

BREME RAKA V REPUBLIKI SLOVENIJI – UROGENITALNI RAKI

Vesna Zadnik, Maja Primic-Žakelj

UVOD

V zadnjih letih zbolijo za rakom letno blizu 12.000 Slovencev, več kot 6.000 moških in 5.500 žensk, umre pa jih nekaj več kot 5.500, okrog 3.000 moških in 2.400 žensk; med Slovenci trenutno živi že več kot 70.000 ljudi, ki so bili kdaj koli zdravljeni zaradi ene od rakavih bolezni (1). Ker je rak pogostejši med starejšimi, številnejša povojna generacija pa se bliža temu obdobju, je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje, četudi ostane raven nevarnostnih dejavnikov enaka, kot je danes. V zadnjih dvajset letih se je incidenca povprečno letno večala za 3,2 %, umrljivost pa za 1,1 % (2).

Med vsemi zbolelimi je največ bolnikov (več kot 15 %), z nemelanomskim kožnim rakom. Ker je to bolezen, ki se le redko razširi v oddaljene organe ali povzroči smrt, je večinoma v epidemioloških pregledih ne prikazujemo. Med ostalimi raki pa so v naši populaciji najpogostejši raki debelega črevesa in danke, pljučni rak, ter raka dojke in prostate.

Raki urogenitalnega področja kot celota spadajo med večjo skupino rakov. Pri moških v Sloveniji obsegajo kar 30 % primerov vseh rakov, pri ženskah pa 20 % (1); ponekod v razvitem svetu sta deleža še višja (3, 4). Za rakom prostate si pri moških po pogostosti sledijo rak sečnega mehurja, ledvični rak in rak mod, pri ženskah pa je med urogenitalnimi raki najpogostejši rak materničnega telesa, sledita mu rak jajčnikov in rak materničnega vratu. Ledvični rak in rak sečnega mehurja sta pri ženskah manj pogosta. Deleže posameznih urogenitalnih rakov med vsemi urogenitalnimi raki po spolu prikazuje slika 1.

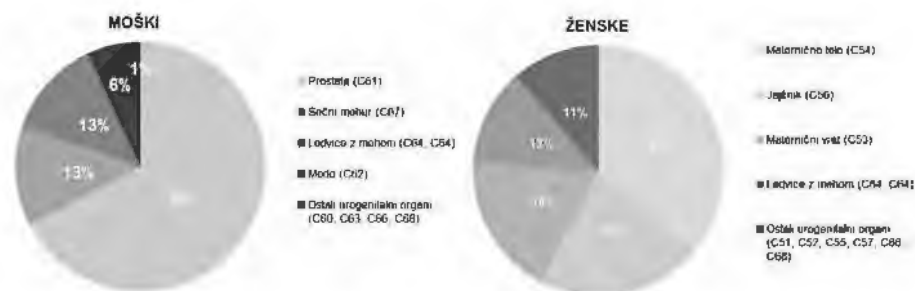
UROLOŠKI RAKI

Rak sečnega mehurja

Rak sečnega mehurja je bolezen razvitega sveta in Saharske Afrike, v Evropi ga je največ na Mediteranu (6). Incidenca se večja s starostjo, največ ga je po 65. letu starosti. Skoraj tri četrtine primerov je pri moških. V Sloveniji je leta 2007 zbolelo 163 moških in 55 žensk, umrlo pa 130 moških in 80 žensk (1). Relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnikov je pri obeh

spolih okrog 50-odstotno, kar je skoraj za 20 % slabše od evropskega povprečja (2).

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik je kajenje, ki ga povezujejo s 65 % raka pri moških in 30 % pri ženskah (7). Zgodovinsko je pomemben zato, ker je eden prvih rakov, pri katerem so ugotovili poklicno etiologijo. Pri delavcih v industriji barvil so karcinogeni aromatski amini, med drugimi 2-naftilamin, benzidin in 4-amino-bifenil, ki so večinoma že prepovedani. Povezujejo ga tudi z delom v gumarski in usnjarski industriji. Podobno kot pri ledvičnem mehu ogroženost večajo fenacetinski analgetiki. V endemičnih področjih Afrike ga povzroča shistosomiasa (8).



Slika 1. Deleži posameznih rakov med vsemi urogenitalnimi raki pri moških (levo) in ženskah (desno), Slovenija 2007 (5).

Presejalnega testa za raka sečnega mehurja zaenkrat ne poznamo. Glede na to, da večino bolnikov (po zadnjih podatkih v Sloveniji skoraj 70 %) odkrijemo v zgodnji fazi bolezni, ko mišična plast mehurja še ni prizadeta, pa populacijsko presejanje dozdevno ni smiselno. Potrebno pa bi bilo med že zdravljenimi bolniki aktivno določati in spremljati tiste, ki imajo večjo možnost za ponovitev bolezni.

Rak ledvic in ledvičnega meha

Pojavljanje ledvičnega raka se med svetovnimi področji precej razlikuje: največ ga je v severni Ameriki in Evropi; tudi znotraj Evrope so razlike več kot petkratne. V ZDA in v Evropi opažajo, da se so se vrednosti starostno standardiziranih incidenčnih in umrljivostnih stopenj po nekaj desetletni rasti v zadnjih letih umirile (9, 10). Podobnega trenda v Sloveniji ne moremo potrditi, saj se pri ledvičnem raku od leta 1991 večata tako groba kot starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja. V Sloveniji je

leta 2007 za njim zbolelo 197 moških in 103 ženske, umrlo pa 81 moških in 55 žensk (1).

Relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnikov je okrog 60-odstotno. Pri bolnikih, ki imajo bolezen ob odkritju omejeno na ledvico, je zelo učinkovito kirurško zdravljenje; njihovo preživetje se približuje 90 %. Od uvedbe novih učinkovitih tarčnih zdravil v sistemsko zdravljenje leta 2005 se pričakuje izboljšanje preživetja predvsem pri bolnikih z razsejano boleznijo (2).

Med potrjene nevarnostne dejavnike ledvičnega raka sodijo: kajenje, čezmerna telesna teža, hipertenzija in genetska obremenjenost. Kajenju lahko pripišemo 20 % ledvičnih rakov pri moških in 10 % pri ženskah, čezmerna telesna teža naj bi bila odgovorna za četrtno vseh ledvičnih rakov pri obeh spolih, zvišan krvni tlak pa za nekaj več kot 20 %. Čezmerno pitje alkoholnih pijač in prave kave se ni izkazalo za nevarno, ogroženost pa večajo fenacetinski analgetiki. Med verjetne nevarnostne dejavnike sodijo še: sladkorna bolezen tipa 2, policistične ledvice, dializa in nekatere poklicne izpostavljenosti (8, 9).

V zmanjševanju bremena ledvičnega raka je najpomembnejša primarna preventiva – kajenje, čezmerna telesna teža in zvišan krvni tlak naj bi bili odgovorni kar za 60 % teh tumorjev. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II, ki so bolj ogroženi z ledvičnim rakom, bi bilo morda smiselno večjo pozornost nameniti tudi zgodnjemu odkrivanju.

MOŠKI GENITALNI RAKI

Rak mod

Rak mod je v svetu in pri nas redek tumor, vendar je najpogostejši rak pri mladih moških, starih od 16 do 35 let; po 40. letu je zelo redek, po 60. letu ga skoraj ni več. Bolj zbolevajo moški iz razvitega sveta, več ga je v osrednji Evropi in ZDA, tipično pri beli populaciji (3, 8). V Sloveniji je leta 2007 zbolelo 89 moških, umrlo pa 9. V zadnjih desetletjih se je incidenca stalno večala, od leta 2000 naprej pa se je v Sloveniji trend rasti umiril (5).

Vzrok za večanje števila primerov zaenkrat še ni znan. Tudi etiologija je dokaj neraziskana. Pogosteje se pojavlja v nekaterih družinah in pri moških z nespuščenim modom (8). Običajno moški sam zatipa nebolečo zatrdlino v modu, redkeje pa se tumor pojavi v obliki vnetja z močno bolečo zatrdlino. Zdravljenje je preprostejše in za bolnika manj obremenjujoče ter uspešnejše, če je bolezen odkrita v čim bolj zgodnjem stadiju, zato mladim moškim priporočamo samopregledovanje mod.

Zdravljenje raka mod je velik uspeh internistične onkologije (kemoterapije), saj je relativno 5-letno preživetje bolnikov med moškimi najboljše, in sicer 95-odstotno. Pred uvedbo sistemske terapije v primarno zdravljenje raka mod konec 70. let prejšnjega stoletja je bilo 5-letno preživetje teh bolnikov okrog 40-odstotno. Zdravljenje je posebej uspešno in preprosto v zgodnjem stadiju (2).

Rak prostate

Rak prostate je s 14 % za pljučnim drugi najpogostejši rak pri moških na svetu. Skoraj tri četrtine vseh primerov je v razvitih deželah z dolgo pričakovano življenjsko dobo, kar je razumljivo, saj je rak prostate pred 50. letom izjemno redka bolezen. Incidenco v razvitem svetu v zadnjem desetletju precej večja tudi vse pogostejše določanje za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu (3, 8) in s tem boljše odkrivanje bolezni. V Sloveniji je rak prostate najpogostejši rak pri moških; leta 2007 je zbolelo 1.032, umrlo pa 347 moških (1). Relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnikov, ki so zboleli v obdobju 2001–2005, je bilo 78-odstotno in je statistično značilno slabše od evropskega povprečja (2).

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika raka prostate sta starost in družinska obremenitev. Od številnih zunanjih dejavnikov v zvezi z rakom prostate preučujejo prehrano, telesno dejavnost, indeks telesne mase, poklicno izpostavljenost, aspirin in spolne navade. Zaščitna živila so paradižnik in z njim pripravljene jedi. Poleg likopena, ki je močan antioksidant, so menda pomembne še druge zaščitne snovi, ki so v paradižniku. Zaščitni naj bi bili tudi olivno olje, soja, česen, por, čebula, bučke, špinača, zeleni čaj in selen, ki je vpleten v več presnovnih procesov, ki so pomembni za zaščito pred oksidativnimi poškodbami. Telesna dejavnost se kaže zaščitno tudi pred rakom prostate. Vpliva na količino testosterona in inzulina v krvi. Čezmerno pitje alkoholnih pijač menda nima večjega vpliva na nastanek raka prostate, nakazuje se celo možen zaščitni vpliv pitja zmernih količin rdečega vina. Kajenje izjemoma ni povezano s tem rakom. Čeprav raziskujejo tudi vpliv raznih spolnih navad in vazektomijo, se zaenkrat pomembna nevarnost v zvezi s temi dejavniki ni izkazala (8).

Za zgodnje odkrivanje raka prostate se poleg digitalnorektalne preiskave danes največ uporablja določanje ravni PSA v serumu. O prednostih širše rabe te preiskave med vsemi moškimi po 50. letu starosti (populacijsko presejanje) še ni enotnega stališča; najnovejše epidemiološke raziskave sicer kažejo na zmanjšanje umrljivost v populacijah, kjer je bilo presejanje kvalitetno izvedeno, vendar pa do danes stroka še ni celostno ovrednotila številnih poznanih škodljivih učinkov, ki sledijo populacijskem presejanju,

kot so (pre)pogoste prostatektomije in z njimi večanje deleža moških s slabšo kvaliteto življenja (inkontinenca, impotenca itd.) (11–13).

ŽENSKI GENITALNI RAKI

Rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu je na svetovni ravni drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zelo pogost je v manj razvitih področjih Južne Amerike in Afrike. Incidenca v najbolj ogroženih predelih presega 80 primerov na 100.000 prebivalk. V razvitem svetu, kjer imajo na voljo učinkovite presejalne programe, je incidenca raka materničnega vratu relativno majhna – povprečno 15/100.000 prebivalk (3, 8). V Sloveniji smo imeli največjo incidenco 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 te bolezni. Leta 2007 je za rakom materničnega vratu v Sloveniji zbolelo 153 žensk (14,9/100.000). Dodatno smo leta 2007 v registru zabeležili 1.114 primerov raka *in situ* materničnega vratu (CIN 3). Invazivni rak materničnega vratu zavzema z okoli 3 % osmo mesto po pogostosti med vsem raki pri ženskah. Poleg tega je najpogostejši rak med ženskami, starimi od 20 do 34 let. Najbolj so ogrožene ženske okrog 45. leta starosti. Leta 2007 je za rakom materničnega vratu umrlo 44 žensk (1). Relativno 5-letno preživetje bolnic, zbolelih med 2001 in 2005, je bilo 79-odstotno, kar je v evropskem povprečju (2).

Pri nastanku raka materničnega vratu ima pomembno vlogo okužba z nekaterimi (onkogenimi) vrstami papilomskih virusov, ki se prenašajo s spolnimi odnosi. Pogosteje zbole vajo ženske, ki začno spolno življenje mlade in pogosto menjavajo spolne partnerje, saj to veča možnost okužbe. Čeprav je s temi virusi okuženih veliko žensk, vse ne zbolijo za rakom. Zaenkrat še ne poznamo dejavnikov, ki so odgovorni, da se pri nekaterih razvije bolezen, pri drugih pa ne. Z rakom materničnega vratu povezujejo tudi kajenje, dolgotrajno jemanje tablet za preprečevanje zanositve in veliko število porodov (8). Danes veliko obeta cepljenje pred okužbo s papilomskimi virusi. Ker pa cepljenje ne varuje pred vsemi sevi, ne more zamenjati rednega pregleda citološkega brisa (14).

Za preprečevanje zbole vanja priporočajo, naj dekleta ne začno spolno živeti premlade, naj ne menjavajo spolnih partnerjev, če pa že, naj njihovi partnerji uporabljajo kondom. Ogroženost si zmanjšajo tudi, če ne kadijo. Predvsem pa je v preventivi pomembno odkrivanje predrakavih sprememb s pregledovanjem celic v brisu materničnega vratu. Ocenjujejo, da lahko test PAP, napravljen vsako tretje leto, prepreči okrog 90 % invazijskih rakov materničnega vratu, če so vse ženske redno pregledovane in če se vse spremembe

tudi pravilno zdravijo. Po zgledu drugih držav, od leta 2003 tudi v Sloveniji poteka organiziran državni program za zgodnje odkrivanje raka oz. predrakavih sprememb materničnega vratu, ZORA. Učinki programa ZORA s zelo spodbudni že v nekaj letih: od leta 2003, ko je bil organizirani presejalni program uveden, se je incidenca invazivnega raka znižala za 23 %, incidenca raka *in situ* pa zvečala za 20 %. Mnogo dodatnih informacij o pre-sejanju za rakom materničnega vratu in delovanju programa ZORA je na voljo na domači strani programa: <http://zora.onko-i.si/>.

Rak materničnega telesa

Rak materničnega telesa je predvsem bolezen žensk razvitega sveta; starostno standardizirana incidenčna stopnja tega raka v razvitem svetu je v primerjavi z državami v razvoju v povprečju 2-krat večja. Leta 2007 je v Sloveniji za rakom materničnega telesa zbolelo 296 žensk (28,9/100.000), umrlo pa 45. Bolezen je najpogostejša med 65. in 75. letom starosti; pred 50. letom zbolijo manj kot 10 % bolnic. Relativno petletno preživetje bolnic, zbolelih v letih 2001–2005, je bilo 83-odstotno. Razmeroma dobro preživetje gre predvsem na račun velikega deleža bolnic, odkritih v začetnem stadiju bolezni (skoraj tri četrtine vseh), saj so preživetja pri razsejanih in razširjenih oblikah bolezni precej slabša.

Okrog 80 % malignih tumorjev materničnega telesa je endometroidnih 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. 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 tveganje vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa morda tveganje celo manjšajo(15).

K preprečevanju raka materničnega telesa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zdravljenje morebitne sladkorne bolezni. Za pravočasno odkritje in zdravljenje bolezni je pomembno, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je najpogostejši med pomenopavznimi ženskami v razvitem svetu; predvsem v ZDA, Kanadi, Skandinaviji in vzhodni Evropi (3). Leta 2007 je v Sloveniji za rakom jajčnikov zbolelo 174 žensk (17/100.000), umrlo pa 133. Zbolevalo ženske v vseh starostnih obdobjih, bolezen pa je pogostejša po 50. letu (1). Preživetje bolnic z rakom jajčnikov je slabo, le 44-odstotno. Velika umrljivost je v prvi vrsti posledica velikega deleža napredovalih primerov v času postavitve diagnoze (2).

V zadnjih letih je bilo objavljenih veliko raziskav o možnih nevarnostnih dejavnikih raka jajčnikov. Najpomembnejši znani nevarnostni dejavnik še vedno ostaja 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 manjšajo hormonske tablete za preprečevanje zanositve (8).

Posebni priporočila za preprečevanje zbolevanja, razen vzdrževanja normalne telesne teže in uživanja hrane z veliko sadja in zelenjave, zaenkrat še ni. Presejalnih preiskav za odkrivanje bolezni, ko še ne povzroča težav, zaenkrat ne priporočajo, seveda pa mora vsaka ženska, ki ima kakršne koli težave, čim prej na ginekološki pregled.

Za ženske z anamnezo družinskega raka dojke ali jajčnikov (sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 40. letom, sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke, sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojke, dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojke pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost, tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojke in/ali jajčnikov) je indicirana obravnava v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in genetsko testiranje (16).

ZAKLJUČEK

Med rojenimi leta 2007 bo za rakom do 75. leta zbolel skoraj eden od dveh dečkov in več kot ena od treh deklic. Med zbolelimi bo skoraj tretjina moških in petina žensk imela enega od urogenetalnih rakov.

Mlajše, do 40. leta, v največji meri ogrožata rak mod in rak materničnega vratu. To sta tudi raka, kjer lahko največ dosežemo s sekundarno preventivo – z učenjem samopregledovanja mod ter s kakovostnim presejalnim programom za raka materničnega vratu. Veliko obeta tudi cepljenje pred okužbo s papilomskimi virusi. Možnosti preventive pri ostalih rakah spolnih organov so zaenkrat še zelo skope. Nevarnostni dejavniki rakov prostate in jajčnikov

so slabo raziskani, vzdrževanje normalne telesne teže pa bi zmanjšalo grožnjo raka materničnega telesa. Presejanje pri raku prostate zaenkrat še ni zrelo za uvedbo na populacijski ravni. Breme uroloških rakov bomo najbolj zmanjšali z omejevanjem kajenja.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2010.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991–2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2009.
3. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathes D, Parkin D. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10. 2010.
4. Raghavan D, Skinner E. Genitourinary cancer in the elderly. *Semin Oncol* 2004; 31: 249–63.
5. Zadnik V, Primic Zakelj M. SLORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2010.
6. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 218: 12–20.
7. Boffetta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 218: 45–54.
8. Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. Lyon: IARC, 2008.
9. Chow W, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 245–57.
10. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101: 949–58.
11. La Rochelle J, Amling CL. Prostate cancer screening: What we have learned from the PLCO and ERSPC trials. *Curr Urol Rep* 2010; 11: 198–201.
12. Brooks DD, Wolf A, Smith RA, Dash C, Guessous I. Prostate cancer screening 2010: Updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc* 2010; 102: 423–9.
13. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: 4543.
14. 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.
15. Holland C. Endometrial cancer. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2007; 17: 318–23.
16. Zadnik V, Žagar T, Primic-Žakelj M. Ginekološki raki v Sloveniji = Gynecological cancers in Slovenia. In: Takač I, editor. 80 let hospitalne ginekologije in porodništva v Mariboru: Mednarodni znanstveni simpozij. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, 2008: 443–55.