13. Røsbøhm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(6): 492-505.
14. Thompson HJ, McTiernan A. Weight cycling and cancer: weighing the evidence of intermittent caloric restriction and cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(11): 1736-42.
15. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev.* 2014 ;22: 163-70.
16. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 May 1;5 :65.

PREPREČEVANJE RAKA: TELESNA DEJAVNOST

Vedran Hadžić

Katedra za medicino športa, Fakulteta za šport

Uvod

Danes lahko z gotovostjo trdimo, da sta redna telesna dejavnost in ohranjanje zdrave telesne mase ključni za preprečevanja rakavih bolezni (1). Vpliv telesne nedejavnosti pri nastanku nenalezljivih kroničnih bolezni je praktično enaka škodljivim učinkom kajenja in debelosti (2), in po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije lahko telesni nedejavnosti pripišemo več kot pet milijonov smrti na letni ravni (3). Zavedanje o tako velikem pomenu telesne dejavnosti pri preprečevanju raka ni novo niti v Sloveniji, saj je o tem bilo govora že pred desetletjem (4). Kljub nespornim dokazom o koristnosti telesne dejavnosti pa podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) kažejo na 17,4-% delež debelosti med odraslimi v letu 2012, še bolj skrb zbujajoči pa so podatki o debelosti med otroci, kjer je debelih okrog 15 % fantov in 10 % deklet. Istočasno je delež tistih, ki so nezadostno telesno dejavni, okrog 30 % (5). Čeprav je redna telesna dejavnost verjetno najcenejše razpoložljivo zdravilo, ki nam je na voljo in ki ob upoštevanju določenih preprostih pravil praktično nima stranskih učinkov, je voljnost za vadbo (zlasti na ravni primarne preventive) običajno velik problem. Namen tega prispevka je še enkrat znova poudariti pomen vadbe, kot tudi predstaviti učinkovitost ter mehanizme delovanja telesne dejavnosti pri različnih vrstah raka.

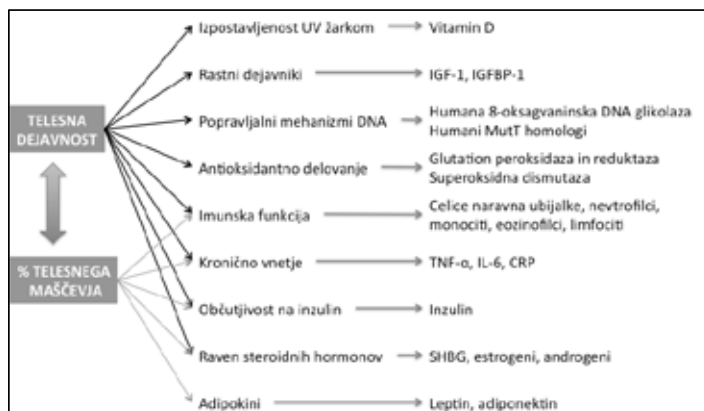
Mehanizmi delovanja telesne dejavnosti pri različnih vrstah raka

Telesna dejavnost je učinkovita pri primarni in sekundarni preventivi rakavih bolezni. Stopnja telesne dejavnosti je dokazano premosorazmerna z zbolevnostjo za najpogostejša raka pri nas (6), in sicer rak debelega črevesa in danke ter rak dojke. Podatke o učinkovitosti telesne dejavnosti pri zmanjšanju tveganja za posamezne vrste raka prikazuje Tabela 1. Poleg neposrednega pozitivnega vpliva na preprečevanje raka je telesna dejavnost koristna tudi za zmanjšanje obolevnosti za koronarno srčno boleznijo, visokim krvnim pritiskom, sladkorno boleznijo, možgansko kapjo, presnovnim sindromom in depresijo, kar posredno zmanjšuje splošno umrljivost kot tudi umrljivost zaradi raka (2).

Tabela 1. Zmanjšanje tveganja za posamezne vrste raka v odvisnosti od telesne dejavnosti (7)

Lokacija	Povprečno zmanjšanje tveganja	Raven epidemioloških dokazov
Rak debelega črevesa	25%	prepričljivi
Rak dojke	25%	prepričljivi
Rak telesa maternice	20-30%	verjetni
Pljučni rak	20-50%	verjetni
Rak trebušne slinavke	25%	verjetni
Rak želodca	30%	verjetni
Rak prostate	10%	nezadostni
Rak jajčnika	<10%	nezadostni

Rakave bolezni nastajajo kot zapletena interakcija med genetskimi dejavniki in dejavniki okolja ter življenjskega sloga. Na zadnjega lahko posamezniki sami neposredno vplivajo in ga spremenijo na boljše. Med mehanizme delovanja telesne dejavnosti sodijo neposreden in posreden vpliv na presnovne procese in raven telesnega maščevja (Slika 1), sprememba ravni spolnih (steroidnih) hormonov, odprava odpornosti na inzulin, izboljšana imunska funkcija ter koncentracija različnih biološko aktivnih snovi (npr. adipokini, interlevkini, prostaglandini, C-reaktivni protein...). Novejše študije s področja učinkov telesne dejavnosti na molekularnem nivoju kažejo, da redna telesna dejavnost pozitivno vpliva tudi na popravilne mehanizme DNA (8).



Slika 1. Interakcija telesne dejavnosti in odstotka telesnega maščevja pri nastanku raka – mehanizmi delovanja (9)

Med učinke telesne dejavnosti **na nivoju sekundarne preventve** sodijo splošno izboljšanje in vzdrževanje telesnih zmogljivosti, s čimer se izboljšuje samopodoba in samozavest posameznika, izboljšanje ravnotežja, ki preprečuje padce in mogoče bolezenske zlome kosti, zmanjšanje tveganja za srčne bolezni, izboljšanje krvnega pretoka in zmanjšanje depresivnosti, anksioznosti in utrujenosti, boljše pa je tudi vzdrževanje normalne telesne mase, ki tako izboljšuje učinke dietnih ukrepov ter izboljšuje splošno dobro počutje in kakovost življenja onkoloških bolnikov.

Pri raku **debelega črevesa** je bila najbolj jasno raziskana in dokazana povezava med telesno nedejavnostjo in tveganjem za nastanek bolezni, pri obeh spolih v različnih starostnih skupinah in neodvisno od načina prehranjevanja, indeksa telesne mase in drugih dejavnikov tveganja. Pri zdravih moških in ženskah, ki so redno telesno dejavni, se tveganje za nastanek raka na debelem črevesu zmanjša za okrog 25 odstotkov (10). Mejne vrednosti količine potrebne telesne dejavnosti v minutah sicer niso postavili (to pomeni, da velja splošno priporočilo; glej spodaj), vendar pa študije jasno kažejo specifičen odnos odmerek-učinek, kar pomeni, da daljše trajanje in večja intenzivnost telesne dejavnosti predstavljata višji zaščitni učinek za raka na debelem črevesu. Videti je, da so učinki telesne dejavnosti največji pri posameznikih, ki so redno dejavni skozi vsa življenjska obdobja od otroštva naprej. Telesna dejavnost preprečuje nastanek raka debelega črevesa preko vpliva na občutljivost na inzulin, zmanjšanja učinkov kroničnega vnetja in izboljšanja imunske funkcije. Poleg tega vadba zavira delovanje prostaglandinov E2 (PGE2), ki imajo tumor spodbujajoči učinek, ter skrajšuje čas zadrževanja hranil v prebavnem traktu. Študije na živalih so pokazale tudi to, da vadba povzroča sproščanje nove skupine miokinov, ki prav tako zavirajo nastanek raka debelega črevesa preko povečanja apoptoze (11). Treba je še omeniti, da povezave med rakom danke in stopnjo telesne dejavnosti še niso dokazali.

Pri raku dojke je bil vpliv telesne dejavnosti bolj izrazit pri ženskah v menopavzi, z normalnim indeksom telesne mase in brez družinske anamneze raka dojke. Prav tako ni jasno, ali je vpliv telesne dejavnosti različen glede na hormonsko odvisnost tumorja. Študije so pokazale, da redna telesna dejavnost v trajanju 4-6 ur na teden (ali ≥ 30 minut/dan) pri intenzivnosti vadbe 6 MET (12) (intenzivnost 1 MET predstavlja obremenitev pri sedenju; intenzivnost vadbe 6 MET predstavlja 6-krat večjo intenzivnost vadbe kot pri sedenju - npr. rahel tek) zmanjšuje tveganje za nastanek raka dojke za okrog 20 %. Prav tako študije kažejo, da že hoja 7 ur/teden pomeni 14-% zmanjšanje tveganja za rak dojke pri postmenopavzalnih ženskah v primerjavi z ženskami, ki hodijo zgolj 3 ure/teden. ter da prav zaradi tovrstnih dokazov uvrščamo spodbujanje telesne dejavnosti med prioritete primarnega preprečevanja raka dojke (13).

Količina in oblike telesne dejavnosti za primarno preventivo raka

Telesna dejavnost so seštevek poklicne telesne dejavnosti, načina prevoza, vsakodnevnih hišnih opravil in rekreacije (vse pojavne oblike vadbe in športa). Ko govorimo o količini potrebne dejavnosti za doseganje primarnopreventivnih učinkov, je ta zapisana v priporočilih ameriškega združenja za rak (American Cancer Society – ACS), ki pravi, da morajo biti odrasli **minimalno telesno dejavni 150 minut/teden pri zmerni** intenzivnosti vadbe ali pa **75 minut/teden** pri visoki intenzivnosti vadbe (primere vadbe prikazuje Tabela 2) (14). Te številke sodijo v domeno telesne dejavnosti zaradi rekreacije in ne upoštevajo drugih oblik telesne dejavnosti. Vsekakor je priporočljivo, da smo čim bolj telesno dejavni in da **stremimo k cilju 300 minut vadbe zmerne intenzivnosti na teden**, saj pomeni več vadbe tudi več pozitivnih učinkov za zdravje posameznika. Količino vadbe lahko razdelimo v več vadbenih enot čez dan, ki niso krajše od 20 minut (za posameznike, ki prej niso bili telesno dejavni, zadošča tudi 10 minut). Poleg običajne aerobne vadbe (tek, plavanje, kolesarjenje) mora telesna dejavnost vključevati tudi vadbo za moč za glavne mišične skupine. Večina vadbenih programov bi morala slediti določenim splošnim načelom športne vadbe. Takšen program vsebuje ogrevanje (telesna in duševna priprava na napornejšo vadbo), srčno-dihalno vadbo (aerobno vadbo; vadbo za vzdržljivost), vadbo za moč, vadbo za gibljivost (fleksibilnost) in koordinacijo gibanja ter na koncu ohlajanje (umirjanje) oz. vadbo za psihofizično umiritev.

Tabela 2. Nekatere oblike zmerne in visoko intenzivne telesne dejavnosti

Telesna dejavnost	Intenzivnost vadbe	
	Zmerna	Visoka
Šport, rekreacija, prosti čas	<ul style="list-style-type: none"> - roljanje, rolanje, kotalkanje - kolesarjenje (za vsakdanja opravila) - hoja - joga - ples - športi: smučanje, golf, odbojka, badminton, tenis v dvojicah 	<ul style="list-style-type: none"> - tek - hitra in nordijska hoja - kolesarjenje z višjo hitrostjo in v klanec - pohodništvo - krožna vadba na fitnessu - plavanje - ples - lahkotno preskakovanje kolebnice - športi: tek na smučeh, tenis, košarka
Domača vsakodnevna opravila	<ul style="list-style-type: none"> - košnja, vrtnarjenje 	<ul style="list-style-type: none"> - prekopavanje vrta, - seka dreves, - mizarska opravila
Poklicne dejavnosti	<ul style="list-style-type: none"> - hoja v službo ali v sklopu službe - dvigovanje bremen v službi 	<ul style="list-style-type: none"> - težja fizična dela

Prav tako je zelo koristno, da z redno vadbo pričnemo že v mladosti. Slovenske smernice za vadbo otrok in mladostnikov (15) priporočajo, da so otroci telesno dejavni prav vsak dan v tednu (7 dni) vsaj (minimalno) 60 minut, intenzivnost vadbe pa naj bo zmerna do visoka, ter takšna, da lahko izvajajo 2–3 nize z 8–15 ponovitvami vaj za moč z 1-do 2-minutnimi odmori med serijami 2- do 3-krat na teden. Takšna količina vadbe v otroštvu ima tudi primarnopreventivni učinek po priporočilih ACS.

Zelo pomembno je vseskozi **poudarjati pomen preprečevanja telesne ne-dejavnosti**, kamor na primer sodi čas sedenja zaradi gledanja televizije (16) ali uporabe sodobnih informacijskih tehnologij. Čas sedenja je namreč neodvisni napovedni dejavnik obolenosti za rakom, in možno je, da oseba sicer dosega priporočeno stopnjo telesne dejavnosti (na račun rekreacije), vendar kljub temu preveč sedi čez teden (v službi, s prevozom oz. vsakodnevnimi hišnimi opravili) (17). Prav zaradi teh ugotovitev v sklopu tako primarne kot tudi sekundarne preventive svetujemo omejitev gledanja televizije oz. izvajanje različnih oblik vadbe med samim gledanjem (npr. sobno kolo). Prav tako med te ukrepe sodijo tudi običajni ukrepi hoje oz. kolesarjenja v službo, redna uporaba stopnic, sprehod do sodelavcev namesto pošiljanja e-pošte ali kratkih sporočil SMS, kot tudi nošenje pedometrov, s katerimi so opremljeni praktično vsi pametni telefoni, z namenom doseganja 7.000-10.000 dnevnih korakov. O vplivu telesne nedejavnosti govori tudi velika evropska študija EPIC, kjer so opazovano skupino bolnikov (N=334.161) spremljali 12,4 leta ter pokazali, da povzroča telesna nedejavnost kot neodvisni napovedni dejavnik dvakrat več smrti kot pa sama debelost (18). Drugo pomembno sporočilo te študije je bilo, da so pozitivni učinki telesne dejavnosti prisotni že pri minimalnih količinah, in sicer pri 20 minutah telesne dejavnosti. Vsekakor moramo pri razumevanju teh rezultatov biti previdni, saj obstaja velika nevarnost napačne interpretacije s strani bolnikov in tudi same medicinske stroke (19). Ta količina se nanaša na druge oblike telesne dejavnosti in ne na šport in rekreacijo ter ne nadomešča prej navedenih splošnih priporočil.

Zaključek

Redna telesna dejavnost je varna, finančno sprejemljiva in predvsem učinkovita metoda za preprečevanje raka. Njeni učinki so nesporno dokazani za najpogostejše oblike raka, in sicer za rak dojke in rak debelega črevesa, učinkovita pa je tudi pri večini drugih vrst raka. Vadba bo učinkovita, če je odmerek vadbe zadosten (več kot 150 minut/teden), intenzivnost vadbe primerna (≥ 8 MET ur/teden) in če je vadba pravilno strukturirana in načrtovana po načelih športne vadbe, ki temeljijo na progresivnosti obremenitve in pestrosti pri izbiri vaj. Za zagotavljanje teh pogojev je verjetno najboljše, da se pravilne vadbe vsaj v začetku naučimo pod nadzorom kineziologa/športnega pedagoga, nato pa redno vadimo v krogu družine in prijateljev oz. na nivoju lokalne skupnosti, saj mora biti vadba prijeten dogodek in vrednota tako posamezniku kot družbi v celoti.

Viri

1. Demark-wahnefried W, Bandera E V, Gapstur S, Patel A V. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:30–67.
2. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9838):219–29. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)
3. WHO | Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; [cited 2015 Oct 11]; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>
4. But Hadžić J. Pomen telesne aktivnosti pri preprečevanju rakavih bolezni. *Šport*. 2005;53(4):26–8.
5. Artnik B. Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije : trendi v raziskavah CINDI 2001-2004-2008. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012.
6. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2015.
7. Steindorf K, Leitzmann M, Friedenreich C. Physical Activity and Primary Cancer Prevention. In: Ulrich CM, Steindorf K, Berger NA, editors. *Exercise, Energy Balance, and Cancer* [Internet]. Springer New York; 2013. p. 83–106. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-4493-0_6
8. Rogers CJ, Colbert LH, Greiner JW, Perkins SN, Hursting SD. Physical activity and cancer prevention : pathways and targets for intervention. *Sports Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Oct 12];38(4):271–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348589>
9. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: Epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem*. 2006;17(3):145–56.
10. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5504.
11. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* [Internet]. 2013;62(6):882–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851666>
12. Bernstein L, Patel A V., Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1671–9.
13. Colditz G a, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64(3):186–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647877>
14. Demark-wahnefried W, Bandera E V, Gapstur S, Patel A V. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. 2012;

15. Bratina N, Hadzic V, Batellino T, Pistotnik B, Pori M, Sajber D, et al. Slovenian guidelines for physical activity in children and adolescents in the age group 2-18 years. *Zdr Vestn* [Internet]. 2011;80(12):885–96.
16. Dunstan DW, Barr ELM, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, et al. Television viewing time and mortality: The Australian diabetes, obesity and lifestyle study (AusDiab). *Circulation*. 2010;121(3):384–91.
17. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2015 Oct 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422244>
18. Ekelund U, Ward H a, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women : the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC) 1 – 6 The EPIC cohort. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(5):613–21.
19. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano a., Fiuza-Luces C, Garatachea N, Ruiz-Casado a., et al. Regular physical activity: a little is good, but is it good enough? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015;101(5):1099–101. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/ajcn.115.108498>

PREHRANA IN OGROŽENOST ZA RAZVOJ RAKA

Taja Jordan, Eva Peklaj

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Neuravnotežena prehrana in pogosto posledično neustrezna telesna masa sta dejavnika ogroženosti za razvoj različnih vrst raka. Vpliv prehrane na razvoj raka je ocenjen na kar 30 % vseh rakov v razvitih državah. Znanstveno dobro podprte povezave prehrane z nastankom raka ter smrtnostjo imamo le za nekatera živila, ostale vplive pa še ugotavljamo z raziskavami.

Svetovna zdravstvena organizacija je v priporočilih objavila tabelo živil, ki bi lahko pomembno vplivala na nastanek raka, ter jih razdelila glede na prepričljivost dokazov. Še pomembnejše je vzdrževanje primerne telesne mase in njene sestave ter tako preprečevanje pretirane prehranjenosti in debelosti. Priporočeno je tudi omejevanje uživanja slanih rib, pripravljenih na kitajski način (Chinese-style salted fish), in minimalna izpostavljenost aflatoksinu. Verjetno na zmanjšanje ogroženosti za razvoj raka vpliva tudi uživanje uravnotežene prehrane, ki je bogata s sadjem in zelenjavo, polnovrednimi žitaricami in ribami ali perutnino ter z majhnimi količinami predelane in rdečega mesa.

Uvod

Neuravnotežena prehrana in pogosto posledično neustrezna telesna masa sta dejavnika tveganja za razvoj različnih vrst raka. Vpliv prehrane na nastanek raka je ocenjen na kar 30 % vseh rakov v razvitih državah, kar prehrano postavlja na drugo mesto vplivov, ki jih lahko preprečimo, takoj za kajenjem. Prekomerna masa in fizična neaktivnost lahko vplivata na nastanek približno 1/5 do 1/3 najbolj pogostih rakov, predvsem raka dojke, črevesja, endometrija, ledvic in požiralnika. V ZDA pa je prekomerna telesna masa oz. debelost povezana s 14-20 % smrti zaradi raka.

Prehrana in ogroženost za razvoj raka

Človeška prehrana je zelo zapletena in oskrba s hrano se nenehno spreminja. Poleg tega je rak bolezen, kjer traja leta, da se razvije, zato so randomizirane kontrolne študije težko izvedljive. Večina dokazov v zvezi s prehrano in

preprečevanjem raka so dale opazovalne epidemiološke študije in raziskave mehanizmov sestavin hrane na laboratorijskih živalih in celičnih kulturah. Prepričljivo povezavo med prehrano in nastankom raka ter smrtnostjo imamo tako le za nekatera živila, ostali vplivi pa so še predmet raziskav.

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je v priporočilih objavila tabelo živil, ki naj bi, glede na podatke številnih študij, vplivala na nastanek raka, ter jih razdelila glede na prepričljivost dokazov (Tabela 1).

Tabela 1: Prepričljivost dokazov in vplivi na razvoj raka.

DOKAZI	ZAVIRAJO NASTANEK RAKA	POSPEŠUJEJO NASTANEK RAKA
Prepričljivi		Prekomerna prehranjenost in debelost Aflatoksin Slane ribe, pripravljene na kitajski način (Chinese-style salted fish)
Verjetni	Sadje in zelenjava	Predelano meso Hrana, konzervirana s soljo, in sol Zelo vroča hrana in pijača Živalske maščobe Heterociklični amini Policiklični aromatski ogljikovodiki Nitrozamini
Možni/ Nezadostni	Vlaknine Soja Ribe maščobne kisline omega-3 Karatenoidi Vitamini B2, B6, folat, B12, C, D, E Kalcij, cink, selen	/

Telesna masa

Prekomerna telesna masa in debelost sta jasno povezani s povečano ogroženostjo za razvoj številnih vrst raka, vključno z rakom dojke, debelega črevesa in danke, endometrija, ledvic, požiralnika in trebušne slinavke ter rakom žolčnika, jeter, materničnega vratu in ne-Hodgkinovega limfoma.

Prekomerna telesna masa in debelost vplivata na ogroženost za razvoj raka preko več mehanizmov, ki so različni za različne vrste raka. Ti mehanizmi vključujejo učinke na: delovanje imunskega sistema in vnetja; raven in metabolizem posameznih hormonov (inzulin in estradiol); dejavnike, ki uravnavajo celično proliferacijo in rast (IGF); in proteine, ki omogočajo ali onemogočajo dostopnost hormonov za tkiva.

Večina raziskav o energetskem neravnotežju in raku se osredotoča na ogroženost, povezana s prekomerno telesno maso in debelostjo. Nekatere študije, ki preučujejo namerno izgubo telesne mase, kažejo, da lahko izguba mase zmanjša ogroženost za raka dojk pri postmenopavzalnih ženskah in morda še nekaterih rakih. Rezultati velikih študij življenjskega sloga in vedenjskih ukrepov hujšanja so pokazali, da že majhna izguba telesne mase izboljša inzulinsko občutljivost in metabolizem hormonov, ki prispevajo k povezavi med debelostjo in nekaterimi raki.

Predelano in rdeče meso

Številne epidemiološke študije so poročale o pomembni povezavi med visokim vnosom predelanega mesa (kot so slanina, klobase in hrenovke) ter rdečim mesom (opredeljeno kot govedina, svinjina ali jagnjetina) in povečanjem pojavnosti in umrljivosti zaradi raka kot tudi smrti iz drugih razlogov. Študije so pokazale, da obstaja 15-20 % večja ogroženost za raka debelega črevesa ali danke, če zaužijemo 100 gramov rdečega mesa ali 50 g predelanega mesa na dan.

Meso vsebuje več sestavin, ki lahko povečajo ogroženost za razvoj raka. Mutageni in karcinogeni dejavniki (heterociklični amini in policiklični aromatski ogljikovodiki) nastanejo pri toplotni obdelavi mesa pri visokih temperaturah in pečenju mesa na žaru (ogljje). Nitrati/nitriti in soli, ki se uporabljajo za predelavo mesa, prispevajo k nastanku nitrozaminov, za katere vemo, da imajo mutagen in karcinogen učinek pri živalih. Železo iz hem-skupine mioglobina v rdečem mesu lahko deluje kot katalizator za nastanek nitrozamina in ustvarja proste radikale, ki lahko poškodujejo DNK. Možno je tudi, da maščobe v mesu prispevajo k povečanju koncentracije sekundarnih žolčnih kislin in drugih spojin v blatu, ki bi lahko bile karcinogene ali promotorji karcinogeneze. Več kot en mehanizem lahko vpliva na ogroženost za razvoj raka.

Sadje in zelenjava

Zelenjava in sadje so kompleksna živila, saj vsebujejo številne potencialno koristne vitamine, minerale, vlaknine, karotenoide in druge bioaktivne snovi, kot so terpeni, steroli, indoli in fenoli, ki pomagajo preprečiti raka. Čeprav ni neodvisne povezave med uživanjem zelenjave in sadja ter ogroženostjo za nastanek raka, celota dokazov še vedno podpira, da je ogroženost za razvoj raka pljuč, ust, žrela, grla, požiralnika, želodca in črevesja/danke manjše, če uživamo sadje in zelenjavo. Za druge vrste raka, in za celotno pojavnost raka ali umrljivosti za rakom, so dokazi omejeni ali neskladni. Uživanje sadja in zelenjave posredno vpliva na ogroženost za nastanek raka tudi zaradi učinkov na energijski vnos in na sposobnost ohranjanja ustrezne telesne mase.

Vlaknine

Žitarice, kot so pšenica, riž, oves in ječmen, ter živila, izdelanih iz njih, so pomemben del zdrave prehrane. Polnovredni izdelki so narejeni iz celotnega semena in imajo nižjo energijsko gostoto kot rafinirani izdelki. Tako lahko pomagajo pri ohranjanju energijskega ravnovesja. Poleg tega so polnovredni izdelki bogatejši z vlakninami, vitamini in minerali. Na splošno je dokaz o polnovrednih živilih in ogroženosti za nastanek raka omejen, saj večina vprašalnikov v epidemioloških študijah ni vključevala dovolj podrobnosti o vrstah polnovrednih živil. Nove študije podpirajo vlogo polnovrednih živil pri zmanjševanju ogroženosti za razvoj raka na prebavnem traktu. Poleg tega je uživanje polnovrednih živil in zmanjšanje vnosa rafiniranih živil povezano z manjšo ogroženostjo za smrt zaradi raka. Prehrana z visoko vsebnostjo vlaknin in polnovrednih živil omogoča boljši nadzor nad telesno maso.

Ribe

Ribe so naravno bogat vir maščobnih kislin omega-3. Študije na živalih so pokazale, da te maščobne kisline zavirajo nastanek raka oz. zavirajo napredovanje raka. Uživanje rib, bogatih z maščobnimi kislinami omega-3, je povezano tudi z zmanjšano ogroženostjo za bolezni srca in ožilja.

Sol

Obstajajo prepričljivi dokazi, da prehrana, ki vsebuje velike količine živil, konzerviranih s soljo, poveča ogroženost za raka želodca, nazofaringealnega raka in raka grla. Zmanjševanje vnosa živil, konzerviranih s soljo, in vloženi živil tako pomaga pri preprečevanju nekaterih vrst raka. Prepričljivih dokazov, da raven soli, uporabljena pri kuhanju ali dodajanju živilom med predelavo, vpliva na ogroženost za nastanek raka, nimamo.

Sojini izdelki

Soja in sojini izdelki so odlični vir beljakovin in s tem zagotavljajo dobro alternativo mesu. Soja vsebuje več fitokemikalij in je bogat vir izoflavona. Izoflavon ima šibko estrogensko aktivnost in lahko ščiti pred hormonsko odvisnimi raki. Vedno več je dokazov iz epidemioloških študij, da lahko uživanje soje in njenih izdelkov zmanjša ogroženost za raka dojk, prostate ali endometrija ter nekaterih drugih vrst raka. Nimamo pa dokazov, ki bi podprli uporabo dopolnil z izoliranimi sojinimi fitokemikalijami za zmanjšanje ogroženosti za raka.

Karotenoidi

Beta-karoten je eden od družine antioksidantov, imenovanih karotenoidi, ki so odgovorni za pigment v oranžno obarvanih rastlinah. Beta-karoten je tudi prekurzor vitamina A, ki sodeluje pri celični diferenciaciji, ki naj bi domnevno pomagala pri preprečevanju raka. Beta-karoten se nahaja v zelenjavi in sadju in ker je uživanje zelenjave in sadja povezano z zmanjšano ogroženostjo za nastanek raka, se je zdelo verjetno, da bi visoki odmerki beta-karotena v obliki dopolnil zmanjšali ogroženost za nastanek raka. Vendar pa rezultati nekaterih večjih kliničnih študij tega niso podprli. V dveh študijah, v katerih so ljudem dali visoke odmerke beta-karotena v dopolnilu, z namenom preprečiti pljučnega raka ter druge oblike raka, so ugotovili, da dodatki celo povečajo ogroženost za nastanek pljučnega raka pri kadilcih. Tretja študija ni pokazala niti koristi niti škode. Uživanje beta-karotena v obliki sadja in zelenjave je lahko koristno, vendar se je treba izogibati velikim dozam beta-karotena v obliki dopolnil, predvsem pri kadilcih.

Vitamini

Folat je vitamin B, ki ga v naravi najdemo v zelenjavi, fižolu, sadju, žitaricah. Nekatere prospektivne kohortne študije iz leta 1990 kažejo, da lahko pomanjkanje folata poveča ogroženost za kolorektalnega raka in raka dojk, še posebej pri ljudeh, ki uživajo alkohol. Nekatere študije kažejo, da lahko dopolnila folne kisline povečajo ogroženost za raka prostate in napredovale kolorektalne adenome ter možno tudi raka dojk. Glede na možne škodljive učinke folne kisline in nizko verjetnost za njeno pomanjkanje, je priporočilo, da je njen glavni vir običajna hrana.

Številne študije so povezale uživanje živil, bogatih z vitaminom C, z zmanjšanim ogroženostm za raka. Tistih nekaj študij, v katerih je bil vitamin C zaužit kot dodatek, pa niso pokazale zmanjšane ogroženost za raka.

Številni dokazi iz epidemioloških študij kažejo, da lahko vitamin D pomaga preprečiti kolorektalnega raka. Do sedaj pa dokazi ne kažejo preprečevanja drugih vrst raka. Randomizirane kontrolirane študije trenutno še potekajo, rezultati pa bodo na voljo čez nekaj let.

Alfa-tokoferol je poznan kot najbolj aktivna oblika vitamina E v ljudeh in je močan biološki antioksidant. Zmanjšanje incidence raka prostate so opazili pri moških (kadilci), ki so naključno prejeli alfa-tokoferol. V drugi študiji so želeli raziskati učinke selena in vitamina E pri preprečevanju raka prostate, rezultati so pokazali, da ti dodatki niso znižali verjetnosti razvoja raka prostate. Še ena študija je preučevala pojavnosti in umrljivosti zaradi raka ob prejemanju vitamina E v primerjavi s placebom. Tudi tukaj ni bilo razlik med skupinami.

Kalcij

Številne študije so pokazale, da lahko živila z visoko vsebnostjo kalcija pomagajo zmanjšati ogroženost za raka debelega črevesa. Dodatki kalcija naj bi nekoliko zmanjšali tudi možnost za ponovitev kolorektalnih adenomov. Obstajajo pa tudi študije, da povečan vnos kalcija s hrano ali dopolnili poveča ogroženost za razvoj raka prostate. Smernice tako priporočajo, da moški ne presežejo priporočene dnevne doze kalcija, bodisi z vnosom s hrano ali dopolnili. Za ženske, ki imajo večje ogroženost za osteoporozo kot moški, priporočajo uživanje priporočene ravni kalcija, predvsem iz hrane. Priporočen dnevni vnos kalcija je 1000 mg/dan za ljudi od 19 do 50 let in 1.200 mg/dan za ljudi, stare več kot 50 let. Mlečni izdelki so odličen vir kalcija, izbrati je priporočljivo tiste z manj maščobami.

Selen

Selen je mineral, ki prispeva k antioksidativni obrambi organizma. Študije na živalih kažejo, da selen varuje pred rakom. Ena izmed eksperimentalnih študij je pokazala, da dopolnila selena zmanjšajo ogroženost za raka pljuč, debelem črevesu in prostati. Randomizirana študija je ovrgla hipotezo, da dopolnilo selena preprečuje raka prostate. Torej nimamo nobenih dokazov, da dopolnilo selena zmanjšuje ogroženost za raka.

Aditivi, kontaminanti in gensko spremenjena hrana

Mnoge snovi so namenoma dodane živilom za podaljšanje roka trajanja ter za okrepitev barve, okusa in teksture. Vse aditive v hrani mora v ZDA odobriti Zvezni urad za hrano in zdravila (FDA) in pred vključitvijo v oskrbo s hrano morajo biti strogo testirani na živalskih modelih, da se ugotovijo morebitni vplivi na nastanek raka ali drugih bolezni. Aditivi so običajno prisotni v zelo majhnih količinah v hrani, nekateri aditivi so hranila, ki imajo lahko pozitivne učinke (npr. vitamini C in E se včasih dodajajo kot konzervansi). Druge spojine najdejo svojo pot v oskrbo s hrano skozi kmetijsko uporabo, živinorejo ali predelavo hrane, tudi če njihova uporaba ni namenjena zaužitju. Takšen primer je uporaba rastnih hormonov ali antibiotikov v živinoreji, pesticidov in herbicidov v kmetijskih proizvodih ter spojine, kot so bisfenol A ali ftalati, ki pronicajo iz embalaže za živila. Nekateri od teh spojin niso znani karcinogeni, vendar pa povzročajo mutacije, ki lahko posledično vplivajo na nastanek raka. Poleg tega lahko te snovi spremenijo metabolne poti, ki lahko vplivajo na ogroženost za nastanek raka (delujejo kot motilci ali modifikatorji metabolizma hormonov). Nenamerne kontaminacije živil so posledica izpostavljenosti kemikalijam in so lahko povezane z ogroženostjo za nastanek raka. Primer je glivična kontaminacija žit ali stročnic, ki so shranjene v vlažnih okoljih, z *Aspergillus flavus*,

ki lahko proizvaja aflatoksin. Aflatoksin je močan karcinogen v živalskih modelih in možen povzročitelj raka jeter pri ljudeh. Lahko pride tudi do nenamerne kontaminacije hrane s težkimi kovinami, kot je kadmij, ki je karcinogen, in živo srebro, ki je potencialno karcinogeno. Te kovine lahko vstopijo v hrano preko akumulacije v prehranjevalni verigi (ribe) ali se prenesejo iz okoljskega onesnaženja ali njihove naravne prisotnosti v zemlji ali vodi. Nekatere vrste rib lahko vsebujejo visoke količine živega srebra, polikloriranega bifenila (PCB), dioksine in druge okoljske onesnaževalce. Ravni teh snovi so običajno večje v starejših in večjih ribah roparicah, kot so mečarica, tuna, morski pes in kraljeva skuša. Poleg tega so nekatere študije pokazale, da je več teh škodljivih snovi prisotnih v gojenih ribah kot v tistih, ulovljenih v divjini.

Kot je navedeno zgoraj, uporaba konzervansov, na primer nitrit v nekaterih mesnih izdelkih, poveča varnost pri preprečevanju mikrobné kontaminacije živil. Z obsevanjem živil zmanjšamo možnost kontaminacije z mikrobi in zastrupitve s hrano na minimum. Zaradi uporabe radioaktivnih izotopov v procesu obsevanja in dejstva, da je sevanje znan človeški karcinogen, lahko obsevanje hrane predstavlja tveganja za raka. Kljub temu ni dokazov, da obsevanje živil povzroča raka ali ima škodljive učinke na zdravje ljudi.

Gensko spremenjena hrana je narejena tako, da se ji doda gene iz drugih rastlin ali organizmov. S tem lahko povečamo odpornost rastline proti škodljivcem, podaljšamo rok trajanja, omogočimo lažji prevoz, izboljšamo okus, hranilno sestavo ali druge zaželene lastnosti. V zadnjih letih je prišlo do porasta uporaba genskega inženiringa v proizvodnji živil. V tem trenutku ni nobenih dokazov, da so gensko spremenjena živila, ki so trenutno na trgu, škodljiva za zdravje ljudi ali da bi bodisi povečala ali zmanjšala ogroženost za nastanek raka.

Zaključek

Številne študije preučujejo povezanost prehrane z ogroženostjo za raka. Glavni zaključki so vključeni v smernice za preventivo obolenosti za rakom tako pri Svetovni zdravstveni organizaciji kot tudi pri Ameriškem združenju za raka. Najpomembnejši ukrepi so vzdrževanje primerne telesne mase in preprečevanje pretirane prehranjenosti ter debelosti, omejevanje uživanja Kitajskih slanin rib in minimalna izpostavljenost aflatoksinu. Ob tem smernice priporočajo tudi primeren vnos sadja in zelenjave ter manjši vnos predelane in rdečega mesa, soli in živil, kondenziranih s soljo, in zelo vroče pijače in hrane.

Viri in literatura

1. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 2010; 23: 349-365.
2. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13: 71-76.
3. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4: 177-184.
4. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet.* 2000; 356: 1300-1306.
5. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1294-1302.
6. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 1063-1072.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1625-1638.
8. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2011; 6: e20456.
9. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2005; 293: 172-182.
10. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1015-1022.
11. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009;(183): 1-420
12. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007; 297: 2351-2359.
13. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2004; 44: 44-55.
14. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5): CD005195.
15. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003; 91: 608-612
16. Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion
17. Economos CD, Irish-Hauser S. Community interventions: a brief overview and their application to the obesity epidemic. *J Law Med Ethics.* 2007; 35: 131-137.

18. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 432-435.
19. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 1354-1365
20. Gaziano JM, Glynn RJ, Ghristen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 52-62.
21. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 203-210.
22. Greenwald P, Anderson D, Nelson SA, Taylor PR. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 314S-317S.
23. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, Van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation.* 2009; 118: 230-237.
24. Hunter JE. Dietary trans fatty acids: review of recent human studies and food industry responses. *Lipids.* 2006; 41: 967-992.
25. Jacobs ET, Giuliano AR, Roe DJ, et al. Intake of supplemental and total fiber and risk of colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 906-914.
26. Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 343-349.
27. Jiang L, Yang KH, Tian JH, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer.* 2010; 62: 719-727.
28. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutrition.* 2003; 7: 187-200
29. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23: 72-81.
30. Konig A, Cockburn A, Crevel RW, et al. Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42: 1047-1088.
31. Kushi LH, Doyle C, McCullough M et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *Cancer Journal for Clinicians* 2012; 62 (1): 30-67
32. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1695-1706.
33. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women' Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294: 56-65.
34. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009; 301: 39-51.

35. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 1338-1347.
36. McCullough ML, Patel AV, Kushi LH, et al. Following cancer prevention guidelines reduces risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20: 1089-1097.
37. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4074-4080.
38. Miller PE, Lesko SM, Muscat JE, Lazarus P, Hartman TJ. Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer*. 2010; 62: 413-424.
39. Nestle M. Increasing portion sizes in American diets: more calories, more obesity. *J Am Diet Assoc*. 2003; 103: 39-40.
40. Norat T, Chan D, Lau R, Vieira R. The Associations Between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. London: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2008.
41. Norat T, Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R. The Associations Between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. London: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2010.
42. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006; 295: 629-642.
43. Radimer KL, Ballard-Barbash R, Miller JS, et al. Weight change and the risk of late-onset breast cancer in the original Framingham cohort. *Nutr Cancer*. 2004; 49: 7-13.
44. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371: 569-578.
45. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, et al. Meat consumption among Black and White men and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 211-216.
46. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1222-1227.
47. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1149-1155.
48. Slattery ML, Fitzpatrick FA. Convergence of hormones, inflammation, and energy-related factors: a novel pathway of cancer etiology. *Cancer Prev Res*. 2009; 2: 922-930.
49. Smedley B, Syme S, eds. *Promoting Health: Intervention Strategies from Social and Behavioral Research*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.

50. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 895-904.
51. Wallin A, Orsini N, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2011; 104: 1196-1201.
52. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337: 869-873.
53. World Health Organisation: Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases.* Geneva, 2003, 95-105.
54. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300: 2012-2021.

ALKOHOL IN RAK

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Alkohol je eden najpomembnejših vzrokov za obolevnost prebivalstva, ki pomembno prispeva tudi k umrljivosti. Uživanje alkoholnih pijač je iz številnih vidikov sporna, vendar hkrati ena najbolj razširjenih in zato očitno družbeno (še) sprejemljivih razvad. Vzročno zvezo med alkoholom in nastankom nekaterih vrst raka so potrdile številne raziskave. V prispevku so opisani obseg problema uživanja alkoholnih pijač v svetu in Sloveniji, molekularni mehanizmi, ki vodijo v nastanek raka, z alkoholom povezana ogroženost za nastanek nekaterih vrst raka ter ukrepi, usmerjeni v obvladovanje uživanja alkohola in z njim povezano obolevnostjo za rakom.

Uvod

Ime »alkohol« je arabskega porekla (al-ǧhul). Kemično so alkoholi organske spojine, v katerih je hidroksilna skupina (–OH) vezana na ogljikov atom v alkilni ali substituirani alkilni skupini. Najbolj poznan alkohol je etanol, ki nastane s fermentacijo sladkorjev: je hlapna tekočina brez barve, ki daje pekoč okus in vonj (1).

Alkoholne pijače so napitki, ki vsebujejo alkohol, običajno etanol, redkeje metanol (šmarnica). Imajo značilne psihofizične učinke na centralni živčni sistem, ki vodijo v opijanjanje, pa tudi na druga tkiva oziroma organe, kjer prav tako lahko sprožijo nastanek različnih biokemičnih in patomorfoloških sprememb ter povzročajo odvisnost. Občutek sproščenosti oziroma odprava socialne inhibicije, ki jo alkoholne pijače tudi povzročajo, jih dela priljubljene v številnih kulturnih sredinah. Obstajajo seveda izjeme, ki jih pogojujejo predvsem verski, redkeje zakonski zadržki ali celo prepoved uživanja alkoholnih pijač (2).

Glavne vrste alkoholnih pijač so pivo, vino in žganje, ki se poleg okusa in drugih organoleptičnih lastnostih razlikujejo predvsem po vsebnosti alkohola. Glede na količino in način uživanja alkoholnih pijač se ljudje razvrščamo v več skupin: abstinenti (popolni ali delni nealkoholiki oziroma protialkoholiki); zmerne občasni ali redni pivci; pijanci ali alkoholiki (ljudje, zasvojeni z alkoholom); in ozdravljeni alkoholiki (2).

Ena merica (enota) zaužite alkoholne pijače (angl. one drink) je v slovenski raziskavi Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije pomenila 10 g čistega alkohola, ki ga najdemo v 1 dl vina, v 2,5 dl piva oziroma v 0,3 dl žganja (3).

Obseg problema

Uživanje alkohola je povezano s številnimi zdravstvenimi problemi, od akutnih stanj do kroničnih bolezni in smrti. Alkohol je drugi po vrsti med dejavniki ogroženosti, takoj za tobakom (v Evropi na tretjem mestu, za tobakom in povišanim krvnim pritiskom), za obolevnost prebivalstva in vzrok pomembnega deleža smrti, predvsem v bogatejših državah. Uživanje alkohola je med drugim povezano tudi z nastankom nekaterih vrst raka. Ogroženost za raka se med različnimi vrstami alkoholnih pijač ne razlikuje in je povezano s količino zaužitega alkohola.

Približno dve milijardi ljudi po svetu redno uživa alkoholne pijače: ocenjena povprečna dnevna količina zaužitega alkohola na prebivalca je 13 g, kar predstavlja približno eno merico alkoholne pijače. Vzorci uživanja alkoholnih pijač se v svetu močno razlikujejo. Največja poraba alkohola je še vedno v Evropi: količina zaužitega alkohola je tu več kot dvakrat višja od svetovnega povprečja, čeprav se je tudi v Evropi poraba alkohola na prebivalca v zadnjih treh desetletjih zniževala. Podatki kažejo, da popije odrasel Evropejec (starejši od 15 let) v povprečju 10,7 l čistega alkohola na leto. Najvišja poraba alkohola je v Srednji in Vzhodni Evropi (Latvija, Romunija, Avstrija; 12,2 l čistega alkohola na prebivalca) in najnižja v sredozemski regiji (Italija, Malta, Grčija; 7-8 l čistega alkohola na prebivalca). Moški pogosteje in v večjih količinah uživajo alkoholne pijače kot ženske. Enako razmerje velja med skupino mladih in srednje starih na eni strani ter skupino starejših na drugi strani. Ženske z visoko izobrazbo popijejo več alkohola, medtem ko je pri moških odnos med količino zaužitega alkohola in stopnjo izobrazbe obratnosorazmeren (4, 5).

Po navedbah Nacionalnega inštituta za javno zdravje Republike Slovenije (prej Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije) se Slovenija po porabi alkohola (registrirani in neregistrirani) uvršča na peto mesto med državami članicami Evropske skupnosti, po podatkih Organizacije za ekonomsko sodelovanje in razvoj (angl. Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) pa zaseda deseto mesto (3, 6). Med leti 1999-2008 je bila v Sloveniji registrirana letna poraba alkohola med 10,3 in 13,5 litra čistega alkohola na odraslega prebivalca. Poleg registrirane porabe alkohola je v Sloveniji velika težava tudi obsežna neregistrirana poraba alkohola iz domače proizvodnje. Slovenska raziskava »Z zdravjem povezan vedenjski slog«, ki je bila v letih 2001-2008 izpeljana med prebivalci, starimi od 25 do 64 let, je pokazala, da znaša prevalenca čezmernega pitja okoli 10 % (ženske >10 g čistega alkohola na dan, moški >20 g čistega alkohola na dan) in visoko tveganega opijanja več kot 40 % (ženske 4 meric dnevno, moški 6 meric dnevno). Spodbudno je, da je bil trend v obeh primerih v opazovanem obdobju v upadanju in da se je delež abstinentov v Sloveniji v tem času povečal s 13,6 % na 18,6 % (3).

Molekularni mehanizmi z alkoholom spodbujene kancerogeneze

Kancerogeno delovanje alkohola je tesno povezano z metabolizmom etanola, ki se v celicah s pomočjo alkoholne dehidrogenaze (ADH) in citokroma P450 2E1 (CYP2E1) metabolizira v acetaldehid. Slednji se v nadaljevanju oksidira v acetat s pomočjo acetaldehidne dehidrogenaze (ALDH) (7).

Obstajajo čvrsti dokazi o mutagenem in karcinogenem učinkovanju acetaldehida, ki je ključen karcinogen v procesu z alkoholom posredovane kancerogeneze. Acetaldehid se na številnih mestih vpleta v sintezo in popravilo DNA (5, 7):

- povzroča točkovne mutacije v hipoksantin/gvanin fosforiboziltransferaznem lokusu človeških limfocitov, inducira zamenjavo sestrskih kromatid in večje kromosomske aberacije;
- povzroča vnetje in metaplazijo epitelija in povečuje celično poškodbo, ki spremlja regeneracijo sluznice;
- neposredno inhibira encim O-6-metil-gvaniltransferazo, ki sodeluje v popravilu poškodb, povzročenih z alkilirajočimi agensi;
- veže se na celične beljakovine in DNA, kar vodi v morfološke in funkcionalne okvare celic in imunološko kaskadno reakcijo. Nastanek stabilnih vključkov lahko sproži nastanek okvar v replikaciji in/ali mutacije onkogenov ali tumorskih zaviralnih genov.

Povečana tkivna vsebnost acetaldehida ni le neposredni rezultat količine zaužitega etanola, temveč je lahko tudi rezultat s kroničnim pitjem spodbujenih sprememb v pretvorbi etanola v celičnih encimskih procesih oziroma v bakterijah (5, 7):

- aktivnost ADH je prisotna v skoraj vseh tkivih v telesu. Obstaja sedem izoencimov človeške ADH, ki jih kodira sedem genov in so na osnovi strukturnih značilnosti razvrščeni v pet razredov; v metabolizmu alkohola sodelujejo predvsem izoencimi razreda I. ADH so lahko specifične za posamezna tkiva (npr. ADH2 v jetrih, ADH4 v sluznici zgornjega gastrointestinalnega trakta). Po drugi strani sta gena ADH1B in ADH1C poliformna oziroma prisotna v različnih alelnih oblikah: kodirata encimske molekule z različno aktivnostjo, ki so torej zmožne tvorbe različnih količin acetaldehida. Drug ključni encim, CYP2E1, ki pri abstinentih tvori le manjšo količino acetaldehida, je pri kroničnih alkoholikih induciran in prispeva kar do 30 % k celokupnemu metabolizmu etanola. Z delovanjem CYP2E1 je povezana tudi tvorba reaktivnih kisikovih spojin (angl. reactive oxygen species, ROS), ki so prav tako povezane z alkoholom izzvano kancerogenezo, in aktivacija različnih prokancerogenov, prisotnih v hrani in tobačnem dimu.
- ADH-aktivnost je bila dokazana v aerobnih in mikroaerobnih pogojih v številnih bakterijah, ki so del normalne ustne mikroflore. Oksidativna

pretvorba etanola v acetaldehid in omejeno metaboliziranje slednjega v acetat s strani ustnih bakterij se izraža v 10- do 100-krat višji koncentraciji acetaldehida v slini v primerjavi s krvjo, ki prihaja v neposreden stik s sluznico in jo draži. Na pomen mikrobov pri tvorbi acetaldehida kažejo rezultati uporabe antiseptičnih ustnih vodnic: ob njihovi uporabi so bile v slini izmerjene pomembno nižje količine acetaldehida, kar po drugi strani izpostavlja pomen ustne oziroma zobne higiene pri nastanku raka v tem področju. Kadiilci naj bi imeli v slini dvakrat višjo raven acetaldehida kot nekadiilci, kar naj bi bilo prav tako posledica sprememb v sestavi ustne mikroflore zaradi kajenja, tj. razraščanja gliv in gram-pozitivnih bakterij, ki zaradi višje bakterijske ADH-aktivnosti tvorijo več AA. Podobno so v presnovo etanola vpletene črevesne bakterije: z antibiotiki povzročeno uničenje aerobne želodčno-črevesne flore zmanjšuje ADH-aktivnost v vzorcih blata, eliminacijo etanola oziroma tvorbo acetaldehida v kolonu.

- Okrnjeno metaboliziranje acetaldehida v acetat tudi povišuje koncentracijo prvega in ogroženost za nastanek raka. Pri približno 40-50 % Azijcev je aktivnost ALDH2 pomembno znižana zaradi aminokislinske zamenjave (lizin-glutamin), nastale kot posledica polimorfizma enega nukleotida (G-A, znotraj kodirajoče regije gena ALDH2).

V jetih, ki imajo učinkovit aparat za presnavljanje acetaldehida, je ta manj pomemben kancerogen: tu igrata (pri nastanku hepatocelularnega karcinoma) pomembnejšo vlogo oksidativni stres in ciroza. Oksidativna poškodba (stres) je posledica tvorbe ROS (npr. superoksidni anion, vodikov peroksid), ki so eden od rezultatov uživanja alkoholnih pijač. Vzrok za nastanek ROS je tudi vnetje, kopičenje železa in tvorba dušikovega oksida, kar je vse lahko v vzročni zvezi z uživanjem alkohola (7).

Z alkoholom povzročeno povišanje ravni androgenov in estrogenov naj bi bilo povezano z razvojem hormonsko odvisnega raka dojke (predvsem pri bolnicah s tumorji, ki izražajo estrogenske receptorje) (8). Med druge toksične učinke uživanja alkoholnih pijač, ki sodelujejo pri razvoju raka, sodita še gastroezofagealna refluksna bolezen in supresija imunskega sistema. Onkogeno učinkovanje alkohola je lahko tudi posledica metabolizma nekaterih pro-kancerogenov, posredovanega s CYP2E1, kot so npr. nitrozamini, policiklični ogljikovodiki in aflatoskini, vpletanja v presnovo retinoidov in metilacijske procese v celici (5, 7).

Uživanje alkohola in ogroženost za nastanek raka

Uživanje alkoholnih pijač je vzročno povezano z raki zgornjega dela dihal in prebavil (tj. ustne votline, žrela, grla, požiralnika – tudi v odsotnosti kajenja!), debelega črevesa in danke, jeter ter dojke. Ogroženost je odvisna od količine zaužitega alkohola: ta odvisnost je enosmerna in brez prazne vrednosti, kar

pomeni, da ogroženost ni omejena le na hude pivce, temveč je zvišano tudi pri blagih pivcih. Na stopnjo tveganja za nastanek raka vpliva tudi vzorec pitja alkohola: najvišje je pri rednih uživalcih zelo velikih količin alkohola (tj. rednih hudih pivcih). Vsako zmanjšanje uživanja alkohola znižuje ogroženost za raka, vendar posameznik tudi ob popolni opustitvi alkohola nikoli ne doseže stopnje, ki jo beležimo pri doživljenjskih abstinentih (5).

Ocenjujejo, da je delež rakov, povzročenih z uživanjem alkoholnih pijač, pri moških 10-% in pri ženskah 3-%. Ta delež je znatno višji v skupinah bolnikov s prej omenjenimi vrstami raka in variira glede na stopnjo izpostavljenosti alkoholu, značilno za posamezno področje ali državo: 25-44 % pri rakah zgornjih dihal in prebavi, 18-33 % pri raku jeter, 4-17 % pri raku kolona in danke, in okoli 5 % pri ženskah z rakom dojk (4, 5).

V tabeli 1 so prikazane stopnje tveganja za rake, katerih nastanek je dokazljivo povezan z uživanjem alkoholnih pijač. Spisek raziskav – metaanaliz, navedenih v tabeli, je povzet po članku, ki predstavlja stališče Mednarodne agencije za raziskave raka (angl. International Agency for Research on Cancer, IARC) do povezave med uživanjem alkoholnih pijač in nastankom raka (5).

Tabela 1. Rezultati metaanaliz odnosa med uživanjem alkohola in ogroženostjo za raka glede na stopnjo zaužitega alkohola (povzeto po Ref. 5)

Vrsta raka (ref.)	Razmerje obov	
	Blagi pivci ¹	Hudi pivci ²
Ustna votlina (9)	1.17	4.64
Žrelo (9)	1.23	6.64
Rak ustnega žrela (10)	2.55	5.40
Grlo (11)	0.88	2.62
Požiralnik (12, 13)	0.92; 1.32	1.16; 3.35
Kolon in danko (14)	1.21	1.52
Rak jajčnika	10%	nezadostni
Jetra (15)	1.19	1.30
Dojka, ženske (15, 16)	1.05; 1.25	1.55

¹ merica/dan ali 12.5 g/dan

² 4 merice/dan ali 50g/dan

Priporočeni ukrepi za znižanje porabe alkohola in pričakovani učinki

Priporočila za zmanjšanje porabe alkohola in s tem znižanje tveganja za razvoj raka oziroma zmanjšanje incidence slednjega so dobro poznani in nedvoumni. Prvi poziv za izdelavo in implementacijo ustreznih ukrepov in zakonodaje je Svetovna zdravstvena organizacija naslovila na svoje članice že leta 1979. Tozadevni napor so leta 2010 privedli do sprejetja globalne strategije, usmerjene proti škodljivi rabi alkohola, ki se nanaša na deset tarčnih področij: zdravstveni sektor in manjše skupnosti ljudi, prometna politika, dostopnost alkohola, oglaševalna politika in politika cen, negativni učinki zastrupitve z alkoholom, nelegalna produkcija alkohola. Svetovna zdravstvena organizacija je ob upoštevanju štirih ključnih kriterijev (zmožnost, dostopnost, učinkovitost, sprejemljivost) kot najbolj učinkovite prepoznala tiste ukrepe, ki omejujejo dostopnost alkoholnih pijač (licenciranje, prepoved prodaje mladoletnikom, določitev minimalne starosti za nakup alkohola) in njihovo oglaševanje, ter ustrezno visoko obdavčitev (cenovna politika, davki, trošarina). Ti ukrepi vplivajo predvsem na to, v kolikšni meri si alkoholne pijače lahko privoščimo. Med manj popularne ukrepe sodijo skrb za varnost v cestnem prometu (omejitev oziroma ničelna koncentracija alkohola v krvi za vse voznike, redna in nakužna testiranja voznikov), svetovalni programi in zdravljenje motenj zaradi uživanja alkohola (3, 5).

V splošnem države z bolj radikalno politiko obdavčitve alkoholnih pijač beležijo nižjo porabo alkohola na prebivalca. Tovrstni ukrepi imajo večji učinek v skupini zmernih pivcev kot hudih pivcev, pri ženskah ali mladih. Ugotovljeno je bilo, da povišanje cene alkohola za 10 % zniža njegovo porabo za 4,4 %, odvisno od vrste alkoholne pijače. V Britanski Kolumbiji je npr. 10-% povišanje cene alkohola znižalo porabo žganja za 6,8 %, vina za 8,9 %, sladkih alkoholnih pijač za 13,9 % in piva za 1,5 % (5).

Kaj lahko pričakujemo od zmanjšanja uživanja alkoholnih pijač? Ocenjujejo, da naj bi se ogroženost za nastanek raka med Evropejci zmanjšala pri moških, ki dnevno popijejo manj kot dve merici (<20 g) čistega alkohola, in pri ženskah, ki popijejo dnevno manj kot eno merico (<10 g) čistega alkohola, za 6 % glede na pivce, ki dnevno zaužijejo večje količine alkohola. Z zmanjšanjem dnevne porabe alkohola s štirih ali več meric na eno samo ali celo manj naj bi se ogroženost za nastanek hepatocelularnega karcinoma znižala za 21 %, raka črevesa in danke za 31 % in raka dojke pri ženskah za 30 %. Priporočilo 4. izdaje Evropskega kodeksa proti raku (angl. European Code against Cancer, ECAC) se zato glasi: »Če uživate katere koli vrste alkohola, omejite vnos. Za preprečitev raka je boljše ne piti alkohola.« (5).

Zaključek

Uživanje alkoholnih pijač dokazljivo prispeva k razvoju raka pri pomembnem deležu bolnikov z rakom zgornjega dela dihal in prebavil, debelega črevesa in danke, jeter ter dojk. Najpomembnejši kancerogen je etanol oziroma njegov metabolit acetaldehid, ki preko različnih molekularnih mehanizmov vodi do preobrazbe celice v maligno. Preventivni ukrepi lahko učinkovito zmanjšajo porabo alkohola: kot najučinkovitejši so se izkazali omejitve oglaševanja in dostopnosti do alkoholnih pijač ter ustrezna cenovna politika. Z omejitvijo ali ukinitvijo pitja alkohola lahko učinkovito zmanjšamo ogroženost za razvoj raka. Zato v zadnji izdaji ECAC priporoča posameznikom popolno prenehanje ali vsaj omejitev uživanja vseh vrst alkoholnih pijač.

Viri in literatura

1. <https://sl.wikipedia.org/wiki/Alkohol>
2. https://sl.wikipedia.org/wiki/Alkoholna_pija%C4%8Da
3. Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Zaletel-Kragelj L (Ur.). Zdravje in življenjski slog prebivalcev Slovenije – trendi v raziskavah CINDI 2001-2004-2008. Ljubljana: Inštitut za javno zdravje Republike Slovenije, 2012.
4. Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. *J Prev Med Public Health* 2015; 48: 1-9.
5. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015 (v tisku).
6. OECD. Health at a glance: Europe 2012. OECD Publishing, 2012.
7. Seitz HK, Sticker F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Rev* 2007; 7: 599-612.
8. Fernandez SV. Estrogen, alcohol consumption, and breast cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 389-91.
9. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 107-18.
10. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010; 46: 802-10.
11. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012; 23: 287-97.
12. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011; 129: 2473-84.
13. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol

drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response metaanalysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958–72.

14. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38: 613–9.
15. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 301–8.

IZPOSTAVLJENOST SONČNIM ŽARKOM IN RAK; DEDIŠČINA ARNOLDA RIKLIJA IN COCO CHANEL

Barbara Perić, Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

UVA- in UVB-žarki naravnega vira ali iz umetnih virov (solarij) delujejo kancerogeno. Številne raziskave, ki so temeljile na laboratorijskih poizkusih, epidemioloških raziskavah in metaanalizah, so pokazale, da UV-žarki vodijo v nastanek kožnega melanoma, bazalnoceličnega in ploščatoceličnega raka kože. UV-žarki namreč ob tem, da povzročajo tako zaželjeno porjavitev kože in sprožijo tvorbo vitamina D, delujejo tudi mutageno in zavrejo delovanje imunskega sistema. Le ustrezna zaščita pred UV-žarki učinkovito prepreči nastanek kožnega raka. Danes je le naravna, svetla polt simbol zdravja.

Uvod

Sončni žarki so elektromagnetno valovanje, ki doseže Zemljo. Valovanje je sestavljeno iz spektra valovanj različnih valovnih dolžin; 50 odstotkov predstavljajo IR-žarki (infrardeči, 800-3200 nm), 40 odstotkov vidna svetloba (400-800 nm) in 10 odstotkov UV-žarki (ultravijolični, 100-400 nm). IR-žarki prodrejo skozi vse plasti kože, občutimo jih kot toploto. Tudi 20 odstotkov vidne svetlobe prodre skozi kožo.

UV-žarki, ki dosežejo površje Zemlje, so pravzaprav zgolj UVB- ter UVA-žarki, saj UVC-žarke zaustavi ozonska plast. Večino UVB-žarkov koža odbije, le 30 odstotkov jih vstopi v epidermis, kjer pa so zaradi visoke energije biološko aktivni, povzročijo eritem ali opekline. UVA-žarki imajo znatno nižjo energijo, a predstavljajo 95 odstotkov UV-spektra. Prodrejo lahko globlje v kožo; v 80 odstotkih vse do dermisa, v 20 pa celo dlje. Ker njihov učinek ni takoj opazen, so nevarnejši.

Količina UV-žarkov ni stalna, odvisna je od geografske lege, ure dneva, letnega časa in vremenskih razmer. Poleti tako 75 odstotkov UV-žarkov doseže Zemljo med 9. in 15. uro. Letna količina UV-žarkov se zmanjšuje z naraščajočo geografsko širino, odvisna pa je tudi od nadmorske lege, saj se učinek sončnih žarkov na kožo zveča za 4 odstotke vsakih 300 m nadmorske višine.

Leta 2009 je Mednarodna agencija za raziskovanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC) sončne žarke uvrstila v 1. skupino znanih kancerogenov [1].

Učinek UV-žarkov

Poškodba DNK

DNK je glavna tarča UV-žarkov v celici. Poškodbe nastajajo neposredno – DNK absorbira fotone, ali posredno prek nastanka kromofornih molekul, ki interagirajo z DNK. Obe poti lahko vodita v nastanek mutacij.

DNK šibko absorbira UVA-žarke, absorbirajo pa fotone UVA-spektra nekatere druge endogene in eksogene molekule; melanini, porfirin, flavini pa tudi aza-tioprin in imunosupresivna zdravila. Ob absorpciji nastanejo prek niza reakcij kisikovi prosti radikali, ki povzročijo nastanek 8-oxo-gvanina, pomembne mutagene spremembe DNK. UVA sproži tudi nastanek reaktivnih dušikovih vrst (reactive nitrogen species), ki prav tako okvarijo DNK in celico. In vitro UVA povzroči prekinitve dvojne vijačnice DNK keratinocitov in fibroblastov kože, ob kronični izpostavljenosti pa povzroči tudi epigenetske spremembe kot so metilacija CpG-promotorske regije ali histonov. Te modifikacije vodijo v zmanjšano izražanje tumor zaviralnega gena p16. UVA povzroči tudi nastanek ciklobutan-pirimidinskih parov (CPDs), najbolj mutagene okvare genoma človeških celic [2].

UVB-fotoni tvorijo CPDs več kot 1000-krat bolj učinkovito kot UVA, saj pirimidinski bazi učinkovito absorbirata UVB. Ob tem nastaneta dva fotoprodukta; CPD ter 6-4 fotoprodukt (6-4 PP) [2]. Genom človeških keratinocitov pod vplivom UVB tvorijo sto tisoče CPDs. Če DNK popravljalni mehanizmi teh ne zmorejo odstraniti, nastanejo C→T ali CC→TT tandem- mutacije, imenovane tudi »UV signature mutations«. To vrsto mutacij pogosto odkrijemo v tumor zaviralnih genih p53, p16, RAS. Več kot 90 odstotkov kožnih ploščatoceličnih rakov (SCC) ima »UV signature mutations« gena p53 [1]. Ob tvorbi 6-4 PP nastane zaradi dodatne vezi med pirimidinoma izboklina dvojne vijačnice DNK, ki moti transkripcijo in translacijo [2].

Imunosupresija

Imunski sistem človeške kože sestavlja vse potrebno za učinkovito obrambo pred tumorskimi celicami. Pojav kožnega raka je tako tudi posledica okvare ali supresije imunskega sistema kože. Dokazano je, da UV-žarki povzročijo lokalno, pa tudi sistemsko imunosupresijo človeške kože. Zanimivo je, da je imunosupresivni učinek pri moških dosežen s 3-krat manjšimi odmerki UV-svetlobe kot pri ženskah.

UVA sproži nastanek kisikovih prostih radikalov in reaktivnih dušikovih vrst, posledica nastanka pa je motena migracija antigen predstavitvenih celic ter inhibicija aktivacije T-celic. UVB sproži prezgodnjo migracijo antigen predstavitvenih celic, nastanek imunosupresorskih celic ter zavre nastanek spominjskih in efektorskih T-celic [1].

Porjavitev kože

UV-žarki sprožijo tvorbo melanina ter porjavitev izpostavljene kože. UVA sproži nastanek takojšnje pigmentacije, UVB pa odloženo pigmentacijo. Kljub splošnemu prepričanju, da je porjavitev zaščita pred UV-okvarami, dokazov za to ni.

Tvorba melanina pri osebah s kožnim tipom I/II nudi le malo zaščite pred eritemom ob ponovni izpostavljenosti. Pri osebah s kožnim tipom III/IV porjavitev le podvoji količino UV-žarkov, ki so potrebni za tvorbo CPDs, ne nudi pa nikakršne zaščite osebam s tipom kože I/II.

Porjavitev je posledica zapletene komunikacije keratinocitov in melanocitov. Melanin, ki nastane v melanocitih, potuje v melanosomih v povrhnje ležeče keratinocite, kjer tvori zaščitno »kapo« jedra. Signal za indukcijo tvorbe melanina in melanosomov je žal vedno okvara DNK, zato je le malo verjetno, da obstaja »zdrava porjavitev«. Porjavitev moramo razumeti kot znak okvare kože in ne kot znak dobrega zdravja [1].

Tvorba vitamina D

UVB sproži v koži sintezo pro-vitamina D iz 7-dehidroholesterolola. Koža je glavni vir vitamina D, saj ga s hrano prejmemo le majhno količino. Pomanjkanje vitamina vodi v osteomalacijo in rahitis. Kljub številnim znanim pozitivnim učinkom vitamina D še vedno ni trdnih dokazov, da vitamin D preprečuje nastanek raka. Številne raziskave so sicer poročale o zaščitnem učinku vitamina D pri nastanku adenomov debelega črevesa in raka debelega črevesa, a intervencijske raziskave uporabe vitamina D teh domnev niso potrdile. WHO (World Health Organization) zato svetuje previdnost pri nasvetih o zaščitnem učinku vitamina D in UV-zaščiti [1;3].

UV-žarki in nastanek raka

Kožni rak je ena najpogostejših oblik raka v večini držav sveta. V Sloveniji je kožni rak po pogostosti na tretjem mestu pri moških ter na drugem pri ženskah [4]. Večino kožnih rakov predstavljata raka, ki se razvijeta iz keratinocitov; v 80-85 odstotkih bazalnocelični rak (BCC), v 15-20 pa ploščato-celični kožni rak (SCC). Kožni melanom, ki nastane iz melanocitov, predstavlja le 5-10 odstotkov. Številne raziskave s področja epidemiologije in delovanja UV-žarkov so v preteklosti potrdile, da je izpostavljenost UV-žarkom najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek kožnega raka [1].

S pomočjo epidemioloških raziskav ter raziskav »case control« je bila odkrita povezava med intermitentno izpostavljenostjo soncu in pojavom kožnega melanoma. Pomembna je predvsem izpostavljenost v otroštvu in adolescenci. Kronična ali poklicna izpostavljenost je šibkejši dejavnik tveganja, razen za kožni melanom glave in vratu. Tudi drugi dejavniki tveganja za nastanek

kožnega melanoma so povezani z izpostavljenostjo UV-žarkom; število novonastalih nevusov, sončne opekline in prisotnost aktiničnih keratoz so bili statistično značilno povezani z večjo ogroženostjo za kožni melanom [5].

Nič manj nevarni niso umetno ustvarjeni UV-žarki solarijev. Leta 2012 objavljena metaanaliza je pokazala, da je relativna ogroženost za nastanek kožnega melanoma oseb, ki so že uporabile solarij 1,2 (95-% CI 1,08-1,34), večja kot ogroženost oseb, ki solarija niso uporabile. Ob prvi uporabi pred 35 letom ogroženost narase na 1,59 (95-% CI 1,36-1,85). Relativna ogroženost za SCC je 2,23 (95-% CI 1,39-3,57), za BCC pa 1,09 (95-% CI 1,01-1,18) [1].

Pri kožnem melanomu izpostavljenost UV-žarkom posredno vpliva tudi na možnosti zdravljenja. Izboljšanje zdravljenja napredovelega kožnega melanoma je pred leti omogočilo odkritje mutacij BRAF pri 50-60 odstotkih kožnih melanomov. Zanimivo je, da mutacijo pogosteje odkrijemo pri melanomih intermitentno izpostavljenih kože kot pri melanomih na kronično izpostavljenih delih telesa [6]. UV-žarki torej vplivajo na indukcijo te mutacije in posledično na zdravljenje napredovale oblike bolezni.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek bazalnoceličnega (BCC) ali ploščatoceličnega (SCC) raka kože so prav tako povezani z izpostavljenostjo UV-žarkom. Med te štejemo tip kože, prisotnost aktiničnih keratoz, imunosupresijo in predhodni kožni rak [1].

Tudi v genomu BCC najdemo mutacije »UV signature«, predvsem v genu p53 in PTCH. Kot pri kožnem melanomu sta tudi tu intermitentna izpostavljenost in število opeklin tisti, ki ogroženost povečata.

Če je pri nastanku kožnega melanoma še marsikaj nepojasnjeno, nastanek SCC pojasnjuje model iz leta 2005. Pod vplivom kronične izpostavljenosti UV-žarkom kožne celice kopičijo mutacije »UV signature« gena p53. To vodi v nastanek aktinične keratoze, ki je prekanceroza z mutiranim alelom p53. Če so keratinociti še naprej izpostavljeni UV-žarkom, ti inducirajo mutacijo drugega alela p53. Mutiran p53 omogoča nekontrolirano delitev celic, ob nastanku novih mutacij (npr. RAS) pa invazivno obliko SCC [1;7].

Preprečevanje nastanka kožnega raka

Pred UV-žarki smo najbolje zaščiteni v zaprtem prostoru. Zunaj se pogosto varne počutimo v senci, a je količina UV-žarkov, ki jih ta prepušča, odvisna od materiala, ki nudi senco, in odboja UV-žarkov s tal. Senčnik na plaži tako prepusti 50-60 odstotkov sončnih žarkov, približno 15 odstotkov pa se jih odbije od peščenih tal.

Ko čas preživljamo zunaj, kožo lahko zaščitimo z oblačili in pokrivali. Gosto tkan bombaž nudi zaščito, enakovredno SPF (sun protection factor) 15.

Priporočljiva je uporaba zaščitnih krem z SPF 30 ali več. Te preprečijo nastanek opeklin, ob pravilni uporabi pa tudi aktiničnih keratoz, BCC in SCC. Pred leti je veljalo prepričanje, da zaščitne kreme niso ustrezna zaščita pred kožnim melanomom, a je raziskava leta 2012 pokazala, da se ob pravilni uporabi zniža tudi ogroženost za nastanek tega raka [8].

Kako pravilno uporabljamo zaščitne kreme? Izračunano je, da je treba nanesti 2mg/cm² kreme na kožo, da bi dosegli ustrezno zaščito pred UV-žarki. Običajno žal naneseemo znatno manj, le 0,5-1,0 mg/cm². Uporabiti je treba zaščitno kremo z SPF 30 in jo nanesti 15-30 min pred izpostavljenostjo UV-žarkom. Nanos moramo ponoviti vsaki dve uri, prav posebno moramo biti na to pozorni ob potenju ali po kopanju.

Povsem se moramo izogniti uporabi umetnih virov UV-žarkov – solarijev. Številne države mladoletnim osebam prepovedujejo uporabo solarijev [1].

Najpomembnejši očitek skrbni zaščiti pred UV-žarki je zmanjšana tvorba vitamina D. UVB- žarki valovne dolžine 290-310 nm namreč najbolj učinkovito sprožijo tvorbo vitamina D, žal pa v tem območju prav tako najbolj učinkovito povzročajo poškodbe DNA. Na geografski širini 30-60 o (Ljubljana 46 oN), sredi poletja in oblečeni v kratka oblačila, potrebujemo 27-38 min dnevne izpostavljenosti UVB-žarkom za tvorbo zadostne količine vitamina D. Domnevamo, da za zadostno količino zadostujejo tudi krajše, redne izpostavljenosti UV- žarkom, nikakor pa za preprečevanje pomanjkanja vitamina ne smemo uporabljati solarija. Ob pomanjkanju se lahko zatečemo k prehrabnim dodatkom [1]. Skrb pred pretirano uporabo zaščitnih sredstev pri otrocih je ovrgla britanska raziskava iz leta 2014, ki je pokazala, da je nivo vitamina D pri izrazito svetlopoltih otrocih ob redni uporabi zaščitnih sredstev celo višji kot pri vrstnikih s temnejšo poltjo [3].

Ocena uspešnosti preprečevanja kožnega raka

Barva kože je postajala vse bolj svetla s preseljevanjem človeka na severno poloblo, saj smo le tako telesu lahko zagotovili ustrezno količino vitamina D [3]. Zaradi preseljevanj v sodobnem času je populacija svetlopoltih ljudi v subtropskem klimatskem pasu tista z najvišjo ogroženostjo za pojav kožnega raka. Zato ne preseneča, da je bila ocena stroškov preprečevanja kožnega raka prvič opravljena že v začetku 90. let v Avstraliji. Leta 2009 so na podlagi opravljene randomizirane raziskave tako ocenili, da so v skupini 812 oseb z redno 5-letno dnevno uporabo zaščitne kreme z SPF 15 ali več preprečili nastanek 11 BCC in 24 SCC. Podobno lahko preprečimo tudi nastanek aktiničnih keratoz. Zaščiti so namenili letno 3,72 \$ na osebo, a so skupni stroški države v petih letih znašali 50,103 \$ za skupino z redno uporabo zaščite ter kar 138,306 \$ za skupino z občasno uporabo. Redni uporabi zaščitnih krem tako lahko pripišemo znižanje stroškov preprečevanja in zdravljenja kožnega

raka, kamor sodi med drugim tudi odstranjevanje aktiničnih keratoz. Ob tem je pomemben podatek, da so upoštevani avstralski stroški zdravljenja BCC in SCC nastali med zdravljenjem pri družinskem zdravniku. Stroški zdravljenja teh vrst kožnega raka v bolnici so tudi 10-krat višji. Avtorji tako svetujejo uvedbo ustrezne preventive z namenom zmanjševanja stroškov zdravljenja tudi ZDA in Evropi [9].

Do podobnega zaključka so prišli leta 2012 z analizo stroškov zdravljenja in preprečevanja kožnega melanoma. Ocenili so, da lahko z uporabo zaščitnih krem zmanjšajo državne stroške za 40,890 AU\$ letno. Z vložkom 808,000 AU\$ pa v času življenjske dobe opazovane populacije lahko preprečijo 33 kožnih melanomov, 4 smrti zaradi melanoma in 168 SCC. Tako država kot posameznik bi torej morala vlagati v preprečevanje kožnega raka [8;9].

Zaključek

Skozi vso zgodovino človeštva je bila barva kože pomembna. Pa ne zgolj zaradi vitamina D, svetla polt je bila simbol visokega statusa, zaradi česar so se od srednjega veka dalje soncu izogibali. Vse do konca 19. stoletja je bila tako zagorelost lastnost delavcev na prostem.

Konec 19. stoletja so pričeli sončenje povezovati z boljšim zdravjem. Pomembno vlogo je pri tem odigral Bled, kjer je Arnold Rikli 1895 pričel s sončenjem zdraviti simptome tuberkuloze. Kasneje so s sončenjem zdravili številne bolezni, tudi depresijo in norost [10;11].

Še večjo priljubljenost pa je zagorela polt pridobila v začetku 20. stoletja. Coco Chanel je osvobodila ženske težkih, dolgih oblačil, obenem pa se je v času industrializacije razvil srednji razred. Zagorela polt je postala simbol množic, ki v prostem času brezskrbno uživajo na soncu. Svetla polt je postala znak revščine [10].

Incidenca kožnega raka je pričela naraščati, na kar so prvi opozorili avstralski znanstveniki že v 60. letih prejšnjega stoletja. Kot glavni dejavnik tveganja so navajali izpostavljenost sončnim žarkom, pričeli pa so tudi poudarjati pomen zaščite pred UV-žarki [12].

Dandanes vemo, da sončna svetloba okvari človeške celice, UV-žarki pa so tisti, ki so najbolj mutageni. Veliko časa in denarja namenjamo zaščiti pred soncem in premišljenemu načinu preživljanja časa zunaj, saj skušamo zajeziti še vedno naraščajočo incidenco kožnega raka. Krog je tako sklenjen, svetla polt je ponovno »in«.

Literatura

1. Greinert R, de VE, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A et al. European Code against Cancer 4th edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015.
2. Budden T, Bowden NA. The role of altered nucleotide excision repair and UV-B-induced DNA damage in melanomagenesis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(1):1132-1151.
3. Bonilla C, Ness AR, Wills AK, Lawlor DA, Lewis SJ, Davey SG. Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Public Health* 2014; 14:597.
4. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
5. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63(1-3):8-18.
6. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24):1878-1890.
7. Brash DE. Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 2006; 154 Suppl 1:8-10.
8. Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, Green AC. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health* 2012; 15(2):261-268.
9. Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009; 129(12):2766-2771.
10. Fitzpatrick L. From Elizabeth Bennet to Barbie: sun tanning through the ages. *JAMA Dermatol* 2014; 150(4):406.
11. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(6):926-930.
12. McCarthy WH. The Australian experience in sun protection and screening for melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86(4):236-245.

NEVARNE SNOVI NA DELOVNEM MESTU

Helena Zaletel

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Nevarne snovi v ljudeh večinoma vzbujajo strah. Pogosto prevladuje prepričanje, da so zelo nevarne in da se jim je zato treba izogibati. V resnici so nevarne snovi oz. nevarne kemikalije del našega vsakdana in tudi nepogrešljive v življenju. Je pa zelo pomembno, da se naučimo z njimi pravilno in spoštljivo ravnati. Nekatere snovi so zelo nevarne in s takimi je treba še posebej skrbno ravnati, saj lahko pri nepravilni uporabi in pri neupoštevanju vseh varnostnih ukrepov povzročijo negativne učinke na zdravje. Kakšni so ti učinki, je odvisno od količine teh snovi ter kako pogosto in na kakšen način je posameznik izpostavljen določeni nevarni snovi. Pred uporabo se moramo seznaniti z varnostnimi listi za posamezno snov in upoštevati vse varnostne ukrepe. Kjer obstaja možnost, moramo uporabljati za človeka in okolje varnejše možnosti ter izboljševati tehnologijo. Posebno pomembni pa so tudi: nadzor nad izpostavljenostjo nevarnim snovem, ugotavljanje škodljivih učinkov in pravočasno ukrepanje. Da bi uspešno zmanjšali oz. odstranili slabosti proizvodnje, rabe in odlaganja nevarnih snovi, moramo nenehno slediti najnovejšim znanstvenim spoznanjem.

Definicija

Nevarne snovi so del našega življenja, s katerimi se vsi srečujemo. Prisotne so na številnih delovnih mestih v celi vrsti dejavnosti, uporabljamo pa jih tudi v domačem okolju. Pogosto so tudi odpadki izvor nevarnih snovi in ti lahko nastajajo na različnih področjih, zato jih je treba tudi ločeno zbirati in odstranjevati.

Definicija nevarne snovi glede na Zakon o kemikalijah iz leta 2003 je, da je nevarna snov vsaka snov, ki ima vsaj eno nevarno lastnost. Sprememba Zakona o kemikalijah iz leta 2011 pa je to definicijo spremenila, tako da so nevarne kemikalije snovi ali zmesi, ki ustrezajo kriterijem za fizikalne nevarnosti, nevarnosti za zdravje ali nevarnosti za okolje. Zakon o varnosti in zdravju pri delu pa še vedno uporablja termin nevarne snovi in tudi določa zahteve, ki jih mora izpolnjevati delodajalec, če se pri delu uporabljajo te snovi. Se pa določbe Zakona o kemikalijah ne uporabljajo za promet in uporabo snovi in

pripravkov v končni obliki, med drugim za zdravila za humano in veterinarsko rabo, kozmetične izdelke, prepovedane droge, odpadke, radioaktivne snovi...

Kljub temu, da nevarne snovi povzročajo veliko težav in nevarnosti, je človeštvo danes na takšni razvojni stopnji, da se nevarnim snovem ne more več odpovedati in mora sprejeti tudi posledice.

Uporaba nevarnih snovi je torej povezana z ogroženostjo za zdravje ljudi in tudi nevarnostjo za okolje. Nevarne snovi nam lahko škodijo na različne načine. Nekatere povzročajo raka, druge vplivajo na plodnost ali povzročajo razvojne napake. Spet druge snovi lahko povzročijo poškodbe možganov, okvare živčnega sistema, astmo, težave s kožo (razjede, opekline...) ipd. Poškodbe, ki jih povzročijo nevarne snovi, lahko nastanejo že ob enkratni kratkotrajni izpostavljenosti ali pa zaradi dolgotrajnega kopičenja snovi v telesu. Škodljivi učinki so odvisni od vrste in količine snovi ter pogostosti in načina izpostavljenosti posameznika določeni nevarni snovi.

Obvladati probleme, ki jih sprožajo nevarne kemikalije, je težavno tudi zato, ker se proizvodnja in uporaba nevarnih kemikalij izredno hitro širita, zbiranje podatkov o strupenosti in škodljivih vplivih novih snovi na zdravje ljudi in na okolje pa tej širitvi ne sledi. Do odstopanja prihaja, ker se posledice, ki jih imajo nevarne kemikalije na ljudi in okolje, pokažejo šele po daljšem času. Človek, ki je v stiku z določeno snovjo, lahko zboli šele po več letih. Prav tako se škoda na okolju lahko pokaže z veliko zakasnitvijo.

Če želimo, da bo uporaba nevarnih kemikalij kolikor toliko varna, moramo imeti na razpolago dovolj informacij o njih, njihovih nevarnostih za zdravje ter okolje in načinih, kako jih varno uporabljati in se zaščititi pred njihovimi učinki. Informacije morajo biti dostopne in razumljive vsem uporabnikom.

Zakonodaja Evropske unije uvaja nov sistem za razvrščanje in označevanje kemikalij, ki je enoten za cel svet in so ga uskladili pod okriljem OZN. To je globalno usklajen sistem GHS (Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals), ki uporabnikom po vsem svetu omogoča enotne in jasne informacije o nevarnih lastnostih kemikalij, ki se nahajajo na trgu. Na osnovi tega sistema je Evropska unija delno prenovila sistem razvrščanja, označevanja in pakiranja nevarnih snovi z uredbo CLP (Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures regulation). Ta uredba določa, katere kemične snovi in zmesi so nevarne, na kak način in kako mora biti javnost o nevarnostih obveščena. Informacijo o nevarnosti kemične snovi je treba z etiketo in varnostnim listom posredovati uporabniku. Novi način označevanja se že uporablja; uvajal se bo postopno, dokončno pa bo povsem zamenjal starega leta 2017.

Po novem pri označevanju ne bo več starih opozorilnih R-stavkov in obvestilnih S-stavkov. Nadomestili jih bodo novi:

- stavki o nevarnosti – H-stavki (»Hazard Statements«) pomeni besedilo

glede razreda ali kategorije nevarnosti, ki opisuje vrsto nevarnosti, ki jo povzroča nevarna snov ali zmes, po potrebi pa tudi stopnjo nevarnosti;

- previdnostni stavki – P-stavki (“Precautionary Statements») pomeni besedilo, ki opisuje priporočene ukrepe za zmanjšanje ali preprečevanje negativnih učinkov, ki so posledica izpostavljenosti nevarni snovi ali zmesi zaradi njene uporabe ali odstranjevanja.

Pri novem označevanju je navedena tudi „opozorilna beseda“, ki označuje relativno stopnjo nevarnosti, ki uporabnika opozori na nevarnost. Ločimo med dvema stopnjama:

- »**Nevarno**« označuje kategorije resnejših nevarnosti;

- »**Pozor**« označuje kategorije manj resnih nevarnosti.

Novi piktogrami so v obliki rdečega romba z belim ozadjem in nadomeščajo stare oranžne pravokotne oznake, ki so se uporabljale v skladu s prejšnjo zakonodajo.

Delimo jih na:

Zdravju nevarne lastnosti:



- akutna (takojšnja) strupenost (zelo škodljivi učinki, ki se pojavijo po vnosu kemikalij preko kože, preko ust ali pri vdihavanju)



- preobčutljivost dihal
- mutageno za zarodne celice (takšne kemikalije lahko povzročijo dedne spremembe)
- rakotvorno (takšne kemikalije lahko povzročijo raka)
- strupeno za razmnoževanje (takšne kemikalije škodljivo vplivajo na plodnost in na razvoj potomcev)
- specifična strupenost za posamezne organe (bolj škodljivi učinki)
- nevarno pri vdihavanju

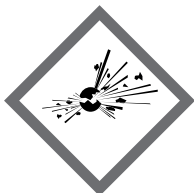


- akutna strupenost (oralno, dermalno, pri vdihavanju),
- preobčutljivost kože
- specifična strupenost za posamezne organe
- narkotični učinki



- jedkost za kožo
- hude poškodbe oči.

Nevarne fizikalne lastnosti:



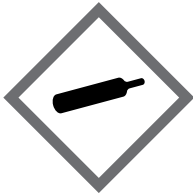
- eksplozivni
- bolj nevarne samoreaktivne kemikalije
- bolj nevarni organski peroksidi



- vnetljivi plini, aerosoli, vnetljive tekočine, vnetljive trdne snovi
- manj nevarne samoreaktivne snovi in zmesi,
- piroforne tekočine in trdne snovi (v stiku z zrakom se zelo hitro vžgejo)
- samosegrevajoče se snovi in zmesi
- snovi in zmesi, ki v stiku z vodo sproščajo vnetljive pline
- manj nevarni organski peroksidi



- oksidativni plini
- oksidativne tekočine
- oksidativne trdne kemikalije



- plini pod tlakom: stisnjeni plini, utekočinjeni plini, ohlajeni utekočinjeni plini
- raztopljeni plini



- jedko za kovine.

Nevarnosti za okolje:



- nevarno za vodno okolje.

Varnostni list


Proizvajalci kemikalij in dobavitelji morajo poklicnim uporabnikom posredovati varnostne liste, na katerih so podatki o lastnostih snovi, ogroženosti za zdravje in okolje, nevarnostih zaradi fizikalno-kemičnih lastnosti, podatki o skladiščenju, ravnanju, prevozu in odstranjevanju ter navodila za varovanje delavcev in po potrebi za gašenje požarov, za ukrepe, potrebne pri nenamernem sproščanju, ter za prvo pomoč. Glavni namen varnostnih listov je omogočiti delodajalcem, da ugotovijo, ali so na delovnem mestu prisotne nevarne snovi, in da ocenijo, ali bi njihova uporaba povzročila ogroženost za zdravje in varnost delavcev oziroma za okolje. Delavci morajo imeti dostop do varnostnih listov. Podatki na varnostnih listih so lahko izhodišče za opredelitev nevarnosti, ki so jim delavci izpostavljeni, ter za oblikovanje ustreznih varnostnih ukrepov. Ne glede na to, pa proizvajalec ne more predvidevati vseh morebitnih pogojev rabe. Preventivne ukrepe, priporočene v varnostnih listih, je treba zato prilagoditi specifičnim pogojem na konkretnem delovnem mestu.

Označevanje kemikalij na signaturi

Nevarna kemikalija mora biti označena s predpisano signaturo na embalažni enoti, s podrobnostmi, ki omogočajo opredelitev snovi ali zmesi:

- piktogram za nevarnost (maksimalno 4)
- opozorilna beseda ("Nevarno" ali "Pozor" po potrebi)
- stavki o nevarnosti H
- previdnostni stavki P (maksimalno 6)
- dodatni stavki za nevarnosti (EUH-stavki)

Primer označbe:

Razvrstitev	Draženje oči, kategorija 2 H319 Draženje kože, kategorija 2 H315
Mfaktor	Nevarnost za vodno okolje, aktualno, kategorija1 H400 Nevarnost za vodno okolje, kronično, kategorija1 H410 M=100
Piktogrami GHS	
Opozorilna beseda	<i>Pozor</i>
Stavek o nevarnosti	H319 Povzroča hudo draženje oči. H315 Povzroča draženje kože. H410 Zelo strupeno za vodne organizme, z dolgotrajnimi učinki
Previdnostni stavek - preprečevanje	P280 Nositi zaščitne rokavice/zaščitno obleko/zaščito za oči/zaščito za obraz. P273 Preprečiti sproščanje v okolje
Previdnostni stavek - odziv	P302 + P352 PRI STIKU S KOŽO: umiti z veliko mila in vode P305 + P351 + P338 PRI STIKU Z OČMI: previdno izpirate z vodo nekaj minut. Odstranite kontaktne leče, če jih imate in če to lahko storite brez težav. Nadaljujte z izpiranjem P337 + P313: Če draženje oči ne preneha: poiščite zdravniško pomoč/oskrbo.
Previdnostni stavek - odstranjevanje	P501: Odstraniti vsebino/posodo skladno z lokalno, regionalno in državno zakonodajo.

Vpliv izpostavljenosti kemikalijam na zdravje delavca

Kemikalije lahko vplivajo na prav vsak organski sistem v človeškem telesu. Če kemikalija lahko vstopi v telo na lahek način ter je prisotna v zadostnih količinah, zadostnem odmerku ali stopnji izpostavljenosti, obstaja veliko možnih posledic te izpostavljenosti. Akutni učinek izpostavljenosti kemikaliji, kot je npr. zastrupitev ali smrt, ki temelji na enkratni izpostavljenosti, je široko poznan v primerjavi z učinkom večkratne manjše izpostavljenosti v določenem časovnem obdobju, in sicer zaradi takojšnjih, z njo povezanih simptomov. Ne-katere kemikalije torej povzročajo lokalne poškodbe na mestu stika ali vsto-

pa v telo, druge učinkujejo sistemsko, prenašajo se po telesu do različnih organov, šele potem pa se pojavi negativen učinek za zdravje. Težava pri ugotavljanju obsega učinkov na zdravje pri delu v povezavi s kemično izpostavljenostjo je pomanjkanje poznavanja tipov učinkov, ki se lahko pojavijo, in dolgo obdobje latence. Ugotavljanje povezave med izpostavljenostjo pred 20 leti in primerom rakavega obolenja danes je ovirano tudi zaradi pomanjkanja informacij o učinkih kemične izpostavljenosti, kot tudi zaradi nezadostnega vodenja evidenc o učinkih kemične izpostavljenosti.

Mejne vrednosti za poklicno izpostavljenost so standardi, ki so bili razviti kot navodilo za pomoč pri nadzoru zdravstvenih ogroženosti. Mejna vrednost izpostavljenosti je priporočljiva ali zahtevana numerična omejitev za izpostavljenost na delovnem mestu. Te omejitve navadno predstavljajo povprečno stopnjo časovne izpostavljenosti, ki še preprečuje večino učinkov na zdravje v delavčevem času izpostavljenosti kemikaliji. Lahko so tudi omejitve za kratkoročno izpostavljenost ali zgornje vrednosti, ki nikakor ne smejo biti prekoračene.

Mejne vrednosti so določene na osnovi trenutnih znanstvenih spoznanj medicinskih, toksikoloških in epidemioloških raziskav o kratkoročnih in dolgoročnih vplivih nevarnih kemijskih snovi na bolj ali manj omejenem vzorcu populacije ljudi ali na osnovi poskusov na živalih.

Na delovnem mestu je treba koncentracije nevarnih kemičnih snovi vedno zniževati do najnižje možne stopnje **pod** mejno vrednostjo.

Preventivni ukrepi ravnanja s kemikalijami:

Evropska zakonodaja določa hierarhijo ukrepov, ki jih morajo delodajalci izvesti za obvladovanje ogroženosti, ki jih za delavce predstavljajo kemikalije. Na vrhu te hierarhije nadzornih ukrepov sta opuščanje in nadomeščanje.

- Kadar je mogoče, je treba uporabo nevarnih kemikalij opustiti na podlagi spremembe postopka ali proizvoda, v katerem se snov uporablja, oz. če opustitev ni mogoča, je treba nevarno kemikalijo nadomestiti s snovjo, ki ni nevarna ali je manj nevarna.
- Kadar ogroženosti za delavce ne moremo preprečiti, je treba uporabiti nadzorne ukrepe za odpravo ali zmanjšanje ogroženosti. V zakonodaji je to predvideno kot zadnja možnost, ki se uporabi le, kadar se izpostavljenost ne more primerno nadzorovati z drugimi sredstvi.
- Omejitev nevarnosti z zaprtim procesom in ločevanjem nevarnega procesa od ostalih procesov.
- Lokalno odsesavanje na viru sproščanja v zrak in čiščenje onesnaženega zraka.
- Splošno prezračevanje z odvajanjem onesnaženega zraka in dovedom zadostne količine svežega zraka v delovni prostor.

Organizacijski ukrepi ravnanja s kemikalijami:

- Zmanjševanje trajanja in intenzitete izpostavljanja kemikalijam.
- Higijenski ukrepi: skrb za red in čistočo, odstranjevanje odpadkov .
- Uporaba ustrezne delovne opreme.
- Varni delovni postopki.
- Usposabljanje.
- Varno skladiščenje kemikalij in odstranjevanje odpadkov.

Vse kemikalije morajo biti ustrezno označene, praviloma shranjene v originalni embalaži, v primernih, prezračevanih prostorih in ločeno, glede na vrsto nevarnosti in glede na njihovo kompatibilnost.

Individualni in drugi ukrepi:

- Seznanitev z varnostnim listom za nevarne kemikalije.
- Uporaba osebne varovalne opreme skladno z varnostnim listom.
- Upoštevanje navodila za varno delo s kemikalijami in za ravnanje ob nezgodi s kemikalijo.
- Prepoved uživanja hrane in pijače pri ravnanju s kemikalijami.

Zaključek

Danes so nevarne kemikalije del našega vsakdana in si brez njih težko predstavljamo življenje. Nevarne kemikalije so tako lahko koristne, po drugi strani pa so seveda ljudem lahko tudi zelo škodljive in nevarne, saj posredno ali neposredno vplivajo na zdravje in počutje ljudi, povzročajo poškodbe in okvare organov ter pospešujejo razvoj nekaterih bolezni. Nevarnosti dela z nevarnimi kemikalijami torej nikakor ne smemo podcenjevati, saj so v delovnem okolju problematični predvsem njihovi dolgoročni negativni učinki, ki niso vidni takoj, zato lahko ljudje hitro pozabijo na nevarnosti, ki jih prinašajo. Po drugi strani pa so te nevarnosti v nekaterih okoljih precenjene, ko pretiran strah pred njimi, ki ni utemeljen, ovira delovni proces. Z ustreznim obveščanjem, s podatki o nevarnostih kemikalij, z znanjem, kako se nevarnostim izognemo, ter seveda z ustreznimi tehničnimi možnostmi lahko zagotovimo, da je delo s še tako nevarno kemikalijo tudi lahko varno.

Viri in literatura

1. Metelko M. Varnost v laboratoriju, Delo in varnost 2012; 6: 13-23
2. Praktične smernice za delo z nevarnimi kemičnimi snovmi, Ur.list RS št. 50/2003
3. Priročnik za strokovni izpit iz varnosti in zdravja pri delu. Ljubljana: ZVD Zavod za varstvo pri delu d.o.o., 2006
4. Varnost in zdravje pri uporabi kemikalij na delovnem mestu. Ljubljana: Zbornica varnosti in zdravja pri delu, 2014
5. Vrečko P. Praktične smernice za delo s kemičnimi snovmi: 2004
6. Uredba CLP/GHS (uredba 1272/2008/ES)
7. Zakon o kemikalijah, Uradni list RS, št. 110/2003
8. Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD-1), Uradni list RS, št. 43/2011
9. <http://echa.europa.eu/sl>
10. <http://www.sos112.si/slo/clanek.php?catid=27&id=6115>
11. <http://www.osha.mddsz.gov.si/varnost-in-zdravje-pri-delu/informacije-po-temah/nevarne-snovi>

RAK KOT POSLEDICA IZPOSTAVLJENOSTI IONIZIRAJOČEMU SEVANJU

Uroš Čotar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Pojavnost raka kot posledica izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju (IOS) temelji na dogodkih pri radioloških nesrečah, ko je bilo obsevanih veliko število ljudi in ko so bile prejete doze precej visoke. Pri visokih dozah je verjetnost za pojav raka sorazmerna s prejeto dozo, pri nizkih dozah pa statistično ni več mogoče ugotoviti, ali je bolezen posledica IOS ali drugega dejavnika. Vseeno pa konservativno predpostavljamo, da ne obstaja prag za varno dozo, da je vsaka prejeta doza škodljiva in da je tudi pri majhnih dozah verjetnost za razvoj bolezni sorazmerna z dozo. Tako temelji varstvo pred sevanji na preprečitvi determinističnih učinkov sevanja in znižanju verjetnosti za stohastične učinke na najmanjšo možno mero.

Definicija

Sevanje ali elektromagnetno (EM) valovanje razvrstimo po energijah od najnižjih do najvišjih (dolgi valovi, radijski valovi, mikrovalovi, IR-sevanje, vidna svetloba, UV-svetloba, RTG-sevanje, γ -sevanje). Od dolgih valov do vidne svetlobe govorimo o neionizirajočem sevanju, medtem ko je ionizirajoče sevanje (IOS) po definiciji sevanje, ki ima dovolj energije, da povzroči ionizacijo (tvorbo nabitih parov) v snovi. Meja za ionizacijo je ~ 12 eV, kar ustreza fotonom valovne dolžine ~ 100 nm, se pravi, da spadajo med IO-sevanje:

- UV-žarki (ekstremna UV-svetloba)
- X-žarki (RTG-cevi, Linac)
- Γ -žarki (radioaktivni razpad, jedrske reakcije).

Med IOS pa ne spada samo EM-valovanje, pač pa sem sodijo tudi delci, ki nastajajo pri jedrskih reakcijah (v jedrskih reaktorjih) in jedrskih razpadih (radioaktivne snovi). To so nabiti delci (α , β ali protoni) ali nevtroni, ki so nevtralni.

Čeprav se sevanja razlikujejo med sabo po energiji in po načinu nastanka, so pojavi, ki jih povzročajo v snovi, enaki.

Mehanizem

IO-sevanje pri potovanju skozi snov ionizira snov in na ta način izgublja energijo. Nastali nabiti pari pred rekombinacijo interagirajo s sosednjimi atomi in molekulami in posledično povzročajo kemijske reakcije. Tako nastajajo spremembe v snovi. Spremembe si sledijo v tem časovnem zaporedju:

- fizikalna faza: 10^{-18} s, primarna ionizacija snovi
- fizikalno-kemična faza: 10^{-12} s, sekundarna ionizacija snovi
- kemijska faza: 10^{-6} s, kemično reaktivne snovi reagirajo z okoliškimi molekulami
- biološka faza: spremembe v celicah, tkivih, organih in organizmu. Trajanje je od 10^{-6} s do nekaj desetletij.

Za poškodbe celice je bistvenega pomena poškodba DNK, poškodba ostalih struktur pa niti ne. Da bi prišlo do neposredne poškodbe DNK, se pravi da IOS zadene prav v molekulo, je malo verjetno, saj le-ta predstavlja manjši del volumna v celici. Celica je v veliki meri 70-85-% sestavljena iz vode, zato je pri poškodbah DNK bistvenega pomena fizikalno-kemična in kemična faza, ko IOS ionizira vodne molekule, ki kasneje v vrsti medsebojnih procesov tvorijo najrazličnejše snovi. Od teh sta najpomembnejši in zelo agresivni molekula vodikovega peroksida H_2O_2 in prosti hidroksilni radikal OH^{\cdot} . Ti kasneje poškodujejo DNK, od reparaturnih mehanizmov v celici pa je odvisno, ali bo napaka popravljena oz. če ne bo, ali bo celica preživela ali ne. Ob celični smrti govorimo o determinističnem učinku sevanja, če celica preživi in se je sposobna deliti, obstaja možnost za razvoj stohastičnih učinkov.

Za deterministične učinke (pordečitev kože, izpadanje las, slabost, katarakta, sterilnost, slabokrvnost...) je znano, da imajo prag, pod katerim se ne pojavijo, resnost pa narašča sorazmerno s prejeto dozo. Ta prag se giblje okrog 1 Gy. Čeprav so opazili spremembe na kromosomih pod prejetimi dozami 1 Gy, pa somatskih učinkov do doze 1 Gy ni.

Pri stohastičnih učinkih (rak, dedni učinki) zaenkrat ni znano, ali imajo prag, zato konservativno predpostavljamo, da vsaka prejeta doza pomeni verjetnost, da se razvijejo. Tudi resnost ni odvisna od prejete doze. Med izpostavitvijo IOS in razvojem bolezni obstaja tako imenovana latentna doba, ki znaša za levkemijo 2-3 leta, za ostale vrste raka pa 5-15 let, za nekatere vrste celo do 30 let.

Za razvoj raka morajo biti izpolnjeni vsi naštetih pogoji: poškodba DNK na točno določenih delih kromosoma → reparaturni mehanizmi v celici napake NE popravijo → celica preživi → celica je sposobna za razmnoževanje. Prav zaradi kompleksnosti in dolgotrajnosti procesov je zelo malo verjetno, da bi se pojavil rak kot posledica enkratnega kratkotrajnega obsevanja. Tudi dolgotrajna izpostavljenost IOS z nizkimi dozami nima za posledico povišane pojavnosti raka. To dokazujejo primeri nekaterih krajev na Zemlji (Iran, Indija, Brazilija, Sudan), kjer je povišano naravno ozadje tudi nekaj 10- do 100-krat v primer-

javi z ostalimi (prejeta doza do 260 mSv/leto). Čeprav tam stalno živijo ljudje, pojavnost raka zaradi tega ni povečana. Prav tako ni povečano število umrlih zaradi raka med milijoni sevalnih delavcev, ki so bili stalno pod dozimetričnim nadzorom 50 let (od pričetka delovanja prvih jedrskih reaktorjev v 60-ih letih). Prejeta doza je bila v povprečju 10-krat višja kot za prebivalce.

Znanstveni dokazi

Kljub mnogim poskusom, da bi dokazali, da je IOS neposredno odgovorno za razvoj raka, obstajajo dejansko samo redki dogodki, ko je bila populacija številčno dovolj velika, poteklo pa je tudi dovolj časa, da je prišlo do razvoja raka. To sta dogodka, ko sta bili odvrženi atomski bombi na Hirošimo in Nagasaki leta 1945, ter jedrski nesreči v Černobilu leta 1986 in in v Fukušimi leta 2011. Pri ostalih sevalnih nesrečah je bilo udeleženo manjše število ljudi.

- Hirošima in Nagasaki: Med 86.572 preživelimi je 249 ljudi umrlo zaradi levkemije, 7.578 zaradi drugih vrst raka. V primerjavi z drugimi mesti pa lahko le 87 primerov levkemije in 334 primerov drugih vrst raka pripišemo izpostavitvi IOS.
- Černobil: 9 otrok je umrlo zaradi raka ščitnice.
- Fukušima: do sedaj ni bilo žrtev izpostavljenosti IOS, saj je poteklo šele 4 leta od nesreče v elektrarni.

Kljub vsemu lahko izračunamo oz. ocenimo verjetnost za pojavnost raka na podlagi preteklih dogodkov. Ta znaša približno 5 % na kolektivno dozo 1 človek-Sievert. Izračun pokaže sledeče: če bi bili v Sloveniji vsi prebivalci ob radiološki nesreči izpostavljeni efektivni dozi 10 mSv, bi pričakovano število pojavov raka kot posledica obsevanja znašalo približno 1000.

Dedni učinki sevanja so še redkejši od raka in v nasprotju s pričakovanjem, da se bodo pojavile posledice na potomcih žrtev radioloških nesreč in atomskih bomb; teh v naslednjih generacijah ni opaziti.

Ukrepi za preprečevanje

Na delovnem mestu je zelo pomembno, da se držimo navodil za varno delo in predpisov iz varstva pred sevanji, saj le tako lahko zagotovimo, da pri delu ne bo prišlo do nepotrebnega izpostavljanja IOS. Prejete doze pri delu so ob pravilni uporabi zaščitnih sredstev (zaščitni plašči, očala, zaščita za ščitnico, zaščita za brizgo, zaščitno Pb-steklo, težki beton v labirintih pospeševalnikov, elektronski dozimetri) v današnjih časih običajno zelo nizke, praktično so nemerljive, saj šum naravnega ozadja prekrije prejeta dodatno dozo pri delu. Izjema so delavci, kjer pri delu tehnično težko zagotoviti varno zaščito (primer: aplikacija FDG v nuklearni medicini, oz. delo v skladišču radioaktivnega materiala/odpadkov.)

Prav tako so zanemarljivo nizke prejete doze »prebivalcev« (glej razlago pojmov), to je delavcev, ki niso uvrščeni kot sevalno izpostavljeni, in ostalega prebivalstva. Prejete doze zaradi medicinske diagnostike in zdravljenja niso upoštevane. Načelo upravičenosti namreč zagotavlja, da ima posameznik od medicinskega posega več koristi kot je škode zaradi sevanja.

V bivalnem okolju je najbolj problematičen plin radon, ki izhaja iz zemlje in se zadržuje v zaprtih, neprezračenih prostorih, predvsem kletih. Koncentracije lahko dosega in presegajo 1000 Bq/m³, vdihavanje radona, predvsem pa njegovih potomcev, ki so težke kovine (Po, Bi, Pb), pa obremeni posameznika s približno polovico skupne letne doze. Zato je smiselno ob novogradnjah izvesti meritve, ki niti ne predstavljajo velikega stroška, ob ugotovljenih povišanih koncentracijah pa izvesti prisilno prezračevanje. V bivalnih prostorih je običajno dovolj, če redno prezračujemo, kar je seveda priporočljivo že iz ostalih zdravstvenih razlogov.

Zaključek

Zakonodaja iz varstva pred sevanji in varen način dela zagotavljajo, da so prejete doze izpostavljenih delavcev IOS nizke in redno preverjane. Obenem tudi izpostavljenost prebivalstva ni povišana. Vse to zagotavlja, da do determinističnih učinkov sevanja ne more priti, verjetnost za stohastične učinke pa je znižana na najmanjšo možno mero. Pojavnost raka je seveda možno teoretično oceniti (jo izračunati), vendar je težko razlikovati pojav raka, ki ima za povzročitelja IOS od drugih dejavnikov. Tako lahko sklepamo, da IOS ni močan karcinogeni dejavnik.

Literatura

1. Serša G. Biološki učinki ionizirajočega sevanja, Ljubljana, 2004
2. Koželj, M., Jenčič I., Slapar V., Varstvo pred sevanji, Ljubljana, 2013
3. Morgan K. Z., Turner J. E., Principles of radiation protection, John Wiley & Sons, 1967
4. Goldfinch E. P., Radiation protection theory and practice, Institute of Physics, Bristol & New York, 1989
5. UNSCEAR 2000 Report Vol. II: Sources of ionizing radiation
6. Usposabljanje iz varstva pred sevanji, delovno gradivo, ZVD, 2015
7. Pojmovnik jedrske tehnike in varstva pred sevanjem, Ljubljana 2012
8. <http://www.world-nuclear.org/info/Safety-and-Security/Radiation-and-Health/Nuclear-Radiation-and-Health-Effects/>
9. <https://www.iaea.org/newscenter/focus/chernobyl>

Razlaga pojmov:

1. 1 eV (elektronvolt) = 1.6×10^{-19} J
2. 1 nm = 10^{-9} m
3. Radioaktivnost: Lastnost nekaterih atomov, da njihova jedra spontano razpadejo. Pri tem nastajajo nova jedra in sproščena energija. Celoten proces spremlja ena ali več vrst radioaktivnega sevanja (α , β , γ).
4. Deterministični učinek: Klinično ugotovljiva okvara obsevanega organa, tkiva ali organizma zaradi poškodovanja celic. Za nastanek posameznega determinističnega učinka so določljive vrednosti doz, pri katerih se deterministični učinek pojavi, za te vrednosti doz pa velja, da je za doze, ki jih presegajo, deterministični učinek večji, če je vrednost doze večja.
5. Stohastični učinek: Statistično ugotovljive okvare zaradi spremenjenih lastnosti obsevanih celic, ki se lahko razmnožujejo. Stohastični učinki, kot so nastanek malignih rakov ali dednih posledic v genih, niso odvisni od doze in zanje prag nastanka ne obstaja, vendar je njihov nastanek verjetnejši pri višji dozi.
6. 1 Bq (Bequerel) = 1 radioaktivni razpad na sekundo
7. 1 Gy (Gray) je enota za absorbirano dozo. $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$
8. 1 Sv (Sievert) je enota za ekvivalentno/efektivno dozo. $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$
9. Kolektivna doza: Vsota individualnih doz, ki jo je prejela populacija iz nekega vira. Navadno se določa z zmnožkom povprečne individualne doze v populaciji in števila članov populacije.
10. Prebivalec: V splošnem pomenu kateri koli posameznik iz populacije, z izjemo tistih, ki so poklicno ali medicinsko obsevani.
11. Efektivna doza: Vsota uteženih ekvivalentnih doz od notranjega in zunanjega obsevanja po vseh tkivih in organih telesa.

VPLIV DOJENJA IN HORMONSKIH NADOMESTNIH ZDRAVIL NA NASTANEK NEKATERIH VRST RAKA PRI ŽENSKAH

Darja Arko

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Povzetek

V prispevku je prikazan pregled podatkov iz literature o vplivu dojenja in hormonskih nadomestnih zdravil na ogroženost za nastanek nekaterih rakov pri ženskah.

Dojenje znižuje ogroženost za nastanek raka dojke, raka maternične sluznice in raka jajčnika. Učinek je večji, kadar je trajanje dojenja daljše. Poleg tega dojenje zmanjša tudi ogroženost za nekatere, predvsem krvne rake v otroštvu pri dojenih otrocih.

Hormonska nadomestna zdravila za lajšanje klimakteričnih težav večajo ogroženost za nastanek raka dojke. Ogroženost je večja pri uporabi kombiniranih, estrogensko–progesteronskih preparatov v primerjavi s samo estrogenskimi preparati in se prav tako večja z dolžino uporabe HNZ. Monoterapija z estrogeni večja ogroženost za nastanek raka maternične sluznice, med tem ko je pri kombiniranem HNZ ogroženost celo minimalno manjša. HNZ nima značilnega vpliva na rak jajčnikov.

Uvod

Spolni steroidni hormoni, ki delujejo kot primarni modulatorji normalnega razvoja reproduktivnega trakta, lahko vplivajo tudi na razvoj rakov na tem področju (1). Govorimo o hormonsko odvisnih rakih. To so pri ženskah rak dojke, rak jajčnikov in rak maternične sluznice. Vsi dejavniki, ki kakor koli vplivajo na stanje spolnih hormonov v telesu, bodisi da gre za fiziološke spremembe ali za jemanje hormonskih preparatov, lahko vplivajo tudi na nastanek hormonsko odvisnih rakov.

Zaradi dokazane povezave med hormonskim statusom in hormonsko odvisnimi raki pri ženskah je v Evropskem kodeksu proti raku kot eno od dvanajstih priporočil navedeno, naj ženske čim dalj dojijo in se izogibajo hormonskim nadomestnim zdravilom (HNZ) (2).

Dojenje in rak

Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je ženska dojila, tudi če je dojila samo enkrat, za razliko od pojma izključno dojenje, ki pomeni, da otrok prejema samo materino mleko, brez dodatkov druge hrane. Podatki WHO za Evropo kažejo, da se delež žensk, ki so izključno dojile v prvih šestih mesecih, po državah precej razlikuje in variira od manj kot 1 % do 22 % (3). Delež dojenja je višji v deželah z daljšim dopustom za nego in varstvo otroka, vpliv pa imajo tudi družbeni in kulturni dejavniki. Po podatkih raziskave HRAST, ki jo je opravil Nacionalni inštitut za javno zdravje leta 2009, v Sloveniji po šestih mesecih izključno doji samo 0,6 % žensk (4).

Dojenje in rak dojk

Mehanizmi, kako naj bi dojenje delovalo zaščitno za nastanek raka dojk, ki jih navajajo, so raznovrstni. Med najverjetnejšimi je hipoteza, da so razlog hormonske spremembe med dojenjem, ki privedejo do znižanja ravni estrogenov v serumu (5). Drug možen mehanizem je znižanje ravni estrogenov v samem tkivu dojke. Ugotovili so, da je raven estrogenov v tkivu dojke, ne glede na raven estrogenov v serumu, nižja pri ženskah, ki so dojile, v primerjavi z ženskami, ki so rodile in niso dojile, oz. v primerjavi z ženskami, ki sploh niso rodile (6). Dokazano je, da je zmanjšano število ovulacij povezano z manjšo ogroženostjo za nastanek raka dojk (7), zato je verjetno eden od vplivov dojenja tudi ta, da se menstrualni cikel pri ženskah, ki dojijo, vzpostavi kasneje (8). Morda bi bil lahko razlog nižji pH v dojki med dojenjem. Nekatere raziskave so pokazale, da epitelne celice v alkalnem okolju kažejo predneoplastične spremembe, kot so hiperplazija, atipije in večja mitotična aktivnost (9). Kot možen mehanizem navajajo fizične spremembe celic mlečnih izvodil med dojenjem, ki naj bi bile manj občutljive za maligno transformacijo (10). Ob koncu dojenja prihaja do luščenja celic epitela, ki imajo morda že okvarjeno DNK. Ker se te celice izločijo, bi lahko bil tudi to eden od načinov, kako dojenje zmanjša ogroženost za nastanek raka dojk (11.)

Podatki posameznih raziskav, ki so preučevale vpliv dojenja na ogroženost za nastanek raka dojk, so med seboj težje primerljivi zaradi nejasnih definicij dojenja, rezultati pa včasih nasprotujoči.

Pregled raziskav, ki so preučevale vpliv dojenja na ogroženost za nastanek raka dojk v obdobju 1966 do 1998, je pokazal, da je 14 raziskav potrdilo zaščitni učinek dojenja, 8 raziskav pa ne. 7 raziskav je pokazalo, da se zaščitni učinek veča z dolžino dojenja. Avtorji so na podlagi pregledanih rezultatov zaključili, da je vpliv dojenja, tudi če se nakazuje, relativno majhen in da je večji pri daljšem dojenju in pri premenopavznih ženskah (12).

Raziskava mednarodne skupine Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer je zajela podatke 47 epidemioloških raziskav v 30 državah s 50.302 bolnicami z rakom dojk in kontrolno skupino 96.973 žensk (13). Ugotov-

vili so, da se relativna ogroženost za nastanek raka dojk za vsakih 12 mesecev dojenja zmanjša za 4,3 % ne glede na starost ob prvem porodu, število porodov, raso, menopavzno stanje ali druge osebne značilnosti ženske.

Nekaj let kasneje objavljen pregled 31 raziskav med leti 1999 in 2007 je pokazal, da je samo 11 raziskav potrdilo značilno zaščitni učinek dojenja. 13 raziskav je pokazalo, da je učinek večji, če je trajanje dojenja daljše, zato so avtorji zaključili, da ni mogoče nedvoumno sklepati o vplivu in o pomembnosti vpliva dojenja na ogroženost za nastanek raka dojk (14).

Rezultati letos objavljene meta analize, ki je zajela novejše raziskave v obdobju od 2008 do 2014 kažejo, da dojenje deluje zaščitno. V analizi 27 raziskav s 13.907 bolnicami z rakom dojk so ugotovili, da je relativna ogroženost za rak dojk 0,613 (95-odstotni interval zaupanja 0,442-0,850) in da je zaščitni učinek večji, če je dojenje daljše (15).

Dojenje in rak maternične sluznice

Znano je, da je ogroženost za raka maternične sluznice večja pri ženskah, ki imajo višjo raven estrogenov v serumu oz. relativno višjo raven v korelaciji z gestageni (16, 17). Ker je raven gestagenov v primerjavi z estrogeni med dojenjem visoka, bi bil lahko to razlog, zakaj dojenje niža ogroženost za raka maternične sluznice.

V metaanalizi, objavljeni letos, so avtorji pregledali rezultate 14 raziskav, v katerih je bilo zajetih 5.158 bolnic z rakom maternične sluznice (18). Rezultati so pokazali, da dojenje statistično značilno zniža ogroženost za nastanek raka maternične sluznice, skupna relativna ogroženost je bila 0,77 (95-odstotni interval zaupanja 0,62-0,69). Zaščitni učinek dojenja se veča z dolžino trajanja dojenja, ogroženost za raka maternične sluznice se zmanjša za 2 % za vsak mesec dojenja. Podobni so zaključki metaanalize, ki je zajela raziskave, objavljene do februarja 2015. Ugotovili so, da se ogroženost za nastanek raka maternične sluznice zmanjša za 7 % za vsakih šest mesecev dojenja (16).

Dojenje in rak jajčnikov

O nastanku raka jajčnika obstaja več hipotez. Najpogosteje omenjani sta hipoteza o nenehnih ovulacijah, ki povzročajo stalno ponavljajoče se nastajanje stromalnih epitelijskih celic in inkluzijskih cist (20), in gonadotropinska hipoteza stimulacije epitelnih celic na površini jajčnika ali znotraj inkluzijskih cist (21). Verjetno pa so v mehanizmu nastanka raka jajčnika vpleteni tudi drugi hormoni, predvsem estrogeni, pa tudi androgeni in progesteron (22). Zaščitni učinek dojenja je lahko povezan z obema hipotezama, saj med dojenjem pride do inhibicije sproščanja gonadotropinov in do manjšega števila ovulacij (23).

Čeprav so podatki posameznih raziskav protislovnji, pa so tri večje, v zadnjih letih objavljene metaanalize potrdile zaščitni učinek dojenja za nastanek raka jajčnikov. Relativna ogroženost je bila 0,76 (95-odstotni interval zaupanja

0,69-0,83), 0,66 (95-odstotni interval zaupanja 0,57-0,76) in 0,76 (95-odstotni interval zaupanja 0,69-0,83) (24-26). Vsi tudi ugotavljajo, da je zaščitni učinek dojenja večji pri tistih, ki so dojele dalj časa.

Vpliv dojenja na rake v otroštvu

Dojenje naj bi imelo tudi zaščitni učinek pri nastanku nekaterih, predvsem krvnih rakov v otroštvu. Metaanaliza, ki je zajela raziskave, objavljene v obdobju od 1966 do 2004, kaže, da se ogroženost za nastanek akutne limfoblastne levkemije pri dojenem otroku zmanjša za 9 %, za nastanek Hodgkinovega limfoma za 24 % in za nastanek nevroblastoma za 41 % (27). Pri interpretaciji rezultatov je treba omeniti, da je število otroških rakov majhno in da so podatki o nevroblastomu navedeni samo v eni raziskavi. Ista meta analiza ni potrdila značilne povezave med dojenjem in drugimi raki v otroštvu, kot so akutna ne-limfoblastna levkemija, ne-Hodgkinov limfom, raki CŽS, juvenilni tumorji kosti in drugi solidni tumorji.

Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak

Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak dojk

Klimakterične težave, ki so posledica upadanja ravni spolnih hormonov jajčnika, ima okoli tri četrtine žensk v obdobju perimenopavze. Daleč najbolj učinkovit način lajšanja klimakteričnih težav je hormonsko nadomestno zdravljenje (HMZ) z estrogeni, z ali brez gestagenov.

Mednarodna skupina Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer je leta 1997 objavila rezultate skupne analize 51 epidemioloških raziskav o vplivu HNZ na ogroženost za nastanek raka dojk, v kateri so zajeli 52.705 bolnic z rakom dojk in 180.411 zdravih žensk. Rezultati so pokazali nekoliko večjo relativno ogroženost za nastanek raka dojk - 1,35 (95-odstotni interval zaupanja 1,21-1,49) pri ženkah med jemanjem HNZ in eno do štiri leta po prenehanju. Ogroženost se večja z daljšim jemanjem HNZ, in sicer za 2,3 % za vsako leto uporabe HNZ (28).

Dve veliki raziskavi, ki sta pomembno vplivali na uporabo HNZ v svetu, sta raziskavi Women's Health Initiative (WHI) in Million Women Study (MWS), ki sta pokazali zvečano ogroženost za nastanek raka dojk pri uporabnicah HNZ. V raziskavi WHI je bila relativna ogroženost za nastanek raka dojk pri petletnem jemanju kombinirane HNZ 1,26 (95-odstotni interval zaupanja 1,00-1,59) (29), vendar se je ogroženost po končanem jemanju HNZ hitro znižala (30). Zanimivo je, da so v isti raziskavi po sedmih letih sledenja ugotovili, da je bila pri uporabnicah monoterapije z estrogeni ogroženost za nastanek raka dojk nekoliko nižja kot v kontrolni skupini (relativna ogroženost 0,77 95-odstotni interval zaupanja 0,62-0,95) (31). V raziskavi MWS, kjer je zdravljenje trajalo šest let, je bilo relativno ogroženost za nastanek raka dojk pri uporabnicah

HNZ 1,66 (95-odstotni interval zaupanja 1,58-1,75) (32). O rezultatih raziskav WHI in MWS je bilo mnogo razprav in kritik, v katerih so raziskavama očitali, da kriteriji niso bili dosledni, statistična obdelava pa zavajajoča in da na podlagi rezultatov obeh raziskav ne moremo zaključiti, ali HNZ poveča ogroženost za raka dojk ali ne (33, 34).

V metaanalizi, objavljeni leta 2013, kjer so zajeli podatke 94 raziskav, objavljenih do leta 2011, je izračunana relativna ogroženost za raka dojk pri uporabnicah HNZ 1,23 (95-odstotni interval zaupanja 1,21-1,25). Relativna ogroženost je večja pri uporabi kombinirane HNZ 1,33 (95-odstotni interval zaupanja 1,30-1,36) kot pri uporabnicah monoterapije z estrogeni 1,09 (95-odstotni interval zaupanja 1,06-1,12) (35). Večina raziskav je pokazala, da je ogroženost za nastanek raka dojk večja pri uporabnicah kombinirane HNZ v primerjavi s HNZ samo z estrogeni (36-39). Razlog bi lahko bil ta, da progesteron povzroča porast celičnih delitev v tkivu dojke in vodi v akumulacijo napak v DNK, ki se lahko izrazijo kot rak dojk (40).

Hormonsko nadomestno zdravljenje in drugi raki

Znano je, da monoterapija z estrogeni veča ogroženost za nastanek raka maternične sluznice, zato je pri ženskah, ki imajo maternico, treba uporabljati samo kombinirano HNZ, ki po do sedaj znanih podatkih ne veča tveganja za raka maternične sluznice, navajajo celo, da se ogroženost nekoliko zmanjša (41). Rezultati raziskav o vplivu HNZ na ogroženost za raka jajčnikov so nespornost, vendar pa jasne in pomembne povezave niso pokazali (42).

Zaključek

Dojenje, predvsem izključno dojenje več kot šest mesecev, niža ogroženost za nastanek raka dojk, raka maternične sluznice in raka jajčnika. Malo število porodov in kratek čas dojenja v razvitih državah zagotovo vplivajo na višjo incidenco rakov, predvsem raka dojk v teh državah, vendar je težko pričakovati, da bi se navedeni reproduktivni dejavniki, ki so povezani z družbeno-ekonomskimi in kulturnimi navadami, v razvitem svetu v kratkem bistveno spremenili.

Podatki kažejo, da uporaba HNZ veča ogroženost za nastanek raka dojk, predvsem kombinirani preparati. Rezultati raziskav WHI in MWS so v preteklih letih bistveno vplivali na zmanjšanje uporabe HNZ, vendar je pri predpisovanju in uporabi teh zdravil treba upoštevati tudi kakovost življenja številnih žensk v menopavzi, ki imajo hude in izrazite klimakterične težave. Čeprav se je uporaba HNZ nedvomno zmanjšala po letu 2002, pa dokazi o tem, da je to vplivalo tudi na manjšo incidenco raka dojk, niso jasni (43).

Viri in literatura

1. Herington AC, Chopin LK, Jeffery P et al. Hormone-dependent cancers: new approaches to identification of potential diagnostic and/or therapeutic biomarkers. *AsPac J Med Biol Biotechnol* 2010; 18: 63-6.
2. Schüz J, Espina C, Villain P et al. European Code against Cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.05.009>.
3. World Health Organisation. Global health Observatory data Repository. Nutrition: Exclusive breastfeeding under 6 month. Data by country. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.NUT1730?lang=en>.
4. Dojenje. www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/picture1_6970.
5. Key TJ, Pice MC. The role of estrogen and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-34.
6. Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster V et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implication for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987; 40: 587-91.
7. Cavel-Chapelon F, E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control*. 2002; 13: 831-8.
8. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 1981; 2: 363-4.
9. Murell TG. Epidemiological and biochemical support for a theory on the cause and prevention of breast cancer. *Med Hypotheses* 1991; 36: 389-96.
10. Russo J, Russo JH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 353-64.
11. Soccianti C, Key TJ, Anderson AS et al. European code against cancer 4th edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.12007>.
12. Lipoworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 302-12.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
14. Yang L, Jacobsen KH: A systemic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *J Women Health* 2008; 17: 1635-45.
15. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H. Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Breastfeed Med* 2015; 10: 175-82.
16. Siiteri PK. Steroid hormones and endometrial cancer. *Cancer Res* 1987; 38: 4360-6.
17. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-9.
18. Wang L, Li J, Shi Z. Association between breastfeeding and endometrial cancer

- risk: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015; 7: 5697-711.
19. Ma X, Zhao LG, Sun JW et al. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev [journal on the Internet]* 2015 Aug 7 [cited 2015 Oct 5] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258808>.
 20. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
 21. Stadel BV. Letter: The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 722-4.
 22. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 23: 1774-81.
 23. McNelly AS. Lactation control of reproduction. *Reprod Fertil Dev* 2001; 13: 583-90.
 24. Luan NN, Wu Qj, Gong TT, Vogtmann E, Wang Yl, Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1020-31.
 25. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens health* 2014; 59: 428-37.
 26. Li DP, Du C, Zhang ZM et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systemic review and meta-analyses of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4829-37.
 27. Martin RM, Gunell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systemic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2005; 117: 1020-31.
 28. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 766-75.
 29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
 30. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2009; 360: 573-87.
 31. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugate equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-68.
 32. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
 33. Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO et al. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles three studies 2. The Women's Health Initiative: estrogen plus progesterone. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 165-72.
 34. Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC et al. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles three studies 4. The

Million Women Study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 102-9.

35. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lertsitthichai P et al. Risk factors of breast cancer: A systemic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25: 368-87.
36. Li CI; Malone KE, Porter PL et al. Relationship between duration and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-63.
37. Schaier C, Lubin J, Troisi R et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
38. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestin and given continuously increase breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97: 1387-92.
39. Stahlberg C, Pederson AT, Lynge E et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109: 721-7.
40. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 814-23.
41. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 83-9.
42. Hormone replacement therapy and cancer. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 453-65.
43. Shapiro S., Farmer ED, Stevenson JC, Burger HG, Mueck AO, Gompel A. Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. *BMJ* 2013; 39: 80-8.

OKUŽBAM PRIPISLJIVI RAKI IN PREPREČEVANJE S CEPLJENJEM

Urška Ivanuš¹, Veronika Učakar²

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Nacionalni inštitut za javno zdravje

Povzetek

Spoznanje, da je skoraj ena petina vseh rakov na svetu posledica okužbe, je porušilo tradicionalno dogmo, da je rak konična nenalezljiva bolezen. To spoznanje je pomembno, saj omogoča nove pristope tako na področju preprečevanja kot zdravljenja rakov. Enajsti nasvet prenovljenega Evropskega kodeksa proti raku priporoča cepljenja proti rakom. Okoli 50 % jetroceličnega raka v Evropi je posledica kronične okužbe s HBV ali HCV, večino bi ga z dobro precepljenostjo proti okužbi s HBV lahko preprečili. Cepivo proti HBV je v Sloveniji vključeno v nacionalni program cepljenja otrok od leta 1998, cepljenje je obvezno tudi za druge skupine, ki imajo večje tveganje za okužbo ali težji potek bolezni. 4-valentno cepivo proti HPV je v Sloveniji vključeno v nacionalni program od leta 2009. Brezplačno se lahko cepijo deklice v 6. razredu osnovne šole ter zamudnice. Pričakujemo, da bodo cepljene deklice imele za okoli 50 % manj predrakavih sprememb visoke stopnje in za okoli 70 % manj raka materničnega vratu. Če bo Slovenija v prihodnosti uvedla 9-valentno cepivo, se bo to tveganje še dodatno zmanjšalo. Rak materničnega vratu je v Sloveniji redek, predvsem zaradi učinkovitega delovanja presejalnega programa ZORA. Verjetno je, da bodo cepljeni imeli tudi manjše tveganje za druge s HPV-povezane rake.

Uvod

Spoznanje, da je skoraj ena petina vseh rakov na svetu posledica okužbe (okužbam pripisljivi raki) in da zato te rake po najširši definiciji lahko štejemo med nalezljive bolezni, je porušilo tradicionalno dogmo, da je rak konična nenalezljiva bolezen. To spoznanje je pomembno, saj omogoča nove pristope tako na področju preprečevanja kot zdravljenja rakov.

Okužbe in rak

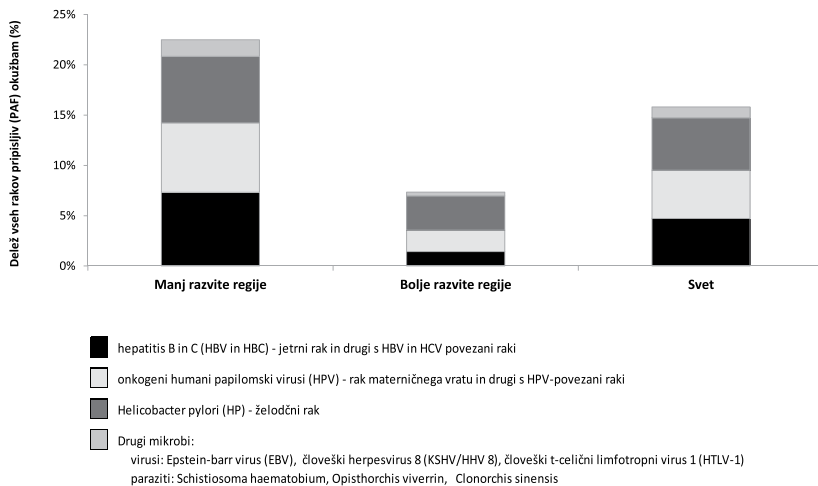
Okužbe z virusom hepatitisa B in C (HBV, HCV), bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) in onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) so odgovorne za okoli 95 % vseh okužbam pripisljivih rakov (slika 1) (1). Delež posameznega raka, kjer je vzročni dejavnik okužba (okužbam pripisljiv delež raka ali PAF, angl. population attributable fraction), je pri različnih vrstah raka različen. Okužbam s HCV ali HBV lahko pripišemo 77 % jetrnoceličnega raka (v razvitih regijah manj, okoli 50 %), okužbam s HP okoli 75 % želodčnega raka (brez raka kardije) in okužbam s HPV skoraj 100 % raka materničnega vratu (RMV). Okužbe s HPV povzročajo tudi okoli 45–90 % drugih rakov anogenitalnega področja pri obeh spolih (vulva, vagina, penis, anus) in okoli 26 % rakov orofarinksa, vključno s tonzilami in bazo jezika (tabela 1). RMV v svetovnem merilu predstavlja 87 % vseh z okužbami povezanih rakov. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC - International Agency for Reseach on Cancer) poleg navedenih mikrobov v prvo skupino karcinogenih dejavnikov (dokazano rakotvorni za človeka) prišteva tudi nekatere druge mikrobove, ki pa povzročajo manjši delež okužbam pripisljivih rakov (slika 1). Človeški virus imunske pomanjkljivosti (HIV) ne povzroča raka neposredno, temveč imajo ljudje, okuženi s HIV, večje tveganje nekaterih vrst raka, ker je njihov imunski sistem zaradi okužbe oslavljen.

Število okužbam pripisljivih rakov je v svetovnem merilu približno enako pri ženskah in moških, vendar ženske in moški zbolevajo za različnimi vrstami teh rakov: ženske najpogosteje za RMV (50 % vseh okužbam pripisljivih rakov pri ženskah), moški pa za želodčnim in jetrnoceličnim rakom (80 % teh rakov pri moških) (1). Okužbam pripisljivi raki se pogosteje kot vsi raki pojavljajo pri mlajših. Kar 30 % vseh okužbam pripisljivih rakov je odkritih pri mlajših od 50 let, medtem ko je ta delež v Sloveniji za vse rake skupaj okoli 10 % (1,2).

Kar 80 % teh rakov se pojavlja v manj razvitih predelih sveta, kjer je je delež okužbam pripisljivih rakov okoli 23 % (slika 1) (1). V razvitem svetu je zaradi učinkovitih ukrepov primarne preventive (preprečevanje okužb s higien-skim režimom in cepljenjem) in sekundarne preventive (zgodnje odkrivanje in zdravljenje okužb in predrakavih sprememb) delež okužbam pripisljivih rakov pomembno manjši, ti raki predstavljajo le okoli 7,5 % vseh rakov. Najmanjši delež okužbam pripisljivih rakov imata Avstralija in Nova Zelandija (3,3 %), največji pa podsaharska Afrika (32,7 %).

Večino okužbam pripisljivih rakov bi lahko preprečili s tem, da bi preprečili ali zdravili okužbe s HBV in HCV, HPV in HP (slika 1) (1). Pomanjkanje teh ukrepov v manj razvitih regijah se odseva v večjem bremenu raka v teh regijah. V skladu z Omanovo teorijo o epidemiološki tranziciji so strokovnjaki iz IARC in Ameriškega združenje za raka (American Cancer Society) v posebni projekciji ugotovili, da izvajanje preventivnih ukrepov za zmanjšanje bremena okužbam pripisljivih rakov (kot so izboljšanje higienskega režima, cepljenje in prese-

Slika 1: Okužbam pripisljiv delež rakov v svetu, glede na razvitost regij in vrsto okužbe. Povzeto po de Martel 2013 (1).



janje) vodi do epidemiološke tranzicije, v kateri se v regiji zmanjšuje breme rakov, povzročenih z okužbami, in povečuje breme rakov, povzročenih z nealezljivimi dejavniki, predvsem reproduktivnimi, prehranskimi in hormonskimi (3). Tako se je v razvitih regijah hkrati z zmanjšanjem incidence RMV in želodčnega raka povečala incidenca raka dojk, prostate in debelega črevesa ter danke. V najmanj razvitih regijah je incidenca RMV večja kot incidenca raka dojk (na drugem mestu po pogostosti) in jetrnega raka (na tretjem mestu) skupaj. Tako v razvitih kot manj razvitih regijah je pogost tudi pljučni rak, predvsem zaradi kajenja. Epidemiološka tranzicija raka je povezana z družbeno in ekonomsko tranzicijo družbe, zato ta teorija dobro pojasnjuje razliko v deležu pripisljivih rakov med bolj in manj razvitimi regijami, hkrati pa napoveduje prihod te tranzicije v tiste manj razvite regije, kjer bodo uspešno uvedli preventivne ukrepe za preprečevanje okužbam pripisljivih rakov. Najbolj razvite države nosijo največje breme raka, kar 40 % vsega raka se pojavlja v teh državah, čeprav imajo le 15 % celotnega prebivalstva. Projekcije kažejo, da se bo breme raka na svetovni ravni do leta 2030 skoraj podvojilo, predvsem na račun povečanja bremena raka v manj razvitih državah, ko se bodo le te družbeno in ekonomsko razvijale ter s tem povzročile epidemiološko tranzicijo raka. V razvitih državah je pomemben dejavnik za večanje bremena raka staranje prebivalstva. Zato je pomembno, da je izvedba preventivnih ukrepov v vseh delih sveta načrtovana tako, da zajema vse pomembne ukrepe, ki dokazano zmanjšujejo breme raka, pripisljivega bodisi okužbam bodisi drugim, nealezljivim nevarnostnim dejavnikom.

Tabela 1: Ocena števila in deleža (%) okužbam pripisljivih rakov v Sloveniji. Upoštevani so samo raki, povezani s štirimi najpogostejšimi povzročitelji teh rakov: humani papilomski virusi (HPV), hepatitis B in C (HBV in HCV) ter *Helicobacter pylori* (HP). Vir podatkov o bremenu raka je Register raka RS. Delež posameznega raka, kjer je vzročni dejavnik okužba (PAF), je povzet po viru Martel in sod. 2012 (1), za raka orofarinksa pa po viru Strojman in sod., 2014 (4).

Vrsta raka	Mikrob	Povprečna letna incidenca (2007-2011)	PAF %	Letno število rakov pripisljivih okužbi z HPV, HBV, HCV in HP	
				št	%
vsi raki v Sloveniji	/	12.618	/	597	4,7
RMV	HPV	140	100	140	1,1
vulva	HPV	48	43	20	0,2
vagina	HPV	10	70	7	0,1
penis	HPV	12	50	6	0,0
anus	HPV	17	88	15	0,1
orofarinks z bazo jezika in tonzilami	HPV	136	20	27	0,2
jetnocelični rak	HBV in HCV	114	50	57	0,5
ne-Hodgkinovi limfomi	HCV	325	8	26	0,2
želodec brez kardije	HP	398	75	298	2,4

Slovenijo glede na breme posameznih rakov uvrščamo med bolj razvite države, ki so že prešle epidemiološko tranzicijo. Ocena bremena rakov za Slovenijo, ki jih lahko pripišemo štirim najpogostejšim mikrobnim povzročiteljem (HPV, HBV in HCV ter HP), kaže, da so bile te okužbe v obdobju 2005-2011 odgovorne za povprečno okoli 600 novih primerov raka letno, kar predstavlja 4,7 % povprečne letne incidence raka v Sloveniji v tem obdobju (tabela 1). Naša ocena je nekoliko manjša, a še vedno primerljiva povprečni oceni za razvite regije za te štiri povzročitelje, ki znaša 7,0 % (najmanjša ocena je za Avstralijo in Novo Zelandijo, okoli 3,3 %) (slika 1 - brez kategorije »drugi mikrobi«). Ocena kaže, da je pri nas med okužbam pripisljivimi raki največ raka povezanega z okužbami s HP (želodčni rak brez kardije predstavlja polovico vseh rakov, povzročenih s temi okužbami) ter z okužbami s HPV (RMV in drugi anogenitalni raki ter rak orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami, ki skupaj predstavljajo dobro tretjino vseh rakov, povezanih s temi okužbami). V primerjavi s povprečjem za razvite regije je pri nas delež rakov (povzročen s štirimi najpogostejšimi povzročitelji) pri vseh povzročiteljih manjši. Manjši de-

lež RMV med okužbam pripisljivimi raki lahko najverjetneje pojasnimo z dobrim delovanjem in učinkom presejalnega programa ZORA, saj se incidenca tega raka po uvedbi programa ZORA zmanjšuje.

Mehanizmi, s katerimi mikrobi povzročajo rakave mutacije, so različni. Veliko študij s področja onkogenih virusov kaže, da sta z nastankom raka povezana dva ključna dogodka: vztrajanje okužbe (dolgotrajna okužba) in transformacija celice. Študije na onkogenih HPV so pokazale, da je dolgotrajna okužba povezana z bolj pogostimi poškodbami DNK, ki lahko inaktivirajo gene, ki zavirajo rast tumorja, ali aktivirajo celične onkogene, kar vodi v neoplastično transformacijo okuženih celic (6).

Cepiva in rak

Cepljenje je učinkovit in varen ukrep za zmanjševanje incidence okužbam pripisljivih rakov. Zelo učinkovita cepiva proti okužbi s HBV so na voljo že več desetletij in v večini evropskih držav je cepljenje proti HBV vključeno v nacionalne programe cepljenja. V zadnjih desetih letih so na voljo tudi cepiva proti okužbi s HPV, tudi to cepljenje je v številnih evropskih državah vključeno v nacionalne programe cepljenja (7).

Cepiva so zdravila, ki spodbujajo naravno sposobnost imunskega sistema, da zaščiti telo pred mikrobi, ki lahko povzročijo nalezljivo bolezen. Tradicionalna cepiva običajno vsebujejo neškodljive različice mikrobov, gre za oslABLJENE ali inaktivirane (mrtve) mikrobe, lahko pa le za delce mikrobov. Ti ne povzročajo bolezni, sposobni pa so spodbuditi odziv imunskega sistema. Novejša cepiva (tudi cepiva proti HBV in HPV) pogosto ne vsebujejo več živih delcev in ne morejo povzročiti bolezni. Ko cepljena oseba pride v stik s povzročiteljem nalezljive bolezni, ga imunski sistem hitro prepozna (aktivirajo se spominske celice imunskega sistema) in takoj proizvede protitelesa, ki so potrebna za obrambo. Tako smo proti določeni nalezljivi bolezni zaščiteni in ne zbolimo (7).

Vloga imunskega sistema pri obrambi proti boleznim, ki jih povzročajo mikrobi, je že dolgo poznana. Poleg tega pa so raziskave pokazale, da lahko imunski sistem varuje telo tudi pred nevarnostmi, ki jih povzročijo nekatere poškodovane, bolne ali nenormalne celice, vključno z rakavimi celicami (8). V skladu s temi spoznanji poznamo danes dve vrsti cepiv za raka. Preventivna ali profilaktična cepiva so namenjena preprečevanju nastanka raka pri zdravih in neokuženih ljudeh. Trenutno so po svetu in v Evropi registrirana za splošno uporabo samo profilaktična cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV. Obstajajo tudi terapevtska cepiva, ki so namenjena za zdravljenje že obstoječega raka s krepitvijo naravne obrambe telesa (imunskega sistema). Terapevtska cepiva so namenjena zdravljenju in ne preprečevanju raka, zato jih v tem prispevku ne bomo podrobneje predstavili (8).

Jetrnocelični rak in cepljenje proti okužbi z virusom hepatitisa B

HBV je prisoten po vsem svetu in predstavlja velik javnozdravstveni problem. Nahaja se v krvi, slini, spermi, vaginalnem izločku, urinu in mleku doječe matere. Do okužbe pride s spolnimi stiki, s krvjo in krvnimi pripravki (pomembno ugotavljanje okužbe pri krvodajalcih), z okuženimi iglami in medicinskimi instrumenti ter z matere na otroka med nosečnostjo in ob porodu. Okužba s HBV poteka večinoma brez kliničnih znakov, le pri 25-30 % okuženih se pojavi značilna klinična slika akutnega hepatitisa. Prebolela bolezen zagotavlja trajno imunost. Pri nekaterih osebah se lahko razvije kronična okužba s HBV, ki ostane v telesu več let ali desetletij, in sicer pri približno 1-10 % odraslih oseb, 20-50 % otrok in kar pri 90 % pred ali med porodom okuženih novorojenčkov. Mednarodna stroka ocenjuje, da okoli 15-25 % oseb s kronično okužbo umre prezgodaj zaradi jetrne ciroze ali jetrnega raka. HBV je endemičen v številnih državah po svetu. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je bilo po svetu s HBV okuženih več kot 2 milijardi ljudi, od tega naj bi jih imelo 240 milijonov kronično okužbo. Vsako leto približno 600.000 ljudi umre za posledicami te okužbe (9). Med letoma 2006 in 2013 so v Evropi poročali o več kot 137.000 novih primerih okužbe s HBV. Verjetno je, da je dejansko breme te okužbe podcenjeno, saj okužba pogosto poteka brez simptomov, zato številni primeri niso diagnosticirani. Zaradi učinkovitega cepljenja se je v tem obdobju v Evropi prepolovila prijavna stopnja primerov akutnega hepatitisa B (iz 1,3/100.000 prebivalcev v letu 2006 na 0,7/100.000 prebivalcev v letu 2013) (8). Podatki za Slovenijo so primerljivi z evropskimi, letna prijavna stopnja akutnega hepatitisa B se je v obdobju 2006–2013 gibala med 0,3 in 1,3/100.000 prebivalcev. Novi primeri okužb se v Sloveniji pojavljajo pretežno pri starejših in ne v predšolskem obdobju (10).

Okrog 50 % vseh primerov jetrnoceličnega raka po svetu je posledica kronične okužbe s HBV (9). Pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek tega raka je tudi alkohol, poznamo pa tudi številne druge, po pogostosti manj pomembne nevarnostne dejavnike (11). Jetrnega raka je največ v manj razvitih državah sveta, kjer odkrijejo 83 % vseh novih primerov bolezni, največ v V in JV Aziji. Pri moških je v svetovnem merilu peti najpogostejši rak, pri ženskah pa deveti. Je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. V Sloveniji spada jetrni rak med redkejše rakave bolezni, v zadnjih desetih letih je bil po pogostnosti na 18. mestu (12). Jetrnocelični rak predstavlja dve tretjini vseh jetrnih rakov in se pojavlja po 50. letu, več ga je pri moških. V povprečju letno na novo zbolijo okoli 114 oseb (tabela 1). Kar 40 % bolnikov ob diagnozi nima simptomov ali znakov bolezni, če pa so klinični znaki prisotni, so pogosto neznačilni (zvišana telesna temperatura predvsem v popoldanskem času, utrujenost, neznačilne bolečine v zgornjem delu trebuha, hujšanje in izguba teka) (11). Groba in

starostno standardizirana (SS) incidenčna stopnja se v zadnjih desetih letih večata pri obeh spolih; pri moških se groba stopnja veča za 5,5 % povprečno letno in SS za 3,1 %; pri ženskah pa groba stopnja za 8,3 % in SS za 5,5 % povprečno letno (12). Približno polovica primerov jetrnoceličnih rakov je odkritih v omejenem stadiju. Preživetje bolnikov je majhno: petletno relativno preživetje moških, zbolelih v obdobju 2001–2005, je bilo 5,6-%, zbolelih v obdobju 2006–2010 pa 8,6-%; pri ženskah je bilo podobno, 6,0-% in 8,0-%.

Cepivo proti HBV je varno in učinkovito, poznamo ga že od leta 1982. Narejeno je s tehnologijo rekombinantne DNA in ne vsebuje živih delcev. Serokonverzija (odstotek cepljenih, ki po cepljenju pridobijo protitelesa) je pri zdravih odraslih med 80 in 100 %, medtem ko je pri otrocih po popolnem cepljenju (po prejemu treh odmerkov) med 95 in 100 %. Po več desetletjih uporabe cepiva je dokazano, da je zaščita po cepljenju zelo dobra in dolgotrajna. Zaščita pred boleznijo ali kronično okužbo traja zaradi zelo dobrega spominskega odgovora še dolgo po tem, ko protitelesa v serumu z uveljavljenimi laboratorijskimi preiskavami niso več zaznavna. Cepiva proti hepatitisu B so zelo varna, večina neželenih učinkov je blagih in kratkotrajnih (npr. bolečina na mestu cepljenja, blaga vročina). Resni neželeni učinki se pojavijo zelo redko (od 1/1000 do 1/1 milijon cepljenj), bistveno redkeje kot težki zapleti bolezni, proti kateri cepimo (13).

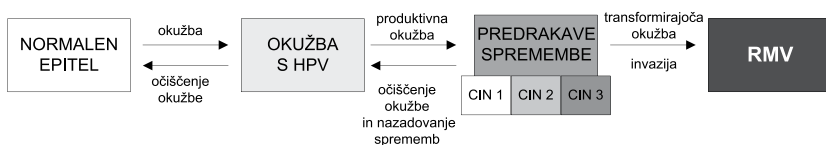
Svetovna zdravstvena organizacija je leta 1992 državam članicam priporočila, naj najpozneje do leta 1997 vključijo cepljenje proti HBV v nacionalni program cepljenja (13). Leta 1998 je bilo obvezno cepljenje proti HBV uvedeno v Sloveniji. Otroci prejmejo tri odmerke cepiva proti HBV. Prva dva odmerka dobijo pred vstopom v šolo, tretji odmerek pa ob sistematskem pregledu v 1. razredu (14). Precepljenost s tremi odmerki cepiva je od šolskega leta 2010/11 naprej okrog 90-% (15). Poleg vstopnikov v osnovno šolo je cepljenje proti HBV obvezno tudi za novorojenčke HBsAg-pozitivnih mater, dijake in študente, ki so pri praktičnem pouku izpostavljeni možnosti okužbe z virusom hepatitisa B, zdravstvene in druge delavce, ki so pri opravljanju svojega dela izpostavljeni možnosti okužbe z HBV, za osebe, ki nimajo niti antigena niti zaščitnih protiteles in živijo v tesnem stiku z osebami, ki so nosilci antigena HBV, za bolnike na hemodializnih oddelkih in bolnike s kronično ledvično odpovedjo v predializnem obdobju, varovance zavodov za duševno in telesno prizadete, uživalce drog z injiciranjem, hemofilike, bolnike s kroničnim jetrnim obolenjem, bolnike s HIV/aids, bolnike s spolno prenesenimi boleznimi ter osebe, ki so bile izpostavljene okužbi s HBV, in sicer preko kože ali sluznice (14).

S HPV-povezani raki in cepljenje proti okužbi s HPV

Okužbe s HPV so najpogostejše spolno prenosljive okužbe in večina spolno aktivnih oseb se tekom svojega življenja okuži s HPV. HPV najdemo na koži ali sluznicah in običajno ne povzročajo nobenih težav. Okužba s HPV se prenaša s tesnim stikom kože ali sluznice. Genitalna okužba s HPV je pri necepljenih, spolno aktivnih ženskah in moških zelo pogosta, vsaj enkrat v življenju se okuži večina spolno aktivnih oseb (16). Poznamo okoli 200 različnih genotipov HPV, od tega jih je 12 uvrščenih v prvo skupino na seznamu rakotvornih snovi IARC (dejavnik je rakotvoren za človeka): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 in 59 (5, 17). Genotipa 6 in 11, ki povzročata vsaj 90 % genitalnih bradavic, nista umeščena med rakotvorne dejavnike. Predrakave spremembe visoke stopnje CIN 2+ in RMV najpogosteje povzročata genotipa 16 in 18 (skupaj vsaj 50 % CIN 2+ in vsaj 70 % RMV). Prevalenca okužb s HPV se med evropskimi državami razlikuje (od 2,2 % v Španiji do 22,8 % na Danskem) (18). V slovenski presečni raziskavi iz leta 2010, v katero je bilo vključenih okoli 4.500 žensk, je prevalenca okužb materničnega vratu z onkogenimi genotipi HPV znašala 12,2 %, največja je bila med ženskami, stariimi 20-24 let (25,0 %) (19).

Okužba z onkogenimi HPV povzroča različne vrste rakov, med katerimi je tako v svetovnem merilu kot v Sloveniji (tabela 1) najpogostejši RMV (20). RMV je četrti najpogostejši rak med ženskami po svetu, z več kot 500.000 novimi primeri letno. V Evropski zvezi za rakom na materničnem vratu letno zbolijo okoli 34.000 žensk, 13.000 jih umre (21). V Sloveniji se je število primerov raka materničnega vratu v desetih letih delovanja Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA zmanjšalo skoraj za polovico, z 211 novih primerov leta 2003 na 122 novih primerov leta 2013. Prva tako se manjša umrljivost zaradi raka materničnega vratu. V zadnjih desetih letih se umrljivost povprečno zmanjšuje za okoli 2 % na leto. Še vedno pa v Sloveniji zaradi te bolezni umre okoli 40-50 žensk letno (2). Po uvedbi presejalnega programa ZORA se je v Sloveniji pričakovano povečalo odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje CIN 2 in CIN 3. Letno odkrijemo in zdravimo okoli 1.500-2.000 žensk s CIN 2 ali 3. Ker nikjer na svetu še ne znajo ločiti, kateri CIN bodo nazadovali in kateri se bodo z leti razvili v RMV, je povsod po svetu v veljavi doktrina, da se CIN 2 in CIN 3 vedno zdravita. Zdravljenje je operativno, najpogostejša uporabljena metoda je konizacija, bodisi kot ekscizija s široko diatermično zanko, LLETZ (angl. large loop excision of the transformation zone) ali konizacija s skalpelom. Poseg je zelo učinkovit (lezijo praviloma v celoti odstranimo), razmeroma enostaven in se lahko opravi ambulantno, v lokalni anesteziji. Čeprav s tem pri marsikateri ženski preprečimo razvoj RMV, pa rezultati mednarodne metaanalize in tudi slovenski rezultati kažejo, da imajo ženske po konizaciji nekoliko povečano tveganje za prezgodnji porod (22,23). Okužba s HPV povzroča tudi druge anogenitalne predrakave spremembe in rake (vulve, vagine, penisa in anusa) ter tudi rake orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami pri obeh spolih, vendar je delež

teh rakov, pripisljiv okužbi s HPV, manjši kot pri RMV (tabela 1) (5). Možno je, da so s HPV povezani tudi nekateri drugi raki (na primer grla in ustne votline), vendar IARC ocenjuje, da dokazi za to še niso dovolj trdni (20).



Slika 2: Tri stopnje razvoja RMV: akutna okužba s HPV, vztrajanje okužbe ter razvoj predrakavih sprememb in invazija, ki je značilna za RMV. Slika je prilagojena po (26).

Ukrepi za preprečevanje RMV temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja bolezni. Okužba s HPV je nujen, vendar ne zadosten dejavnik za nastanek RMV (24). RMV se razvija postopoma, preko predrakavih sprememb (CIN) do raka. Proces je dolgotrajen, v povprečju traja 10 ali več let. Začne se z okužbo anogenitalnega področja z onkogenimi HPV (okužba s HPV), ki vztraja (dolgotrajna okužba) ter sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu (produktivna okužba), ki postopoma preko predrakavih sprememb nizke stopnje (CIN 1) in nato visoke stopnje (CIN 2, CIN 3) napredujejo v RMV (transformirajoča okužba) (slika 2) (24). Okužbo s HPV testi z visoko analitično občutljivostjo (PCR) potrdijo pri okoli 99 % RMV (25). Več kot 90 % okužb s HPV je prehodnih, klinično nepomembnih, in se očistijo same po sebi v enem do dveh letih. Ko se okužba očisti, praviloma nazaduje tudi CIN, ki ga je okužba povzročila. Nazaduje (odvisno od starosti ženske) okoli 90 % CIN 1, 30–70 % CIN 2 in okoli 20–30 % CIN 3 (16).

Nekaj let po vrhu prevalece HPV se v populaciji pojavi vrh incidence CIN 3, v Sloveniji pri ženskah okoli 30. leta. Z zamikom 10 in več let pa nato v populaciji pojavi še vrh incidence RMV, v Sloveniji pri ženskah med 40.–50. letom (27). Tovrsten naravni potek okužbe s HPV in RMV omogoča različne načine preprečevanja in zgodnjega odkrivanja RMV, ki so komplementarni. To so predvsem zdrav življenjski slog, vključno z zdravim spolnostjo, cepljenje proti okužbi s HPV in zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih in začetnih rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranih populacijskih presejalnih programov, kot je slovenski državni program ZORA.

Razvoj cepiv, ki preprečujejo okužbe z najpogostejšimi genotipi HPV, se je začel pred več kot dvajsetimi leti (28). Cepiva proti HPV proizvajajo s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA, ti ne vsebujejo virusne DNA, zato ne morejo povzročiti okužbe in niso onkogeni (29, 30). 2-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV-16 in HPV-18. 4-valentno cepivo vse-

buje virusom podobne delce genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18 (29). Pred nekaj meseci je Evropska agencija za zdravila podelila dovoljenje za uporabo tudi 9-valentnemu cepivu, ki vsebuje virusom podobne delce enakih genotipov kot štirivalentno cepivo in še petih dodatnih genotipov HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 in HPV-58 (30).

Učinkovitost cepiv je bila potrjena v številnih dobro načrtovanih raziskavah. V teh raziskavah se je pokazalo, da so cepiva zelo učinkovita pri ženskah, ki še niso bile okužene z genotipi, vsebovanimi v cepivu. 2- in 4-valentno cepivo nudita zaščito pred okužbami z visoko rizičnima genotipoma HPV-16 in HPV-18, ki povzročita vsaj 70 % vsega raka materničnega vratu po svetu, 9-valentno pa pred okužbami s sedmimi visoko rizičnimi genotipi HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 in HPV-58, ki skupaj povzročijo okrog 90 % RMV (31, 32). 4- in 9-valentno cepivo nudita zaščito tudi pred genotipoma HPV-6 in HPV-11, ki povzročita do 90 % anogenitalnih bradavic. Pomembna je tudi zaščita pred predrakavimi spremembami materničnega vratu, saj je njihovo zdravljenje povezano s povečanim tveganjem za prezgodnji porod (22, 23). 2- in 4-valentno cepivo zaščiti proti genotipoma, ki povzročata okoli 50 % CIN visoke stopnje (CIN 2 in CIN 3), medtem ko 9-valentno zaščiti pred genotipi, ki skupaj povzročajo vsaj 70 % CIN 2 in vsaj 85 % CIN 3 in adenokarcinoma in situ (AIS) (31).

Vsa tri cepiva so profilaktična in ne zdravijo že obstoječih okužb s HPV in njihovih zapletov (29, 30). Do sedaj opravljene raziskave so pokazale, da zaščita s cepljenjem proti okužbi s HPV traja vsaj deset let, pričakuje pa se, da bo zaščita dolgotrajna, saj so ugotovili dober odziv spominskih celic imunskega sistema ob ponovni izpostavitvi angitenu, vsebovanem v cepivu. Poživitveni odmerki za enkrat niso predvideni (29).

Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav ter podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Kot po drugih cepivih se tudi po cepljenju proti HPV lahko pojavijo neželeni učinki, ki pa so največkrat blagi in prehodni. V eni od študij se je pokazalo zvečano tveganje za omedlevico (sinkopo) po cepljenju proti HPV, nobena pa za enkrat ni pokazala varnostnih zadržkov za cepljenje (29, 33, 34).

Prostovoljno in brezplačno cepljenje deklic šestih razredov osnovne šole s 4-valentnim cepivom proti HPV je v Sloveniji vključeno v rutinski program cepljenja od jeseni leta 2009. Zamudnice se lahko cepijo brezplačno (tiste, ki v 6. razredu od šolskega leta 2009/10 niso bile cepljene). Precepljenost (s tremi odmerki cepiva) je znašala 48,7 % v šolskem letu 2009/10, 55,2 % v šolskem letu 2010/11, 54,9 % v šolskem letu 2011/12, 48,9 % v šolskem letu 2012/13 in 45,5 % v šolskem letu 2013/14, z velikimi razlikami med posameznimi zdravstvenimi regijami (15). V petih letih izvajanja tega programa se v Sloveniji cepi manj kot polovica deklic, ki jim je to cepljenje ponujeno v času šolanja. Programi cepljenja proti okužbam s HPV po svetu, kjer imajo visoko

precepljenost, se že kažejo kot uspešni tudi na ravni populacije. Iz različnih držav po svetu, ki so uvedle cepljenje, tako poročajo o zniževanju prevalece okužb materničnega vratu z genotipi HPV, vsebovanimi v cepivu, pojavnosti predrakavih sprememb materničnega vratu (oboje pri mladih ženskah) in zmanjševanju anogenitalnih bradavic pri mladih ženskah in moških (35-38).

Zaključek

Trenutno so po svetu in v Evropi registrirana za splošno uporabo samo profilaktična cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV. Programi cepljenja s temi cepivi že vrsto let potekajo v številnih državah po svetu. Cepiva za preprečevanje okužb s HPV in HBV so se do sedaj izkazala za zelo učinkovita in varna. Precepljenost proti okužbi s HBV je med šolskimi otroci v Sloveniji okrog 90 %. Precepljenost proti okužbi s HPV pa še vedno ni zadovoljiva, saj znaša manj kot 50 %. Zato je nujna promocija obeh cepljenj, ki varujeta tudi pred rakom, in je smiselno vlagati napore v ozaveščanje in izobraževanje vseh javnosti na tem področju, saj bomo le tako še dodatno zmanjšali zboleznost za raki in predrakavimi boleznimi, ki jih s celjenjem lahko preprečimo. S tem bomo zmanjšali tudi neželjene stranske učinke po zdravljenju in umrljivost zaradi rakov pripisljivih okužbam s HPV in HBV.

Implementacija ukrepov za preprečevanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in rakov mora biti vedno široko zastavljena. Ukrepi za zmanjševanje okužbam pripisljivih rakov bodo sicer najbolj učinkoviti v manj razvitih državah, ker je tam breme teh rakov največje. Pri tem pa zaradi pričakovane epidemiološke tranzicije v teh državah ne smemo zanemariti ukrepov za preprečevanje škodljivih učinkov drugih nevarnostnih dejavnikov. V državah, kjer je breme okužbam pripisljivih rakov majhno, je treba vzdrževati učinkovite preventivne ukrepe, s katerimi smo uspeli zaveziti te rake, hkrati pa lahko breme teh rakov dodatno zmanjšamo z uvedbo sodobnih cepljenj. Ker pa je v razvitih državah več rakov, povezanih z nenalezljivimi nevarnostnimi dejavniki, bomo v teh državah največ naredili z novimi ukrepi za zmanjševanje vpliva teh dejavnikov.

Literatura

1. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-15.
2. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
3. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790-801.

4. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, Poljak M, Kocjan BJ, Gale N. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983-2009: role of human papillomavirus infection.
5. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100. A review of carcinogen—Part B: biological agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2011.
6. International Agency for Research on Cancer. European Code Against Cancer. Vaccinations and Infections. Dostopno 27.7.2015 na: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/vaccination-recommendation>
7. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva, dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana; Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja RS 2011.
8. Pazdur MP, Jones JL. Vaccines: an innovative approach to treating cancer. J Infus Nurs 2007; 30 :173-8.
9. Hepatitis B. In: Heymann DL ed: control of communicable diseases manual, 20th ed. Washington; American Public Health Association, 257-64.
10. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih boleznij v Sloveniji. Letna poročila 2006-2013. Dostopno 30.7.2015 na: <http://www.nijz.si/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>
11. Štabuc B. XVII. Okužbe in rak jeter. V: Štabuc et al. (ur). Okužbe in rak - seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2009; 40-50.
12. Primic Žakelj M, Jarm K, Žagar T. Epidemiološke značilnosti raka prebavil v Sloveniji v zadnjem desetletju. V: Ivanec et al. (ur.). Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Smernice in problemi zdravljenja malignomov želodca, trebušne slinavke in debelega črevesa ter danke. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC, 2014, str. 1-4.
13. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2009; 40: 405-20.
14. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2015. Uradni list RS, št. 40/15.
15. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v 2012. Dostopno 30.7.2015 na: <http://www.nijz.si/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
16. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
17. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Hošnjak L. Značilnosti okužbe s HPV. In: Ivanuš et al. (ur). 5. izobraževalni dan programa ZORA; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2014. p. 25-33.
18. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. Eur J Cancer 2009; 45: 2632-9.
19. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. Vaccine 2012; 30: 116-20.

20. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23.
21. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN Cancer fact sheet: Cervical cancer 2012. Dostopno 30.7.2015 na: <http://globocan.iarc.fr/old/Fact-Sheets/cancers/cervix-new.asp>
22. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6192.
23. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski podatki. In: Ivanuš et al. (ur). 6. izobraževalni dan programa ZORA; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015.
24. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr;55(4):244-65.
25. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. 1999;189(1):12-9.
26. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(5):368-83.
27. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Klinična uporaba in pomen testa za humani papilomski virus v Državnem presejalnem programu ZORA Medicinski razgledi. 2013;52(supl. 3):123-35.
28. Uršič Vrščaj M, Poljak M, Matičič M et al. Novosti in pregled precepljenosti proti okužbam s humanimi papilomskimi virusi v Sloveniji in v svetu. In: Beović B., Strle F, Tomažič J, eds: Infektološki simpozij 2012. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana; Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD 2012, 100-6.
29. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2014; 43: 456-92.
30. European Medicines Agency. Gardasil 9 – Summary product characteristics. Dostopno 4.8.2015 na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf
31. Jours EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Oct;23(10):1997-2008.
32. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
33. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination – March 2014. dostopno 4.8.2015 na: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf?ua=1
34. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vacci-

nes: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14 :697-712.

35. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 : 958-66.
36. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014; 110: 2804-11.
37. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 915-22.
38. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032.

PROGRAM SVIT - PRESEJANJE ZA RAKA NA DEBELEM ČREVESU IN DANKI

Dominika Novak Mlakar, Tatjana Kofol Bric, Jožica Maučec Zakotnik

Center za upravljanje programov preventive in krepitev zdravja, Nacionalni inštitut za javno zdravje

Izveleček

Po podatkih Registra raka RS se incidenca raka na debelem črevesu in danksi v Sloveniji od leta 1961 povečuje. Največ primerov bolezni je odkritih, ko je ta v napredovali obliki. V obdobju 2005–2009 je bil rak na debelem črevesu odkrit v lokalno omejeni obliki le v 12,3 % in rak danke le v 14,9 %. Posledice se kažejo kot visoka stopnja umrljivosti, slaba kakovost življenja bolnikov in visoki stroški zdravljenja. V skladu s priporočili Evropskega sveta in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danksi je bil v Sloveniji leta 2009 vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danksi – Program Svit. Pozitivni učinki programa so se pokazali že po izvedbi prvega presejalnega kroga.

Uvod

Po podatkih Registra raka RS se incidenca raka na debelem črevesu in danksi (C18-20) v Sloveniji od leta 1961 povečuje (1). Leta 2011 je bil s 1.633 primeri drugi najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj in s 771 primeri smrti drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1).

V obdobju 2005–2009 je bil rak debelega črevesa odkrit v lokalno omejeni obliki le v 12,3 % in rak danke le v 14,9 % (1). Posledice pozno odkrite bolezni, ko je ta že razširjena, se kažejo kot visoka stopnja umrljivosti, slaba kakovost življenja bolnikov in visoki stroški zdravljenja (2). Po podatkih Registra raka je napoved novoodkritih primerov bolezni za leto 2014 1.840, kar raka na debelem črevesu in danksi v Sloveniji uvršča med resne javnozdravstvene probleme (1).

V skladu s priporočili Evropskega sveta (3) in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danksi (4) je bil v Sloveniji leta 2009 vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danksi – Program Svit. Program temelji na organiziranem populacijskem presejanju,

zgodnjem odkrivanju ter obravnavi predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki z uporabo presejalnega testa na prikrito krvavitev v blatu (3,4,5). V drugi polovici leta 2008 je bila izvedena pilotna faza Programa Svit z namenom, da se vsi zastavljeni koraki v algoritmu programa preverijo tudi v praksi (6).

Pred uvedbo organiziranega populacijskega programa je bilo prisotno le priložnostno presejanje, brez enotnih standardov in navodil, ki je bilo prepuščeno ozaveščenosti žensk in moških ter osebnih izbranih zdravnikov.

Utemeljitev presejanja za raka debelega črevesja in danke

V prvi izdaji Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danki (4) so skupine raziskovalcev po sistematičnem pregledu in ovrednotenju obstoječe literature razvrstile dokaze o učinkovitosti glede na zanesljivost študij za posamezno presejalno metodo, obdobjni interval, starost populacije ter primerjavo stroškov in koristi.

Organizirano populacijsko presejanje je presejanje, ki ga sistem zdravstvenega varstva ponuja navidezno zdravim prebivalcem, članom opredeljene populacije oziroma osebam v neki starostni skupini, ki so brez kliničnih znakov bolezni. S preprostimi preiskavami ali testi se poskuša odkriti predstopnje ali začetne stopnje bolezni. Pri vseh, kjer se pokaže sum, da so morda bolni, so potrebne nadaljnje diagnostične preiskave. Merila, ki morajo biti izpolnjena za odločitev o uvedbi organiziranega presejanja, so (7-11):

- bolezen je pomemben javnozdravstveni problem,
- na voljo je ustrezna presejalna preiskava,
- presejalni test mora biti sprejemljiv za prebivalstvo,
- v sistemu zdravstvenega varstva so zagotovljeni diagnostični postopki in načini zgodnjega zdravljenja,
- obstaja predklinično obdobje bolezni,
- poznavanje in razumevanje naravnega poteka bolezni,
- dogovorjene so smernice/doktrina, kdo bo zdravljen,
- skupni stroški presejalnega programa so ekonomsko uravnoteženi s celotnimi izdatki za zdravstvo in
- odkrivanje primerov mora biti stalna aktivnost, in ne enkratno dejanje.

Učinek presejanja je seveda takoj očiten za posameznika, v zdravju populacije pa se pokaže, samo, če je pregledan zadosten delež ciljne populacije. Rak na debelem črevesu in danki izpolnjuje vsa merila, da je uvajanje organiziranega presejanja zanj utemeljeno (7-11).

Dobro organizirano populacijsko presejanje je učinkovitejše kot presejanje simptomatskih bolnikov. Organizirano populacijsko presejanje je ključen element preventive, ki je strokovno utemeljen, ima pozitivno stroškovno učinkovitost (cost effectiveness) in temelji na primerih dobre prakse (3, 12-14).

Med najbolj razširjene pristope k populacijskemu presejanju za raka na debelem črevesu in danki spadata hematest z gvajakom in imunokemična preiskava (9). Laboratorijska preiskava na prikrito krvavitev v blatu med odraslimi, ki so brez kliničnih težav, odkrije tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazivno ali zgodnjo invazivno obliko raka. Vsi, pri katerih laboratorijska preiskava odkrije prisotnost krvi v blatu, potrebujejo nadaljnje diagnostične preiskave za razjasnitev narave krvavitve (12, 15-17).

Tri mednarodne prospektivne randomizirane raziskave, izvedene v Ameriki, Angliji in na Danskem, so potrdile, da je organiziran postopek presejanja s preiskavo blata na prikrito krvavitev s primernim diagnostičnim spremljanjem in zdravljenjem po odkritju polipov ali malignih sprememb zmanjšal umrljivost zaradi raka na debelem črevesu in danki od 15,0 do 33,0 %, odvisno od uporabljene metode presejanja (12, 18-20). Raziskave na Danskem in v Angliji, v katerih so udeleženci programa presejanja spremljali deset let, so pokazale, da je bilo od 9,0 % do 11,0 % več primerov odkrite bolezni v lokalno omejenem stadiju (stadij Dukes A) in za od 6,0 % do 8,0 % manj primerov bolezni v napredovalem stadiju (stadija Dukes C in D) v primerjavi z udeleženci v kontrolni skupini, ki se presejanja niso udeležili (19-22).

V organiziranem programu presejanja za raka na debelem črevesu in danki so v Minnesoti osebam s pozitivnim izvidom preiskave z gvajakom ponudili kolonoskopijo za razjasnitev vzroka krvavitve. Ugotovili so, da je bil po 18 letih spremljanja delež novoodkritih rakov na debelem črevesu in danki v skupini z letnim presejanjem manjši za 17,8 % in v skupini s presejanjem vsaki dve leti manjši za 14,2 % v primerjavi s kontrolno skupino, ki se presejanja ni udeležila (23).

Za presejanje za raka na debelem črevesu in danki države uporabljajo različne metode. Med najbolj razširjenimi presejalnimi testi sta hematest z gvajakom in imunokemična preiskava. Obe preiskavi izpolnjujeta merila za populacijsko presejanje, ki jih je priporočila Svetovna zdravstvena organizacija, ki navaja: »Presejalni test mora biti poceni, hiter, preprost, njegov namen ni postavljanje končne diagnoze, bolniki s pozitivnim testom so napoteni na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje mora biti uspešno« (9).

Imunokemična preiskava (FIT) zazna protitelesa, specifična za človeški hemoglobin. Preiskava omogoča avtomatično odčitavanje rezultata z analizatorjem, kar pomeni obdelavo velikega števila testov naenkrat, ob standardnih pogojih dela in z zagotavljanjem visoke kakovosti. V primerjavi s preiskavo z gvajakom zazna večji delež polipov in karcinomov, čemur je presejanje tudi namenjeno v smislu zgodnjega odkrivanja patologije. Poleg tega je preiskava bolj specifična za prikrito krvavitev v predelu debelega črevesa in danke. Od

udeleženca presejanja preiskava ne zahteva dodatnih predpriprav v smislu diete in ni prepovedi uživanja zdravil. Strokovna javnost se vse bolj nagiba k uporabi imunokemične preiskave za namene presejanja za raka na debelem črevesu in danki, saj ima v primerjavi z gvajakom boljše razmerje med občutljivostjo in specifičnostjo, kar omogoča odkrivanje tistih udeležencev presejanja, ki imajo večjo verjetnost malignih sprememb. Članki navajajo, da se ob uporabi imunokemične preiskave periodično vsako leto oziroma vsaki dve leti zmanjša umrljivost za rakom na debelem črevesu in danki celo do 60,0 %, kar je do dvakrat več kot pri preiskavi z gvajakom. Pričakovan delež pozitivnih izvidov imunokemičnih preiskav je od 4,0 do 6,0 % (24-32).

Mednarodne analize stroškovnega izkoristka (cost benefit) kažejo, da se je presejalni test na prikrito krvavitev v blatu z vidika stroškov v primerjavi z ostalimi presejalnimi metodami, kot so fleksibilna sigmoidoskopija, enkratna kolonoskopija in rentgensko slikanje s kontrastnim sredstvom, izkazal kot najbolj primeren za zgodnje odkrivanje raka na debelem črevesu in danki. S statističnimi modeli v zdravstveni ekonomiji so ocenili, da stane presejanje s preiskavo na prikrito krvavitev v blatu 8.900 evrov na ohranjeno leto življenja v primerjavi s situacijo brez presejanja. Ocenjeni strošek presejanja je bistveno manjši v primerjavi s 30.000 evri, ki jih je večina evropskih držav pripravljena plačati za ohranjeno leto življenja (33-37).

Podatki o starostno specifični prevalenci kolorektalnih adenomov kažejo, da je najprimernejša starost za izvedbo presejalne kolonoskopije med 55 in 64 letom (38). Kljub temu, da manjkajo objavljeni neposredni dokazi za najustrežnejši razpon starosti, pa posredne ugotovitve kažejo, da je prevalenca neoplastičnih lezij v populaciji, mlajši od 50 let, premajhna, da bi opravičevala presejanje s kolonoskopijo, medtem ko je pri populaciji, starejši od 75 let, najverjetnejša stroškovna omejitev premajhen vpliv na znižanje obolevnosti in umrljivosti populacije (4).

Ocenjevanje optimalnega intervala za presejanje s kolonoskopijo je pokazalo, da je incidenca raka pri bolnikih po kolonoskopiji brez najdb ostala zmanjšana preko 10 let (39, 40). Več prospektivnih študij je našlo ogroženost za adenom pet let po negativni kolonoskopiji med 2,1 -2,7 % in ogroženost za napredovali adenom ali rak med 0,0 in 2,4 % (41-45).

Program Svit

Program Svit je preventivni zdravstveni program, namenjen odkrivanju predrakavih sprememb in zgodnjih oblik raka na debelem črevesu in danki. S pomočjo presejalnega testa (test na prikrito krvavitev v blatu) in diagnostične kolonoskopije odkrivamo osebe, ki imajo predstopnjo ali začetno stopnjo raka. S pravočasnim odkrivanjem in odstranjevanjem predrakavih sprememb je možno raka preprečiti ali povsem pozdraviti (5).

Organizacijski okvir Programa Svit

Ciljna populacija programa so ženske in moški v starosti med 50 in 74 let z urejenim obveznim zdravstvenim zavarovanjem. Program je centralno voden. Osebe v ciljni populaciji vsaki dve leti prejmejo na dom pisno vabilo na pregled blata. Ker rak na debelem črevesu in danki raste počasi in potrebuje več let, da iz predrakave oblike napreduje v raka, je mogoče z rednimi pregledi vzorcev blata na dve leti veliko večino nevarnih sprememb odkriti in zdraviti pravočasno (5).

Izvajalci programa:

- Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ): nosilec organizacijske/centralne enote Programa Svit koordinira, organizira in upravlja celoten program, centralni informacijsko-komunikacijski sistem, bazo podatkov, vabi ter testira ciljno populacijo, zagotavlja, spremlja in ocenjuje kakovost celotnega programa;
- osebni izbrani zdravniki: priprava bolnikov na kolonoskopijo, aktivna skrb za vključevanje opredeljenih bolnikov v program;
- pooblaščen kolonoskopski in histopatološki centri;
- bolnišnice: nadaljnja diagnostika in zdravljenje v primeru odkritega raka.

Komunikacijske dejavnosti v podporo programu izvajajo centralna enota Programa Svit, Svitove info točke v zdravstvenih domovih, zdravstveni delavci v osnovni zdravstveni dejavnosti, območne enote NIJZ, nevladne organizacije in posamezniki, ki delujejo kot podporniki ali ambasadorji programa.

Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa so enotni postopki ter zagotavljanje in nadzor kakovosti, ne le pri presejalnem pregledu, pač pa tudi pri nadaljnji diagnostiki ter zdravljenju bolnikov, pri katerih smo v programu odkrili predrakave spremembe ali raka na debelem črevesu in danki. Pri vodenju in izvajanju Programa Svit sledimo Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka na debelem črevesu in danki (4). Kakovost se v Programu Svit zagotavlja (46, 5):

- s standardiziranimi obrazci: vabilo na presejalni pregled, informativna knjižica o raku na debelem črevesu in danki, navodilo za odvzem vzorcev blata, laboratorijski izvid analize vzorcev blata, vprašalnik pred kolonoskopijo in po njej, napotnica za histopatologijo in izvid kolonoskopije;
- z enotnimi navodili za pripravo na kolonoskopijo (bolniki in osebni izbrani zdravniki);
- z enotnimi smernicami za izvajanje, beleženje in spremljanje presejalnih kolonoskopij in histopatoloških izvidov;
- z letnim strokovnim nadzorom v kolonoskopskih in histopatoloških centrih;

- z vključenostjo histopatologov v britansko shemo zunanjega nadzora kakovosti;
- s spremljanjem in ocenjevanjem vseh postopkov v obravnavi bolnikov, ki so sodelovali v programu presejanja ter so zboleli za rakom na debelem črevesu in danki;
- z obveščanjem osebnih izbranih zdravnikov o bolnikih s pozitivnim in negativnim izvidom testa na prikrito krvavitev v blatu ter z obveščanjem o bolnikih, ki se v program niso odzvali ali niso vrnili vzorcev blata ali so kolonoskopski neodzivniki;
- s spremljanjem odzivnosti po statističnih/zdravstvenih regijah dvakrat letno, vse do občinske ravni;
- s ciljno usmerjenimi komunikacijskimi ukrepi, ki pomagajo premoščati objektivne in/ali subjektivne ovire pri sodelovanju različnih skupin ciljne populacije v programu (kronični bolniki, invalidi, jezikovne manjšine, prebivalci območij z razpršeno poselitvijo...);
- s centralnim informacijskim sistemom in zakonsko podlago za delovanje programa;
- z rednimi strokovnimi izobraževanji izvajalcev.

Le z rednim spremljanjem in nadzorom kakovosti presejalnega programa lahko ciljni populaciji zagotovimo kakovostno zdravstveno oskrbo. Če program ni kakovosten, lahko ogroženost zaradi prekomerne diagnostike in zdravljenja nenevarnih sprememb ali nezadostne prepoznave ter ukrepanja pri spregledanih patoloških spremembah prevlada nad koristmi programa (4). Učinkovitost programa spremljamo z dolgoročnimi kazalniki bremena bolezni (incidenca in umrljivost) in dodatnimi procesnimi kazalniki. Spremljanje procesnih kazalnikov omogoča centralni informacijski sistem programa, medtem ko kazalnike bremena bolezni spremlja Register raka RS (5, 1).

Izvajanje presejanja v Programu Svit

Pravico do sodelovanja v Programu Svit imajo na osnovi 23. člena Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju ter po spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni iz leta 2007 in 2015 vse obvezno zdravstveno zavarovane osebe v Sloveniji v starosti od 50 do 74 let oziroma od leta 2014 do 69. leta (47, 48). V program so vabljene po vnaprej določenem načrtu v obdobju dveh let. Zakonska podlaga nosilcu programa zagotavlja obdelavo osebnih podatkov, pridobivanje podatkov o vabljenih osebah iz Centralnega registra prebivalstva ter pridobivanje podatkov o urejenosti obveznega zdravstvenega zavarovanja in podatke o osebnih izbranih zdravnikih od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (5, 46).

Vabljeni iz centralne enote presejalnega programa po pošti prejmejo vabilo s priloženo izjavo za sodelovanje. Vabilu je priložena knjižica, ki na poljuden način pojasnjuje, kaj je rak na debelem črevesu in danki, kakšen je pomen presejalnega programa za zdravje posameznika ter motivira za sodelovanje. Če sodelujoči v programu na izjavi o sodelovanju označijo kronično vnetno črevesno bolezen (Chronova bolezen, ulcerozni kolitis), v preteklosti med kolonoskopijo odstranjene polipe na debelem črevesu ali danki oziroma rak na debelem črevesu ali danki, jih v program presejanja ne vključimo. Bolniki z navedenimi bolezenskimi stanji so bolj ogroženi za pojav raka in potrebujejo redne kontrole s kolonoskopijo, spremljanje le s testom na prikrito krvavitev v blatu ni dovolj zanesljivo za spremljanje njihovega zdravja. Če udeleženci na izjavi o sodelovanju označijo, da so opravili kolonoskopijo v zadnjih treh letih in je bil izvid brez prej navedene patologije, jih začasno izključimo iz Programa Svit. Vabilo v program ponovno prejmejo čez dve leti, saj je po mnenju slovenskih gastroenterologov varno obdobje od kolonoskopije do ponovnega presejalnega testa pet let (5, 46).

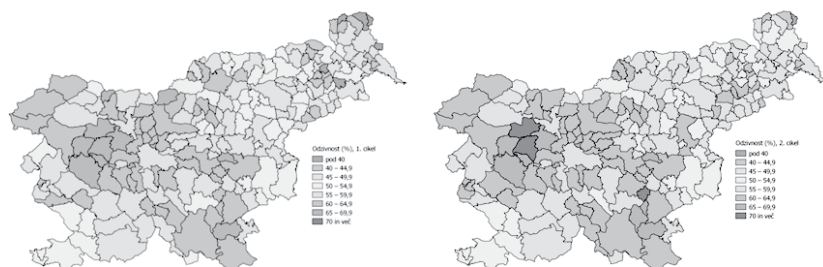
Osebe, ki nimajo trajnih ali začasnih izključitvenih kriterijev, na dom po pošti prejmejo testni komplet ter pisna in slikovna navodila za odvzem dveh vzorcev blata. Vzorci blata se analizirajo v centralnem laboratoriju, s čimer je zagotovljena obdelava velikega števila testov hkrati, ob standardnih pogojih dela z zagotavljanjem visoke kakovosti. O izidih analize vzorcev blata sta preiskovanec in osebni izbrani zdravnik obveščena po pošti. Preiskovance z negativnim izvidom presejalnega testa v program povabimo ponovno čez dve leti. Preiskovanci s pozitivnim izvidom presejalnega testa so napoteni na kolonoskopijo, ki se izvaja v 25 pooblaščenih kolonoskopskih centrih. Izvidu in napotitvi na kolonoskopijo je priložena knjižica, ki poljudno pojasnjuje preiskavo in pomaga bolniku, da se pripravi na obisk izbranega osebnega zdravnika. Osebni izbrani zdravnik, pri katerem se bolnik oglasi po prejemu pozitivnem izvidu presejanja, oceni, ali je bolnik primeren za kolonoskopijo. Osebni izbrani zdravnik izpolni vprašalnik pred kolonoskopijo, na katerem je navedena osebna anamneza, družinsko breme z rakom na debelem črevesu in danki, jemanje zdravil ter klinični status preiskovanca. Poenoteni postopki priprave bolnikov na Svitovo kolonoskopijo so opisani v priročniku za družinske zdravnike (5, 46). V knjižici »Ali moram res na kolonoskopijo?« so priporočila za kakovostno komuniciranje zdravnika z bolnikom, ki ga je treba pripraviti na kolonoskopijo in spodbuditi, da opravi preiskavo (49).

Večina bolnikov priprave na kolonoskopijo izvede sama doma. Posamezniki, pri katerih osebni izbrani zdravnik presodi, da je zaradi zdravstvenega stanja bolnika potrebna preiskava v bolnišnici, se v bolnišnici tudi izvede. Termine in lokacije ambulantnih in bolnišničnih kolonoskopij koordinira centralna enota presejalnega programa. Podatki o poteku kolonoskopije, odkritih najdbah in histopatološki analizi bioloških vzorcev tkiva so vneseni v enotni informacijski sistem. Podatki se zberejo v centralni enoti presejalnega programa (5, 46).

Za zagotavljanje pravilnega izvajanja vseh potrebnih korakov in utrjevanje zaupanja v presejalni program je velikega pomena delovanje klicnega centra Svit, ki neposredno komunicira z uporabniki presejalnega programa po telefonu, elektronski pošti, faksu in klasični pošti. Pri vključevanju javnosti v presejanje imajo poleg zdravstvenih delavcev aktivno vlogo tudi različne nevladne organizacije in mnenjski voditelji. V izvajanje strateško načrtovanih komunikacijskih ukrepov je vključena široka mreža podpornikov, ki zajema tako lokalne skupnosti, kakor nevladne organizacije in vplivne posameznike. Med posamezniki pa je zlasti pomembno javno izpostavljanje bolnikov, ki jim je bil v Programu Svit odkrit rak v zelo zgodnji fazi in so pripravljeni javno spregovoriti o svoji izkušnji (46).

Začetni rezultati presejanja

V prvi presejalni krog, ki je trajal od aprila 2009 do marca 2011, je bilo v program povabljenih 536.709 oseb. Vabilo je bilo vročeno 533.040 (99,32 %) osebam. Odzivnost na vabilo (oseba je vrnila podpisano izjavo o sodelovanju v programu) je bila 56,9-%. Odzivnost na vabilo po občinah prikazuje slika 1. Odzivnost v program je po regijah pokazala velike razlike. Razlike v odzivnosti med občinami se gibljejo v razponu od 30 do 70 %.



Slika 1. Odzivnost na vabilo po občinah, 1. in 2. presejalni krog.

Presejanost v prvem presejalnem krogu je bila 49,9-% ter s tem presega mednarodno določeno sprejemljivo raven, ki je opredeljena kot 45,0-% presejanost ali več (4, 50). V vseh starostnih razredih, razen v razredu od 50 do 54 let, je skupna presejanost presegla 50,0 % ciljne populacije predvsem na račun dobre odzivnosti žensk. Razlike v presejanosti obstajajo med starostnimi skupinami, regijami in občinami ter glede na izobrazbo in zakonski stan. V drugem in tretjem presejalnem krogu so bili rezultati glede odzivnosti in presejanosti še izboljšani. Z načrtnimi promocijskimi aktivnostmi in prilagajanjem gradiv je programu uspelo zmanjšati razlike med območji Slovenije in tudi razlike glede na izobrazbeno raven (46).

V prvem presejalnem krogu je test na prikrito krvavitev v blatu opravilo 245.714 oseb. Pozitiven test je imelo 15.310 (6,2 %) oseb. Več pozitivnih testov je bilo pri starejših in moških. Na kolonoskopijo je bilo napotenih 14.144 (92,4 %) oseb, od tega je preiskavo opravilo 13.919 oseb. Med osebami z opravljeno kolonoskopijo je bilo odkritih 6,2 % rakov in 37,1 % napredovalih adenomov, ki predstavljajo večjo ogroženost za raka. Delež oseb, pozitivnih na prikrito krvavitev v blatu, se je v naslednjih presejalnih krogih nekoliko znižal na 6,0 oziroma 5,9 % (46).

Od skupaj 908 rakov, ki so bili odkriti po pozitivnem testu na prikrito krvavitev v blatu v Programu Svit v prvem presejalnem krogu, je bil podatek o stadiju uspešno pridobljen za 893 primerov. 21,0 % rakov je bilo zdravljenih z endoskopsko odstranitvijo. V 71,6 % so bili raki v zgodnji fazi stadijev I. in II. Kaže se očitna razlika stadija rakov, odkritih v presejanju, v primerjavi z obdobjem, ko presejanja še ni bilo. V letu 2008 je bilo v Registru raka od prijavljenih rakov debelega črevesja in danke le 13,5 % rakov v zgodnji fazi.

Tabela 1. Izbrani kazalniki Programa Svit po presejalnih krogih

Kazalniki Programa Svit (presejanje za raka debelega črevesja in danke) po 2-letnih presejalnih krogih	prvi	drugi	tretji začasni
Ciljna populacija – vabljeni	536.709	502.367	501.188
Pokritost ciljne populacije z vabili	99.3%	99.6%	99.6%
Odzivnost na vabila – vrnjena izjava o sodelovanju	56.9%	57.8%	58.1%
Pacienti neustrezni za presejanje (samoporočanje in v programu odkrita patologija kolorektuma)	12.5%	7.8%	5.4%
Presejanost - vrnjeni vzorci blata	49.9%	52.8%	53.1%
Pozitivni FIT testi med testiranimi	6.2%	6.0%	5.9%
Izvedena kolonoskopija po pozitivnem FIT testu	90.9%	92.2%	**
Delež oseb z odkritim karcinomom na 1000 oseb z opravljenim FIT testom	3.69	*	***
Delež oseb z odkritim adenomom na 1000 oseb z opravljenim FIT testom	28.3	*	***
Pozitivna napovedna vrednost kolonoskopije za karcinom	6.2%	*	***
Pozitivna napovedna vrednost kolonoskopije za napredovali adenom	37.1%	*	***

*končni podatki bodo na voljo po preverjanju prijavljenih primerov raka v Registru raka konec leta 2015, **Kolonoskopije FIT pozitivnih oseb v tretjem presejalnem krogu so še potekale v letu 2015, ***končni podatki bodo na voljo konec leta 2017

Po vključitvi populacije do vključno 74 let v presejanje pa v četrtem presejalnem krogu pričakujemo večji delež pozitivnih oseb in s tem večje potrebe po kolonoskopskih preiskavah.

Zaključek

Pilotna faza Programa Svit v letu 2008 in prvi presejalni krog, ki se je zaključil marca 2011, sta potrdila, da je algoritem programa v praksi izvedljiv, zato je bilo brez večjih sprememb možno izvajanje naslednjih presejalnih krogov. Pri oblikovanju programa so bile v izjemno pomoč usmeritve iz Evropskih smernic, pokazalo pa se je, da je bilo večkrat treba upoštevati specifičnosti našega zdravstvenega sistema, razmerja med deležniki v tem sistemu, hkrati pa za mnoge aktualne izzive evropske smernice ne nudijo enoznačne usmeritve oziroma zanje še ne obstaja dovolj prepričljivih objavljenih rezultatov študij. Zato so bile odločitve o nekaterih korakih programa specifične za našo državo.

Odzivnost v presejalni program, delež presejanih oseb in delež odkritih rakov v stadijih I in II so pomembni pokazatelji uspešnosti ter učinkovitosti programa. Z namenom doseganja zastavljenih ciljev in uspešnosti programa bi se moralo vanj vključiti 70 % povabljenih. Podatki kažejo, da se z organiziranim programom presejanja dosega pomemben premik stadija bolezni v zgodnje oblike raka, ko je zdravljenje uspešnejše in pričakovano preživetje večje v primerjavi s podatki pred letom 2009, ko organiziranega presejanja v Sloveniji še ni bilo.

Viri in literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka.
2. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si (20.10.2015).
3. Primic - Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov za rakom zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2009.
4. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Dostopno na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0230:FIN:EN:PDF> (20.8.2011).
5. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition. European Commission. Luxembourg, Publications Office of the European Union; 2010.
6. Štern B, Tepeš B, Stefanovič M, D Novak Mlakar, Maučec Zakotnik J, Zaletel Vrtovec J, et al. Program Svit: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesju in danki: priručnik za družinske zdravnike. Ljubljana; Zdravstveni dom, Enota preventivne CINDI; 2008.
7. Tepeš B, Stefanovič M, Bračko M, Frkovič Grazio S, Maučec Zakotnik J, Novak Mlakar D, et al. Rezultati pilotne faze presejalnega programa Svit. Slovenian colorectal cancer screening programme SVIT – results of pilot phase. Zdrav vestn. 2010;79:403-11.
8. Population screening and genetic testing. Definitions and principles of screening. Pridobljeno 14.3.2008 s spletne strani: <http://www.bma.org.uk/ap.nsf/Content/Populationscreeninggeneticstesting-definitions>

9. Broeders M, Codd M, Nyström, Ascunce N, Riza E. Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. V: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, editors. European guidelines for quality assurance in mammography screening. 3rd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001: 15-66
10. Holland WW, Stewart S, Masseria C. Policy Brief. Screening in Europe. European Observatory on Health Systems and Policies. Brussels: World Health Organization, 2006.
11. Izbrani javnozdravstveni pristopi in ukrepanja. V: Zatelet Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, 2007: 271-341.
12. Prevention and screening. V: Management of Colorectal Cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003: 3-7. Pridobljeno 9.6.2006 s spletne strani: <http://www.sign.ac.uk>
13. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for Colorectal Cancer in Adults at Average Risk: A Summary of the Evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002; 137: 132-141.
14. Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies and perspectives. *Frontiers in Public Health*, 2014; 2: DOI=10.3389 <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2014.00210/full>. Pridobljeno 25.10.2015
15. Cost-effectiveness analysis. V: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. New York: Oxford university press, 1997: 96-138.
16. Sholefield JH. ABC of colorectal cancer: Screening. *BMJ* 2000; 321: 1004-6.
17. Hobbs FDR. ABC of colorectal cancer: The role of primary care. *BMJ* 2000; 321: 1068-1070.
18. Crespi M, Lisi D. Is colorectal cancer screening by fecal occult blood feasible? *Annals of Oncology*, 2002; 13: 47-50.
19. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, et al. Reducing mortality for colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-1371.
20. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
21. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal - occult - blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471.
22. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796.
23. Sholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of fecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*, 2002; 50: 840-844.
24. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1603-1607.

25. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1635-1640.
26. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of guaiac-based and an immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Pridobljeno 8.8.2006 s spletne strani: <http://www.gut.bmjournals.com>
27. Young GP. Fecal immunochemical tests (FIT) vs. office – based guaiac fecal occult blood test (FOBT). Pridobljeno 9.6.2006 s spletne strani: <http://www.practicalgastro.com/pdf/june04/youngarticle.pdf>
28. Simon JB, Fletcher RH. Should all people over the age 50 have regular fecal occult blood tests? *N Eng J Med* 1998; 338: 1151-1155.
29. Colorectal cancer screening. World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines. Pridobljeno 15.7.2008 s spletne strani: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf
30. Young GP, Rozen P. Fecal immunochemical tests (FITs) for Hemoglobin: a paradigm shift in noninvasive fecal screening tests for colorectal cancer. *World Gastroenterology News*, 2006; 11: 22-24.
31. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, et al. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer*, 1995; 61: 465-469.
32. Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R, et al. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with Hemocult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncology reports*, 2000; 7: 815-819.
33. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratosi Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*, 2005; 129: 422-428.
34. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-Hundred Life-Saving Interventions and Their Cost Effectiveness. *Risk Analysis*, 1995; 15: 369-390.
35. Steele RJC, Gnauck R, Hrcka R, Kronborg O, Kuntz C, Moayyedi P, et al. Methods and Economic Considerations. Report from the ESGE/UEGF workshop on colorectal cancer screening. *Endoscopy*, 2004; 36: 349-353.
36. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Economics*, 2004; 13: 227-238.
37. Haug U, Brenner H. A Simulation Model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared with screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14: 422-428.
38. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA*, 2000; 284: 1954-1961.
39. Segnan N, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2304-2312.

40. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA*, 2006; 295: 2366-2373.
41. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut*, 2006; 55: 1145-1150.
42. Rex DK, et al. 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average – risk persons. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1178-1181.
43. Huang, et al. Increased incidence of colorectal adenomas in follow- up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps, *Surg.Endosc.*, 2001; 15: 646-648.
44. Ee HC, Semmens JB, Hoffman NE. Complete colonoscopy rarely misses cancer, *Gastrointest.Endosc.*, 2002; 55: 167-171.
45. Yamaji Y, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese, *Gut*, 2004; 53: 568-572.
46. Lieberman DA, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy, *Gastroenterology*, 2007; 133: 1077-1085.
47. Program Svit. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dostopno na: <http://www.program-svit.si> (3.12.2014).
48. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Uradni list RS, št. 72/06 – uradno prečiščeno besedilo, 114/06 – ZUTPG, 91/07, 76/08, 62/10 – ZUPJS, 87/11, 40/12 – ZUJF, 21/13 – ZUTD-A, 91/13, 99/13 – ZUPJS-C, 99/13 – ZSVarPre-C, 111/13 – ZMEPIZ-1, 95/14 – ZUJF-C in 47/15 – ZZSDT (po spremembah in dopolnitvah zakona, ki so bile objavljene v Ur.l. RS, št. 9/92, 76/2008.
49. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09 in 17/15.
50. Keršič Svetel M. Ali moram res na kolonoskopijo? Komunikacijska vloga izbrane ga osebnega zdravnika pri implementaciji Programa Svit. Priročnik za zdravnike na primarni zdravstveni ravni. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012.
51. Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, Senore S, eds. Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali - Manuale operativo. *EpidemiolPrev.* 2007; 31(6):1-56.

PRESEJANJE ZA RAKA DOJK: PROGRAM DORA

Katja Jarm¹

Soavtorji: Mateja Krajc¹, Maksimiljan Kadivec¹, Kristijana Hertl¹, Maja Primic Žakelj¹, Cveto Šval¹, Firi Purić¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

Prispevek je že bil objavljen v zborniku XXIII. seminarja 'In memoriam dr. Dušana Reje': Kaj sporoča prenovljeni Evropski kodeks proti raku.

Povzetek

Državni program DORA (DOjka in RAK) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojke s presejalno mamografijo za ženske v starosti od 50 do 69 let, ki jih vabimo vsaki dve leti. Organizirano presejanje se razlikuje od obstoječega priložnostnega; vabljenje žensk je ciljano, mamografija digitalna, vsi presejalni postopki so informacijsko podprti z aplikacijo DORA, kriteriji izvajanja presejanja in kakovosti so usklajeni z zahtevami evropskih smernic že od samega začetka, odčitavanje mamografij je dvojno neodvisno, seznanjanje žensk z izvidi in postopki nadaljnje obravnave mora biti speljano v predpisanih časovnih rokih.

Program DORA se na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) izvaja od leta 2008 na stacionarnem mamografu. Od 2010 naprej presejalno slikanje poteka tudi v dveh mobilnih enotah, ena od njiju kroži po različnih krajih Slovenije. Od leta 2013 poteka slikanje v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in Splošni bolnišnici Trbovlje, od leta 2014 pa še v Zdravstvenem domu Ljubljana Metelkova in Zdravstvenem domu Adolfa Drolca Maribor. Program se trenutno izvaja v dveh območnih enotah ZZZS, Ljubljana in Maribor.

Od začetka vabljenja v program DORA (21. 4. 2008) do 30. 6. 2015 je bilo povabljenih 114.472 žensk, nekatere že večkrat (za več krogov), udeležba je bila 78-%, opravljenih je bilo 139.486 mamografij in odkritih 864 rakov dojke.

Strateški načrt programa DORA 2015-2020 določa kriterije in postopke za širitev Programa na celo državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov in s poudarkom na nadzoru kakovosti.

Uvod

V Sloveniji in tudi drugod v Evropi je rak dojke najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto v Sloveniji za rakom dojke zbolijo okrog 1.200 žensk, med njimi ima samo polovica žensk ob diagnozi bolezen v omejenem stadiju. Res je, da se delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, večja, vendar ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali - leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 2011 pa 51 % (1).

Skupina strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) je leta 2002 pregledala vse takratno z dokazi podprto znanje in raziskave na področju presejanja in za presejanje za raka dojke ugotovila, da obstaja dovolj dokazov, da presejanje z mamografijo pri ženskah v starosti 50 do 69 let zmanjša umrljivost za rakom dojke in da mora tako presejanje postati nacionalna javnozdravstvena dejavnost v tej starostni skupini žensk. Presejalni program za raka dojke lahko zmanjša umrljivost za rakom dojke med pregledanimi ženskami za 25 %. Po objavi teh izsledkov v posebni publikaciji (2) je leta 2003 Svet Evropske unije priporočil državam članicam vzpostavitev presejalnih programov za raka, in sicer za raka dojke, materničnega vratu ter debelega črevesa in danke (3).

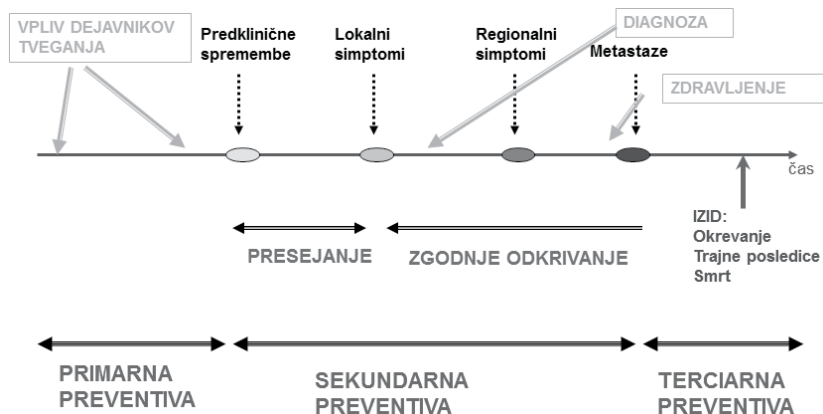
Priprave na vzpostavitev presejanja za raka dojke v Sloveniji so bolj aktivno potekale od leta 2003 in leta 2007 je organizacijo državnega programa DORA potrdil Zdravstveni svet. Centralizirana oblika programa je imela hierarhično strukturo z dvema presejalno-diagnostičnima centroma in mobilnimi presejalnimi enotami. Aprila 2008 so bile v presejalnem programu slikane prve ženske iz Osrednjeslovenske regije. Kasneje je bil koncept programa DORA zaradi zaostrenih finančnih razmer v državi in racionalnega načrtovanja javnih sredstev spremenjen in pripravljen je bil nov dokument z opredeljenimi standardi, dejavnostmi in organiziranostjo programa – Strateški načrt programa DORA 2015-2020 (4).

Program DORA

Presejanje

Presejanje (angl. screening) je preiskovanje navidezno zdravih ljudi s čim bolj preprosto preiskavo, da bi pri njih odkrili morebitno zgodnjo obliko bolezni in jo začeli zgodaj zdraviti (Slika 1). Individualno (priložnostno, oportuno) presejanje poteka na pobudo posameznika ali zdravnika. V organiziranem presejanju zdravstveni sistem spodbuja skupino zdravih posameznikov, da bi se odločila za testiranje, za katero se drugače ne bi. Tak program naj zajame vsaj 70 % ciljnega prebivalstva (5). Organizirano presejanje za raka dojke prinaša številne novosti v primerjavi z oportunim; ločena obravnava simptomatskih in zdravih žensk, dodatno ciljno izobraževanje osebja, dnevna nadzorovana

tehnična kakovost mamografskih aparatov, dvojno odčitavanje mamografskih slik (mamogramov), ločen način financiranja in uvedba plačevanja po številu opravljenih mamografij in odčitavanj, multidisciplinarni sestanki, preverjanje kakovosti dela z vnaprej pripravljenimi kazalniki, poseben informacijski sistem (6).



Slika 1: Naravni potek rakave bolezni in umeščenosť presejanj (7).

Državni presejalni program za raka dojk DORA

Program DORA je državni organizirani presejalni program za raka dojk, ki ga organizira Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Program omogoča ženskam med 50. in 69. letom vsaki dve leti z vnaprejšnjim vabljenjem pregled z mamografijo, kjer gre za slikanje dojk z rentgenskimi žarki. Presejalna dejavnost v DORI pomeni, da s preprosto in učinkovito metodo – mamografijo – redno preiskujemo zdrave ženske v določenem starostnem obdobju, da bi med njimi odkrili klinično netipne in subjektivno nezaznavne tumorje dojk, katerih zdravljenje je manj invazivno in bistveno bolj uspešno. Dolgoročni cilj presejanja je zmanjšati umrljivost za rakom dojk v skupini presejanih žensk.

Presejalni postopek

Vabljenje žensk v programu DORA poteka aktivno, vsaka ženska dobi pisno vabilo na dom, v katerem so že določeni kraj, datum in ura presejalne mamografije. Ženski, ki se ne odzove na vabilo, čez en mesec ponovno pošljemo vabilo. V presejalnem centru žensko sprejme zdravstveni administrator, diplomirani radiološki inženir (DRI) pa opravi presejalno mamografijo in slike

takoj po preiskavi pošlje po internetni povezavi v centralni računalniški arhiv DORA. Mamografijo preko informacijskega sistema neodvisno odčitata dva radiologa. Če nobeden od njiju ne ugotovi sprememb, ženska prejme domov obvestilo o negativnem izvidu, na slikanje pa bo ponovno povabljena čez dve leti. Če se odčitki radiologov ne ujema ali kadar oba označita pozitiven izvid, pri odločitvi o rezultatu mamografije sodeluje še tretji radiolog (konsenz). O rezultatu mamografije je ženska obveščena v petih delovnih dnevih. Če je na mamogramu vidna nejasna sprememba, ženska opravi dodatne preiskave pri radiologu: neinvazivno preiskavo (povečavo s kompresijo, dodatne projekcije, tomosintezo dojke ali ultrazvočni pregled ali magnetnoresonančno slikanje) in/ali invazivno preiskavo (debeloigelnja biopsija). O izvidih dodatnih preiskav, o morebitnem operativnem posegu in o rezultatih operativnega zdravljenja na timskih sestankih odloča multidisciplinarna skupina; radiolog, patolog, kirurg, radiološki inženir, medicinska sestra. Ženska, ki je bila slikana v presejalnem programu DORA, najkasneje v dveh tednih po mamografiji pozna svojo (morebitno) diagnozo in načrt zdravljenja raka dojk. Operirana mora biti v najkrajšem času po diagnozi, to je v treh tednih.

Informacijska podpora

Program DORA je informacijsko podprt s posebej za to izdelano računalniško aplikacijo DORA. Ta omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko v posameznih presejalnih krogih, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje podatkov v Programu. Na ta način je možno redno spremljanje kazalnikov kakovosti. Vzpostavljene ima povezave s Centralnim registrom prebivalstva, Registrom prostorskih enot in Registrom raka Republike Slovenije. Hrani osebne podatke o ženskah iz ciljne skupine programa ter izvide presejalnih in diagnostičnih pregledov in zdravljenja.

Komunikacija s ciljno populacijo

Na populacijskem nivoju je presejalni program uspešen le, če se ga udeleži več kot 70 % vseh povabljenih žensk. Le ob tem pogoju je možno doseči cilj presejalnega programa za raka, to je zmanjšanje umrljivosti zaradi raka dojk v ciljni skupini žensk za 25–30 % (2).

Evropske smernice določajo, da je vsaka ženska, ki sodeluje v presejanju, upravičena do ustreznih in nedvoumnih informacij o presejanju, kar ji omogoča svobodno in utemeljeno odločitev o sodelovanju. Te informacije morajo biti uravnotežene, odkrite, primerne, resnične, podprte z dokazi, dostopne, spoštljive in, če je treba, prilagojene posameznici (6).

V samem poteku slikanja žensk od pošiljanja vabil na presejalno slikanje, telefonskega pogovora v klicnem centru, sprejema ženske v presejalnem centru,

mamografskega slikanja, sporočanja rezultatov do dodatne diagnostike (če je bil presejalni test pozitiven) lahko ženska doživi neprijetno izkušnjo, ki jo odvrne od ponovne udeležbe v naslednjem presejalnem krogu. Določene postopke presejanja in dodatne diagnostike, odnos osebja do vključenih žensk, načine sporočanja rezultatov mamografije in dodatne diagnostike je možno prilagoditi tako, da so ženskam čimbolj prijazni in neobremenjujoči. Presejanje kot zdravstvena storitev se namreč razlikuje od obravnave simptomatskih žensk in v presejanje vključena populacija žensk se razlikuje od bolnih, ki same iščejo zdravniško pomoč. Pri presejanju zdravstveni sistem išče morebitne bolnice, saj vabimo (na videz) zdrave ženske in jih zmotimo v njihovem vsakdanjem življenju. Odnos osebja do slikanih žensk in približanje storitve ženskam je odločilnega pomena za udeležbo v presejanju in uspeh programa na populacijski ravni. Veliko naporov vlagamo v ženskam prijazno organizacijo programa, ki omogoča, da je vsaka mamografija v najkrajšem času odčitana s strani dveh radiologov in da večina žensk dobi izvid v 2-4 dneh po slikanju. Če je potrebna nadaljnja obravnava, je ženska že v nekaj dneh poklicana na OIL, kjer pri večini že isti dan opravimo vse potrebne preiskave. Zadovoljstvo žensk s presejanjem pomembno vpliva na njihovo ponovno udeležbo v naslednjem krogu. Vsi zaposleni v programu DORA se udeležijo tudi posebnega izobraževanja z vsebino o komunikaciji. Prijazen, miren in spoštljiv odnos z žensko se pričakuje od radiološkega inženirja, ki se sreča z vsako žensko, poleg tega pa tudi od administrativnega osebja, od medicinske sestre, ki je v stiku z ženskami preko elektronske pošte in telefonskih pogovorov, ter od vseh zdravnikov, ki sodelujejo pri dodatni diagnostiki in zdravljenju.

V presejalnem procesu je pomembno, da ženske, ki jih povabimo, obravnavamo ločeno od simptomatskih in bolnih. Zdrave asimptomatske ženske imajo drugačen pristop k odkrivanju bolezni in drugače doživljajo duševno stisko v primerjavi s simptomatskimi. Številne odkrite benigne spremembe v dojkah, ki sicer ne bi bile odkrite, povzročajo tesnobo med vabljenimi ženskami. V organiziranem presejanju je treba narediti vse, da tesnobo in stisko žensk znižamo na minimalno raven, saj se bodo le ob tem pogoju ženske udeležile tudi nadaljnjih presejalnih pregledov (6).

Prepoznavnost programa DORA v ciljni populaciji je dolgotrajen proces, ki ga ni mogoče pričakovati čez noč. Pomembno vlogo pri tem igrajo tudi nevladne organizacije in različni mediji z objavami o pomenu zgodnjega odkrivanja raka dojke in ustno izročilo – če je več žensk s programom zadovoljnih, se jih več v njihovi okolici odloči odzvati na vabilo na presejanje.

Trenutna organiziranost programa DORA

Program DORA trenutno poteka v dveh območnih enotah Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (OE ZZZS), in sicer Ljubljana in Maribor. Presejalno slikanje se izvaja na sedmih mamografskih aparatih; na OIL od leta 2008

na stacionarnem mamografu, od 2010 naprej v dveh mobilnih enotah (ena od njih kroži v različnih krajih), od leta 2013 v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in Splošni bolnišnici Trbovlje, od leta 2014 pa še v Zdravstvenem domu Ljubljana Metelkova in Zdravstvenem domu Adolfa Drolca Maribor.

Za ostale ženske, ki nimajo stalnega prebivališča v omenjenih dveh OE ZZZS, veljajo enake pravice za preventivno mamografijo kot pred uvedbo programa DORA; med 50. in 69. letom imajo pravico do brezplačne preventivne mamografije vsaki dve leti z napotnico osebnega zdravnika ali ginekologa v kate-remkoli centru, ki take storitve opravlja.

Kakovost v programu DORA

Zdravstvene storitve v programu DORA izvajalci opravljajo po vnaprej pred-pisanih zahtevah programa. Potek dela ter dosežen standard kakovosti mora biti skladen s strokovno sprejetimi evropskimi smernicami in standardi kako-vosti (6).

Protokol za izvajalce programa DORA sestavljajo zahteve, postopki in kazal-niki kakovosti dela sodelujočih v programu. Vsi vključeni centri so dolžni na enoten način izvajati program z upoštevanjem vseh strokovnih zahtev (4). V tem se organiziran presejalni program DORA tudi razlikuje od slikanja dojč zunaj programa (za simptomatske ženske in ženske z napotnico za oportuni-stično presejanje).

Če pride do odstopanj od predvidenih standardov, mora presejalni center iz-vesti ukrepe za izboljšanje storitev v programu DORA. Če izvajalec odstopanj ne odpravi v dogovorjenem roku, začnejo teči postopki za njegovo postopno izključevanje iz programa.

Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh; kakovost mamog-rafof, kakovost dela DRI in radiologov ter merjenje učinkovitosti programa.

Meritve kakovosti mamografskih aparatov potekajo dnevno, nadzoruje jih po-oblaščen izvedenec medicinske fizike na Zavodu za varstvo pri delu (4).

Za zagotavljanje kakovosti mamografskih slik v programu DORA dvakrat le-tno ocenjujemo mamograme vseh DRI. V Sloveniji uporabljamo kombinacijo angleških kriterijev (PGMI - Perfect, Good, Moderate, Inadequate) in nemških kriterijev (Stufen – stopnja 1, 2, 3); stopnja 1 pomeni mamograme, ocenjene kot *odlične* in *dobre*, stopnja 2 *srednje* in stopnja 3 *neustrezne* slike. Vsak DRI mora doseči vsaj 75 % slik prve stopnje in največ 3 % slik tretje stopnje. Vsi ocenjeni mamogrami so v letni statistiki naključno izbrani. Pri DRI, ki se uvaja-jo, oziroma pri DRI, ki so dlje časa odsotni (npr. zaradi porodniških, bolniških dopustov), se ocenjujejo vsi mamogrami določeno časovno obdobje. S takim načinom dela sproti odkrivamo tipične napake pri pozicioniranju (pravilen po-

ložaj dojč pri mamografiji) in jih lahko sproti odpravljamo. Slike ocenjujemo redno, enkrat tedensko (4).

Nadzorni radiolog ocenjuje tudi kakovost odčitavanja mamogramov pri radioloških odčitovalcih, in sicer na podlagi pravilno in napačno negativnih izvidov v presejanju ter na podlagi intervalnih rakov (rak dojč, ki je diagnosticiran zunaj presejanja v obdobju med dvema presejalnima mamografijama).

Kakovost izvajanja presejalnega programa in njegovo učinkovitost merimo s kazalniki kakovosti. Kazalniki kakovosti so vrednosti, izračunane na podlagi zbranih podatkov v presejalnem programu. Meritev je objektivna kategorija. Vrste in želene vrednosti kazalnikov predpisujejo Evropske smernice (6).

Rezultati v programu DORA

Program DORA trenutno z vabili pokriva 38 % ciljne slovenske populacije. Od začetka presejanja do konca junija 2015 smo na presejalno mamografijo povabili 114.472 žensk, nekatere med njimi že večkrat, saj letos poteka četrti krog presejanja. V vsem tem času smo opravili 139.486 mamografij (Tabela 1).

78 % vseh vabljenih žensk se je presejanja tudi udeležilo; 71 % žensk v prvem krogu, v nadaljnjih krogih pa je udeležba (delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejanja) velika, 90-% in več (Tabela 1).

Na konsenzu pregledamo mamograme vsake desete slikane ženske, vendar to za ženske ne predstavlja obremenitve, ker poteka brez njihove prisotnosti. Na ta način se delež žensk, ki morajo ponovno priti v presejalno-diagnostični center na dodatno diagnostiko, dvakrat zmanjša (5 %) in s tem se zmanjša tudi nepotrebna zaskrbljenost in stres ženske.

Približno vsako dvajseto žensko povabimo na nadaljnje preiskave. Pri več kot 80 odstotkih žensk, ki so napotene na dodatno diagnostiko po presejalni mamografiji, se pri nadaljnji obravnavi izkaže, da nimajo raka, ampak le zgoščitev tkiva ali benigne spremembe. Take spremembe razjasnimo hitro z dodatno neinvazivno diagnostično preiskavo – z dodatnimi mamografskimi posnetki, ultrazvokom ali samo primerjavo s starejšimi mamografskimi slikami. Le pri enem odstotku vseh slikanih je potreben invaziven postopek, igelna biopsija spremembe v dojki. Tudi med temi ne pomeni vsaka biopsija diagnoze raka, teh je od vseh slikanih približno pol odstotka. Število v presejanju odkritih rakov dojč je največje med ženskami, ki se prvič udeležijo presejanja (prvi krog), med njimi odkrijemo 8 rakov na 1.000 slikanih žensk. Pri ženskah, ki se udeležujejo že nadaljnjih krogov presejanja, se ta delež prepolovi, ker je vedno več žensk presejanih.

V presejalnem procesu morajo vsi postopki potekati čim hitreje, da se zmanjša tesnoba ženske. V programu DORA so ženske o rezultatu presejalne

mamografije obveščene v povprečno štirih delovnih dneh, o rezultatu dodatne diagnostike pa v povprečno petih dneh. Le na operativno zdravljenje čakajo v povprečju glede na evropske smernice (15 delovnih dni) predolgo – 20 delovnih dni (8).

Tabela 1: Pregled nekaterih rezultatov državnega presejalnega programa DORA, 21. 4. 2008 – 30. 6. 2015.

Število povabljenih žensk	178.813
Število slikanih žensk	139.642
Udeležba	78,1%
Število žensk, ki so imele dodatno diagnostiko	5.243 (3,8% od slikanih)
Število igelnih biopsij	1.785 (1,3% od slikanih)
Število odkritih rakov	864 (0,6% od slikanih)
Število terapevtskih operacij	843

Tabela 2: Število slikanih žensk v programu DORA po letih.

Leto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Število slikanih žensk	1.654	3.281	9.884	19.794	25.121	25.695	32.588

Rezultati v programu DORA so večinoma skladni z evropskimi smernicami (Tabela 3).

Tabela 3: Nekateri kazalniki kakovosti programa DORA.

KAZALNIK KAKOVOSTI		Vrednost DORA programa	EU sprejemljiva vrednost	EU zelena vrednost
Pokritost celotnega števila ustreznih žensk z vabili (2014)		36,5%	--	--
Delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejalne mamografije (2008-2014)		77,3%	>70%	>75%
Delež slikanih žensk, ki so imele nadaljnjo obravnavo (2008-2014)	Prvi presejalni krog	4,8%	<7%	<5%
	Nadaljnji presejalni krog	2,3%	<5%	<3%
Delež invazivnih rakov, odkritih v presejanju, ki so ≤ 10 mm (2008-2014)	Prvi presejalni krog	32,3%	--	≥25%
	Nadaljnji presejalni krog	32,9%	≥25%	≥30%

Podatki na dan 6. 2. 2015.

Strateški načrt programa DORA 2015-2020

Pri presejalnih programih, kakršen je tudi državni presejalni program za raka dojk DORA, je najpomembnejša vrhunska kakovost, zato je OIL po priporočilih evropskih strokovnjakov z izvajanjem programa pričel leta 2008 v manjšem obsegu v ljubljanski regiji, od takrat pa se vsako leto postopno širi in zajema nove regije. Prilagajanje dela celotnega programa Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka dojk namreč zahteva čas za izobraževanje dodatnega kadra in nabavo novih aparatov.

Program se mora čimprej vzpostaviti po vsej Sloveniji in omogočiti presejalni pregled dojk visoke kakovosti vsem ženskam v državi. V ta namen je OIL skupaj z drugimi deležniki pripravil Strateški načrt programa DORA 2015-2020 (4). Ta opredeljuje dopolnjen in spremenjen koncept Državnega presejalnega programa za raka dojk DORA za obdobje naslednjih pet let.

V Strateškem načrtu so zapisani vizija, vrednote in cilji programa za naslednjih pet let, odgovornosti posameznih akterjev, zahteve za vključitev stacionarnih presejalnih centrov v program, predvidena časovnica širitve programa na območje celotne Slovenije in prednostna področja za predvideno obdobje. Načrt je bil predstavljen Programskemu svetu programa DORA marca 2015 in uradno potrjen. Opredeljeni strateški cilji programa v obdobju 2015-2020 so:

1. Do leta 2016 razviti trajnostni sistem upravljanja in stabilno nacionalno infrastrukturo za učinkovito izvajanje programa DORA v skladu z opredeljenimi Evropskimi standardi kakovosti.
2. Do leta 2017 Slovenija doseže standard, ko vsaka ustrezna prebivalka med 50. in 69. letom vsako drugo leto prejme osebno vabilo na pregled v njej najbližjo presejalno enoto DORE.
3. Do leta 2020 je povprečna dosežena udeležba v programu DORA v vsaki OE ZZS več kot 70-%, 10 let po pokritju celotne populacije se zmanjša umrljivost za rakom dojk v presejani populaciji za 25 %, zadovoljstvo vključenih žensk pa presega povprečno zadovoljstvo v Evropski uniji.

Trenutno potekajo dejavnosti za širitev Programa v OE ZZS Maribor, Koper, Nova Gorica in Kranj.

Zaključek

Program DORA ustreza večini predpisanih vrednosti kazalnikov kakovosti v Evropskih smernicah. Več kot 70 % vabljenih žensk se presejanja tudi udeleži. Od začetka presejanja do junija 2015 smo pri presejanih ženskah odkrili 864 rakov dojk, 74 % v omejenem stadiju.

Zdrava populacija ima drugačna pričakovanja pri zdravstvenih storitvah kot bolniki in tudi nižji prag tolerance pri učinkovitosti zdravstvenega sistema. Ker je udeležba žensk zelo pomembna za uspeh programa, dajemo v programu DORA poseben poudarek na odnos osebjia do žensk.

Trudimo se, da se bo program čim prej razširil na področje celotne države in tako omogočil visokokakovostno presejalno mamografijo po EU-smernicah vsem slovenskih ženskah v starosti 50–69 let. V ta namen je nastal Strateški načrt programa DORA 2015–2020, ki opredeljuje cilje in poslanstvo programa v naslednjih petih letih. V tem času naj bi v DORO vključili celotno ciljno populacijo in vzpostavili še drugi presejalno-diagnostični center v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, kakovost dela v Programu pa bi omogočala doseg dolgoročnega cilja presejanja – zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni skupini žensk.

Viri

1. Zadnik V, Primic-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Doseženo 16. 7. 2015 s spletne strani <http://www.slora.si>.
2. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179-81.
3. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34-38.
4. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana; 2015.
5. Primic-Žakelj M. Presejanje za raka kot javnozdravstveni ukrep. In: Državni presejalni programi za raka. XIX. seminar 'In memoriam Duašana Reje'. Ljubljana: Zveza društev za boj proti raku, 2011: 7-12.
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg 2006.
7. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Izbrani javnozdravstveni pristopi in ukrepanja. In: Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Katedra za javno zdravje 2007: 331.
8. Jarm K, Krajc M, Šval C. Statistično poročilo programa DORA za leto 2014. Onkološki inštitut Ljubljana 2015.

ZORA: DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Organizirano populacijsko presejanje za raka materničnega vratu je podprto z dokazi in opredeljeno v več uradnih evropskih dokumentih, kot so Priporočilo o presejanju za raka v Evropski zvezi (2003), Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2008) in nedavne dopolnitve Evropskih smernic (2015). Redna udeležba na presejalnih pregledih za raka materničnega vratu je tudi eno od priporočil prenovljenega Evropskega kodeksa proti raku.

V Sloveniji imamo organiziran populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka (DP ZORA) že od leta 2003. Vanj so vključene ženske, stare 20–64 let, ki se na presejalni pregled enkrat v treh letih lahko naročijo same ali pa jih nanj povabi izbrani ginekolog ali koordinacijski center. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v desetih letih delovanja državnega programa ZORA incidenca raka materničnega vratu prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh.

Uvod

Presejanje za raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s preprostimi preiskavami med ljudmi, ki še nimajo nobenih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Vsakemu pozitivnemu testu morajo slediti diagnostične preiskave. Vsi presejalni programi za raka so namenjeni temu, da se zmanjša umrljivost za tistim rakom, ki mu je namenjeno presejanje, pri programih, pri katerih se odkrivajo in zdravijo predrakave spremembe, kot je rak materničnega vratu, pa je cilj zmanjšati tudi zbolewnost za rakom (1). Seveda je mogoče te kazalce spremljati le, če so na voljo ustrezni podatki, ki jih zbirajo registri umrlih in registri raka. V Sloveniji je register umrlih del standardne zdravstvene statistične službe na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (2), podatke o novih primerih raka pa zbira Register raka Republike Slovenije, ki na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje že od

leta 1950 (3). Pohvalimo se lahko tudi s tem, da imamo enega najstarejših državnih registrov raka v Evropi.

Prav redno spremljanje podatkov o incidenci, tj. številu novih primerov raka materničnega vratu pri nas, je omogočilo spoznanje, da se je število novih primerov konec devetdesetih v Sloveniji vztrajno večalo in da smo bili po incidenci v zgornji tretjini lestvice evropskih držav (3). To pa je bila spodbuda, da smo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje pred skoraj 20 leti začrtali organiziran presejalni program in ga začeli preverjati s pilotsko študijo (4). Izkušnje drugih in številne raziskave so dokazovale, da le tak pristop lahko zveča učinkovitost dotlej spontanega, priložnostnega presejanja, uveljavljenega pri nas več desetletij (5).

Napori za obvladovanje raka materničnega vratu imajo dolgo zgodovino. Prve raziskave, ki so pokazale vpliv dobro organiziranih, kakovostnih presejalnih programov z uporabo citološkega brisa materničnega vratu (BMV) na incidenco raka materničnega vratu, so bile objavljene v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Kazale so bodisi manjšo incidenco ploščatoceličnega raka materničnega vratu med redno presejanimi ženskami v primerjavi s tistimi, ki na presejanje niso hodile, ali pa manjšo incidenco raka materničnega vratu po uvedbi presejalnega programa v primerjavi s tisto pred tem. Ocenili so, da se v presejani populaciji ob primerni udeležbi in kakovosti programa incidenca raka materničnega vratu lahko zmanjša za 80 % ali več (6). Bistveno za uspeh programov pa sta visoka udeležba ciljne skupine žensk in kakovost vseh postopkov, kar je mogoče doseči le z organiziranimi populacijskimi programi. Povsod tam, kjer nista bila izpolnjena oba pogoja, do bistvenega zmanjšanja incidence raka materničnega vratu ni prišlo, kljub razširjenemu priložnostnemu presejanju (7, 8). Čeprav priložnostno (spontano, oportunistično) presejanje lahko prinese dobrobit posameznim ženskam, so uspehi na populacijski ravni bistveno manjši. Poleg tega lahko tako ostanejo nekatere populacijske skupine popolnoma nepresejane, pri drugih pa je poraba brisov bistveno večja, kot je potrebno.

Prve presejalne programe so v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začeli na Finskem, v delu Norveške in na Nizozemskem (5). V začetku devetdesetih let je v okviru programa Evropa proti raku začelo delovati Evropsko presejalno mrežje za raka materničnega vratu, ki je povežalo petnajsterico držav, ki so tedaj sestavljale Evropsko zvezo (9). V okviru tega mrežja so leta 1993 nastale prve Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (10). Postavile so temelje organiziranim presejalnim programom, ki veljajo še danes, in vzpostavile koncept zagotavljanja kakovosti (10). Leta 2008 so izšle prenovljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (11). Uporabo klinično validiranih testov HPV v organiziranih presejalnih programih in uvedbo cepljenja proti HPV obravnavajo Evropske smernice, izdane leta 2015 (12).

Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organiziran presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003 (4). Od leta 1960 je pri nas sicer teklo priložnostno presejanje v okviru ginekološke dejavnosti, vendar se učinkovitost tako organizirane preventivne od leta 1986 ni več odražala v incidenci raka materničnega vratu (3). Z uvedbo presejalnega programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana začel delovati tudi koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA. V Registru ZORA se iz citoloških in histoloških laboratorijev mesečno zbirajo podatki o izvidih brisov materničnega vratu (BMV) in o izvidih histoloških preiskav zaradi cervikalne patologije, od leta 2010 tudi izvidi triažnega testa HPV. Citološki izvidi in izvidi triažnega testa HPV so poenoteni in prihajajo v elektronski obliki, med tem ko za poročanje histoloških izvidov enotna shema še ni določena, večina izvidov prispe v Register ZORA v papirni obliki. Še vedno čakamo na nadaljnjo informatizacijo programa, ki bi morala nujno v zaključen krog zbiranja podatkov povezati kolposkopski in histološki izvid, izvid testa HPV ter podatke o zdravljenju (13).

Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva (CRP) in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ciljne skupine (ženske, stare 20 do 64 let) ter identifikacijo tistih, ki v zadnjih štirih letih nimajo zabeleženega izvida BMV. Tem pošljemo na naslov stalnega prebivališča vabilo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV. Letno tako iz Registra ZORA pošljemo okrog 60.000 vabil, manj kot en odstotek vabil se zaradi neustreznega podatka o stalnem prebivališču ali vitalnem stanju iz CRP vrne. Zaradi posebnosti primarnega zdravstvenega varstva žensk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same ali pa jih je po treh letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti ginekolog (14).

Pomembna naloga koordinacijskega centra od vsega začetka je tudi priprava in izdajanje strokovnih smernic v sodelovanju s strokovnjaki za posamezna področja. V začetku je bilo največ pozornosti posvečene ureditvi citopatološke dejavnosti. Področje citologije je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj dodelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija brisov materničnega vratu tistih žensk, ki so na novo zbolele za RMV, in redna, sistematična izobraževanja. Uvedba teh elementov je nujna tudi na drugih področjih delovanja programa ZORA, kot sta npr. kolposkopija in histopatologija, katerih kakovost je skupaj z uvedbo triažnega testa HPV v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami pomembna za to, da bo prekomerna invazivna diagnostika čim manjša.

Na področju ginekološke citopatologije je bila z letom 2006 opuščena stara klasifikacija izvida po Papanicolaou in uvedena nova, ki se je približala klasifikaciji Bethesda. Glavna sprememba je bila razdelitev izvida v dve kategoriji: negativen bris in patološki bris. Negativen bris vsebuje samo normalne celične elemente, brez neoplastičnih sprememb, ali pa reaktivne spremembe, ki so benigne narave in lahko nastanejo iz različnih vzrokov (pri vnetjih, vstavljenem materničnem vložku, po obsevanjih in kot posledica drugih nespecifičnih povzročiteljev). V letu 2011 je bila v citologiji dokončno sprejeta izvorna klasifikacija po Bethesda 2001 (15). Tako je po novem uporabnost brisa razdeljena le v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami ploščatih celic je nova skupina APC-VS (atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje – PIL-VS). Pri žleznihih spremembah je nova delitev atipičnih žleznihih sprememb na AŽC-N (atipične žlezne celice, neopredeljene) in na AŽC-VN (atipične žlezne celice, verjetno neoplastične) (16).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile med delovanjem programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami in navodila ginekologom za delo v programu ZORA, zadnjič leta 2011 (17, 18). Prenovljene smernice priporočajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi in žleznihih celicami, s CIN 1 in po zdravljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

Slovenski podatki kažejo, da program ZORA po dvanajstih letih delovanja na državni ravni že daje javnozdravstvene učinke, ki se kažejo v veliki udeležbi žensk v presejanju in v zmanjševanju bremena raka materničnega vratu v našem prebivalstvu.

Rezultati programa ZORA: dobra pregledanost žensk in vse manj raka materničnega vratu

Dobra pregledanost ciljne skupine prebivalstva je eden najpomembnejših pogojev, ki morajo biti izpolnjeni za učinkovito delovanje presejalnih programov. V programu ZORA od leta 2003 spremljamo triletno pregledanost ciljne skupine žensk, starih 20–64 let. Kazalnik pove, kolikšen delež prebivalc RS v tej starosti se je v priporočenem triletnem intervalu udeležil vsaj enega pregleda z odvzemom BMV. Ciljna triletna pregledanost je 70-odstotna. V zadnjem obdobju (1. 7. 2011–30. 6. 2014) pregledanost v Sloveniji ponovno presega 70 %. V zadnjem triletju pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju, ko je število novih bolnic največje, še vedno pa

je pregledanost manjša od zelene v starosti 50–64 let. Pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah, razen v Kopru, Mariboru, Novem mestu in Murski Soboti. Če jo preračunamo na pet let, kot je presejalni interval na Finskem in v Veliki Britaniji, v državah torej, ki sta drugim v Evropi za zgled, pri nas ta stopnja ponovno presega 80 %, kar Slovenijo postavlja ob bok državam z najbolje organiziranim presejanjem za raka materničnega vratu v Evropi. Pregledanost ciljne populacije se med državami zelo razlikuje, okoli 10-% je na Madžarskem in v Franciji, več kot 70-% pa na Danskem, v Veliki Britaniji, na Irskem, Finskem, na Islandiji, v Italiji, na Švedskem in tudi v Sloveniji.

Pričakovano se evropske države razlikujejo tudi v največji incidenčni stopnji RMV, kadarkoli zabeleženi v posamezni državi (10). S 105 primeri RMV v letu 2014 se je incidenca RMV v primerjavi z največjo zabeleženo incidenco v Registru raka RS leta 1962 (286 novih primerov) zmanjšala za okoli 60 %, v primerjavi z incidenco RMV ob uvedbi programa ZORA na državni ravni leta 2003 (211 novih primerov) pa za okoli 50 % (19). To je odličen rezultat, tako za Slovenijo kot tudi v primerjavi z dobro organiziranimi presejalnimi programi iz tujine (7). Če preračunamo te podatke na 100.000 prebivalk Slovenije, se je groba incidenčna stopnja zmanjšala s 33,4 leta 1962 na 20,7 leta 2003 in 10,1 leta 2014. Pripadajoče starostno standardizirane incidenčne stopnje na 100.000 prebivalk Slovenije (svetovni standard) so 27,5 (leta 1962), 15,3 (leta 2003) in 6,2 (leta 2014). V primerjavi z drugimi evropskimi državami se s temi vrednostmi sedaj Slovenija že uvršča med države z nižjimi vrednostmi starostno standardiziranih stopenj RMV (4).

Neodzivnice programa ZORA

Izkušnje po svetu in pri nas kažejo, da se 25 do 30 odstotkov žensk na vabila za presejalni pregled in odvzem BMV ne odzove (neodzivnice) (11, 20). Neodzivnice organiziranih populacijskih presejalnih programov za raka materničnega vratu (RMV) so bolj ogrožene z RMV kot redne udeleženke presejalnih pregledov. Pri njih je bolezen praviloma odkrita v napredovalem stadiju, kar povečuje umrljivost. V najbolj uspešnih organiziranih presejalnih programih za RMV je delež neodzivnic med vsemi ženskami z novo odkritim RMV okoli 40–60 % (11). Tudi ženske, ki se DP ZORA ne udeležujejo redno, so bolj ogrožene z RMV. Pri njih je bolezen pogosteje odkrita v razširjeni obliki (20).

V svetu zato iščejo nove načine, kako neodzivnice pritegniti k sodelovanju. Ena izmed najbolj obetavnih metod je presejanje s testom HPV doma, pri katerem ženska po pošti na dom prejme tester za samoodvzem vaginalnega vzorca (12). Samoodvzeti vzorec po pošti vrne v laboratorij, kjer ga testirajo na okužbo s HPV. Če pri ženski ugotovijo okužbo z enim od onkogenih HPV, jo povabijo na dodatne preiskave h ginekologu. V letih 2014–2016 zato Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z UKC Maribor in SB Celje izvaja pilotno

študijo »Pilotna raziskava sprejemljivosti in kakovosti samoodvzema vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah v Državnem presejalnem programu za raka materničnega vratu DP ZORA«. Naključno izbranim neodzivnicam programa ZORA smo ponudili možnost, da si same doma odvzamejo vzorec za test HPV. Tako preverjamo, kako se na test HPV doma odzivajo slovenske ženske, ki jih z rednim programom ne uspemo privabiti na presejalni pregled. Vključili smo ženske, ki v registru ZORA vsaj štiri leta nimajo zabeleženega izvida BMV, so stare 30–64 let in imajo stalno bivališče v mariborski ali celjski regiji. Študijo sta finančno omogočila Agencija za raziskave RS in Ministrstvo za zdravje RS.

Zaključek

Državni program ZORA je bil na ravni cele države vzpostavljen 2003 in je najstarejši populacijski organiziran presejalni program za raka v Sloveniji. Po najboljših močeh skušamo slediti Evropskim smernicam za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008. Slovenija je ena od evropskih držav z zgodovinsko največjo registrirano incidenco RMV, ki pa se je v prvih desetih letih delovanja programa prepolovila. S tem se Slovenija uvršča v sam vrh držav, ki so po uvedbi organiziranega presejanja učinkovito uspeli zmanjšati breme RMV. V prihodnosti nas čakajo novi izzivi predvsem pri e-povezavi z izvajalci in uvajanju sistema za zagotavljanje in nadzor kakovosti na vseh ravneh programa. Poseben izziv predstavlja uvajanje s HPV-povezane tehnologije v program v skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in dopolnjenimi Evropskimi smernicami iz leta 2015 (11). Še posebej, ker bodo v presejanje kmalu vstopile cepljene generacije deklic z manjšo ogroženostjo okužbe s HPV, s tem pa tudi manjšo ogroženostjo predrakavih sprememb visoke stopnje in RMV. Prav tako posebno skrb namenjamo neodzivnicam programa, ki so bolj ogrožene z RMV, ki je pri njih tudi pogostejše odkrit v razširjeni obliki.

Prispevek je dopolnjena različica prispevka: Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Državni presejalni program za raka materničnega vratu Zora: zgodba o uspehu. V: Petrovec M (ur.), Golle A (ur.). Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni: [zbornik predavanj], (Medicinski razgledi, ISSN 0353-3484, Supplement, letn. 53, 6). Ljubljana: Medicinski razgledi, 2014, str. 249-255.

Literatura

1. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albreht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
2. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Področje dela. Podatki. Prijava smrti [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/>.
3. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://www.slora.si>.
4. Primic Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiology and Oncology 2006; 40, S143–8.
5. Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
6. IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J 1986; 293: 659–64.
7. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005: 1–302.
8. Anttila A, Bielska-Lasota M, Primic Žakelj M et al. Determinants for a successful implementation of population-based cancer screening programmes [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: http://www.eusanh.eu/wp/wp-content/uploads/2011/11/EuSANH_Brochure_Cancerscreening.pdf
9. European Cervical Cancer Screening Network [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://www.cancer-network.de/>.
10. Coleman D, Day N, Douglas D in sod. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
11. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
12. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
13. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa ZORA. V: Ivanuš U, Primic žakelj M, Repše-Fokter A eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2013: 7–
14. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur I RS 2002; 33: 3122–9.
15. Solomon D, Nayar R eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology. New York: Springer; 2003.
16. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija

- po Bethesda. (Instructions for cytological records of cervical smears – the Bethesda classification). Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011 [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
17. Uršič-Vrščaj M., Rakar S, Možina A et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: 2011 [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
 18. Primic Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: 2011 [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
 19. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka: ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [citirano 2015 Okt 5]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
 20. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014. Zbornik 5 izobraževalnega dne programa ZORA; 2014, 15. 10. 2014; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.

AVTORJI PRISPEVKOV ZA 28. ONKOLOŠKI VIKEND

Darja Arko

UKC Maribor

Uroš Čotar

Onkološki inštitut Ljubljana

Ivan Eržen

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Mojca Gobec

Ministrstvo za zdravje

Vedran Hadžić

Fakulteta za šport, UL

Kristijana Hertl

Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Jarm

Onkološki inštitut Ljubljana

Taja Jordan

Onkološki inštitut Ljubljana

Maksimiljan Kadivec

Onkološki inštitut Ljubljana

Tatjana Kofol Bric

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Katja Kogovšek

Onkološki inštitut Ljubljana

Viljem Kovač

Onkološki inštitut Ljubljana

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana

Jožica Maučec Zakotnik

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Dominika Novak Mlakar

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Eva Peklaj

Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Perić

Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Primic Žakelj

Onkološki inštitut Ljubljana

Firi Purić

Onkološki inštitut Ljubljana

Nada Rotovnik Kozjek

Onkološki inštitut Ljubljana

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Cveto Šval

Onkološki inštitut Ljubljana

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Helena Zaletel

Onkološki inštitut Ljubljana

Janez Žgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

XXVIII. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:

S satelitskim simpozijem je sodeloval:

Eli Lilly

Drugi podporniki:

Abbott

Amgen, podružnica v Sloveniji

Astrazeneca, podružnica v Sloveniji

Bayer d.o.o

Boehringer Ingelheim RCV

Eli Lilly

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson

Medias International d.o.o.

Merck

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Onkološki inštitut Ljubljana

Pfizer, podružnica Ljubljana

Roche, farmacevtska družba d.o.o.

PharmaSwiss za Pfizer



Vsaka vrata, ki jih odpremo, lahko pomenijo odkritje.


Ker niti dva bolnika nista enaka,
smo zavezani k razvijanju individualnih
pristopov zdravljenja.

Lilly Oncology

EEONC00011a, 4.11.2015

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705

Lilly



V družbi Amgen
smo z vso skrbjo
predani
kakovosti
in zanesljivosti
bioloških zdravil.

Kontrola kakovosti in zanesljiva oskrba sta vsaj toliko pomembni kot dosežki znanstvenih inovacij.

Družba Amgen se že več kot 30 let z vso zavzetostjo, predanostjo in željo po popolnosti trudi za vsako svojih zdravil.

Za dodatne informacije obiščite biotechnologybyamgen.com, kjer najdete več podatkov o kakovosti in zanesljivosti oskrbe, ki sta tako pomembni za uspešno zdravljenje vaših bolnikov.



**BIOTECHNOLOGY
BY AMGEN®**

Imam raka jajčnikov.

TESTIRAJ ME

na prisotnost mutacije gena BRCA.

ZDRAVI ME

z zdravilom Lynparza.*

Če ima bolnica z mutacijo gena BRCA ponovitev raka jajčnikov, občutljivega na platino, ji zdravilo Lynparza lahko pomaga v boju proti bolezni.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. **ZDRAVILQ** Lynparza 50 mg trde kapsule. Ena kapsula vsebuje 50 mg olapariba. **INDIKACIJE** Zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z mutacijo gena BRCA (germinalno ali somatsko) pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov in primarnega peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolni ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. **ODMERJANJE** Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 400 mg (osem kapsul) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 800 mg. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni. Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lynparza morajo imeti bolnice potrjeno mutacijo gena BRCA (gen dovzetnosti za raka dojki), bodisi germinalno bodisi v tumorju. Mutacijsko stanje BRCA mora določiti izkušena laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovanje bolnicam z mutacijami BRCA je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Če bolnica izpusti odmerek zdravila Lynparza, mora vzeti naslednji normalni odmerek ob običajnem predvidenem času. Zdravljenje je mogoče prekiniti za obvladavanje neželenih učinkov; v poštev pride zmanjšanje odmerka. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je priporočeno zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan. Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, pride v poštev zmanjšanje na 100 mg dvakrat na dan. Strejšim bolnicam začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Lynparza se lahko uporablja pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 50 ml/min). Uporaba zdravila Lynparza pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni priporočljiva. Zdravila Lynparza ni priporočljivo uporabljati pri bolnicah z okvaro jeter (bilirubin v serumu več kot 1,5-kratna zgorja normalna meja), ker varnost in učinkovitost nista ugotovljeni. Odmerka ne treba prilagoditi glede na etnično pripadnost. Kliničnih podatkov o bolnicah s stanjem zmogljivosti od 2 do 4 je zelo malo. Varnost in učinkovitost zdravila Lynparza pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo

bo. Hrana vpliva na absorpcijo olapariba, zato morajo bolnice zdravilo Lynparza vzeti vsaj eno uro po jedi ter po možnosti ne smejo jesti do 2 uri po uporabi zdravila. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Hematotoksični učinki: Pri bolnicah, zdravljenih z olaparibom, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično blago ali in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerno (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno, da bi odkrili klinično pomembne spremembe katere koli vrednosti med zdravljenjem. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija: Pri majhnem številu bolnic, ki so prejemale zdravilo Lynparza samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, je bil opisan mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija (MDS/AML); večina teh primerov se je končala s smrtjo. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MDS in/ali AML, je bolnica priporočljivo ustrezno zdraviti. Če je priporočljivo dodatno zdravljenje proti raku, je potrebno zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in se ga ne sme dajati v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pnevmonitis: Pri majhnem številu bolnic, ki so prejemale olaparib, so poročali o pnevmonitisu, v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali si jim pojavi kakšna radiološka nepravilnost, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in zdravilo ustrezno zdraviti. **MEDESEBONOJN DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI** V primeru sočasne uporabe olapariba v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA, je potrebna previdnost, bolnice pa je potrebno skrbno spremljati. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni

izoencimi CYP3A4/5. Kliničnih študij za oceno vpliva znanih zaviralcev in induktorjev CYP3A niso izvedli, zato se je med uporabo olapariba priporočljivo izogniti znanim močnim zaviralcem (npr. itrakonazolu, telitromicinu, klaritromicinu, okrepljenim zaviralcem proteaz, indinavirju, sakvinavirju, neflavinirju, boceprevirju, telaprevirju) ali induktorjem teh izoencimov (npr. fenobarbitalu, fenitoinu, rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu, karbamazepinu, nevirapinu in šentjanževki). In vitro je olaparib substrat efluksnega prenašalca P-gp. Olaparib lahko in vitro zavira CYP3A4 in ni mogoče izključiti, da lahko in vivo poveča izpostavljenost substratom tega encima. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba s substrati CYP3A4, še zlasti s takšnimi, ki imajo ožjo terapevtsko okno (npr. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergot alkaloidi, fentanil, pimoizid, sirolimus, takrolimus in kvetiapin). Kolikšen je potencial olapariba za indukcijo CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in P-gp ni znano; ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in transportne beljakovine. In vitro lahko olaparib zavira P-gp in je zaviralec BCRP, OATP1B1, OCT1 in OCT2. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost substratom P-gp (npr. statinom, digoksinu, dabigatranu, kolhicinu), BCRP (npr. metotreksatu, rosvatuvastatinu in sulfasalazinu), OATP1B1 (npr. bosentanu, glibenklamidu, repaglinidu, statinom in valsartanu), OCT1 (npr. metforminu) in OCT2 (npr. kreatininu v serumu). Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. **NOSEČNOST IN DOJENJE** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem. Pri vseh ženskah pred menopavzo je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni nehoronski kontracepciji in rednem opravljanju testov nosečnosti med zdravljenjem. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in, glede na farmakološke lastnosti, še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. / IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska / DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA December 2014

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

*Zdravilo Lynparza v Sloveniji še ni razvrščeno na listo zdravil.

INDIKACIJA:

za zdravljenje odraslih moških z na kastracijo odpornim rakom prostate, simptomatskimi metastazami v kosteh in brez znanih metastaz v notranjih organih



Podaljša življenje. Učinkuje na kostne metastaze.

Prvo zdravilo, ki podaljša celokupno preživetje z delovanjem na kostne metastaze.

- 30 % zmanjšanje tveganja za smrt.¹
- 3,6 mesecev daljše mediano preživetje.¹
- 5,8 mesecev zakasnitve do prvega simptomatičnega skeletnega dogodka.²

Xofigo 1000 kBq/ml raztopina za injiciranje

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAKOVNOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 1000 kBq [²²³Ra]radijevga klorida (radium Ra 223 dichloride), kar ustreza 0,53 ng [²²³Ra]radija na referenčni dan. Radij je v raztopini prisoten kot prosti ion. Ena viala vsebuje 6 ml raztopine (6,0 MBq [²²³Ra]radijevga klorida na referenčni dan). Pomožne snovi: voda za injiciranje, natrijev citrat, natrijev klorid, klorovodikova kislina, razredčena

TERAPEVTSKE INDIKACIJE

Zdravilo Xofigo je indicirano za zdravljenje odraslih moških z na kastracijo odpornim rakom prostate, simptomatskimi metastazami v kosteh in brez znanih metastaz v notranjih organih.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

Zdravilo Xofigo lahko dajejo le osebe, pooblaščenice za uporabo radiofarmakov v določenih kliničnih ustanovah tistim bolnikom, za katere je usposobljen zdravnik podal oceno. Režim odmerjanja zdravila Xofigo je aktivnost 50 kBq na kg telesne mase in sicer kot 6 injicij v 4-tedenskih intervalih. Zdravilo Xofigo je za intravensko uporabo. Zdravilo se injicira počasi (običajno do 1 minute). Intravenski dostop ali kaniljo je treba pred in po injiciranju zdravila Xofigo izprati z izotonično raztopino za injiciranje, ki vsebuje 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 % raztopina).

KONTRAINDIKACIJE

Ni znanih kontraindikacij za uporabo zdravila Xofigo.

POSEBNA OPOZORILO IN PREDVIDNIŠNI UKREPI

Supresija kostnega mozga: pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xofigo, so poročali o supresiji kostnega mozga, predvsem o trombocitopeniji, nevtropeniji, levkopeniji in pancitopeniji. Zato je treba pri bolnikih ovenodniti izvide hematoloških preiskav na začetku zdravljenja in pred vsakim odmerkom zdravila Xofigo. Pred prvo uporabo mora biti absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl. Pred naslednjo uporabo mora biti ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Če se te vrednosti v 6 tednih po zadnji uporabi zdravila Xofigo kljub standardni negi ne izboljšajo, se lahko zdravljenje z zdravilom Xofigo nadaljuje le po skrbni oceni koristi in tveganj. Bolnike z znaki zmanjšane rezerve kostnega mozga, tj. po predhodni citotoksični kemoterapiji in/ali zunanem obsevanju (EBRT, external beam radiation therapy) ali bolnikov z rakom prostate z napredovalim difuznim kopičenjem v kosteh (EOD4; »superscans«), je treba zdraviti previdno. V klinični študiji III. faze so pri teh bolnikih opazili povečano incidenco hematoloških neželenih učinkov, kot sta nevtropenija in trombocitopenija. Varnost in učinkovitost citotoksične kemoterapije po zdravljenju z zdravilom Xofigo nista bili dokazani. Omejeveni podatki kažejo, da so imeli bolniki, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi zdravila Xofigo, podoben hematološki profil kot bolniki, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi placeba.

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis: Varnosti in učinkovitosti zdravila Xofigo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom niso preučevali. Ker se zdravilo Xofigo izloča z blatom, lahko sevanje poslabša akutno vnetno črevesno bolezen. Zdravilo Xofigo se

lahko pri bolnikih z akutno vnetno črevesno boleznijo uporabi le po skrbni oceni tveganja in koristi.

Kompresija hrbtnjače: pri bolnikih z nezdravljeno grozečo ali ugotovljeno kompresijo hrbtnjače je treba pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo dokončati standardno nego, kot je klinično indicirano.

Zlomi kosti: pri bolnikih z zlomi kosti je treba zlome pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo ortopedsko oskrbeti.

Osteonekroza čeljusti: pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati in zdravilom Xofigo, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj osteonekroze čeljusti. V študiji III. faze so poročali o primerih osteonekroze čeljusti pri 0,67 % (4/600) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xofigo, v primerjavi z 0,33 % bolnikov (1/301), ki so prejeli placebo. Vendar so vsi bolniki z osteonekrozo čeljusti predhodno ali sočasno uporabljali difosfonate in predhodno prejele kemoterapijo.

Sekundarne maligne neoplazme: zdravilo Xofigo prispeva k splošni dolgotrajni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju. Dolgotrajna kumulativna izpostavljenost sevanju je lahko povezana z večjim tveganjem za raka in prirojene okvare. Se zlasti se lahko poveča tveganje za osteosarkom, mieloidoplastični sindrom ter levkemijo. V kliničnih preskušanjih z do triletnim spremljanjem bolnikov niso poročali o rakavih boleznih, povzročenih z zdravilom Xofigo.

Pomožne snovi z znanim učinkom: odvisno od uporabljenega volumna lahko zdravilo vsebuje do 2,35 mmol (54 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

NEŽELENI UČINKI

Zelo pogosti: trombocitopenija, driska, bruhanje, slabost; Pogosti: nevtropenija, pancitopenija, levkopenija, reakcije na mestu injiciranja; Občasni: limfopenija.

Način izdajanja zdravila: Izdaja zdravila je le na recept.

Imetnik dovoljenja za promet: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany

Za nadaljnje informacije o zdravilu Xofigo, se lahko obrnete na: Bayer d.o.o.,

Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana

Verzija: EU ver. 2.0 | 01.2015

Referenci: 1. Xofigo® (²²³Ra]radijev klorid) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–223.

 **Xofigo**[®]
[²²³Ra]radijev klorid

Stopimo na novo raven učinkovitosti v prvi liniji

- Prvi registrirani ireverzibilni zaviralec družine ErbB¹
- Giotrif® je prvo zdravilo, ki signifikantno izboljša preživetje v 1.liniji zdravljenja napredovelega EGFR M+ NSCLC v primerjavi s kemoterapijo.²



*N=345, PFS=progression free survival, OS=overall survival

Literatura: 1. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, O Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al.

Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. JCO 2013; 31: 3327-34. 2. Afatinib OS analysis. ASCO abstract and oral presentation, Chicago 2014. 3. Na spletnih straneh Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije objavljeno e-gradivo: Spremembe list zdravil in živil, 10.9.2014 dostopno na <http://www.zzs.si/zs/zs/info/egradiva/nf/>

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

GIOTRIF 20 mg filmsko obložene tablete, Giotrif 30 mg filmsko obložene tablete, Giotrif 40 mg filmsko obložene tablete, Giotrif 50 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Kakovostna in količinska sestava: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg (30 mg/ 40 mg/ 50 mg) afatiniba (v obliki dimaleata). Vsebuje laktozo. **Terapevtske indikacije:** kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki se še niso zdravili z zaviralcem receptorja za epidermalni rasti dejavnik (EGFR) TK2 lokalno napredovalim ali metastaziranim nepljučničnim pljučnim rakom (NSCLC) z aktivacijsko(m) mutacijama EGFR.

Odmerjanje in način uporabe: zdravljenje z zdravilom Giotrif mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Giotrif je treba določiti stanje mutacije EGFR z dobro validirano in robustno metodologijo, da bi se izognili lažno negativnim ali lažno pozitivnim ocenam. **Odmerjanje:** priporočeni odmerek zdravila je 40 mg enkrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Giotrif naj traja, dokler bolzen ne začne napredovati ali do tedaj, ko bolnik zdravila več ne prenaša. Odmerek je možno tudi povečati, pri bolnikih, ki zdravljenje dobro prenašajo, oziroma zmanjšati pri tistih, pri katerih se pojavijo simptomatične neželenе reakcije. Največji dnevni odmerek je 50 mg. Bolnikom, katerim smo odmerek kdaj prej zmanjšali, ga ne smemo povečati. Zdravila bolniki ne smejo jemati ob jedi. Zaviralec P-gp je treba dajati z zamikom. Zdravljenje z zdravilom Giotrif ni priporočljivo za bolnike s hudo ledvično ali hudo jetno okvaro in za pediatrično populacijo. *Za natančnejša navodila glede odmerjanja glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.*

Kontraindikacije: preobčutljivost za afatinib ali katero koli pomožno snov, nosečnost in dojenje. **Zenske v rodni dobi:** morajo med zdravljenjem in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati ustrezno kontracepcijo. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** driska, s kožo povezani neželeni dogodki (izpuščaji, akne, bulozna, mehurčasta in ekfoliativna kožna obolenja; Stevens-Johnsonov sindrom), ženski spol, manjša telesna masa, obstoječa ledvična okvara, intersticijska pljučna bolezen in podobne neželenе reakcije (pljučna infiltracija, pnevmonitis, akutni sindrom dihalne stiske, alergijski alveolitis), huda jetna okvara, keratitis, bolniki s tveganjem za srčno obolenja in bolniki z boleznimi, ki lahko vplivajo na LVEF; sočasno zdravljenje z močnimi induktorji P-gp, redka dedna motnja neprežajanja galaktoze, lapsonska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktose. Zdravilo Giotrif ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Interakcije:** močni zaviralci P-gp (tudi, toda ne samo, ritonavir, ciklosporin A, ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, verapamil, kinidin, takrolimus, neflavinir, sakinavir in amiodaron) in BCRP: močni induktorji P-gp (tudi, a ne samo, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ali šentjanževka), substrati Pgp, peroralni substrati za BCRP (tudi, a ne samo, rosuvastatin in sulfasalazin) in hrana. **Neželeni učinki:** zelo pogosti: paronihija, zmanjšan tek, epistaksa, driska, stomatitis, izpuščaji, akneliformni dermatitis, pruritus in suha koža. **Pogosti:** cistitis, dehidracija, hipokalēmija, disgeuzija, konjunktivitis, suho oko, mionerg, dispepsija, hepatitis, povečanje alanin-aminotransferaze, povečanje aspartat-aminotransferaze, sindrom oke in noge, mišični krči, ledvična okvara/ ledvična odpoved, prekišja in zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** keratitis in intersticijska pljučna bolezen. **Način in režim zdravljenja:** po SPC. **Imetnik dovoljenja za promet:** boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija.

Za podrobnejše informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila 09/2013.

GI01/junij 2015 Samo za strokovno javnost.

UKREPAJMO
ONKOLOGIJA BOEHRINGER INGELHEIM



Boehringer
Ingelheim



GIOTRIF®
(afatinib) tablete
DIGNITI PRIČAKOVANJA



ŠE VEDNO ODKRIVAM

Pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana.¹

ZYTIGA zagotavlja^{2,3}

34,7
mesecev

statistično značilno
mediano celokupno preživetje

4,4
mesecev

statistično značilno
podaljšanje preživetja

48%

zmanjšanje tveganja za radiološko
potrjeno napredovanje bolezni

4+
leta

ugoden varnostni profil tudi po daljšem
obdobju spremljanja bolnikov

SKRAJŠANO NAVODILO ZA PREDPISOVANJE ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povezetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: ZYTIGA 250 mg tablete **Kakovostna in količinska sestava:** 250 mg abirateronacetata; pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmeloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, povoid, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev laurilsulfat. **Indikacije:** uporaba skupaj s prednizonom ali prednizonom za zdravljenje na kastracijo odpornega metastatskega raka prostate pri odraslih bolnikih, ki nimajo ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana; ter pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolzen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom. **Odmerjanje:** priporočeni odmerek: 1.000 mg (štiri 250 mg tablete v enem odmerku), 10 mg prednizona ali prednizona/dan, najmanj dve uri po obroku. Pri bolnikih s hudo okvaramo jeter ali ledvic je potrebna previdnost.

Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, uporaba zdravila pri ženskah, huda okvara jeter. **Posebna opozorila:** Pri uporabi zdravila pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata < 50% ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA varnost uporabe zdravila ni dokazana. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti hipertenzijo, zastajanje tekočin in odpraviti hipokaliemijo. Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti je treba z zdravljenjem prenehati in se ga ne sme ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki prejemanje prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov. Pri bolnikih z napredovanim metastatskim rakom prostate (rezistentnim na kastracijo) lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča. Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje. Uporaba glukokortikoidov lahko

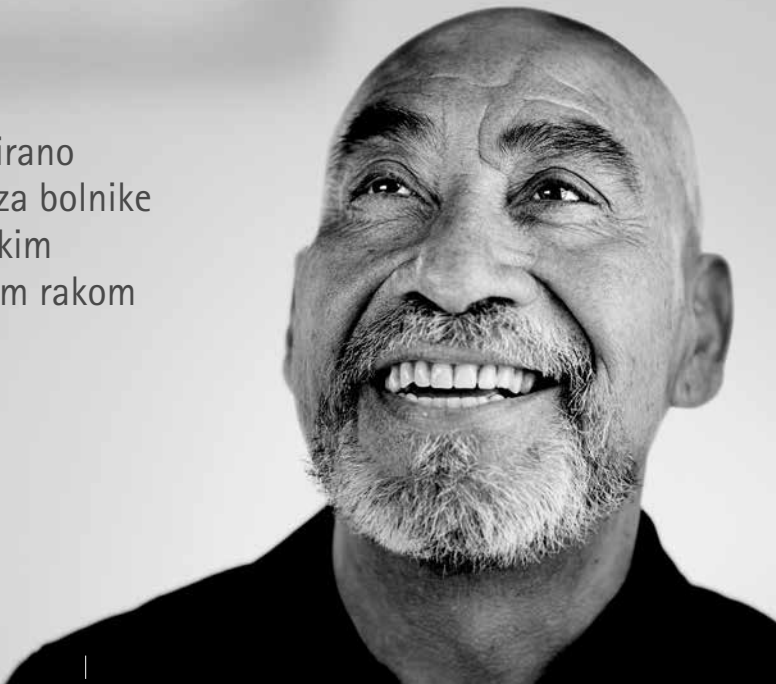
poslabša hiperglikemijo. Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije ni bila ugotovljena. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1 mmol (oziroma 27,2 mg) natrija na odmerke (v štirih tabletah), kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ZYTIGA se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z mioopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost. Zaradi tveganja za mišično izpostavljenost zdravilu ZYTIGA se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. **Interakcije:** zdravila se ne sme jemati s hrano, ker se bistveno poveča absorpcija abirateronacetata. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistih z majhno terapevtsko širino je potrebna previdnost. Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. **Nosečnost in dojenje:** Ženske, ki so noseče in ženske, ki bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali rokovanja z zdravilom, nositi zaščitne rokavice. V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja. **Neželeni učinki:** okužba sečil, sepsa, adrenalna insuficienca, hipokaliemija, hipertrigliceridemija, srčno popuščanje, angina pectoris, aritmija, atrijska fibrilacija, tahikardija, miokardni infarkt, podaljšanje QT intervala, hipertenzija, alergijski alveolitis, driska, dispneja, zvišana koncentracija ALT, AST, izpuščaj, mioopatija, rabdomioliza, hematurnija, periferni edemi, zlomi. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija, Predstavniki v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 25. 06. 2015

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

ERBITUX[®] CETUXIMAB

See the difference

Individualizirano zdravljenje za bolnike z metastatskim kolorektalnim rakom



Merck Serono Onkologija *Ključ je v kombinaciji*

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG, protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravlilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. 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. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m². **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuca, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejema cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine,

obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotskičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidina, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kaptecinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalciemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzea, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Nemčija.

Datum zadnje revizije besedila: november 2014.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Samo za strokovno javnost.

Podrobne informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Merck d.o.o., Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, tel: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

www.merckserono.net
www.Erbitux-international.com



Širimo možnosti za pomoč bolnikom

Prevzem onkoloških zdravil podjetja GSK predstavlja pomemben mejnik v naši, več kot desetletje dolgi, zavezanosti pomagati ljudem z rakom.

Iz našega preteklega delovanja smo se veliko naučili o vrednosti povezav v onkološki skupnosti in njihovem pomenu za inovativnost. Naša zdravila ustvarjajo nove možnosti za sodelovanje, le-to lahko vodi do razvoja prebojnih zdravljenj, ki bodo spremenila življenja bolnikov.

Nove povezave. Nove rešitve. Nove možnosti.



Povežite se z nami še danes.

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Verovškova 57, 1000 Ljubljana
Telefon: 01 300 7550

Datum priprave materiala: november 2015

ONC-AD-11/15-SI

Za zdravljenje odraslih bolnikov s
predhodno zdravljenim, napredovalim
nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki je ALK* pozitiven.



Drugače, gen Drugačna terapija

XALKORI
KRIZOTINIB

*anaplastična limfomska kinaza

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

XALKORI 200 mg, 250 mg trde kapsule

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevno neželenu učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: Ena kapsula vsebuje 200 mg ali 250 mg krizotiniba. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - non-small cell lung cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Preverjanje prisotnosti ALK:** Pri izbiri bolnikov za zdravljenje z zdravilom XALKORI je treba opraviti točen in validirano preverjanje prisotnosti ALK. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerjek je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev. Če bolnik pozabi vzeti odmerjek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljenega odmerka na sme vzeti.

Prilaganja odmerkov: Glede na varnost uporabe zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka zdravila na 200 mg dvakrat na dan, če je potrebno še nadaljnje zmanjšanje, pa znaša odmerjek 250 mg enkrat na dan. Prilaganje odmerkov pri **hematološki in nehematološki** (povečanje vrednosti AST, ALT, bilirubina; IL/D pnevmonitis; podaljšanje intervala QTc, bradikardija) **toksičnosti:** glejte preglednici 1 in 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Okvara jeter:** Pri blagi in zmerni okvari je zdravljenje treba izvajati previdno, pri hudi okvari se zdravila ne sme uporabljati. **Okvara ledvic:** Pri blagi in zmerni okvari prilaganje začasnega odmerka ni priporočeno. Pri hudi okvari ledvic (ki ne zahteva peritonealne dialize ali hemodialize) je odmerjek 250 mg peroralno enkrat na dan; po vsaj 4 tednih zdravljenja se lahko poveča na 200 mg dvakrat na dan. **Starejši bolniki (≥ 65 let):** V primerjavi z mlajšimi bolniki niso opazili nobenih splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** Kapsule je treba pogoltni cele, z nekaj vode, s hrano ali brez nje. Ne sme se razbijati, raztopiti ali odpreti. Izogibati se je treba uživanju grenivk, grenivkinega soka ter uporabi šentjanževke. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na krizotinib ali katerokoli pomožno snov. Huda okvara jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Določanje statusa ALK:** Pomembno je izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izogotemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom. **Hepatotoksičnost:** Zaradi jemanja zdravila je prišlo do hepatotoksičnosti s smrtnim izidom. Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Ponovite preverjanje morajo biti pogostejše pri povečanih vrednostih stopnje 2, 3 ali 4. **Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis:** Lahko se pojavi huda, življenjsko nevarna in/ali smrtna intersticijska bolezen pljuč (ILD - interstitial lung disease)/pnevmonitis. Bolnike s simptomi, ki nakazujejo na IL/D pnevmonitis, je treba spremljati, zdravljenje pa prekiniti ob sumu na IL/D pnevmonitis. **Podaljšanje intervala QT:** Opazili so podaljšanje intervala QTc. Pri bolnikih z obstoječo bradikardijo, podaljšanjem intervala QTc v anamnezi ali predispozicijo zanj, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšujejo interval QT, pri bolnikih s pomembno obstoječo srčno boleznijo in/ali motnjami elektrolitov je treba zdravilo uporabljati previdno; potrebno je redno spremljanje EKG, elektrolitov in delovanja ledvic; preiskavi EKG in elektrolitov je treba opraviti čimboljzejše uporabi prvega odmerka, potem se priporoča redno spremljanje.

Bradikardija: Lahko se pojavi simptomatska bradikardija (lahko se razvije več tednov po začetku zdravljenja); izogibati se je treba uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo; pri simptomatski bradikardiji je treba prilagoditi odmerjek. **Nevtropenija in levkopenija:** V kliničnih preskušanjih so poročali o nevtropeniji, levkopeniji in febrilni nevtropeniji (pri manj kot 1 % bolnikov); spremljati je treba popolno krvno sliko (pogostejše preiskave, če se opazijo abnormalnosti stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba). **Perforacija v prebilih:** V kliničnih študijah so poročali o perforacijah v prebilih, v obdobju trženja pa o smrtnih primerih perforacij v prebilih.

Krizotinib je treba pri bolnikih s tveganjem za nastanek perforacije v prebilih uporabljati previdno; bolniki, pri katerih se razvije perforacija v prebilih, se morajo prenehati zdraviti s krizotinibom; bolnike je treba opozoriti o prvih znatih perforacijah in jim svetovati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom. **Vplivi na vid:** Opazili so motnje vida; če so trdovratne ali se poslabšajo, je treba razmisлити o oftalmološkem pregledu. **Histološka preiskava, ki ne nakazuje adenokarcinoma:** Na voljo so le omejeni podatki pri NSCLC, ki je ALK pozitiven in ima histološke značilnosti, ki ne nakazujejo adenokarcinoma. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravila, ki lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi (atazanavir, idinavir, nefilnavir, ritonavir, sakonavir, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, toleandomicin), tudi grenivke in grenivkin sok. Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin, šentjanževka), Zdravila, katerih koncentracije v plazmi lahko krizotinib spremeni (midazolam, alfentanil, cisaprid, ciklosporin, derivati ergot alkaloidov, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, bupropion, efavirenz, peroralni kontraceptivi, raltegravir, ritonavir, morfin, nalokson, digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin, neformin, prokainamid). Zdravila, ki podaljšujejo interval QT ali ki lahko povzročijo Torsades de pointes (kvinidin, disipiramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, metadon, cisaprid, moksioksacin, antipsihotiki). Zdravila, ki povzročajo bradikardijo (verapamil, diltiazem, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, guanfacin, digoksin, meflokin, antiholinesteraze, pilokarpin). **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in najmanj 90 dni po njem je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo (velja tudi za moške). Zdravilo lahko škoduje plodu in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. Matere naj se med jemanjem zdravila dojenje izogibajo. Zdravilo lahko zmanjša plodnost moških in žensk. **Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko se pojavijo simptomatska bradikardija (opr. sinkopa, omotica, hipotenzija), motnje vida ali utrujenost; potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Najresnejši neželeni učinki so hepatotoksičnost, IL/D pnevmonitis, nevtropenija in podaljšanje intervala QT. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) so motnje vida, navzea, driska, bruhanje, zaprtje, edem, povečane vrednosti transaminaz in utrujenost. Ostali zelo pogosti (≥ 1/10 bolnikov) neželeni učinki so: nevtropenija, anemija, pomikanje apatita, nevtropija, disgezija, omotica. **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjema se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 23.04.2015

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

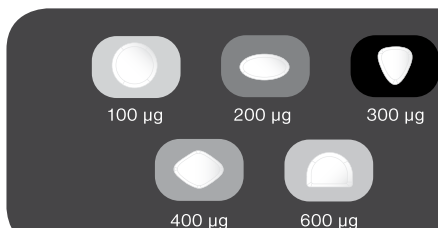
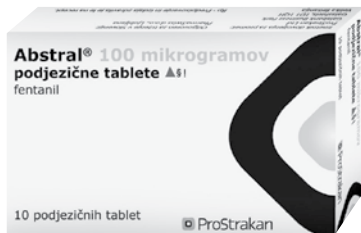


Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855,
Pfizer podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana

ABSTRAL® - inovativna F.A.S.T. tehnologija sproščanja fentanila

Čas je dragocen!

- Zdravilo ABSTRAL® je indicirano za zdravljenje prebijajoče bolečine pri odraslih bolnikih z rakom, ki se še zdravi z opioidi in zdravljenje dobro prenašajo.¹
- Hitro raztapljanje podjezične tablete, vezava zdravilne učinkovine na ustno sluznico in hitra absorpcija - pomembna ublažitev prebijajoče bolečine pri onkoloških bolnikih že v 10 minutah.¹
- Optimalen odmerek se določa z enostavno titracijo od nižjega k višjemu odmerku za vsakega bolnika posebej.
- Na voljo v jakostih 100, 200, 300, 400 in 600 µg ter v pakiranju po 10 podjezičnih tablet.
- Na pozitivni listi ZZS, z omejitvijo, ki smiselno poudarja indikacijo zdravlila: »Le za onkološke bolnike s hudo prebijajočo bolečino«²



Viri: (1) ABSTRAL – Povzetek glavnih značilnosti zdravila, april 2014; (2) www.czb.si

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

ABSTRAL® 100, 200, 300, 400, 600 µg podjezične tablete (fentanyl)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Obvladovanje prebijajoče bolečine pri odraslih bolnikih z rakom, pri katerih se kronična bolečina zdravi z opioidi. **ODMERNJANJE IN NAČIN UPORABE** Abstral se lahko daje samo bolnikom z rakom, ki so razvil intoleranco na opioide pri zdravljenju kronične bolečine. To so bolniki, ki prejemanje 1 teden ali dlje peroralno najmanj 60 mg morfinja na dan, najmanj 8 mg hidromorfona na dan, transdermalno najmanj 25 µg fentanila na uro, najmanj 30 mg oksikodona na dan, peroralno najmanj 8 mg hidromorfona na dan ali ekvivalentni analgetični odmerek katerega drugega opioida. Podjezične tablete se dajejo neposredno pod najgloblji del jezika. Podjezičnih tablet se ne sme pogoltniti, žvečiti ali sesati. Bolniki ne smejo ne jesti ne piti, dokler se podjezična tableta v celoti ne raztopi. Bolniki s suhimi usti si lahko predhodno ustno sluznico navlažijo z vodo. Začetni odmerek Abstrala je 100 µg, nato se odmerek povečuje (titracija), kolikor je potrebno. Na Abstral se z drugih zdravil s fentaniolom ne sme preiti v razmerju 1:1. Če ustreza analgezija v času 15-30 minut po uporabi 1 podjezične tablete ni dosežena, se sme odmeriti še dodatno 100 µg podjezične tablete. V tem primeru je pri naslednji epizodi prebijajoče bolečine potrebno preletati uporabo podjezične tablete naslednje višje jakosti, ki je na razpolago. Z višanjem odmerka je treba nadležati postopoma toliko časa, dokler se ne doseže ustreznega analgezija s sprejemljivo ravno neželenimi učinkovi. Pri odmerkih 400 µg in več je treba jakost druge podjezične tablete povečati z 100 µg na 200 µg. Med vsako titracijo se sme pri posamezni epizodi prebijajoče bolečine uporabiti največ 2 odmerka. Bolnike je treba skrbno spremljati, dokler se ne doseže optimalnega odmerka. Odmerek nad 800 µg pri bolnikih s kliničnih študijah ni smel. Ko je dobljen ustrezen odmerek, je treba pri bolnikih vzdrževati ta odmerek in uporabo omejiti na največ 4 odmerka na dan. Med obdobjem titracije odmerka in vzdrževanim zdravljenjem mora bolnik počakati vsaj 2 uri preden zopet vzame Abstral za zdravljenje naslednje epizode prebijajoče bolečine. Če se zamenja dolgotrajno opoidno ali sprejemljivo ravno neželenimi učinkovi, je potrebna ponovna titracija odmerka Abstrala. **OPOCI IN MLADOSTNIKI:** Zdravilo se pri mlajših od 18 let ne sme uporabljati. **Starostniki in bolniki z okvaro ledvic ali jeter:** Bolnike je treba med postopkom titracije odmerka skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila. **KONTRAIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Bolniki brez vzdrževalne opioidne terapije, saj obstaja povišano tveganje respiratorne depresije. Huda depresija dihanja ali hude obstruktivne bolezni pljuč. Zdravljenje akutne bolečine kot prebijajoče. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Bolnike in njihove skrbnike je treba poučiti, da je treba vse podjezične tablete shranjevati nedosegljive otrokom. Bolniki in njihovi skrbniki se morajo zavedati, kako pomembno je, da se Abstral jemlje pravilno, in kateri ukrepi so potrebni v primeru, če pride do znakov prevelikega odmerjanja. Bolnikovo zdravljenje z dolgotrajnimi opioidi mora biti pred začetkom zdravljenja z Abstralom stabilno. Pri ponavljanjem se jemanju opioidov se lahko razvijejo toleranca in fizična/psihična odvisnost, latrogena odvisnost pri terapevtski uporabi opioidov je redka. Kot pri vseh opioidih, obstaja tudi pri uporabi Abstrala tveganje za depresijo dihanja. Posebna previdnost med postopkom titracije odmerka je potrebna pri bolnikih s kronično obstruktivno boleznijo pljuč ali drugimi zdravstvenimi stanji, saj imajo ti bolniki več možnosti za razvoj depresije dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri dajanju Abstrala bolnikom, ki so posebno občutljivi za intrakranialne vplive hipotenzije, kot so bolniki z zvišanim intrakranialnim tlakom, zmanjšanim zavesti, s koma ali z možganskimi tumorji. Pri bolnikih s poslabšanim glavje lahko uporaba opioidov zadržuje klinični potek. V takih primerih se sme opicide uporabljati samo, kadar je to absolutno potrebno. Pri bolnikih z bariatrimijami je treba Abstral uporabljati previdno. Starejši, kahektični in izčrpani bolniki morajo biti pod skrbnim nadzorom glede znakov toksičnosti zdravila. Uporaba Abstrala pri bolnikih z okvaro dihanja jeter ali ledvic lahko poveča biološko uporabnost fentanila in zmanjša sistemski očistek. Potrebna je posebna previdnost pri bolnikih s hipovolemijo, hipotenzijo, z ranami v ustih ali vrtnetju ustne sluznice. Pri ukinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, kot so tesnoba, tremor, znojenje, blebsica, slabost in bruhanje. Pri sočasni uporabi Abstrala z zdravili, ki vplivajo na sistem serotoninergičnih prevajalcev (SSRI, SNRI, MAOI), je potrebna previdnost, ker se lahko znotraj priporočnega odmerka razvije potencialno življenjsko nevaren serotoninergični sindrom. **Nosečnost in dojenje:** Fentanyl se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to nujno potrebno. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome. Fentanila se ne sme uporabljati med prvo in drugo nosečnostjo in porodom. Fentanil prehaja v materino mleko in lahko povzroči sedacijo in respiratorno depresijo pri dojenčkih otrocih. Doječe matere naj fentanila ne uporabljajo, z dojenjem pa ne smejo začeti, dokler ne preteče vsaj 48 ur od zadnje uporabe fentanila. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Bolnikom je treba svetovati, da ne smejo voziti vozil ali upravljati s stroji, če so po uporabi Abstrala omotični, zaspani ali imajo zamegljen ali dvojni vid. **INTERAKCIJE:** Fentanyl se presnavlja v CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki, antifungični iz skupine derivatov triazolov, nekateri zaviralci proteaz ali sok grenivke, je potrebna previdnost. Sočasno dajanje drugih zdravilcev osrednjega živčevja, kot so drugi derivati morfina, splošni anestetiki, relaksanti skeletnih mišic, sedativni antidepressivi, sedativni H1 antihistaminiki, barbiturati, anksiolitiki, uspavalna, antipsihotiki, klonidin in serotonske učinkovine, lahko povzroči povečanje zaviravnih učinkov na osrednje živčevje. Prida lahko do depresije dihanja, hipotenzije in globoke sedacije. Sočasno uživanje alkohola ali uporaba delnih opioidnih agonistov/antagonistov ni priporočljiva. Pri bolnikih, ki so zadnjih 14 dni prejeli zaviralce MAO, uporaba Abstrala ni priporočljiva. **NEZELENI UČINKI:** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, promodu, prebrebte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Abstral. **Priključevati je neželene učinke, ki so značilni za opioide, njihova intenzivnost pa se pri nadaljevanju jemanja navadno zmanjša. Najbolj nevarni neželeni učinki so depresija dihanja, ki lahko pripelje do zastaja dihanja, hipotenzija in šok. Najpogostejše opazni neželeni učinki Abstrala so slabost, zaprtje, somnolenca in glavobol. **Preveliko odmerjanje:** Preveliko odmerjanje se kaže kot podaljšanje delovanja fentanila, najprej nespečni učinek pa je depresija dihanja, ki lahko privede do odpovedi dihanja. Takojšnje ukrepanje vključuje odstranitev podjezičnih tablet, ki bi jih bolnik še lahko jemljal in v ustih, fizično in besedno stimulacijo bolnika ter oceno stopnje zavesti. Vzpostaviti in ohraniti je treba prosto dihalno pot, če po potrebi uvesti asistivno ventilacijo. Vzdrževati je potrebno primerno telesno temperaturo in parenteralni vnos tekočine. Prehletati je treba uporabo antagonistov opicoida. **Vesta ovojnjeno in vsebina:** pakiranje z 10 podjezičnimi tabletami. **Režim izdaje:** Rp. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** ProStrakan Ltd, Galabank Business Park, Galatshills, TD1 1QH, Velika Britanija. **Odgovore za trženje v Sloveniji:** PharmaSwiss d.o.o., Brodšice 32, 1236 Trzin. ABS-040414**

Samo za strokovno javnost! Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

ABS 0915-02, september 2015



*Z izjemnimi dosežki znanosti
do izjemnih zdravil.*

V družbi Roche združujemo oboje.
Odkrivamo in razvijamo inovativna
zdravila in diagnostične teste, ki
pomagajo ljudem živeti bolje in dlje.



28. Onkološki vikend

Preprečevanje raka: dejstva, ki jih mora vedeti zdravstveni delavec

Številne rake je mogoče tudi uspešno preprečiti, zato je preventiva ena ključnih strategij v soočanju z vse večjim bremenom raka. **Ukrepi, ki dokazano znižujejo breme raka, so naštet v Evropskem kodeksu proti raku.** Dolžnost zdravstvenih delavcev je, da si prizadevamo ta priporočila kar v največji meri spraviti v življenje. Ob tem nam bolniki, njihovi svojci in laična javnost pogosto zastavljajo vprašanja o najprimernejšem načinu izvajanja ukrepov oziroma o njihovi smiselnosti. Zato je nujno, da smo o preprečevanju raka boljše izobraženi. Le tako bomo lahko vsem, ki jih zanima, podali verodostojno informacijo.

Namen letošnjega Onkološkega vikenda je zdravstvenim delavcem vseh profilov na kratko **predstaviti znanstvene podlage za vsak ukrep posebej.** Avtorje prispevkov prosimo, da se osredotočijo predvsem na izsledke raziskav, ki so podlaga za posamezni preventivni ukrep. Prispevki bodo objavljeni v zborniku srečanja, v katerem bo tako na enem mestu zbrano znanstveno ozadje, na katerem temelji preprečevanje raka.

NAVODILA AVTORJEM

Predavatelji so dolžni pripraviti pregled predavane snovi, ki ga bomo izdali v zborniku Onkološkega vikenda. **Prispevke je treba poslati do 5. oktobra 2015** v Word dokumentu ge. Ameli Duratović Konjević na e-naslov: **aduratovic@onko-i.si**. Organizacijski odbor si pridržuje pravico, da kadar je to potrebno, avtorjem predlaga vsebinske, slovnice in stilistične spremembe.

Avtorji naj se pri pripravi svojih prispevkov držijo spodnjih usmeritev:

1. Definicija (opis) posameznega nevarnostnega dejavnika (npr.; alkohol, ionizirajoči žarki...)
2. Mehanizem, preko katerega dejavnik povzroča raka
3. Znanstveni dokazi, da dejavnik povzroča raka
4. Ukrepi, ki preprečijo (ublažijo) vpliv dejavnika, in znanstveni dokazi, da so ukrepi učinkoviti
5. Ocena znižanja pojavnosti rakov za posamezni dejavnik ob upoštevanju priporočenih ukrepov
6. Po presoji avtorja še drugi pomembni vidiki

-
- Sestavek naj bo napisan z dvojnimi razmikom, dolg 5-10 (A4) tipkanih strani (vključujoč literaturo).
 - Sestavek naj bo napisan kot pregledni članek.
 - Vsak sestavek mora vsebovati Povzetek (do 250 besed) in na koncu Zaključek.
 - Naslov prispevka naj bo čim krajši in čim bolj informativen.
 - Polno(a) ime(na) avtorja(jev) naj bo pod naslovom skupaj z naslovom inštitucije, kjer je avtor zaposlen:

Janez Janko¹, Lojze Rome²

¹*Onkološki inštitut, Oddelek za tumorsko biologijo, Zaloška 2, 1105 Ljubljana,*

²*Pediatrična klinika, Oddelek za interno medicino, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana*

- Vse kratice je treba obrazložiti, ko se prvič pojavijo v tekstu.
- Ilustracije in tabele morajo biti jasno označene s pripadajočimi naslovi (pri tabelah naslovi in pri ilustracijah podnaslovi).
- Citirane literature ni treba navajati v tekstu, ampak kot **Viri in literatura** na koncu sestavka.
- Navedena literatura v poglavju **Viri in literatura** naj bo citirana po vankuver-skem načinu:

članki

Novaković S, Marolt F, Serša G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. *Radiol lugosl* 1990; 24: 417-21.

poglavje v knjigi

Squire J, Philips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.

knjiga

Rubin P, ed. *Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 791.

- Naslove revij krajšamo tako, kot določa Index Medicus.
- Navajamo imena vseh avtorjev, razen če jih več kot 6, kjer navajamo samo imena prvih treh in zaključujemo z "et al.". Če je citirani prispevek v slovenščini zaključujemo z "in ostali".

ISBN 978-961-6071-93-2



9 789616 071932