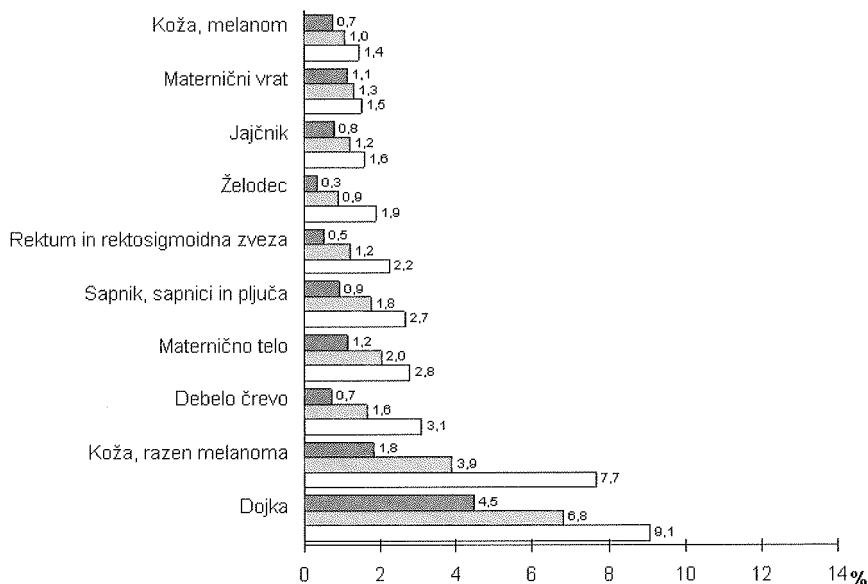


# RAK PRI ŽENSKAH

Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj

## UVOD

Rak lahko prizadene tako spolu lastne kot obema spoloma skupne organe, nekatere pogosteje, druge redkeje. Pri nekaterih rakih so razlike med spoloma velike, pri drugih manjše. Podatke o raku v naši državi že petdeset let zbira in analizira Register raka za Slovenijo (Register) na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. V obdobju 2001–2005 je za rakom povprečno letno zbolelo 4984 žensk in 5243 moških (1). Po podatkih Registra bo med rojenimi leta 2005 za rakom do svojega 75. leta zbolel eden od dveh moških in več kot ena od treh žensk. Slika 1 prikazuje tveganje Slovenk, da bodo zbolele za enim od desetih najpogostejših oblik raka do svojega 65., do svojega 75. leta ali kadar koli v življenju.



Slika 1. Kumulativno tveganje desetih najpogostejših rakov do starosti 65 let (svetlo sivo), 75 let (temno sivo) in do smrti (črno) pri ženskah, Slovenija 2001–2005.

Od vseh primerov raka pri ženskah je približno 15 % samo ženskih, ginekoloških rakov. Od tistih, za katerimi zbolejata oba spola, pa so pri ženskah

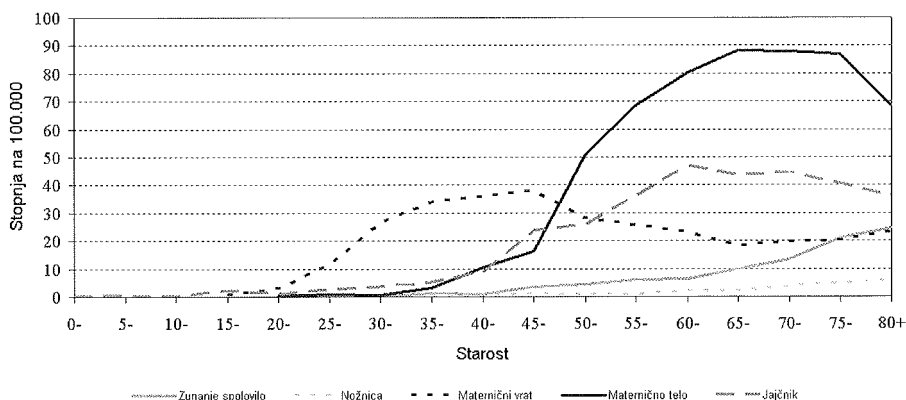
najpogostejši rak dojke, ki med ženskimi raki obsega več kot petino vseh primerov, nemelanomski kožni rak, maligni melanom, rak žolčnika in rak ščitnice.

Prispevek prikazuje osnovne epidemiološke kazalnike in kratko navaja nevarnostne dejavnike za našete rakave bolezni.

Druge vrste raka so pri ženskah manj pogoste kot pri moških in jih v prispevku ne obravnavamo. Z javnozdravstvenega vidika sta pri ženskah pomembna vsaj še rak debelega črevesa in danke ter rak pljuč, saj skupaj obsegata nekaj več kot 15 % vseh primerov raka pri ženskah. Njuna incidenca pri ženskah strmo raste, zato bomo morali biti prav nanju v prihodnje še posebej pozorni.

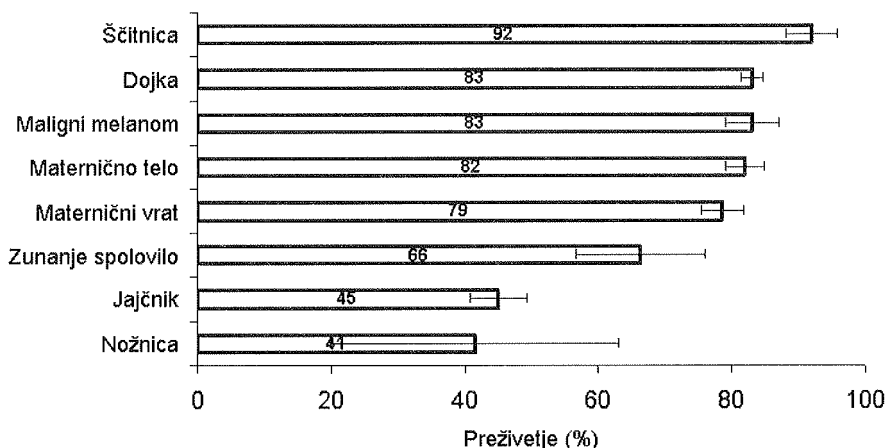
## GINEKOLOŠKI RAKI

Med ginekološke rake uvrščamo rake ženskih spolnih organov – zunanega spolovila, nožnice, materničnega vratu, materničnega telesa, posteljice in jajčnikov z adneksi. Ocenjeno je, da obsegajo skoraj petino primerov vseh ženskih rakov. Letno na svetu za ginekološkimi raki zbolijo skoraj milijon žensk, pol milijona pa jih umre. Mlajše ženske najbolj ogroža rak materničnega vratu, nekoliko pa tudi dedne oblike rakov dojke, jajčnikov in materničnega telesa. Drugi ginekološki raki so pred 50. letom starosti redki (slika 2).



Slika 2. Povprečne letne starostno specifične incidenčne stopnje ginekoloških rakov, Slovenija 2001–2005.

**Rak materničnega vratu** je na svetovni ravni drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zelo pogost je v manj razvitih področjih Južne Amerike in Afrike. Incidenčna stopnja v najbolj ogroženih predelih presega 80 primerov na 100.000 prebivalk na leto, v razvitem svetu, kjer imajo na voljo učinkovite presejalne programe, pa je precej manjša – povprečno 15/100.000 prebivalk (2). V Sloveniji je bila največja leta 1997, ko je zbolelo 241 žensk (23,6/100.000). Tudi pri nas se je uvedba organiziranega presejalnega programa izkazala kot učinkovit ukrep za zmanjšanje incidence raka materničnega vratu. Leta 2006 je za njim v Sloveniji zbolelo 161 žensk (15,7/100.000), registrirali pa smo še 1048 primerov raka materničnega vratu *in situ* (CIN 3). Od leta 2003, ko je bil organizirani presejalni program uveden na državni ravni, se je incidenca invazivnega raka tako zmanjšala za 23 %, incidenca raka *in situ* pa zvečala za 20 %. Po pogostosti zavzema invazivni rak materničnega vratu z okoli 4 % sedmo mesto med vsem raki. Poleg tega je najpogostejši rak med ženskami, starimi od 20 do 34 let. Najbolj so ogrožene ženske okrog 45. leta (slika 2). Leta 2005 je za rakom materničnega vratu umrlo 39 žensk. Relativno petletno preživetje je bilo 79-odstotno (slika 3).



Slika 3. Relativno petletno preživetje bolnic z izbranimi vrstami raka (95-odstotni interval zaupanja), Slovenija 2001–2005.

Pri nastanku raka materničnega vratu ima pomembno vlogo okužba z nekaterimi (onkogenimi) vrstami humanega papilomskega virusa (HPV), ki se širi s spolnimi odnosi. Pogosteje zboleevajo ženske, ki začno spolno živeti mlade in pogosto menjajo spolne partnerje, saj to veča možnost okužbe. Čeprav je s temi virusi okuženih veliko žensk, vse ne zbolijo za rakom. Zakaj je tako, zaenkrat še ni znano. Preventivno veliko obeta cepljenje proti HPV,

ker pa ne varuje pred vsemi sevi, ne more zamenjati rednega pregleda citološkega brisa (3). Z rakom materničnega vratu povezujejo tudi kajenje, dolgotrajno jemanje tablet za preprečevanje zanositve in veliko število porodov (4).

**Rak materničnega telesa** je predvsem bolezen žensk razvitega sveta, kjer je njegova starostno standardizirana incidenčna stopnja v povprečju kar 2-krat večja kot v državah v razvoju (2). Leta 2005 je v Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolelo 326 žensk (31,9/100.000), umrlo pa 67. S 6 % je rak materničnega telesa na četrtem mestu med vsem ženskimi raki in prvi med raki ženskih spolnih organov. Bolezen je najpogostejša med 65. in 75. letom starosti (slika 2); pred 50. letom zbolijo manj kot 10 % bolnic. Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 82-odstotno (slika 3).

Okrog 80 % malignih tumorjev materničnega telesa je endometrioidnih adenokarcinomov, redke bolnice imajo druge karcinome ali sarkome. Večina nevarnostnih dejavnikov endometrijskih karcinomov je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom (3, 5). Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, tiste, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov. Ogroženost večja še hrana, v kateri je preveč maščob. Dodatno so bolj ogrožene ženske, ki imajo poleg prevelike telesne teže še sladkorno bolezen.

Med eksogenimi estrogeni večajo ogroženost vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa jo menda – nasprotno – manjšajo. Nevarnost raka materničnega telesa večja tudi zdravilo tamoksifen, ki se že dolgo uspešno uporablja za zdravljenje raka dojk. Njegov zdravilni učinek je seveda toliko večji, da ga bolnicam z rakom dojk vseeno priporočajo. Najverjetneje pa ni upravičena uporaba tega zdravila za preprečevanje zbolevanja za rakom dojk pri zdravih ženskah (3).

**Rak jajčnikov** je najpogostejši med pomenopavznimi ženskami v razvitem svetu, predvsem v ZDA, Kanadi, Skandinaviji in vzhodni Evropi (2). Leta 2005 je v Sloveniji za rakom jajčnikov zbolelo 197 (19,3/100.000) žensk, umrlo pa 112. Dodatno smo imeli v Sloveniji še 30 bolnic z mejno malignimi tumorji jajčnikov in 7 bolnic z rakom jajcevodov. Ti podatki niso vključeni v nadaljnje epidemiološke prikaze. Med vsemi primeri ženskih rakov zavzemajo primeri invazivnega raka jajčnikov šesto mesto s 3,6-odstotnim deležem. Zbolevajo ženske v vseh starostnih obdobjih, pogosteje po 50. letu (slika 2). Pri pomenopavznih ženskah je rak jajčnikov med raki ženski spolnih organov na drugem mestu, takoj za rakom materničnega telesa. Preživetje bolnic z rakom jajčnikov je slabo, le 45-odstotno (slika 3). Velika umrljivost je v prvi

vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov v času postavitve diagnoze.

V zadnjih letih so veliko pisali o možnih nevarnostnih dejavnikih raka jajčnikov. Najpomembnejši znani nevarnostni dejavnik je še vedno družinska obremenitev. Desetina primerov raka jajčnikov nastane zaradi mutacije genov BRCA. Bolj so ogrožene tudi ženske, ki niso nikoli rodile oz. tiste, ki ne morejo zanositi. Nevarnost pa manjša jemanje hormonskih tablet za preprečevanje zanositve (3, 6).

**Raki nožnice in zunanlega spolovila** so po vsem svetu redki. Največji incidenci rakov obeh lokacij sta v Južni in Srednji Ameriki, medtem ko so ti raki v Aziji in Afriki izjemno redki (2). V Sloveniji so leta 2005 za rakom nožnice zbolele in umrle 4 ženske (0,4/100.000), incidenca rakov zunanlega spolovila pa je bistveno večja; umrljivost je prav tako večja. Leta 2005 je zbolelo 41 (4,0/100.000) žensk, umrlo pa 17. Primeri raka nožnice in zunanlega spolovila dosegajo en odstotek vseh ženskih rakov. Pred 45. letom so izjemno redki, v kasnejših letih pa ogroženost narašča linearno (slika 2). Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih za rakom zunanlega spolovila med leti 2001 in 2005, je bilo 66-odstotno, tistih, ki so v istem obdobju zbolele za rakom nožnice, pa 41-odstotno (slika 3).

Etiologija ploščatoceličnih karcinomov nožnice in zunanlega spolovila je podobna kot pri raku materničnega vratu. Ključno vlogo pri nastanku ima okužba z onkogenimi sevi virusov papiloma (7). Bolj ogrožene so tako ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj začele spolno živeti. Podobno kot pri raku materničnega vratu so bolj ogrožene kadilke in imunsko oslabele bolnice (3) ter tiste, ki so že prebolele enega od anogenitalnih rakov (maternični vrat, nožnica, zunanje spolovilo, zadnjik); anogenitalni rak je namreč v anamnezi kar pri 1–25 % žensk z rakom nožnice ali zunanlega spolovila (8).

**Horiokarcinom posteljice** je redka bolezen. Najmanjša incidenca je menda v afriških državah, srednja je v Evropi in ZDA, največja pa v Srednji Ameriki. Starostno standardizirana incidenčna stopnja v Evropi je okrog 0,43/100.000 prebivalk (2). V zadnjih 20 letih (1986–2005) smo v Sloveniji registrirali 12 primerov horiokarcinoma (0,24/100.000 prebivalk). Povprečna starost zbolelih je bila skoraj 39 let; najmlajša bolnica je bila stara 23, najstarejša pa 53 let.

Zdravljenje bolnic s horiokarcinomom je eno od najuspešnejših v ginekološki onkologiji, saj je horiokarcinom prvi rak, ki ga je bilo možno pozdraviti samo s kemoterapijo. Ob tem je zanimivo, da so njegovi etiološki dejavniki le slabo raziskani. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika sta starost in poprejšnja hidatidna mola. Bolj so ogrožene ženske v zgodnji in pozni rodni dobi, kar razlagajo z relativno večjo količino okvarjenih jajčec v teh starost-

nih skupinah (9). Raziskave posameznih ras in etničnih skupin kažejo, da je za razvoj horiokarcinoma pomembna tudi genetska predispozicija.

## **RAKI, KI SO POGOSTEJŠI PRI ŽENSKAH**

Od rakov, za katerimi zbolelata oba spola, so med ženskami pogostejši kot pri moških rak dojke, kožni melanom in nemelanomski kožni rak, raki žolčnika in žolčnih vodov ter rak ščitnice.

**Rak dojke** je praviloma ženska bolezen, redko pa za njim zbolijo tudi moški. Etiologija tega raka pri moških je slabo raziskana; k nastanku menda prispevata dednost in hormonsko neravnovesje.

Pri ženskah je rak dojke pogostejši v razvitem svetu. Slovenija po incidenci sodi v sredino lestvice evropskih držav (2). Leta 2005 je v Sloveniji zbolelo 1082 (106/100,000) žensk. Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah in obsega približno petino primerov vseh rakov. Bolezen se redko začne pred 30. letom. Relativno petletno preživetje zbolelih med letoma 2001 in 2005 je 83-odstotno (slika 3), kar je boljše kot v prejšnjih obdobjih (10), a še vedno pod evropskim povprečjem (11). Čeprav se preživetje bolnic izboljšuje, pa rak dojke še vedno ostaja na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta 2005 je za njim umrlo 390 žensk.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojke poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnjega raka dojke, nekatere benigne bolezni dojke, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekatere reprodukcijske dejavnike (starost ob menarhi, menopavzi in prvem porodu), debelost po menopavzi in čezmerno pitje alkoholnih pijač. Za zaščitna dejavnika pa sta se izkazala redna telesna dejavnost in hrana z veliko zelenjave in sadja. Zelo majhen delež rakov dojke (manj kot 5 %) pripisujemo dednim mutacijam genov BRCA1 in BRCA2 (3). S posebnimi preiskavami je mogoče ugotoviti, ali ima ženska tak gen, postopek pa mora spremljati genetsko svetovanje, pri katerem je treba ženskam pomagati pri odločitvi za preiskavo in pri razlagi rezultata. Skratka, potrebna je individualna obravnava, ki jo v Sloveniji zagotavljajo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

**Maligni melanom in nemelanomski kožni rak.** Maligni melanom je predvsem bolezen belcev. Nastane iz spremenjenih kožnih pigmentnih celic. V Sloveniji je leta 2005 za njim zbolelo 126 moških in 181 žensk, večletno povprečje pa kaže, da v splošnem zbolijo okrog 10 % več žensk kot moških. Relativno petletno preživetje bolnic s kožnim melanomom je 83-odstotno (slika 3). Tudi za nemelanomskim kožnim rakom zbolijo več žensk (leta 2005 834 žensk in 772 moških); predvidevamo, da je bolezen več, kot je je

prijavljene, saj je praktično popolnoma ozdravljiva in je nekateri registri sploh ne zapisujejo.

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik obeh bolezni je čezmerno sončenje (3). Ljudje, ki se dolgotrajno izpostavljajo soncu, dobijo po več letih tanko in suho kožo s številnimi rjavkastimi in sivimi lisami. Na njej se postopno pojavijo rdečkasta hrapava mesta, iz njih pa nastanejo bradavičaste lehe. Te spremembe lahko same po sebi izginejo, pri nekaterih pa iz njih nastane kožni rak. Poznamo več vrst kožnih rakov. S sončenjem je povezan predvsem bazaliom. S čezmernim sončenjem povezujemo tudi maligni melanom, ki večinoma nastane iz temnih kožnih znamenj. Pogostejši je pri svetlopoltih ljudeh, ki na soncu težko porjavijo, jih je pa sonce (predvsem v mladosti) pogosto opeklo.

Za **rakom žolčnika in žolčevodov** zbolijo dvakrat več žensk kot moških; pogostejši je v Aziji, Vzhodni Evropi in Južni Ameriki. V splošnem sicer sodi med redkejše rake. V Sloveniji je v zadnjih letih zbolelo letno okrog 50 moških in več kot 80 žensk. Pogostejši je med starejšimi, saj je tri četrtine bolnikov starejših od 65 let. Odkrijejo ga ponavadi pozno, zato je tudi preživetje slabo. Maloštevilne epidemiološke raziskave povezujejo rak žolčnika in žolčevodov z vnetjem žolčnika in žolčnimi kamni. Pri ženskah je verjetno pogostejši zaradi drugačnosti presnove steroidov in holesterola (12). Kljub temu da so žolčni kamni pogosti, pa večina ljudi, ki jih ima, ne zbolijo za rakom žolčnika. Rak žolčnikov povezujejo tudi z debelostjo in s preveč kalorično hrano, v kateri je veliko ogljikovih hidratov.

**Rak ščitnice** je redka bolezen, incidenca pa se veča v večini razvitih držav. V Sloveniji je leta 2005 zbolelo 31 moških in 117 žensk. Rak ščitnice se začne bolj pojavljati po 20. letu, incidenca pa doseže vrh med 50. in 60. letom. Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 92-odstotno (slika 3). Gre pa za heterogeno skupino malignomov, tako po biološki naravi kot po morfološki sliki, saj se različne vrste močno razlikujejo po agresivnosti. Najbenignejši potek imajo papilarni karcinomi, medtem ko so anaplastični hudo agresivni.

Najbolj raziskan nevarnostni dejavnik je ionizirajoče sevanje (3), bodisi iz naravne radioaktivnosti tal ali onesnaženja okolice z radioaktivnimi snovmi bodisi od medicinskega zunanega obsevanja pri raznih nemalighnih boleznih. Zakaj bolj zbolevalo ženske, ni povsem pojasnjeno, del razlike pa gre menda na račun avtoimunskih bolezni, ki so prav tako pogostejše pri ženskah.

## ZAKLJUČEK

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

zbolelih za rakom med spoloma ni velikih razlik, pa se spola razlikujeta po vrstah rakavih bolezni, ki ju najpogosteje prizadenejo. Te razlike so po eni strani posledica bioloških značilnosti, različnega vpliva spolnih hormonov, reprodukcijjskih dejavnikov in načina spolnega življenja, po drugi strani pa družbene in družbenoekonomske razlike pomenijo tudi različno izpostavljenost nevarnostnim dejavnikom. Med ženskami so praviloma škodljive življenjske navade in razvade – kajenje, pitje alkoholnih pijač in nezdrava prehrana – manj razširjene kot med moškimi. Zanimivo pa je, da so moški uspešnejši pri opuščanju škodljivih vedenj, predvsem kajenja, in pri zmanjševanju čezmerne telesne teže (13). Ravno specifična, v žensko populacijo usmerjena promocija zdravih življenjskih navad pa je področje, ki ga kaže v prihodnje še bolj sistematično razvijati.

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji – Cancer incidence in Slovenia 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5 (version 2.0). Lyon: IARC Press, 2004.
3. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis* 2007; 11 (Suppl 2): S3–9.
4. Stewart BW, Kleihues P, editors. World cancer report. Lyon: IARC Press, 2003.
5. Holland C. Endometrial cancer. *Obstet Gynaecol Reproductive Med* 2007; 17: 318–23.
6. Hankinson SE, Danforth KN. Ovarian cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006: 1013–26.
7. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, Weiss NS, Ashley RL, Corey L. Genital warts, other sexually transmitted diseases, and vulvar cancer. *Epidemiology* 1991; 2: 257–62.
8. Madeleine MM, Daling JR. Cancers of the vulva and vagina. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006: 1068–74.
9. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La VC. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4: 670–8.
10. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji – Cancer patients survival in Slovenia 1983–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2003.
11. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: A 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–96.
12. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 306–12.
13. Rus-Makovec, M. Dejavniki tveganja pri moških. In: Štabuc B, editor. XV. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" Rak pri moških. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2007: 15–23.