

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



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

RAK PRI MOŠKIH



ZVEZA
SLOVENSКИH
DRUŠTEV
ZA BOJ
PROTI RAKU



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA
VAROVANJE
ZDRAVJA RS





INOVATIVNOST NI LE BESEDA!

Biološka zdravila skupine Roche

Biološka zdravila so danes pojem sodobnega zdravljenja in pomenijo novo upanje številnim bolnikom. Mi smo vanje verjeli že pred desetletji. Leta 1987 smo predstavili naše prvo biotehnološko zdravilo, do danes jih lahko naštejemo že devet.

Verjeli smo in dokazali, da z biološkimi zdravili lahko izboljšamo zdravljenje raka dojke (Herceptin® in Avastin®), ne-Hodgkinovega limfoma (Mabthera®), raka debelega črevesja in danke (Avastin®), revmatoidnega artritisa (Mabthera®), hepatitisa B in C (Pegasys®), anemije (NeoRecormon®). Verjamemo, da lahko naredimo še veliko več.

Naše poslanstvo je prispevati k boljšemu zdravju ljudi. Zgodovina naših bioloških zdravil potrjuje, da inovativnost za nas ni le beseda, je tudi odgovornost za danes in jutri!



SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMLJIVOSTI ZA RAKOM

**XV. SEMINAR
“IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE”**

RAK PRI MOŠKIH

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

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

616-006-055.1(063)

SEMINAR "In memoriam dr. Dušana Reje" (15 ; 2007 ; Ljubljana)
Rak pri moških / XV. Seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" ; v
organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku ... [et al.] ; v
[uredniški odbor Borut Štabuc ... et al.]. - Ljubljana : Zveza slovenskih
društev za boj proti raku, 2007

ISBN 978-961-6377-20-1

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

235289088

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

Izdajo knjižice in izvedbo seminarja so omogočili:
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS in sponzorji (gl. str. 81)

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

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
Uredniški odbor: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Mira Klemenčič
Amalija Zdešar

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

Lektoriranje in
tehnično urejanje: Tone Žakelj

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

Naklada: 3500 izvodov

Ljubljana, oktober 2007

KAZALO

PREDGOVOR

Borut Štabuc 5

BREME RAKA PRI MOŠKIH

Maja Primic-Žakelj 7

DEJAVNIKI TVEGANJA PRI MOŠKIH

Maja Rus-Makovec 15

RAK GLAVE IN VRATU

Lojze Šmid 24

PREDSODKI, POSPLOŠEVANJA IN PLJUČNI RAK

Matjaž Zwitter 29

RAK ŽELODCA, DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Samo Plut, Borut Štabuc 34

UROLOŠKI RAK PRI MOŠKIH

Ciril Oblak 41

RAK MODA

Bojan Tršinar 47

KOŽNI RAKI

Borut Žgavec 59

PREDSTAVITEV PROGRAMA »FACT«

Tit Albreht 74

SEZNAM AVTORJEV 80

SEZNAM SPONZORJEV 81



Casodex 50 mg

Življenje je dragoceno.
Ohranimo ga.

Kratica informacija o zdravilu

IME ZDRAVILA: Casodex 50 mg

SESTAVA: Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

INDIKACIJE: Zdravljenje napredovalnega raka prostate v kombinaciji z analogom luteinizirajočega hormona, sproščajočega hormona (LHRH) ali operativno kastracijo.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Odrasli moški, tudi starejši: 1 tableta 1-krat na dan. Zdravljenje s Casodexom je treba začeti najmanj 3 dni pred začetkom zdravljenja z analogom LHRH ali sočasno z operativno kastracijo. Bolnikom z ledvičnim odpovedovanjem in ali blagim jetrnim odpovedovanjem odmerjanja ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmernim do hudim jetrnim odpovedovanjem lahko pride do povečanega kopičenja zdravila.

GLAVNI NEŽELENI UČINKI: Bolniki Casodex na splošno dobro prenašajo in le malo jih zdravljenje prekine zaradi neželenih pojavov. Kot posledica farmakološkega delovanja Casodexa se lahko pojavijo določeni pričakovani učinki, kot so obilvanje vročine, pruritus ter občutljivost prsi in ginekomastija, kar lahko ublaži sočasna kastracija. Drugi najpogostejši neželeni učinki so driska, slabost, bruhanje, astenija in suha koža.

POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Casodex se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih s hudim jetrnim odpovedovanjem upočasnijo njegovo izločanje, kar bi lahko povečalo kopičenje zdravila, zato je potrebna previdnost, kadar s Casodexom zdravimo bolnike z zmernim do hudim jetrnim odpovedovanjem. Zaradi možnih sprememb jetrnega delovanja je treba presoditi o potrebnosti občasnih preiskav njihovega delovanja. Hude jetrne spremembe so med zdravljenjem s Casodexom zasledili redko. Če se pojavijo, je treba zdravljenje s Casodexom prekiniti.

KONTRAINDIKACIJE: Casodex je kontraindiciran pri ženskah in otrocih. Casodexa ne smemo dajati bolnikom, pri katerih je med prejšnjim dajanjem

provzročil preobčutljivostno reakcijo. Sočasno dajanje terfenadina, astemizola ali cisaprida in Casodexa je kontraindicirano.

INTERAKCIJE: Med Casodexom in analogi LHRH ne prihaja do farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih součinkov. Raziskave in vitro so pokazale, da je R-Casodex zaviralec CYP 3A4 s šibkejšim zaviralnim učinkom na aktivnost CYP 2C9, 2C19 in 2D6. Sočasno dajanje terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirano. Previdnost je potrebna, kadar dajemo Casodex sočasno s spojinami, kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalov. Pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom je po začetku zdravljenja s Casodexom in ob njegovi ukinitvi priporočljivo skrbno nadzorovati koncentracije v plazmi in klinično stanje. Previdnost je potrebna, kadar predpisujemo Casodex hkrati z drugimi zdravili, ki zavirajo oksidacijo zdravil, npr. s cimelidinom in ketokonazolom, ker bi se lahko teoretično pri hkratnem jemanju tvevali zdravlil povečala plazemska koncentracija Casodexa. Raziskave in vitro so pokazale, da lahko Casodex izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezivnih mest na beljakovinah, zato je pri bolnikih, ki se že zdravijo s kumarinskimi antikoagulantmi, priporočljivo skrbno nadzorovati protrombinski čas.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:

AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, Velika Britanija

REŽIM IZDAJE ZDRAVILA: Rp/Spec

DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE: marec 2007

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

Dodatne informacije in literatura so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom in na spletni strani

www.casodex.net

www.prostateline.com

AstraZeneca 
ONKOLOGIJA

PREDGOVOR

Ob večanju incidence in večanju preživetja je bolnikov z rakom v Sloveniji in tudi drugod iz leta v leto vedno več. Med vzroki smrti je rak na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja. Po ocenah strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskovanje raka je bilo leta 2000 na svetu 10,1 milijona novih primerov raka, od tega 5,3 milijona med moškimi in 4,7 milijona med ženskami. Za rakom je umrlo 6,2 milijona ljudi (4,7 milijona moških in 2,7 milijona žensk). Po incidenci so po svetu najpogostejši raki pljuč, debelega črevesa in danke, želodca in jeter, v Sloveniji pa raki debelega črevesa in danke, pljuč in dojke.

V Sloveniji, ki sodi med dežele s srednje visokima zbolewnostjo in umrljivostjo za rakom, smo leta 2004 registrirali 10.625 novih primerov raka, od tega 5472 novih primerov pri moških in 5153 pri ženskah. Najpogostejši raki pri moških so povezani s kajenjem cigaret, čezmernim pitjem alkoholnih pijač, nepravilno prehrano, premajhno vsakodnevno telesno dejavnostjo in s čezmernim sončenjem. Najpogostejši raki pri moških so: pljučni rak (16,8 % vseh rakov), rak debelega črevesa in danke (13,1 %), rak kože (13,4 %), rak prostate (13,5 %), rak glave in vratu (7,1 %) ter rak želodca (5,5 %). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je mogoče napovedati, da bo eden od nedavno rojenih moških do svojega 75. leta starosti zbolel za rakom.

Kljub napredku medicine za rakom še vedno umre več kot polovica zbolelih. Umrljivost za rakom se da pomembno zmanjšati le z zgodnjim odkrivanjem raka pri čim večjem številu ljudi. To pa bi bilo mogoče doseči, le če bi vsakdo dobro prisluhnil svojemu telesu in se ob prvih bolezenskih znakih posvetoval s svojim zdravnikom. Zgodnji bolezenski znaki so neznačilni in večinoma se za njimi ne skriva rak, vendar je treba nanj vedno pomisliti, še posebej pri starejših od 50 let. S preventivnimi pregledi se da odkriti predstopnje raka in zgodnje rake, ki jih je mogoče tudi uspešno zdraviti.

Petnajsti seminar »In memoriam dr. Dušana Reje« je namenjen vsem, zdravnikom in nezdravnikom, ki opravljajo zdravstveno vzgojno delo v okviru regijskih društev za boj proti raku, območnih združenj Rdečega križa, regionalnih zavodov za zdravstveno varstvo, predvsem pa učiteljem in predavateljem zdravstvene vzgoje v šolah. Udeležence želimo seznaniti z najpomembnejšimi bolezenskimi znaki, diagnostiko in zdravljenjem najpogostejših rakov pri moških. Prepričani smo, da bo vsem, ki opravljajo zdravstveno vzgojno delo, knjižica v pomoč pri njihovem zdravstveno vzgojnem delu.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem, ki so sodelovali pri pripravi in izvedbi 15. Rejevega seminarja, ter vsem, ki se ga udeležujete.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

FINPROS[®]

tablete po 5 mg

finasterid

Zmanjša tveganje
za napredovanje BHP

Seštevna 1 tableta vsebuje 5 mg finasterida. Indikacija: Zdravljenje bolnikov z benigno hiperplazijo prostate (BHP) in preprečevanje uroloških zapletov, tj. zmanjšanje tveganja za akutno urinarno retencijo in kirurške posege, vključno s transuretralno resekcijo prostate (TURP) in prostatakotomijo. Finasterid zmanjša povečano proslato ter izboljša pretok urina in simptome, ki so povezani z BHP. Omejitveni je naša uporaba Ena tableta na dan s hrano ali na tešče. Katerikoli zdravilo Finpros ni namenjen ženskam in otrokom. Kontraindiciran je pri preobčutljivosti za finasterid ali katerikoli pomožni snovi, pri ženskah v rodni dobi. Pozabna aparatna in prevodnostni uredni Bolnike z velikim rezidualnim volumnom urina ali zelo zmanjšanim pretokom urina je treba skrbno nadzorovati, ker obstaja možnost obstruktivne uropatije. Pri zdravljenju bolnikov z zmanjšanim jetrnim odtokom je potrebna previdnost. Upoštevati je treba, da se vrednosti PSA (za prostato specifičnega antigena) pri bolnikih, ki se zdravijo s finasteridom, zmanjšajo celo ob prisotnosti raka na prostati. Zato je treba pri bolnikih, ki so se s finasteridom zdravili šest mesecev ali več, izmerjene vrednosti PSA podvojiti, da jih lahko primerjamo z normalnimi vrednostmi pri nezdruženih moških. Finpros vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, pomanjkanje encima Lapp laktaze ali sindrom malabsorpcije glukoze in

galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Finasterid ne vpliva blatočno na encimski sistem citokromi P450. Pri osebah, ki so finasterid jemalo sočasno z antipirinom, digoksinom, glikuridom, propranololom, teofilinom, varfarinom, paracetamolom ali aceticilicilno kislino, niso opazili klinično pomembnih interakcij. Tudi pri sočasnem jemanju finasterida z zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci histaminergičnih receptorjev, zaviralci betaadrenergičnih receptorjev, benzodiazepini, zaviralci kalcijevih kanalov, karbamidni nitrati, diuretiki, antiagotični receptori H₂, zaviralci reduktaze HMG-CoA, nesteroidni protivnetni zdravili in kinoloni niso opazili klinično pomembnih interakcij. Nosečast lažjeje nosečnice in ženske v rodni dobi ne smejo piti v stik z zdrobljenimi ali pretoljenimi tabletami zaradi možne absorpcije finasterida in posledičnega tveganja za zarodek moškega spola. Tablete imajo ovesnico, ki pri prevladnem ravnanju s črni prod stikam z zdravilno učinkovino. Načelno zmanjšanje tveganja za zmanjšanje volumna semenskega tekočine. Občasno se pojavijo otekanje, kožni izpuščaji, otekanje telesa in obraza, kožni izpuščaji, motnje spolovilne, povečane in občutljive prsi. Može lahka in Somo na zdravniški recept, Oprema 28 filmsko obloženi tablet po 5 mg, Datum priprave: 1. avgust 2007.

Podrobnejša navodila so na voljo pri proizvajalcu,
Kika, a. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, www.kika.si

Ko je velikost pomembna!

 KRKA

EPIDEMIOLOGIJA RAKA PRI MOŠKIH

Maja Primic-Žakelj

UVOD

Pričakovana življenjska doba novorojencev se že vrsto let veča, vendar za moške manj kot za ženske, tako da moški po pričakovani življenjski dobi vse bolj zaostajajo za ženskami. V evropskih državah je zaostanek različen, v Sloveniji pri rojenih leta 2005 znaša skoraj 7 let (pričakovana življenjska doba za ženske je 80,9 let, za moške 74,0 let). Čeprav se umrljivost pri obeh spolih od leta 1985 vztrajno zmanjšuje, je bila leta 2005 pri moških starostno standardizirana umrljivost še vedno za 76 % večja kot pri ženskah (976,83/100.000 pri moških in 554,29 pri ženskah). Moški bolj zbolevajo za boleznimi srca in ožilja, sladkorno boleznijo, peptičnim ulkusom, med njimi je več boleznih odvisnosti in poklicnih bolezni.

Razlike med moškimi in ženskami so tudi v zbolevnosti in umrljivosti za rakom. Po eni strani so posledica bioloških razlik – različnega vpliva spolnih hormonov, reproduktivnih dejavnikov in načina spolnega življenja. Po drugi strani pa so sociološke in socialnoekonomske razlike povezane tudi z drugačno izpostavljenostjo nevarnostnim dejavnikom: med moškimi so pogostejše škodljive življenjske navade in razvade – kajenje, pitje alkoholnih pijač, nezdrava prehrana – bolj pa so tudi izpostavljeni karcinogenom na delovnih mestih.

Rak lahko prizadene tako spolu lastne kot obema skupne organe, nekatere pogostejše, druge redkeje. Pri nekaterih rakih so razlike med spoloma velike, pri drugih manjše.

V obdobju 2000–2004 je v Sloveniji letno zbolelo za rakom povprečno 5031 moških in 4795 žensk, umrlo pa 2817 moških in 2241 žensk. Od rakov, ki prizadenejo samo moške, je bilo letno povprečno 666 novih primerov raka prostate in 94 raka mod, ki so skupaj dosegli 15,1-odstotni delež vseh rakov pri moških. Pri ženskah je bil delež novih primerov spolno specifičnih rakov podoben: za rakom materničnega telesa je zbolelo 286 žensk, za rakom materničnega vratu 200 in za rakom jajčnikov 178; njihov delež med vsem raki pri ženskah je bil 14-odstoten.

Od rakov, za katerimi zbolevata oba spola, so bili pri moških pogostejši kot pri ženskah raki pljuč (822 : 254), debelega črevesa in danke (631 : 494), želodca (291 : 183), ust in žrela (256 : 56), sečnega mehurja (162 : 59), ledvic (133 : 78), trebušne slinavke (120 : 118), levkemije (105 : 47), rak grla (102 : 10), jeter (82 : 39) in požiralnika (78 : 19). Njihov delež v celotnem številu novih primerov raka pri moških je bil 58-odstoten, pri ženskah

pa 29-odstoten. Večina od teh rakov je (med drugim) povezana s kajenjem, čezmernim pitjem alkoholnih pijač, pomanjkanjem telesne dejavnosti in nezdravim prehranjevanjem.

V tem obdobju pa je povprečno zbolelo več žensk kot moških za rakom dojk (1013 : 10), nemelanomskim kožnim rakom (679 : 609), malignim melanomom (143 : 129), rakom žolčnika (77 : 52) in ščitnice (73 : 25). Skupaj obsegajo 43 % vseh novih primerov rakov pri ženskah in 17 % pri moških.

Razlike med spoloma po številu tipično moških ali ženskih rakov torej niso bile velike, prav tako tudi ne v skupnem deležu rakov, ki so pogostejši pri enem ali drugem spolu. Zelo velika pa je bila razlika v preživetju. Ženske zbolejajo za prognostično ugodnejšimi raki kot moški, katerih rakave bolezni je težje ozdraviti. Relativno 5-letno preživetje bolnic, ki so zbolele za rakom v letih 2000–2004, je bilo v povprečju 64-odstotno. Polovica žensk je zbolela za tistimi rakavimi boleznimi, ki imajo več kot 50-odstotno preživetje. Relativno 5-letno preživetje moških, ki so zboleli v istem obdobju, je bilo 50-odstotno; 44 % jih je imelo rake, ki imajo več kot 50-odstotno preživetje.

RAKI MOŠKIH SPOLNIH ORGANOV

Rak mod je v svetu in pri nas redkeje malignom, vendar je najpogostejši rak pri mladih moških, starih od 16 do 35 let. Po 40. letu je zelo redkeje, po 60. letu ga skoraj ni več. Bolj zbolejajo moški iz razvitega sveta, več ga je v osrednji Evropi in ZDA. V zadnjih desetletjih se incidenca veča; zakaj, še ni znano. Tudi etiologija je dokaj neraziskana. Pogosteje se pojavlja v nekaterih družinah in pri moških z nespuščenim modom.

Običajno moški sam zatipa nebolečo zatrdlino v modu, redkeje pa se tumor pojavi v obliki vnetja z močno bolečo zatrdlino. V Sloveniji je leta 2004 za rakom mod zbolelo 100 moških, umrlo pa 9. Zdravljenje je tem preprostejše in uspešnejše ter za bolnika tem manj obremenjujoče, čim bolj v zgodnjem stadiju je bolezen odkrita. Zato mladim moškim priporočamo samopregledovanje mod.

Zdravljenje raka mod je velik uspeh internistične onkologije (kemoterapija), saj je relativno 5-letno preživetje kar 97-odstotno, najboljšo pri vseh moških rakah.

Rak prostate je z 12 % drugi najpogostejši rak pri moških na svetu. Večji (19-odstotni) je njegov delež v razvitih deželah sveta z dolgo pričakovano življenjsko dobo, kar je razumljivo, saj je ta rak predvsem bolezen starejših moških. Tudi v Sloveniji je v zadnjih letih na drugem mestu, takoj za pljučnim rakom, zbolijo pa blizu 700 moških na leto.

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika raka prostate sta starost in družinska obremenitev. Od številnih zunanjih dejavnikov preučujejo prehrano, telesno dejavnost, indeks telesne mase, poklicno izpostavljenost, aspirin in spolne navade. Zaščitna živila so paradižnik in z njim pripravljene jedi. Poleg likopena, ki je močan antioksidant, naj bi bile pomembne še druge zaščitne snovi, ki so v paradižniku. Zaščitni naj bi bili tudi olivno olje, soja, česen, por, čebula, bučke, špinača, zeleni čaj in selen, ki je vpleten v več presnovnih procesov, ki so pomembni za zaščito pred oksidativnimi poškodbami. Tudi telesna dejavnost se kaže kot zaščitna pred rakom prostate. Vpliva na količino testosterona in inzulina v krvi. Čezmerno pitje alkoholnih pijač menda ne prispeva pomembneje k nastanku raka prostate. Možno je celo, da ima pitje zmernih količin rdečega zaščitni učinek. Kajenje izjemoma ni povezano s tem rakom. Raziskujejo tudi vpliv raznih spolnih navad in vazektomije na nastanek raka prostate, vendar se zaenkrat kaka pomembnejša povezanost med njimi ni pokazala.

Za zgodnje odkrivanje raka prostate se poleg digitalnorektalne preiskave uporablja še določanje ravni za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu. O rabi te preiskave med vsemi moškimi po 50. letu starosti, to je za populacijsko presejanje, še ni enotnega stališča.

RAKI, POGOSTEJŠI PRI MOŠKIH

Pljučni rak je v svetu in v Sloveniji še vedno najpogostejši rak pri moških. Pri nas ga je za 17 % vseh rakov pri moških, pri ženskah pa je z dobrimi 5 % po pogostosti na petem mestu. Leta 2004 je bilo v Sloveniji med moškimi registriranih 917 novih primerov pljučnega raka in 792 smrti za njim. Preživetje ni spodbudno – petletno relativno preživetje zbolelih v obdobju 2000–2004 je bilo le 10-odstotno. Med mnogimi znanimi vzročnimi dejavniki zanj je najpogostejše kajenje. Pri moških kajenju pripisujejo skoraj 90 % vse ogroženosti. Povzročajo ga lahko tudi nekateri karcinogeni na delovnih mestih.

Kadilske navade se v svetu in pri nas spreminjajo. V nekaterih državah zahodne Evrope, na primer v Angliji, na Finskem in Nizozemskem, se delež kadilcev med odraslimi moškimi že več let zmanjšuje, čemur je že sledilo zmanjšanje zbolevanja za pljučnim rakom. Razvitejšim državam smo s preventivnimi ukrepi sledili z nekajletno zamudo. Vendar se je incidenca pljučnega raka med moškimi tudi pri nas že nehala večati, in pričakujemo, da se bo z nadaljnjim manjšanjem deleža kadilcev med moškimi še manjšala. Pri ženskah je bil leta 2004 v Sloveniji pljučni rak po pogostnosti že na četrtem mestu; registriranih je bilo 288 novih primerov in 249 smrti bolnic.

Rak debelega črevesa in danke sodi med najpogostejše rake razvitega sveta. V Sloveniji je leta 2004 za raki debelega črevesa in danke zbolelo 1291 ljudi, 719 moških in 572 žensk. Debelo črevo in danko sta bila leta 2004 najpogostejše mesto raka (razen kože) v Sloveniji. Rak debelega črevesa in danke je presegel breme pljučnega raka pri obeh spolih skupaj.

Incidenca raka debelega črevesa in danke se v Sloveniji veča pri obeh spolih že od sredine petdesetih let zadnjega stoletja, posebej strmo v zadnjih 20 letih. Pri dedno obremenjeni populaciji se rak debelega črevesa in danke začne pojavljati že okrog dvajsetega leta starosti, v populaciji brez te ogroženosti pa se incidenca veča po 50. letu starosti; samo četrtina bolnikov zbolí pred šestdesetim letom. Petletno relativno preživetje se postopno boljša zaradi večjega odstotnega deleža zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike in več systemskega zdravljenja, bolezen pa je še vedno pri preveč primerih odkrita v napredovali obliki.

Za nastanek raka debelega črevesa in danke so pomembni dejavniki, povezani z »zahodnim« načinom življenja: z debelostjo, energijsko prebogato hrano z malo vlakninami ter sedečim načinom življenja. skupaj z razvadami, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Znana evropska raziskava EPIC je pokazala, da ogroženost veča tudi čezmerno uživanje rdečega mesa, manjšajo pa jo ribje jedi. Rast incidence v razvitejših predelih pripisujejo predvsem širjenju nezdravega življenjskega sloga. Zanimivo pa je, da se umrljivost v nekaterih razvitejših evropskih državah že manjša, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja bolezni in kakovostnejšega zdravljenja. V zvezi z rakom debelega črevesa pri ženskah proučujejo reproduktivne dejavnike in eksogene spolne hormone. Zanimivo je, da se je hormonsko nadomestno zdravljenje menopavznih težav izkazalo kot zaščitno pred rakom debelega črevesa, veča pa ogroženost z rakom dojk.

V bolj ogroženo skupino sodijo bolniki z adenomi debelega črevesa, s kronično vnetno črevesno boleznijo, bolniki po operaciji raka debelega črevesa in danke, potomci bolnikov z rakom debelega črevesa in danke in člani družin, v katerih se pojavlja dedna oblika tega raka.

K odkrivanju bolezni v začetnem stadiju in odstranitvi predrakavih sprememb bo največ prispevalo organizirano populacijsko presejanje v skladu z evropskimi priporočili. Tudi v Sloveniji pripravljajo program, v katerem naj bi prebivalce, stare od 50 do 70 let, redno vabili na pregled blata na prikrito krvavitev. Uporaba tega testa se je v številnih raziskavah izkazala za učinkovito presejalno metodo. Seveda pa morajo vsi, ki imajo rezultat testa pozitiven, na kolonoskopski pregled. Preiskava je pomembna tudi zato, ker je z njo mogoče odkriti polipe in jih odstraniti, še preden napredujejo v raka.

Želodčni rak je bil najpogostejši rak med Slovenci do leta 1967, ko ga sta ga na prvem mestu zamenjala pljučni rak pri moških in rak dojke pri ženskah. Pogostejši je po 50. letu starosti in v vzhodnem delu države. Kot povsod po svetu se tudi v Sloveniji zbolewnost manjša, vendar je v primerjavi z razvitimi evropskimi državami še vedno relativno velika; za njim pri nas zbolijo okrog 300 moških in 180 žensk na leto. Petletno relativno preživetje zbolelih v letih 1998–2002 je blizu 30-odstotno.

Želodčni rak je eden redkih, katerega incidenca se vztrajno manjša; v večini evropskih držav se je v zadnjih petdesetih letih prepolovila. Medtem ko incidenca vsega želodčnega raka upada, pa se v zadnjih trideset letih, predvsem v najrazvitejših državah, večja incidenca žleznega raka na želodčni kardiji, to je ob prehodu požiralnika v želodec. To pripisujejo spremembam nevarnostnih dejavnikov – za raka kardije so drugačni kot za raka drugih delov želodca.

Med najpomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki želodčnega raka so okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*, nekateri prehranski dejavniki in kajenje. Med prehranskimi prevladujejo nezadostno uživanje svežega sadja in zelenjave, preveliko uživanje soli in prekajenega mesa ali rib. Hladilniki zagotavljajo dostopnost svežega sadja in zelenjave celo leto. Hladilne skrinje so zmanjšale potrebo po soljenju kot načinu konzerviranja hrane. Raziskave nakazujejo, da je prav prehod na shranjevanje živil v hladilnih napravah v sredini šestdesetih let prejšnjega stoletja odločilno pripomogel k zmanjšanju incidence raka na želodcu tako v Sloveniji kot tudi v ostalem razvitem svetu.

Rak želodčne kardije pa povezujejo z višjim socialnoekonomskim položajem. Nevarnostni dejavniki zanj so – podobno kot za raka žleznih celic požiralnika – debelost, prehrana, bogata z živalskimi beljakovinami in maščobami, in gastroezofagealni refluks.

Leta 2003 je za **rakom ust, žrela in grla** v Sloveniji zbolelo 360 moških, žensk pa precej manj, 66. Za to skupino tumorjev je v letu 2004 umrlo 334 moških in 60 žensk. Petletno relativno preživetje moških z rakom grla, zbolelih v obdobju 2000–2004, je bilo 63-odstotno, bolnikov z rakom žrela pa precej manjše, 23-odstotno.

Tej skupini različnih rakavih bolezni je skupno, da je njihov nastanek povezan s čezmernim pitjem alkoholnih pijač in kajenjem, lahko pa je tudi posledica izpostavljenosti karcinogenom na delovnem mestu.

Rak sečnega mehurja je bolezen razvitega sveta. Incidenca se večja s starostjo, največja je po 65. letu starosti. V Sloveniji je leta 2004 zbolelo 213 moških in 73 žensk, umrlo pa 96 moških in 30 žensk. Relativno 5-letno preživetje se bliža 50 %.

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik je kajenje, ki ga povezujejo s 65 % raka pri moških in 30 % pri ženskah. Zgodovinsko je pomemben zato, ker je eden prvih rakov, pri katerem so ugotovili poklicno etiologijo. Pri delavcih v industriji barvil so karcinogeni aromatski aminini, med drugimi 2-naftilamin, benzidin in 4-amino-bifenil, ki so večinoma že prepovedani. Povezujejo ga tudi z delom v gumarski in usnjarski industriji. Ogroženost z rakom sečnega mehurja (in ledvičnega meha) večajo tudi fenacetinski analgetiki. V endemičnih področjih Afrike ga povzročata shistosomioza.

Tudi **rak ledvic in ledvičnega meha** je pogostejši v razvitem svetu. V Sloveniji je leta 2004 za njim zbolelo 169 moških in 116 žensk, umrlo pa 67 moških in 51 žensk.

Ogroženost z njim večata kajenje in čezmerna telesna teža, predvsem pri ženskah. Čezmerno pitje alkoholnih pijač in prave kave se ni izkazalo za nevarno, pač pa raba fenacetinskih analgetikov. Verjetnost zboljenja je večja pri ljudeh s policističnimi ledvicami in pri ljudeh na dolgotrajni dializi.

Za **rakom trebušne slinavke** zbolijo po svetu letno okrog 220.000 ljudi. Pogostejši je v razvitem svetu. V mlajših letih zbolevali moški trikrat pogosteje kot ženske. Bolezen je sicer pred 40. letom starosti redka. Ogroženost se večja s starostjo, ko izzvenijo tudi razlike med spoloma. Največ ljudi zbolijo v starosti 60 let. V zadnjih letih je v Sloveniji novih primerov okrog 130 pri moških in 100 pri ženskah. Relativno petletno preživetje je v svetu in pri nas majhno, manjše od 10 %.

Okrog 30 % primerov raka trebušne slinavke pripisujejo kajenju. Domnevajo, da k nastanku prispeva tudi hrana z veliko mesa in maščob. Nekoč so ga povezovali tudi s pitjem prave kave, vendar se povezava ni izkazala za vzročno. Pogostejša je pri ljudeh s kroničnim in dednim pankreatitisom, sladkorno boleznijo in jetrno cirozo.

Za **jetrnim rakom** zbolijo na svetu letno blizu 600.000 ljudi, enkrat več moških kot žensk. Osemdeset odstotkov bolnikov je iz revnih področij podsaharske Afrike in iz Azije, kjer je bolezen endemična. V Sloveniji je jetrni rak redkejša bolezen, ki letno prizadene okrog 80 moških (manj kot 2 % vseh novih primerov raka) in 55 žensk (okrog 1 % vseh novih primerov). Ker je bolezen večinoma odkrita v poznem stadiju, je preživetje majhno, okrog 5-odstotno.

Jetrnega raka povzročata kronična okužba z virusom hepatitisa B (HBV). Od leta 1994 sta virusa hepatitisa B in C na seznamu Mednarodne agencije za raziskovanje raka v Lyonu v prvi skupini dokazanih karcinogenov za človeka. Vendar samo okužba s HBV endemičnih področjih ne pojasni zemljepisnih razlik v incidenci jetrnoceličnega raka. V južni Afriki so na podeželju rojeni črnci petkrat bolj ogroženi z jetrnoceličnim rakom kot rojeni v mestih, čeprav je okuženost s HBV v obeh skupinah enaka. Razlika je verjetno posledica

aflatoksinov – mikotoksinov glivic *Aspergillus flavus* in *Aspergillus parasiticus* – ki jih je na podeželju precej več kot v mestih. V tropskih področjih je z njimi onesnažena hrana, predvsem iz žit in žitnih izdelkov. Raziskave kažejo, da sočasnost okužbe s HBV in delovanja aflatoksinov bistveno večajo ogroženost z rakom, da gre torej za interakcijo obeh nevarnostnih dejavnikov.

Alkoholiki so za 50 % bolj ogroženi z jetrnim rakom, ki pri njih nastane v cirotično spremenjenih jetrih, k čemur pa svoje verjetno prispeva tudi pomanjkljiva prehrana, predvsem pomanjkanje vitamina A. Vloga kajenja še ni pojasnjena. Čeprav je zveza biološko verjetna, saj se večina karcinogenov iz tobaka presnavlja v jetrih, pa rezultati epidemioloških raziskav niso enotni in jih je težko ovrednotiti.

Povezanost med dolgotrajnim jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov in hepatocelularnim karcinomom so ugotovili v petih študijah, ki so jih naredili v razvitih državah, ne pa v šesti, ki je bila narejena v narazvitih državah. Ker je bolezen med mladimi ženskami redka, so zaenkrat javnozdravstvene posledice te povezave zanemarljive.

Rak požiralnika je bolezen, ki je v Evropi redkejša. Največ ljudi zbolijo v Aziji, J Ameriki in v JV Afriki. V Evropi in pri nas je rak požiralnika pogostejši pri starejših moških (po 60. letu starosti), še vedno pa sodi pa med redkejše rakave bolezni. V zadnjih letih pri moških dosega manj kot 2 % vseh rakov, pri ženskah pa ne doseže niti pol odstotka. Leta 2004 je v Sloveniji za njim zbolelo 70 moških in 10 žensk, umrlo pa 83 moških in 14 žensk. Večina primerov bolezni je odkritih v napredovalnem stadiju, zato je 5-letno relativno preživetje slabo; pri nas tudi pri bolnikih, zbolelih v obdobju 2000–2004, ne presega 10 %.

Po zgradbi tkiva sta najpogostejša ploščatocelični in žlezni rak. Ploščatocelični rak je značilen za manj razvita svetovna področja in je povezan s kajenjem, čezmernim pitjem alkoholnih pijač, podhranjenostjo in pitjem zelo vročih pijač. Druga vrsta je rak žleznih celic, ki se pojavlja pri belcih v razvitih državah. Povezan je s čezmerno telesno težo in zatekanjem želodčnega soka v požiralnik (gastroezofagealni refluks). V Evropi in ZDA opažajo, da se več zbolevanje za to vrsto raka. V ZDA in na nekaterih področjih Evrope je žleznega raka skoraj polovica vseh rakov požiralnika. V zadnjih desetih letih se število novih bolnikov ni pomembno zvečalo, tudi pri nas pa se večja delež žleznega raka, čeprav še ne presega 20 %.

ZAKLJUČEK

Narava je dala moškim in ženskam različne lastnosti in življenjske naloge, razlikujemo pa se tudi v zdravju in boleznih. Čeprav na prvi pogled med

spoloma ni velikih razlik v številu zbolelih za rakom, pa je razlika v vrsti rakavih boleznih, ki spola najpogosteje prizadenejo. Nekaj razlik je pogojenih biološko, sociološko pogojene predstave o moškem močnejšem spolu pa imajo za posledico različne življenjske navade in razvade. Te so povezane predvsem z raki, ki imajo slabšo prognozo. Moški večinoma predolgo odlašajo s pregledom pri zdravniku, tako da je pri njih bolezen odkrita v bolj napredovalem stadiju, kar ima za posledico tudi slabše preživetje.

V prihodnje bo treba več pozornosti posvetiti zdravju moških, v promociji zdravja pa najti nove pristope, ki bodo prilagojeni razlikam med spoloma. In razmisliti o že uporabljanih in nespametno opuščeni – na prvem mestu o zdravstveni in spolni vzgoji v šolah, ki sta bili praktično izrinjeni iz učnih programov osnovnošolcev in srednješolcev. Gotovo bi mladini bolj koristilo znanje o zdravju in o tem, kako ga varovati, kot pa množica faktografskih podatkov, ki jih kaj hitro lahko najde na svetovnem spletu.

DEJAVNIKI TVEGANJA PRI MOŠKIH

Maja Rus-Makovec

UVOD

Nevarnostni dejavniki za nastanek nekaterih vrst raka, ki so povezani z življenjskim stilom, so pravzaprav dokaj dobro znani: kajenje, škodljivo uživanje alkohola, debelost, nesamozaščitno spolno vedenje, premalo telesnega gibanja (= dejavniki tveganja); verjetno je najbolj bistveno vprašanje, kako ljudem podati informacijo o dejavnih tveganja, da jo bodo hoteli sprejeti in nato tudi dejansko želeli udejaniti v svojem življenju. Ti dejavniki so namreč prepleteni s človekom na več ravneh. Na ravni širših sistemov smo ljudje kot potrošniki spodbujani k požrešnosti, a hkrati deležni očitkov, če se ne znamo dobro obvladati; nadalje so naštetih dejavniki povezani z doživetji ugodja, ki imajo nevrobiološko osnovo. Če se človek navadi določenega življenjskega stila z nekaterimi ugodji, potem si utrdi njihove nevronske poti in potrebuje veliko energije in prizadevanja, da te sinapse preusmeri. Pravimo, da mora biti ustrezno motiviran – da ima tehtne razloge, zaradi katerih naj bi spremenil svoje navade. Dodatno se zaplete preventivna intervencija v zvezi z rakavimi boleznimi: rak še vedno vzbuja toliko zavestnega in zunaj-zavestnega strahu, da se ljudje pogosto psihološko zaščitijo z odporom do informacij v zvezi z njim in jih ne želijo nanašati nase.

Relativno pozno se je pozornost začela usmerjati v posebnosti moških, ki so praviloma manj motivirani za sprejemanje informacij v zvezi z zdravjem in ki kasneje poiščejo potrebno zdravniško pomoč kot ženske (1). Rafuse (2) ugotavlja, da se moški obrnejo po pomoč pogosteje kot ženske samo k dvema zdravniškima specialnostma: k ortopedom – ker imajo moški zaradi hujših telesnih delovnih obremenitev, športa ipd. več poškodb lokomotornega organa, in k pediatrom – kamor jih pogosteje kot otroke pripeljejo matere, ker so pogosteje bolni oziroma poškodovani. Glede na krajšo pričakovano življenjsko dobo in glede na večjo umrljivost pri raznih boleznih potrebuje zdravstveno stanje moških res posebno pozornost. Videti je, da je doživljanje moške identitete velika ovira pri njihovi skrbi za zdravje: »Moški, ki se vede tako, kot je njegova predpisana socialna vloga, bo relativno nezaskrbljen za zdravje in na splošno za svoje dobro počutje. Videl se bo kot močnejšega, tako telesno kot čustveno, od večine žensk. O sebi bo razmišljal kot o neodvisni osebi, ki ne potrebuje skrbi od drugih. Ne bo prosil za pomoč. Večino časa bo porabil v zunanem svetu in stran od doma. Intenzivno draženje svojih čutov bo doživljal kot pomembno potrebo. Nevarnost bo pričakal brez strahu, pogosto bo tvegjal in malo ga bo skrbelo za svojo varnost (3)«.

Pomemben del preventive rakavih bolezni je povezan s spremembo življenjskega stila, kar je seveda že dolgo znana težava in največji izziv preventivi (4). Seveda se določene ravni odnosa do dejavnikov tveganja oziroma do zdravlja tičejo vseh ljudi, ne glede na spol, in bodo prikazane v nadaljevanju, nato pa bo usmerjena pozornost na nekatere, za moške značilne posebnosti.

NEVROBIOLOŠKE OSNOVE VEDENJA, KI ZBUJA UGODJE: »NAVADA – ŽELEZNA SRAJCA«

Ugodje lahko doživimo z zdravimi in nezdravimi navadami, ki pa imajo skupno nevroanatomsko področje: hedonska mezokortikolimbčna pot sega od ventralnega tegmentuma do jedra *accumbens* in se navezuje na limbični sistem in orbitofrontalni korteks. Gre za stare strukture za posredovanje vedenja, ki sproža občutke ugodja. Te strukture posredujejo ugodje pri hrani, pitju, spolnem vedenju: gre torej za vedenje, ki je povezano z obstojem posameznika in vrste (da nas »žene« k takim dejanjem, da se nam tako vedenje »ljubi«). Mezokortikolimbčne strukture imenujemo tudi "možganski nagrajevalni sistem", *nucleus accumbens* pa možganski "nagrajevalni center". *Nucleus accumbens* se pri posredovanju ugodja povezuje s področjem *amygdala* (ki imata vlogo v modulaciji stresa in čustev), s čelno možgansko skorjo (predvsem je pomemben dorzolateralni prefrontalni korteks, kjer naj bi bil lociran "nagrajevalni" spomin) in z bazalnimi gangliji, ki imajo vlogo v ponavljajočih se načinih razmišljanja in vedenja (5). Z opisanimi strukturami se povezujejo tudi drugi sistemi: endokrini in sistem avtonomnega živčevja komunicirata po hipotalamusu in hipofizi. Videti je, da dražljaji iz okolja vplivajo na doživljanje ugodja po tej neuroendokrini osi. Če določeno vedenje pomeni nagrado, ugodje, ga človek toliko bolj ponavlja, ko je pod stresom.

Kako si razlagamo nastanek »navade«? Dražljaj, ki je lahko nepogojni (na primer psihoaktivna snov sama po sebi) ali pogojni (na primer okolje, družba, rekviziti, ki se povezujejo z uživanjem psihoaktivne snovi), se naključno poveže z določenim vedenjem (uživanjem te snovi). Če dražljaj vzbudi občutke ugodja, se verjetnost ponavljanja tega vedenja poveča. Tak dražljaj imenujemo ojačevalec (6). Pozitivno ojačevanje imenujemo proces, ko uživanje določene snovi zaradi občutkov nagrajenosti (ugodja) postane ponavljajoči se vzorec. Negativno ojačevanje imenujemo vedenje, ko se oseba z uporabo kake snovi nauči izogibati se vedenju, ki povzroča neprijetne občutke (stres, tesnobo). Ojačevanje torej pomeni, da nagrajevalni dražljaj (na primer psihoaktivna snov, ki vnese občutek evforije ali olajša neprijetno stanje) poveča verjetnost vedenjskega odziva (oseba bo torej spet zaužila to snov). Druge oblike vedenja, ki niso povezane z rabo psihoaktivnih

snovi, sicer ne vzbudijo tako intenzivnih nevrotransmitorskih sprememb v možganih, kot se pri sindromu odvisnosti od psihoaktivnih snovi, pač pa si na identičen način razlagamo njihovo avtomatizirano izvajanje – včasih so temu ljudje upravičeno rekli »navada je železna srajca«.

Zato je tudi tako zelo pomembno, da že otrok pridobi zdrave navade in da se z njimi nauči doživljati ugodje – ker je bolj verjetno, da jih bo obdržal kot odrasel. Seveda pa vsi, ki delamo z ljudmi v klinični in neklinični populaciji, vemo, da se poleg odpora in nedostopnosti za spremembe pri mnogih razvije odločitev za korenito spremembo življenjskega sloga. Človek je namreč zaradi psihološkega doživljanja in človeškega medosebnega vplivanja zmožen obvladati in tudi spremeniti svojo možgansko nevrobiologijo. V zadnjem desetletju je vedno bolj znano, da je značilnost možganov dokajšnja nevroplastičnost, da tudi človeški geni niso nekaj statičnega, ampak da se odzivajo na dražljaje iz okolja (kar se imenuje ekspresija genov): nevroplastičnost pomeni zmožnost možganov za ustvarjanje novih sinaptičnih povezav – te pa nastajajo, če iz okolja prihajajo drugačni dražljaji (7). Nerodno pa je, da nevroplastičnost pomeni možnost spremembe na boljše – ko se je treba potruditi in spremeniti življenjski slog in s tem natrenirati možganske poti za novo avtomatično vedenje – ali pa na slabše, ko zaradi vplivov okolja nevrone potje dopuščajo kako slabo ravnanje kot avtomatizem. Tako lahko nekdanji športniki začnejo živeti "sedeče", z relativno zdrave prehrane marsikdo preide k bolj tvegani ipd. Pogosto torej ni treba iskati poglobljenih psiholoških razlogov za nezdrav življenjski stil – preprosto je za določeno obdobje enostavnejši in prinaša ugodje. Žal je to, če človek nima velike sreče s svojimi geni, relativno kratkoročna strategija. Poudariti pa je treba, da pri preoblikovanju navad ne gre samo za »moč značaja«, ampak tudi za resne ovire na ravni biologije, posebej če se je razvilo vedenje v smislu zasvojenosti.

KAKO UVESTI IN KAKO OBDRŽATI SPREMEMBO DEJAVNIKOV TVEGANJA

Človeški možgani imajo močno tendenco, da čim več funkcij opravljajo na »avtomatičnem pilotu« – kako bi sicer procesirali izjemno število hkratnih informacij, ki jih ves čas dobivajo iz telesa in iz okolja. Lahko se zgodi, da na določene dražljaje iz okolja človek odreagira z ugodno spremembo, ki je ni zavestno načrtoval. Praviloma pa do spremembe navad v smeri ohranjanja zdravja ali v smeri obvladovanja bolezni pripelje zavestna odločitev. Spremembe same ni tako težko začeti, mnogo zahtevnejša naloga je to spremembo vzdrževati. Kot je bilo razloženo v prejšnjem poglavju, se tudi možganska nevrobiologija nagiba k ponavljanju že utrjenega vedenja. Spreme-

njene navade namreč vsaj v začetku vzbujajo nelagodje in so potrebni tehtni razlogi za vztrajanje.

Ugodje, ki se oblikuje v možganih, ima namreč pomembno funkcijo: človeka motivira za akcijo (zdravo ali škodljivo). Ljudje na srečo pretežno nismo sužnji takojšnjih zadovoljitev, ampak imamo tudi velike sposobnosti za odlaganje in preoblikovanje teh teženj. Za odrekanje (nezdravemu) ugodju moramo biti ustrezno motivirani. Eden od temeljnih izvorov motivacije naj bi bilo izogibanje občutku razdvojenosti (ambivalence) glede kakega cilja (na primer razkorak med željo, da bi nadaljevali škodljivo vedenje zaradi a) »nagrajevalnih« učinkov ali b) ker se želimo izogniti neprijetnemu stanju, ki sledi odpovedi takemu vedenju ob hkratnem zavedanju škodljivosti le-tega (8). Proces razmišljanja o prekinitvi določenega nezdravega vedenja se praviloma začne z uvajanjem ambivalence (razdvojenosti): tako na primer človek ve, da nekaj ni zdravo, pa ima to zelo rad; ali ve, da je nekaj škodljivo, pa nima moči za spremembo. To razdvojenost lahko reši na razne načine, ki so lahko v končnem učinku škodljivi ali koristni. Za zdravje škodljiva razrešitev razdvojenosti je na primer oblikovanje nezrelih psiholoških obramb: (zunajzavestno) zanikanje verjetnosti škode, izrinjanjanje morebitnih občutkov ogroženosti, spregled informacij o negativnih učinkih vedenja ipd. S tem se človek počuti pomirjenega in nadaljuje škodljivo vedenje.

Lahko povzamemo, da človeška nevrobiologija in psihologija hkrati delujeta v smer proti spremembam, da pa čustvena energija (ki pomeni motivacijo) oziroma kakšni drugi psihološki aspekti človeka opremljajo za spremembo. Prochaska in DiClemente sta leta 1992 postavila transteoretični model, kako ljudje spreminjamo svoje vedenje (9); z modelom sta opisala proces spreminjanja odvisniškega vedenja, vendar se model uporablja za razlago vseh utrjenih vedenjskih vzorcev oziroma za obvladovanje kroničnih bolezni. V tem modelu gredo posamezniki skozi več stopenj. V prvi stopnji (»prekontemplacija«) še ne razmišljajo o spremembah in probleme večinoma zanikajo; morda zato, ker še sploh nikoli niso razmišljali o svoji situaciji ali pa so že vse premislili in so se odločili, da se ne bodo spremenili. Včasih imajo morda občutek, da se želijo spremeniti, a se za realizacijo teh sprememb ne počutijo dovolj sposobne. Druga stopnja je »kontemplacija«: ljudje razmišljajo o spremembah, a se zanje še ne odločijo. Vidijo svoje probleme ter razmišljajo o možnostih in tveganjih, ki jih prinašajo spremembe dosedanjega vedenja. Ne vedo, kaj naj storijo. Ugotavljajo dobre in ne tako dobre stvari v dani situaciji in prav tako po morebitni spremembi. Pravzaprav hkrati želijo oboje – spremembe in isto stanje, kar pa lahko povzroči zmedenost in občutek pritiska med dvema opcijama (to je stanje ambivalence, razdvojenosti). Tretja stopnja je »priprava«. Na tej stopnji načrtujejo spremembe vedenja – gre za odločitve za spremembo. Dobijo občutek, da so razlogi za spremembe premagali razloge za ne-spremembe. Na tej stopnji premišljujejo, kako bi

se spremenili, načrtujejo, kako bi prekinili staro vedenje in začeli novo, bolj konstruktivno. Četrta stopnja je »akcija«: ljudje dejansko začnejo spreminjati vedenje in poskušajo nove načine obnašanja. Na tej stopnji drugim pogosto povedo, kaj se dogaja in iščejo pri njih podporo. Peta stopnja je »vzdrževanje« ali stopnja trajnih sprememb. Na tej stopnji spreminjajo način življenja z namenom vzdrževati novo vedenje oziroma spremembe. Idealna pot je neposreden prehod iz ene stopnje v drugo, ki pa je verjetno redka; za mnoge ta proces obsega več zdrsov. Najpomembnejše je, da jih ob »zdrsih« ne zagrabi panika oziroma ne izgubijo upanja za spremembo. Ljudje v takem obdobju potrebujejo spodbudo, da tudi večkrat ponovijo krog spreminjanja (10).

SPOLNA IDENTITETA MOŠKIH KOT OVIRA ZA PREVENTIVNE STRATEGIJE

V zadnjih trideset letih se je močno spremenilo razumevanje vpliva spola na človeško funkcioniranje, od začetka osemdesetih prejšnjega stoletja pa se teoretična dognanja uvajajo v klinično uporabo. Razlike med spoloma v psihosocialnem funkcioniranju so menda naslednje: v načinu verbalne in neverbalne komunikacije, v percepciji intimnosti (moški se v razvijanju spolne identitete naučijo videti bolj ločene od drugih kot ženske), v percepciji avtonomnosti, v definiciji in izkušanju uspeha in dosežkov in v oblikovanju moralnih zaključkov (moški stil bolj sloni na pravilih in pravičnosti, ženske se bolj odločajo po medosebnih odnosih in s pozicije skrbi za druge) (11).

Moške socializiramo, vzgajamo tako, da morajo veljati za »trde«; in ko so bolni ali kakor koli ranljivi, se bistveno dlje izogibajo iskanju pomoči (2): moški med 40. in 50. letom imajo več resnih bolezni kot ženske istih let, mlajši moški živijo z bistveno večjim tveganjem, da umrejo zaradi nezgod, tendenca moških, da stres internalizirajo (ne razpravljajo /ruminirajo/ o tem kot ženske) jim veča tveganje za samomor, srčna obolenja in bolezni v povezavi s kajenjem in škodljivo rabo alkohola. Videti je celo, da je preživetje raka pri moških manjše kot pri ženskah vsaj delno tudi zaradi njihovega prepoznega iskanja pomoči. Celo družba sama se vede v skladu z moškimi stereotipi: do devetdesetih let prejšnjega stoletja ni bilo kampanj v zvezi z rakom prostate, ki bi bile analogne kampanjam v zvezi z »ženskim« rakom dojke. Možno je, da se kljub tako slabim kazalcem zdravja pri moških nismo usmerjali vanje kot posebno subpopulacijo, da ne bi bili »politično neko-rektni« oziroma da ne bi bilo videti, da še bolj poglobljamo patriarhalna neravnovesja (2). Moški so torej zaradi svojega višjega socialnega statusa oziroma zaradi boljših možnosti uveljavitve v javnem življenju ostali prikrajšani na področju zdravja.

Skrb za zdravje se tradicionalno veže na žensko vlogo. Pogosto se zgodi, da ženske prve prevzamejo skrb ne samo zase in za otroke, ampak tudi za zdravje moških. Zdravstveno tveganje je pomembno večje pri samskih moških: v tradicionalnih šalah velja zakon oziroma družina kot breme za moške, v resnici pa jim je zakonsko življenje v zdravstveno korist (nasprotno pa je zakonsko življenje večji stres za ženske) (12). Moški, ki se pretirano držijo družbenih norm o tradicionalni »možatosti«, sodijo v podskupino z zvečano umrljivostjo. Seveda so mnogi moški zaskrbljeni za svoje zdravje, toda dokler verjamejo, da so njihovi vrstniki nezaskrbljeni, je verjetnost, da bodo ustrezno poskrbeli za svoje zdravstvene potrebe, manjša.

POSEBNOSTI DEJAVNIKOV TVEGANJA PRI MOŠKIH

Za ženske velja, da imajo bolj zdrave prehranjevalne navade kot moški in da so tudi dosti bolj informirane (13). S preventivo raka je med drugim povezana tudi prehrana; osnovno priporočilo je več sadja in zelenjave v dnevni prehrani, kar velja za »nemoški« tip prehranjevanja. V prospektivni kohortni študiji so pokazali, da pri moških povečanje telesne aktivnosti najbolj prispeva k dolgotrajni izgubi telesne teže (14). Ravno na področju spodbujanja k redni telesni vadbi se tako lahko pokažejo največje preventivne možnosti, ker redna telesna vadba ni kontradiktorna moški identiteti.

Zanimivo pa je, da so moški lahko uspešnejši kot ženske pri opuščanju škodljivih vedenj. Ko se končno odločijo, so praviloma uspešnejši pri opuščanju kajenja in tudi pri hujšanju (kjer jim je nekoliko v prid tudi hitrejša redukcija telesne teže zaradi siceršnjega hormonsko pogojenega manjšega dela maščobnega tkiva). Ženske naj bi bile pri opuščanju kajenja manj učinkovite zaradi odločitve pod večjim čustvenim pritiskom (ponavadi to od njih zahtevajo bližnji), zaradi strahu pred rejenjem, manjšega zaupanja v lastne zmožnosti in zaradi večje odvisnosti od ritualov, povezanih s kajenjem (15). Torej se pri opuščanju kajenja moški stereotipi izkažejo za uspešne; moški se menda za opustitev kajenja odločajo racionalneje in zato lažje vzdržujejo odločitev; manj so tudi odvisni od ritualov kajenja.

Za moške pa je izjemno škodljiv socialno izrazito sprejemljiv lik pivca alkohola v slovenski kulturi. Samo pitje alkohola ni nujno dejavnik tveganja za nastanek raka, ampak se pitje določene vrste alkohola – vina – v študijah lahko izkaže celo kot del prispevka k nižji umrljivosti zaradi raka (16). Predvsem rdeče vino vsebuje zaščitne snovi – naravne antioksidante – flavonoide. Te snovi so tudi v grozdnem soku, sadju, zelenjavi ter zelenem in črnem čaju. Možno je, da uživanje vina (v netveganih količinah) ne prispeva k zdravju toliko zaradi flavonoidov, ampak zaradi določenega celotnega življenjskega stila (»mediteranski tip«). Sicer za povezavo med alkoholom in umrljivostjo velja »krivulja J«. V Sloveniji povezovanje čezmernega pitja alkoholnih

pijač s spolom kaže, da je odstotni delež čezmernih pivcev kar štirikrat večji pri moških kot pri ženskah, delež abstinentk pa je enkrat večji kot abstinentov. Tudi glede alkoholnega opijanja je odstotni delež pri moških skoraj enkrat večji kot pri ženskah (17). Žal v slovenski kulturi še vedno velja, da je čezmerno pitje alkohola in opijanje znamenje možatosti, neodvisnosti. Podoben problem imajo tudi druge pivske kulture, na primer irska. Avtorji preventivnega programa so za zmanjševanje tveganja ponudili zgled, uporabljen pri kajenju (18): bolj ko kajenje velja za socialno nezaželeno, bolj upada delež nekadilcev v družbi. Spreminjanje odnosa do tveganega uživanja alkohola bi zelo verjetno zmanjšalo tudi zdravstvene posledice.

NEKAJ IDEJ O PROMOCIJI MANJ TVEGANEGA ŽIVLJENJSKEGA STILA MOŠKIH

Če naj bo bolje poskrbljeno za zdravje objektivno bolj ogrožene skupine ljudi – moških, je treba spremeniti nekatere socialne norme o spolnih vlogah. Androginija je študija spolov, ki poudarja njuno podobnost, ne pa zgolj razlike. Precejšen del razlik med spoloma lahko pripišemo stereotipom, ki jih ima vsaka sodobna kultura, in niso samo objektivna posledica bioloških dejavnikov. »Moško« in »žensko« vedenje je predvsem priučena socialna vloga (in pri učenju teh stereotipov sodelujemo tako moški kot ženske). T.i. visoko spolno diferencirano (tipizirano, streeotipno) vedenje je lahko »psihološko nezdravo«. Bolj zdravo je menda vedenje, ki kombinira različne psihološke značilnosti obeh spolov. Tovrstno vedenje, poimenovano kot androgino, zagotavlja tudi širše »polje svobode«, saj v različnih okoliščinah omogoča večjo izbiro vedenj (1). Moškim tako dopušča razpon od »tipičnega možatega vedenja« do vloge ranljivega človeka, kadar bi potrebovali pomoč. Dialog o »pravi moškosti« bi lahko pokazal, da ta pojem ni nekaj enovitega, ampak da se moškost lahko kaže na različne načine (19). Pri iskanju zdravniške pomoči moške posebno hudo ovira strah (da bo diagnosticirana resna bolezen, da bodo napoteni v bolnišnico, da jim bodo pregledali intimne predele ipd.): ne gre toliko za strah sam, posebna ovira je njihovo nesprejemanje strahu kot popolnoma normalnega dela obvladovanja bolezni (18). Ena od možnosti za uvedbo sprememb v družbi glede iskanja zdravstvene pomoči moških je tudi promocija takega vedenja z ustreznimi modeli; zgled bi lahko postavili znani športniki in tudi moški zdravniki. Pri preventivnem delu smo praviloma preveč optimistični glede uspešnosti tiskanega informativnega materiala, posebej pri moški populaciji (20). Več upanja, da bodo zanimivi tudi za moške, dajejo novi mediji. Pri preventivnem delu glede raka prostate so ugotovili, da so bila stereotipna prepričanja o moškosti ovira moškim pri interakciji z zdravniki, uporabi zdravstvene službe in razmišljanju o kakovosti življenja. Internetna informacija je menda dobra možnost za premagovanje teh ovir in zato eden od načinov izboljšane promocije moš-

kega reproduktivnega zdravja (21). Za moške je v preventivnem delu in v zdravljenju odbijajoč tip komunikacije, ki poudarja nemoč in patologijo; pozitivneje se odzovejo na pristop, ki je usmerjen na poudarjanje virov lastnih moči in zavzetosti pri obvladovanju dejavnikov tveganja.

LITERATURA

1. Smith JA. Beyond masculine stereotypes: Moving men's health promotion forward in Australia. *Health Promot J Austr* 2007; 18 (1): 20–5.
2. Rafuse J. Men's attitudes about seeking health care may put them at risk. *Can Med Assoc J* 1993; 149 (3): 329–30.
3. Courtenay WH. Engendering Health: A social constructionist examination of men's health beliefs and behaviours. *Psychol Men Masculin* 2000; 1: 4–15.
4. Austoker J. Cancer prevention in primary care cancer prevention: Setting the scene. *BMJ* 1994; 308: 1415–20.
5. Anton RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health* 1999; 23 (3): 165–73.
6. Tutorial. Alcohol, the brain, and behavior. Mechanisms of addiction. *Alcohol Res Health* 2000; 24 (1): 12–5.
7. Gabbard GO. The impact of psychotherapy on the brain. *Psychiatric Times* 1998; 15: 1–26.
8. Kremers SP, Mudde AN, de Vries H. Subtypes within the precontemplation stage of adolescent smoking acquisition. *Addict Behav* 2001; 26 (2): 237–51.
9. DiClemente CC, Bellino LE, Neavins T. Motivation for change and alcoholism treatment. *Alcohol Res Health* 1999; 23 (2): 86–92.
10. Boben-Bardutzky D. Motivacija in motivacijski postopki v obravnavi sindroma odvisnosti od alkohola. In: Čebašek-Travnik Z, Rus Makovec M, editors. *Osnove zdravljenje odvisnosti od alkohola. Učbenik in smernice za delo*. Ljubljana: Psihiatrična klinika Ljubljana, 2004.
11. Rabin C. *Equal partners – good friends*. London: Routledge, 1996.
12. Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being. *Soc Sci Med* 50 (10): 1385–1401.
13. Barefoot JC, Gronbak M, Feaganes JR, McPherson S, Williams RB, Siegler I. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (2): 466–72.
14. Coakley EH, Rimm EB, Colditz G, Kawachi I, Willett W. Predictors of weight change in men: Results from the health professionals follow-up study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1988; 22 (2): 89–96.
15. Rus-Makovec M, Tumpej JU. Ali ženske težje opustijo kajenje kot moški? In: Štabuc B, editor. *Kajenje in rak pri ženskah*. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku [etc.], 2001, 42–8.
16. Gronbak M, Becker U, Johansen D. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 411–9.
17. Čebašek-Travnik Z, Hovnik Keršmanc M. Pivske navade pri Slovencih. In: Štabuc B, editor. *Prehrana in rak. VIII. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«*. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2000: 33–41.
18. Richardson N. *Getting inside men's health*. Health Promotion Department, South Eastern Health Board, 2004.

19. Gough B. Real men don't diet: An analysis of contemporary newspaper representations of men, food and health. *Soc Sci Med* 2007; 64: 326–37.
20. Meillier LK, Lund AB, Kok G. Reactions to health education among men. *Health Education Res* 1996; 11 (1): 107–15.
21. Ilic D, Risbridger GP, Green S. The informed man: Attitudes and information needs on prostate cancer screening. *J Men's Health Gender* 2005; 2 (4): 414–20.

RAK V PODROČJU GLAVE IN VRATU

Lojze Šmid

POGOSTOST

Podobno kot v drugih vejah medicine postajajo tudi v otorinolaringologiji nekatere bolezni redkejše ali jih sploh ni več videti, pogostost drugih pa narašča. Med slednje sodi tudi karcinom zgornjih prebavnih in dihalnih poti, ki je, tako pri nas kot tudi drugod po svetu, še vedno daleč pogostejši pri moških kot pri ženskah. Še posebej velja to za raka ustne votline in žrela, kjer je rast incidence najizrazitejši. Število novo odkritih bolnikov z rakom teh področij se je v zadnjih trideset letih podvojilo, tako da je incidenca tega raka pri moških srednjih let na drugem mestu, takoj za incidenco pljučnega raka.

VZROKI

Še vedno velja, da sta v etiologiji izjemno pomembna dejavnika, ki sodelujeta pri nastanku raka ustne votline, pretežnega dela žrela in grla, kajenje in sočasno čezmerno uživanje alkoholnih pijač. Poleg njiju k vzniku malignoma v teh področjih zelo verjetno prispevata tudi pomanjkljiva ustna higiena in kakovostno slabša prehrana. Dolgo časa smo krivdo za nastanek raka v tem področju skoraj izključno pripisovali omenjenim zunanjim dejavnikom; zdaj vemo, da so izjemno pomembni tudi genetski dejavniki. Prav mehanizmi na genski ravni so verjetno odločilni, da za temi raki zbolijo »le« okoli 15 % kadilcev in rednih pivcev alkohola, drugi pa ne.

NARAVNI POTEK BOLEZNI

Pri bolnikih z rakom v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti sta potek in napoved bolezni odvisna od številnih dejavnikov; med njimi so najpomembnejši mesto izvora tumorja, način njegove rasti in razširjenost ob času diagnoze, histološka slika ter splošno bolnikovo stanje. Karcinom nekaterih področij (nosno žrelo, koren jezika, zgornji del grla) sorazmerno zgodaj metastazira v področne vratne bezgavke. Enako velja za večino napredovalih tumorjev, ki ne zasevajo le področno na vratu, ampak tudi v oddaljene organe. Nasprotno pa rak nekaterih drugih področij (glasilke) v začetnem stadiju praviloma ne metastazira.

RAZPOZNAVA

Zgodnja diagnoza je bistvenega pomena za bolnikovo usodo. Na začetni stopnji razvoja so tumorji v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti večji-

noma zelo dobro ozdravljivi, v napredovalem stadiju pa so uspehi, tako z onkološkega kot tudi s funkcionalnega in estetskega stališča, mnogo slabši. Veliko večino tumorjev tega področja lahko odkrijemo že s prostim očesom ali s palpacijo, ko še ne povzročajo posebnih težav. Hitro razpoznavo bolezni omogočata predvsem dobro poznavanje bolezenskih znamenj in natančen pregled.

Kakor za večino malignomov je tudi za tumorje v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti značilno, da se izrazitejša znamenja bolezni kažejo šele v napredovali fazi. Če ni bolezenskih znakov, kot so bolečine, krvavitve ali težave z dihanjem in požiranjem, še ne pomeni, da tumorja ni. Že lažje motnje pri žvečenju, požiranju in govoru, hripavost ali občutek tujka pomenijo zadosten razlog za natančen pregled pri zdravniku. Tudi oteklina na vratu je lahko prvi znanilec raka v omenjenem področju!

Prvi in hkrati najpomembnejši korak pri razpoznavi raka v področju glave in vratu je natančen ambulantni pregled. Za točno zamejitev tumorja je poleg tega ponavadi potreben tudi pregled v splošni anesteziji, da si lahko pomagamo z operacijskim mikroskopom. Ta je še v posebno pomoč pri določitvi mesta za odvzem koščka tumorja za histološki pregled, ki potrdi naravo bolezni. Pri ocenjevanju razširjenosti raka nekaterih lokacij sta v zadnjih desetletjih v pomoč računalniškotomografsko (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MRI), pri načrtovanju zdravljenja pa je – posebej v področju vratu – v oporo tudi ultrazvočni pregled, ki lahko da pomembne informacije o stanju vratnih bezgavk.

Ker je mogoče maligni tumor v področju glave in vratu odkriti sorazmerno preprosto, ko še ne povzroča izrazitejših težav, je težko razumeti, da ga pri bolnikih največkrat ugotovimo šele v napredovalem stadiju. Večina bolnikov namreč pride na zdravniški pregled šele tedaj, ko je rak že močno napredoval in so vsa bolezenska znamenja maligne bolezni že jasno izražena. Vzrokov, zakaj poišče bolnik zdravniško pomoč tako pozno, je več. V začetku odlaša pregled pri zdravniku, ker svojim težavam ne pripisuje dovolj resnega pomena, kasneje pa iz strahu pred rakom, ki med večino ljudi še vedno velja za neozdravljivo bolezen. V Sloveniji je v primerjavi z drugimi evropskimi državami število bolnikov, odkritih šele z napredovalo boleznijo, še posebej veliko. Žal se stanje v zadnjih desetletjih ni kaj dosti izboljšalo; najverjetneje zato, ker med bolniki z rakom zgornjih prebavnih in dihalnih poti prevladujejo alkoholiki, ki za svoje zdravje pač ne skrbijo posebej vzorno.

ZDRAVLJENJE

Namen zdravljenja bolnikov z rakom v področju glave in vratu je korenita odstranitev malignega tumorja, pri čemer naj bi v čim večji meri ohranili

funkcijo prizadetega organa. Zdravljenje praviloma ne sme preseči meje, ki bi onemogočala celovito rehabilitacijo tako z medicinskega kot delovnega ter ožjega in širšega socialnega vidika. Skrbno je treba presoditi napovedne dejavnike in izbrati vrsto in obseg terapevtskih postopkov predvsem z mislijo na kakovost pričakovanega preživetja. Bolniku natančno razložimo možnosti zdravljenja in mu predlagamo tako, za katero menimo, da je zanj optimalno; seveda mu prepustimo, da se sam odloči zanj ali pa za eno od alternativnih možnosti.

Izbira načina zdravljenja bolnikov z rakom v področju zgornjih prebavnih in dihalnih poti največkrat ni preprosta; gre namreč za bolezen, ki ogroža bolnikovo življenje in ki hkrati prizadeva del telesa z izredno pomembnimi fiziološkimi funkcijami, ki so bistvenega pomena v človekovem psihičnem, emocionalnem in socialnem življenju. Odgovornost terapevtov pri načrtovanju zdravljenja raka v tem področju je zategadelj še večja kot sicer, bolnikova pravica do soodločanja pa še dosti pomembnejša. Pred začetkom zdravljenja moramo resnično skrbno presoditi, kako uporabiti posamezne načine zdravljenja, ki jih imamo na voljo, da bo rak izkoreninjen, posledice zdravljenja pa še sprejemljive.

Za uspešno zdravljenje raka v področju glave in vratu je potreben timski multidisciplinarni pristop, saj dandanes en sam strokovnjak nima več vsega potrebnega znanja in sposobnosti, da bi zmož obvladati to bolezen. Odločitev glede vrste primarnega načina zdravljenja, pa naj bo to operacija, obsevanje ali pri napredovalih tumorjih celo sočasna kombinacija s kemoterapijo, mora biti domena tima izkušenih kirurgov in usmerjenih radioterapevtov. Tega pravila se v zadnjih desetletjih dosledno držimo pri obravnavanju bolnikov z rakom glave in vratu, hospitaliziranih na Onkološkem inštitutu in na Otorinolaringološki kliniki v Ljubljani, kjer se na vsakotedenskem konziliju skupaj odločamo, kateri način zdravljenja je za posameznega bolnika najprimernejši. Podobna načela veljajo tudi v obeh drugih ustanovah v Sloveniji, kjer zdravijo bolnike z rakom glave in vratu, na Otorinolaringološkem oddelku v Mariboru in na Kliničnem oddelku za maksilofacialno kirurgijo v Ljubljani.

Kirurško zdravljenje in radioterapija, ki ju v današnjem času pri zdravljenju raka ustne votline, žrela in grla največkrat uporabljamo, se med seboj uspešno dopolnjujeta, kemoterapija pa je v teh področjih prihranjena za zdravljenje napredovalega raka.

Kirurško zdravljenje raka v področju glave in vratu je bila prva in temeljna terapevtska metoda, in to v večini primerov tudi še vedno ostaja. Prednost primarnega kirurškega zdravljenja je, da se med samim posegom razkrije razširjenost bolezni, po kateri uskladimo obseg in vrsto operacije. Pri napredovalih tumorjih bolnike po operaciji še obsevamo, v izbranih primerih po operacijskemu obsevanju dodamo tudi kemoterapijo.

Spekter kirurških posegov pri zdravljenju karcinoma zgornjih prebavnih in dihalnih poti je širok. Po eni strani je pri začetnih, zamejenih tumorjih izrezanje hkrati tudi dokončno zdravljenje, po drugi pa gre za obsežne operacije, kjer so dostikrat potrebni zapleteni obnovitveni posegi. Omenjeno področje je s kirurškega stališča dokaj specifično, saj moramo v čim večji meri ohraniti ali obnoviti funkcije prizadetih organov, pa tudi estetski videz mora ostati v mejah sprejemljivega. Radikalnost operacije je temeljno onkološko načelo, smiselnost kirurškega zdravljenja pa ob upoštevanju celovite napovedi bolezni tista meja, ki je kirurg tudi ob sodobnih tehničnih možnostih ne sme prestopiti.

Onkološka kirurška tehnika v področju glave in vratu je v zadnjih desetletjih napredovala predvsem zaradi kombiniranih pristopov (sodelovanje kirurgov raznih specialnosti), boljših tehničnih možnosti za rekonstrukcijo in s tem tudi možnosti za večji obseg tumorske odstranitve. Izjemnega pomena je tudi upoštevanje funkcionalnih načel – ohranjanja delovanja organov ob doslednem upoštevanju onkološke radikalnosti. Klasičen primer funkcionalne ohranitvene kirurške tehnike je ohranitvena kirurgija pri zdravljenju karcinoma grla, ki v veliki meri omogoča očuvanje funkcije grla. Prav za tovrstne kirurške posege se mora operater še posebej odločati na temelju celovite presoje. Poleg razsežnosti bolezni mora upoštevati še bolnikovo splošno stanje in ne nazadnje tudi njegovo pripravljenost za sodelovanje pri kasnejši rehabilitaciji. Sodobna načela funkcionalne kirurgije dosledno upoštevamo tudi pri obravnavanju vratnih bezgavk: kadar je le mogoče, se odločimo za funkcionalno odstranitev področnih bezgavk in je klasična korenita odstranitev bezgavk na vratu (RND) rezervirana le za področno napredovalo bolezen ter za kirurško zdravljenje ponovljene regionalne bolezni.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki je lahko samostojno zdravljenje, lahko pa ga kombiniramo z operacijo in/ali kemoterapijo. Izvor žarkov je lahko zunaj bolnikovega telesa, lahko pa ga vložimo v obliki žic ali zrnc v tumor.

Samo z obsevanjem zdravimo bolnike z rakom glave in vratu v zgodnjih stadijih bolezni (kurativno obsevanje) ter bolnike z zelo napredovalim rakom, kjer operacija ni več možna (blažilno, paliativno obsevanje). Cilj kurativnega obsevanja je ozdravljenje bolnika, cilj blažilnega pa zmanjšanje težav, ki jih tumor povzroča.

Kadar kombiniramo kirurško zdravljenje z obsevanjem, se praviloma odločimo za pooperacijsko obsevanje, s katerim zmanjšamo verjetnost, da bi se bolezen ponovila.

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

obsevanja dosegli pri zdravljenju neoperabilnih karcinomov ustnega žrela bistveno boljše rezultate kot s samim obsevanjem, omenjeno kombinacijo (obsevanje skupaj s sočasno kemoterapijo) pa v zadnjih letih uspešno uporabljamo tudi pri pooperacijskem zdravljenju močno napredovalega raka v področju glave in vratu.

Izid zdravljenja raka v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti je odvisen predvsem od razširjenosti tumorja ob začetku zdravljenja. Kadar je bolezen odkrita v začetni stopnji, so rezultati večinoma zelo dobri tudi brez pohablajočih operacij. Ker pa jo največkrat še vedno ugotovimo v bolj ali manj napredovalem stadiju, so uspehi zdravljenja, tako z onkološkega kot tudi s funkcionalnega in estetskega stališča, slabši, kot bi sicer lahko bili. V razmerah, ko od radioterapije in kirurškega zdravljenja ni pričakovati skorajšnjega bistvenega napredka, je tako zgodnje odkrivanje raka nedvomno najuspešnejši način za izboljšanje rezultatov zdravljenja te bolezni.

REHABILITACIJA

Zdravljenje raka v področju zgornjih prebavnih in dihalnih poti ima lahko za posledico motnje raznih bolnikovih funkcij: grizenja, požiranja, govora, dihanja, splošnih telesnih sposobnosti itd. O tem se z bolnikom podrobno pogovorimo že med načrtovanjem zdravljenja, po končanem zdravljenju pa ga je treba čim prej dejavno vključiti v rehabilitacijo okrnjenih funkcij. S sodelovanjem strokovnjakov več strok je mogoče izboljšati kakovost njegovega življenja, tako da bo to tudi po hudih posegih zdravljenja zanj znosno in privlačno.

PREDSODKI, POSPLOŠEVANJA IN PLJUČNI RAK

Matjaž Zwitter

Je mogoče o pljučnem raku v kratkem sestavku povedati kaj novega? Je mogoče kaj povedati tako, da ne bo le ponavljanje že stokrat slišaneга ali pa naštevanje podrobnosti, ki jih še strokovnjaki težko razumejo?

Poskusimo. Če naj bo spis berljiv in kratek, pa kljub temu brez ponavljanja že tisočkrat slišaneга, potem se moramo odločiti za drugačno obliko. Za izhodišče si postavimo tole hipotezo: vse, kar je dovolj veliko ali dovolj pogosto, je žrtev posploševanja. Radi rečemo: Američani so... ali Rusi so... ali Arabci so... ali Nemci so... in se pri tem ne zavedamo, koliko krivice je v naših besedah. Kajti zanesljivo niso vsi Američani, Rusi, Arabci, Kitajci enaki, med njimi najdeš dobre in slabe, suhe in debele, pridne in lene, poštene in prevarante. Posploševanja so vir nesporazumov, celo vojne lahko izbruhnemo, ko voditelji s takšnimi posplošenimi trditvami nahujskajo en narod proti drugemu. Zanimivo: malim ali oddaljenim se to ne dogaja. Američani, ki danes potujejo po svetu, začudeni spoznavajo, kako težko je biti velik: stavim, da bi se mnogi raje izdali za Slovence.

Pljučni rak je najpogostejša med vsemi rakavimi boleznimi. Morda je prav to krivo, da vsi o pljučnem raku vedo skoraj vse in da se pljučnega raka drži toliko predsodkov in neutemeljenih posploševanj. Poglejmo si pet takšnih neutemeljenih posplošenih mnenj. Pri vsakem mnenju bomo pokazali, da pod površino stvari še zdaleč niso tako preproste.

1. Pljučni rak je ena bolezen. Pljučni rak seveda ni ena bolezen. Pljučni rak je družina bolezni, ki se med seboj razlikujejo po vzroku, po mikroskopski sliki, po genetski okvari, pa seveda tudi po poteku bolezni in občutljivosti za zdravljenje.

Že dolgo vemo za štiri osnovne histopatološke tipe: ploščatocelični, žlezni, velikocelični in drobnocelični pljučni rak. Tem štirim tipom pljučnega raka pa dodajajo nove molekularne in genetske preiskave še vrsto dodatnih informacij. Spoznanja o tem, kakšna je molekularna podoba celic in katera mutacija je pripeljala do raka, pa vedno bolj vplivajo tudi na priporočeno zdravljenje. To velja že za odločitve o najprimernejši izbiri citostatske terapije, še bolj pa za zdravljenje z novimi tarčnimi zdravili. Nova zdravila namreč ne delujejo kar počez na vse celice, ki se hitro delijo, pač pa vplivajo le na rast in delitev celic, ki imajo na površini določeno tarčo, na primer receptor za epidermalni rastni faktor. Če takšne tarče ni, bo zdravljenje z novimi zdravili zanesljivo neučinkovito.

Poleg razlik v mikroskopski, molekularni in genetski zgradbi pa moramo poudariti še razlike v poteku bolezni, ki so lahko precejšnje. Izkušen zdravnik zna med mnogimi bolniki s hitro napredujočim rakom izbrati takšne, pri katerih bolezen poteka nenavadno počasi. Sam imam kar nekaj bolnikov, ki že po več let hodijo le na redne obdobje preglede in zaradi raka nimajo kakšnih pomembnih težav. Ko se torej odločamo o zdravljenju, moramo za začetek presoditi, ali bolnik zdravljenje res potrebuje. Kot osnovno vodilo naj velja: zdravljenje ne sme biti hujše od same bolezni.

Končno še nekaj besed o razlikah med spoloma. Za pljučnim rakom zbolijo približno štirikrat več moških kot žensk, vendar so pri mlajših generacijah ženske skoraj že dohitele moške. Razumljivo: kajenje je bilo nekoč skoraj izključno moška razvada, pri današnjih mladih pa med spoloma ni več razlik. Pri ženskah je tudi delež žleznega raka večji kot pri moških, najverjetneje zato, ker je med njimi več nekadilk ali pasivnih kadilk. Žlezni rak ima počasnejši, bolj kroničen potek. Domnevamo tudi, da ženske zaradi zdravstvenih težav prej poiščejo zdravniško pomoč in vsaj nekaterim zato raka odkrijejo v zgodnejšem stadiju. Vse to je morda v ozadju opažanja, da imajo ženske nekaj boljšo napoved bolezni kot moški.

2. Pljučni rak nastane zaradi kajenja. Seveda, kajenje je glavni krivec, vendar so brez dvoma pri nastanku pljučnega raka tudi drugi vzroki. Vse primere pljučnega raka pripisovati kajenju bi bilo nedopustno poenostavljanje. V Sloveniji imamo okrog 1100 novih bolnikov s pljučnim rakom in med njimi je kakšnih 200 primerov, ki niso v zvezi s kajenjem.

Hudo narobe je, da je zaradi splošno znane povezave pljučnega raka s kajenjem zapostavljeno raziskovanje drugih vzrokov za to bolezen. Le kot primer naj napišem, da nadpovprečno pogosto za pljučnim rakom zbolijo delavci, ki delajo pri obdelavi kovin. Res je, da mnogi od njih kadijo, vendar kljub temu ostaja vtis, da je vzrok njihove bolezni v obojem, v kajenju in v onesnaženju poklicnega okolja. Napisal sem besedo »vtis«: res je, le vtis je to, kajti izsledkov natančnih epidemioloških študij je zelo malo. Pa bi jih morali imeti.

Posebna zgodba je žlezni pljučni rak pri mladih, še posebej pri mladih ženskah, ki niso nikoli kadile. Spet gre le za vtis, da gre za drugačno, precej agresivnejšo obliko pljučnega raka. Kaj je krivo, da tridesetletna dotlej popolnoma zdrava ženska, nekadilka, zboli za pljučnim rakom? Teh bolnic je res zelo malo in z običajnim epidemiološkim raziskovanjem bomo vprašanju o vzrokih pljučnega raka pri mladih nekadilkah težko prišli blizu. Morali bomo poseči širše v evropski prostor in poiskati način, kako bi prišli do osebnih podatkov o bolnicah kljub danes tako strogemu varovanju zasebnosti.

3. Kirurško zdravljenje je edino, ki lahko prinese ozdravitev

Zmota, ki pripelje do napačnih odločitev. Še vedno se prepogosto dogaja, da preiskave za zamejitev bolezni kažejo, da z operacijo pljučnega raka ne bo mogoče v celoti odstraniti. Kirurg se ob tem vendarle odloči za operacijo, pač v prepričanju, da je to za bolnika edina možnost ozdravitve. V veliki večini primerov se pri operaciji res pokaže, da tumorja ne morejo odstraniti.

Vedeti moramo, da je eksplorativna torakotomija resen poseg, ki bolniku prinaša pomembne dodatne težave – bolečine, vrsto možnih zapletov in znatno poslabšanje splošne kondicije. Mnogi tudi mislimo, da proces celjenja po operaciji sproži izločanje ravnih faktorjev, ki pospešijo ne le celjenje, pač pa tudi rast tumorja. Poleg tega pomeni nepotrebna operacija vsaj pet tednov odloga z drugim zdravljenjem: izgubili smo najmanj dva tedna, ko je bolnik čakal na operacijo in najmanj tri tedne, ko je okreval po njej.

Vedeti moramo, da lahko bolnike z inoperabilnim pljučnim rakom dobro zdravimo tudi s kemoterapijo in z obsevanjem. Izboljšanje (remisijo) dosežemo pri večini bolnikov. Ozdravitev je manj verjetna, vendar ni nemogoča. V članku, ki smo ga nedavno objavili v *Journal of Thoracic Oncology*, smo predstavili 28 bolnikov, ki smo jih tako zdravili v letih 2001 in 2002. Med njimi je 6 takih, ki so bili še po 4 letih brez znakov ponovitve bolezni.

Vsi vemo, kako pomembno je dobro kirurško zdravljenje. Kot bomo videli v naslednjem poglavju, z novimi načini zdravljenja kirurgija pridobiva celo nove indikacije. Še enkrat pa: izsiljena in neuspešna operacija pomeni le hudo breme in bolniku škoduje, saj poslabša bolnikovo splošno kondicijo, sproži pospešeno rast tumorja in pomeni izgubo več kot mesec dni časa. Pri mnogih bolnikih se po eksplorativni torakotomiji bolezen prevesi v stanje, ko intenzivno zdravljenje s kemoterapijo in z obsevanjem z namenom ozdravitve ni več mogoče in ko je na mestu le paliativno zdravljenje.

4. Metastatski pljučni rak je neozdravljiv

Malo prej smo spodbijali mnenje, da je pri vsakem primeru lokalno napredovalega raka na mestu poskus operacije, saj naj bi brez tega bolnik ne imel nikakršnih možnosti ozdravitve. Tokrat pa gre za drugačno, seveda spet neutemeljeno posplošitev: pogosto slišimo, da pri bolniku z oddaljenimi zasevki intenzivno kirurško ali obsevalno zdravljenje nima smisla, ker da gre za razširjeno in zato neozdravljivo bolezen.

Vsi poznamo razdelitev rakavih bolezni na stadije in vsi vemo, kako pomembna je točna opredelitev stadija TNM (tumor – bezgavke – oddaljeni zasevki) bolezni za odločitev o zdravljenju, pa tudi za pripravo zbirnih podatkov v poročilih kliničnih raziskav. Brez jasno opredeljenih stadijev bolezni bi bili kot trgovci brez tehtnice. In vendar: stadiji bolezni so tudi vir neutemelje-

nih posploševanj. Pri oddaljenih zasevkih govorimo o najvišjem, četrtem stadiju bolezni. Res je, velika večina bolnikov s tem stadijem pljučnega raka umre. To pa nas ne sme odvrniti od tega, da med njimi poiščemo takšne, ki imajo možnost ozdravitve.

Osnovno zdravljenje bolnikov z razširjenim pljučnim rakom je kemoterapija. Zdravljenje je uspešnejše, če je breme rakave bolezni sorazmerno majhno. Remisija bolezni je torej malo verjetna pri bolniku, ki mu je rak prizadel velik del pljuč ali jeter, dosežemo pa jo pri večini bolnikov, ki imajo le en ali dva zasevka zunaj prsnega koša. Ko je takšen bolnik v remisiji, poskušamo prepričati kirurga, naj odstrani ostanek metastaze ali pa se ostanka lotimo z lokalnim obsevanjem.

Bolnikov z oddaljenimi zasevki, ki smo jih kljub razširjeni bolezni ozdravili, je res malo, pa so zato toliko bolj dragoceni. Dokazujejo nam, da uspešno sistemsko zdravljenje s citostatiki ni konkurenca lokalnemu kirurškemu ali obsevalnemu zdravljenju, pač pa se z njim dopolnjuje. In kažejo nam luč na koncu tunela.

5. Vse kombinacije citostatikov so enako učinkovite

V zadnjem desetletju so za zdravljenje bolnikov z napredovalim pljučnim rakom preskušali več kot deset različnih kombinacij citostatikov. Po vrsti primerjalnih študij so prišli do zaključka, da so si po učinkovitosti povsem enake vse kombinacije citostatikov, ki vključujejo eno od zdravil na osnovi platine (cisplatin ali karboplatin) ter enega od novejših citostatikov (gemcitabin, vinorelbin, docetaksel ali paklitaksel) ali pa kombinacijo dveh novejših zdravil brez platine.

Zanimivo je, da to posplošeno trditev sprejemajo mnogi, ki so se pri svojem poklicnem delu v celoti posvetili pljučnemu raku in ki jim nikakor ne moremo očitati, da govorijo na pamet. Zdi se tudi, da imajo trdno znanstveno osnovo: primerjalne študije pri bolnikih z napredovalim pljučnim rakom so pokazale, da se krivulje preživetja bolnikov lepo prekrivajo. Ni pomembno, za katero kombinacijo zdravil se odločimo: srednje preživetje bo okrog 10 mesecev, eno leto pa preživi približno 40 % bolnikov.

Kot večni dvomljivec pa se vendarle vprašam: kako je mogoče, da bi zelo različna zdravila imela popolnoma enak učinek? Je res, da so vsa zdravila pri pobijanju rakavih celic popolnoma enako učinkovita?

Odgovor na to vprašanje se skriva v premisleku o tem, kaj se z rakom dogaja v času po zaključku zdravljenja.

Povedali smo že, da so do sklepa o enaki učinkovitosti različnih kombinacij zdravil prišli na osnovi izkušenj pri zdravljenju bolnikov z napredovalim

pljučnim rakom. Kako poteka tako zdravljenje? Zdravljenje traja tri do največ štiri mesece, nato pa zdravljenje s kemoterapijo končamo. Raka nismo ozdravili, to vemo po izkušnji, da se bo – verjetno že v nekaj mesecih – bolezen ponovila. Ostanek raka torej ponovno raste. In ta ostanek ne raste enakomerno, pač pa hitreje, če ga je ostalo manj in nekoliko počasneje, če je večji. Manjši ostanek rakavih celic ima namreč več hrane, več žilja, več kisika, več prostora in zato boljše možnosti, da hitreje napreduje. Prav pospešena rast majhnega ostanka raka je kriva za to, da je v perspektivi enega leta skoraj popolnoma vseeno, koliko raka je ostalo v tistem trenutku pred več meseci, ko smo zdravljenje s kemoterapijo zaključili.

Nekateri torej verjamemo, da enako preživetje bolnikov z napredovalim rakom še ni dokaz za enako učinkovitost različnih kombinacij zdravil. Tak razmislek pa je nadvse pomemben takrat, kadar zdravljenje uporabimo z namenom ozdravitve, torej kot dopolnilno zdravljenje ob kirurškem ali obsevalnem zdravljenju omejenih stadijev pljučnega raka. Pri teh bolnikih je seveda ključno, kolikšnemu odstotnemu deležu bolnikov bomo preostanek raka resnično uničili ali, natančneje povedano, pri kolikšnem deležu bo preživelih rakavih celic tako malo, da jih bo organizem lahko sam obvladal.

Primerjalne študije pri napredovali bolezni torej niso vedno edino vodilo za zdravljenje bolnikov v zgodnjih stadijih raka. Nujno potrebujemo primerjalne študije različnih zdravil tudi pri bolnikih, ki jim učinkovita terapija kot dopolnilo ob operaciji ali obsevanju lahko prinese ozdravitev.

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je kot velika, raznolika in v veliki meri še neraziskana pokrajina. Ne pustimo se zapeljati neutemeljenim predsodkom in posploševanjem. Bodimo kot otroci, ki srkajo vase vsako novo izkušnjo in jo vgradijo v novo mrežo spoznanj.

RAK ŽELODCA, DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE – PREPREČEVANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE

Samo Plut, Borut Štabuc

UVOD

Vsako leto na svetu na novo zbolijo za rakom več kot 10 milijonov ljudi. Število primerov raka prebavi obsega $\frac{1}{4}$ vseh primerov rakavih bolezni v Sloveniji. Po podatki registra raka je v Sloveniji v letu 2004 za rakom prebavi zbolelo 2406 ljudi – 80 za rakom požiralnika, 477 za želodčnim rakom, 259 za rakom trebušne slinavke, 127 za rakom žolčnika in žolčevodov, 130 za rakom jeter, 1291 za rakom debelega črevesa in danke, 27 pa za redkimi raki v trebuhu. Najpogostejši nevarnostni dejavniki za raka v razvitem svetu so kajenje cigaret, čezmerno uživanje alkohola, neuravnotežena in kalorično bogata hrana ter premajhna telesna dejavnost. Delež rakov, povezanih z kajenjem, se z zadnjih letih zmanjšuje, delež povezanih z nepravilno prehrano in premajhno telesno dejavnostjo pa povečuje. Manj, a vendarle, so pomembni tudi genetski dejavniki. Zbolevnost narašča tudi s starostjo. Zaradi novih načinov zdravljenja se relativno preživetje izboljšuje, a za nadaljnje izboljšanje je najpreprostejši način zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka. Želodčni in rak debelega črevesa ter danke sta najpogostejša med raki prebavi.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Nevarnostni dejavniki za nastanek želodčnega raka so starost, moški spol, nezdrava prehrana (preobilna, mastna, soljena hrana, malo svežega sadja in zelenjave), vnetje želodčne sluznice (kronični gastritis, okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*), subtotalna gastrektomija, dednost (družinska obremenjenost, krvna skupina A). Ogroženost se večja z uživanjem močno slane hrane in hrane z veliko nitratov. Nitrati se v želodcu presnovijo v nitrozamine, ki so kancerogeni. Prekajena hrana vsebuje policiklične ogljikovodike, ki so prav tako karcinogeni. Energetsko bogata hrana z veliko vsebnostjo maščob in premalo vlakninami ter pomanjkanjem niacina, vitamina B6, železa in cinka večja grožnja raka kardije in distalnega požiralnika. Zaščitni učinek pa imata uživanje hrane z veliko svežega sadja in zelenjave, vitaminov in antioksidantov ter pitje zelenega čaja. Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* za tri- do šestkrat zveča ogroženost z rakom. Po več letih okužbe se razvije atrofični gastritis, ki prek intestinalne metaplazije in displazije preide v raka. V dvajset letih po subtotalni gastrektomiji je ogroženost z želodčnim rakom dvakrat večja. Rak običajno nastane na anastomozi

zaradi intestinalne metaplazije in displazije, ki jo pospešujejo nitrozamini in žolčne kisline.

Nevarnostni dejavniki za nastanek raka debelega črevesa in danke so nezdrav način življenja (nezdrava prehrana, premajhna telesna dejavnost), dednost (družinska obremenjenost), vnetne črevesne bolezni in adenomatozni polipi črevesne sluznice. Zaradi neposrednih in posrednih škodljivih dejavnikov okolja in načina življenja nastane 65 % primerov raka debelega črevesa in danke, v 35% pa so posledica genetskih dejavnikov in družinske obremenjenosti. Energetsko bogata hrana z veliko mesa, maščob in beljakovin veča ogroženost z rakom – zveča se vsebnost žolčnih kislin, ki so promotorji cancerogeneze. Hrana z veliko vlakninami in vitamini A, C, D in kalcijem veča motiliteto črevesja in pospešuje iztrebljanje, s tem pa manjša izpostavljenost črevesne sluznice kancerogenim snovem in zato deluje zaščitno. Telesna dejavnost pospešuje peristaltiko in prav tako krajša prehodni čas vsebine skozi črevo. Vlaknine vežejo kancerogene in žolčne kisline. Kalcij se veže z žolčnimi kislinami v netopne soli. Populacijske raziskave so pokazale, da ima do 50 % ljudi, starejših od 50 let, polipe v debelem črevesu. Večina rakov debelega črevesa in danke nastane iz adenomatoznih polipov. Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) je verjetnost za raka debelega črevesa in danke večja za 8–30-krat.

PATOLOGIJA

Najpogostejši maligni tumor v želodcu je adenokarcinom (žlezni rak). Raste infiltrativno in se širi v okolico. Zaseva hematogeno in limfogeno, z deskvacijami tvori peritonealne zasevke. Je lahko v zgodnji ali pa napredovali fazi. Zgodnji želodčni rak je invazivni adenokarcinom, omejen na mukozo in submukozo, z zasevki ali brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Makroskopsko delimo adenokarcinom želodca v štiri tipe: polipoidni tip, ekulcerirani omejeni tip, ekulcerirani infiltrativni in ter difuzno infiltrativni tip. Mikroskopska delitev po Laurenju obsega tri tipe – intestinalni, difuzni in neopredeljeni, po Mingu pa infiltrativni in ekspanzivni.

Več kot 90 % vseh rakov debelega črevesa in danke je adenokarcinom. Če je v karcinomu več kot polovica mucinozne komponente, govorimo o mucinoznem karcinomu, če več kot polovica pečatnocelične komponente, pa o pečatnoceličnem karcinomu. Redkejši so skvamozni, adenoskvamozni, drobnocelični in nediferencirani karcinom. Glede na stopnjo malignosti jih delimo v štiri skupine – gradus 1 (dobro diferencirani), gradus 2 (srednje diferencirani), gradus 3 (slabo diferencirani), gradus 4 (nediferencirani). Hiperplastične polipe debelega črevesa uvrščamo med prekanceroze. Običajno so manjši od 5 mm, sesilni in zelo redko maligno alterirajo. Vsi adenomski polipi so po definiciji displastični. Morfološko so pecljati, širokobazni, vgrez-

njeni ali sesilni. Histološko jih delimo na tubularne, tubulovilozne in vilozne. Glede na stopnjo displazije jih delimo v adenome z nizko stopnjo displazije, v adenome z visoko stopnjo displazije ter adenome z invazivnim rakom. Maligni polip je adenom z rakom, ki ne glede na odstotek preraščenosti polipa z rakom raste skozi plast muskularis mukoze v submukozo.

DIAGNOSTIKA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Raka želodca običajno odkrijemo šele v napredovalem stanju bolezni, ker so dispeptične težave, ki ga spremljajo, neznačilne. Pri 70 % bolnikov sta najpogostejša simptoma hujšanje in blaga bolečina v zgornjem delu trebuha. Krvavitve, slabost in bruhanje se običajno pojavijo pri napredovali bolezni. Pri kliničnem pregledu običajno ne najdemo posebnosti. Pri napredovali bolezni lahko zatipamo povečano bezgavko levo nad ključnico (Virchowova bezgavka) ali pod levo pazduho (Irisheva bezgavka), tumor v epigastriju ali zgornjem delu trebuha (tumor sestre Marije Joseph) ali tumor v mali medenici (Krukenbergov tumor). Zaradi peritonealnih zasevkov v mali medenici nastane delna ali popolna zapora danke. Plevralni izliv ali ascites sta posledica karcinoze plevre ali peritoneja. Želodčni rak lahko povzroči karcinomski meningitis in številne paraneoplastične sindrome. Z laboratorijskimi preiskavami običajno odkrijemo blago mikrocitno ali megaloblastno anemijo. Rezultat hemotesta je pogosto pozitiven. Patološki jetrni testi so posledica jetrnih zasevkov. Pri napredovalem želodčnem raku sta pri več kot polovici bolnikov zvišana onkofetalna tumorska označevalca CEA in CA 19-9. Diagnozo postavimo z endoskopskim pregledom (gastroskopijo) in odvzetjem najmanj 5 vzorčkov za histološki pregled. Rentgenska kontrastna preiskava je manj specifična in ji skoraj vedno (če ni fizičnih ovir za endoskopski pregled) sledi še gastroskopija. Pred kirurškim zdravljenjem je potrebna zamejitev bolezni. Z ultrazvočni pregledom ali računalniško tomografijo ugotovimo zasevke v regionalnih bezgavkah in jetrih, ascites in vraščanje raka v sosednje organe. Z endoskopskim ultrazvočnim pregledom zelo dobro opredelimo tumor v želodčni steni, še posebej pri zgodnje odkritem raku. S klasifikacijo TNM (*T – tumour, N – nodes, M – metastases*) Ameriškega skupnega odbora za raka (AJCC – *Americian Joint Committee on Cancer*) opredelimo globino vraščanja tumorja ter regionalne in oddaljene zasevke.

Zgodnji simptomi kolorektalnega raka so neznačilni. Najpogostejši znaki so občasna bolečina v trebuhu, sprememba ritma iztrebljanja, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje, splošno slabo počutje. Pri napredovali bolezni lahko zatipamo zvečane dimeljske bezgavke, zvečana jetra in vranico, redkeje tumor v področju poteka debelega črevesa. Digitalni rektalni pregled mora biti sestavni del kliničnega pregleda – z njim lahko odkrijemo 30 % vseh rakov debelega črevesa in danke!

Tabela 1. TNM-klasifikacija, razlaga zapisa TNM (v stolpcu »tumorska infiltracija«) in petletno preživetje pri želodčnem raku

| Stadij | | TNM | Tumorska infiltracija | 5-letno preživetje |
|------------|---|-------------------|---|--------------------|
| Stadij 0 | | Tis, N0, M0 | carcinoma in situ (Tis), ni prizadetih bezgavk (N0) ne oddaljenih metastaz (M0) | 90-odstotno |
| Stadij I | A | T1, N0, M0 | mukoza in submukoza (T1) | > 50-odstotno |
| | B | T1, N1, M0 | prizadetih do 6 bezgavk (N1) | |
| | | T2, N1, M0 | muscularis propria (T2) | |
| Stadij II | | T1, N2, M0 | bezgavke > 3 cm od tumorja ali > 6 bezgavk (N2) | 30-odstotno |
| | | T2, N1, M0 | | |
| | | T3, N0, M0 | adventicija (T3) | |
| Stadij III | A | T2, N2, M0 | | 20-odstotno |
| | | T3, N1, M0 | | |
| | | T4, N0, M0 | vraščanje v sosednje organe (T4) | |
| | B | T3, N2, M0 | | 15-odstotno |
| | | T4, N1, M0 | | |
| Stadij IV | | T4, N2, M0 | | 5-odstotno |
| | | vsak T vsak N, M1 | oddaljene metastaze (M1) | |

Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v iztrebljanju blata (zaprtje, daljše driska) in je na njegovem blatu opaziti kri, moramo posumiti na rakavo bolezen. V diagnostičnem postopku raka debelega črevesa in danke je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. s katero ugotovimo nevarnostne dejavnike in družinsko obremenjenost. S hemotestom odkrivamo prikrite krvavitve v blatu. Ker so pogosto le občasne, moramo test ponoviti vsaj trikrat. Pacientom svetujemo, da 2 do 3 dni pred testom uživajo hrano z veliko stročnicami, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat hemotesta ne pomeni, da raka ni, saj je rezultat negativen pri 20–30 % bolnikov z kolorektalnim rakom. V krvi je pogosto mogoče najti sideropenično anemijo, vendar s krvnimi preiskavami bolezni ne moremo ugotoviti. Onko-

fetalni tumorski označevalec CEA je zvišan pri 60 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Diagnozo postavimo z endoskopsko preiskavo (kolonoskopija, sigmoidoskopija, rektoskopija), ki omogoča natančen makroskopski pregled črevesne sluznice in odvzem vzorčkov za histološko preiskavo. Dvojno kontrastno irigografijo v diagnostiki kolorektalnega raka le redko uporabljamo, ker ima velik delež lažno negativnih rezultatov in ne omogoča histološke potrditve. Z ultrazvočnim pregledom ali računalniško tomografijo lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu. Ultrazvočni pregled ima pomembno vlogo v zamejitvi bolezni – opredelitev morebitnih zasevkov v abdominalnih bezgavkah in jetrih. Z endoskopsko ultrazvočno ali z magnetnoresonančno preiskavo opredelimo lokalno razširitev tumorjev. S TNM-klasifikacijo opredelimo globino vraščanja tumorja ter regionalne in oddaljene zasevke.

Tabela 2. TNM-klasifikacija (za primerjavo Dukesova klasifikacija) in petletno preživetje pri raku debelega črevesa in danke

| Stadij | TNM | Dukes | Tumorska infiltracija | 5-letno preživetje |
|------------|---|----------------|-----------------------------|--------------------|
| Stadij 0 | T _{is} , N ₀ , M ₀ | | <i>carcinoma in situ</i> | 100 % |
| Stadij I | T ₁ , N ₀ , M ₀ | A | mukoza in submukoza | > 90 % |
| | T ₂ , N ₀ , M ₀ | B ₁ | muskularis propria | 85 % |
| Stadij II | T ₃ , N ₀ , M ₀ | B ₂ | subseroza | 70–80 % |
| | T ₄ , N ₀ , M ₀ | B ₃ | sosednje strukture | |
| Stadij III | vsak T, N ₁ , M ₀ | C ₁ | N ₁ 1–3 bezgavke | 25–60 % |
| | vsak T, N ₂ , M ₀ | C ₂ | N ₂ > 4 bezgavke | |
| Stadij IV | vsak T, vsak N, M ₁ | D | metastaze | 5–30 % |

PRESEJANJE

S presejanjem odkrivamo prekanceroze in zgodnje oblike raka. Na ta način lahko pomembno zmanjšamo zbolewnost in umrljivost za rakom debelega črevesa in danke. Kljub temu da presejanje zmanjša umrljivost za tem rakom, ga nimajo nikjer v Evropi. Od leta 2003 imamo v Sloveniji izdelana priporočila za zgodnje odkrivanje kolorektalnega raka, sistemski pregled presejanja pa še ne. Hemotest – test na prikrito krvavitev v blatu – priporočamo enkrat letno pri vseh ljudeh, starejših od 50 let. Vsekakor pa je kolonoskopija vsakih 10 let najboljša diagnostična metoda za zgodnje odkrivanje polipov in raka.

Če ob kolonoskopiji odkrijemo adenomske polipe z nizko stopnjo displazije, ki so manjši od 2 cm, naredimo kontrolno kolonoskopijo tri leta po odstranitvi polipa. Če ob kontrolnem pregledu novih polipov ne najdemo, je potrebna kolonoskopija čez 5 let. Če novih polipov ni niti ob drugem kontrolnem pregledu, se kontrolni čas podvoji.

Če ob kolonoskopiji odkrijemo adenomske polipe z visoko stopnjo displazije ali so večji od 2 cm, naredimo kontrolno kolonoskopijo 6–12 mesecev po odstranitvi polipa, nato pa na 2 leti do 3. Če ob drugem kontrolnem pregledu ne odkrijemo novih polipov, kontrolni čas podvojimo.

Pri potomcih staršev, ki so zboleli za rakom debelega črevesa in danke, napravimo hemotest in kolonoskopijo v starosti 35–40 let. Preiskavo ponavljamo na 5 let.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom napravimo prvo kolonoskopijo 8–10 let po odkritju bolezni, nato pa na dve leti. Po 20 letih bolezni je kolonoskopija potrebna vsako leto.

Pri družinski adenomatozni polipozi in sindromu družinskega nepolipoznega raka so potrebni pogostejši kolonoskopski pregledi že v mladosti (15 in 25 let).

ZDRAVLJENJE

Standardni operaciji pri omejenem želodčnem raku sta subtotalna resekcija in totalna gastrektomija z limfadenektomijo. V zadnjem času se pri zgodnjih oblikah uveljavljajo endoskopska mukozektomija, lokalna ekscizija in laserska fotokoagulacija. Kemoterapevtsko zdravljenje je pri želodčnem raku vse učinkovitejše. Pooperacijsko kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki postaja standardni način zdravljenja pri bolnikih z operabilnim želodčnim rakom. V napredovali fazi bolezni se vse bolj uveljavljata predoperacijska in paliativna kemoterapija. Blažilna operacija (paliativna resekcija, gastroeneteroanastomoza) lahko izboljša kakovost življenja.

Kolorektalnega raka v zelo zgodnji fazi v celoti odstranimo s kolonoskopsko elektroresekcijo. Operacija je edini način, ki zagotavlja možnost ozdravitve. Pri bolnikih z drugim stadijem bolezni je predoperacijsko zdravljenje umestno le pri bolnikih z dobrimi drugimi prognoističnimi dejavniki. Pooperacijska kemoterapija je standardni način zdravljenja bolnika s tretjim stadijem raka debelega črevesa. Kombinacija predoperacijskega obsevanja in pred- ali pooperacijske kemoterapije je standardni način zdravljenja bolnika s tretjim stadijem raka danke. Tudi zdravljenje napredovelega oz. metastatskega raka s kemoterapevtiki in biološkimi učinkovinami je vse učinkovitejše in pomembno izboljša srednje preživetje.

LITERATURA

- Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut: Register raka za Slovenijo, 2007.
- Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Repše S, editor. Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije Ljubljana 1997.
- Markovič S, Repše S, Hejinen S, Pegan V, Primic-Žaklelj M, Salobir U, et al. Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije Ljubljana 2003.
- Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Littera picta: Ljubljana, 2005.
- Rustgi AK. Gastrointestinal cancers. Saunders: Philadelphia, 2003.
- Yamada T. Handbook of gastroenterology. Lippincot Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005
- Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, et al. Biochemical epidemiology of colon cancer: Effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, neutral sterols in helathy subjects. Cancer Res 1989; 49 (16): 4629–35.

UROLOŠKI RAK PRI MOŠKIH

Ciril Oblak

Med sečila pri obeh spolih sodijo parni ledvici in sečevoda, sečni mehur, in sečnica, pri moških pa še prostata s semenskimi mešički, semenovoda, testisa z obmodkoma in spolni ud. K sečilom navadno štejemo še parni nadledvični žlezi, čeprav sta to organa s tako imenovanim notranjim izločanjem, ki v kri izločata različne hormone. K sečilom lahko prištevamo tudi žleze, ki skrbijo za primerno vlažnost sečnice pri obeh spolih. Na vseh opisanih organih so možne številne bolezni, na žalost je med njimi pogost tudi rak.

V sestavku bom zaradi obširnosti teme opisal le pogostejše maligne bolezni, ki se pojavijo na moških sečilih.

RAK NADLEDVIČNIC

Nevroblastom nastane iz simpatičnega živčevja. Pojavi se lahko na raznih mestih, vendar kar v 45 % primerov zraste v sredici nadledvičnice. Pri otrocih je tretji najpogostejši maligni tumor, zaseva relativno zgodaj. V klinični sliki izstopa tumor v predelu abdomna, v krvi so zvišane vrednosti (nor)adrenalina, v seču na vanilmandljeve kisline.

Zdravljenje je kombinirano, kirurško, z obsevanjem in kemoterapijo. Prognoza je na splošno slaba, je pa tem boljša, čim mlajši je otrok.

Manj pogosta maligna tumorja sta malignom v sklopu feokromocitoma (10 % vseh feokromocitomov) in tumor pri Cushingovi bolezni, ki je v približno 5 % primerov malignen.

RAK LEDVIC

Najpogostejši rak ledvic je **adenokarcinom** (hipernefrom, Grawitzev tumor), ki zraste iz zbirnih cevčic v ledvični piramidi; obsega kar 95 % vseh primerov rakov na ledvicah. Večinoma nastane po tridesetem letu starosti, pri moških je dvakrat pogostejši kot pri ženskah. Ne glede na stadij bolezni ob diagnozi preživi 5 let le 62 % bolnikov: v tem času ima namreč zasevke že 20–30 % bolnikov, nadaljnjih 20–40 % bolnikov pa jih dobi po kirurškem posegu.

Klasični znaki so kri v seču, bolečina in oteklina v predelu ledvic. Na srečo je v zadnjih letih tumor praviloma odkrit, še preden se pojavijo vsi ti razmeroma pozni znaki. Prvi znak je tako največkrat nenadna in neboleča hematu-

rija. Bolečina se pojavi takrat, kadar se v ledvičnem mehu tvorijo krvni strdki, ki jih bolnik nato izloča ob kolikah.

Danes ga največkrat najdemo z ultrazvočnim (UZ) pregledom. Če je večji, je za zamejitev umestno še računalniškotomografsko slikanje (CT), redkeje tudi ledvična angiografija.

Zdravljenje je običajno radikalna nefrektomija – odstranitev celotne ledvice in okolnega maščevja. Le pri manjših tumorjih pride v poštev delna odstranitev ledvice. Odstranitev regionalnih bezgavk ne vpliva na izid bolezni. Velikim tumorjem, ki jih ni mogoče varno odstraniti, je treba najprej zamašiti žile (embolizacija) in jih šele nato odstraniti. V zadnjem času so dostopna tudi zdravila (Sutent, Sorafenib, Tamsirolimus), ki v nekaterih primerih lahko izboljšajo preživetje bolnikov z napredovalo boleznijo.

Tumorji votlega sistema lahko zrastejo kjer koli v ledvičnem mehu ali sečevodu. Imajo približno enake lastnosti kot rak sečnega mehurja. Tudi pri njih je najpogostejši znak hematurija. Izvid UZ pregleda je pogosto negativen, še posebej če votli sistem ali sečevod nista razširjena, kot sta, če tumor zavira odtekanje urina. Te tumorje je večinoma lažje dokazati z intravensko urografijo, ki pokaže nepravilno polnjenje votlega sistema ali sečevoda. Dobrodošel je tudi citološki pregled seča, včasih CT.

Za zdravljenje je največkrat potrebna odstranitev ledvice in sečevoda v celoti, le v izbranih primerih je lahko poseg manjši.

Pri otrocih je relativno pogost **nefroblastom** (Wilmsov tumor). Najpogosteje se pojavi do 4. leta starosti. Zraste iz embrionalnih celih v ledvičnem tkivu in je prirojen. Je zelo malignen, hitro raste in pogosto in hitro zaseva.

V klinični sliki se največkrat pokaže kot trebušni tumor. Potrdita ga UZ pregled in CT, v nejasnih primerih je potrebna punkcija za citologijo.

Za zdravljenje sta potrebni radikalna odstranitev ledvice in kemoterapija.

RAK SEČNEGA MEHURJA

Znaki raka na sečniku, predvsem krvav seč, se lahko pojavijo šele pozno, ko se je bolezen že razbohotila. Incidenca raka sečnega mehurja v Sloveniji narašča, najbrž predvsem zaradi staranja prebivalstva. Moški zbolevajo pogosteje (do 74. leta 12 od 1000) kot ženske (3/1000). Za rakom prostate je rak sečnika drugi najpogostejši rak pri moškem. V začetnih obdobjih je zdravljenje razmeroma malo agresivno, ko pa rak preide na mišično steno sečnika, je povsem drugačno.

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika sta starost in spol. Tveganje večajo nekatere substance, npr. barvilo anilin, aromatski amini, zdravila (citostatik

ciklofosamid in fenacetin). Kadilci zbolevajo približno 4-krat pogosteje kot nekadilci.

Vodilni znak je neboleča občasna hematurija (krvav urin), ki se pojavi v približno 85 %, je pa lahko vidna ali nevidna. Nevidno dokaže laboratorijski pregled seča. Ko tumor v sečniku nekoliko zraste, se lahko pojavi tudi pogosta, nujna, boleča ali pekoča mikcija. Ko se tumor večja, začne ovirati odtekanje urina iz zgornjih sečil; zastajanje urina pred sečnikom povzroči razširitev sečevoda in ledvičnega meha, s čimer pa je ogroženo delovanje ledvic, ki lahko tudi odpovedo. Prvi znak bolezni so lahko tudi zasevki, ki so najpogostejši v bezgavkah, oddaljeni pa v jetrih (38 %), pljučih (36 %) in kosteh (21 %).

Po anamnezi pripomorejo do diagnoze preiskave, med katerimi je osnovna laboratorijski pregled seča. Bolezen dokaže cistoskopija, ki v približno eni tretjini primerov odkrije v sečniku več žarišč. Ob cistoskopiji je mogoče napraviti tudi biopsijo in nato histološki pregled, vendar jo pogosteje opravimo kasneje, pri endoskopski operaciji – transuretralni resekciji (TUR), ki poteka v anesteziji. Cistoskopijo lahko dopolnimo s citološko preiskavo izpirka sečnika ali samega seča. Za ugotavljanje stadija bolezni naredimo še preiskavo z ultrazvokom, CT, rentgensko slikanje pljuč, redko intravensko urografijo.

Pri površinski obliki raka je za zdravljenje dostikrat zadostna TUR bolezenske spremembe. Da bi preprečili ponovitev bolezni, v sečnik po posegu instiliramo zdravilo mitomicin, kasneje pa posebej prirejeno cepivo proti tuberkulozi. Seveda so kasneje – navadno do konca življenja – potrebni redni kontrolni pregledi.

Če tumor vrašča v mišico sečnika (infiltracija), je potrebno kombinirano zdravljenje – kemoterapija, obsežnejši kirurški posegi in zdravljenje z obsevanjem.

Najpogosteje je treba sečnik odstraniti v celoti – s prostato in lokalnimi bezgavkami. Za izpeljavo seča uporabimo del črevesja. Pri huje napredovali bolezni največkrat sečnika ne odstranimo, naredimo le t.i. mokro izpeljavo, nato pa zdravimo s kemoterapijo in obsevanjem. V najhujših primerih je zdravljenje omejeno le na lajšanje težav in izboljšanje kakovosti življenja.

RAK PROSTATE

Rak prostate je bolezen starejših moških, zato pogostost zbolevanja raste, najbolj v razvitejših deželah. V Sloveniji odkrijemo več kot 600 novih bolnikov na leto, tako da je rak prostate na drugem mestu vseh rakov.

Med nevarnostnimi dejavniki sta najpomembnejša starost in dednost, manjša pa sta uživanje živalskih maščob in rdečega mesa ter čezmerna telesna teža.

Rak prostate skoraj nikoli nima zgodnjih znakov. Simptomi so največkrat enaki kot pri benigno zvečani žlezi, tako da je prvi simptom raka lahko bolečina v kosteh zaradi zasevkov.

Sum na bolezen praviloma postavimo z digitalnim rekatlnim pregledom, transrektalno ultrazvočno preiskavo in merjenjem za prostato specifičnega antigena (PSA) v krvi, potrdimo pa s pregledom biopsijskih vzorcev žleze.

Kadar raka ugotovimo zgodaj, je verjetno najboljša metoda zdravljenja radikalna prostatektomija – odstranitev prostate s semenskimi mešički in regionalnimi bezgavkami vred, možno pa je tudi obsevanje, bodisi klasično ali pa z vsaditvijo radioaktivnih implantatov v žlezo. Obsevanje je lahko tudi koristno dodatno zdravljenje po radikalni prostatektomiji, če kirurški robovi niso bili v zdravem.

Napredovalega raka zdravimo drugače. Ker je odvisen od moških spolnih hormonov, ga poskušamo zdraviti z zmanjšanjem njihove koncentracije bodisi z zdravili (tabletami, injekcijami ali implantacijo v podkožje) bodisi z odstranitvijo mod. Zmanjšanje moških spolnih hormonov uspešno zadržuje napredovanje bolezni nekaj let, vendar ga spremljajo precejšnji neželeni stranski učinki – ginekomastija, zardevanje v obraz, zmanjšanje mišične mase in psihične spremembe. Morda je prav zaradi njih v zadnjem času v ospredju javnega zanimanja nestandardno zdravljenje – predvsem z raznimi dietami in postom, pa tudi z zdravili proti benigni hiperplaziji prostate, npr. finasteridom in dutasteridom.

RAK TESTISOV

Pogostost raka testisov se v zadnjih letih veča, ni pa znano, zakaj. Pri moških, starih 20–34 let, je zdaj najpogostejši solidni tumor. Posebna oblika tega raka, tumor rumenjakeve vrečke, se pojavlja predvsem pri otrocih.

Vodilni klinični znak je oteklina v mošnji, ki lahko – največkrat zaradi krvavitve v tumor – tudi nenadoma postane boleča. Približno 10 % bolnikov ima ob diagnozi že znake zasevkov, nekaj tudi ginekomastijo.

Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom, odločilnega pomena pa je UZ pregled. Ker večina tumorjev testisa zaseva po predvidljivem vzorcu, je zamejevanje bolezni nekoliko lažje.

Zdravljenje raka testisov je na splošno zelo uspešno, seveda pa je odvisno od napredovalosti bolezni. Če je bolezen odkrita v zgodnjem stadiju, je lahko

zadosti le odstranitev prizadetega moda, sicer pa je potrebno kombinirano zdravljenje, kirurško in kemoterapija; za radioterapijo se odločimo le še redko.

RAK PENISA

Rak penisa je na srečo redek; obsega manj kot en odstotek primerov raka pri moškem. Najpogosteje nastane iz prekanceroz, kot so levkoplakija, balanitis kserotika obliterans in gigantski kondilom. Poznamo tudi karcinom in situ, kot sta *morbus Bowen* in *erythroplasia Queyrat*. Za rakom penisa navadno zbolijo moški, ki slabo skrbijo za higieno zunanega spolovila ali pa jim glavico spolnega uda prekriva ozka kožica; sprememb zato v začetku sploh ne morejo opaziti. Dečki, ki so obrezani kmalu po rojstvu, praktično ne zbolejajo za to boleznijo.

V začetnih stadijih je lahko učinkovito zdravljenje s kremo, ki vsebuje cito-statik fluorouracil, ali pa zdravljenje z lasersko ablacijo. Ob napredovali boleznih pride v poštev le operacija – največkrat delna odstranitev penisa in, če so zajete, tudi bezgavk. Možna je dodatna terapija s cistostatiki.

Za preživetje je odločilno, ali se je bolezen že naselila v bezgavke. Če se ni, je 5-letno preživetje 65–90-odstotno, če so zajete površinske bezgavke, je 30–50-odstotno, ob zajetih globokih žlezah je le še manjše od 20 %, z oddaljenimi zasevki ob diagnozi pa nadaljnjih 5 let ne preživi nihče.

Najbrž ne preseneča, da je tudi pri vseh uroloških rakih najpomembnejše, kdaj je diagnoza postavljena. Zato naj znova toplo položim na srce vsem moškim, naj se opazujejo in prisluhnejo svojemu telesu. V veliko pomoč jim je lahko redno letno spremljanje PSA in občasna, še boljše pa redna ultrazvočna preiskava sečil.

LITERATURA

- Stanonik M. Nadledvična žleza. In: Smrkolj V, editor. Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 1995: 454–8.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrund AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localised renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843–52.
- Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999; 161: 381–6.
- Tršinar B. Sečevod. In: Smrkolj V, editor. Kirurgija. Ljubljana: Sledi, 1995: 459–68.
- Rath GD. Bladder cancer. *Postgraduate Med* 1992: 105–24.
- Kurth KH. Diagnosis and treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: fact and perspectives. *Eur Urol* 1997; 31 (Suppl 1):10–9.
- Steinberg DG, Trump DL, Cummings BK. Metastatic bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19 (4): 735–46.
- Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK, editors. Prostate diseases. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders, 1993: 257–68.

- Strohmaier WL. Follow-up in prostate cancer patients: which parameters are necessary? *Eur Urol* 1999; 35: 21–5.
- Homan G. Penis. In: Smrkolj V, editor. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi, 1995: 488–94.
- Homan G, Oblak C. Testis in semenska izvodila. In: Smrkolj V, editor. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi, 1995: 494–9.

RAK MODA

Bojan Tršinar

UVOD

Rak moda je najpogostejši maligni tumor pri moških, starih 15–35 let. Je ena od najbolj ozdravljivih solidnih neoplazem; zdravljenje bolnikov z rakom moda je zgled za interdisciplinarno zdravljenje malignih tumorjev (1). Opazno izboljšanje preživetja bolnikov z rakom moda je posledica kombinacije učinkovitih diagnostičnih metod, novih kemoterapevtikov in modifikacije kirurških tehnik. Vse to je pripomoglo k precejšnjemu upadu umrljivosti; pred letom 1970 je bila še večja od 50 %, leta 1997 pa že manjša od 5 % (2).

HISTOLOŠKA RAZDELITEV

V 95 % primerov tumor moda vznikne iz germinalnega tkiva, v 5 % pa iz stromalnega tkiva (1).

Tumorji germinalnega tkiva so seminomi in neseminomski tumorji.

Seminomi obsegajo 30–60 % vseh germinalnih tumorjev moda. Razlikujemo tri podtipе:

Tipični ali klasični seminom obsega 82–85 % vseh seminomov. Najpogosteje se pojavlja pri moških v 30. letih življenja. Pri otrocih je izredno redek. Klinično se kaže kot neboleča tumorska rezistenca, ki je lahko tudi do desetkrat večja od normalnega moda. Seminom histološko sestavljajo otočki relativno velikih celic z jasno citoplazmo in močno obarvanimi jedri. Pri 10–15 % seminomov najdemo sinciciotroblastne elemente, ki izločajo humani horiogonadotropin (hCG). V 20 % opazimo limfocitno infiltracijo.

Za *anaplastični seminom* gre pri 5–10 % vseh seminomov. Je bolj agresivna in potencialno bolj letalna oblika seminoma. Zanj je histološko značilna večja mitotična aktivnost, z večjo lokalno invazijo, večjim metastatskim širjenjem in večjo tvorbo hCG.

Spermatocitni seminom je tretji tip (2–12 %) vseh seminomov. Polovica bolnikov z njim je ob diagnozi mlajša od 50 let. Zelo redko zaseva in ima dobro prognozo.

Neseminomski germinalni tumorji

Embrionalni karcinom je zelo malignen. Pri kliničnem pregledu najdemo trdo, nepravilno oblikovano modo, običajno normalne velikosti. Najpo-

gosteje se pojavlja med 25. in 35. letom starosti. Histološko je sestavljen iz nediferenciranih malignih celic, ki so pluripotentne celice zgodnjega stadija embriogeneze. Pleomorfne celice vsebujejo glikogen, z manj ločljivo celično membrano in z zvečanim številom mitoz. Citoplazme je malo. Vidne so nekroze in žilna invazija. Embrionalni karcinom je najmanjši tumor germinalnega tkiva moda (40 % je manjših od 2 cm). Nastaja blizu *rete testis*. Vaskularna in limfatična invazija sta pogosto povezani z zasevki. Pri čistem embrionalnem karcinomu, ki ne vsebuje sinciotrofoblasta, hCG ni zvišan, prav tako je pri njem redko zvišana raven alfafetoproteinov (AFP).

Tumor rumenjakeve vreče je najpogostejši tumor moda pred puberteto, medtem ko se pri odraslih pojavlja v kombinaciji z ostalimi histološkimi tipi. Klinično se kaže kot počasi rastoči tumor mošnje, v četrtini primerov s hidrokelo. Raven AFP je zvišana v več kot 90 %. Histološko je sestavljen iz epiteloidnih celic, ki tvorijo žlezne strukture v primitivni mezenhimski stromi. Embrionalna telesca so 1–2 tedna stari embrioni. To so ovoidne strukture, velike do 1 mm, ki vsebujejo votline, obdane z rahlim mezenhimom.

Teratom delimo v zrelo in nezrelo obliko, v teratom z maligno transformacijo in v preprosto epidermoidno cisto. Najdemo ga med 10. in 30. letom starosti, 3 % primerov pri odraslih, 38 % pri otrocih. Klinično je modo zvečano, s solidnimi in cističnimi komponentami. Zreli in nezreli teratom imata metastatski potencial pri odraslih, pri otrocih pa benignega. To je tumor moda, ki vsebuje dve ali več embrionalnih germinalnih celičnih plasti, ki so zrele ali nezrele. Entoderm so žleze, mezoderm hrustanec, kost, mišica ali limfatično tkivo, ektoderm pa ploščatocelični epitelij in živčno tkivo.

Horiokarcinom najdemo pri bolnikih med 20. in 30. letom starosti. Prizadeto modo običajno ni zvečano. Bolezen se pogosto klinično pokaže z zasevki v pljučih in možganih. Raven hCG je zvišana v več kot 90 %, navadno so vrednosti zelo velike. Horiokarcinomske celice imajo tendenco, da uničujejo tkivo z invazijo v krvne žile, z nekrozami in krvavitvami. V tem tumorju najdemo dva tipa celic – sinciotrofoblaste in citotrofoblaste.

Mešani tumor je najpogostejši med 20. in 30. letom starosti. Več kot 60 % germinalnih tumorjev moda ima več kot eno histološko komponento. Kljub temu, da vsebujejo seminom, se mešani tumorji zdravijo kot neseminomski germinalni tumorji (NSGCT). Bolniki pridejo k zdravniku pogosto z napredovalo boleznijo (s kroničnim kašljem, bolečinami v trebuhu in z znaki iz centralnega živčevja). AFP je zvišan zaradi tumorja rumenjakeve vreče, hCG pa zaradi horiokarcinoma. Najpogosteje najdemo kombinacijo embrional-

nega karcinoma, seminoma, tumorja rumenjake vreče, teratoma in horiokarcinoma.

Intratubularna neoplazija germinalnih celic (TIN, carcinoma in situ) je predhodnik vseh germinalnih tumorjev moda razen spermatocitnega seminoma (3). Pogostost TIN pri moških je 0,8-odstotna. Pri polovici moških, pri katerih so z biopsijo odkrili TIN, se je v 5 letih razvila »invazivna« bolezen. Nevarnostni dejavniki TIN moda so: rak moda v anamnezi (5–6 %), ekstra-gonadalni germinalni celični tumor (40 %), kriptorhizem (3 %), kontralateralni tumor z unilateralnim rakom moda (5–6 %), atrofično kontralateralno modo z unilateralnim rakom moda (30 %) in neplodnost (0,4–1,1 %) (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Rak moda obsega 1–1,5 % vseh primerov moških neoplazem in do 5 % vseh primerov uroloških tumorjev. Njegova incidenca se večja zlasti zadnjih 30 let, in to predvsem v razvitih državah – do 10 novih primerov na 100.000 moških na leto na Danskem in Norveškem. V Sloveniji je bila incidenca raka moda 5,8 na 100.000 moških na leto (5).

Najpogosteje se tumor moda pojavlja v pozni adolescenci in zgodnji odrasli dobi (20–40 let), v pozni starosti (> 60 let) in v otroštvu (0–10 let) (1).

Pogostost je po rasah različna: pri ameriških črncih znaša približno eno tretjino incidence med ameriški belci, vendar pa je še desetkrat večja kot pri afriških črncih. V Izraelu imajo Židje osemkrat več tumorjev moda kot nežidovsko prebivalstvo. Pogostost je večja tudi v zgornjem in srednjem socialnem razredu belcev na zahodu ZDA (1).

Tretjina vseh bolnikov z rakom moda ima genetsko predispozicijo za bolezen (6).

Tumor se pojavlja nekoliko pogosteje na desni strani, 2–3 % tumorjev je bilateralnih, simultano ali sukcesivno. Obojestranski seminom je najpogostejša histološka slika obojestranskega tumorja (48 %) (1).

Od vseh tumorjev moda jih je 95 % germinalnega izvora. Seminomov je 30–60 %, embrionalnih karcinomov 3–4 %, teratomov 5–10 %, horiokarcinomov 1 %, mešanih germinalnih tumorjev pa 60 % (1).

ETIOLOGIJA

Za nastanek germinalnih tumorjev moda so pomembni kongenitalni vzrok in pridobljeni vzroki (7). Kongenitalni vzrok je kriptorhizem, ki dečke, rojene z njim, ogroža z rakom moda kar 3–14-krat bolj kot tiste, rojene z normalno

spuščenima modoma. Pri 5–10 % moških, ki imajo v anamnezi kriporhizem, nastane malignom v drugem, normalno spuščenem modu. Menimo, da sama orhidopeksija ne preprečuje nastanka raka moda, omogoča pa, da tumor lažje zatipamo.

Od pridobljenih vzrokov so sumili poškodbo moda, vendar suma ni bilo mogoče dokazati. Za sinove mater, ki so jemale stilbestrol, je relativno tveganje raka moda 2,8–5,3 %. Možno je, da pride pri atrofiji moda do lokalnega hormonskega neravnovesja, kar bi bilo lahko vzrok maligni preobrazbi testikularnega tkiva.

PATOGENEZA IN NARAVNI RAZVOJ TUMORJA MODA

Znana so naslednja dejstva (1):

- Popolna spontana regresija tumorjev moda je redka.
- Vse germinalne tumorje moda pri odraslih obravnavamo kot maligne tumorje.
- Tunika albuginea je naravna bariera za širjenje tumorjev moda. Tumor se najprej razširi v mediastinumu moda, kjer krvne in limfatične žile, živci in eferentni tubuli zapuščajo modo. Lokalno tumorsko zajetje obmodka ali semenskega poveзка najdemo v 10–15 % primerov. Kasneje rak zaseva v pelvične in ingvinalne bezgavke. Kadar je tumor omejen na modo, se običajno razširi v retroperitonealne bezgavke.
- Limfatični zasevki so pogosti pri vseh oblikah germinalnega tumorja moda, le čisti horiokarcinom zaseva hematogeno.
- Primarno širjenje tumorjev desnega moda je običajno v retroperitonealne bezgavke, ki se nahajajo med aorto in veno kavo v višini drugega ledvenega vretenca.
- Primarno širjenje tumorjev levega moda je v retroperitonealne paraaortalne bezgavke, ki ležijo v prostoru med levim sečevodom, levo ledvično veno, aorto in spodnjo mezenterično arterijo (1).

DIAGNOSTIKA

Anamneza. Običajno bolniki opazijo ali pa si zatipajo tumorju podobno nebolečo rezistenco v enem od obeh mod, 30–40 % pa jih zazna občutljivost ali topo bolečino v spodnjem delu trebuha ali v mošnji. V 10 % primerov imajo bolniki v modu akutno bolečino (zaradi epididimitisa, krvavitve v modo), v 10 % tudi klinične težave zaradi zasevkov: tipljivo tumorozno rezistenco supraklavikularno, težave z dihalo zaradi zasevkov v pljučih (kašelj, dispneja), prebavne težave (slabost, bruhanje, krvavitve), bolečine v križu (retroperito-

nealne bezgavke zajamejo mišico psoas in živce), bolečine v kosteh (kostni zasevki), simptome perifernega in centralnega živčevja, otekanje spodnjih okončin. Pri 5 % najdemo ginekomastijo, ki je sistemska endokrini manifestacija bolezni.

Pri **fizikalnem pregledu** bolnika, ki ima seminom, najdemo največkrat večjo tumorozno spremembo moda, ki je neboleča in gumijaste konzistence. Embrionalni karcinom in teratokarcinom se običajno tipata kot nepravilna, diskretna tumorska masa moda. V 10–15 % pa se tipa tumor tudi v področju obmodka ali semenskega povezka.

Ultrazvočna (UZ) preiskava je osnovna pri sumu na tumor moda. Vsaka hipoehogena lezija znotraj tunike albuginee je močno sumljiva. Občutljivost preiskave je skoraj 100-odstotna. UZ preiskava je pomembna tudi pri ugotavljanju, ali je tumorska masa intra- ali ekstraprostatična (8).

Serumski tumorski označevalci so pomembni za diagnozo in določitev stadija ter za prognozo bolezni (9). Določiti jih je treba pred orhidektomijo in po njej, in to vsak teden, do njihove normalizacije. Določajo se naslednji serumski tumorski označevalci:

- alfafetoprotein (AFP) – tvorijo ga celice rumenjakeve vreče,
- humani horiogonadotropin (hCG) – tvorijo ga trofoblasti,
- laktat-dehidrogenaza (LDH) – označevalec poškodbe tkiva.

Razpolovni čas za AFP je 5–7 dni, za hCG pa 2–3 dni. AFP poraste pri 50–70 %, hCG pa pri 40–60 % bolnikov z neseminomskim germinalnim tumorjem moda (NSGT). Okoli 90 % bolnikov z NSGT ima zvišano raven AFP in/ali hCG. Do 30 % bolnikov s seminomom ima lahko zvišano raven hCG. LDH je manj specifičen tumorski označevalec; njena koncentracija, ki je lahko zvišana pri 80 % bolnikov z napredovalim tumorjem moda, je proporcionalna volumnu tumorja. Manjše vrednosti teh označevalcev pa še ne pomenijo, da bolnik nima raka na modih. Poleg omenjenih sta še dva tumorska označevalca, ki ju merimo po potrebi – nevrospecifična enolaza (NSE) in placentalna alkalna fosfataza (PLAP) (10).

Pri vsakem moškem, pri katerem najdemo na modu sumljivo tumorsko spremembo, moramo napraviti **ingvinalno eksploracijo** in pregledati modo znotraj njegovih ovojnic. Kadar najdemo tumor, napravimo takojšnjo orhidektomijo z resekcijo semenskega povezka v višini notranjega ingvinalnega obroča. Če diagnoza ni zanesljiva, izrežemo iz moda delček tkiva in ga pošljemo na histološko preiskavo pred morebitno odstranitvijo moda. Ko je bolezen razsejana in je bolnikovo življenje ogroženo, je prvo zdravljenje kemoterapija, orhidektomijo pa napravimo, ko je doseženo izboljšanje njegovega splošnega stanja.

Kirurški poseg z ohranitvijo moda (»organ sparing«) lahko naredimo, le če je volumen tumorja manjši od 30 % volumna moda, in to le (11):

- pri sumu na benigno lezijo moda,
- ob sočasnem tumorju obeh mod,
- ob nesočasnem tumorju drugega moda, če so vrednosti testosterona normalne,
- pri tumorju v solitarnem modu, če so vrednosti testosterona normalne.

Rentgensko slikanje prsnega koša je osnovna rentgenska preiskava pri moških s tumorjem moda.

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša je bolj občutljiva za odkrivanje pljučnih zasevkov. Lahko odkrije patološke lezije, velike 2 mm, vendar je 70 % teh sprememb lahko benigne narave (12). CT trebuha je najbolj učinkovita za odkrivanje zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah. Občutljivost preiskave je 70–80-odstotna. S CT odkrijemo zasevke v bezgavkah, mehkih tkivnih strukturah in visceralnih organih. CT pa ni dovolj občutljiva, da bi omogočila razlikovanje fibroze od teratoma ali karcinoma (13).

Za ugotavljanje zasevkov pri bolnikih z rakom na modih **magnetnoresonančno slikanje** (MRI) ne doda nič novega k najdbam ostalih preiskav (13).

Pozitronska emisijska tomografija (PET) nima prednosti pred CT pri ocenjevanju stanja retroperitonealnih bezgavk po kemoterapiji. Priporočajo jo pri diagnostiki rezidualne mase po kemoterapiji seminomov, ko pomaga pri odločitvi, ali kaže bolnika le opazovati ali pa ga aktivno zdraviti. Niti CT niti PET ne odkrivata mikroskopsko zajetih bezgavk (14).

Z vsemi temi preiskavami določimo stadij bolezni, kar je izhodišče za pravilno zdravljenje raka na modu.

STADIJI BOLEZNI

Po histološkem izvidu tumorja moda, vrednosti tumorskih označevalcev in izvidu CT prsnega koša ter trebuha so bolniki razvrščeni po klasifikaciji TNMS za tumorje moda Ameriškega skupnega odbora za raka (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*) (15):

pT Primarni tumor

pTX primarni tumor ni določljiv

pT0 ni znakov primarnega tumorja

pTIS intratubularna neoplazija germinalnih celic (*carcinoma in situ*)

pT1 tumor je omejen na modo in obmodek brez vaskularne/limfatične invazije: tumor lahko zajame tuniko albugineo, ne pa tudi tunike vaginalis

- pT2 tumor je omejen na modo in obmodek z vaskularno/limfatično invazijo ali tumor prerašča tuniko albugineo z zajetjem tunike vaginalis
- pT3 tumor vrašča v semenski povezek z vaskularno/limfatično invazijo ali brez nje
- pT4 tumor vrašča v mošnjo z vaskularno/limfatično invazijo ali brez nje

N Regionalne bezgavke – klinično

- NX prizadetost regionalnih bezgavk ni določljiva
- N0 ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
- N1 zasevek v eno bezgavko, veliko 2 cm ali manj, ali zasevki v več bezgavkah, če noben ni večji od 2 cm
- N2 zasevek v eno bezgavko, veliko > 2 cm in < 5 cm, ali zasevki v več bezgavkah, velikih > 2 cm in < 5 cm
- N3 zasevek v bezgavko, veliko > 5 cm

pN Regionalne bezgavke – patološko

- pNX prizadetost regionalnih bezgavk ni določljiva
- pN0 ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
- pN1 zasevek v eno bezgavko, veliko 2 cm ali manj, ali do 5 pozitivnih bezgavk, če nobena ni večja od 2 cm
- pN2 zasevek v eno bezgavko, veliko > 2 cm in < 5 cm, ali več kot 5 pozitivnih bezgavk, če nobena ni večja od 5 cm, ali znaki ekстранodalnih razširitev tumorja
- pN3 zasevek v bezgavko, veliko > 5 cm

M Oddaljeni zasevki

- MX oddaljeni zasevki niso določljivi
- M0 ni oddaljenih zasevkov
- M1 oddaljeni zasevki
- M1a zasevki v neregionalne bezgavke ali pljuča
- M1b zasevki na drugih mestih

S Serumski tumorski označevalci

- SX serumski tumorski označevalci niso na razpolago ali niso bili določeni
- S0 serumski tumorski označevalci so v mejah normalnih vrednosti

| | LDH (U/l) | | hCG (mIU/ml) | | AFP (ng/ml) |
|----|------------|-----|--------------|-----|-------------|
| S1 | < 1,5 x N* | in | < 5000 | in | < 1000 |
| S2 | 1,5–10 x N | ali | 5000–50.000 | ali | 1000–10.000 |
| S3 | > 10 x N | ali | > 50.000 | ali | > 10.000 |

*N – zgornja meja normale za LDH

Klasifikacija TNMS deli germinalne tumorje moda v naslednje stadije (16):

- stadij I
 - IA: pT1, N0, M0, S0

- IB: pT2, pT3 ali pT4, N0, M0, S0
- IS: katerikoli pT/TX, n0, M0, S1–3
- stadij II
IIA, IIB in IIC, glede na volumen zajetih bezgavk in vrednosti tumorskih označevalcev
- stadij III
IIIA, IIIB in IIIC, glede na stopnjo razširjenosti zasevkov in glede na vrednosti tumorskih označevalcev.

Znan je tudi »Prognostic Based Stageing System« za metastatske germinalne tumorje moda (17).

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE INTRATUBULARNE GERMINALNE CELIČNE NEOPLAZIJE

O pomenu biopsije drugega moda pri bolnikih z enostranskim tumorjem moda ni enotnega mnenja. Za izključitev TIN drugega moda svetujejo biopsijo bolj ogroženim bolnikom – tistim z volumnom moda pod 12 ml, z anamnezo o kriptorhizmu in mlajšim od 30 let (18). Ko je TIN dokazana, svetujemo lokalno obsevanje (20 Gy ob enkratnem odmerku 2 Gy). Obsevanje pa povzroča neplodnost (19).

NEPLODNOST PRI MOŠKIH S TUMORJEM MODA

Pri tumorjih moda pogosto dokažemo nenormalnost spermijev. Plodnost bolnikov dodatno okvari še kemoterapija. Zato bolnikom v fertilnem obdobju svetujemo, naj si pred zdravljenjem in pred orhidektomijo dajo določiti plodno sposobnost (testosteron, LH, FSH in analiza semena) in potem morda zamrzniti seme (20).

ZDRAVLJENJE

Približno 15–20 % bolnikov s seminomom v prvem stadiju ima subklinično zasevke, običajno v retroperitoneju, ki po orhidektomiji povzročijo ponovitev bolezni (21). Za **zdravljenje bolnikov s seminomom v prvem stadiju bolezni** so na voljo:

- *radioterapija*
Seminomske celice so zelo občutljive na obsevanje. Obsevanje para-aortnega polja z 20 Gy zmanjša možnost ponovitve bolezni na 1–3 % (22) (priporočilo stopnje A) (23).

- *opazovanje*
Metaanaliza štirih velikih opazovalnih raziskav je pokazala, da je 5-letno preživetje bolnikov brez ponovitve tumorja 82,3-odstotno. Velikost tumorja (> 4 cm) in invazija v rete testis sta najpomembnejša napovednika ponovitve bolezni. Okoli 70 % bolnikov s ponovitvijo tumorja je primernih za obsevanje. Glavni problem bolnikov, ki jih samo opazujemo, so pogostejši kontrolni pregledi, še posebej slikanje retroperitonealnih bezgavk (priporočilo stopnje B) (23).
- *kemoterapija s karboplatinom kot alternativa radioterapiji ali opazovanju*
Zdravljenje s karboplatinom se po velikosti in času recidiva bolezni ter času preživetja ne razlikuje od radioterapije (priporočilo stopnje A) (23).

Drugačno je zdravljenje bolnikov z **neseminomskim germinalni tumorjem moda (NSGCT) – stadij I**. Do 30 % jih ima subklinične zasevke, ki bi povzročili ponovitev bolezni, ko bi te bolnike po orhidektomiji samo opazovali. Najpomembnejši prognostični dejavnik za ponovitev tumorja je vaskularna invazija s tumorskimi celicami v primarnem tumorju ali v njegovi bližini v modu. Če vaskularne invazije ni, to pomeni negativno napovedno vrednost v 77 %, kar dopušča le opazovanje teh bolnikov. Če pa vaskularna invazija je, to pomeni pozitivno napovedno vrednost v 53 % za okultne zasevke (24).

Pri bolnikih z NSGCT – stadij I priporočajo tveganju prilagojeno terapijo (*risk-adapted therapy*), pri čemer so glede na možnost ponovitve tumorja bolniki razdeljeni v dve skupini (23):

Bolnikom z NSGCT – stadij I, ki so manj ogroženi (pT1, brez vaskularne invazije), priporočamo:

- *opazovanje* (če so sposobni vsaj 5-letnega strogega opazovanja) (priporočilo stopnje B) (23) ali
- *kemoterapijo ali retroperitonealno limfadenektomijo z ohranjanjem živcev* (»nerve sparing«) za tiste bolnike, ki nočejo le opazovanja. Kadar pri limfadenektomiji najdemo pozitivne bezgavke (v 30 %), priporočamo še dva ciklusa PEB (cisplatin, etoposid, bleomicin) (priporočilo stopnje A) (23).

Bolnikom z NSGCT – stadij I, ki so huje ogroženi (pT2–pT4), priporočamo:

- *kemoterapijo z dvema ciklusoma PEB* (priporočilo stopnje B) (23)
- *opazovanje ali »nerve-sperring« retroperitonealno limfadenektomijo* za tiste bolnike, ki ne želijo kemoterapije (priporočilo stopnje A) (23).

Standardno zdravljenje pri seminomu – stadij II A/B je radioterapija, in sicer 30 Gy za stadij IIA in 36 za stadij IIB. Obsevamo paraaortno regijo in ipsilateralno iliakalno polje. Šest let brez ponovitve tumorja doživi 95 %

bolnikov z IIA in 89 % z IIB (25). Za bolnike, ki ne želijo obsevanja, je učinkovita kemoterapija (trije ciklusi PEB) (26).

Zdravljenje pri **NSGCT – stadij II A/B** začnemo s kemoterapijo, razen pri tistih bolnikih, ki nimajo zvišanih vrednosti tumorskih označevalcev. Te lahko samo opazujemo ali pa jih zdravimo z retroperitonealno limfadenektomijo. Glede na zvišane vrednosti tumorskih označevalcev dobijo bolniki z NSGCT – stadij II A/B z »dobro« oziroma s »srednjo« prognozo 3 oziroma 4 cikluse PEB. Pri okoli 30 % teh bolnikov kemoterapija ne doseže popolne remisije in je zato potrebna še dodatna resekcija tumorja. Za tiste bolnike, ki ne želijo primarne kemoterapije, pa je možna primarna retroperitonealna limfadenektomija z ohranjanjem živcev ob hkratni adjuvantni kemoterapiji (dva ciklusa PEB) (27).

Pri bolnikih z **napredovalo metastatsko boleznijo (stadij > IIC)**, a z »dobro« prognozo, so standardno zdravljenje 3 ciklusi PEB, če pa je bleomicin kontraindiciran, pa 4 ciklusi PE (28) (priporočilo stopnje A) (23). Terapijo dajemo v tritedenskih intervalih (priporočilo stopnje A) (23). Petletno preživetje bolnikov s seminomom je 86-odstotno, z neseminomskim tumorjem pa 92-odstotno.

Za bolnike s »srednjo« prognozo so standardno zdravljenje 4 ciklusi PEB (29). Pet let preživi 80 % bolnikov z neseminomskim tumorjem, s seminomskim pa 72 % (23).

Za bolnike s »slabo« prognozo (samo neseminomski tumorji) so standardno zdravljenje 4 ciklusi PEB (30) (priporočilo stopnje A) (23). Petletno preživetje je 48-odstotno (23).

ZAKLJUČEK

Rak moda je ena od najbolj ozdravljivih oblik raka. Petletno relativno preživetje za vse bolnike z rakom moda je 95,7-odstotno. Ko je rak omejen na modo, je 99,5-odstotno, ko je bolezen razširjena v regionalne bezgavke, je petletno relativno preživetje 96,3-odstotno, ko pa po vsem telesu, je še vedno kar veliko, 70,1-odstotno (31).

LITERATURA

1. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh urology. IXth ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 893–935.
2. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. N Engl J Med 1997; 337: 242–53.
3. Skakkebaek EN. Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 1972; 2: 516–7.

4. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer; defining high risk group. *J Urol* 1998; 160: 1353–7.
5. IARC. Cancer incidents in five continents. Vol 8. Lyon: IARC Scientific Publications, 2002.
6. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer* 1997; 80: 1954–60.
7. Moller H, Prener A, Skakkebaek EN. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: Case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 264–74.
8. Comiter CU, Benson CJ, Capelouto CC, Kantoff P, Shulman L, Richie JP, et al. Non-palpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol* 1995; 154: 1367–9.
9. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 67–73.
10. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980; 45: 1755–61.
11. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, Albers P, Kliesch S, Kohermann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001; 166: 2161–5.
12. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal CT scan results. *J Urol* 1993; 150: 874–8.
13. Ellis J H, Blies JR, Kopecki KK, Klatte EC, Rowland RG, Donohue JP. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 709–19.
14. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. PET in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumours. *Urology* 1999; 53: 808–11.
15. Sobin LH, Wittekind CH, editors. UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Wiley-Liss, 2002.
16. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. Genitourinary oncology. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999.
17. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
18. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group. *J Urol* 1998; 160: 1353–7.
19. Jacobsen KD, Fossa SD, Biero TP, Aass N, Heilo A, Stenwig AE. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002; 42: 229–38.
20. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 20–7.
21. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long-term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage one seminoma. *Anticancer Res* 2001; 21: 2989–93.
22. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2005; 25: 1200–8.
23. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2007.

24. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumours: Results of the German testicular cancer study group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1505–12.
25. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Soucohn R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages II A/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101–6.
26. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nichols J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 91–6.
27. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical II A/B nonseminomatous germ cell tumours. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37: 582–94.
28. De Witt R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, et al. Equivalence of three or more cycles of bleomycin etoposide and cisplatin chemotherapy and of a three or five days schedule in good-prognosis germ-cell cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–40.
29. De Witt R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate prognosis metastatic testicular non-seminoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 828–32.
30. Bokemeyer C, Kollmann SB, Erger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, et al. First line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumours: a multi-variate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450–6.
31. Lechevallier E, Mottet N, Berges R. Penile and testicular cancer: What's new in 2006? *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 413–22.

KOŽNI RAK

Borut Žgavec

UVOD

Koža je organ, na katerem vznikne največje število malignomov (1). Med njimi so daleč najpogostejši karcinomi, ki jih zaradi njihovih bioloških značilnosti, kliničnega poteka in možnosti zdravljenja obravnavamo ločeno od drugih malignomov kože, kot so melanom, številni tumorji »mehkih tkiv«, primarni kožni limfomi in drugi primarni kožni infiltrati (1–3). Enotne klasifikacije kožnih tumorjev še ni. Navadno kožne karcinome delimo po verjetnem izvoru, in sicer na tumorje epidermisa in na adneksne tumorje s folikularno, sebacealno, ekрино in apokrino diferenciacijo (tabela 1) (2). Kot izjemo obravnavamo v tem sklopu še nevroendokrini karcinom Merklovih celic in primarni kutani *morbis Paget*.

Kljub številnim histopatološkim, kliničnim in etiopatogenetskim razlikam pa lahko v grobem povzamemo nekaj skupnih značilnosti kožnih karcinomov. Večinoma se pojavljajo v kasnejših življenjskih obdobjih (po 50. letu), pretežno na predisponiranih anatomskih lokacijah – med katerimi sta najpogostejši obraz in lasišče. Ker večinoma niso hudo maligni in redko metastazirajo, imajo bolniki relativno dobro prognozo, še posebej v primerjavi s tistimi, ki imajo podobne karcinome na drugih anatomskih mestih (usta, genitalije, dojke...). Večinoma rastejo lokalno invazivno in lokalno tudi recidivirajo (1–3). Malignejše oblike, kot so karcinom Merklovih celic, apokrini adenokarcinom, spiradenokarcinom, porokarcinom, so izredno redke. Najpogostejši in tudi najmalignejši od njih je karcinom Merklovih celic s povprečnim 75-odstotnim petletnim preživetjem (2). Najpogostejša karcinoma kože sta bazalnocelični (BCC) in skvamoznocični karcinom (SCC). Pojavljata se v številnih variantah, ki se med seboj razlikujejo po klinični in histopatološki sliki, kliničnem poteku, malignem potencialu in različnih pristopih zdravljenja (3). Nekatere entitete, ki so se včasih štele med prekanceroze ali intraepiteliske displazije, danes večina avtorjev smatra za začetne skvamoznocične karcinome (*carcinoma in situ*). To še posebej velja za številne keratoze, na prvem mestu aktinične (solarne). S tega gledišča je najpogostejši skvamoznocični karcinom (2, 3).

Kljub velikemu številu različnih malignomov kože so trije že omenjeni, melanom, bazaliom in skvamoznocični karcinom, daleč najpogostejši in jih zato tudi podrobneje obravnavamo.

Tabela 1. Najpogostejši karcinomi kože (prirejeno po Weedon, 2)

A Maligni tumorji epidermisa

- ◆ bazalnocelični karcinom in njegove variante
 - nodularni
 - mikronodularni
 - cistični
 - superficialni multifokalni
 - pigmentirani
 - adenoidni
 - infiltrativni
 - sklerozantni (morfeiformni)
 - keratotični
 - infundibulocistični
 - metatipični
 - bazoskvamozni karcinom
 - fibroepiteliom (Pinkus)
- ◆ skvamoznocelični karcinom in njegove variante:
 - intraepidermalni karcinomi:
 - keratoze (aktinične, arzenske, katranske, PUVA, radiacijske)
 - aktinični heilitis
 - *morbus Bowen (carcinoma in situ)*
 - vretenastocelični skvamozni karcinom
 - adenoidni skvamoznocelični karcinom
 - psevdovaskularni skvamoznocelični karcinom
 - verukozni karcinom
 - proliferirajoča trihilemalna cista
 - gigantski kondilom
- ◆ adenoskvamozni karcinom
- ◆ keratoakantom
- ◆ karcinosarkom
- ◆ limfoepiteliomu podobni karcinom

B Maligni folikularni tumorji

- ◆ triholemalni karcinom
- ◆ pilomatriksni karcinom
- ◆ trihoblastni karcinom?

C Maligni sebacealni tumor

- ◆ sebacealni karcinom

D Maligni apokrini tumorji

- ◆ apokrini adenokarcinom
- ◆ ekstramamarni morbus Paget
- ◆ adenoidni cistični karcinom
- ◆ mucinozni karcinom
- ◆ maligni mešani (hondroidni) tumor
- ◆ hidroadenokarcinom

E Maligni ekrični tumorji

- ♦ mikrocistični adneksni karcinom
- ♦ ekrični (siringoidni) karcinom
- ♦ polimorfni karcinom znojnih žlez
- ♦ maligni cilindrom
- ♦ spiradenokarcinom
- ♦ porokarcinom
- ♦ skvamoidni ekrični duktalni karcinom

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca malignomov kože raste v vseh razvitih državah z večinskim »kavkaškim« tipom« prebivalstva. Podatki Registra raka za Slovenijo kažejo, da je skupna incidenca malignomov kože (melanoma in nemelanomskih rakov) tudi v Sloveniji že desetletja na vodilnem mestu, hkrati pa opazamo porast vseh treh najpogostejših oblik. Incidenca melanoma, ki je bila v obdobju 1963–1967 pri moških 1,7/100.000 in pri ženskah 2,6/100.000, je do obdobja 2000–2004 porasla pri moških za več kot 8-krat (na 14,5/100.000), pri ženskah pa za več kot 5-krat (14,9/100.000). Predvidoma bo incidenca melanoma v letu 2007 19/100.000 in 20/100.000 (4).

Ostale oblike kožnega raka so v obdobju 1963–1967 dosegale pri moških incidenčno stopnjo 17,9/100.000, pri ženskah pa 20,7/100.000, v obdobju 2000–2004 pa že 66,5/100.000 pri moških in 71,7/100.000 pri ženskah. Predvidene vrednosti za tekoče leto so 91/100.000 pri moških in 99/100.000 pri ženskah (4).

Incidenčna stopnja malignomov kože je pri ženskah še vedno nekoliko večja, vendar se opaža trend hitrejšega naraščanja pri moških.

Kožni maligni melanom

Terminološko se vedno pogosteje omenja le kot melanom, kar je dovolj jasno, saj benignega melanoma ni. Gre za maligno proliferacijo melanocitov, najpogosteje iz dermoepidermalne meje normalne kože in redkeje že iz poprejšnjih benignih melanocitnih proliferacij – melanocitnih nevusov. Opisani pa so tudi redkejši primeri vznika iz dermalnih melanocitov melanocitnih nevusov.

Dobro je znano, da incidenca melanoma raste za 10 % na leto, nekoliko slabši vpogled pa imamo v epidemiologijo tipov melanomov, predvsem pa v njihovo debelino oziroma stadij ob diagnozi. Zaradi vse boljše osveščenosti prebivalstva ter boljših diagnostičnih metod in izurjenosti zdravnikov, ki se z diagnostiko melanoma ukvarjajo na subspecialistični ravni, se kaže trend odkrivanja melanomov v zgodnjih stadijih (debeline manj od 0,75 mm), žal

pa se z večanjem incidence veča (čeprav manj) tudi število debelejših melanomov (> 1 mm) in posledično slabša preživetje (4–7).

Melanom je še toliko večji problem, ker prizadene relativno mlado populacijo v aktivnem delovnem, socialnem in družinskem obdobju.

Etiopatogeneza melanoma še ni pojasnjena, ocenjujejo pa, da je 5–10 % primerov melanomov genetsko pogojenih. Nevarnostni dejavniki so:

- bela polt
- starost (> 14 let)
- število melanocitnih nevusov (nad povprečjem populacije)
- večji kongenitalni nevusi (> 15 cm)
- displastični nevusi
- poprejšnji melanom pri isti osebi
- družinska anamneza melanoma (ožji sorodniki)
- poprejšnji drugačni rak kože pri isti osebi – nemelanomski rak kože
- kožni fototip I/II
- sončne opekline (z mehurji) v otroštvu
- intenzivno občasno izpostavljanje sončnim žarkom
- redno izpostavljanje UV-žarkom v solarijih do 30. leta
- kronična fotokemoterapija
- imunosupresivna stanja
- genetske motnje (npr. *xeroderma pigmentosum*...)

Med dejavniki tveganja so na prvem mestu UV-žarki, predvsem valovnih dolžin od 80–320 nm, in še posebej izpostavljenost njihovem delovanju v otroštvu, večkrat v življenju, »brutalno« sončenje s posledičnimi sončnimi opeklinami (8, 9).

Najpogosteje so opisane **štiri klinične oblike** melanoma, čeprav se včasih kaže tudi s kliničnimi slikami, ki jih ni mogoče uvrstiti v nobeno od osnovnih štirih.

Povrhnje rastoči melanom (superficial spreading melanoma, SSM) je najpogostejši tip (60–70 % primerov kožnega melanoma). Melanomske celice se sprva razraščajo pretežno horizontalno v zgornjih plasteh kože – v epidermisu in papilarnem dermisu – kasneje pa se širijo vertikalno v globlje plasti kože.

Tipično se klinično začne kot asimetrično rastoča, nenenakomerno pigmentirana, običajno temnejša makula z iregularnimi robovi. Včasih ima odtenke črne, modre, rjave, rumenorjave, rdeče ali bele barve, redkeje pa te barve prevladujejo.

Pri moških se najpogosteje pojavlja na trupu, pri ženskah na nogah, sicer najpogosteje na zgornjem delu hrbta.

Diferencialnodiagnostično se melanom najpogosteje zamenja z atipičnimi melanocitnimi nevusi, seboroičnimi keratozami in bazaliomom.

Nodularni melanom (nodular melanoma, NM) se pojavlja v 15 do 30 % vseh primerov melanoma in je drugi najpogostejši. Vznikne na trupu, pa tudi na rokah in nogah ter lasišču. Pogostejši je pri starejši populaciji. Najpogosteje se pojavi kot drobna črnkasta do temno modra bunčica, ki relativno hitro raste. V redkejših primerih je lahko sive, rjave, rumenorjave, rdeče ali bele barve, lahko tudi kožne barve.

Diferencialna diagnoza zajema dermalne melanocitne nevuse, Spitz-Reedov nevus, *nevus coeruleus* (celularna oblika), bazaliom, kožne adneksne neoplazme, angiokeratom, nodularno obliko Kaposijevega sarkoma in ostale vaskularne neoplazme.

Melanomski lentigo maligna (lentigo maligna melanoma, LMM, Hutchinsónova pega) se pojavlja v 5 % primerov kožnih melanomov. Je oblika melanoma, ki značilno vznikne na predelih telesa, izpostavljenih soncu – na hrbtiščih rok, uhljih in vratu.

Videti je kot počasi rastoča rumenorjavkasto, rjavkasto do temnorjavkasto nepravilno pigmentirana makula.

Diferencialnodiagnostično so klinično podobne predvsem oblike solarnega lentigo, seboroične keratoze, pigmentirane oblike aktiničnih keratoz ter bazaliom.

Akrolentiginozni melanom (acral lentiginous melanoma, ALM) se pojavlja na dlaneh, podplatih ali pod nohti. Pogostejši je pri Azijcih in črncih, kjer je najpogostejši melanom, redkejši pa je pri belcih (2–8 % vseh primerov melanoma).

Običajno raste kot rjavkasto do črnkasto pigmentirana, slabo omejena makula ali ploščata papula.

Diferencialnodiagnostično ga moramo razlikovati od akralnih melanocitnih nevusov, subkornealnih hemoragij (»black heel«), plantarnih veruk, kutanih adneksnih tumorjev, predvsem od poroma.

Podnohtna oblika se kaže kot rjavkasto do črnkasto zabarvanje nohtne plošče, ki se začne na proksimalnem delu.

Težko jo je razlikovati od podnohtne podplutbe, longitudinalne melanonihije, včasih od onihomikoze ali melanocitnih nevusov nohtne posteljice.

Od drugih kliničnih oblik melanoma je treba omeniti še *dezmozoplastičnega*, ki dosega okrog 1,7-odstotni delež vseh primerov in se pojavlja predvsem

pri starejših, največkrat v področju glave in vratu, ter *mukozni lentiginozni melanom*, ki vznikata na vidnih sluznicah in polsluznicah (oralno, analno, genitalno) in ima podobno histopatološko sliko kot akrolentiginozni melanom, klinično pa ga je diferencialnodiagnostično težje razlikovati, predvsem od melanoze vulve ali penisa in mukoznega nevusa ceruleusa. Včasih ga je težko razlikovati tudi od mukokele in raznih epiteljskih in vaskularnih neoplazem.

Posebno klinično mesto ima tudi *amelanotični melanom*, ki lahko po svoji histopatološki zgradbi in načinu rasti pripada eni od zgoraj naštetih oblik, le s posebnostjo, da maligne celice ne izdelujejo melaninov ali pa jih le malo, zaradi česar je različnih oblik in barv. Prav zato je uvrščen med »velike posnemovalce«: posnema lahko razne benigne in maligne proliferacije, kot so nevus Spitzove, razni angiomi, piogeni granulom, in druge vaskularne neoplazme, fibropapilome (mehke fibrome!), kalus, dermatofibrom, bazaliom, *morbus Bowen*, skvamoznocelični karcinom, keratoakantom, kožne adneksne tumorje ali celo nekatere oblike dermatitisov (2, 8, 9).

Zgodnja **diagnoza** in ekscizija melanoma sta najpomembnejša dejavnika preživetja, zato je ključnega pomena posvetiti pozornost prvenstveno zgodnjemu odkrivanju.

Mnogo melanomov se kaže z značilno klinično sliko in diagnoza za vsaj malo izkušenega zdravnika ne bi smela biti težka.

Po nekaterih podatkih odkrijejo melanom v skoraj 60 % pacienti sami (5–7), vendar pa so takšni »tipični« in za diagnozo »lahki« melanomi običajno tudi že v bolj napredovali obliki (večje debeline), kar seveda pomeni slabšo prognozo. Zato pa je na drugi strani veliko število nepotrebnih ekscizij raznih benignih kožnih proliferacij, predvsem melanocitnih nevusov, seboreičnih keratoz in dermatofibromov.

Cilj dobre diagnostike je odkritje za melanom sumljivih sprememb v čim bolj začetni obliki in njihova kirurška odstranitev. Dobra diagnostika pomeni tudi zanesljivo razlikovanje malignih kožnih sprememb od benignih, pri katerih terapevtski ukrepi niso potrebni ali pa jih je mogoče odstraniti na kakšen cenejši, preprostejši, učinkovitejši in tudi estetsko uspešnejši način (9, 10).

Takšna diagnostika je precej težka in od preiskovalca zahteva dobro poznavanje in izkušnje na področju dermatoskopije in dermatologije; paleta benignih in malignih kožnih proliferacij je namreč široka, ob čemer se vse kažejo v raznih oblikah, imajo individualne posebnosti, anatomske lokacije, zunanje dejavnike...

Za melanom sumljive spremembe in v primerih nejasne klinične diagnoze sta umestna diagnostična ekscizija in histopatološki pregled.

Ko je postavljena histološka diagnoza, se diagnostika usmeri na opredelitev stadija melanoma:

- Stadij IA:** Tumor je debel en milimeter ali manj, na njem ni ulceracij oziroma razjed. Tumor se še ni razširil v bezgavke (del limfnega sistema) ali oddaljene organe.
- Stadij IB:** Tumor je debel en milimeter ali manj in ima razjedo ali pa je debel od enega do dveh milimetrov in nima razjede. Ni se še razširil na bezgavke ali oddaljene organe.
- Stadij IIA:** Tumor je debel od enega do dveh milimetrov in ima razjedo ali pa je debel od dva do štiri milimetre in nima razjede. Ni se še razširil.
- Stadij IIB:** Tumor je debel od dva in štiri milimetre in ima razjedo ali pa je debel več kot štiri milimetre in nima razjede. Ni se še razširil.
- Stadij II C:** Tumor je debel več kot 4 milimetre in ima razjedo. Ni se še razširil.
- Stadij IIIA:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline in nima razjede. Celice melanoma so se razširile (so metastazirale oziroma so naredile zasevke) v eno do tri bezgavke in jih je možno videti pod mikroskopom (mikrometastaze), niso pa tipne ali vidne samo z ultrazvokom.
- Stadij IIIB:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline in brez razjede, celice melanoma pa so se razširile v eno do tri bezgavke, ki so tipne ali vidne z ultrazvokom, kar potrdi biopsija (makrometastaze). Tumor je lahko kakršne koli debeline, ima razjedo in zasevke v eni do treh bezgavkah, ki niso tipne niti vidne z ultrazvokom (mikrometastaze). Tumor je lahko kakršnekoli debeline, z razjedo ali brez nje ter z metastazami v bezgavkah (mikro- ali makrometastaze) ali s satelitskimi metastazami.
- Stadij IIIC:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline, ima razjedo in metastaze v eni do treh bezgavkah ali vseh debelin z metastazami v štirih ali več bezgavkah. Lahko obstajajo tudi med seboj zraščene bezgavke ali metastaze oziroma satelitski tumorji.
- Stadij IV:** Tumor je lahko kakršnekoli debeline, bolezen pa se je razširila na oddaljene organe, denimo pljuča, jetra ali možgane.

Na osnovi stadija se določijo terapevtski postopki.

Natančnejše opisovanje **zdravljenja bolnikov z melanomom** presega okvire in namene članka. V kratkem le povzemamo, da je poglavitno zdravljenje kirurška ekscizija z ustreznim varnostnim robom. Glede na stadij melanoma prihajajo v poštev še kirurške metode odstranitve varovalne bezgavke, elektivne odstranitve regionalnih bezgavk ter različni paliativni posegi, kemoterapija, imunoterapija, predvsem z interferonom alfa-2b in, v posameznih primerih, obsevanje.

Prva ponovitev se v večini melanomov zgodi v prvih treh letih, in sicer najpogosteje v regionalnih bezgavkah, čeprav je možna celo po 10 letih. Ker ljudi z melanomom bolj ogroža tudi pojav primarnega melanoma na

drugih predelih kože, je treba bolnika zdravstveno spremljati do njegove smrti (9, 11).

V Sloveniji še nimamo lastnih smernic za **vodenje in zdravstveno spremljanje** takih pacientov. Dermatologi zato upoštevamo priporočila iz tujine: bolnika z invazivnim melanomom, debelim manj kot 1 mm, je treba pregledati dvakrat letno, z debelejšim od 1 mm, pa štirikrat letno prva tri leta, nato dvakrat letno dve leti, nato pa do pacientove smrti enkrat na leto. Moram pa poudariti, da paciente spremljamo le klinično in dermatoskopsko: v ospredju je pregled kože vsega telesa, s katerim želimo odkriti morebiten novi vznik primarnega melanoma.

Na opredelitev stadija melanoma in sledenje morebitnih metastaz prihajajo pacienti večinoma k onkologom, nekateri pa tudi k plastičnim kirurgom.

Nemelanomski rak kože

V dermatološki onkologiji se izraz »nemelanomski raki kože« (NMRK) v splošnem nanaša na dva najpogostejša kožna karcinoma bele populacije, na bazalnocelični karcinom ali bazaliom (BCC) in skvamoznocelični karcinom ali ploščatocelični rak (SCC). Zadnja desetletja se incidenci obeh karcinomov po vsem svetu znatno večata in raka dosejata že epidemične razsežnosti. Pogostejši (75–80% vseh NMRK) je BCC, katerega incidenca tudi hitreje raste. V ZDA imajo NMRK približno 30-odstotni delež vseh rakov (12).

V Sloveniji so NMRK po pogostosti na drugem mestu (približno 15% vseh rakov, 2). Iz klinične prakse pa lahko sklepamo, da je njihova incidenca še večja, saj se mnogi primeri NMRK ne prijavljajo v register, in to predvsem zaradi napačne diagnostike pri zgodnjih oblikah in posledične rabe destruktivnih terapevtskih metod (krio-, elektro-, laserska terapija) brez poprejšnjega histopatološkega pregleda ali kirurške ekscizije brez histopatološke verifikacije. Poleg tega v register ni treba prijavljati primerov aktinične keratoze, ki so po mnenju mnogih sodobnih avtorjev že oblika SCC *in situ* (14).

Oba karcinoma sta po vsem svetu znatno javnozdravstveno breme, saj zahtevata obilo zdravstvenih in finančnih kapacitet (15).

Standardno zdravljenje sta kirurška ekscizija in radioterapija (klasični pristop).

Glavni ukrep je še vedno kirurška ekscizija tumorja v celoti (s histopatološkim pregledom in oceno kirurških robov – klasične tehnike, Mohsova tehnika) (16–18).

Ko kirurški pristop ni možen ali je kontraindiciran (velikost, inoperabilnost tumorja, multipli tumorji na manjšem področju, posebne anatomske lokacije,

starost ali splošno zdravstveno stanje pacienta...), prihaja v poštev radioterapija s poprejšnjo biopsijo in histopatološko verifikacijo tumorja.

Prednosti predvsem kirurške terapije so dobri terapevtski rezultati, histološka ocena ter majhen delež recidivov. Slabe strani so relativna zahtevnost zdravljenja (oprema, prostori, kader...), trajanje (radioterapija), cena in mnogokrat slabši estetski rezultati. Omenjena terapevtska pristopa sta brez dvoma metodi izbire pri mnogih oblikah klinično očitnih karcinomov ali zelo sumljivih kožnih tumorjev.

Majhna malignost kožnih karcinomov, zgodnja diagnoza, lahka dostopnost za razne oblike zdravljenja in poterapevtsko spremljanje omogočajo pri nekaterih vrstah in oblikah karcinomov uporabo drugačnih metod zdravljenja. Njihove prednosti so dobri estetski in primerljivi terapevtski rezultati ter preprostost, ki omogočajo hitre ambulantne posege z redkimi kontraindikacijami in stranskimi učinki, z majhnim tveganjem zapletov ob sprejemljivo nizki ceni. Trenutno se uporabljajo razne kirurške tehnike (tangencialna ekscizija in kiretaža z elektrodesekacijo), krioterapija, elektrokirurške tehnike, kemo-kavstika in kemična luščenja (*peelings*), laserska terapija, fotodinamična terapija in konservativna medikamentna terapija (lokalni in sistemski retinoidi, 5-fluorouracil, interferon alfa, topični diklofenak ter imikvimod) (19).

Na Dermatovenerološki kliniki v Ljubljani uporabljamo več zgoraj naštetih metod, od novejših pa po pogostosti uporabe in rezultatih izstopata predvsem fotodinamična terapija in topična aplikacija imikvimoda.

Fotodinamična terapija (PDT) je učinkovito in preprosto zdravljenje nekaterih oblik skvamoznoceličnih karcinomov (aktiničnih keratoz, *morbus Bowen*, začetnih invazivnih skvamoznoceličnih karcinomov...) in površinskih in nodularnih bazaliomov. Posebej je primerna pri multiplih karcinomih, v poštev pa prihaja tudi pri karcinomskih kožnih metastazah. Po lokalni aplikaciji fotosenzibilizatorja (5-aminolevulininske kisline (ALA) ali metilaminolevulinata (MAL)) se prizadeto področje kože obseva z intenzivnim svetlobnim izvorom določenih valovnih dolžin. Za posamezne tumorje se najpogosteje uporablja intezivna nekoherentna svetloba v rdečem valovnem spektru (580–740 nm) ali laserska svetloba 595 nm dolgopolznega barvnega laserja ali 630 nm diodnega laserja. Pri aktiničnih keratozah in površinskih karcinomih, še posebej pri multiplih oblikah, pa se raje poslužujemo nekoherentne svetlobe v modrem spektru. Poglavitna prednost PDT so zelo dobri kozmetični rezultati ob primerljivih terapevtskih učinkih. Neugodne značilnosti PDT so pogoste močne bolečine ob obsevanju, 48-urna zaščita pred sončnimi žarki ter relativno visoka cena fotosenzibilizatorja in aparature. Zahteva tudi posebno opremo, dodatno izšolan kader in precej časa (20–24).

Imikvimod (Aldara™) je novejši topični modifikator imunskega odziva – pozitivni imunomodulator. Vsi in natančni mehanizmi delovanja še niso pojasnjeni, osnovni pa je vezava na »toll-like« receptorje (TLR) ter njihova aktivacija. Imikvimod ima veliko afiniteto predvsem za TLR 7, ki so jih našli tudi na dendritnih in drugih antigen prezentirajočih celicah ter nekaterih drugih vnetnih celicah, in tako facilitira lokalni pridobljeni kot tudi prirojeni imunski odziv (25).

Omogoči lažje prepoznavanje bolezni in ojači naravne imunske odzive, predvsem prek indukcije sinteze in sproščanja številnih citokinov: interferona alfa, tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa, makrofagnega kemotaktičnega proteina in številne interleukine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12).

Imunski odziv se usmerja predvsem po Th1-poti.

Videti je tudi, da imikvimod pospešuje migracijo Langerhansovih celic v regionalne bezgavke, kar lahko promovira aktivacijo in rekrutacijo usmerjenih limfocitov T (26, 27).

Vlogo naj bi igral tudi po ligandskem mehanizmu Fas/Fas, predvsem pri apoptozi tumorskih celic BCC, za katere je znano, da imajo na svojih membranah izražen ligand Fas. Imikvimod inducira ekspresijo receptorjev Fas (predvsem prek INF- α) na tumorskih celicah in tako povzroči, da tumorske celice druga drugo sprožajo apoptoze (28, 29). Učinek se še poveča ob infiltraciji limfocitov T, pri katerih tudi se tudi zveča ekspresija ligandov Fas.

Poleg imunomodulatorno morda deluje imikvimod vsaj deloma tudi neposredno antineoplastično, saj so študije *in vitro* na keratinocitih SCC celičnih linij pokazale, da lahko inducira apoptozo tumorskih celic prek translokacije citokroma c, odvisne od Bcl-2, iz mitohondrijev v citosol s posledično aktivacijo kaspaze 3 in 9 (30).

Imikvimod torej omogoča prepoznavanje in ubijanje tumorskih ter z virusi okuženih celic, hkrati pa vzdrževanje imunskega spomina za te celice.

V Sloveniji je imikvimod registriran za tri indikacije, in sicer za zdravljenje površinske oblike bazalioma (sBCC), aktiničnih keratoz (AK) in *condylomata acuminata* (CyA). Mnogo pa je poročil tudi o uporabi imikvimoda pri drugih boleznih in oblikah, kot so oblike skvamoznoceličnega karcinoma (*morbis Bowen*, *erythroplasia Queyrat*, *keratoacanthoma*, invazivne oblike SCC), druge oblike BCC (predvsem nodularna oblika), *verrucae vulgares*, *molluscum contagiosum*, Bowenoidna papuloza, *morbis Paget*, preventiva HSV I in II, inoperabilne oblike melanoma (predvsem *lentigo maligna melanoma*), metastaze melanoma, kot tudi preoperativna terapija pri velikih BCC (31–52).

Na tržišču je 5-odstotni topični pripravek imikvimoda v obliki kreme, ki se nanaša na ciljna terapevtska področja enkrat dnevno, običajno zvečer pred spanjem. Zdravilo se pušča na koži 6–12 ur, vendar se natančnejši režimi in načini nanašanja kot tudi predterapevtske priprave razlikujejo od ene indikacije do druge. Prav tako je od indikacij odvisna tudi izbira pacientov in sprememb, primernih za terapijo:

Pri *superficialni obliki bazalioma* (sBCC) se po uradnih priporočilih imikvimod uporablja pri imunokompetentnih odraslih, ki imajo sBCCm s premerom, manjšim od 2 cm, in sicer na trupu, vratu ali okončinah. Pred začetkom zdravljenja sta potrebni biopsija in histološka verifikacija. Treba je predvideti možnost obveznega spremljanja pacienta. Režim aplikacije je enkrat dnevno, pet zaporednih dni v tednu, šest tednov. Pacient zdravilo nanaša na tumor ter centimeter širok pas nespremenjene kože okrog tumorja. Zdravilo si po 8 urah spere z mlačno vodo in milom.

Pri *aktiničnih keratozah* (AK) se imikvimod uporablja pri imunokompetentnih odraslih, ko so keratoze na obrazu ali skalpu (ne hkrati). Število AK med 4 in 8 oziroma ne več kot 25 cm² kontinuirane površine. Diagnoza je klinična. Režim aplikacije je enkrat dnevno, dva dni v tednu (nezaporedoma), šestnajst tednov. Zdravilo se nanaša na celotno področje zdravljenja, po 8 urah se spere.

Tudi *condylomata acuminata* na zunanjih spolovilih in v perineju pri starejših od 12 let so indikacija za imikvimod. Režim aplikacije je enkrat dnevno, tri dni v tednu (nezaporedoma), do popolnega kliničnega izginotja oziroma največ šestnajst tednov. Zdravilo se nanaša na celotno področje bradavic ter se po 6–12 urah spere.

Najpogostejši pričakovani neželeni učinki so lokalni na mestu aplikacije zdravila, redkejši so spremembe na koži, ki ni bila tretirana, in sistemski.

Od lokalnih učinkov na mestih aplikacije se pojavijo lokalne vnetne reakcije različnih stopenj – od blagega eritema, ki nastane tako rekoč pri vseh pacientih, prek edema, luščenja, eksudacije in pojava krast (pri več kot 90 % pacientov) do redkih erozij, ulceracij ali vezikul (10–50 %).

Od simptomov so najpogostejši občutek srbenja (okrog 20 %), pečenja, zbadanja, bolečine (pri okrog 3 %). Lokalne reakcije so pravzaprav pričakovane, saj imikvimod spoži želeno imunsko in vnetno reakcijo in jih zato lahko imamo za oceno učinkovitosti terapije.

Od oddaljenih reakcij je najpogostejši občutek srbenja, zbadanja, pečenja (pri okrog 3 %).

Našteti neželeni pojavi so običajno bolj izraženi in pogostejši pri zdravljenju kondilomov, pri katerem so pogostejše kot pri drugih indikacijah tudi sistem-

ske reakcije (pri približno 5 %), najpogosteje v obliki znakov in simptomov, podobnih influenci: utrujenost, zvišana telesna temperatura, glavobol, mialgije. V nekaj primerih so opazili drisko in glavobole brez drugih simptomov.

Imikvimod se je izkazal kot učinkovit pri omenjenih registriranih indikacijah. Dvanajst tednov po končanem zdravljenju sBCC doseže pri okrog 90 % pacientov popolno klinično regresijo tumorja, popoln odziv na terapijo (klinično in histološko izginotje tumorja) pa v 70–82 %. Brez znakov recidiva je bilo po 24 mesecih še okrog 80 % pacientov (53–55).

Uspehi pri AK so podobni, in sicer pri okrog 84 % primerov popolni odziv (klinično in histološko), pri dodatnih 8 % pa le klinični. O 100-odstotni regresiji (kliničnih in subkliničnih oblik AK) na mestu zdravljenja je poročajo pri okrog 46 % pacientov, o delni (75-odstotni izčistek) pa pri 60 % (56–58).

ZAKLJUČEK

Na koži se pojavlja veliko število tumorjev. Velika večina jih je benignih. Od številnih vrst malignih tumorjev se najpogosteje pojavljajo melanom in neme-lanomski karcinomi, med njimi pa sta daleč na prvem mestu bazalnocelični in skvamoznocelični karcinom v več svojih pojavnih oblikah. Za ustrezno izbiro zdravljenja je potrebna pravilna klinična diagnoza. Pri klinično značilnih, napredovalih karcinomih kože sta metodi izbire popolna kirurška ekscizija s histopatološko oceno robov oziroma – v nekaterih primerih – radioterapija s poprejšnjo biopsijo. Nekaterih malignih tumorjev pogosto ni mogoče klinično razlikovati. V nejasnih in dvomljivih primerih je umestna probatorna biopsija ali pa se odločimo za kirurško ekscizijo. Dobro znanje in obsežne izkušnje s kliničnim pregledom in dermatoskopijo zagotavljajo veliko zanesljivost pri razlikovanju značilnih benignih od malignih tumorjev, kot prepoznavo raznih oblik najpogostejših malignih tumorjev. Za zdravljenje se seveda lahko vedno poslužujemo klasičnih metod, kot sta kirurška ekscizija tumorja in radioterapija, vendar pa sta mnogokrat nepotrebni, saj lahko vse benigne tumorje in mnoge oblike malignih tumorjev zdravimo tudi na načine, ki so dovolj učinkoviti, preprostejši in nudijo boljše kozmetičnoestetske rezultate. Dobro poznavanje kožnih karcinomov oziroma njihovo razlikovanje od številnih benignih kožnih tumorjev ali celo nekaterih dermatoz je osnova za odločitev za metodo izbire. Veliko število ekscizij benignih tumorjev, aktiničnih keratoz, površinskih bazaliomov in karcinomov *in situ* je iz finančnega, časovnega in estetskega stališča nepotrebni in odseva slabo znanje dermatologije, klinične diagnostike ali drugačnih možnosti zdravljenja.

Uporaba novejših metod, kot sta PDT in imikvimod, pa s svojimi specifičnimi indikacijami, režimi zdravljenja in stranskimi učinki zahtevajo tako od dermatologa kot osebnega zdravnika nova znanja in sodelovanje pri obravnavi in vodenju bolnikov z NMRK.

LITERATURA

1. Dummer R, Beyeler M, Morcinek J, Burg G. Cutaneous neoplasms. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92 (36): 1470–8.
2. Weedon D. *Skin pathology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2002.
3. Soyer HP, Žgavec B, Popovič B. Klinične in histološke značilnosti ploščatoceličnega karcinoma kože. *Radiol Oncol* 1999; 33 (Suppl 1): S75–9.
4. Register raka za Slovenijo. Letna poročila o incidenci raka v Sloveniji.
5. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. *Arch Dermatol* 1999; 135: 275–80.
6. Herd RM, Cooper EJ, Hunter JA, McLaren K, Chetty U, Watson AC, et al. Cutaneous malignant melanoma: publicity, screening clinics and survival – the Edinburgh experience. *Br J Dermatol* 1995; 132: 563–70.
7. Burton RC, Coates MS, Hersey P, Roberts G, Chetty MP, Chen S, et al. An analysis of a melanoma epidemic. *Int J Cancer* 1993; 55: 765–70.
8. Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 171–82.
9. Zalaudek I, Ferrara G, Argenziano G, Ruocco V, Soyer HP. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: *SKINmed* 2003; 2 (1): 20–31.
10. Žgavec B. Should »moles« be excised? In: Symposium proceedings. Ljubljana: Dermatovenerološka klinika, 2005; 74–7.
11. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for follow-up schedule. *Tumori* 1994; 80: 188–97.
12. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (61): 1.
13. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut 2005.
14. Stadler R, Hartig C. Epidermale tumoren. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH, editors. *Histopathologie der Haut*. Springer-Verlag, 2003; 567–9.
15. Higashi MK, Veenstra DL, Langley PC. Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (2): 83–94.
16. Leffel DJ, Brown MD. *Manual of skin surgery: a practical guide to dermatologic procedures*. New York: Wiley-Liss, 1997.
17. Usatine R. *Skin surgery: a practical guide*. St. Louis: Mosby, 1998.
18. Clayton AS, Stasko T. Treatment of nonmelanoma skin cancer in organ transplant recipients: review of responses to a survey. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3): 413–6.
19. Žgavec B. Možnosti zdravljenja nemelanomskih rakov kože v dermatološki ambulanti. *Med. Razgl* 2004; 43 (Suppl 3): 169–73.
20. Lopez RF, Lange N, Guy R, Bentley MV. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56 (1): 77–94.
21. Silapunt S, Goldberg LH, Alam M. Topical and light-based treatments for actinic keratoses. *Semin Cutan Med Surg*. 2003 Sep; 22(3): 162–70.
22. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139 (10): 1313–20.
23. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003; 148 (3): 539–43.
24. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (2): 227–32.

25. Ambach A, Bonnekoh B, Nguyen M, Schon MP, Gollnick H. Imiquimod, a toll-like receptor-7 agonist, induces perforin in cytotoxic T lymphocytes in vitro. *Mol Immunol* 2004; 40: 1307–14.
26. Tyring S, Conant M, Marini M, Van Der Meijden W, Washenik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2002; 41: 810–6.
27. Berman B. Imiquimod: a new immune response modifier for the treatment of external genital warts and other diseases in dermatology. *Int J Dermatol* 2002; 41 (Suppl 1): 7–11.
28. Buechner SA, Wernli M, Harr T, Hahn S, Itin P, Erb P. Regression of basal cell carcinoma by intralesional interferon-alpha treatment is mediated by CD95 (Apo-1/Fas)-CD95 ligand-induced suicide. *J Clin Invest* 1997; 100: 2691–6.
29. Buechner S, Wernli M, Bachmann F, Harr T, Erb P. Intralesional interferon in basal cell carcinoma: how does it work? *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 246–50.
30. Schon M, Bong AB, Drewniok C, Herz J, Geilen CC, Reifenberger J, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1138–49.
31. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, Mourellou-Tsatsou O, Dionyssopoulos A. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React* 2005; 27 (1): 31–8.
32. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (6): 1025–32.
33. Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (6): 669–73.
34. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: history, presentation, biology and treatment. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 1–11.
35. de Diego Rodriguez E, Villanueva Pena A, Hernandez Castrillo A, Gomez Ortega JM. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (8): 797–800.
36. Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): 43–9.
37. Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (6): 669–73.
38. Martin-Garcia RF. Imiquimod: an effective alternative for the treatment of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2005; 31 (3): 371–4.
39. Oster-Schmidt C. Two cases of squamous cell carcinoma treated with topical imiquimod 5%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (1): 93–5.
40. Hengge UR, Schaller J. Successful treatment of invasive squamous cell carcinoma using topical imiquimod. *Arch Dermatol* 2004; 140: 404–6.
41. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (Suppl 4): S229–35.
42. Qian Z, Zeitoun NC, Shieh S, Helm T, Oseroff AR. Successful treatment of extramammary Paget's disease with imiquimod. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (1): 73–6.
43. Hieken TJ, Lasser A. Successful nonoperative treatment of extensive extramammary Paget's disease. *ASCO Annual Meeting J Clin Oncol*, 2005; 23 (16S): 2584.
44. Huber A, Huber JD, Skinner RB Jr, Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA. Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series. *Dermatol Surg* 2004; 30: 429–30.

45. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000; 143 (4): 843–5.
46. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB. Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 943–4.
47. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnin C, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): 66–70.
48. Dendorfer M, Oppel T, Wollenberg A, and JC. Prinz. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13 (1): 80–2.
49. Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P. Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (3): 555–6.
50. Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, Kerl H. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol* 2003; 139 (3): 273–6.
51. Atzori L, Pinna AL, Ferrel C. Extensive and recalcitrant verrucae vulgares of the great toe treated with imiquimod 5% cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 (3): 366–7.
52. Oster-Schmidt. Imiquimod: a new possibility for treatment-resistant verrucae planae. *Arch Dermatol* 2001; 137: 666–7.
53. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 722–33.
54. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Geinkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (6): 1002–7.
55. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (5): 807–13.
56. Walker JK, Koenig C. Is imiquimod effective and safe for actinic keratosis? *J Fam Pract* 2003; 52 (3): 184–5.
57. Stockfleth E, Meyer T, Beninghoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001; 144 (5): 1050–3.
58. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (4): 571–7.

PREDSTAVITEV PROJEKTA »FACT«

Tit Albreht

UVOD

Vsaka država članica Evropske Unije (EU) si za čas predsedovanja postavi svoje strokovnopolitične cilje po posameznih področjih oziroma resorjih. Slovenija si je za čas predsedovanja kot glavno zdravstveno temo izbrala raka. To pomeni, da bodo ključne dejavnosti predsedovanja posvečene raku.

Kot je v zadnjih letih že v navadi, predsedujoča država običajno zaprosi za sofinanciranje dela stroškov, ki nastanejo s projektnimi dejavnostmi. Sofinanciranje poteka prek javnozdravstvenega programa EU (1), za katerega skrbi Direktorat za zdravje in varstvo potrošnikov (DG SANCO). Koordinacijo prijave in s tem projekta je prevzel Inštitut za varovanje zdravja RS (IVZ). Projekt je bil pozitivno ocenjen in izbran v sofinanciranje, pogodba pa je postala dokončno veljavna konec julija 2007.

STRUKTURA PROJEKTA

Nosilec koordinacije je IVZ, ki je k izvedbi pritegnil še naslednje partnerje:

1. London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) – <http://www.lshtm.ac.uk>
2. European Observatory on Health Systems (OBS) – <http://www.euro.who.int/observatory>
3. Onkološki inštitut (OI) – <http://www.onko-i.si>

Poleg naštetih je IVZ angažiral tudi samostojnega konzultanta prof. Joseja Mario Martina Morena ter vsebinsko Oddelek za epidemiologijo Onkološkega inštituta Marie Sklodowske Curie iz Varšave, ki vodi evropski projekt *Closing the Gap* (2). Seveda je v delo na projektu celovito vključeno Ministrstvo za zdravje RS (MZ), predvsem njegov Direktorat za javno zdravje, ker je končni cilj projekta prelitati strokovna spoznanja, priporočila in smernice v operativne dokumente za politično raven. Projekt se je uradno začel 10. 4. 2007 s pripravo prvega dogodka projekta – projektne delavnice v Bruslju, dejansko pa z zagonskim srečanjem partnerjev v Ljubljani 24. 5. 2007.

Projekt koordinira ožja projektna skupina s sedežem na IVZ, s pomočjo prof. Žakljeve, prof. Čuferjeve (obe OI) in prof. Morena. MZ je imenovalo tudi širšo projektno skupino, ki jo sestavljajo še predstavnice MZ, prim. Senčarjeva in prof. Švab.

KLJUČNI IZDELKI IN CILJI PROJEKTA

Projekt ima naslednje izdelke:

1. publikacijo o raku, ki bo predstavila problematiko z več zornih kotov, od determinant in epidemiologije do paliativne obravnave in rehabilitacije,
2. pripravljajlno delavnico z viharjenjem možganov v Bruslju s predstavniki nekaterih najbolj pomembnih mednarodnih ustanov, ki se ukvarjajo z rakom,
3. pripravljajlno delavnico za oblikovanje političnih stališč za uskladitev enotnega dokumenta, ki bo potrjen na konferenci,
4. konferenco o raku na ministrski ravni 14. in 15. 2. 2008 na Brdu, ki bo predstavila skupna stališča in predlagala enoten dokument v potrditev na neformalnem sestanku ministrov.

Publikacijo o raku z naslovom *Responding to the challenge of cancer in Europe* uredniško koordinira LSHTM, seznam avtorjev pa je v tabeli 1. Uredniško skupino publikacije sestavljajo: prof. Michel Coleman (LSHTM), prof. Martin McKee (LSHTM), dr. Delia Alexe (LSHTM) in mag. Tit Albreht (IVZ).

Tabela 1. Seznam poglavij publikacije o raku in njenih piscev

| Št. | Naslov poglavja | Avtor(ji) |
|-----|---|--|
| 1. | Uvodno poglavje | M. Coleman, D. Alexe, M. McKee, T. Albreht |
| 2. | Breme raka v Evropi | F. Bray |
| 3. | Etiologija raka in preventiva | J-M. Martin Moreno, G. Magnusson |
| 4. | Presejanje za raka | M. Hakama |
| 5. | Onkološka zdravila | K. Sikora |
| 6. | Organizacija celovitega okvira za obvladovanje raka | B. Haward |
| 7. | Izvajanje onkološkega zdravljenja | J. Faivre |
| 8. | Preživetje za rakom v Evropi | F. Berrino |
| 9. | Kazalniki obvladovanja raka | A. Micheli, P. Baili |
| 10. | Bolniki z rakom | L. Faulds Wood, H. Sundseth |
| 11. | Psihosocialna vprašanja | L. Travado, L. Grassi |
| 12. | Umiranje za rakom | I. Higginson, M. Costantini |
| 13. | Zapiranje vrzeli: rak v srednji in vzhodni Evropi | W. Zatonski |
| 14. | Slovenija: dosežki, pomanjkljivosti in priložnosti | M. Primic-Žakelj |
| 15. | Raziskovalno okolje za raka v Evropi | R. Sullivan, T. Čufer |
| 16. | Zaključki | M. Coleman, D. Alexe, T. Albreht, M. McKee |

Publikacija bo izšla v začetku leta 2008 v 2500 izvodih in bo predstavila spoznanja pri vsaki od različnih razsežnosti, značilnih za problem raka. Ponudila bo celovit vir za različne uporabnike, tudi za snovalce politik. Na voljo bo tudi kot e-knjiga in bo na ta način dostopna široki strokovni in laični javnosti.

Pripravljalna delavnica v Bruslju v aprilu 2007 je bila prvi korak v postopku preverjanja izhodišč projekta s skupino pomembnih strokovnjakov na področju raka, ki so lahko kritično razpravljali in razmišljali o vsebinah projekta. Šlo je za soočenje prioritet projekta in nekaterih pomembnih točk, ki zadevajo pripravo osnutka končnega dokumenta konference, in stališč tako strokovne in raziskovalne javnosti kot predstavnikov zdravstvene politike v evropskih državah. Med udeleženci so bili: prof. Peter Boyle, direktor IARC, predstavniki ministrstev za zdravje Nemčije in Portugalske.

V novembru bo organizirana druga pripravljalna delavnica, ki bo namenjena posvetu s predstavniki vseh držav članic EU in zadnja priložnost pred konferenco za usklajevanje stališč in sklepov, ki bodo predstavljeni v potrditev. Delavnica bo organizirana v dveh zaporednih dneh in vse države članice bodo razdeljene v dve skupini zaradi večje možnosti razpravljanja in oblikovanja pripomb ter stališč.

Konferenca o raku v začetku leta 2008 bo zbrala okrog 250 predstavnikov iz vseh držav članic in kandidatke za članstvo v EU. Potekala bo v dveh delovnih dneh, deloma plenarno (na začetku in na koncu), deloma pa v obliki diskusijskih skupin oziroma delavnic. Delavnice bodo namenjene štirim temam, in sicer:

1. primarni preventivi – vprašanjem življenjskega sloga, ki vpliva na nastanek oziroma na preprečevanje raka,
2. sekundarni preventivi – predvsem organiziranim presejalnim programom,
3. raziskavam na področju raka – celovito področje, ki zajema raziskovanje vseh razsežnosti te skupine bolezni,
4. integrirana obravnava raka – postaja vedno bolj pomembna, zato jo želimo izpostaviti ter prikazati izzive ter že obstoječe primere dobre prakse.

Na konferenci bo pripravljen zaključni dokument (listina, izjava), katerega povzetek bo pozneje predstavljen v potrditev neformalnemu svetu ministrov za zdravje EU, ki bo konec aprila 2008.

RAZPRAVLJANJE

Problematika raka se zaostruje v najbolj razvitih državah zaradi vrste vzrokov. Med najbolj pomembnimi so:

1. staranje prebivalstva,
2. spremembe življenjskega sloga, ki v marsičem pospešujejo nastanek raka,
3. napredek medicinske znanosti z vedno novimi možnostmi zgodnjega odkrivanja, diagnostike in zdravljenja raka,
4. večje preživetje s problemi rehabilitacije in celovitega ponovnega vključevanja bolnikov v normalno življenje.

Vsi ti procesi imajo dve pomembni ključni posledici – prvo, ki povečuje potrebe po zgodnjem odkrivanju raka in učinkovitem zdravljenju zaradi večanja incidence, in drugo, ki izhaja iz vedno hitrejšega naraščanja stroškov za celovito obravnavo bolnikov z rakom.

Ker rak ni enoznačen in ker ga ni moč obvladovati samo z eno ravno ukrepov, smo si na projektu zastavili štiri sklope prioritet:

1. primarna preventiva – obvladovanje determinant zdravja in nastanka raka,
2. sekundarna preventiva s poudarkom na presejanju in celovitem zgodnjem odkrivanju raka,
3. raziskovanje na področju raka,
4. celovita obravnava bolnikov oziroma prebivalcev nasploh.

Javnozdravstveni vidiki raka so tisti, ki jih je dolgoročno nujno najbolj odločno obvladovati, saj je z nezdravim življenjskim slogom povezan velik del incidence. Seveda pa gre za proces, katerega rezultati bodo vidni čez leta oziroma nekateri čez desetletja. Vsekakor je to tisti del, s katerim ukrepamo v prid prihodnjih rodov in na dolgi rok. Že presejanje pa seveda pomeni, da se moramo posvetiti tudi zdravljenju in raziskovanju raka. Samo na tak način lahko načrtujemo uspešno diagnostiko in zdravljenje ter zmanjšanje bremena raka, predvsem na račun (prezgodnje) umrljivosti. Raziskovanje na področju raka je eno najbolj dinamičnih področij medicinske znanosti in je v zadnjih letih prineslo številne obetavne premike, ki ponujajo ukrepe, ki bistveno izboljšajo preživetje in kakovost življenja številnim bolnikom. Seveda pa se moramo zavedati, da vsega raka ne moremo preprečiti in da tudi sodobna znanstvena spoznanja ter napredek znanosti ne moreta rešiti vseh bolnikov, zato je treba tem ponuditi ustrezno oskrbo za dostojno umiranje in zmanjšanje težav zadnje faze bolezni. Po drugi strani pa se moramo zavedati, da bo uspeh obravnave bolnikov z rakom privedel tudi do potrebe po učinkoviti rehabilitaciji, in to ne le tistih bolnikov, ki so še v aktivnem obdobju svojega življenja, temveč tudi starostnikov.

IZHODIŠČA IN CILJI PROJEKTA

Problematika posamezne bolezni je v zadnjih letih v EU stopila nekoliko v ozadje, saj je bil poudarek na celovitem obvladovanju življenjskega sloga in

s tem na večnivojskem ukrepanju, ki bi sočasno vodilo k izboljšanju kazalnikov pri raznih problemih. Ta pristop je dobil še dodatno potrditev med lanskoletnim predsedovanjem Finskem, ki je predstavila zasnovo zdravja v vseh politikah (3). Zakaj potem pristop z obvladovanjem enega problema? Vzrokov za to je več:

1. velike razlike v zbolevnosti, kakovosti obravnave in preživetju med državami članicami – tako med »starimi« kot tudi (in predvsem) med »starimi« in »novimi« članicami,
2. gre za problem, pri katerem je veliko javnozdravstvenih ukrepov, ki lahko vplivajo na njegovo obvladovanje, s čimer je znotraj mandata Evropske komisije,
3. rak je skupina bolezni, med katerimi so nekatere zelo redke in zahtevajo usklajen in centraliziran pristop, s čimer bi pomagali predvsem manjšim in manj razvitim članicam,
4. veliko odprtih vprašanj pri obvladovanju stroškov zaradi uvajanja novih tehnologij, predvsem zdravil ter diagnostične in terapevtske opreme,
5. veliko problemov pri uvajanju sicer že sprejetih smernic in ciljev, pri katerih so očitne težave pri prevzemanju v zdravstvenopolitične odločitve v številnih državah.

Projekt FACT želi ponuditi nekaj odgovorov ali celo rešitev za ta odprta vprašanja in probleme, ki bi jih zaokrožili v končne izdelke – deklaracijo konference, sklepe za neformalni svet ministrov, morebitno evropsko listino o raku.

Kateri so odprti problemi pri opredeljevanju ciljev?

1. doseg Evropske komisije je omejen, saj njene pristojnosti ne segajo v konkretno ureditev zdravstvenih sistemov v posameznih državah članicah,
2. mobilnost bolnikov je danes že dejansko sprejeta vrednota, ki sproža številne izzive, ki segajo od pritiska na zmogljivosti v nekaterih državah do etičnih vprašanj (npr. selekcija bolnikov na podlagi zmožnosti za plačilo razlik v stroških),
3. težavnost uvajanja novih tehnologij zaradi omejenih (javnih) virov za zdravljenje bolnikov ob hkratnih pritiskih tako bolnikov kot industrije,
4. sprejemljivost pristopa z obvladovanjem ene same bolezni oziroma skupine bolezni, ki mu nasprotujejo nekatere, predvsem skandinavske države članice.

SKLEPNE MISLI

Projekt FACT želi ponuditi sklop vsebin, ki zajemajo celoto in različne razsežnosti raka, ki so odprta vprašanja v zvezi s prednostnimi nalogami zdravstvene politike. Ker gre za zdravstveni problem, ki je že obsežno ob-

ravnavan, ne gre za odkrivanje novih spoznanj ali za ponujanje rešitev, ki bi predstavljale novosti. Menimo pa, da lahko s pripravljenimi gradivi, ki smo jih orisali, lahko ponudimo možnost za podlago za skupen evropski pristop. Prizadevali si bomo, da bi vodstvo EU sprejelo zavezujoč in vseobsegajoč dokument, ki bi v zadostni meri poenotil prizadevanja za obvladovanje problematike raka v Evropi.

LITERATURA

1. Evropski javnozdravstveni program 2003–2008. Sklep Evropskega parlamenta št.1786/2002/ES z dne 23. 9. 2002.
2. Projekt »Closing the Gap« – sofinanciran s strani Evropske komisije na podlagi pogodbe št. 2002131 z dne 1. 12. 2004.
3. Ståhl T, Wismar M, Ollila E, Lahtinen E, Leppo K, editors. Health in all policies – prospects and potentials. Ministry of Social Affairs and Health: Helsinki (Finland), 2006.

SEZNAM PREDAVATELJEV (abecedno)

Dr. Tit Albreht, dr. med.
Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije
Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Doc. prim. dr. Ciril Oblak, dr. med.
Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Samo Plut, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

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

Asist. dr. Maja Rus-Makovec, dr. med.
Psihiatrična klinika
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Lojze Šmid, dr. med.
Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

Prof. dr. Bojan Tršinar, dr. med., višji svetnik
Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.
Onkološki inštitut
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Dr. Borut Žgavec, dr. med.
Dermatovenerološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

XV. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" so finančno podpri

ASTRAZENECA LIMITED
BAYER SCHERING PHARMA
ELI LILLY (Suisse)
KRKA, d. d., Novo mesto
LEK d. d., Ljubljana
ROCHE d. o. o.

**NASLOVI ZVEZE IN REGIJSKIH DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU:**

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU
1000 Ljubljana, Zaloška 2

POSAVSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
8250 Brežice, Splošna bolnišnica Brežice, Černelčeva 15

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU CELJE
3000 Celje, Ipavčeva 18

OBALNO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU KOPER
6000 Koper, Jurčičeva 2

GORENJSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
4000 Kranj, Gosposvetska 12

LJUBLJANSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
1000 Ljubljana, Zaloška 2

**DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU ŠTAJERSKE-
MARIBOR**
2000 Maribor, Ljubljanska 5

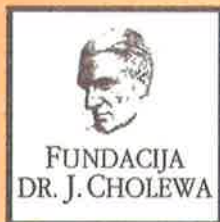
**POMURSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
MURSKA SOBOTA**
9000 Murska Sobota, Ul. arh. Novaka 2

SEVERNOPRIMORSKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
5000 Nova Gorica, Kostanjeviška 16 a

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU NOVO MESTO
8000 Novo mesto, Rozmanova ul. 30

KOROŠKO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU
2390 Ravne na Koroškem, Ob Suhi 11

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU VELENJE
3320 Velenje, Vodnikova 1



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



Vodilni z GEMZARjem

GEMZAR je indiciran za zdravljenje:

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



GEMZAR[®]

(gemcitabin)

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Gemzar 200 mg prah za raztopino za infundiranje. Gemzar 1 prahček za raztopino za infundiranje. Gemzar zdravilo: 200 ce. / 1 g gemcitabina, metilni, natrijev acetat, hidroksioksia kalijeva kislina, kalijev hidrogenfosfat (za uravnavanje pH). **Terapevtske indikacije:** Lokalne napredovalni ali metastatski karcinom sečnega mehurja, v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Lokalne napredovalni ali metastatski adenokarcinom pljuč, v kombinaciji z drugim citotoksičnim zdravilom. Lokalne napredovalni ali metastatski adenokarcinom trebušne slinavke, pri bolnikih v dobrem splošnem stanju z zadostnim rezervnim krvnega moči. Lokalne napredovalni ali metastatski karcinom dojke, v kombinaciji s paklitaksinom pri bolnikih, pri katerih je zaradi ne-recepta bolniki po prejšnjem predoperativnem in/ali dopolnilnem zdravljenju v obziru. Prehodna zdravljenja mesa vključata intravenski, razen če to kaže indikacije. Lokalne napredovalni ali metastatski epitelni karcinom ovarijev, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnikih s nujno potrebni po prvi ali naslednjem obdobju brez odziva po zdravljenju prava vrsta ne-ovarni plovice. **Odmerjanje in način uporabe:** Karcinom sečnega mehurja (v kombinaciji s cisplatinom 70 mg/m²), odzivi in trajni. Pripovedni odmerki gemcitabina je 1000 mg/m², dan kot infuzija v 28 dnevno. Odmerki zdravila: 1, 8 in 15, dan vsakega 28 dnevno ciklus. Ciljano odmerje v odmerku 20 mg/m² 2, dan vsakega 28 dnevno ciklus. Za lokalizirane cikle nato posvajamo: Karcinom dojke (Lipuzar in kombinaciji), odzivi. Pripovedno uporabo gemcitabina v kombinaciji s paklitaksinom, paklitaksil (175 mg/m²) dan 1, dan pred priložnost 3 in kot intravenski infuzija, temu sledi gemcitabin (1200 mg/m²) kot 30-minutna intravenska infuzija 1, in 8, dan vsakega 28 dnevno ciklus. Bolniki naj začnejo pred uspešno kombinirano zdravljenje s gemcitabinom in paklitaksinom skladno koncentracijo granuloocitov vsaj 1500 / ml Nf. **Neželenoobčutki karcinoma pljuč in kombinaciji s cisplatinom, odzivi in trajni:** Pri zdravljenju po intravenski infuziji 1, 8 in 15, dan ciklus zdravljenja 28 dni, dan 30-minutna intravenska infuzija 1, in 8, dan ciklus zdravljenja (21 dni). Odmerki zdravila med lokalnemu karcinom zdravljenju ali sli nastajajo ciklus zdravljenja vsaj 1500 / ml Nf. **Neželenoobčutki karcinoma pljuč in kombinaciji s cisplatinom, odzivi in trajni:** Pri zdravljenju po intravenski infuziji 1, 8 in 15, dan ciklus zdravljenja 28 dni, dan 30-minutna intravenska infuzija 1, in 8, dan ciklus zdravljenja (21 dni). Pripovedno uporabo gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom, v uporabo 1000 mg/m² gemcitabina 1, in 8, dan vsakega 28 dnevno ciklus, v odzivi 30-minutna intravenska infuzija. Pri gemcitabinu 1, dan dan karboplatin, dan vsakega 28 dni ciklus. Karcinom trebušne slinavke, odzivi in trajni: Pripovedni odmerki gemcitabina je 1000 mg/m² po vrstni vrsti, 1 in 8, dan ciklus zdravljenja 28 dni, dan 30-minutna intravenska infuzija v 20 minutih. To posvajamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi 2-odmerna prekinitev. V naslednjih ciklih Gemzar dajamo enkrat tedensko v obdobju 7 tednov, ki mu sledi 2-odmerna prekinitev. Odmerki zdravila med lokalnemu karcinom zdravljenju ali sli nastajajo ciklus zdravljenja vsaj 1500 / ml Nf. **Neželenoobčutki karcinoma pljuč in kombinaciji s cisplatinom, odzivi in trajni:** Pri zdravljenju po intravenski infuziji 1, 8 in 15, dan ciklus zdravljenja 28 dni, dan 30-minutna intravenska infuzija 1, in 8, dan ciklus zdravljenja (21 dni). Pripovedno uporabo gemcitabina v kombinaciji s paklitaksinom, paklitaksil (175 mg/m²) dan 1, dan pred priložnost 3 in kot intravenski infuzija, temu sledi gemcitabin (1200 mg/m²) kot 30-minutna intravenska infuzija 1, in 8, dan vsakega 28 dnevno ciklus. Bolniki naj začnejo pred uspešno kombinirano zdravljenje s gemcitabinom in paklitaksinom skladno koncentracijo granuloocitov vsaj 1500 / ml Nf.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na gemcitabin ali katero od njegovih sestavnih delov. Bolnikom s povišano ali hudo znižano ledvično clearance Gemzar ne smejo dajati. **Pozabne opozorilo in previdnostni ukrepi:** Podaljšanje časa infuzije in vključanje vzdrževalnega intervala med odmaki povečata toksičnost. Gemcitabin morajo pri bolnikih s težjo do zmerno znižano ledvično clearance in pri bolnikih s hudo znižano ledvično clearance uporabljati previdno. Če se pojavijo klinični znaki nekompensirane hemozite se morajo izogibati zdravilju s Gemzarjem prekinit. Dajanje gemcitabina bolnikom s sodržavnimi zdravili, vključno s kemoterapijo, alkoholom ali jemanjem drugih zdravil, je treba spremljati. **Interakcije:** Gemcitabin je treba jemati z zdravili, ki povečajo koncentracijo trombocitov, levkocitov in granulocitov. Izogibati se je treba s črnimi, pozranci ali drugi, je v stiku pri bolnikih s karcinomom pljuč in pljučnimi abscesi, kot so drugi tipki tumorja. V primeru intravenskega prenehanja skupa s pljučnimi abscesi je treba hudo, redko smrti pljučni metastatičnega celic, določeno pljučno edem, intratekalno zadrževanje in embolus določa določa stisk je treba zdraviti s Gemzarjem previdno. Gemcitabinu pri otrocih predvsem v zgodnjih predstaviteljskih fazi 1 in 2 pri različnih tipih tumorjev. Te faze so po priložnosti zadržati podoben za zagotovitev učinkovitosti v varnost gemcitabina pri otrocih. **Interakcije:** Ob sočasnem zdravljenju zdravila slistovna ali v stiku z drugimi kemoterapiji ali po njih gemcitabino deluje radio-senzitivnejše, povečati pa so tudi v obsevnih postopkih na obeh lokih. **Nadledni učinki:** Običajni neželeni učinki vključujejo: znižano pogostost leukocitov, trombocitopenija, anemija, dispepsija, slabost, bruhanje, poslabšanje vidnosti, AČI, AČI v skale fosfatne, alergični izpuščaji, pogosto s strganjem, lužna preostanost in karantena, edem in pečenje eden pri prvih prvih urah, hladen, hladni, mrzlica, gripa, vročota spajca, povišana temperatura in znojenje. Pogosto: febrilna neutropenija, omotičnost, glavobol, zaspanost, prepadlost, driska, zaprtje, stomatitis, povišana vrednost kreatinina, miopacija, astenija, bolečina v hrbtu, mišica, edem obraza. Manj pogosti: pljučni edem, bronhospazem, stomatitis prenehanje, Revoli mikrosferični, popuščajni artritis, anemija, hipotenzija, sindrom določa stisk je podoben, povišana vrednost gama G6PD, lužna, huda mrhujeje in rdečice, občutljivi ledvi, hemobilno-uravnica, vnetje. Zdrje rdeče hemocitov, anafilaktična reakcija, Mišični krampi periferne mišice vključujejo in pogostejša. Nujna boleča reakcija, vključno s hlabimi in blimiimi stranimi. **Interakcije s drugimi zdravili:** Es. (Lily) Haldolona, Lidocain, Klorpropid, Rifampicin, Bupropion, Meprobamat, H2GI, KVA Velika Biležija. **Najbolj resni neželeni učinki zdravila:** 1. - Zdravilo se upravlja le v stiku s priložnosti za in v stiku s bolnikih. Datum revizije besedila: 14. 10. 2024.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.,
Dunajska 156, 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel.: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705



ZAVIRANJE ANGIOGENEZE

ZAVIRANJE
PROLIFERACIJE



**Multikinazni zaviralec:
nov pristop v
zdravljenju raka,
ki zavira angiogenezo
in proliferacijo
tumorskih celic.**

Zdravilo Nexavar® (sorafenib) je prvo peroralno zdravilo, ki usmerjeno deluje na serin/ treoninske kinaze (RAF) in tirozinske kinaze (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT-3, RET) in tako zavira rast tumorskega žilja in tumorskih celic in daje novo upanje zdravnikom in bolnikom v boju proti raku.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

 **Nexavar®**
(sorafenib) tablete

Kakšne barve je optimizem?

Odpiranje svetlobi.

Na voljo v vseh jakostih: **10 mg, 20 mg in 40 mg.**

Citalon[®] 10 mg, 20 mg, 40 mg filmsko obložene tablete

Sestava: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,495 mg, 24,99 mg, 49,98 mg citalopramijevega bromida, kar ustreza 10 mg, 20 mg, 40 mg citaloprama. **Terapevtske indikacije:** Zdravljenje depresivnih motenj. **Delovanje:** Citalon spada v skupino antidepresivov, ki jim pravimo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI). **Odmerjanje in način uporabe:** **Odrasli:** Priporočljiv začetni odmerek je 20 mg na dan, največji priporočeni dnevni odmerek je 60 mg. **Starejši bolniki:** začetni odmerek je 10 mg na dan, največji dnevni odmerek je 40 mg. **Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter:** začetni odmerek je 10 mg na dan, največji dnevni odmerek je 30 mg. **Otroci in mladostniki, stari do 18 let:** uporaba zdravila ni priporočena. Tableto se jemlje v enkratnem dnevnem odmerku s hrano ali brez, z malo tekočine. Trajanje zdravljenja prilagodimo posamezniku, vendar običajno ni krajše od 6 mesecev. **Kontraindikacije:**

Preobčutljivost za citalopram ali katerokoli pomožno sestavino zdravila, sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze (MAO). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri jemanju je potrebna previdnost pri bolnikih s: hudo ledvično boleznijo, hudo jetno boleznijo, sladkorno boleznijo, epilepsijo, manjjo/hipomanijo, motnjami strjevanja krvi ali bolnikih, ki jemljejo antikoagulate. Ker se stanje prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje še ne izboljša, je treba bolnike v tem obdobju skrbno spremljati zaradi povečanega tveganja za poskus samomora. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** SSRI lahko vplivajo na delovanje triptanov, antikoagulantov, zdravil, ki vplivajo na delovanje trombocitov, metoprolola, cimetidina, triptofana, litija in imipramina. Ni priporočljiva sočasna uporaba zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko in sočasna uporaba alkohola. **Nosečnost in dojenje:** Uporaba zdravila v nosečnosti in med dojenjem je dovoljena samo v primerih, ko je pričakovana korist zdravljenja večja od tveganja za otroka. **Vpliv na**

spodobnost vožnje in upravljanja s stroji:

Sposobnost za upravljanje vozil ali strojev oceni zdravnik individualno glede na stopnjo osnovne bolezni, odziv na zdravljenje in morebitne neželene učinke. **Neželeni škodljivi učinki:** Lahko se pojavijo motnje spanja, agitacija, živčnost, glavobol, tremor, omotica, palpitacije, navzeja, zaprtje, driska, suha usta, povečano znojenje, motnje akomodacije in astenija. Ti neželeni učinki so običajno blagi in prehodni ter običajno izginejo po nekaj tednih zdravljenja. **Oprema:** 28 in 56 filmsko obloženih tablet po 10 mg, 20 mg, 40 mg citaloprama. **Način izdaje zdravila:** Samo na zdravniški recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Avstrija

Informacija pripravljena:

Januar 2007.

Podrobnejše informacije so na voljo pri: Lek d.d., Verovškova 57, Ljubljana, tel.: 01/580 29 02.



član skupine Sandoz

Citalon[®]
citalopram



Ime vse pove

Granisetron Lek

granisetron



POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Granisetron Lek 2 mg filmsko obložene tablete. SESTAVA: 1 filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg granisetrona v obliki granisetronijevga klorida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Preprečevanje akutne slabosti in bruhanja, ki sta posledica zdravljenja s citostatiki (kemoterapije in radioterapije). Bolnik mora zdravilo vzeti na dan zdravljenja s citostatiki. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Odrasli in otroci, stari več kot 12 let in teži več kot 50 kg: Odmerek zdravila je 1 mg dvakrat na dan ali 2 mg enkrat na dan, na dan zdravljenja s citostatiki. Odmerek (prvi) je treba vzeti eno uro pred začetkom zdravljenja s citostatiki. **Kombinacija s kortikosteroidi:** Učinkovitost zdravila zvečamo z intravenskim dodatkom kortikosteroida. **Največji odmerek in trajanje zdravljenja:** Največji odmerek, ki ga bolniki lahko vzamejo peroralno, je 9 mg granisetrona v enem dnevu. **Starejši in bolniki z motenim ledvičnim in/ali jetrnim delovanjem:** Odmerek je enak kot pri odraslih. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino granisetron, sorodne učinkovine ali katerokoli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Zdravilo lahko zmanjša motilnost črevesja, zato je treba bolnike, ki imajo znake subakutne črevesne zapore, med jemanjem zdravila Granisetron Lek skrbno nadzorovati. 5-HT₃ antagonisti, kot je granisetron, so lahko vpleteni v nastanek aritmij ali nepravilnosti EKG-ja. To je lahko klinično pomembno pri bolnikih z že obstoječimi aritmijami ali motnjami konduktivnosti srca ali pri bolnikih, ki se zdravijo

z antiaritmiki ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Zdravila Granisetron Lek ne smemo dajati bolnikom z redkimi dednimi boleznimi, kot so intoleranca za galaktozo, glukoza-galaktoza malabsorpcijski sindrom, pomanjkanje Lapp laktaze. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Granisetron se presnavlja s pomočjo jetrnega citokroma P450; zaviralci ali spodbujevalci tega encima lahko spremenijo očistek in posledično razpolovni čas granisetrona. Pri ljudeh je indukcija jetrnih encimov s fenobarbitalom povzročila zvečanje celotnega plazemskega očistka granisetrona (za približno 25 %), danega intravensko. Do sedaj niso opazili znakov medsebojnega delovanja granisetrona in drugih pogosto predpisanih antiemetikov, kot so benzodiazepini, nevroloptiki in antiulкусni pripravki. Tudi med granisetronom in emetogenimi kemoterapevtiki ni bilo opaženih interakcij. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI:** Podatki, da bi Granisetron vplival na sposobnost vožnje, niso znani. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti (> 1/10): glavobol, slabost, zaprtje. Pogosti (< 1/10, > 1/100): zmanjšan apetit, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, astenija, bolečine, vročina. Redki (< 1/1.000, > 1/10.000): aritmija, bolečine v prsih, patološko delovanje jeter, zvečanje jetrnih transaminaz. **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** Skatla s 5 filmsko obloženimi tabletami. **NAČIN IZDAJE ZDRAVILA:** Na zdravniški recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** september 2007



član skupne Sandoz

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • www.lek.si

Kornam®

terazosin selektivni blokator α_1

Eno zdravilo za dve bolezni



Benigna hiperplazija prostate

Učinkovito izboljšuje simptome in pretok seča pri bolnikih z BHP.

Ugoden učinek zdravljenja je dosežen že po dveh do štirih tednih.

Pri normotenzivnih bolnikih ne znižuje krvnega tlaka.

Arterijska hipertenzija

Omogoča učinkovit 24-urni nadzor krvnega tlaka.

Zmanjša tveganje za nastanek koronarnih bolezni.

Lahko se ga jemlje hkrati z drugimi zdravili za zdravljenje arterijske hipertenzije.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SESTAVA: V tablelah je po 2 mg, 5 mg ali 10 mg terazosina v obliki monoklorid dihidrata.

INDIKACIJE: Zdravljenje simptomov benigne hiperplazije prostate, zdravljenje blage do zmerno arterijske hipertenzije (kot monoterapija), za hušje oblike arterijske hipertenzije se uporablja v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

KONTRAINDIKACIJE IN PREVIDNOSTNI UKREPI:

Kontraindiciran je pri preobčutljivosti za terazosin hidroklorid, med nosečnostjo, pri doječih materah in otrocih.

Previdnost: pri prvem odmerku in pri zvečanju odmerka se lahko pojavi posturalna hipotenzija (pri 1 % bolnikov). Zato naj bolnik 12 ur po prvem odmerku zdravila, po njegovem zvečanju ali prenehanju jemanja in ponovnem začetku zdravljenja ne vozi motornih vozil ali opravlja zahtevnih del.

ODMERJANJE IN UPORABA:

| Indikacije | začetni oderek | običajni oderek | največji oderek |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|
| BHP | 1 mg* | 2-10 mg** | 10 mg |
| BHP in AH | 1 mg* | 2-10 mg** | 20 mg |
| AH | 1 mg* | 2-10 mg** | 20 mg |

*pred spanjem, nekaj dni **oderek povečujemo v 1-2 tedenskem presledku

Če je bilo zdravljenje s terazosinom ustavljeno za več dni, je treba pri ponovnem začetku najprej jemati začetni oderek. Prilagajanje odmerka pri srastostnih in bolnikih z ledvično insuficenco ni potrebno.

MEDSEBOJNA UČINKOVANJA ZDRAVIL IN DRUGE OBILKE INTERAKCIJ: Sočasno jemanje terazosina in drugih antihipertenzivov lahko zveča antihipertenzivni učinek terazosina. Pri sočasni uporabi Kornama in drugih antihipertenzivnih sredstev bo morda potrebno zmanjšanje odmerkov in ponovno litiranje enega ali drugega sredstva, zlasti je potrebna previdnost pri antagonističnih kalcijevih kanalih in moksonidinu. V kliničnih raziskavah so terazosin uporabljali pri bolnikih, ki so hkrati dobivali analgetike, antibiotike, antihipertenzivke simpatikomitelike, urikoze, anilistaminike, peroralno hipoglikemike, kortikosteroidne, anestetike, sedative in trankvizante, diuretike in različne blokatorje beta. Pri rabeenem bolniku se niso pojavili znaki klinično pomembnih interakcij.

NEZELENI UČINKI: Najpogostejši neželeni učinki terazosina so: omotičnost, slabost, zamašenost nosu, periferne otekle in zaspanost.

IZDAJANJE ZDRAVILA: Samo na zdravniški recept.

OPREMA: 2, 5 in 10 mg terazosina v pakiranju po 30 in 90 tablet.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

Informacija pripravljena: Julij 2007



Ime vse pove

Tamsulozin Lek

tamsulozin

- učinkovito in varno zdravljenje simptomov pri benigni hiperplaziji prostate
- ugoden učinek že po dveh tednih
- pri normotenzivnih bolnikih ne znižuje krvnega tlaka
- bolnikom je na voljo brez doplačila

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Tamsulozin Lek 0,4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem, **SESTAVA:** 1 kapsula vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida, **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje simptomov povečane prostate, **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Bolnik naj vzame eno kapsulo na dan po zajtrku ali po prvem dnevnem obroku. Kapsulo mora pogoltniti celo s kozarcem vode ter biti v tem času v stoječem ali sedečem položaju (ne sme ležati). Kapsule se ne sme lomiti ali trgati, lahko pa se jo odpre in njeno vsebino pogoltno, ne da bi jo ob tem žvečeli. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za tamsulozin ali katerokoli sestavino zdravila, ortostatska hipotenzija v anamnezi, močno oslabiljeno delovanje jeter, **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOST-NI UKREPI:** Pri uporabi lahko pride do padca krvnega tlaka, kar v redkih

primerih povzroči omedlevico. Tamsulozin moramo dajati previdno bolnikom z nekompensiranim zmanjšanjem ledvične funkcije (očistek kreatinina < 10 ml/min), **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** cimetidin, lurosemid, drugi α_1 -adrenergični antagonisti, **NEZELENI UČINKI:** Pogosti (>1/100, <1/10): omotičnost. Občasni (>1/1.000, <1/100): glavobol, lahikardija, ortostatska hipotenzija, rinis, zaprtost, driska, slabost, bruhanje, izpuščaj, srbenje, urlikarja, nenormalna ejakulacija, astenija, **NAČIN IZDAJE ZDRAVILA:** na zdravniški recept, **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** škatlica s 30 in 90 kapsulami s podaljšanim sproščanjem, **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** september 2007



član skupine Sandoz

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • www.lek.si