

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE OBOLEVNOSTI IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM



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

RAK PREBAVIL



ZVEZA
SLOVENSkih
DRUŠTEV
ZA BOJ
PROTI RAKU



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA
VAROVANJE
ZDRAVJA RS

**inovativni pristop
k zdravljenju
v onkologiji**



**za zdravljenje
napredovalega
kolorektalnega
raka in napredovalega
raka dojke**

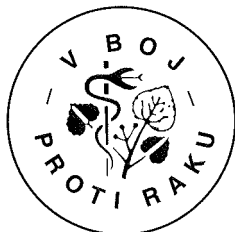
X **Xeloda[®] je v obliki tablet** **⇒** **omogoča
bolniku prijazno zdravljenje doma**

X **Xeloda[®] se aktivira v tumorju** **⇒**
**citostatično delovanje je usmerjeno
na tumorske celice**

Popolna navodila so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila je dosegljiv na www.hoffmann-laroches.si.

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI IN UMRJLJIVOSTI ZA RAKOM



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

RAK PREBAVIL

**V organizaciji:
Zveze slovenskih društev za boj proti raku,
Onkološkega inštituta in
Inštituta za varovanje zdravja RS**

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

616.32/.37-006(082)

SEMINAR "In memoriam dr. Dušan Reje" (11 ; 2003 ; Ljubljana)

Rak prebavi / XI. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje"
[organizatorij] Zveza slovenskih društev za boj proti raku [in]
Onkološki inštitut [ter] Inštitut za varovanje zdravja RS ;
[uredniški odbor Borut Štabuc ... et al]. - Ljubljana : Zveza
slovenskih društev za boj proti raku : Onkološki inštitut :
Inštitut za varovanje zdravja RS, 2003

ISBN 961-6377-09-4 (Zveza slovenskih društev za boj proti raku)
1. Gl. stv. nasl. 2. Štabuc, Borut 3. Zveza slovenskih društev za boj
proti raku 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5. Inštitut za
varovanje zdravja Republike Slovenije

126430976

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

Za potrebe XI. seminarja "In memoriam dr. Dušana Reje" so knjižico založili:
Zveza slovenskih društev za boj proti raku, Onkološki inštitut in
Inštitut za varovanje zdravja RS, FIHO in sponzorji.

Izdajo brošure in izvedbe seminarja so omogočili:
Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Ministrstvo za zdravje RS
FIHO in sponzorji.

Brošura je brezplačna. Namenjena je zdravnikom in vsem ostalim zdravstvenim
delavcem, profesorjem zdravstvene vzgoje in vsem, ki delajo v zdravstveni vzgoji.

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

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

Tehnično urejanje: TRIART d.o.o., Ljubljana

Lektoriral: Tone Žakelj

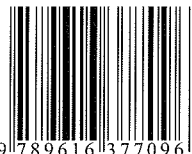
Tisk: Tiskarna ATLANTIK d.o.o., Ljubljana

Tiskano na papirju Sorapres Goričane in TRIPLEX Količevo

Naklada: 3000 izvodov

Ljubljana, oktober 2003

ISBN 961-6377-09-4



9 789616 377096

UVODNE MISLI

Ob naraščanju incidence in večanju preživetja je bolnikov z rakom v Sloveniji in po svetu vedno več. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2000 na novo zbolelo 8.627 prebivalcev Slovenije (4.328 moških in 4.299 žensk), za njim pa je umrlo 4.752 bolnikov (2.672 moških in 2.080 žensk). Tega leta je v Sloveniji živelo 48.761 bolnikov (18.537 moških in 30.244 žensk) z rakom ne glede na leto diagnoze. Incidenca treh rakov, kolorektalnega, pljučnega in raka dojk, obsega 40 % vseh novih rakov. Najpogostejši raki pri moških so pljučni rak (19 % vseh rakov), kolorektalni rak (13 %) in rak prostate (9 %). Najpogostejši raki pri ženskah pa so rak dojk (22 % vseh rakov), rak maternice (11 %) in kolorektalni rak (11 %).

Tumorji prebavil (rak požiralnika, želodca in trebušne slinavke, jeter, žolčnika, žolčnih vodov, tankega in debelega črevesa ter danke) so najpogostejša rakava bolezen, saj obsegajo kar eno tretjino vseh primerov malignih bolezni. Incidenca raka želodca, ki je bil v preteklih desetletjih med tumorji prebavil na prvem mestu, se v zadnjih letih bistveno ne spreminja, incidenca drugih rakov prebavil pa stalno narašča. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bil leta 2000 rak debelega črevesa in danke najpogostejši rak, pred rakom pljuč in rakom dojk.

Kljub vse boljšim operacijskim tehnikam, skrbni pooperacijski negi in onkološkemu zdravljenju z obsevanjem in kemoterapevtiki je preživetje še vedno najbolj odvisno od stadija bolezni ob diagnozi. Čeprav tumorje prebavil odkrivamo v vseh slovenskih zdravstvenih ustanovah, nam žal še vedno pri več kot 20 % bolnikov ne uspe ugotoviti bolezni v času, ko bi bila še ozdravljiva. Zato ni naključje, da je Zveza slovenskih društev za boj proti raku letošnji teden boja proti raku posvetila rakom prebavil. Mnogim rakom prebavil se je mogoče izogniti z uživanjem energijsko uravnotežene in z vitamini bogate hrane, z opuščanjem kajenja in čezmernega pitja alkoholnih pijač, mnoge rake pa je mogoče zgodaj odkriti in celo preprečiti s preventivnimi pregledi.

V zadnjem desetletju je opazen velik napredek v razumevanju molekularnih, biokemičnih in epidemioloških značilnosti ter terapevtskih možnosti pri teh bolnikih. Onkološko zdravljenje - obsevanje in kemoterapija - postaja ob kirurškem vse pomembnejši način zdravljenja. Glede na rezultate kliničnih

raziskav je danes pooperacijsko onkološko zdravljenje bolnikov z nekaterimi raki prebavil že uveljavljen standardni način zdravljenja.

V tej knjigi, ki je rezultat večletnega dela in sodelovanja zdravnikov raznih strok pri pripravi smernic za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil, so obravnavani vsi vidiki rakov prebavil: epidemiološke značilnosti, incidenca, etiopatogeneza, patološke značilnosti, klasifikacija, klinična slika in algoritem diagnostike in zdravljenja, rehabilitacija ter spremljanje zdravljenih bolnikov. Posebej so prikazani vsi standardni načini operacijskega in onkološkega zdravljenja ter priporočila za standardno kombinirano zdravljenje in rehabilitacijo.

Enajsti seminar »In memoriam dr. Dušana Reje« je namenjen vsem, ki opravljajo zdravstvenovzgojno 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. Želimo, da bi jim bil zbornik seminarja v pomoč pri njihovem delu - pri našem skupnem prizadevanju za zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti za rakom prebavil.

Enajsti Rejevi dnevi pa naj bodo, kot doslej, tudi prijetna prireditvev.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

KAZALO

UVODNE MISLI	3
<i>Borut Štabuc</i>	
RAK V PODROČJU USTNE VOTLINE, ŽRELA IN GRILA	6
<i>Lojze Šmid</i>	
RAK POŽIRALNIKA	12
<i>Boris Jančar</i>	
RAK ŽELODCA	19
<i>Stane Repše, Robert Juvan</i>	
RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE	28
<i>Janja Ocvirk</i>	
TUMORJI JETER	37
<i>Borut Štabuc, Živa Mrevlje</i>	
ZDRAVA IN VARNA PREHRANA	47
<i>Manja Stržinar</i>	
RABA ALKOHOLA MED ODRASLIMI PREBIVALCI SLOVENIJE V RAZISKAVI "DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NENALEZLJIVE BOLEZNI PRI ODRASLIH PREBIVALCIH SLOVENIJE"	55
<i>Zdenka Čebašek-Travnik, Lijana Zaletel-Kragelj</i>	
VPLIV KAJENJA NA ZDRAVJE	65
<i>Tomaž Čakš</i>	
TELESNA DEJAVNOST IN RAK	78
<i>Zlatko Fras</i>	

RAK V PODROČJU USTNE VOTLINE, ŽRELA IN GRILA

Lojze Šmid

Uvod

Maligni tumorji v področju ustne votline, žrela in grla se med seboj razlikujejo ne le po kraju, od koder izvirajo, ampak tudi po bolezenskih znamenjih, histološki sliki, pogostosti zasevanja, hitrosti napredovanja in ne nazadnje tudi po načinu zdravljenja in izidu bolezni. Prizadenejo organe z izredno pomembnimi fiziološkimi funkcijami, bistvenimi tudi v človekovem psihičnem, čustvenem in socialnem življenju, hkrati pa resno ogrožajo življenje.

Pogostost

Pri boleznih, ki jih obravnavamo otorinolaringologi, je v zadnjih treh desetletjih opazen izrazit porast incidence karcinoma zgornjih prebavnih in dihalnih poti, še posebej raka v ustni votlini in žrelu. Njegova incidenca narašča celo bistveno hitreje od incidence rakov večine drugih področij človeškega telesa, tako da je pri moških srednjih let rak v ustni votlini in žrelu po pogostosti na drugem mestu, takoj za pljučnim rakom. Število novo odkritih bolnikov z rakom zgornjih prebavnih in dihalnih poti se je v zadnjih dvajsetih letih podvojilo, žal pa se ob tem ni bistveno zmanjšal delež bolnikov z rakom v napredovalih stadijih ob začetku zdravljenja. Statistično grozi nevarnost, da bo za to vrsto raka v Sloveniji zbolel vsak dvajseti moški in vsaka dvestota ženska.

Vzroki

Najpomembnejša vzročna dejavnika, ki sodelujeta pri nastanku raka ustne votline, žrela in grla, sta kajenje in sočasno čezmerno uživanje alkoholnih pijač. Nastanek in razvoj te bolezni še pospeši izpostavljenost nekaterim kemičnim sredstvom na delovnem mestu (katranu, azbestu), verjetno pa tudi kakovostno slabša prehrana in pomanjkljiva ustna higiena. Ker vsi ti dejavniki pripomorejo tudi k nastanku karcinoma v drugih organih, se pri istem bolniku lahko pojavi rak - lahko tudi hkrati - na več različnih mestih.

Naravni potek bolezni

Pri bolnikih z rakom v področju zgornjih dihalnih in prebavnih poti sta potek in napoved bolezni odvisna od številnih dejavnikov. Najpomembnejši so mesto izvora tumorja, način njegove rasti in razširjenost ob času diagnoze, histološka slika in bolnikovo splošno stanje. Karcinom nekaterih področij (nosnega žrela, korena jezika, zgornjega dela grla) sorazmerno zgodaj zaseva 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 (glasilk) v začetnem stadiju praviloma ne metastazira.

Prepoznavna

Dobro poznavanje bolezenskih znamenj in natančen pregled omogočata hitro prepoznavo bolezni, saj je veliko večino tumorjev glave in vratu mogoče odkriti kar s prostim očesom ali s palpacijo, ko še ne povzročajo posebnih težav. Ker so na zgodnji stopnji razvoja ti tumorji večinoma zelo dobro ozdravljivi, v napredovalem stadiju pa je uspeh zdravljenja tako z onkološkega kot tudi s funkcijskega in estetskega stališča mnogo slabši, je zgodnja prepoznavna bolezni bistvenega pomena za bolnikovo usodo.

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

Prvi in najpomembnejši korak do prepoznanja raka v področju glave in vratu je natančen ambulantni pregled, dopolnjen z iztipanjem vratu. Za točno ocenitev razsežnosti tumorja je poleg tega ponavadi potreben tudi pregled v splošni anesteziji, lahko tudi z operacijskim mikroskopom; ta je še v posebno pomoč pri izbiri mesta za odvzem tkiva za histološki pregled, ki potrdi naravo bolezni. Do ocene, kako razširjen je rak, pomaga tudi ultrazvočni, računalniškotomografski in magnetnoresonančni pregled vratu.

Ker je mogoče maligni tumor v področju glave in vratu sorazmerno preprosto prepoznati, in to že v času, ko še ne povzroča izrazitejših težav, je

težko razumeti, da je bolezen največkrat odkrita šele v napredovalem stadiju. Večina bolnikov pride na zdravniški pregled, šele ko je rak že močno napredoval in so vsa znamenja maligne bolezni že jasno izražena. Vzrokov, zakaj bolnik išče zdravniško pomoč tako pozno, je več: v začetku ne gre k zdravniku, ker svojim težavam ne pripisuje dovolj resnega pomena, kasneje pa obisk odlaša iz strahu pred rakom, ki med večino ljudi še vedno velja za neozdravljivo bolezen. Zaradi tega je nujno ljudi opozarjati na zgodnje znake raka v področju glave in vratu ter jih hkrati seznanjati, kako uspešno je zdravljenje te bolezni, če je le dovolj zgodaj odkrita.

Zdravljenje

Namen zdravljenja je korenito odstraniti maligni tumor in hkrati čim bolj ohraniti funkcijo prizadetega organa. Zdravljenje praviloma ne sme preseči meje, ki bi onemogočila celovito rehabilitacijo (z medicinskega, delovnega in ožjega ter širšega socialnega vidika). Skrbno je treba presoditi napovedne dejavnike in izbrati vrsto in obseg terapevtskih postopkov predvsem z vidika kakovosti pričakovanega preživetja bolnikov. Bolniku je treba razložiti možne načine zdravljenja in mu predlagati optimalnega, sam pa se nato 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, saj gre za bolezen, ki ogroža življenje in hkrati zajema dele telesa s fiziološkimi funkcijami, ki so bistvenega pomena tudi za bolnikovo psihično, čustveno in družbeno življenje. Pooperacijska sprememba videza, morda celo iznakaženost, izguba zmožnosti razumljivega govora in težave pri hranjenju lahko bolnika osamijo, oddaljijo od družbe in marsikdaj celo od družine. Odgovornost terapevtov pri načrtovanju zdravljenja raka v tem področju je zategadelj še večja kot sicer, pravica bolnika do soodločanja pa še dosti pomembnejša. Pred začetkom zdravljenja je treba resnično skrbno presoditi, kako uporabiti posamezne načine zdravljenja, ki so na voljo, da bo rak izkoreninjen, neizogibne posledice zdravljenja pa še sprejemljive.

Uspešno zdravljenje raka v področju glave in vratu lahko zagotovi le timski multidisciplinarni pristop, saj en sam strokovnjak ne more imeti vsega znanja in sposobnosti, dandanes potrebnih za obvladanje te bolezni. Odločitev glede vrste primarnega načina zdravljenja - za operacijo, obsevanje ali pri napredovalih tumorjih celo za sočasno kombinacijo s kemoterapijo - mora biti domena skupine izkušenih kirurgov in usmerjenih

radioterapevtov, katerih osnovno vodilo ne sme biti medsebojno tekmovanje, ampak sodelovanje. Tega pravila se 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.

Operacijsko 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 prihranjena za zdravljenje napredovelega raka v teh področjih.

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 operacijskega zdravljenja je predvsem, da sam poseg razkriva razširjenost bolezni in s tem sproti usmerja odločitve glede obsega in vrste operacije. Bolniku z napredovalim tumorjem po operaciji predpišemo obsevanje, v posebnih primerih pa hkrati še kemoterapijo.

Spekter kirurških posegov pri zdravljenju karcinoma glave in vratu je širok. Pri začetnih, zamejenih tumorjih je dovolj preprosto izrezanje, ki je hkrati tudi dokončno zdravljenje, pri nekaterih napredovalih primerih pa so potrebne tudi obsežne operacije, dostikrat z zapletenimi obnovitvenimi posegi. S kirurškega stališča je področje dokaj specifično, saj je treba tumor korenito odstraniti, hkrati pa čim bolj ohraniti ali obnoviti funkcije prizadetih organov in bolnikov videz. Radikalnost operacije je temeljno onkološko načelo, smiselnost kirurškega zdravljenja pa ob upoštevanju celovite napovedi izida 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 več specialnosti), boljših tehničnih možnosti za rekonstrukcijo in s tem tudi možnosti za večji obseg odstranitve tumorja. Ob doslednem upoštevanju onkološke korenitosti pa so vse bolj v ospredju tudi načela funkcionalnosti, t.j. skrb za ohranjanje delovanja organov. Klasičen primer funkcionalne, ohranitvene kirurške tehnike je ohranitvena kirurgija pri zdravljenju karcinoma grla. Še posebej za tovrstne kirurške posege se mora operater odločati na temelju celovite presoje. Upoštevati mora predvsem razsežnost bolezni, bolnikovo splošno stanje in ne nazadnje njegovo pripravljenost za

sodelovanje pri kasnejši rehabilitaciji. Sodobna načela funkcionalne kirurgije dosledno upoštevamo tudi pri poseganju na vratne bezgavke: če je le mogoče, se odločimo le za odstranitev področnih bezgavk, za klasično korenito odstranitev bezgavk na vratu (RND) pa le pri področno napredovali boleznih in pri kirurškem zdravljenju ponovljene regionalne bolezni.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki je lahko samostojno zdravljenje, lahko pa je tudi kombinirano z operacijo in/ali kemoterapijo. Izvor žarkov je bodisi zunaj bolnikovega telesa ali pa je v obliki žic ali zrnč vložen v tumor.

Obsevanje samo je primerno za zdravljenje bolnikov z rakom zgornjih dihalnih in prebavnih poti v zgodnjih stadijih bolezni (kurativno obsevanje) ter za bolnike z zelo napredovalim rakom, kjer operacija ni več možna (paliativno obsevanje). Cilj kurativnega obsevanja je ozdravljenje, cilj paliativnega pa zmanjšanje težav, ki jih tumor povzroča. Ko je kirurško zdravljenje kombiniramo z obsevanjem, je praviloma s pooperacijskim, ki zmanjšuje nevarnost ponovitve bolezni.

Pri zdravljenju bolnikov z napredovalim rakom je uspešnejša od samega obsevanja kombinacija kemoterapije in sočasnega obsevanja: z dajanjem bleomicina in mitomicina C, sočasno z obsevanjem, so dosegli pri bolnikih z neoperabilnim karcinomom ustnega žrela bistveno boljše rezultate kot s samim obsevanjem. To kombinacijo (obsevanje s sočasno kemoterapijo) pa v zadnjih letih uspešno uporabljamo tudi za pooperacijsko zdravljenje močno napredovalega raka v področju glave in vratu.

Izid zdravljenja raka v področju glave in vratu je odvisen predvsem od razširjenosti tumorja ob začetku zdravljenja. Kadar je bolezen odkrita na začetni stopnji, so rezultati zdravljenja - tudi brez pohabljalajočih operacijskih posegov - večinoma zelo dobri. Ker pa jo žal lahko največkrat začnemo zdraviti šele v bolj ali manj napredovalem stadiju, je uspeh zdravljenja z onkološkega kot tudi s funkcijskega in estetskega stališča slabši, kot bi sicer lahko bil. Ker od radioterapije in kirurškega zdravljenja ni pričakovati skorajšnjega bistvenega napredka, je zgodnje odkrivanje raka nedvomno najuspešnejši način za izboljšanje rezultatov zdravljenja te bolezni.

Rehabilitacija

Zdravljenje raka v področju glave in vratu lahko povzroči motnje raznih funkcij: grizenja, požiranja, govora, dihanja, splošnih telesnih sposobnosti

itd. Bolnika je treba nanje dobro pripraviti že med načrtovanjem zdravljenja, po njem pa ga čim prej dejavno vključiti v rehabilitacijo okrnjenih funkcij. Ob pomoči strokovnjakov raznih strok si lahko toliko izboljša življenje, da mu ne bo le znosno, ampak tudi privlačno.

Literatura

Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga 1984.

Kambič V, Šmid L, Župevc A. Problemi zgodnje diagnoze raka grla. Zdrav Vestn 1976; 45: 334-9.

Million RR, Cassisi NJ. The management of head and neck cancer. Philadelphia: J. B. Lippincot, 1984.

Šmid L, Budihna M, Zakotnik B et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1055-62.

Šmid L, Lešničar H, Zakotnik B et al. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 769-75.

Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG et al. Comprehensive management of head and neck tumors. New York: W.B. Saunders, 1986.

RAK POŽIRALNIKA

Boris Jančar

Epidemiologija

V Sloveniji je rak požiralnika relativno redka bolezen, saj po pogostosti obsega manj kot 1 % vseh rakov. V letu 2000 je na novo zbolelo 84 ljudi (70 moških in 14 žensk). Incidenca na 100.000 prebivalcev je pri nas 7,9 pri moških in 1,5 pri ženskah (1). Vendar je rak požiralnika bolezen kasnega življenjskega obdobja: incidenca se večja po 40. letu in doseže vrh v šestem in sedmem desetletju življenja. Moški zbolevali 4- do 6-krat pogosteje kot ženske. Kjer je tega raka veliko (incidenca 80-100/100.000), npr. na Kitajskem, v nekaterih delih Irana in v Kazahstanu, pa zbolevali ženske enako pogosto kot moški (2).

Tabela 1. Incidenca raka požiralnika v Sloveniji 1995 do 2000.

Leto	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Moški	63	81	75	62	78	70
Ženske	17	10	14	16	22	14
Skupaj	80	91	89	78	100	84

Etiologija in dejavniki tveganja

Specifični vzrok za nastanek raka požiralnika ni znan. Prevladujoča histološka vrsta raka požiralnika je ploščatocelični rak. Epidemiološke raziskave kažejo, da je tveganje za nastanek bolezni večje pri dolgoletnih pivcih alkohola, zlasti v kombinaciji s kajenjem, ki močno potencira tveganje. Nezumno kajenje in pitje alkohola je pogosto povezano tudi s slabimi prehranskimi navadami, ki so še dodaten dejavnik za nastanek raka požiralnika. Druge bolezni, ki večajo ogroženost z rakom požiralnika, so kavstične poškodbe požiralnika, Plummer-Winsonov sindrom, ahalazija požiralnika, poprejšnje operacije na želodcu ter rak v področju glave in vratu. V zadnjih desetletjih se v svetu večja število bolnikov z žleznim rakom požiralnika, ki je v nekaterih deželah (ZDA, Velika Britanija) že presegel delež ploščatoceličnega (3). Ta oblika raka nastaja v spodnji tretjini požiralnika in je povezana z Barretovim požiralnikom, kot se imenuje sprememba na mestu, kjer ploščatocelični epitelij nadomešča metaplastični

kubični epitelij, ki izrašča iz sluznice želodca. Barretov požiralnik je pogost pri ljudeh s kroničnim gastroezofagealnim refluksom. V Sloveniji je primerov te spremembe malo in je tudi število žleznih rakov požiralnika majhno (v letu 2000 šest).

Znaki in simptomi

Najpogostejši znak, ki se pojavi pri več kot 70 % bolnikov, so motnje pri požiranju, ki pa jih bolnik ne zazna, dokler svetlina požiralnika ni zožena za tretjino ali celo polovico (4). Bolniki opazijo, da težje požirajo, seveda najprej tršo hrano in večje grizljaje. Težava se veča, tako da po nekaj mesecih lahko uživajo samo tekočine, kasneje pa niti teh ne več. Hujšanje zaradi težjega požiranja je seveda pogost spremljajoči znak, vendar pa je izguba telesne teže za več kot 10 % slab prognostični znak. Bolečine pri požiranju, zlasti če se širijo v hrbet, so lahko znak razraščanja tumorja iz požiralnika. Kašelj in hripavost so znaki napredovale bolezni. Povečane bezgavke na vratu, plevralni izliv in ascites so znaki razsoja bolezni.

Diagnoza

Cilj diagnostike je določitev stadija bolezni in po njem odločitev za način zdravljenja. Preiskave indiciramo stopenjsko:

- anamneza in klinični pregled;
- rentgenska kontrastna preiskava požiralnika je neinvazivna; lahko potrdi utemeljenost suma na maligno bolezen požiralnika in omogoči ocenitev obsega bolezni;
- z ezofagogastroskopijo je mogoče ugotoviti mesto in razsežnost bolezni, z biopsijo pa dokazati raka; ta preiskava je nujno potrebna, saj se brez histološke potrditve le izjemoma lotimo zdravljenja;
- endoskopska ultrazvočna preiskava je zelo natančna pri ugotavljanju globine prodora tumorja, manj natančna je za oceno prizadetosti regionalnih bezgavk, neprimerna pa za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja;
- z računalniško tomografijo prsnega koša, dodatno tudi vratu, odvisno od lokacije tumorja, je mogoče natančneje določiti obseg bolezni in oceniti prizadetost regionalnih bezgavk; preiskava je pomembna tudi za načrtovanje zdravljenja;
- slikanje s PET omogoča najbolj natančno ocenitev metastatskega razsoja bolezni (občutljivost skoraj 90% in specifičnost več kot 90 %); dve študiji kažeta, da je zelo uporabno tudi za ocenitev učinkovitosti

zdravljenja, saj se izvid dobro sklada s patologovim (z zanesljivostjo 78 %) in s preživetjem bolnikov (4);

- če je izvid PET negativen, so nadaljnje preiskave nepotrebne, sicer pa sledijo še:
 - ultrazvočna preiskava trebuha;
 - scintigrafija okostja;
 - bronhoskopija, ki pri bolnikih s suprakarinalnim rakom pokaže morebiten prodor tumorja v sapnik in glavna bronhija;
 - hripavega bolnika pregleda še otorinolaringolog.

Preiskave za ocenitev razširjenosti bolezni so smiselne, le če bi se zdravljenje zaradi njihovih izvidov spremenilo.

Patologija

Ploščatocelični rak požiralnika je pogostejši v prvih dveh tretjinah organa in je v svetovnem merilu najpogostejša vrsta raka požiralnika. Žlezni rak je skoraj vedno omejen na spodnjo tretjino organa in ga je večinoma manj. Le ponekod, kot že zapisano, ga je več kot ploščatoceličnega.

Stadij in prognoza

Stadije bolezni (po klasifikaciji AJJC) in prognozo prikazujeta tabeli 1 in 2.

Tabela 1. Stadiji raka požiralnika (po klasifikaciji AJJC).

<i>Patološka 1997 (enaka kot TNM 1997)</i>	<i>Klinična (1983)</i>
Tumor (T)	
T _{is} karcinom "in situ" – neinvaziven	karcinom "in situ"
T1 vraščanje tumorja v lamino propio ali submukozo	tumor < 5 cm, brez obstrukcije, ni cirkumferentne rasti
T2 vraščanje tumorja v muskularis propio	tumor < 5 cm, obstrukcija ali cirkumferentna rast
T3 vraščanje tumorja v adventicijo	rast skozi steno požiralnika
T4 vraščanje tumorja v okolne organe in strukture	tumor vrašča v okolne organe
Bezgavke (N)	
N _x regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti	N _x regiolanih bezgavk ni mogoče oceniti

<i>Patološka 1997 (enaka kot TNM 1997)</i>	<i>Klinična (1983)</i>
N0 ni metastaz v regionalnih bezgavkah	N0 ni metastaz v regionalnih bezgavkah
N1 metastaze v regionalnih bezgavkah	N1 enostranske, metastaze v regionalnih bezgavkah
N2 obojestranske metastaze v regionalnih bezgavkah	N3 fiksirane bezgavke

Tabela 2. Vrsta zdravljenja in prognoza.

<i>Stadij</i>	<i>Standardno zdravljenje</i>	<i>5-letno preživetje (%)</i>
0 (Tis, N0, M0)	kirurgija	> 90
1 (T1, N0, M0)	kirurgija	> 70
2a (T2-3, N0, M0)	kirurgija radiokemoterapija ali kombinacija	15 – 30
2b (T1-2, N1, M0)	kirurgija radiokemoterapija ali kombinacija	10 – 30
3 (T3, N1 ali T4, vsi N, M0)	radiokemoterapija paliativna resekcija	< 10
4 (vsi T, vsi N, M)	radioterapija, kemotrapija	redko

Zdravljenje

Osnovna načina zdravljenja sta operacija in obsevanje. Operacijsko zdravljenje je učinkovito tako kurativno kot tudi paliativno. Je prva izbira pri karcinomu požiralnika v zgodnjih stadijih, predvsem pri infrakarinalnem raku. Najbolj je uveljavljena resekcija požiralnika po Ivor-Lewisu. Po njej se nova prebavna cev naredi s plastiko želodca. Po študijah bolnikov, operiranih v zgodnjih stadijih, je doseženo 5-letno preživetje tudi do 30 % (5).

Operacija je hitra in uspešna tudi kot blažilno, paliativno zdravljenje: bolniku omogoči hranjenje po gastrostomi, jejunostomi ali po vstavljeni protezi. Preživetje po takih posegih je slabo: mediano preživetje pri neizbranih bolnikih ne presega 10 mesecev, petletnega pa ne doseže niti 10 % operiranih.

Tradicionalno se bolniki z rakom požiralnika v zgodnjih stadijih zdravijo z operacijo, bolniki z napredovalo boleznijo in tisti, ki niso primerni za operacijo, pa z obsevanjem. Primerjava uspešnosti obeh načinov zdravljenja skoraj ni mogoča, ker po operaciji stadij bolezni določi patolog, pri obsevanju pa je ocena stadija le klinična. Oba načina sta približno enako učinkovita, vendar je zaradi omenjene pristranskosti objavljena samo ena študija o zdravljenju bolnikov v zgodnjem stadiju z obsevanjem. V njej so zdravili 101 bolnika; petletno preživetje je bilo 20 %, kar je enako kot pri kirurškem zdravljenju (6). Ni pa mogoče najti poročila kakšne študije, ki bi primerjala uspešnost operacijskega zdravljenja in obsevanja pri bolnikih z resektabilnim tumorjem.

Obsevanje se pogosteje uporablja za zdravljenje suprakarinalnega raka in predvsem kot blažilno zdravljenje. Splošno petletno preživetje bolnikov, zdravljenih samo z obsevanjem, je približno 10 % (2).

Ker samo kirurgija ali samo radioterapija pozdravita le malo bolnikov z rakom požiralnika, je kombiniranje obeh načinov, pogosto še s kemoterapijo, logičen naslednji korak v zdravljenju. Predoperacijsko obsevanje zmanjša volumen tumorja, kar se imenuje "downstaging", ne izboljša pa preživetja; tega ne doseže niti pooperacijsko obsevanje. Korist obeh pa je zmanjšanje pogostosti lokoregionalne ponovitve bolezni (7). Predoperacijska kemoterapija ne izboljša preživetja, ne zmanjša pojavljanja oddaljenih metastaz in ne lokoregionalno ponovljene bolezni (7).

Najboljši uspeh trenutno zagotavlja kombinacija vseh treh načinov zdravljenja. Pri 25-30 % bolnikov po resekciji patolog ne najde več malignoma. Dve randomizirani študiji sta potrdili, da je preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoradioterapijo in operacijo, pomembno boljše kot pri bolnikih, zdravljenih samo z radiokemoterapijo. Študija "Patterns of Care" pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem v ZDA med 1992 in 1994, je potrdila te rezultate (8); 75 % bolnikov so zdravili s kemoradioterapijo, kar je sedaj standardno zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika v ZDA.

V Sloveniji zdravimo bolnike z rakom požiralnika s predoperacijsko kemoradioterapijo in operacijo od leta 1999. Rezultati so podobni, kot jih navajajo objavljena poročila, ker pa je število tako zdravljenih bolnikov majhno, še ni mogoče oceniti vpliva na preživetje.

Splošno petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom požiralnika je manj kot 5 % (9) in je približno enako v vseh centrih (če v analizi upoštevamo tudi bolnike, ki so bili zdravljeni le paliativno) (2).

Vzrokov za slab uspeh zdravljenja je več. Tako v zahodnih državah kot pri nas je ob diagnozi rak požiralnika že razširjen pri 70 % bolnikov (stadij T3, T4, N1) (10). Anatomska zgradba požiralnika z obsežnim mukoznim in submukoznim limfnim pletežem namreč omogoča hiter razsoj bolezni v področne bezgavke. Zato celo pri polovici bolnikov z manj napredovalim tumorjem (stadij T2) najdemo že metastaze v mediastinalnih bezgavkah (11).

Tipičen bolnik je star okoli 60 let, kadi in pije, je shujšan in imunsko oslabiljen, pogosto ima tudi druge bolezni, ki večjajo tveganost zdravljenja. Zato celo do 20-odstotna pooperacijska smrtnost ni izjemna niti v priznanih kirurških centrih (6).

Pri bolnikih, pri katerih nam je uspelo lokalno odstraniti bolezen, se pogosto pojavijo oddaljene metastaze. Analize avtopsij so potrdile, da je sistemski razsoj raka požiralnika zelo hiter, pogost zato že pred postavitvijo diagnoze.

Reference

1. Incidenca raka v Sloveniji. Letna poročila Registra raka za Slovenijo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995 do 2000.
2. Phillips TL, Minsky B, Dicker AP. Cancer of the esophagus. In: Leibel SA, Phillips TL eds. Textbook of radiation oncology. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 601-23.
3. Devessa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United states. Cancer 1998; 83: 2049-53.
4. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD eds. Cancer management: a multidisciplinary approach. Melville, NY: PRR, 2001.
5. Fumagalli U and panel of experts. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus conference held at the 6th World congress of the International society for diseases of the esophagus. Dis Esoph 1996; 9: 30-8.
6. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. Radiother Oncol 1998; 48: 15-21.
7. Minsky BD. Carcinoma of the esophagus. Oncology 1999; 13 (10): 1415-38.
8. Coia L, Minsky B, John M. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: Results of the 1992-1994 patterns of care study. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 258.
9. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.

10. Sok M. Zakaj ima rak požiralnika tako slabo prognozo? *Onkologija* 1998; 1: 24-6.
11. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993; 9: 3-19.

RAK ŽELODCA

Stane Repše, Robert Juvan

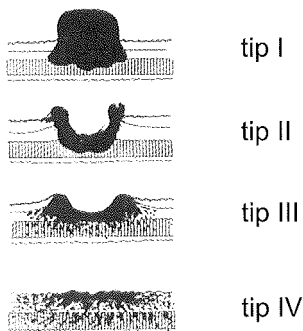
Uvod

Rak želodca je v Sloveniji po pogostosti med vsemi malignomi prebavil na drugem mestu. Njegova incidenca v zadnjih desetletjih postopoma upada. Zbolevnost je največja v šestem in sedmem desetletju življenja. Letno je v Sloveniji registriranih še približno 460-480 novo odkritih primerov.

Etiologija raka želodca ni pojasnjena. Na razvoj bolezni vplivajo endogeni (dednost) in eksogeni (okolje) dejavniki. Med eksogenimi dejavniki pripisujejo pomen predvsem vrsti in načinu prehranjevanja, pripravi in hranjenju hrane ter infekciji z bakterijo *Helicobacter pylori*.

Razlikujemo zgodnji rak želodca in napreduvali rak. Zgodnji rak zajema samo sluznico ali sluznico in podsluznico in ne vrašča v lamino muskularis tunike proprije. Delež zgodnjega raka je zelo različen, v evropskih državah povprečno samo okrog 10-15 %.

Napreduvali rak želodca prerašča lamino muskularis mukoze, vrašča globlje v steno želodca, lahko prerašča v okolico ali v sosednje organe. Po Borrmannu ga delimo v štiri tipe: polipoidni, ulcerozni omejeni, ulcerozni infiltrativni in difuzno infiltrativni tip (slika 1).



Slika 1. Napreduvali rak želodca - razdelitev po Borrmannu

Rak želodca raste infiltrativno in se širi v okolico. Zaseva limfogeno in hematogeno. Z deskvamacijo tvori peritonealne zasevke. Patohistološko razlikujemo intestinalni tip raka, ki je praviloma dobro omejena tumorska masa, in difuzni tip raka, ki je največkrat nejasno omejen in se širi praviloma submukozno daleč v navidezno zdravo steno. Difuzni tip raka, za razliko od intestinalnega, praviloma tudi hitreje zaseva limfogeno, hitreje prerašča v sosednje organe in hitreje tvori peritonealne zasevke.

Najmanj 70-80 % bolnikov z resektabilnim rakom želodca pri nas ima že metastaze v bezgavkah. Prizadetost bezgavk je odvisna od histološkega tipa tumorja (intestinalni tip v 60 %, difuzni v 90 %) in narašča z globino vraščenosti tumorja.

Po vdoru tumorskih celic v krvni obtok nastanejo oddaljeni zasevki, najpogosteje v jetrih in v pljučih, lahko tudi drugod, po deskvamaciji celic pa peritonealni razsoj (Krukenbergov tumor) in karcinoza.

Diagnostika

Zgodnji znaki raka želodca so neznačilni in jih zato največkrat prezreta bolnik in zdravnik. Statistično je dokazano, da manj kot 2/3 bolnikov poišče zdravnika v prvih 4 tednih težav. Več kot 50 % bolnikov je sicer operiranih v 6 mesecih po nastopu težav, vendar je večina takrat že v napredovalem stadiju bolezni.

Zgodnejšo diagnozo je mogoče doseči samo z endoskopskim pregledovanjem ogroženih skupin in vseh simptomatskih bolnikov. Pri dispeptičnih težavah, ki trajajo več kot 14 dni, je vedno treba narediti gastroskopijo z biopsijo sumljivih sprememb pred začetkom simptomatskega zdravljenja. Samo ob širokih indikacijah za gastroskopijo, že pri najmanjšem sumu na želodčno bolezen, bo mogoče zvečati število bolnikov z odkritim zgodnjim rakom s sedanjih skromnih 15 %. Na Japonskem, kjer imajo zaradi zelo velike incidence želodčnega raka presejanje prebivalstva, odkrijejo kar 60 % bolnikov v fazi zgodnjega raka!

Endoskopija je osnovna diagnostična preiskava pri vseh želodčnih boleznih. Omogoča oceniti velikost tumorja in lokacijo po tretjinah. Po makroskopskem videzu lahko dovolj zanesljivo prepoznamo, ali gre za zgodnjega raka ali za napredovali rak. Z odvzemom biopsij z roba tumorja (6 - 10 odvzemkov) dobimo material za patohistološko analizo (diferenciranost tumorja, histološki tip po Laurenju).

Rentgenska kontrastna preiskava je umestna le izjemoma, ko endoskopija ni mogoča.

Moderne slikovne tehnike, kot ultrazvočna, računalniškotomografska in magnetnoresonančna, so za odkrivanje raka želodca neprimerne, omogočajo pa boljše ocenitev razširjenosti bolezni (velikost primarnega tumorja, prizadetost bezgavk, metastaze).

V zadnjem času se vse bolj uveljavlja endoskopska ultrazvočna preiskava, s katero je mogoče zanesljiveje oceniti globino infiltracije tumorja v želodčno steno in prizadetost bližnjih bezgavk. Pomen te preiskave bo še večji, ko bodo izvedljive endoskopske metode zdravljenja zgodnjega raka in z uvedbo neoadjuvantnega zdravljenja raka.

Laparoskopija je dobra metoda za predoperacijsko ocenitev razširjenosti tumorja. Njen pomen se veča predvsem pri napredovalih stadijih, ker zmanjšuje število eksplorativnih laparotomij in omogoča razvrščanje bolnikov za neoadjuvantno kemoterapijo.

Kirurško zdravljenje

Operacijsko zdravljenje je zaenkrat še vedno edino, ki daje bolniku z rakom želodca možnost ozdravitve, vendar pa le, če je operacija radikalna (R0).

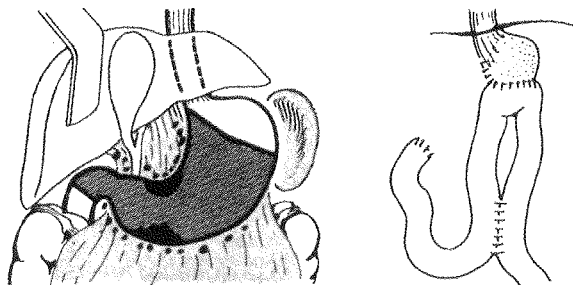
S predoperacijskimi preiskavami je treba ugotoviti, ali je operacija R0 mogoča. Če se izkaže, da je, jo je treba tudi izvesti. Pri lokalno napredovalem tumorju, kjer resekcija R0 ni mogoča, je pri splošnem dobrem stanju bolnika danes smiselna neoadjuvantna kemoterapija in nato operacija. Če neoadjuvantna terapija ni izvedljiva, je treba bolnika operirati in narediti paliativno resekcijo (R1, R2) ali vsaj gastroenteroanasomozo, ki omogoči praznjenje želodca in s tem normalen način hranjenja.

Pri bolnikih v slabem splošnem stanju in pri lokalno napredovali bolezni, kjer je pričakovano preživetje samo pol leta, je operacijsko zdravljenje smiselno samo pri grozečih zapletih (krvavitev, stenoza, perforacija). Pri metastazirajočem karcinomu je smiselna samo kemoterapija brez operacije.

Cilj operacije je odstranitev tumorja z delom želodca ali celim želodcem (rez v zdravo) in vseh pripadajočih bezgavk. Standardni operaciji pri raku

želodca sta distalna subtotalna resekcija in totalna gastrektomija z limfadenektomijo (D2). Distalna subtotalna resekcija želodca ali razširjena subtotalna resekcija je primerna pri intestinalnem tipu raka v spodnji polovici želodca, kjer je mogoče doseči 4-6-centimetrski varnostni rob v oralni smeri, in pri majhnem raku difuznega tipa v spodnji tretjini želodca, kjer je mogoče doseči 8-10-centimetrski varnostni rob v oralni smeri. Pri vseh drugih lokacijah in pri difuznem tipu je potrebna totalna ali razširjena totalna gastrektomija. Pri karcinomu na kardiji je potrebna ezofagogastrektomija (transhiatalno ali transtorakalno).

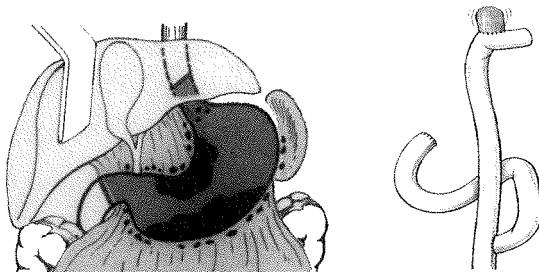
Subtotalna resekcija je lahko proksimalna ali distalna. Proksimalna je zaradi slabih rezultatov praktično opuščena. Distalna subtotalna resekcija želodca je odstranitev distalnih 4/5 želodca s pilorusom in delom proksimalnega dvanajstnika s pripadajočim omentumom majusom in minusom in vsemi bezgavkami v monobloku (slika 2). Distalna resekcijska linija poteka čim nižje na dvanajstniku (2-3 cm pod pilorusom), oralna resekcijska linija pa poteka na mali krivini tik pod kardijo, na veliki krivini pa nad levo arterijo gastroepiploiko. Limfadenektomija zajema v monobloku vse bezgavke subdiafragmalno na strani male krivine kot pri totalni gastrektomiji. Ostanjejo le bezgavke levo parakardialno, ob fundusu in v hilusu vranice. Rekonstrukcija po subtotalni resekciji je z antekolično gastrojejunostomijo in EEA po Braunu ali z vijugo Y-Roux, ki ima zaradi manjšega refluksa prednost predvsem pri mlajših bolnikih.



Slika 2. Distalna subtotalna resekcija želodca in rekonstrukcija z gastroenteroanastomozo in enteroenteroanastomozo - tip Billroth II.

Totalna gastrektomija je odstranitev celega želodca z delom distalnega požiralnika, bulbusa dvanajstnika, omentuma majusa in minusa z vsemi pripadajočimi bezgavkami 1. in 2. skupine (D1 in D2) in vsem rahlim tkivom v

monobloku (slika 3). Pri totalni gastrektomiji včasih odstranimo tudi vranico, čeprav mnenje o nujnosti splenektomije ni enotno.



Slika 3. Totalna gastrektomija in rekonstrukcija z Rouxovo vijugo.

Rekonstrukcije po totalni gastrektomiji so številne. V karcinomski kirurgiji se je najbolj uveljavila običajna rekonstrukcija z retrokolično, 50-60 cm dolgo izolirano vijugo Y-Roux s terminolateralno ezofagojejunooanastomozo. Z rutinsko rabo spenjalnikov se je število pooperacijskih zapletov zaradi dehiscenc ezofagojejunooanastomoz bistveno zmanjšalo.

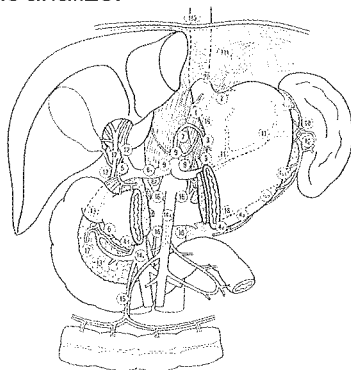
Pri napredovalih stadijih in pri preraščanju tumorja na sosednje organe je za dosego resekcije R0 včasih potrebna in tudi smiselna razširjena subtotalna ali razširjena totalna gastrektomija, ki zajema v monobloku še dele sosednjih organov (vranico, rep in korpus pankreasa, dvanajstnik in glavo pankreasa, prečno debelo črevo, desno stran debelega in del prečnega črevesa, del levih jeter), izjemoma pa tudi evisceracijo celega levega zgornjega kvadranta z nadledvično žlezo (operacija LUAE).

Limfadenektomija je sestavni del operacije raka želodca. Pri totalni gastrektomiji gre za odstranitev vseh bezgavk 1. skupine (bezgavke ob želodcu) in 2. skupine (bezgavke ob večjih želodčnih žilah) v monobloku (limfadenektomija D2), razširjena limfadenektomija pa je odstranitev še manjšega ali večjega števila bolj oddaljenih bezgavk.

70-80 % bolnikov z rakom želodca ima v času operacije že metastaze v bezgavkah. Pogostost metastaz v bezgavkah je odvisna od tipa raka (difuzni tip v 90 %, intestinalni tip v 60 %) in globine vraščenosti tumorja.

Razširjena limfadenektomija (D2, D3) veča število resekcij R0 in omogoča boljšo prognozo, saj zmanjšuje število lokalnih recidivov in izboljšuje

preživetje. Število bezgavk je ob pravilni operacijski tehniki odvisno od natančne patohistološke analize!

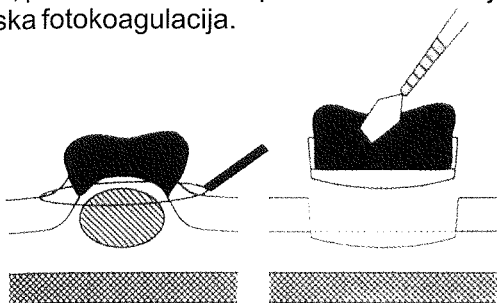


Slika 4. Shematični prikaz bezgavk - japonska razdelitev.

S standardizacijo operacijskih metod, uporabo avtomatskih šivalnikov, izboljšanjem pred-, med- in pooperacijskega nadzora in intenzivnega pooperacijskega zdravljenja sta se morbiditeta in mortaliteta bistveno zmanjšali.

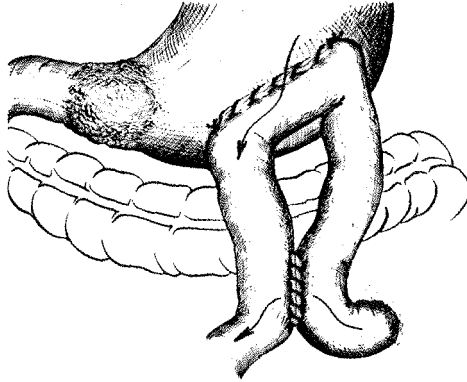
Za prognozo je poleg tumorskega stadija pomembna predvsem radikalnost operacije, ki jo opiše klasifikacija R. Pri resekciji R0 (ni rezidualnega tumorja) je 5-letno preživetje 45-65-odstotno, pri R1 (mikroskopski rezidualni tumor) in resekciji R2 (makroskopski rezidualni tumor) pa 5-letnega preživetja ni.

V zadnjem času se pri zgodnjem raku uveljavljajo manj mutilirajoči posegi, ki ohranjajo želodec, predvsem endoskopska mukozektomija (slika 5), lokalna ekscizija in laserska fotokoagulacija.



Slika 5. Shema endoskopske mukozektomije.

Če je proces na želodcu neresektabilen, pridejo v poštev nekatere neresekcijske operacije, ki lahko bolniku nekoliko olajšajo življenje, predvsem gastroenteroanastomoza pri stenozirajočem procesu v spodnjih dveh tretjinah želodca (slika 6), gastrostomija pri stenozirajočem procesu v zgornji tretjini želodca in vstavev tubusa (proteze) v požiralnik ob stenozni v distalnem požiralniku ali na kardiji.



Slika 6. Shema gastroenteroanastomoze pri stenozirajočem procesu v antrumu želodca.

Onkološko zdravljenje

Kemoterapija raka želodca velja še vedno za manj uspešno. Kljub številnim študijam zdravljenja z novimi kombinacijami citostatikov zaenkrat še ni prepričljivih podatkov primerjalnih študij, ki bi dovoljevali rutinsko zdravljenje z njimi, ampak je to še vedno omejeno le na nadzorovane študijske skupine. Adjuvantna kemoterapija pri bolnikih z resekcijo R0 ni indicirana.

Danes se uvaja predoperacijska (neoadjuvantna) kemoterapija pri lokalno napredovalem raku, kjer ni mogoča resekcija R0, bolnikovo splošno stanje pa je dobro. Z neoadjuvantno kemoterapijo je mogoče doseči zmanjšanje tumorja in s tem boljše pogoje za kasnejšo radikalno operacijo. Nekateri avtorji so dosegli večji delež resekcij R0 in tudi nekoliko boljše preživetje reseciranih bolnikov. Tudi ta predoperacijska (neoadjuvantna) kemoterapija še ni v rutinski rabi.

Radioterapija. Pooperacijsko obsevanje raka želodca rutinsko ni indicirano. Adenokarcinom je slabo občutljiv za obsevanje, okolni organi pa zelo. Obsevanje pride v poštev le pri bolnikih, sprejetih v študije.

Sledenje in rehabilitacija

Po radikalni (R0), potencialno kurativni operaciji zaradi raka želodca naj bo pozornost usmerjena predvsem v obravnavanje posledic resekcije oz. gastrektomije s specifičnimi težavami in v skrb za kakovost bolnikovega življenja. Potrebno je hranjenje v pogostih manjših obrokih z beljakovinsko bogato hrano, dodajanje vitaminov, mineralov in železa. Smiselne so občasne laboratorijske preiskave (hemogram, elektroliti, hepatogram, beljakovine, železo) in nadomeščanje. Po totalni gastrektomiji je nujno dosmrtno dodajanje vitamina B12.

Po rehabilitaciji v zdravilišču ali doma in po bolniškem dopustu (6-8 mesecev) je radikalno operirani bolnik lahko ponovno zmožen dela, če ne opravlja težjega fizičnega dela. Pri ocenjevanju delanezmožnosti je treba ravnati v skladu z bolnikovimi željami.

Pri paliativno operiranih je smiselno samo simptomatsko zdravljenje, predvsem lajšanje bolečin in vzdrževanje psihičnega ravnovesja.

Lastna serija

V 10-letnem obdobju od 1. 1. 1988 do 31. 12. 1997 smo operirali 974 bolnikov (691 ali 63,3 % moških, in 357 ali 36,7 % žensk) z rakom želodca. Pri 873 (89,6 %) bolnikih smo lahko naredili resekcijo želodca, pri 363 (41,5 %) smo napravili distalno subtotalno resekcijo, pri 468 (53,6 %) totalno gastrektomijo, pri 39 (4,5 %) resekcijo krna želodca in pri 3 (0,3 %) lokalno ekscizijo.

Radikalno reseciranih (R0) je bilo 715 (81,9 %) bolnikov. Mikroskopsko zaostali tumor (R1) je bil ugotovljen pri 31 (3,6 %), makroskopsko zaostali tumor (R2) pa pri 119 (13,6) bolnikih. Pooperacijska smrtnost (do 30 dni po operaciji) je pri vseh reseciranih bolnikih znašala 7,3 %, pri radikalno reseciranih pa 6,9 %. Po subtotalni resekciji želodca je bila 5,5 % in po totalni gastrektomiji 8,1 %. Petletno preživetje je doseglo 36,4 % (709/873) vseh reseciranih bolnikov, od bolnikov z resekcijo R0 pa 42,5 % (593/723). Po subtotalni resekciji je bilo preživetje 54,1 % (301) in po totalni gastrektomiji 30,0 % (290).

ZAKLJUČEK

Pri operaciji raka želodca je cilj radikalna resekcija, ki edina daje upanje na ozdravitev. Kadar radikalna resekcija ni izvedljiva, je smiselna tudi paliativna resekcija, ker s tem zboljšamo kakovost preostalega življenja in zmanjšamo možnost zapletov (krvavitev, stenoza, perforacija). Pri mlajših bolnikih s paliativno resekcijo sta smiselni kemo- in radioterapija. Pri lokalno močno napredovalem neodstranljivem raku brez oddaljenih metastaz je smiselna neoadjuvantna kemoterapija in nato poskus resekcije. Če pri operaciji resekcija ni mogoča, proces pa je v distalni polovici in grozi stenoza, je potrebna gastroenteroanastomoza. Pri neresektibilnem in stenozirajočem procesu v zgornji tretjini želodca ali na kardiji je smiselna hranilna gastrostomija.

Literatura

- Adachi Y, Kitano S, Suigimachi K. Surgery for gastric cancer: 10-year experience worldwide. *Gastric cancer* 2001; 4: 166-74.
- Anon. Rak želodca. In: Repše S, editor. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, 1997: 13-21.
- Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 2003.
- Maehara Y, Baba H, Sugiamachi K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric cancer* 2001; 4: 175-84.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2003: 43-6.
- Repše S, Jelenc F, Juvan R et al. Gastric cancer. Early and late results with 5-year survival rates in R0 operated patients (1983-1992). In: Repše S, editor. Kirurgija želodca. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola, 1995: 203-8.
- Repše S, Jelenc F, Žakelj B et al. Rak želodca - spremembe v naši patologiji v dveh desetletjih. *Zdrav Vestn* 1991; 60: 281-5.
- Repše S, Juvan R. Kirurgija raka želodca v Sloveniji. In: Repše S, editor. Kirurgija želodca. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola, 1995: 101-12.
- Rosen HR, Jatzko G, Repše S et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patient with gastric cancer: Results of a randomized multicenter trial of the Austrian working group for surgical oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2733-8.
- Siewert JR, Boettcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: 10-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.

RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Janja Ocvirk

Pogostost bolezni

Rak debelega črevesa in rak danke, obravnavana skupaj, sta ena najpogostejših rakavih bolezni. Za njo zbolijo vsako leto več ljudi, predvsem moških. Letno na svetu na novo odkrijejo več kot 678.000 primerov tega raka, za njim pa umre več kot 400.000 ljudi. V Evropski uniji je med vzroki smrti zaradi raka na drugem mestu. V Sloveniji je leta 2000 za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.060 ljudi, 579 moških in 481 žensk. Z večanjem števila novih primerov in z razvojem multimodalnega zdravljenja ter novih zdravil naraščajo tudi stroški zdravljenja zbolelih za tem rakom.

Zgodnje odkrivanje

Intenzivni razvoj molekularne patologije v zadnjih letih in poznavanje defektov pri dednem raku debelega črevesa in danke omogočata diagnosticiranje dedne družinske bolezni in odkrivanje prenašalcev, s tem pa svetovanje, preprečevanje in zgodnje zdravljenje. Molekularne metode za dokazovanje mutacij v celicah blata ali molekularnih nepravilnosti v DNA, ki se sprošča iz tumorja v plazmo, ali za ugotavljanje mikrozasevkov bi lahko bile uporabne tudi za presejanje za raka debelega črevesa in danke, vendar še niso v rutinski rabi.

Za zgodnje odkrivanje je mogoče uporabljati teste prikrite krvavitve v blatu - hemateste blata, za postavitev diagnoze pa kolonoskopijo. Tako kot pri drugih rakavih boleznih je tudi pri raku črevesa in danke pomembno zgodnje odkrivanje. V začetnem stadiju nekateri bolniki nimajo nobenih znakov bolezni, nekateri pa tožijo zaradi bolečin v trebuhu, napenjanja, vetrov, minimalnih sprememb iztrebljanja, zaradi krvi na blatu ali slabosti. Večina teh simptomov je povezanih tudi z drugimi boleznimi, kot so razjeda na želodcu, žolčni kamni, hemoroidi, ali pa z reakcijo na kako hrano, zaradi česar veliko ljudi ne pride zgodaj na pregled. Drugi bolezenski znaki so odvisni od lege tumorja. Tumorji desne strani lahko povzročajo trebušne kolike, izgubo teže, tipno tumorsko maso na desni strani trebuha. Izguba krvi povzroča anemijo in z njo povezane klinične znake. Tumorji leve strani lahko povzročajo krče, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in izmenjavanje zaprtja z diarejo. Lahko se pojavijo tudi periodične krvavitve.

Tumorji v danki lahko dajejo občutek polne danke, povzročajo krvavitve iz nje, boleče spazme in spremembe v premeru blata.

Tumorji debelega črevesa in danke se ne pojavljajo enakomerno pogosto po vsem črevesju: več kot polovica (55 %) jih je v področju rektuma in sigmoidnega kolona, v cekumu 13 %, v ascendentnem kolonu 9 %, v transverzalnem 11 % in descendentnem kolonu 6 %.

S presejalnimi programi je mogoče odkriti nepravilnosti črevesa še pred razvojem raka debelega črevesa in danke ali pa raka še v zgodnjem stadiju.

Nevarnost za razvoj raka debelega črevesa in danke je od človeka do človeka različna, zaradi tega pa so tudi (po skupinah ogroženosti) priporočeni različni ukrepi:

- Ljudje s povprečno ogroženostjo z rakom debelega črevesa in danke naj bi imeli kolonoskopijo pri 50 letih, opravljene hemateste blata in digitalni rektalni pregled vsako leto in ponovljene kolonoskopije vsako 10. leto.
- Ljudje, ki so z rakom debelega črevesa in danke (2-krat) bolj ogroženi, so bolniki z adenomatoznimi polipi, bolniki z rakom debelega črevesa in danke po operaciji, ljudje iz družin z rakom debelega črevesa in danke ali adenomom debelega črevesa in danke. Adenomatozne polipe je treba kolonoskopsko odstraniti, bolnike pa povabiti na kontrolno kolonoskopijo (kdaj, je odvisno od velikosti, števila in tipa polipov). Operirani zaradi raka debelega črevesa in danke potrebujejo prvo kontrolno kolonoskopijo eno leto po operaciji, nasledjo čez dve leti, nadaljnje pa - če je izvid druge normalen - na pet let.
- Z rakom debelega črevesa in danke hudo ogroženi so ljudje z vnetnimi boleznimi ali hereditarnimi sindromi prebavil. Ogroženost se pri bolnikih z vnetimi črevesnimi boleznimi močno zveča 8 let po pojavu prvih simptomov. Kolonoskopija z biopsijo je priporočljiva vsako leto ali na dve leti. Človek, ki ima v anamnezi družinsko polipozo, naj bi imel kolonoskopijo opravljeno čim prej, potrebuje pa tudi zgodnje gensko svetovanje; nosilec gena priporočamo kolektomijo. Tudi člani družin s hereditarnim nepolipoznim rakom debelega črevesa in danke potrebujejo gensko svetovanje. Nosilci gena in vsi tisti, kjer to ni znano, naj opravijo kolonoskopijo pri 20 letih, nato na 1-2 leti do 40. leta, po njem pa vsako leto.

Zdravljenje

Do 25 % bolnikov je zaradi obstrukcije ali perforacije črevesa operiranih urgentno, brez predoperacijskih diagnostičnih preiskav. Pri vseh ostalih naj bi te preiskave opravili, zato da bi:

- določili mesto primarnega tumorja
- histološko potrdili tumor in določili njegov tip
- izključili morebiten drugi primarni tumor črevesa ali adenom
- določili lokalno razširjenost tumorja in zajetosti bezgavk, še posebej pri tumorjih danke
- odkrili morebitne oddaljene zasevke.

Pred operacijo naj bi bolnikom torej opravili kolonoskopijo z biopsijo, pri tumorjih danke še pregled z rigidnim rektoskopom in endoluminalno ultrazvočno preiskavo, rentgensko slikanje pljuč, ultrazvočno preiskavo trebuha in določili hemogram ter tumorska merkerja CEA in CA 19-9.

O načinu zdravljenja se odločamo po izvidih teh preiskav. Pri tumorjih debelega črevesa ne svetujemo neoadjuvantne terapije, ampak čim hitrejšo operacijo. Standardni tipi resekcije kolona z limfadenektomijo glede na lokacijo tumorja so navedeni v tabeli 1. Pri limfadenektomiji je pomembno tudi število odstranjenih bezgavk, ki naj bi jih bilo več kot 12.

Tabela 1. Vrsta resekcije kolona in limfadenektomije glede na lego tumorja debelega črevesa

<i>Lokacija tumorja</i>	<i>Standardna operacija</i>	<i>Limfadenektomija v področju</i>
Cekum, ascendentni kolon	desna hemikolektomija	ileokolične + desne količne arterije
Hepatalna fleksura / desni transverzni kolon	razširjena desna hemikolektomija	ileokolične + desne količne arterije + gastroepiploične arterije
Levi transverzni kolon / splenična fleksura	razširjena leva hemikolektomija	srednje + leve količne arterije
Descendni kolon / zgornji del sigmoidnega kolona	leva hemikolektomija	spodnje mezenterične arterije
Srednji in distalni del sigmoidnega kolona	resekcija sigmoidnega kolona	leve količne arterije

Bolniki s tumorji T4, ki preraščajo na sosednje organe, naj bi bili deležni multivisceralne resekcije *en bloc*. Bolniki z metastatskim obstruktivnim tumorjem debelega črevesa, naj bi bili operirani standardno, glede na lego tumorja, v močno napredovalnem stadiju pa naj bi bila opravljena samo premostitvena operacija za preprečevanje intestinalne obstrukcije.

Bolniki s tumorji danke lahko veliko pridobijo s predoperacijsko radio(kemo)terapijo, zato naj o načinu in vrstnem redu zdravljenja teh bolnikov odločajo onkologi.

Standardna operacija pri karcinomu danke je totalna mezorektalna ekscizija (TME), po kateri naj bi bilo lokalnih ponovitev manj kot 5 %.

Bolniki z lokalno napredovalimi tumorji danke (T4) potrebujejo predoperacijsko obsevanje. Za bolnike s tumorji T2 in T3 je priporočljivo hitro predoperacijsko obsevanje po švedski metodi in nato TME, kar še zmanjša število lokalnih ponovitev. Delitev na stadije po TNM prikazujeta tabeli 2 in 3.

Tabela 2. Določitev stadijev po TNM.

Stadij	Tumor	Bezgvavke	Metastaze
Stadij I	T1, 2	N0	M0
Stadij II	T3, 4	N0	M0
Stadij III	T2, 3	N1, 2	M0
	T4	N1	M0
Stadij IV	T1-4	N1, 2	M1

Tabela 3. Kategorije T, N in M pri karcinomu debelega črevesa in danke.

T1	tumor vrašča v submukozo
T2	tumor vrašča v mišične sloje stene črevesa
T3	tumor vrašča v perikolično / perirektalno maščevje
T4	tumor preide serozo in/ali vrašča v sosednje organe
N0	brez zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevki v 1-3 regionalnih bezgavkah
N2	zasevki v 4 ali več regionalnih bezgavkah
M0	brez oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki

Za določanje nadaljnjega zdravljenja je pomemben dober patohistološki zapis o tipu tumorja, njegovi razširjenosti, kirurških robovih in zajetosti bezgavk ter številu pregledanih bezgavk.

Klinična prezentacija raka debelega črevesa in danke

- okoli 25 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke odkrijemo v napredovalem stadiju;
- okoli 50 % bolnikov dobi po operaciji oddaljene zasevke;
- okoli 80 % ponovitev bolezni je v prvih treh letih po operaciji;
- okoli 50 % bolnikov z napredovalo boleznijo ima zasevke v jetrih;
- okoli 20 % bolnikov z napredovalo boleznijo ima samo jetrne zasevke.

Okoli 25 % novo odkritih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ima že ob diagnozi oddaljene zasevke. Polovica bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ima metastatsko bolezen, kar pomeni, da jih ima 25 % mikrozasevke ob operaciji primarnega tumorja. Zaradi tega bolnike z rakom debelega črevesa in danke stadija III zdravimo z adjuvantno kemoterapijo s 5-fluorouracilom in kalcijevim folinatom. Tovrstno zdravljenje za okoli 40 % zmanjša nevarnost metastatske bolezni in za okoli 30% izboljša celokupno preživetje. Dobrobit takega zdravljenja ostaja tudi po dolgotrajnem sledenju bolnikov.

Pri bolnikih stadija II zmanjšanje razlike in izboljšanje preživetja nista tako veliki in se zaenkrat v raziskavah nista izkazali za statistično značilni, a razlika vendar je, zato nekaterim bolnikom stadija II s slabimi prognozičnimi dejavniki že sedaj predlagamo adjuvantno terapijo.

Bolnike s karcinomom danke stadija II in III zdravimo adjuvantno kombinirano s kemoterapijo s 5-fluorouracilom (5 FU) in kalcijevim folinatom (KF), kar zmanjša število sistemskih ponovitev in izboljša preživetje, ter radioterapijo rektuma, ki zmanjša število lokalnih ponovitev.

Druge vrste adjuvantne terapije uporabljajo samo v kliničnih raziskavah; na njihove rezultate bo treba počakati še nekaj let.

Bolnike po končani adjuvantni kemoterapiji spremljamo, da morebitno ponovitev bolezni čim hitreje odkrijemo in tudi zdravimo. Minimalna priporočila za spremljanje teh bolnikov so: anamneza, status, ultrazvočna preiskava trebuha, določanje serumske vrednosti CEA, kolonoskopija na 6 mesecev prvi dve leti, nato pa vsako leto enkrat.

Pri bolnikih stadija IV se za zdravljenje običajno odločamo individualno, saj je odvisno od lege, velikosti in lokacije primarnega tumorja, števila in lokacije zasevkov, zmogljivosti bolnika in od delovanja jeter in ledvic. Upoštevamo seveda osnovne smernice: zaradi nevarnosti ileusa je smiselna kirurška odstranitev primarnega tumorja debelega črevesa ali danke ali pa predoperacijsko obsevanje in nato odstranitev tumorja danke; pri bolnikih s solitarnimi zasevki v pljučih ali jetrih je indicirana operacijska odstranitev teh zasevkov, pri bolnikih z multiplimi zasevki v enem ali več organih pa zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, če jo le dopušča splošno bolnikovo stanje.

Zdravljenje bolnikov z zasevki

Jetra so organ, kjer se zasevki najpogosteje pojavljajo. Nezdravljeni bolniki redko preživijo dve leti. Z resekcijo jetrnih zasevkov lahko podaljšamo preživetje tudi za več let. Zanj se odločimo, če ni zasevkov v drugih organih in če jih je možno odstraniti tako, da kljub zahtevanemu varnostnemu robu (1 cm) ostaja dovolj zdravega jetrnega parenhima. Tip operacije je odvisen od lokacije jetrnih zasevkov in ne vpliva na preživetje. Operacijska smrtnost je manjša od 5 %.

Petletno preživetje bolnikov po resekciji jetrnih zasevkov je relativno veliko (20-45-odstotno), odvisno od drugih prognostičnih dejavnikov. Boljše preživetje imajo bolniki z manj kot štirimi lezijami, lezijami, manjšimi kot 4 cm, brez boleznih zunaj jeter in pri lezijah, ki se v jetrih pojavijo več kot dve leti po resekciji primarnega tumorja stadija I ali II, in pri bolnikih s serumskimi vrednostmi CEA v mejah normale. Spremljanje operiranih bolnikov lahko odkrije ponovitev boleznih, ki jo v nekaterih primerih lahko zdravimo s hepatektomijo.

Sistemska kemoterapija lahko zmanjša jetrne zasevke toliko, da jih je mogoče resekirati. Pri nekaterih neresektibilnih ali nepopolno resektibilnih lezijah v jetrih si lahko pomagamo tudi z regionalno terapijo - z radiofrekvenčno ablacijo ali krioterapijo, ki tudi izboljšata preživetje.

Če so zasevki raka debelega črevesa in danke neresektibilni, pride v poštev sistemsko zdravljenje. Tako kot pri adjuvantnem zdravljenju dajemo 5-fluorouracil (5-FU) sam ali v kombinaciji z imunomodulatorji ali drugimi citostatiki. S 5-FU v monoterapiji, danem v bolusu, je mogoče doseči odziv pri 10 % tako zdravljenih bolnikov. Učinkovitost lahko zveča kontinuirana

infuzija ali biomodulacija s kalcijevim folinatom, kar dosega 15-18 % objektivnih odzivov na zdravljenje.

V Sloveniji od leta 2001 uporabljamo capecitabin, citostatik, ki se v tumorju presnovi v 5-FU. Zdravljenje s capecitabinom daje objektivne odzive pri 27 % bolnikov. Zdravilo je v tabletah, kar omogoča, da ga bolnik jemlje doma. To ugodnost nekoliko zmanjšuje nevarnost, da bolnik izpusti odmere ali pa zaužije prevelik odmerek. Capecitabin ima ob pravilnem jemanju manj izražene stranske učinke (bruhanje, slabost, stomatitis) kot 5-FU, pri nekaterih pa ima vendarle hude neželene učinke. Najpogostejši stranski učinek je sindrom roka-noga. Zdravilo ima tudi nekaj interakcij z drugimi zdravili, npr. kumarinskimi preparati, brivudinom in sorivudinom.

Od jeseni 1999 pri zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke uporabljamo CPT 11 (irinotekan), s katerim v monoterapiji dosegamo odzive v 25-29 %, v kombinaciji s 5-FU in KF pa v do 42 %. Tovrstno zdravljenje že v monoterapiji, še bolj pa v kombinaciji, statistično značilno izboljša srednje preživetje bolnikov. Zaradi tega je bilo to zdravljenje v ZDA in Evropi najprej kemoterapija drugega reda (po izčrpanem zdravljenju s 5-FU), z letom 2001 pa je postalo terapija prvega reda za bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Zdravljenje s kombinacijo CPT 11/5-FU/KF dosega pri 25 % bolnikov s primarno neresektibilnimi zasevki tolikšno zmanjšanje obsega bolezni, da je možna resekcija ostalih zasevkov, s tem pa zagotavlja tudi boljše preživetje.

Le v nekaterih evropskih državah je za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke registriran tudi oksaliplatin (pri nas tudi še ni). S kronoterapijo z oksaliplatinom/5-FU/KF dosegajo odzive celo pri 58 % bolnikov, vendar pa žal brez izboljšanja srednjega preživetja. Zdravljenje z oksaliplatinom/5-FU/KA je učinkovito tudi kot kemoterapija tretjega reda.

Da bi izboljšali učinkovitost zdravljenja in zvečali preživetje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, raziskujejo razne kombinacije zdravil, kot so CPT11/5-FU/KF alternirajoče z oksaliplatinom/5-FU/KF, CPT11/oksaliplatin, CPT11/oksaliplatin/5-FU, CPT11/capecitabin, oksaliplatin/capecitabin v terapiji I., II. in III. reda. Poročila o odzivih na zdravljenje in začasni rezultati o učinku na srednje preživetje so obetavni, na dokončne rezultate študij in na morebitno zamenjavo doktrine zdravljenja pa bo treba še počakati.

Kombinaciji CPT 11/5-FU/KF in oksaliplatin/5-FU/KF sta obetavni terapiji II. in III. reda pri primerih, neodzivnih na zdravljenje I. reda s 5-FU. Odločitev za zdravljenje s 5-FU, capecitabinom ali polikemoterapijo je odvisna od prognostičnih dejavnikov, kot so razširjenost bolezni, bolnikova zmogljivost in starost, število levkocitov, vrednost hemoglobina, LDH, delovanje jeter in ledvic, pa tudi od možnosti aplikacije polikemoterapije in stroškov zdravljenja.

Samo prospektivne klinične raziskave in poznavanje bioloških dejavnikov nam bodo v prihodnosti omogočili izbiro najbolj optimalnega zdravljenja za vsakega bolnika posebej.

Literatura

Enker WE, Martz J, Tepper JE et al. Rectal cancer: management of locoregional disease. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 781-824.

Gliemelius B. The role of radiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 37): S203-12.

Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2282-92.

Hohenberger P. Colorectal cancer - what is standard surgery? *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 37): S173-86.

Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350 (9079): 681-6.

Levin B. Colorectal cancer: screening and surveillance. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2002: 703-16.

Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12 (7): 887-94.

Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J eds. *Incidenca raka v Sloveniji 1999*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2002.

Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 37): S189-202.

Saltz LB, Ahmad SA, Vauthey JN. Colorectal cancer: Management of advanced disease. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. Gastrointestinal oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 825-52.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Eng J Med 2000; 343 (13): 905-14.

Sharma S, Saltz LB, Ota DM et al. Colon cancer: Management of locoregional disease. In: Kelsen DP, Daly MJ, Keren SE, Levin B, Tepper JE eds. Gastrointestinal oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 755-80.

TUMORJI JETER

Borut Štabuc, Živa Mrevlje

Uvod

Jetra so največja žleza človeškega telesa. Tehtajo 1.500 do 2.000 g. Imajo obliko tristranične piramide z oblimi robovi. Ležijo desno zgoraj v trebušni votlini in se tesno prilegajo kupoli prepone. Večji del jeter leži na desni strani trebuha, četrtnina pa levo od mediane ravnine in pokriva del želodca ter sega pod levi rebrni lok.

V jetrih se pogosto pojavljajo benigni in maligni tumorji ter zasevki raznih rakov. Z vse bolj razširjeno uporabo neinvazivnih preiskavnih metod, kot sta ultrazvočna preiskava in računalniška tomografija, je vedno več slučajno odkritih tumorjev jeter, ki so največkrat klinično pritajeni. Ti slučajno odkriti tumorji so navadno benigni, redkeje maligni. Najpogostejši benigni tumorji pri odraslih so hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija in adenomi, pri otrocih pa hemangioendoteliom. Primarni maligni tumorji jeter (jetrnocelični rak (HCC), holangiocelični rak, cistadenokarcinom, leiomiosarkom, angiosarkom in primarni limfom jeter) so pri nas redki, v podsaharski Afriki in Aziji pa je HCC ena najpogostejših vrst raka. V svetu vsako leto odkrijejo več kot 250.000 novih primerov jetrnega raka. V Evropi in pri nas HCC običajno ugotovimo pri bolnikih s kronično okvaro jeter. V jetra pogosto zasevajo številni maligni tumorji, najpogosteje rak debelega črevesa in danke, rak trebušne slinavke, rak želodca, rak dojk, rak pljuč, maligni melanom in drugi.

Benigni jetrni tumorji

Benigne tumorje jeter delimo po osnovnem tipu celice, iz katerih se razvijejo, v epitelijske (fokalna nodularna hiperplazija, adenom, cistadenom) in mezenhimske (hemangiom, leiomiom). Večina benignih jetrnih tumorjev je asimptomatičnih. Težave, ki jih povzročajo, so neznčilne, npr. občutek polnosti trebuha, tiščanje ali blaga bolečina pod desnim rebrnim lokom. Pri kliničnem pregledu le redko zatipamo povečana jetra ali otipamo tumor v jetrih. Vsi izvidi krvnih preiskav so normalni. Slikovne diagnostične metode same ne morejo potrditi benigne narave tumorja, zato se še velikokrat uporabljajo invazivne diagnostične preiskave. Pri razlikovanju benignih in malignih tumorjev jeter si pomagamo z upoštevanjem kliničnih značilnost tumorjev, izpostavljenostjo pacienta nekaterim dejavnikom tveganja, npr.

kronični jetrni bolezni, z znano pogostostjo pojavljanja v različnih starostih in s slikovnimi diagnostičnimi metodami.

Hemangiom je benigni žilni tumor, ki se pojavlja pri 20 % ljudi, šestkrat pogosteje pri ženskah kot pri moških. V 80 % je solitaren, v 20 % pa se v jetrih nahaja več hemangiomov. Hemangiomi, ki so manjši od 4 cm, običajno ne povzročajo težav. Simptomi se pojavijo pri približno 15 % velikih hemangiomov in so posledica pritiskanja na sosednje strukture oziroma organe ali krvavitve in tromboze v tumorju. Histološko so hemangiomi kapilarni in kavernozi in so običajno prirojeni. Maligna alteracija ni opisana. Ultrazvočni (UZ) izvid je značilen, ne pa specifičen. Ultrazvočno je hemangiom običajno hiperehogen, redkeje hipoehogen. Računalniška tomografija (CT) z intravenskim kontrastnim sredstvom je specifična v 84 %, magnetnoresonančno slikanje (MRI) pa v 92 %. Radioizotopsko skeniranje jeter z označenimi eritrociti je dobra preiskavna metoda le pri hemangiomih, ki so večji od 2 cm in ležijo na površini jeter. Angiografija in biopsija nista primerni. Pri zdravi mladi ženski, kjer ima slučajno odkriti tumor v jetrih UZ-ali CT-značilnosti hemangioma, priporočamo ponovitev UZ-preiskave čez tri mesece. Če ta ne odkrije sprememb, smo lahko prepričani, da gre za hemangiom ali kakšen drug benigni tumor jeter. Nadaljnje spremljanje takega bolnika ni potrebno. Hemangiome zdravimo kirurško le izjemoma, ko povzročajo večje težave (1).

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je drugi najpogostejši jetrni tumor. Pri ženskah je 2- do 4-krat pogostejši kot pri moških. Nastane zaradi prirojenih arteriovenskih malformacij v jetrih. V 90 % je solitaren. Maligna transformacija ni opisana. Čeprav skoraj nikoli ne povzroča simptomov, moramo poznati njegove radiološke značilnosti, da se izognemo nepotrebim operacijam, biopsijam in spremljanju bolnikov. FNH potrdimo s kombinacijo dveh ali treh preiskav. Centralna brazgotina v tumorju, vidna z UZ (brez uporabe intravenskih kontrastnih sredstev ali z njo) ali s CT z intravenskim kontrastnim sredstvom, je značilna za FNH. CT z intravenskim kontrastom je specifična v 80 %, MRI pa v 96 % primerov. Zaradi majhne specifičnosti se scintigrafija s tehnejem in angiografija le redko uporabljata. Zdravljenje ni potrebno (2).

Adenomi so redki benigni tumorji jeter. Nastanejo iz celic žolčnih vodov ali iz jetrnih celic. So 4- do 9-krat pogostejši pri ženskah, predvsem pri tistih, ki jemljejo peroralne kontraceptive. V 80 % so solitarni. Veliki adenomi povzročajo bolečine pod desnim rebrnim lokom. V 30 % lahko rupturirajo ali

zakrvavijo v trebušno votlino. Maligna transformacija je opisana pri 1 % primerov. Ker jih velikokrat težko razlikujemo od malignih tumorjev, je pri adenomih, večjih od 5 cm, priporočena kirurška odstranitev. Slikovne diagnostične metode (UZ, CT, MRI, scintigrafija in angiografija) so neznailne. Tudi perkutana biopsija ni diagnostična. Na adenom pomislimo pri ženski, mlajši od 45 let, brez kronične jetrne bolezni, ki jemlje peroralne kontraceptive, ko smo izključili možnost zasevkov raka (3).

Maligni jetrni tumorji

Maligni jetrni tumorji so najpogostejši tip jetrnega raka. Po osnovnem tipu celice, iz katerih se razvijejo, jih delimo v epiteljske (jetrnocelični rak, hepatoblastom, holangiokarcinom, cistadenokarcinom), mezenhimske (leiomiosarkom, primarni limfom, angiosarkom) in multiple ali solitarne zasevke rakov, kot so rak debelega črevesa in danke, rak trebušne slinavke, rak dojk, rak želodca, rak žolčnika, maligni melanom idr. Primarni in sekundarni (zasevki) tumorji rastejo zelo hitro in povzročajo splošne simptome (npr. zvišana telesna temperatura, predvsem v popoldanskem času, utrujenost, hujšanje), lokalne simptome (npr. bolečina pod desnim rebrišnim lokom) in simptome, ki so posledica spremenjene jetrne funkcije (npr. simptomi portalne hipertenzije, edemi in zlatenica). Pomembno je, da primarne maligne tumorje jeter odkrijemo dovolj zgodaj, ko je radikalno kirurško zdravljenje, ki edino omogoča ozdravitev, še mogoče.

Rak jetrnih celic ali hepatocitov (*hepatocellular carcinoma*, HCC) je eden najpogostejših rakov. Vsako leto na novo odkrijejo več kot 250.000 novih primerov. Incidenca je največja v podsaharski Afriki, med 58 in 104 primerov na 100.000 prebivalcev, nekoliko manjša je na Japonskem in v ostalih delih Azije (17,3 na 100.000), najmanjša pa v ZDA in Evropi (1,8-4 na 100.000 prebivalcev). V Sloveniji smo leta 2000 ugotovili 71 novih primerov HCC pri moških in 25 pri ženskah.

V Aziji in Afriki zbolevalo moški 8-krat, v Evropi 2-krat pogosteje kot ženske. HCC je v Aziji najpogostejši med 30. in 50. letom, v Evropi (tudi pri nas) pa med 70. in 80. letom starosti, predvsem pri bolnikih s kroničnimi jetrnimi boleznimi.

Etiologija

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

Klinična slika

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

Redkeje so prvi znaki HCC posledica krvavitve v tumor ali v prosto trebušno votlino. Paraneoplastični sindromi, npr. eritrocitoza, hiperkalcemija, hipoglikemija in hirsutizem, ki nastanejo, ker tumorske celice izločajo posebne proteine, so redki. Običajno odkrijemo HCC slučajno, ko je bolnik iz kakršnih koli razlogov napoten na ultrazvočno preiskavo trebuha.

Diagnostične metode

Klinični pregled in anamneza sta najpomembnejši diagnostični metodi. O diagnostičnih postopkih se odločamo glede na splošno stanje bolnika, starost, jetrno funkcijo (klasifikacija po Childu) in velikost tumorja v jetrih (klasifikacija po Okudi). Predvsem je pomembno ugotoviti morebitno kronično jetrno okvaro in dejavnike tveganja za nastanek HCC. Običajne laboratorijske preiskave krvi lahko potrdijo jetrno okvaro, ne pa HCC.

Alfa-fetoprotein (AFP) je tumorski označevalec za HCC. 80-100 % bolnikov s HCC ima zvišane serumske koncentracije AFP. Zvečane vrednosti AFP ugotavljamo tudi pri bolnikih z akutnim in kroničnim hepatitisom, v nosečnosti in pri neseminomskih germinalnih tumorjih (9). Pri bolnikih, kjer je bila možnost neseminomskega germinalnega tumorja izključena in je serumska koncentracija AFP višja od 400 nanogramov na mililiter je na ta način HCC potrjen, zato dodatna diagnostika ni potrebna. Pri starejših bolnikih z znano jetrno cirozo je velika verjetnost za HCC, če je serumska koncentracija AFP višja od 200 nanogramov na mililiter.

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

Ultrazvočna preiskava prikaže HCC kot hiperehogeno ali hipoehogeno kroglasto tvorbo. Večji tumorji so pogosto mešane ehogenosti. Z dopplersko ultrazvočno preiskavo jeter ocenimo invazijo tumorja v žile; HCC najpogosteje vdira v portalno veno, vendar je invazija v jetrne vene zanj bolj specifična (10). Občutljivost UZ pri odkrivanju HCC pri bolnikih z jetrno cirozo in zdravih nosilcih HBV je 78 oz. 71 %, specifičnost v obeh skupinah pa je 93 %.

Računalniška tomografija trebuha z intravenskim kontrastnim sredstvom je v 70 % primerov zanesljiva diagnostična metoda. Za odkritje tumorja je potrebna dobra izvedba preiskave s hepatikoarterijsko in portalnovenozno fazo ter s poznimi kontrastnimi posnetki. Neojačen tomogram največkrat pokaže izo- ali hipodenzno maso, in če je ta velika, gre lahko za centralno nekrozo. Poleg ekspanzivnega procesa samega lahko CT pokaže znake jetrne ciroze in hemokromatoze. S CT opredelimo tudi morebitno invazijo HCC v žile. Majhne tumorje HCC s CT ne moremo razlikovati od cirotičnih nodusov. Takrat si pomagamo še z MRI in nuklearnomedicinskimi preiskavami (11, 12).

Slikanje z magnetno resonanco je v diagnostiki HCC boljša metoda kot CT z intravenskim kontrastnim sredstvom, saj je zanesljiva v 70-85 % primerov. Z MRI lahko dobro opredelimo morebiten prodor HCC v žilje.

Ultrazvočno vodeno biopsijo jeter uporabljamo, kadar pred neoperacijskim zdravljenjem ne moremo z drugimi metodami potrditi naključno odkrite spremembe v jetrih. Diagnostični pomen ima samo potrditvev malignega tumorja. Negativni izvid velikokrat pomeni ponavljanje

preiskave ali celo kirurško biopsijo. Zapleti jetrne biopsije - krvavitev, biliarni peritonitis, predrtje drobovja, pnevmotoraks in zasevki na mestu biopsije - so redki (0,06-0,32 %), smrt še redkejša (0,009-0,12 %) (13).

Za druge diagnostične preiskavne metode, kot so nuklearnomedicinske preiskave in angiografija, se le redko odločimo. Scintigrafija z galijem je lahko pomembna, ko v cirotično spremenjenih jetrih z drugimi preiskavami ne moremo razlikovati regeneracijskih nodusov od HCC (regeneracijski nodusi ne kopičijo galija). Scintigrafija z žveplovim koloidom, hepatobiliarna scintigrafija in pozitronska emisijska tomografija z aplikacijo fluorodeoksiglukoze (FDG PET) se le redko uporabljajo. Kljub temu, da je HCC angiografsko hipervaskularizirana tvorba z neovaskularizacijo in arteriovenskimi spoji, ki izpodriva jetrni parenhim z normalno žilno risbo, se angiografija jeter uporablja le pred operacijskim zdravljenjem.

Patološka in TNM-klasifikacija

Ločimo solitarno, multifokalno in difuzno obliko HCC. Fibrolamelarni tip raka je redek in se pojavlja pri mlajših ženskah. Ni povezan s poprejšnjo jetrno boleznijo ali zvečanimi vrednostmi AFP in ima dobro prognozo. Hepatoblastom je najpogostejši tumor pri otrocih, pri odraslih je zelo redek. Holangiokarcinom je rak žolčnih izvodil. Je redek tumor, ki je pogostejši pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom.

TNM-klasifikacija HCC (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (14)

primarni tumor (T):

- TX primarnega tumorja ne moremo opredeliti
- T0 ni znakov primarnega tumorja
- T1 solitarni tumor s premerom, manjšim ali enakim 2 cm, brez vdora v žile
- T2 solitarni tumor s premerom, manjšim ali enakim 2 cm, vdora v žile; ali
multipli tumorji enega lobusa, od katerih noben ne presega 2 cm, brez vdora v žile; ali
solitarni tumor, večji od 2 cm, brez vdora v žile
- T3 solitarni tumor, večji od 2 cm, z vdorom v žile; ali
multipli tumorji enega lobusa, od katerih nobeden ne presega 2 cm, z vdorom v žile; ali
multipli tumorji, omejeni na en lobus, kateri koli od njih je večji od 2 cm, z vdorom v žile ali brez njega

- T4 multipli tumorji v več kot enem lobusu ali tumorji, ki obsegajo večjo vejo portalne ali hepatične vene (več ven) ali vdirajo v kak drug sosednji organ kot žolčnik ali v visceralni peritonej
- regionalne bezgavke (N):*
- NX: razširitve v regionalne bezgavke ne moremo opredeliti
 - N0 brez metastaz v regionalnih bezgavkah
 - N1 metastaze v regionalnih bezgavkah
- oddaljene metastaze (M):*
- MX oddaljenih metastaz ne moremo opredeliti
 - M0 brez oddaljenih metastaz
 - M1 oddaljene metastaze

Stadiji in preživetje bolnikov s HCC

Jetrni tumorji hitro rastejo in imajo zato precej slabo prognozo - srednje preživetje brez zdravljenja je 3 mesece. Pomembno napovedno vrednost preživetja ima zvišana raven AFP: srednje preživetje AFP-negativnih bolnikov je pomembno daljše kot AFP-pozitivnih bolnikov. Prognostični dejavniki so še splošno bolnikovo stanje, izvid jetrnih testov in sočasnost ciroze po Child-Ploughovi klasifikaciji (13-16): tri mesece preživi kljub zdravljenju komaj polovica bolnikov s sočasno jetrno cirozo, le redki med njimi živijo še več kot eno leto. Dveletno preživetje bolnikov z rakom jeter brez ciroze je 10 %; ob popolni resekciji je delež nekaj višji. Smrt bolnikov s HCC je pogosto posledica jetrne odpovedi, razširjene metastatske bolezni, sekundarnih okužb ali portalne hipertenzije in njenih zapletov. Splošno petletno preživetje je približno 1 %.

Lokalizirani resektabilni rak	stadij I-III (T1-3 N0 M0)	5-letno preživetje 30 %
Lokalizirani neresektabilni rak	stadij III-V (T2-4 N0 M0)	5-letno preživetje <5 %
Napredovali rak	stadij III-IV (T1-4 N1 M0-1)	srednje preživ. 3 mes.

Zdravljenje zamejenih tumorjev

V tej skupini je tumor solitarna masa v delu jeter, ki omogoča popolno kirurško odstranitev z dovolj širokim robom zdravih jeter. Tako obliko bolezni ima le majhen delež bolnikov s HCC. Predoperacijska diagnostika obsega tudi CT in MRI, ki prikažeta širjenje tumorja v sosednji lobus, vtisnitev vene kave in vpletenost jetrnega hilusa. Resektat naj bi zajemal 1-2-centimetrski rob zdravih jeter. Nekateri izmed takih bolnikov so kandidati za transplantacijo jeter.

Kirurško zdravljenje edino omogoča ozdravitev, vendar je radikalna operacija mogoča le pri 5 % bolnikov, takih z majhnimi, zamejenimi tumorji in z zadovoljivim delovanjem jeter. Zato je resekcija uspešnejša pri otrocih in pri bolnikih s fibrolamelarnim tipom raka. Bolniki s kroničnim hepatitisom ali jetrno cirozo imajo po operaciji slabo preživetje, zato se zanjo pri njih večinoma ne odločimo. Glede na obseg resekcije razlikujemo segmentektomije, lobektomije in trisegmentektomije. Blažilno zdravljenje so ligacija jetrne arterije, zmrzovanje tumorja in radiofrekvenčna ablacija. Za presaditev jeter se odločamo pri mlajših bolnikih z manj kot tremi tumorji, ki so manjši od 5 cm.

Novejše klinične raziskave so pokazale, da pooperacijska intraarterijska aplikacija lipiodola podaljša čas brez bolezni po operaciji v povprečju s 13,6 na 57 mesecev (15). Pri starejših bolnikih s tumorji, ki so manjši od 5 cm, in z zmerno jetrno okvaro se običajno odločimo za zdravljenje z intratumorskimi aplikacijami absolutnega alkohola. Eno- in dveletno preživetje je enako kot pri radikalnem kirurškem zdravljenju. Pri zamejenih tumorjih, ki pa so zaradi vraščanja v velike žile ali zaradi zmanjšane funkcije jeter neresektabilni, se običajno odločimo za zdravljenje z intratumorsko aplikacijo absolutnega alkohola, za embolizacijo tumorjev z mikro- in makroembolizacijskimi sredstvi in za kemoembolizacijo s kemoterapevtiki. Zdravljenje je blažilno, vendar nekaterim lahko pomembno podaljša preživetje.

Zdravljenje napreduvalih tumorjev

Zdravljenje jetrnega raka, ki zajema oba lobusa ali je že metastaziral v oddaljene organe, je paliativno ali simptomatsko. Srednje preživetje takih bolnikov je manjše od 3 mesecev. HCC najpogosteje metastazira v pljuča in kosti. Kemoembolizacija je uspešna pri bolnikih brez zunajjetrnih metastaz (16). Sistemska in regionalna kemoterapija in terapija z označenimi protitelesi so metode v fazi kliničnega preizkušanja. Z njimi se da pri nekaterih doseči remisijo neresektabilnega hepatoma. Radioterapija ima v zdravljenju jetrnega raka zanemarljivo vlogo zaradi neobčutljivosti tumorskih celic za obsevanje s tumorsko dozo, ki ne okvarja zdravih jetrnih celic.

Presejanje

Bolniki, ki so bolj ogroženi z jetrnim rakom in pri katerih bi bilo presejanje morda umestno, so starejši od 50 let in imajo cirozo jeter. Ker pa kar 20-50 %

bolnikov pred odkritjem jetrnega raka nima jetrne ciroze, bi vsi ti ne bili vključeni v program presejanja, če bi bila ciroza edino vključitveno merilo (17).

Novejše klinične raziskave niso potrdile, da bi aktivno spremljanje (z merjenjem AFP in UZ-slikanjem) bolnikov z jetrno cirozo ali okuženih s HBV ali HCV izboljšalo preživetje bolnikov s HCC (18).

Literatura

1. Prasad S. Cavernous hemangioma, liver. <http://www.emedicine.com>.2003:January 7.
2. Khan AN. Focal nodular hyperplasia. <http://www.emedicine.com>.2003:January 7.
3. Kodsı K. Hepatic adenoma. <http://www.emedicine.com>.2002:July 22.
4. Ikeda K, Saitoh S, Koida I et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic irrhosis. *Hepatology* 1993;18 (1): 47-53.
5. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28 (4): 1161-5.
6. Farinati F, Floreani A, De Maria N, Fagioli S, Naccarato R, Chiamonte M. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21 (3): 315-6.
7. Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85 (10): 2132-7.
8. Yuan JM, Govindarajan S, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Prospective evaluation of infection with hepatitis G virus in relation to hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *J Infect Dis* 2000; 182 (5): 1300-3.
9. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989; 64 (10): 2117-20.
10. Larcos G, Sorokopud H, Berry G, Farrell GC. Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: an evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 17 (2): 433-5.
11. Oliver JH 3rd, Baron RL, Federle MP. Detecting hepatocellular carcinoma. Value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167 (1): 71-7.
12. Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr, Oliver JH 3rd, Confer SR, Hunt LE. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* 2000; 217 (3): 743-9.

13. Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: review of methodology and complications. *Digest Dis* 1995; 13 (5): 267-74.
14. Liver (including intrahepatic bile ducts). In: American joint committee on cancer: AJCC Cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 97-101.
15. Lau WY, Leung TW, Ho SK et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9155): 797-801.
16. Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998; 82 (1): 78-85.
17. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990; 65 (7): 1607-10.
18. Liver cancer study group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211 (3): 277-87.

ZDRAVA IN VARNA PREHRANA

Manja Stržinar

UVOD

Hrana, prehrana in življenjski stil so tema dnevnih pogovorov sodobnega človeka in predmet številnih znanstvenih raziskav, saj je dokazano, da so z njimi povezane razne bolezni in umrljivost. Razvade, kot so kajenje in čezmerno uživanje alkohola, izrazito večajo tveganje bolezni. Maloštevilni, a preobilni obroki z nepravilno sestavo in telesna neaktivnost so vzrok debelosti. Debeli in neaktivni ljudje imajo zvišani koncentraciji holesterola in sladkorja v krvi, zvišan krvni tlak in pogosteje zbolevalo za rakom in boleznimi srca in ožilja.

HRANA IN ZDRAVJE

Svetovna zdravstvena organizacija ugotavlja, da je z zdravo prehrano možno prepoloviti število primerov rakavih obolenj, močno zmanjšati incidenco koronarnih bolezni, možganskih kapi, starostne demence, osteoporoze, očesnih bolezni ter zmanjšati število prehladov in blagih infekcij. Tudi stres je močno povezan s prehrano.

Prehranske navade v Sloveniji

Hiter življenjski ritem, daljšanje delovnega časa, množično zaposlovanje žensk s polnim delovnim časom in pomanjkanje prostega časa spreminjajo prehranske navade. Večina ljudi se prehranjuje zunaj doma (v menzah, restavracijah s hitro prehrano).

V Sloveniji se glede ritma prehranjevanja in kakovosti hrane vse bolj ravnamo po slabem zgledu modernega sveta: v prehrani povprečnega Slovenca je preveč maščob (predvsem nasičenih), sladkorja, jajc in belega kruha, preveč alkohola; meso jemo enkrat ali večkrat dnevno; priljubljena načina priprave hrane sta pečenje in cvrtje; na jedilniku imamo premalo žit, sadja in presne zelenjave. Zaradi neprimernih prehranskih navad je v Sloveniji 25 % prebivalcev pretežkih. Življenjska doba je pri nas zaradi kardiovaskularnih bolezni krajša kot v EU.

Slovenci mnogokrat opustimo zajtrk, ki je poglobitni obrok. Čas med kosilom in večerjo, ki je največkrat preobilna, je predolg. Veliko ljudi uživa prigrizke in količinsko preobilne obroke, podobno kot v ZDA.

Po podatkih Ameriškega ministrstva za kmetijstvo se je število dnevno zaužitih kalorij povprečnega Američana v dvajsetih letih zvečalo za 148 kalorij, kar pomeni, da vsakdo v povprečju poje 30 kg več hrane letno.

Debelost in rak

Bray je dokazal, da je maščobno tkivo aktivno. Podobno kot endokrine celice žlez izdeluje in v krvni obtok izloča hormone in rastne faktorje. Večje število maščobnih celic izloča več hormonov in rastnih faktorjev. Rezultat je hitra rast in delitev celic. S številom delitev celic se večja verjetnost naključnih mutacij, neposredno s tem pa tudi razvoja rakastih bolezni.

Pri debelih ljudeh se zmanjša občutljivost na inzulin. Višja koncentracija glukoze v krvi sili v večje izločanje inzulina, ki je v vzročni zvezi s srčnožilnim boleznim in pospešuje rast in delitev celic, kar večja tveganje za nastanek raka.

Ljudje, ki dnevno zaužijejo več kot 40 % kalorij iz maščob, naj bi bili bolj ogroženi z raki debelega črevesa in danke, ledvic in požiralnika, žolčnika, dojke (po menopavzi), jajčnika in materničnega telesa.

Zmerna telesna dejavnost (3-4 ure počasne hoje na teden ali 10 min intenzivne vadbe dnevno) spodbuja peristaltiko. Hitrejša prebava pomeni, da se žolčne kisline in zaužite karcinogene snovi krajši čas zadržujejo v črevesju; s tem se zmanjša možnost povzročanja celičnih okvar. Telesna dejavnost pomaga vzdrževati normalno količino trigliceridov, glukoze in inzulina v telesu.

Smernice zdrave prehrane

Svetovna zdravstvena organizacija je izdala prehranske smernice, ki pomagajo urejati telesno težo, zmanjšati število bolezni in izboljšati zdravje prebivalstva. Priporočajo uživanje raznovrstne hrane, ki vsebuje zadostno količino energijskih hranil, proteinov, vlaknin, vitaminov in mineralov. Za ženske, ki imajo pretežno sedeče delo, in starejše ljudi priporočajo 1.600 kalorij na dan, za otroke, najstnike, aktivne ženske in moške, ki ne opravljajo fizičnih del, 2.200 kalorij na dan, za fizično aktivne moške in športnike pa 2.800 kalorij na dan.

V dnevni prehrani ne sme biti več kot 30 % maščob. Predvsem škodljive so nasičene maščobe, ki naj jih ne bo več kot 10 % vseh dnevno predpisanih

maščob. Manj cvrtja, slaščic, piškotov, polnovrednega mleka, polnomastne smetane in masti pomeni tudi manj zaužitih nasičenih maščob. Škodljive so transgene maščobe, ki prispevajo k nastanku srčnožilnih bolezni, motenj imunskega sistema in debelosti. Veliko transgenih maščob vsebujejo krekerji in piškoti, ocvrt krompir in krofi (30-50 %).

Nezdrave maščobe naj nadomestijo hranila, ki vsebujejo omega-3-maščobne kisline, npr. ribja olja ter hladno stisnjena olja rastlinskih semen (laneno in oljčno olje). Omega-3-maščobne kisline višajo koncentracijo lipoproteinov z visoko gostoto (HDL) in preprečujejo poapnenje žil.

Holesterol, enako kot nasičene maščobe, dviga koncentracijo krvnega holesterola in veča nastanek koronarnih bolezni. Priporočeno je 300 mg holesterola dnevno. Vsebujejo ga beljakovinsko-maščobna živila (jajca, rdeče meso, ribe, perutnina, sir, mleko itd.). Občasno jih nadomestimo z grahom, fižolom ali sojinimi izdelki.

Mleko in mlečni izdelki vsebujejo prehransko pomemben kalcij, ki je sestavni del kosti. Zadostna količina kostnega kalcija in vitamina D, ki pospešuje absorpcijo kalcija, preprečuje nastanek osteoporoze. Potrebe po kalciju so velike v dobi rasti (od 1.000 mg/dan do 1.500 mg/dan).

Meso in mesni izdelki poleg proteinov vsebujejo vitamine B, železo in cink. Dnevno priporočena količina pustega mesa za odrasle je 70 g. Pripravimo ga s kuhanjem ali pečenjem brez dodatne maščobe.

Z večjim uživanjem mesnih izdelkov se večja nevarnost čezmernega zaužitja natrija. Še sprejemljiva dnevna količina natrija je 2 g, kolikor ga vsebuje žlička soli.

S sladkimi živili je danes bolj kot zobna gniloba povezana debelost. Izogibati se je treba živilom z dodanim sladkorjem, marmeladam, sirupom in sladkim pijačam. Dnevne potrebe po sladkorju je najbolje pokriti z uživanjem sadja, zelenjave in žit.

Sadje in zelenjava so vir vitaminov in mineralov. Vitamini A, C in E imajo dokazane antioksidativne lastnosti. Vitamini kot del encimskih antioksidativnih kompleksov preprečujejo oksidativne spremembe nenasičenih maščobnih kislin z vezavo prostih radikalov.

Dr. Mark Levine z Državnega inštituta za zdravje (NIH) priporoča zvečanje dnevno priporočene količine zaužitega vitamina C s 60 na 100 do 200 mg, ker ta vitamin inhibira rast bakterije *Helicobacter pylori*, ki povzroča ulkuse. Vitamin C zavira tudi oksidacijo lipoproteinov majhne gostote (LD) in s tem preprečuje aterosklerozo. Vitamin C preprečuje tudi nastanek katarakte.

Sadje in zelenjava vsebujeta malo maščob in veliko dietnih vlaknin.

Prehranske vlaknine preprečujejo zaprtje, nastanek hemoroidov in drugih bolezni. Zmanjšujejo možnost nastanka raka debelega črevesa. Netopne dietne vlaknine urejajo peristaltiko in pospešujejo prebavo. Nasprotno pa topne vlaknine upočasnijo prebavo hrane v prebavnem traktu. Z absorpcijo vlaknine urejajo vsebnost holesterola in glukoze v krvi. Adsorbirajo vodo in v vodi topne soli, toksine, povzročajo občutek sitosti in manjšajo telesno težo.

Priporočljiva količina zaužitih vlaknin dnevno je 20-35 g. Čezmerno zaužitje vlaknin povzroči napihnjenost in bolečine v trebuhu.

Zadnje raziskave potrjujejo pomembnost folne kisline v prehrani pri preprečevanju nastanka črevesnega raka in kardiovaskularnih bolezni. Folna kislina je ključna v encimskem kompleksu stabilizacije DNA in znižuje koncentracijo homocisteina v krvi. Priporočena dnevna količina je 0,8 g. Najbogatejši vir je kozje mleko.

VARNA HRANA

Varnost živil ogrožajo biološki, kemični in fizikalni dejavniki. Zdravstveno ustrezno živilo imenujemo živilo, ki je skladno z veljavno zakonodajo in ni biološko, kemijsko ali fizikalno nevarno.

Zdravstveno ustreznost lahko zagotovi le nadzor pridelave in predelave hrane v verigi od pridelovalca do porabnika. V slovenski zakonodaji se je uveljavil sistem HACCP (*Hazard Analysis of Critical Control Points*), ki temelji na ocenjevanju, vrednotenju, preventivnih in korektivnih ukrepih za zmanjševanje morebitnega tveganja.

Živilska industrija, restavracije in druge pripravljavnice hrane sledijo določilom sodobne živilske zakonodaje in priporočilom mednarodnih organizacij o preskrbi z živili in pripravljajo varno hrano, ki ne ogroža človekovega zdravja. Neupoštevanje zakonskih določil je sankcionirano.

Biološka tveganja

Biološka nevarnost je med dejavniki tveganja najizrazitejša, saj v sorazmerno kratkem času povzroča hude bolezenske težave z dolgotrajnimi okvarami telesnih organov.

Biološka nevarnost je lahko makrobiološka (strupene žuželke, iztrebki glodavcev itd.) ali mikrobiološka (mikroorganizmi in njihovi produkti). Zdravje ogrozi neposredna izpostavljenost telesnih tkiv zaužitim bakterijah, virusom, parazitom ali praživalim ali, posredno, njihovim presnovkom, toksinom. Zastrupitve s hrano povzročajo nevarni patogeni mikroorganizmi, kot so salmonele, klostridiji, stafilokoki, kampilobakter, listerija, šigele in drugi.

Ugoden medij za razvoj mikroorganizmov so beljakovinsko bogata živila (meso, jajca, mleko, morski sadeži), škrobna živila (kreme, omake, riž, testenine), manj sadje in zelenjava. Če so lešniki, žita, suho sadje, mleko in mesni izdelki neprimerno skladiščeni, lahko v njih rastejo plesni, ki izločajo karcinogene mikotoksine.

Biološkemu tveganju se je mogoče izogniti s toplotno obdelavo živil do središčne temperature približno 80 °C in dobro higieno (čiste roke in spiranje živil z mikrobiološko neoporečno vodo).

Kemična tveganja

Kemična tveganja povzročajo kontaminanti iz okolja, ki se v živilu nakopičijo nad dovoljenimi mejami in takoj po zaužitju ali kasneje ogrozijo človekovo zdravje. Previsoke koncentracije kemičnih sredstev so posledica intenzivnega pridelovanja rastlinskih živil in intenzivne prireje živali. V rastlinah, zemlji in vodi se kopičijo pesticidi, kovinski in nekovinski elementi, v živalih in mesu ostanki veterinarskih sredstev.

Z nadzorom porabe kemičnih sredstev, osveščanjem pridelovalcev in nadzorovanimi zakoli se tveganje za kemične okužbe počasi zmanjšuje.

Potencialna nevarnost za zdravje so ostanki čistilnih in dezinfekcijskih sredstev na opremi v pripravljalnica hrane in aerosolih v zraku, ki preidejo v živila.

Živilski dodatki ali aditivi so konzervansi, antioksidanti, stabilizatorji, arome in barvila. V industriji hrane se uporabljajo z namenom izboljšati konsistenco izdelka, prehransko vrednost, aromo, okus in barvo živil, kislost ali podaljšati mikrobiološko obstojnost in trajnost izdelkov.

Javnost spremlja aditive z nezaupanjem, čeprav je njihova uporaba nadzorovana s testiranjem in določitvijo dovoljenih količin. Aditivi, kot na primer sulfiti, barvila, arome, lahko sprožajo alergijske reakcije. Nekateri lahko povzročajo glavobole (mononatrijev glutamat), kardiovaskularne bolezni (hidrogenirane maščobe), pri otrocih, ki so preveč uživali sladkarije, slajene z umetnimi sladili (aspartam, saharin), pa so opazili vedenjske motnje in hiperaktivnost. Čezmerno uživanje soli viša krvni tlak. Nitriti in nitriti v mesu se razvijajo v nitrozamine, ki so dokazano karcinogeni.

Nosečnicam in otrokom je priporočeno uživanje hrane, ki ne vsebuje umetnih sladil. Olestra (umetna maščoba) in saharin sta od leta 2000 uradno prepovedana dodatka. Zakonodaja dosledno določa, da se aditivi v seznamih sestavin živil označujejo s črko E; uporabniki se lahko tako izognejo morebitnim alergijskim reakcijam ali omejijo dnevno količino zaužitih aditivov.

Ker morajo pridelovalci in predelovalci živil končnega uporabnika zavarovati pred mikrobiološko nevarnostjo, njihova raba konzervansov in dezinfekcijskih sredstev manj ogroža zdravje uporabnika kot pa uživanje nezaščitenih živil.

Fizikalna tveganja

Fizikalno tveganje v živilih so tujki, ki povzročajo ureznine, rane, poškodbe zob, krvavitve, dušenje in podobno. Najpogostejši so drobci stekla, kovinski in leseni delci, kamenčki, žuželke, glodavci in njihovi iztrebki. Slednji v živilo zanesejo tudi klice. Da bi se izognili fizikalnim nevarnostim, je potreben učinkovit nadzorni sistem med pridelavo, proizvodnjo in skladiščenjem surovin ter končno pripravo jedi.

ZAKLJUČKI

Neprimerna prehrana je glavni vzrok za veliko incidenco bolezni srca in ožilja in naraščanje števila rakavih bolnikov v Sloveniji. Pravilna prehrana vsebuje uravnoteženo količino maščob, beljakovin in ogljikovih hidratov v

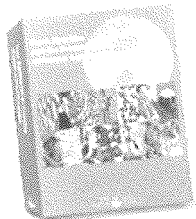
obrokih, ki naj jih bo vsaj pet na dan. Količino obroka je treba prilagoditi dnevnim potrebam, starosti, spolu in telesni dejavnosti. Poleg osnovnih sestavin mora hrana vsebovati dovolj vitaminov, mineralov in vlaknin.

Dolžnost države je, da z zakonskimi smernicami in nadzorom skrbi za neoporečno pridelavo, predelavo, distribucijo in prodajo živil. Za varnost v zadnjem delu - od prodaje do uporabe - mora s pravilnim ravnanjem poskrbeti uporabnik.

Prehranske navade so se v Sloveniji že precej spremenile, vendar je stalno izobraževanje in osveščanje ljudi o zdravi prehrani še vedno najboljši način za spodbujanje k skrbi za aktivno, zdravo in dolgo življenje.

Literatura

- Amiot M. Old polyphenols for new applications. *Internat Food Ingred* 1999; (6): 44-5.
- Brohier K. Vitamin C earns an A. *Food Processing* (Dec) 1999: 49-50.
- Groote Y. Health promoting dairy products. *Internat Food Ingred* 2000; (3): 12-4.
- Inštitut za varovanje zdravja RS. Slovensko javno mnenje. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 1999/2.
- Koch V. Prehranske navade odraslih prebivalcev Slovenije z vidika varovanja zdravja. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, 1997: 234.
- Roberfroid M. Functional fibres inulin and oligofructose. *Internat Food Ingred* 2000; (3): 31-2.
- Salminen S. Probiotics: science support of use. *Food Technol* 1999; 53 (11): 66-75.



Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective

<http://www.aicr.org/exreport.html>

http://med.over.net/literatura/knjiga_prehrana_vir_zdravja/stran_224_297.htm

<http://www.pueblo.gsa.gov/cgi-bin/pf.cgi>
<http://www.bigbarn.co.uk/foodfacts.asp>
<http://www.healthy.net/asp/templates/news.asp>
<http://www.enh.org/encyclopedia/ency/article/002435.asp>
http://healthychild.com/database/food_additives_and_human_health.htm
http://www.nutratherapeutics.com/html/pf-nutr_colon_cancer.html
<http://www.syracusegastro.com/nutrition.html>
http://www.cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=4F878841-...
http://www.cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=C052A5E4-2BE3_...
<http://www.nutrition.about.com/cs/cancer/a/fibercancer0503.htm>
<http://familydoctor.org/handouts/099.html>
<http://www.ianr.unl.edu/pubs/foods/nf62.htm>
<http://www.aicr.org/action.lasso?-Database=w005aicr.fp3&-Layout=WEB&-Response>
<http://www.aicr.org/action.lasso?-Database=w005aicr.fp3&-Layout=WEB&-Response=pubsearchdetail.htm>
http://www.cancer.gov/clinical_trials/doc.aspx?viewid=8C44D69C-9193-41AE...
http://www.cancer.gov/templates/content_nav_print.aspx?viewid=0406c043-3307-...

RABA ALKOHOLA MED ODRASLIMI PREBIVALCI SLOVENIJE V RAZISKAVI »DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NENALEZLJIVE BOLEZNI PRI ODRASLIH PREBIVALCIH SLOVENIJE«

Zdenka Čebašek-Travnik, Lijana Zaletel-Kragelj

Uvod

Že dolgo je znano, da je uživanje alkohola med pomembnimi dejavniki tveganja za nastanek raznih vrst raka in da približno 15 % rednih pivcev postane odvisnih od alkohola. Naravni potek odvisnosti od alkohola kaže dolgoletno trajanje bolezni, v okviru katere se razvijejo tudi z alkoholom povezane telesne bolezni. Z metaanalizami so ugotovili, da alkohol daleč najbolj zveča tveganje za nastanek raka v ustni votlini, grlu, žrelu in požiralniku, statistično pomembno pa še tveganje za nastanek raka želodca, debelega črevesa in danke (1). Mehanizem, po katerem naj bi alkohol povzročal raka, še ni znan, domnevajo pa, da deluje kot kokarcinogen, torej da pospešuje delovanje (znanega) karcinogena. To so opazili pri raku požiralnika, medtem ko za druge rake mehanizem še ni znan in se statistično pomembne povezave kažejo le pri zelo veliki porabi alkohola. Tveganje za nastanek raka se še bolj zveča pri ljudeh, ki pijejo alkoholne pijače in hkrati kadijo. Dokazano je tudi, da zmanjšanje porabe alkohola in nikotina zmanjša ogroženost z rakom. Preventivno delo bi zato lahko imelo zelo dobre učinke.

Na VIII. seminarju dr. Dušana Reje leta 2000 smo pojasnili osnovne izraze v zvezi obravnavo rabe alkohola in podatke o njegovi porabi v Sloveniji v letu 1999 (2). Naša takratna raziskava je pokazala, da je poraba alkohola pri nas očitno zelo velika in da bi morali okrepiti preventivno dejavnost, če bi jo hoteli zmanjšati. Seveda bi morali prej bolje spoznati ciljno populacijo, saj pivske navade prebivalcev Slovenije še niso bile ustrezno raziskane.

Leta 2001 smo napravili raziskavo, s katero smo dobili vpogled v nekatere z zdravjem povezane vedenjske značilnosti odraslih Slovencev.

RABA ALKOHOLA V SLOVENIJI RAZISKAVA IZ LETA 2001

Raziskavo »Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije« (3, 4) smo napravili na več kot 15.379 prebivalcih, starih 25-64 let. Pripravili smo jo kot presečno pregledno raziskavo po metodologiji CINDI Health Monitor (5), s kakršnimi sicer opazujejo

predvsem prevalenco raznih pojavov, povezanih z zdravstvenim stanjem prebivalcev. S 63,8 % prejetih odgovorov na poštno anketo smo dosegli za tovrstne raziskave precej velik odziv.

Analiza odgovorov je pokazala, da se respondenti in nerespondenti statistično pomembno ne razlikujejo po svoji starosti in po velikosti naselij, iz katerih so, v 5 od 9 zdravstvenih regij pa se razlikujejo po spolu, a te razlike smo glede na rezultate podobnih raziskav, ki so bile pred našo izvedene v drugih državah Evrope, tudi pričakovali (6-8). Med respondenti je bilo tako več žensk (53,9 %) kot moških (46,1 %), kar pa je, na primer, podobno kot na ravni nacionalnega vzorca v raziskavi na Finskem v letu 2001 (54,2 % žensk in 45,8 % moških) ali leto poprej v Latviji (56,7 % žensk in 43,3 % moških) (6-8). Za analizo je bilo primernih 9.034 vprašalnikov (iz analize so bili izločeni vprašalniki, pri katerih se podatka o spolu in starosti nista ujemala s podatkom, ki ju je posredoval Statistični urad RS).

V tabeli 1 so prikazane demografske in družbenoekonomske značilnosti tistega dela vzorca, ki je bil ovrednoten kot primeren za analizo.

Tabela 1. Demografske značilnosti vzorca, primerne za analizo (N = 9.034).

<i>Značilnost</i>	<i>Kategorija</i>	<i>%</i>
Spol	moški	45,6
	ženske	54,4
Starost	25-29	10,2
	30-34	12,6
	35-39	13,9
	40-44	13,0
	45-49	15,0
	50-54	13,0
	55-59	10,6
	60-64	11,8
Stopnja izobrazbe	nedokončana osnovna	6,5
	osnovna	16,2
	poklicna	31,0
	srednja	25,6
	višja	8,7
	visoka	12,1

Značilnost	Kategorija	%
Družbeni sloj	spodnji delavski	2,4
	srednji	35,3
	višji srednji	46,8
	zgornji	9,7
	neopredeljen	1,2
		4,7
Bivalno okolje	mestno	34,1
	primestno	23,1
	vaško	42,8

Iz zbranih podatkov smo izdelali analizo ogroženosti zaradi nekaterih za zdravje škodljivih vedenj, kot so kajenje, nezdravo prehranjevanje, tvegano uživanje alkoholnih pijač, telesna nedejavnost in druga.

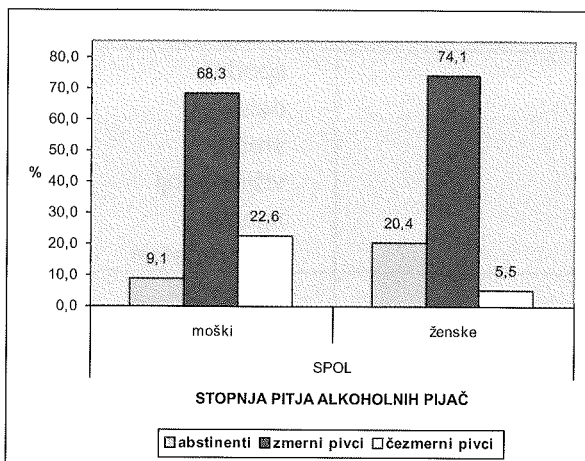
Pri škodljivih vedenjih, povezanih z rabo alkohola (tvegana raba alkohola), smo določali stopnjo pitja alkoholnih pijač, pri kateri sta nas zanimali predvsem *čezmerno pitje* in *alkoholno opijanje*.

- za ugotavljanje čezmernega pitja smo naprej določili tri stopnje pitja alkoholnih pijač: stopnja 1 = abstinenca, stopnja 2 = zmerno pitje in stopnja 3 = čezmerno pitje. Kot popolne abstinente smo opredelili tiste, ki v zadnjem letu niso zaužili alkohola (0 gramov na dan); kot zmerne pivce smo opredelili ženske, ki so zaužile 10 gramov ali manj, in moške, ki so zaužili 20 gramov ali manj čistega alkohola na dan; čezmerni pivci so bile ženske z več kot 10 gramov in moški z več kot 20 gramov zaužitega čistega alkohola na dan;
- med osebe, ki se ne opijajo, smo uvrstili samo moške, ki niso niti enkrat v letu ob eni priložnosti popili več kot šest meric alkohola, in ženske, ki niso niti enkrat v letu ob eni priložnosti popile več kot štiri merice alkohola.

REZULTATI RAZISKAVE IZ LETA 2001

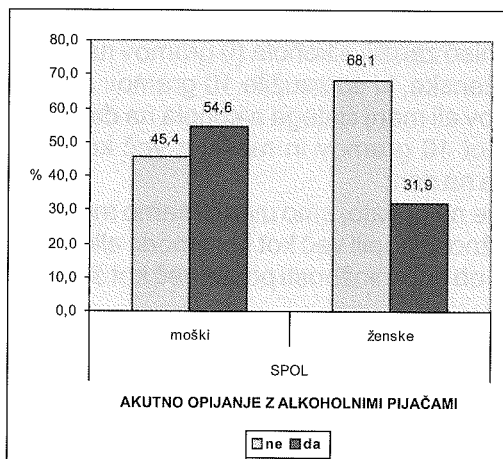
Raba alkohola in spol

Povezovanje čezmernega pitja alkoholnih pijač s spolom je pokazalo, da je delež čezmernih pivcev kar 4-krat večji pri moških kot pri ženskah, delež abstinentov pa še enkrat večji pri ženskah kot pri moških (slika 1).



Slika 1. Porazdelitev anketirancev glede na stopnjo pitja alkoholnih pijač, ločeno po spolu.

Tudi pri alkoholnem opijanjanju je odstotni delež moških skoraj še enkrat večji kot pri ženskah (slika 2).



Slika 2. Porazdelitev anketirancev glede na opijanjanje, ločeno po spolu.

Raba alkohola in starost

Pogostost čezmernega pitja narašča s starostno skupino, s 6,9 % v najmlajši (25-29 let) do 19,3 % v najstarejši (60-64 let). Ob upoštevanju dejstva, da se odvisnost od alkohola razvija dokaj počasi (tudi do 20 let) in da ni odvisna le od stopnje pitja, ampak tudi od drugih dejavnikov, ne moremo načrtovati preventivnih dejavnosti le na podlagi starostne strukture čezmernih pivcev. Po drugi strani pa je ob staranju prebivalstva treba upoštevati značilnosti rabe alkohola med starejšimi (9).

Pogostost akutnega opijanja pa po starostnih skupinah najprej postopno pada, od 46,6 % v skupini 25-29 let do 40,0 % v starostni skupini 50-59 let, v najstarejši pa je spet nekoliko večja (42,4 %).

Raba alkohola in izobrazba

Povezovanje čezmernega pitja alkoholnih pijač s stopnjo izobrazbe kaže, da odstotni delež ljudi s takim vedenjem pada s stopnjo izobrazbe: največji delež, 17,5 %, smo našli med anketiranci z nedokončano osnovo šolo.

Opijanja je največ med anketiranci z 2-3-letno poklicno šolo (46,1 %), najmanj pa med tistimi z dokončano višjo šolo (38,0 %).

Raba alkohola in zaposlitev

Čezmerno pitje alkoholnih pijač je bolj razširjeno med nezaposlenimi anketiranci, vendar razlike niso velike (14,5 % med nezaposlenimi in 12,8 % med zaposlenimi).

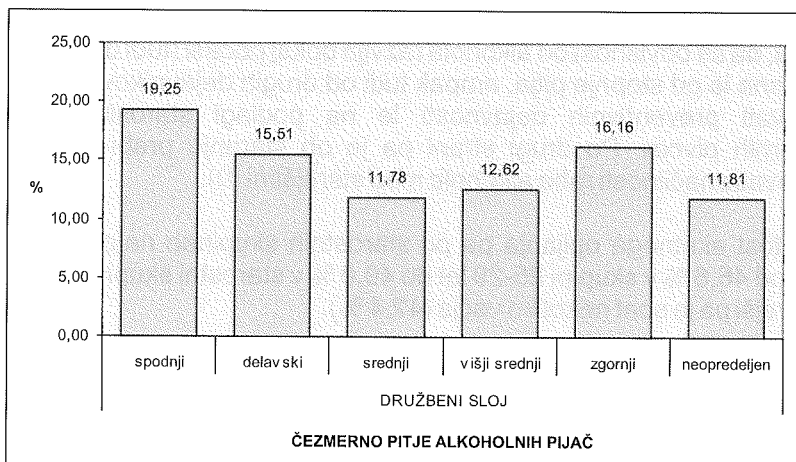
Opijanje je pogostejše med zaposlenimi (43,7 % proti 39,2 %) kot nezaposlenimi anketiranci.

Raba alkohola in družbeni sloj

Anketirance smo prosili, da sami ocenijo, v kateri družbeni sloj spadajo. Navedli smo naslednje možnosti: spodnji, delavski, srednji, višji srednji, zgornji, neopredeljen.

Povezovanje čezmernega pitja alkoholnih pijač z družbenim slojem anketirancev kaže, da odstotni delež ljudi s takim vedenjem upada od čisto

spodnjega sloja, v katerem je največji, do srednjega sloja, kjer je najmanjši, nato pa se do zgornjega sloja spet večja (slika 3).



Slika 3. Pogostost čezmernega pitja alkoholnih pijač po družbenih slojih.

Opijanje dosega največji delež v zgornjem družbenem sloju (46,5 %), najmanjšega v skupini neopredeljenih (37,8 %), v vseh drugih slojih pa tudi presega 40 % anketirancev.

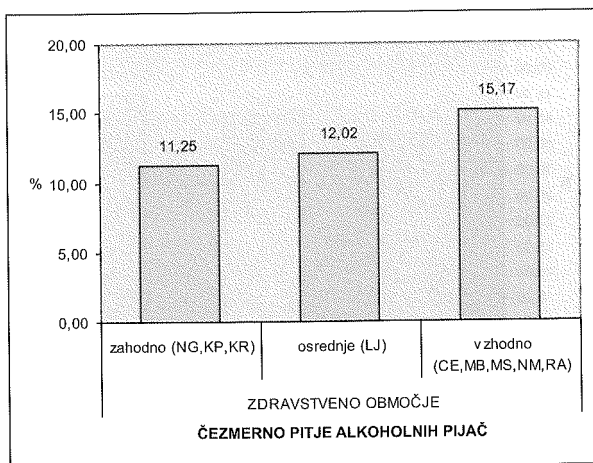
Raba alkohola in bivalno okolje

Povezovanje čezmernega pitja alkoholnih pijač s tipom bivalnega okolja anketirancev kaže, da je takega pitja največ v vaškem (15,1 %), najmanj pa v primestnem okolju (11,9 %).

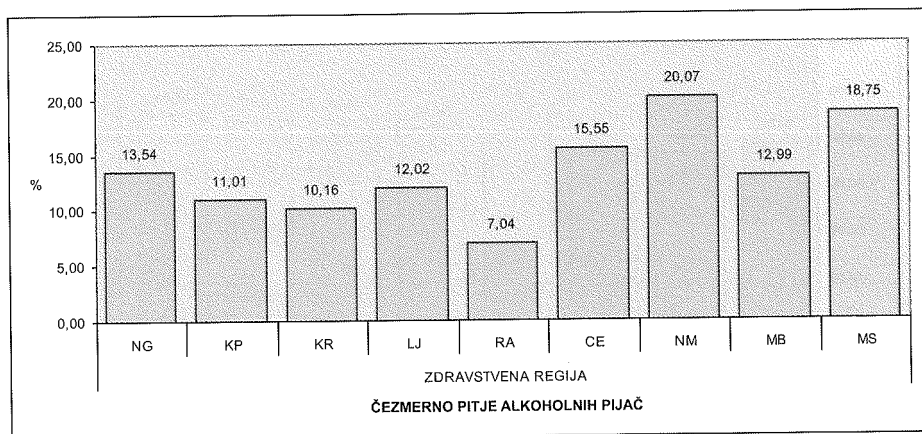
Tudi opijanja je najmanj v primestnem okolju (41,8 %), vendar je delež podoben tudi v drugih bivalnih okoljih.

Raba alkohola in zdravstveno območje

Čezmerno pitje alkohola v grobem narašča od zahoda proti vzhodu države (slika 4a), ob razdelitvi Slovenije na devet zdravstvenih regij pa se izkaže, da ga je več v tistih predelih Slovenije, kjer je večja tudi pridelava vina (slika 4b).

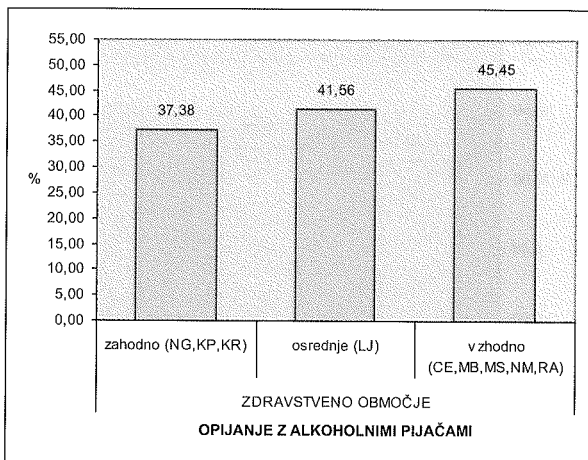


Slika 4a. Pogostost čezmernega pitja alkoholnih pijač po treh velikih geografskih območjih Slovenije.

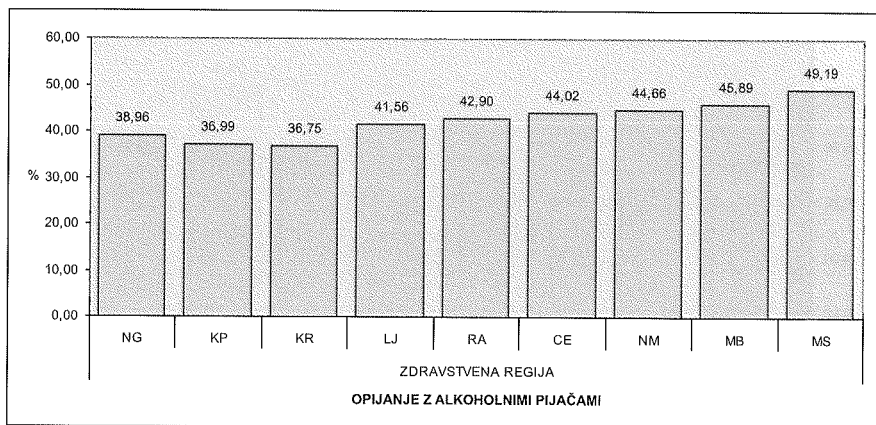


Slika 4b. Pogostost čezmernega pitja alkoholnih pijač po devetih zdravstvenih območjih Slovenije, razvrščenih od zahoda proti vzhodu.

Tudi alkoholno opijanje v grobem narašča od zahoda proti vzhodu (slika 5a), podrobnejša razdelitev Slovenije na devet zdravstvenih območij pa pokaže, da je ta trend več kot očiten (slika 5b).



Slika 5a. Pogostost alkoholnega opijanja po treh velikih geografskih območjih Slovenije.



Slika 5b. Pogostost alkoholnega opijanja po devetih zdravstvenih območjih Slovenije, razvrščenih od zahoda proti vzhodu.

ZAKLJUČEK

S podrobnimi analizami podatkov smo ugotavljali, kolikšna je ogroženost odraslih prebivalcev Slovenije s čezmernim pitjem alkoholnih pijač in

opijanjem. Med prebivalci Slovenije so s *čezmernim pitjem* alkoholnih pijač najbolj ogroženi moški, stari 60-64 let, z največ dokončano 2-3-letno poklicno šolo, najpogosteje brez aktivne zaposlitve, iz delavskega družbenega sloja in vaškega okolja vzhodnega dela Slovenije. Med 5 % anketirancev, ki so najbolj ogroženi z *opijanjem*, je največ moških, starih 25-39 let, pretežno z dokončano 2-3-letno poklicno šolo, zaposlenih, iz srednjega družbenega sloja, mestnega ali vaškega okolja in pretežno iz vzhodnega dela Slovenije.

Obremenjenost s tveganim pivskim vedenjem (čezmernim pitjem oziroma opijanjem) se razlikuje predvsem po starostnih skupinah, očitno pa tudi po geografskih predelih Slovenije. Zato bi bilo smiselno preventivne dejavnosti, ki naj bi med drugim zmanjšale tudi pojavljanje raznih vrst rakov, usmeriti na čim mlajše starostne skupine, predvsem v bolj ogroženih predelih oziroma regijah.

Reference

1. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer. A meta-analysis. *Alcohol Research Health* 2001; 25: 263-70.
2. Čebašek-Travnik Z, Hovnik Keršmanc M. Pivske navade pri Slovencih. In: Štabuc B, editor. *Prehrana in rak. VIII. seminar »In memoriam dr. Dušana Rejex«*. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2000: 33-42.
3. Zaletel-Kragelj L. Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije. Protokol raziskave. Ljubljana: Inštitut za socialno medicino Medicinske fakultete in CINDI Slovenija, 2001: 52.
4. Zaletel-Kragelj L, Gruntar-Činč M, Maučec-Zakotnik J. Regional differences in some socio-economic determinants of health and some death-behaviour in Slovenia CINDI health monitor survey 2001 Results. In: *Book of abstracts, International conference - promoting health through physical activity and nutrition (Krepimo zdravje z gibanjem in zdravo prehrano)*, 18.21. april 2002, Radenci, Slovenija: 177.
5. Prättälä R, Helasoja V, Laaksonen M, Laatikainen T, Nikander P, Puska P. CINDI health monitor. Proposal for practical guidelines. *Publications of the National public health institute, Finland*, 2001: 20.
6. Helakorpi S, Patja K, Prättälä R, Uutela A. Health behaviour and health among Finnish adult population, spring 2001. *Publications of the National public health institute, Finland*, 2001: 202.
7. Grabauskas V, Klumbiene J, Petkevičiene J et al. Health behaviour among Lithuanian adult population, 2000. *Publications of the National public health institute, Finland*, 2001: 133.

8. Pudule I, Grinberga D, Rituma A et al. Health behaviour among Latvian adult population, 2000. Publications of the National Public Health Institute, Finland, 2001: 148.
9. Čebašek-Travnik Z. Zloraba in odvisnost od psihoaktivnih snovi pri starejših. Isis 1999; 8 (4): 83-4.

VPLIV KAJENJA NA ZDRAVJE

Tomaž Čakš

RAZŠIRJENOST KAJENJA

Ker nikotin povzroča zasvojenost in odvisnost od tobaka z vsemi posledicami, je moreč pojav v večini evropskih regij (1). Medtem ko se v severnih in zahodnih državah odstotni delež vseh moških med kadilci zmanjšuje, se večajo deleži nekaterih skupin, posebej mladih žensk. V prebivalstvu se je delež kadilcev zvečal v nekaterih državah Srednje in Vzhodne Evrope in novih državah, naslednicah bivše Sovjetske zveze (2). V nerazvitem svetu je kajenje šele na začetku porasta (3), medtem ko je v razvitem svetu že v bistvenem upadanju. Na splošno velja, da kadi vse manj prebivalcev razvitih držav in vse več prebivalcev nerazvitih držav. V ZDA jim je uspelo od leta 1970 do 1985 zmanjšati prevalenco moških kadilcev s 54 % na 29 % in kadilk s 36 % na 24 %, v Veliki Britaniji kadilcev s 65 % na 45 % ter kadilk s 45 % na 34 %, v Avstraliji pa vseh kadilcev z 72 % na 33 %. V celoti se je poraba cigaret na svetu v tem času zvečala za 7,1 %, k čemur pa so bistveno prispevale države v razvoju, saj se je poraba v Afriki zvečala za 42 %, v Latinski Ameriki za 24 % in v Aziji za 22 % (4). Kajenje je pogostejše v nižjih socialnoekonomskih kategorijah kot v višjih (2).

Med prebivalci Ljubljane so bile v okviru programa CINDI opravljene tri raziskave kajenja. Število in delež kadilcev podaja tabela 1.

Tabela 1. Delež kadilcev v vzorcih raziskave CINDI 90/91 (n = 1692), 94/95 (n = 323) in 97/98 (n = 1342).

	1990/91	1994/95	1997/98
Kadilci	42,1 %	37,8 %	28,5 %
Nekadilci	57,9 %	62,2 %	71,5 %

Vidno je zmanjšanje deleža kadilcev v teh letih, statistično značilno je med drugo in tretjo raziskavo, ko je bil (leta 1996) sprejet zakon o uravnavanju proizvodnje, prodaje in uporabe tobačnih izdelkov (5).

V letu 2001 je bila po vsej Sloveniji opravljena raziskava: "Imejmo zdravo pamet" – z zdravjem povezani vedenjski slog (CINDI Health Monitor Survey). Vrnjenih smo prejeli 9.664 vprašalnikov, kar je bilo 64,8 % od

poslanih. Po tej raziskavi je bilo v tem letu v Sloveniji kadircev 23,7 % vseh prebivalcev, 28 % moških in 20,1 % žensk.

SESTAVINE TOBAČNEGA DIMA

Tobačni dim vsebuje 4.000 do 8.000 snovi. Veliko jih škoduje človekovemu zdravju na razne načine. Nekatere so v obliki delcev, druge so v plinski fazi. V obliki delcev sta predvsem katran in nikotin, ogljikov monoksid pa je plin (6).

Katran v cigaretnem dimu vsebuje več kot 4.000 snovi, med njimi 40 karcinogenih (policiklični aromatski ogljikovodiki, betanaftilamini itd.), ki delujejo kot kontaktni karcinogeni v pljučih, grlu in žrelu, ter dražeče snovi (akrolein, dušikovi oksidi, amoniak, aceton, benzen itd.). Za oddaljene organe so pomembne snovi, ki se absorbirajo in presnovno aktivirajo (nitrozamini, aromatski amini) (7-10). Tako je katran pomemben za nastanek raznih vrst rakov in za kronično obstruktivno pljučno bolezen.

Ogljikov monoksid zmanjšuje sposobnost krvi, da prenaša kisik. S tem ko zmanjšuje oskrbo tkiv s kisikom, ima pomembno vlogo za nastanek in razvoj s kajenjem povezanih srčnih bolezni. Ogljikov monoksid nastaja v vseh cigaretah v enako visokih koncentracijah ne glede na to, ali imajo cigarete filtre in deklarirano majhne vrednosti nikotina ter katrana (11).

Nikotin oži krvne žile, viša krvni tlak, pospešuje bitje srca in večja potrebo srca po kisiku. Stimulira živčevje. Nikotin je tista snov, ki pri kajenju povzroča zasvojenost.

Druge kemikalije v cigaretnem dimu so med drugim tudi snovi, dodane pri predelavi tobaka, dodatki za okus, pa tudi naravne strupene snovi, na primer amoniak, arzenik, benzen, vodikov cianid, svinec, živo srebro in kadmij.

BOLEZNI IN SMRTI, POVEZANE S KAJENJEM

Uporaba tobaka je dejavnik tveganja za nastanek in razvoj vrste kroničnih nenalezljivih bolezni (12). Vpliv kajenja je nesporno dokazan pri nastanku in razvoju raznih vrst rakov, bolezni srca in ožilja, kronične obstruktivne pljučne bolezni ter ulkusne bolezni. V letu 1980 je bilo s kajenjem povezanih 500.000 smrti v Evropi, blizu 630.000 v Indiji, 10.000 v južni Afriki, 23.000 v Avstraliji, 30.000 v Kanadi, 19.000 v Venezueli in okoli 400.000 v ZDA. V večini evropskih mest kajenje tobaka menda umori več ljudi kot prometne

nesreče, alkohol, požari, samomori, droge in aids skupaj (1). Novejši podatki zbudajo še večjo skrb, saj naj bi s tobakom povezane bolezni v evropskem delu WHO vsako leto povzročile 1,200.000 smrti, kar pomeni 14 % vseh smrti. Če 200 milijonov odraslih kadičev v Evropi ne bo dobilo učinkovitejše pomoči, da bi prenehali kaditi, bo kajenje v letu 20-20 vzrok za smrt dveh milijonov Evropejcev (13).

Smrtnost zaradi tobaka je zares velika. Po Petu naj bi v letih 1950 do 2000 kajenje povzročilo smrt 60 milijonov ljudi na svetu, samo v letu 1995 2 milijonov v razvitem in 1 milijona v nerazvitem svetu. Ker se bolezni, povezane s kajenjem, pojavljajo z »latenco« 10-15 let, Peto predvideva, da bo kajenje leta 2050 krivo za smrt 3 milijonov ljudi v razvitem in 7 milijonov ljudi v nerazvitem svetu (3). Ker je kajenje v nerazvitem svetu, npr. na Kitajskem, šele na začetku porasta, se bodo bolezni, povezane s kajenjem, pojavile šele v naslednjih desetletjih (14).

V Sloveniji je kajenje vzrok 19,3 % vseh smrti in s tem na drugem mestu, takoj za boleznimi srca in ožilja; pri smrtih po spolu je pri moških s 26,4 % prav tako na drugem mestu, pri ženskah pa z 11,7 % zaenkrat na tretjem mestu. Po teh podatkih smo v Sloveniji na ravni Velike Britanije (15). Po izračunih za leto 2000, ki sta jih napravila Peto in Lopez tudi za Slovenijo, je delež smrti, povezanih s kajenjem, pri moških, starih 35-69 let, 30 %, nad 70 let 21 %, pri ženskah, starih letih 35-69 let, 9 %, nad 70 let pa 4 % (16).

Kadilski raki

Med tako imenovane "kadilske rake" uvrščamo rake pljuč, grla, požiralnika, ustne votline, trebušne slinavke, ledvic in sečnega mehurja.

Najpomembnejši je zagotovo rak pljuč, saj je med najpogostejšimi raki: zaradi njega je leta 1996 na svetu umrlo 760.000 moških in 229.000 žensk. Globalno je kajenje krivo za nastanek 85 % primerov pljučnega raka pri moških in 46 % pri ženskah. V razvitih državah sta ta dva odstotna deleža še večja: 91 % pri moških in 62 % pri ženskah. Večata se v večini držav, le tam, kjer se je epidemija kajenja začela poprej in je že prešla svoj vrh (Anglija, ZDA, Finska), pa upadata (17). Kadilci zbolijo za rakom pljuč 10-krat pogosteje kot nekadilci. Hudi kadilci, ki pokadijo veliko cigaret na dan, ki globoko vdihavajo cigaretni dim in so začeli kaditi v zgodnji mladosti, so 20-krat pogosteje smrtna žrtev pljučnega raka kot nekadilci (7).

V razvitih državah zavzema rak pljuč okoli petino smrti zaradi raka pri ženskah in eno tretjino pri moških, hitro pa raste umrljivost v manj razvitih državah. Pri ženskah je incidenca zaenkrat še precej manjša kot pri moških, kar je odsev manjšega števila kadilk kot kadilcev in dejstva, da so začele kaditi starejše in so pokadile manj cigaret kot moški. Vendar se incidenca pljučnega raka pri ženskah naglo veča, ker se tudi kajenje med njimi močno širi. Ponekod se njegova incidenca veča celo strmeje kot incidenca raka dojk (18).

V Sloveniji je pljučni rak vse od leta 1968 najpogostejši rak pri moških, pri ženskah pa je bil po pogostosti leta 1994 na devetem mestu. Incidenca je pri obeh spolih od leta 1950 naraščala. Po modificiranem izračunu je pričakovati, da se bo letno število za pljučnim rakom na novo zbolelih moških počasi ustalilo in nato, tako kot v razvitih državah, upadlo. Pri ženskah pa se obeta nadaljnji porast incidence (19). Na to kažejo tudi podatki Registra raka za Slovenijo: incidenca se je pri moških večala do leta 1995, ko je pljučni rak pomenil 22 %, leta 1998 pa le še 19 % vsega raka pri moških. Ker je kajenje pri ženskah poraslo šele v generacijah, rojenih po letu 1950, in ker začenjajo kaditi vse mlajše, se incidenca pljučnega raka pri ženskah še veča (7).

Incidenca in mortaliteta pljučnega raka sta povezani z vzorcem rabe tobaka v populaciji (20, 21). Važen je način kajenja - kako, koliko in kako dolgo ljudje kadijo. Jasna je povezava med številom dnevno pokajenih cigaret in nevarnostjo za nastanek pljučnega raka. Merilo za količino, ki bistveno zveča možnost razvoja pljučnega raka, pa tudi drugih bolezni pljuč, so t.i. "pack years", kar definiramo kot dvajsetletno kajenje 20 cigaret na dan z globokim inhaliranjem (22). Dva ali več pokajenih zavojčkov cigaret na dan zmanjša pričakovano življenjsko dobo kadilca v povprečju za 8 let v primerjavi z nekadilcem, en pokajen zavojček cigaret na dan pa za 6 let (5). Tisti, ki začno kaditi okoli 15-20. leta, so prav tako bolj ogroženi kot tisti, ki začno po 25. letu. Kadilci pip in cigar so po ogroženosti s pljučnim rakom nekje med nekadilci in kadilci cigaret. Latentna doba, t.j. doba od začetka delovanja karcinogena do kliničnega pojava bolezni, je večinoma dolga, to je 10-30 let.

Pljučne tumorje delimo v več skupin in podskupin. Glavne vrste tumorjev so epiteljski, kamor sodijo ploščatocelični rak z različicami, drobnocelični rak in žlezni rak s podtipi (7). Druge vrste tumorjev so bistveno redkejše. Povezava s kajenjem je najbolj očitna pri drobnoceličnem karcinomu, ki

najhitreje raste in izredno hitro metastazira, medtem ko je mnogo redkejši pljučni rak nekadilcev ponavadi adenokarcinom. Ob vzporedni izpostavljenosti še drugim karcinogenom (azbestu, radonu) se nevarnost za raka pljuč bistveno zveča (18).

Oпустitev kajenja ne izniči ogroženosti: pri bivših kadilcih le postopno upada in se šele po 15 do 20 letih približa ogroženosti nekadilcev (18). Znano je, da 5 let po odkritju pljučnega raka živi manj kot 5 % bolnikov. Povprečno preživetje je 1,5 leta od odkritja (22). Klinično so zgodnji znaki: vztrajen kašelj, izkašljevanje ves dan, kri v izmečku, težko dihanje, ponavljajoče se pljučnice, hripavost, izguba teže, bolečina v prsnem košu.

Zaščitno vlogo pred večino epitelijskih rakov, kamor spada tudi pljučni, imata sadje in zelenjava. Vsebujeta namreč antioksidante - vitamine C, E, beta-karoten in selen (24, 25). Pri kadilcih je potreba po teh snoveh še bistveno večja (26).

Sekundarna preventiva - zgodnje odkrivanje s presejanjem s citološko preiskavo sputuma in periodičnim rentgenskim slikanjem - ni zmanjšala umrljivosti (18, 25). Izboljšala se je operabilnost, ni pa se preživetje. Pljučnega raka ni mogoče odkriti dovolj zgodaj, da bi ga v celoti ozdravili. Najpomembnejša in skoraj edino uspešna je le primarna preventiva, preprečevanje začetka kajenja in opuščanje kajenja.

Približno 40 % rakov glave in vratu so raki ustne votline, oro- in hipofarinksa. Najpogosteje so na jeziku, v orofarinksu, na ustnem dnu in spodnji ustnici. Histološko gre za različno diferencirane tumorje ploščatega epitelijskega. Najpomembnejši dokazani dejavniki tveganja za raka v ustih in žrelu so kajenje, žvečenje tobaka in sorodnih snovi ter čezmerno pitje alkoholnih pijač. Učinka kajenja in pitja alkoholnih pijač se množi. Nekadilcev in abstinentov je manj kot petina zbolelih (27). Ocenjujejo tudi, da 45 % raka na požiralniku morda povzroča kajenje (17, 28).

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

Kajenje povzroči tudi 75 % primerov kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (4). Kajenje hudo oslabi delovanje pljuč (29), saj so v cigaretnem dimu škodljive snovi milijonkrat bolj koncentrirane kot so sicer v zraku (30). Cigaretni dim povzroča tako emfizemske bule kot kronični bronhitis. Pri občutljivih kadilcih pade FEV1 letno za 50-75 ml in ne le za 28 ml kot je

običajno pri nekadilcih. Kadarkoli, pa čeprav šele v visoki starosti, kadilec preneha kaditi, se mu to izplača, saj s tem upočasni padec FEV1 in napredovanje bolezni.

Bolezni srca in ožilja

Vpliv kajenja na srce in ožilje je prav tako zelo velik. Osnovna patoanatomska podlaga bolezni, ki jih povzroča, so aterosklerotične lehe, ki na stenah arterij povzročajo patološke spremembe. Kajenje okvarja arterijsko steno, pospešuje nastanek ateroskleroze, povzroča motnje koagulacije (zmanjšuje fibrinolitično aktivnost, večja adhezivnost trombocitov) (31) in spreminja koncentracijo lipoproteinov, ki je pri kadilcih statistično značilno višja (32). Raven zaščitnega holesterola je pri kadilcih obeh spolov značilno nižja kot pri nekadilcih. Kadilci in kadilke imajo manj HDL kot nekadilci in nekadilke (33). Kronično kajenje cigaret lahko spreminja lipidni status in s tem povzroči aterogenezo (31).

Ena od pomembnih posledic tega patološkega procesa na notranji žilni steni je koronarna bolezen srca, druga pa cerebrovaskularna bolezen. Tretja bolezen, ki jo povzroča ateroskleroza, je periferna arterijska žilna bolezen. Incidenca koronarne bolezni je pri kadilcih vsaj dvakrat večja kot pri nekadilcih (34). Shaper in sodelavci navajajo, da je nevarnost za ishemično bolezen srca pri kadilcih lahko tudi za trikrat večja (35). Tveganje se večja s številom dnevno pokajenih cigaret. Vse to je razumljivo, saj ima kajenje močan aterogeni in trombogeni vpliv in povzroči aterotrombotične bolezni koronarnih, karotidnih in perifernih arterij (36). Povzroči okoli 15 % vseh smrti zaradi koronarne bolezni srca, večinoma pri ljudeh, starejših od 65 let, in četrtno koronarnih obolenj pri mlajših od 45 let (37).

Kajenje povzroča nezadostno oskrbo srčne mišice s kisikom; večja vezavo ogljikovega monoksida na hemoglobin in nastanek karboksihemoglobina; CO ima 200-krat večjo afiniteto do hemoglobina kot kisik.

Za boleznimi perifernih arterij zbolevalo kadilci, zlasti moški, 45-krat pogosteje kot nekadilci (38).

Motnje prekrvitve zaradi tobaka so pomembne tudi pri pojavu impotence in njenem večanju (39-42).

Bolezni prebavil

Kajenje vpliva tudi na prebavni trakt, saj upočasni praznjenje želodca (43). Zato je pri kadilcih pogostejši tudi duodenogastrični refluks. Zmanjšuje tudi pretok krvi v sluznici, zavira sintezo prostaglandinov v sluznici, zavira izločanje bikarbonata iz trebušne slinavke in moti delovanje antagonistov receptorjev H₂. Zaradi vsega tega se razjede želodca in dvanajstnika pozdravijo pri manj kadilcih in počasneje kot pri nekadilcih (44, 45).

Vpliv kajenja na nosečnost

Poseben zdravstveni problem je kajenje nosečnic. Tobačni dim, ki ga vdihuje nosečnica, dokazano škoduje razvoju ploda in je v povezavi z morebitnim nastankom njegovih okvar kot tudi pojavljanjem bolezni v otroški dobi (46-50).

Otroci žensk, ki so kadile v nosečnosti

- so pogosteje ob rojstvu lažji;
- se na splošno slabše razvijajo;
- so bolj ogroženi z boleznimi v otroštvu.

Primeri bolezni, povezanih s kajenjem

- do 90 % smrti zaradi pljučnega raka in 75 % smrti zaradi kronične obstruktivne pljučne bolezni je povezanih s tobakom;
- smrt zaradi koronarne srčne bolezni je dvakrat pogostejša pri kadilcih kot nekadilcih;
- smrt zaradi srčne ali možganske kapi je pri ženskah, ki jemljejo večje odmerke kontracepcijskih tablet, dva- do trikrat pogostejša, če hkrati še kadijo;
- kajenje je povezano z raki pljuč, ledvic, ustne sluznice, požiralnika, grla, sečnega mehurja, trebušne slinavke in materničnega vratu;
- eden od dveh kadilcev bo umrl prej, kot bi, če ne bi kadil;
- kadilci imajo slabše življenje v starosti kot nekadilci;
- impotenca;
- motnje zanositve.

Zmanjševanje nevarnosti po prenehanju kajenja

- nevarnost za zdravje se začne zmanjševati takoj po opustitvi kajenja;
- po 15-20 letih nekajenja se nevarnost za pljučne bolezni zmanjša na raven nekadilcev;
- po 15-20 letih nekajenja tveganje za koronarno srčno bolezen ni nič večje, kot če kadilec ne bi nikdar kadil;
- prenehanje kajenja zmanjša simptome bronhitisa, astme, emfizema in koronarne srčne bolezni;
- prenehanje kajenja pred srednjimi leti zmanjša nevarnost za zdravje na raven nekadilca.

PASIVNO KAJENJE

Tobačni dim v okolju kadilcev (TDO) vsebuje veliko toksičnih snovi nikotina, ogljikovega monoksida, iritantov in raznih kancerogenov. Ljudje, ki so izpostavljeni TDO, jih vdihavajo in jih je mogoče dokazati v njihovi krvi in urinu (51). Akutni vplivi TDO na pasivnega kadilca so predvsem senzorične reakcije, kot sta občutljivost na smrad in draženje oči ter zgornjih dihalnih poti (52). Kronična izpostavljenost TDO dokazano povzroča raka pljuč (53) in večja grožnja smrti zaradi bolezni srca (54). Pri otrocih je pasivno kajenje vzročno povezano z večjo nevarnostjo nastanka infekcij spodnjega dihalnega trakta (bronhitis, pljučnice), večjo prevalenco vnetij srednjega ušesa, znaki draženja zgornjih dihal, z malo, vendar značilno manjšo pljučno funkcijo, z večjo prevalenco in resnostjo astme (55). TDO povezujejo tudi s sindromom nenadne smrti dojenčka. Zmanjšanje kajenja v domačem okolju in razširitev prepovedi kajenja na javnih mestih in šolah bi lahko zmanjšala TDO in njegov vpliv na pasivnega kadilca (56).

Izpostavljenost kajenju drugega večja nevarnost nekadilca za:

- pljučnega raka;
- srčne bolezni;
- otroške respiratorne bolezni;
- kronična vnetja srednjega ušesa pri otrocih;
- astmo;
- draženje oči, nosu in žrela;
- nenadno smrt otroka.

EKONOMSKI VIDIKI KAJENJA

Tobak je zaradi donosnega posla privlačen pridelek. Maja 1992 je The Economist objavil izjavo enega vodilnih direktorjev tobačne industrije: "Povedal vam bom, zakaj imam rad posel s cigaretami. Da jo narediš, stane en peni, prodaš jo za dolar, povzroča zasvojenost, na področju zaščiteneh znamk pa se je razvila prav fantastična lojalnost". Današnja evropska tobačna industrija se osredotoča na tri potencialno donosna področja in skupine prebivalcev: na Srednjo in Vzhodno Evropo, na ženske in nove kadilce - otroke in mladino (57).

Večja zbolewnost kadilcev veča potrebo po medicinski oskrbi. Kadilci so bolni pogosteje kot nekadilci; ocenjeno je, da kadilci izgubijo za 25-50 % več delovnih dni kot nekadilci. V ZDA so stroški zaradi zdravljenja in izgub delovnih dni zaradi kadilskih bolezni ocenjeni na 65.000 milijonov dolarjev na leto (2).

ZAKLJUČEK

Danes se vsi strokovnjaki strinjajo, da je v razvitih državah raba tobaka najpomembnejši javnozdravstveni problem, občutljiv na preventivo. Tobak v kateri koli obliki - kot cigareta, cigara, pipa ali za žvečenje in njuhanje, pa tudi izpostavljenost produktom izgorevanja tobaka s pasivnim in nehotenim kajenjem - z več kot 20 različnimi boleznimi pomembno veča zbolewnost in prenatalno smrtnost. Po vsem svetu povzroča mnogo milijonov prezgodnjih smrti. Je najpomembnejši zunanji dejavnik tveganja in vzrok za smrt zaradi srčnožilnih bolezni in raka ter je med dejavniki tveganja, ki bi jih bilo mogoče povsem odstraniti, v resnici daleč na prvem mestu (2).

Mnoge študije so pokazale od odmerka odvisne učinke, kar pomeni, da količina pokajenih cigaret ter dolžina rednega kajenja večata nevarnost nastanka bolezni. Zmanjšanje količine katrana in nikotina v cigaretah morda lahko zmanjša nekatera tveganja, kar pa je negotovo. Dejstvo je, da varne cigarete ali varne količine ali varnega načina kajenja ni (2). Zaradi vsega tega je izredno pomembno preprečevati začetek kajenja, posebej med mladimi, ter pomagati kadilcem, ki so že zasvojeni, da opustijo kajenje.

Reference

1. WHO Healthy cities project phase II 1993-1997. Briefings on multi action plans. Copenhagen: WHO, 1994.
2. WHO-CINDI. Tobacco. Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1994: 7-15.
3. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309: 937-9.
4. Masironi R., Rothwell K. Tendances et effets du tabagisme dans le mond. *Rapp. trimest. statist. mond.*; Smoking trends and effects worldwide. *Wld hlth statist. quart.* Geneva: WHO, 1988: 228-40.
5. Čakš T. Obvladovanje kajenja tobaka. *ISIS* 2000; 9 (4): 42-4.
6. U.S. Department of health, education and social security. Smoking and health. A report of surgeon general. US department of health, education, and welfare, Public health service, Office of the assistant secretary for health, Office on smoking and health. DHEW Publication No. (PHS) 79-50066, 1979.
7. Debeljak A, Triller N et al. Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 751-70.
8. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ* 1976; II: 1525-36.
9. IARC. Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1985; 38.
10. Austin H, Delzell E, Grufferman S et al. A case-control study of hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption. *Cancer Res* 1986; 46: 962-6.
11. Aronow WS, Dendinger J, Rokaw SN. Heart rate and carbon monoxide levels after smoking high, low and non-nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1971; 74: 687-702.
12. Doll R. Tobacco-related diseases. *Journal of smoking-related disorders* 1990; 1: 3-13.
13. World health organization Europe. Partnership to reduce tobacco dependence. Copenhagen: WHO, 2000.
14. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Imperial cancer research fund, Cancer studies unit. Oxford University Press, 1994.
15. Grobovšek-Opara S, Švab I, Šelb J. Koliko smrti zaradi kajenja v Sloveniji? *Zdrav Vestn* 1996; 65: 393-7.
16. R, Lopez DA, Boreham J, Thun M. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. (2nd edition: data updated 15 July 2003) Oxford; <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>.
17. WHO. Cancer. The world health report 1997. Report of Director-general. Geneva: WHO, 1997: 22-37.

18. WHO-CINDI. Lung cancer. Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1994: 155-9.
19. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic-Žakelj M. Rak v Sloveniji kaj nas čaka v naslednjem desetletju? *Onkologija* 1998; 2 (2): 34-6.
20. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: 10 years observations of British doctors. *BMJ* 1964; 1: 1399-1410, 1460-7.
21. Tobacco smoking. Lyon: International agency for research on cancer, IARC Monographs No. 38, 1986: 203-44.
22. Šorli J. Preprečevanje pljučnega raka. *Med Razgl* 1991; 30: Suppl 3: 111-4.
23. Royal college of physicians. Health or smoking follow-up. Report of the Royal college of physicians. London: Pitman Publishing, 1983.
24. Primic-Žakelj M. Etiologija in primarna preventiva raka. *Zdrav Var* 1993: 193-6.
25. Morrison BJ. Intervention other than smoking cessation to prevent lung cancer. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canadian task force on the periodic health examination, 1994: 780-5.
26. Pokorn D. Zdrava prehrana in dietni jedilniki. *Zdrav Var* 1997; 36: Suppl 8: 36-50.
27. WHO-CINDI. Oral cancer. Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1994: 135-45.
28. Tomatis L ed. Cancer: causes, occurrence and control. Lyon: International agency for research on cancer, IARC Scientific Publications, No. 100, 1990: 61-5.
29. Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in symptomless elderly smokers and ex-smokers. *BMJ* 1989; 298: 1071-2.
30. Debeljak A. Preventiva kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). *Med Razgl* 1991; 30: Suppl 3: 105-10.
31. Lassila R, Seybert HW, Haapanen A, Schweer H, Koskenvuo M, Laustiola KE. Vasoactive and atherogenic effects of cigarette smoking: A study of monozygotic twins discordant for smoking. *BMJ* 1988; 297: 955-7.
32. Craig WJ, Glen EP, Waddon EJ. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298: 784-8.
33. Herman B, Helmert U, Greiser E. Factors related to blood lipid levels the Bremen health survey of the German cardiovascular prevention study. *Public Health* 1988; 102: 565-75.
34. WHO-CINDI. Cardiovascular diseases. Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1994: 95-106.
35. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, MacFarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the regional heart study. *J Epidemiol Health* 1985; 39: 197-290.

36. Zorko T. Kajenje in razvoj ateroskleroze. *Med Razgl* 1998; Suppl 3: 19-26.
37. WHO. Circulatory diseases. The world health report 1997. Report of Director-general. Geneva: WHO, 1997: 39-45.
38. Poredoš P. Preprečevanje arterijske tromboze. *Med Razgl* 1991; 30: Suppl 3: 73-80.
39. Tengs TO, Osgood ND. The link between smoking and impotence: two decades of evidence. *Prev Med* 2001; 32: 447-52.
40. Mannino DM, Kleves RM, Flanders WD. Cigarette smoking: An independent risk factor for impotence?. *Am J Epid*, 1994; 140: 1003-8.
41. Johnston B, Holtam D, Wood S, Pichora D. Smoking may be hazardous to your (sex) life. *Urol Nursing* 1993; 13: 45-7.
42. Jeremy JY, Mikhailidis DP. Cigarette smoking and erectile dysfunction. *J Royal Soc Health* 1998; 118: 151-5.
43. Johnson RD, Horowitz M et al. Cigarette smoking and rate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. *BMJ* 1991; 302: 20-3.
44. Križman I. Primarno in sekundarno preprečevanje ulkusne bolezni. 33. Tavčarjevi dnevi: Preventiva v interni medicini. *Med Razgl* 1991; 30: Suppl 3: 174-5.
45. McCarthy DM. Smoking and ulcer time to quit. *N Engl J Med* 1984; 311: 726-8.
46. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR, Brooke OG. Cigarette smoking and birthweight: Type of cigarette smoked and possible threshold effect. *Int J Epid*, 1991; 20: 405-12.
47. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epid*, 2001; 154: 322-7.
48. Taylor JA, Sanderson M. A reexamination of the risk factor for the sudden infant death syndrom. *J Pediatrics*, 1995; 126: 887-91.
49. Drews CD, Murphy CC, Yearing-Allsopp M, Decoufle P. The relationship between idiopathic mental retardation and maternal smoking during pregnancy. *Pediatrics* 1996; 97: 547-53.
50. Olds DL, Henderson CR, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93: 221-7.
51. Husgafvel-Pursiainen K. Biomarkers in the assessment of exposure and the biological effects of environmental tobacco smoke. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 (Suppl 2): 21-9.
52. Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 (Suppl 2): 52-70.
53. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 (Suppl 2): 30-40.

54. Jousilahti P, Patja K, Salomaa V. Environmental tobacco smoke and the risk of cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 (Suppl 2): 41-51.
55. Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 (Suppl 2): 71-83.
56. Čakš T. Pasivno kajenje v bivalnem in delovnem okolju. *Zdrav Kult* 2001; 40 (37): 271-6.
57. Kickbusch I. Why an action plan for a tobacco-free Europe? In: Tapani P, Draper R et al eds. *Tobacco-free Europe. Action plan*. Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 1993: 2-10.

TELESNA DEJAVNOST IN RAK

Zlatko Fras

PRIMARNA PREVENTIVA RAKA S TELESNO DEJAVNOSTJO

Uvod

Telesna dejavnost lahko pri človeku učinkuje na številne telesne funkcije, ki lahko pomembno spremenijo ogroženost z rakom. Ti učinki so različni glede na vrsto, trajanje, pogostost in intenzivnost dejavnosti, vključujejo pa spremembe srčnožilne in pljučne zmogljivosti, črevesne motilitete, ravni in delovanja endogenih hormonov, energijskega ravnovesja, delovanja imunskega sistema, antioksidantne obrambe in popravljanja DNA. Ne glede na to, da so o vlogi energijskega ravnovesja v etiopatogenezi raka razpravljali že pred skoraj tristo leti, pa so strokovnjaki šele v zadnjem desetletju v več kot 200 populacijsko zasnovanih raziskavah začeli povezovati delovne, prostočasne in telesne dejavnosti v gospodinjstvu z ogroženostjo za nastanek raka. V zvezi s telesno dejavnostjo so najboljše raziskani rak debelega črevesa, dojke, endometrija, prostate, mod in pljuč (1, 2).

Kako zelo je za preprečevanja raka pomembna redna telesna dejavnost kot značilnost življenjskega sloga, potrjuje nedavni pregled, ki so ga opravili strokovnjaki Svetovne zdravstvene organizacije (3).

Biološki mehanizmi preprečevanja raka s telesno dejavnostjo

Biološki mehanizmi telesne dejavnosti, ki naj bi bili pomembni v etiologiji raka, so predmet intenzivnih raziskav. Proti nastanku raka na raznih organih so najpomembnejši tisti mehanizmi, ki so povezani z zdravim uravnavanjem telesne teže z uravnovešanjem kaloričnega vnosa in energijske porabe, z zmanjšanjem deleža maščevja v telesu, s pospeševanjem prehajanja hrane skozi črevo, s pospešenim krvnim obtokom, s spremembami ravni in delovanja endogenih spolnih in presnovnih hormonov in rastnih dejavnikov in morda tudi izboljšanjem imunskega delovanja.

Z izboljšanjem energijske presnove in zmanjšanjem koncentracij insulina in insulinu podobnih rastnih dejavnikov v obtoku lahko redna telesna dejavnost zmanjšuje nevarnost nastanka raka na debelem črevesu, dojki in

drugih organih: učinkovito pomaga preprečevati sladkorno bolezen tipa 2, ki jo povezujejo s zvečano grožnjo raka debelega črevesa, trebušne slinavke in morda tudi drugih organov (4-7).

Telesna dejavnost pomembno zniža ravni insulina, glukoze, trigliceridov, zveča pa vrednost holesterola HDL, kar vse je lahko v zvezi z zmanjšanjem nevarnosti za nastanek raka. Telesna dejavnost učinkovito znižuje raven insulina na tešče tako pri normoglikemičnih kot na insulin odpornih populacijskih skupinah. V raziskavah so imeli še največjo korist tisti posamezniki, ki so sočasno shujšali in zvečali svojo telesno dejavnost. Če skušamo biti še nekoliko bolj določni, se zdi, da lahko telesna dejavnost zmanjša tveganje za nastanek raka s svojim delovanjem na rastne dejavnike, ki so podobni insulinu, IGF (*insulin-like growth factors*) in na njihove vezalne beljakovine, IGFBP (*IGF binding protein*). Dejavniki nezdravega življenjskega sloga, vključno z uživanjem energijsko goste hrane in premalo ali nič telesne dejavnosti, lahko zvečajo vrednosti IGF-1. Koncentracije omenjenega ravnega dejavnika se znižajo zaradi večjega nastajanja IGFBP, ki ga spodbujajo prav telesna dejavnost, zmanjšani kalorični vnos in zmanjšanje telesne teže. Visoke ravni cirkulirajočega IGF-1 in majhne vrednosti IGFBP-3 so povezane z zvečano ogroženostjo z rakom debelega črevesa, dojke, prostate in pljuč. Ne glede na vse, kar že vemo o pomenu in vlogi ter povezanosti IGF-1 z dejavniki življenjskega sloga, zvečano proliferacijo celic, zaviranjem apoptoze in zvečano nevarnostjo za nastanek raka, so za dokončno razlago in stališče potrebne dodatne raziskave (8).

Redna telesna dejavnost zmanjšuje debelost, ki jo povezujejo z rakom debelega črevesa, rakom dojke v postmenopavznem obdobju in rakom endometrija (9). Možno je, da telesna dejavnost preprečuje nastanek raka z zmanjševanjem mase trebušnega maščevja, ki je še posebej presnovno aktivno in vpleteno v karcinogenezo (1). Masa maščevja je lahko del hipotetične hormonske vzročne poti med telesno dejavnostjo in rakom (10).

V zvezi z rakom debelega črevesa velja poudariti, da telesna dejavnost pospešuje prehod hrane skozi črevo in s tem skrajšuje izpostavljenost črevesne stene mutagenom, v zvezi z rakom dojke pa zmanjšuje izpostavljenost njenega tkiva cirkulirajočemu estrogenu (1).

Telesna dejavnost prek serije presnovnih dogodkov znižuje tudi koncentracije biološko razpoložljivih endogenih spolnih hormonov, kar

lahko zmanjšuje nevarnost za nastanek nekaterih, s hormoni povezanih vrst raka (dojke, prostate, endometrija). Na nastanek in napredovanje raka dojke in endometrija vplivajo dogodki menstruacijskega in reproduktivnega življenjskega obdobja. Dejavniki tveganja za raka dojke so zvečana življenjska izpostavljenost endogenim estrogenom zaradi zgodnje menarhe, kasne menopavze, višje starosti ob prvem porodu, odsotnosti dojenja in večjega števila ovulacijskih ciklov (11). Pri dekletih, ki se intenzivno ukvarjajo s športom, je več primarne in sekundarne amenoreje, imajo kasnejšo menarho in neredne menstruacijske cikle. V več raziskavah se je izkazalo, da so zvišane ravni cirkulirajočih estrogenov pri postmenopavznih ženskah povezane z večjo nevarnostjo za nastanek raka dojke. Telesna dejavnost lahko pri postmenopavznih ženskah zmanjša periferno konverzijo adrenalnih androgenov v estrogene. Ogroženost s karcinomom dojke je povezana tudi zvečano kostno gostoto, ki je označevalec življenjsko zvečane izpostavljenosti estrogenom. Ni pa še znano, kakšna je potrebna raven in katero je optimalno življenjsko obdobje, v katerem bi telesna dejavnost lahko zmanjšala vpliv endogenih spolnih hormonov. Ravni endogenih hormonov lahko napovedujejo tudi raka prostate. Poročajo, da je ogroženost z rakom prostate močno linearno povezana s koncentracijo plazemskega testosterona (1, 12). Telesna dejavnost zvišuje tudi koncentracijo globulina v krvnem obtoku, ki veže spolne hormone pri obeh spolih. Omenjena beljakovina se kompetitivno veže na estrogene in androgene, s čimer znižuje koncentracije hormonov.

Dolgotrajna vzdržljivostna (aerobna) telesna dejavnost krepi imunsko delovanje organizma, večja število in aktivnost makrofagov, naravnih celic ubijalk, z limfokini aktiviranih celic ubijalk in njihovih uravnalnih citokinov ter hitrost z mitogeni spodbujene proliferacije limfocitov (13). Ni pa še jasno, kako telesna dejavnost spreminja nevarnost za nastanek raka, ki prizadene imunski sistem, kar pomeni najmanj to, da ta mehanizem ostaja na ravni ugibanj in ga bo treba še dodatno raziskati.

Telesno dejavnost povezujejo z rakom tudi prek drugih povezovalnih dejavnikov, ki so lahko zgolj slučajno sočasni ali pa so zares del vzročne povezanosti. Sem sodijo uživanje raznih vrst hrane in alkohola, navade glede kajenja, uporaba zdravil, družinska anamneza raka, predklinične bolezni in preventivna zdravstvena oskrba. V proces karcinogeneze sta lahko vpletena tudi genetska predispozicija za telesno dejavno življenje in genetska občutljivost. Genetski dejavniki vplivajo na zgradbo, zmogljivost in

funkcioniranje telesa in lahko prav tako sami po sebi oblikujejo posameznikovo ogroženost za različne vrste raka (14).

Ob zaključku pregleda možnih bioloških mehanizmov preprečevanja raka z redno telesno dejavnostjo je treba poudariti, da se pravo pridobivanje in kopičenje znanstvenih dokazov šele začinja. Potrebni bo še veliko raziskav, da bo mogoče določneje opredeliti, kateri od predlaganih mehanizmov je vpleten v etiopatogenezo vsakega od proučevanih rakov. Zavedati se je treba, da so številni od predlaganih mehanizmov med seboj povezani, tako da bo treba najti bolj celosten pristop k modeliranju številnih sočasno vpletenih vzročnih poti. Raziskave bo treba zastaviti tako, da bo mogoče sočasno spremljati več vmesnih in dolgoročnih označevalcev.

Povezanost redne telesne dejavnosti in preprečevanja raka različnih lokacij

Rak debelega črevesa je najboljše proučena vrsta oziroma lokacija raka v zvezi s telesno dejavnostjo. Na osnovi metaanalize in sistematičnih pregledov dosedanjih raziskav se je izkazalo, da gre za obratno sorazmerno povezanost med »odmerkom« telesne dejavnosti in karcinomom debelega črevesa (1, 2, 15-18). Redno telesno dejavni ljudje so v povprečju za okoli 50 % manj ogroženi z nastankom raka debelega črevesa kot neaktivni, zasedeni ljudje. Med verjetnimi mehanizmi zaščite so delovanje telesnega napora na raven insulina, prostaglandinov in žolčnih kislin, kar vse vpliva na rast in proliferacijo črevesnih celic. Telesna dejavnost pospešuje prehajanje hrane skozi črevo, s čimer se med drugim skrajša stik med fekalnimi karcinogeni in sluznico debelega črevesa; s tem je mogoče razložiti na videz nerazumljivi fenomen obratne sorazmernosti telesne dejavnosti in ogroženosti s karcinomom debelega črevesa, medtem ko takšne povezanosti s karcinomom danke ni.

Rak dojke in endometrija. V nastanek karcinoma dojke in endometrija so močno vpleteni endogeni spolni hormoni. Telesna dejavnost lahko modulira njihovo nastajanje, presnovo in izločanje, tako da je možna biološka povezanost telesne dejavnosti z rakom na teh lokacijah. Telesna dejavnost lahko zmanjšuje nevarnost za nastanek teh vrst raka tudi prek delovanja v smeri normalizacije telesne teže in sestave. Na osnovi dokazov iz populacijskih raziskav, ki so sicer v splošnem šibkejši kot pri raku debelega črevesa, lahko sklepamo, da redna telesna dejavnost na delovnem mestu, v prostem času in v gospodinjstvu zmanjša tveganje za nastanek karcinoma

dojke za do 30 %, poročali pa so celo o povezanosti po načelu odmerke-odziv (19-21).

Rak prostate in mod. Velja omeniti predvsem povezanost nižjih ravni testosterona v krvnem obtoku športnikov in ogroženostjo s to vrsto raka; vemo namreč, da testosteron vpliva na njegov nastanek (1). Čeprav v večini (približno v 2/3) raziskav dokazujejo obratno sorazmerno povezanost med telesno dejavnostjo in rakom prostate, pa so bila objavljena tudi poročila (okoli 1/6 raziskav) o negativnem ali ničelnem delovanju (1/4 raziskav) (1, 12). To nestalnost rezultatov je mogoče pripisati tudi metodološkim pomanjkljivostim oziroma jih pripisati rabi različnih metod ugotavljanja latentne bolezni. V proučevanju te povezave bo treba v prihodnje usmeriti pozornost v upoštevanje in merjenje vseh različnih vrst telesne dejavnosti, v veliko pomoč pa bo tudi boljše razumevanje bioloških mehanizmov nastanka in izražanja te vrste raka. Podobno neenotni so rezultati raziskav vpliva redne telesne dejavnosti na nastanek raka mod (22, 23).

Rak pljuč. Kljub temu da telesna dejavnost izboljša tako pljučno ventilacijo kot perfuzijo, kar oboje zmanjša koncentracijo karcinogenih snovi v dihalnih poteh in trajanje interakcije snov-dihalna pot, pa je povezanost telesne aktivnosti in pljučnega raka doslej pobudila relativno malo pozornosti. Izsledki večine, ne pa vseh raziskav nakazujejo negativno povezanost (1, 15). Se je pa prav v raziskavah »najboljšega« tipa - v prospektivnih, kohortnih raziskavah, v katerih so povezovali ponavljajoče se ocene telesne dejavnosti in nastanek pljučnega raka - pri moških izkazala obratno sorazmerna, od odmerka telesne dejavnosti odvisna povezanost (24, 25).

DVOMI

Metodološka nekonsistentnost

V raziskavah povezav telesne dejavnosti in raka so doslej uporabljali zelo različne metode. Upoštevana je bila telesna dejavnost na delovnem mestu, v gospodinjstvu in prostem času; vrednotili so jo retro- ali prospektivno, na podlagi seznamov aktivnosti ali pa podrobnih osebnih zapisov. Vir raziskovalnih podatkov so bile bodisi obstoječe podatkovne zbirke ali pa vprašalniki, ki so jih izpolnjevali ljudje sami ali z zdravniki. Jasno je torej, da je že opredelitev, ali je posameznik telesno dejaven ali ne, precej neenotna in nedosledna. Vedeti je treba tudi, da večina raziskav nima nikakršnih standardov za ocenjevanje atributov telesne dejavnosti in njihove

povezanosti z izidi rakavih obolenj. Dobršen del heterogenosti rezultatov je tako mogoče pripisati prav znatnim razlikam merjenja izpostavljenosti in modeliranja povezanosti.

Merjenje telesne dejavnosti

Poglavitno bi bilo najprej razmejiti vrste dejavnosti (na delovnem mestu/zaposlitvena, prostočasna/rekreativna) in opredeliti njihovo pogostost, trajanje in intenzivnost. Ti parametri v raziskavah niso bili merjeni konsistentno. Da bi lahko bolje razumeli etiološko vlogo telesne dejavnosti pri raku in omogočili ustrezen, razumljiv in logičen prevod znanstvenih dokazov v strokovna priporočila, pa so potrebni prav podatki o povezanosti obsega zmanjšanja ogroženosti z naštetimi specifičnimi parametri telesne dejavnosti.

Življenjsko obdobje

Pomembno je odgovoriti na vprašanje, kako je z ogroženostjo z rakom povezana telesna dejavnost v različnih življenjskih obdobjih. Ni namreč znano, ali je pomembno, da je človek telesno dejaven v zgodnjem, srednjem ali kasnejšem življenjskem obdobju. Tudi ni jasno, ali je učinkovita le večja telesna dejavnost skozi celo življenje ali pa zadošča zgolj redna telesna dejavnost v nekaterih življenjskih obdobjih.

Zaščitno delovanje telesne dejavnosti zgolj zavajajoča interpretacija?

Ob dejstvu, da ni randomiziranih nadzorovanih raziskav pomena telesne dejavnosti za zaščito pred rakom, je treba kot alternativno razlago dosedanjih rezultatov upoštevati tudi možnost zavajajoče interpretacije. Telesna dejavnost je lahko, na primer, zgolj označevalec »bolj zdravega« življenjskega sloga. Posamezniki, ki so redno telesno dejavni, se lahko od svojih neaktivnih, zasedenih vrstnikov razlikujejo tudi po nekaterih drugih značilnostih, kot na primer genetski predispoziciji, prehranskih navadah, vzdrževanju primerne telesne teže, kajenju, pitju alkoholnih pijač in/ali psihosocialnem dobrem počutju. Kot smo že omenili, bo treba tudi s tega vidika začeti uporabljati nekoliko celovitejše raziskovalne metode. Kljub temu da mnogi raziskovalci poročajo o obratni povezanosti telesne dejavnosti in raka, ki je dovolj neobčutljiva na statistično prirejanje zaradi možnosti vpliva potencialno zavajajočih dejavnikov, pa je le treba poudariti, da je bila genetska predispozicija zaenkrat relativno malo raziskovana in da so bili tudi vedenjski vzorci v zvezi s prehranjevanjem ovrednoteni premalo

podrobno. Že telesna dejavnost sama je bila v raziskavah običajno vrednotena/merjena na relativno grob način, tako da je možno, da so bili zato preiskovanci nenamerno neprimerno razvrščeni.

PRIPOROČILA GLEDE TELESNE DEJAVNOSTI ZA PREPREČEVANJE RAKA

Omenili smo že, da še ni odgovorov na vprašanja, kako intenzivna, pogosta in kako dolga telesna dejavnost je optimalna za preprečevanje raka. Kljub številnim dilemam se glede na dostopne znanstvene dokaze zdi, da je preprosto najpomembnejše, da človek ni »zasedén«. Z dejavnostjo, ki dnevno traja 45 minut ali več, ki je zmerna do intenzivna v jakosti in je na »urniku« petkrat ali večkrat tedensko, je mogoče zadovoljivo zmanjšati nevarnost za nastanek raka dojke in debelega črevesa, verjetno pa tudi nekaterih drugih vrst raka, na primer ledvic, endometrija in požiralnika (26-29). Zmerna do intenzivna telesna dejavnost je potrebna za učinkovitejšo presnovo vskladiščenih maščob in za spreminjanje fizioloških funkcij, ki vplivajo na delovanje insulina, estrogena, androgena, prostaglandinov in imunske funkcije (30-32).

Konkretno svetovanje telesne dejavnosti

Ljudem, ki so bolj ali manj neaktivni, sedeči ali pa šele postajajo redno telesno dejavni, svetujemo, naj telesno dejavnost, ki naj bo zmerno intenzivna, postopno podaljšujejo do 30 minut dnevno. Da bi zmanjšali grožnjo kostno-mišičnih poškodb, naj se vsaka epizoda telesne dejavnosti začne z ogrevanjem in raztegovanjem. Kdor tovrstno redno telesno dejavnost vzdržuje ali vgradi v svojo vsakodnevno rutino, si zagotovi znatne koristi za zdravje srca in žilja in olajša vzdrževanje primerne, zdrave telesne teže. Zavedati se je treba, da je dati nasvet za tako življenje preprosto, upoštevati v praksi pa ga še zdaleč ni tako lahko. Prehod na telesno aktivnejši življenjski slog zahteva pomembne odločitve in korenite spremembe vedenjskega vzorca. Tistim, ki so že redno zmerno aktivni, predvsem svetujemo, naj telesno dejavnost podaljšajo na 45 minut dnevno, večino dni v tednu. V tabeli 1 prikazujemo nekatere telesne dejavnosti in njihovo povprečno intenzivnost, v tabeli 2 pa nekatere praktične nasvete za zmanjševanje »sedečega« vedenja.

Kot zmerne opredelimo tiste dejavnosti, za katere je potreben enak napor kot pri hitri hoji. Intenzivna dejavnost v splošnem vključuje velike mišične skupine in povzroči zvišanje srčne frekvence, zvišanje frekvence in globine

dihanja, znojenje. Možne so v raznih okoljih: v delovnem, rekreativnem ali doma, na vrtu, v gospodinjstvu, s prijatelji ali z družino (15, 33). Ni še jasno, ali je zaščitna vloga telesne dejavnosti večja ali celo le zagotovljena, če je dnevna »količina« opravljena »v enem kosu«, ali pa se seštevajo učinki vseh dnevnih epizod. Razumno se zdi svetovati, da je mogoče skupno količino aktivnosti opraviti v nekaj ločenih epizodah, ki trajajo vsaka po 20 do 30 minut.

Večina otrok, odraščajočih in mlajših odraslih se lahko vključi v programe redne zmerne telesne dejavnosti brez poprejšnjega posveta z zdravnikom. Moški, starejši od 40 let, in ženske, starejše od 50 let, pa tudi bolniki z različnimi kroničnimi boleznimi oziroma prepoznano veliko ogroženostjo s pomembnimi oblikami srčno-žilnih bolezni pa naj se pred vključitvijo v program intenzivne telesne vadbe posvetujejo z osebnim oziroma lečečim zdravnikom.

Ker vemo, da je raven telesne dejavnosti v otroštvu in času odraščanja eden najboljših napovednikov telesne dejavnosti v odraslem obdobju, pa tudi, da je telesna dejavnost ključnega pomena za vzdrževanje zdrave telesne teže, je treba tudi otroke in še posebej mladostnike neprestano spodbujati, da so zmerno do intenzivno telesno dejavni vsaj 60 minut dnevno, pet ali več dni v tednu.

Tabela 1. Primeri telesne dejavnosti glede na okolje in intenzivnost.

	<i>Zmerno intenzivne dejavnosti</i>	<i>Zelo intenzivne dejavnosti</i>
Telesna dejavnost v prostem času	hoja, ples, kolesarjenje, drsanje, rolanje, jahanje, veslanje, joga	tek, hitro kolesarjenje, rezistenčne vaje / dvigovanje uteži, aerobni ples, skoki s kolebnico, plavanje
Športne aktivnosti	odbojak, golf, baseball, badminton, tenis-dvojice, alpsko smučanje	nogomet, hokej na travi / ledu, tenis-posamezno, košarka, tek na smučeh
Aktivnosti v gospodarstvu	vrtnarjenje	kopanje, lopatanje zemlje
Telesna aktivnost na delovnem mestu	hoja in dvigovanje bremen kot zaposlitev	težko fizično / ročno delo (drvar, gradbeni delavec, gasilec)

Tabela 2. Nekaj nasvetov za zmanjšanje sedečega življenjskega sloga (povzeto po (26)).

1.	Uporabljalaj stopnice namesto dvigala
2.	Če je le mogoče, uporabljalaj za transport hojo ali kolesarjenje
3.	V času kosila telovadi, s sodelavci, družino ali prijatelji
4.	Med delom si vzemi 10-minutni odmor za pretegovanje ali kratek hiter sprehod
5.	Pojdi peš do sodelavca, namesto da mu pošlješ e-pismo
6.	Odpravi se plesat s partnerjem ali prijatelji
7.	Načrtuj aktivne počitnice namesto izletov z avtomobilom
8.	Vsakodnevno nosi pedometer (števec korakov) in spremljaj dnevno večanje števila korakov
9.	Včlani se v športno društvo/klub
10.	Med gledanjem televizije uporabljalaj sobno kolo
11.	Telesno dejavnost načrtuj tako, da boš stopenjsko večal število aktivnih dni in količino minut aktivnosti na dan

VLOGA TELESNE DEJAVNOSTI V ZDRAVLJENJU IN REHABILITACIJI BOLNIKOV Z RAKOM

Telesna dejavnost je nedvomno pomembna v primarni preventivi nekaterih vrst raka, vse bolj pa se večja zanimanje zanjo tudi v zdravljenju in rehabilitaciji bolnikov z rakom. Z izboljšanjem gibljivosti, zmanjševanjem utrujenosti in krepitevijo delovanja imunskega sistema namreč lahko zmanjša verjetnost ponovitve in izboljša preživetje (34, 35).

Kakorkoli že, vrednost in znanstvena teža tovrstnih raziskav sta osiromašeni zaradi relativno majhnih vzorcev, kratkotrajnega spremljanja, možnih napak pri izbiri preiskovancev in različnosti stadijev raziskovanega raka ob vključitvi v raziskave. Zaključimo lahko, da bo kljub obetajočim začetkom treba na celovitejše in jasnejše zaključke počakati do rezultatov obsežnejših in bolj načrtovanih raziskav.

PRAKTIČNA UPORABNOST RAZISKOVALNIH IZSLEDKOV NA PODROČJU POVEZANOSTI TELESNE DEJAVNOSTI IN RAKA

Kako naj si torej klinik razlaga predstavljene podatke o povezanosti redne telesne dejavnosti in raznih rakov? Znanstvenoraziskovalni izsledki v splošnem podpirajo domnevo, da telesna dejavnost ščiti proti raku debelega črevesa, verjetno tudi dojke, povezanosti z rakom danke pa ni. Pomembno je poudariti, da po drugi strani ne razpolagamo s podatki, da bi telesna dejavnost večala tveganje za nastanek katerekoli vrste raka. V zvezi s povezanostjo telesne dejavnosti in raka endometrija, prostate, mod, pljuč in malignomov hematopoetskega sistema potrebujemo rezultate dodatnih raziskav. Ni nam jasna tudi optimalna permutacija vrste, intenzitete, trajanja in pogostnosti telesne dejavnosti in njene povezanosti z rakom v različnih življenjskih obdobjih. Dokler ne bo prepričljivih dokazov te vrste, pa velja priporočilo, naj zdravniki v času, ko se prevalenca redno telesno dejavnih oseb zmanjšuje, priporočajo redno zmerno aerobno telesno dejavnost, kot je na primer hitra hoja ali kolesarjenje. Zelo verjetno je namreč, da redna telesna dejavnost poleg zmanjševanja ogroženosti za nastanek, napredovanje in nastajanje zapletov koronarne bolezni in izražanja sladkorne bolezni tipa 2 ščiti tudi pred nekaterimi vrstami raka.

Reference

1. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 487-509.
2. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132 (11 Suppl): 3456S-64S.
3. International agency for research on cancer, WHO. Physical activity, body weight and cancer. IARC cancer prevention series. Lyon: IARC, 2001.
4. Wideroff L, Gridley G, Mellenkjaer L et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1360-5.
5. Lindblad P, Chow WH, Chan J et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42: 107-12.
6. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW Jr. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United states adults. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 403-10.
7. Will JC, Galuska DA, Vinicor F et al. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147: 816-25.

8. Yu H, Rohan T. Role of insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472-89.
9. Carroll KK. Obesity as a risk factor for certain types of cancer. *Lipids* 1998; 33: 1055-9.
10. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith L. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Investig* 1983; 72: 1150-62.
11. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Ann Rev Public Health* 1996; 17: 47-67.
12. Friedenreich CM, Thune I. A review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control* 2001; 12 (5): 461-75.
13. Shephard RJ, Rhind S, Shek PN. The impact of exercise on the immune system: NK cells, interleukins 1 and 2, and related responses. *Exercise Sport Sci Rev* 1995; 23: 215-41.
14. Shephard RJ, Shek PN. Associations between physical activity and susceptibility to cancer. Possible mechanisms. *Sports Med* 1998; 26: 293-315.
15. Shephard RJ, Fitcher R. Physical activity and cancer: how may protection be maximized? *Crit Rev Oncogen* 1997; 8: 219-72.
16. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 649-67.
17. Slattery ML, Potter J, Caan B et al. Energy balance and colon cancer beyond physical activity. *Cancer Res* 1997; 57: 75-80.
18. Batty D, Thune I. Does physical activity prevent cancer? Evidence suggests protection against colon cancer and probably breast cancer. *BMJ* 2000; 321: 1424-5.
19. Friedenreich CM, Thune I, Brinton LA, Albanes D. Epidemiologic issues related to the association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998; 83: 600-10.
20. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1269-75.
21. Hill HA, Austin H. Nutrition and endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 19-32.2Srivastava A, Kreiger N. Relation of physical activity to risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 78-87.
22. Srivastava A, Kreiger N. Relation of physical activity to risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 78-87.
23. United Kingdom testicular cancer study group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ* 1994; 308: 1393-8.2
24. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 620-5.

25. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer* 1997; 70: 57-62.
26. Wolk A, Lindblad P, Adami H-O. Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 5-18.
27. Martinez ME, Giovannucci E, Speigelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 948-55.
28. Slattery ML, Potter B, Caan et al. Energy balance and colon cancer beyond physical activity. *Cancer Res* 1997; 57: 75-80.
29. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post menopausal women. *Br J Cancer* 1999; 80: 1852-8.
30. Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 9 (2): 128-35.
31. Freidenreich CM, Rohan TE. Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J of Cancer Prev* 1995; 4: 145-51.
32. Freidenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 287-301.
33. Davey Smith G, Shipley MJ, Batty GD, et al. Physical activity and cause-specific mortality in the Whitehall study. *Public Health* 2000; 114: 308-15.
34. Courneya KS, Mackey JR, Jones LW. Coping with cancer. *The Physician and Sports Medicine* 2000; 28: 49-73.
35. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2273-7.

SEZNAM PREDAVATELJEV:

prof. dr. Lojze ŠMID, dr. med.
KLINIČNI CENTER, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo,
Zaloška 2, Ljubljana

prim. Boris JANČAR, dr. med.
ONKOLOŠKI INŠTITUT, Zaloška 2, Ljubljana

prof. dr. Stane REPŠE, dr. med.
KLINIČNI CENTER, Kirurška gastroenterološka klinika,
Zaloška 2, Ljubljana

prof. dr. Borut ŠTABUC, dr. med.
KLINIČNI CENTER, Gastroenterološka interna klinika,
Japljeva 2, Ljubljana

mag. Janja OCVIRK, dr. med.
ONKOLOŠKI INŠTITUT, Zaloška 2, Ljubljana

mag. Manja STRŽINAR, univ. dipl. ing.
MERACATOR d.d., Dunajska 107, Ljubljana

dr. Zdenka ČEBAŠEK-TRAVNIK, dr. med.
PSIHIATRIČNA KLINIKA, Klinični oddelek za mentalno zdravje,
Zaloška 29, Ljubljana

mag. Tomaž ČAKŠ, dr. med.
MEDICINSKA FAKULTETA, Inštitut za higieno, Zaloška 4, Ljubljana

mag. Zlatko FRAS, dr. med.
KLINIČNI CENTER, Klinika za žilne bolezni, Zaloška 2, Ljubljana

GENERALNA POKROVITELJA:

Farmaceutvska tovarna LEK d.d.
FUNDACIJA dr. J. CHOLEWA

SPONZORJI:

ASTRA ZENECA
HOFFMANN LA ROCHE Ltd.
NOVARTIS

**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 bolnica Brežice, Černelčeva 15

DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU CELJE
3000 CELJE, Ipavčeva 18

OBALNO DRUŠTVO ZA BOJ PROTI RAKU KOPER
6000 KOPER, Vergerijev trg 3

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
NOVA GORICA**
5000 NOVA GORICA, Kostanjeviška 16a

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



raku se lahko izognete

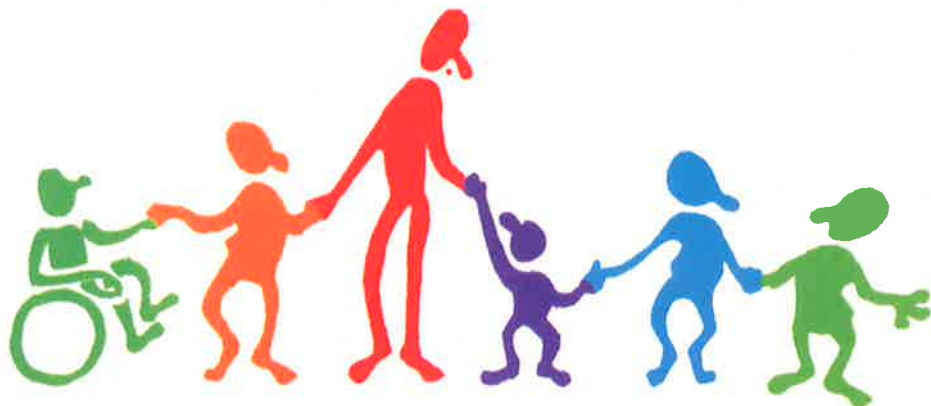
1. Ne kadite
2. Omejite pitje alkoholnih pijač
3. Upoštevajte načela zdrave prehrane
4. Povečajte telesno dejavnost in pazite na telesno težo
5. Izogibajte se čezmernemu sončenju
6. Spoštujte predpise o varnosti pri delu

zgodnje odkritje poveča uspešnost zdravljenja

7. Bodite pozorni na vsako spremembo na svojem telesu
8. Pazite na neobičajne spremembe svojega počutja
9. Ženske, hodite redno na ginekološke preglede
10. Ženske, redno si pregledujte dojke

PRAVICE IN DOLŽNOSTI BOLNIKOV Z RAKOM

Pravica do zdravljenja
Pravica do obveščенosti
Pravica do soodločanja
Pravica do zaupnosti in zasebnosti
Pravica do socialne pomoči
Dolžnosti bolnikov
Možnosti pritožb
in način uveljavljanja pravic



AstraZeneca 

Vaš partner pri zdravljenju
raka dojke in prostate

Arimidex
anastrozol

Nolvadex
tamoksifen

Zoladex[®] 3.6mg
goserelin

Casodex
bicalutamid

Zoladex[®] LA 10.8mg
goserelin

AstraZeneca 
ONKOLOGIJA

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Einspielerjeva 6, Ljubljana
www.astrazeneca.com

Lekova potovalna lekarna ...

... proti nevšečnostim, ki vas
lahko doletijo na dopustu



Lekadol®

tablete proti
bolečinam in vročini

Flonidan® S

tablete pri alergijskih
bolezni

Ranital® 75

tablete proti zgagi in
bolečinam v želodcu

Linex®

kapsule proti driski
in napenjanju



Razdražljivi?
Pod pritiskom?

Stres?
Trema?

Ostanite zbrani!

Posledice vsakodnevne preobremenjenosti na delovnem mestu in doma so **nemir, razdražljivost in napetost**. Zato nam v kritičnih trenutkih pogosto primanjkuje zbranosti. Neredko nam srce bije močnejše, potimo se, lahko pa se nam celo tresejo roke.

Persen®:

- zmanjšuje nemir in razdražljivost
- blaži napetost
- omogoča večjo zbranost

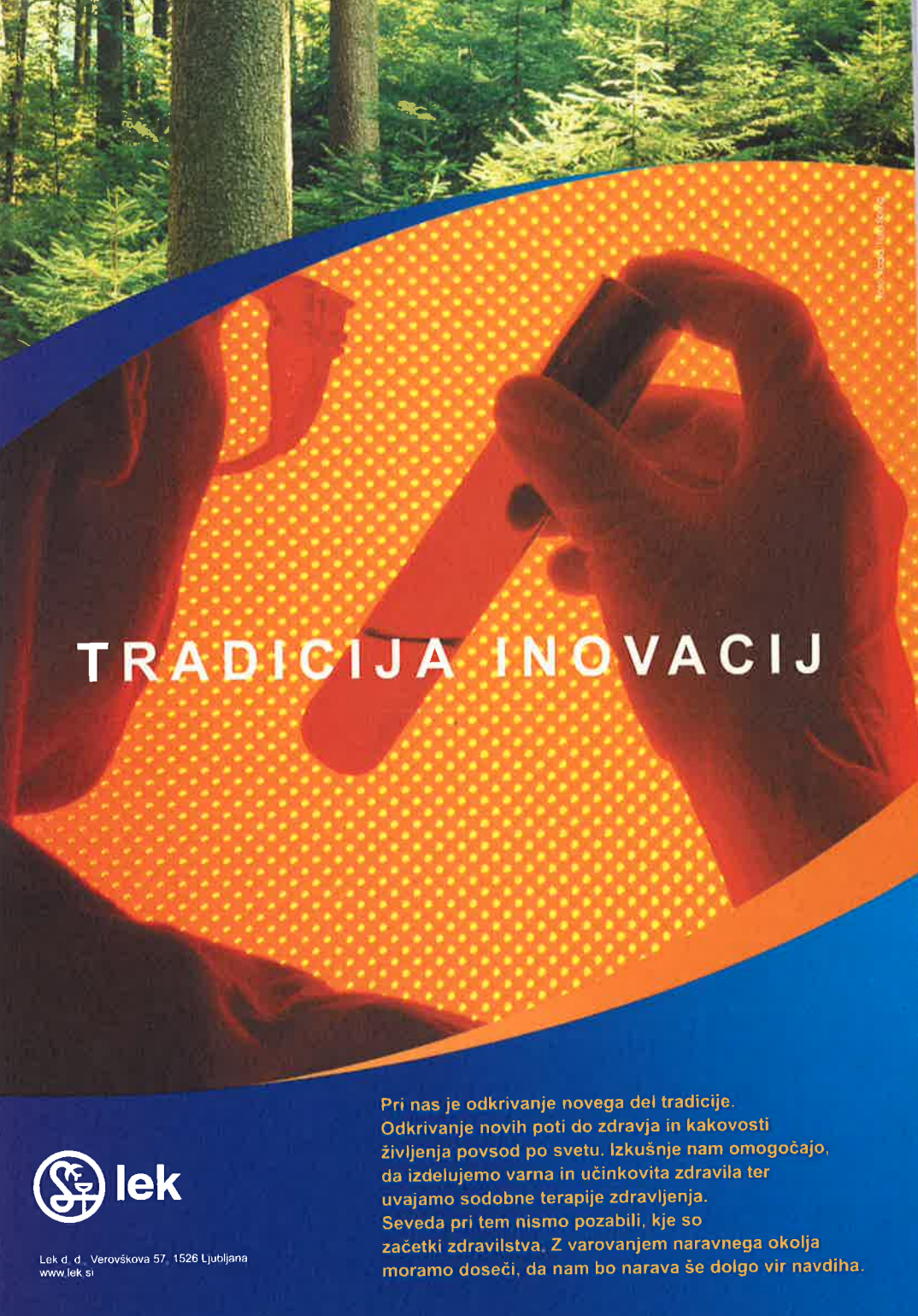
Persen® je popolnoma naraven. Ne povzroča zasvojenosti ali navajenosti. Učinkuje kmalu po zaužitju in je primeren za občasno ali vsakodnevno uporabo.



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

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

PERSEN®
pomirja



TRADICIJA INOVACIJ



Lek d. d. Verovškova 57, 1526 Ljubljana
www.lek.si

Pri nas je odkrivanje novega del tradicije. Odkrivanje novih poti do zdravja in kakovosti življenja povsod po svetu. Izkušnje nam omogočajo, da izdelujemo varna in učinkovita zdravila ter uvajamo sodobne terapije zdravljenja. Seveda pri tem nismo pozabili, kje so začetki zdravilstva. Z varovanjem naravnega okolja moramo doseči, da nam bo narava še dolgo vir navdiha.



Lek d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana
www.lek.si