

Фактори ризика и рано откривање најчешћих малигнух болести (текст је намењен припреми кандидата за истоимени писани тест)

Ивана Божовић-Спасојевић¹, Бојан Зарић², Владимир Пажин³,
Миљан Ђеранић⁴, Љубица Ђукановић⁵

¹Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

²Институт за плућне болести Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

³Гинеколошко-акушерска клиника, „Народни фронт“, Београд,

⁴КЦ Србије, Клиника за дигестивну хирургију – Прва хируршка

⁵Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

У Србији сваке године од малигнух болести оболи око 37.000 људи од којих чак 21.000 (61%) умре. Инциденција малигнух болести у Србији је равна европском просеку, али је по високој смртности од малигнух болести Србија на другом месту у Европи. Ови забрињавајући подаци указују на потребу још активнијег и упорнијег рада свих здравствених радника на превенцији и раном откривању малигнух болести.

Малигни тумори, после болести срца и крвних судова, представљају најчешћи узрок оболевања и умирања, како у нашој земљи тако и у развијеним земљама света. У централној Србији у 2009. години, мушкарци су најчешће оболевали од малигнух тумора плућа, колоне и ректума, простате и мокраћне бешике, а жена од малигнух тумора дојке, колоне и ректума, грлића материце и плућа (1). На основу података Републичког завода за статистику запажено је да се број умрлих особа од малигнух тумора у периоду 1997-2007. повећао за 20,3%. Забележен је пораст морталитета од свих водећих локализација малигнух тумора код особа оба пола осим од рака желуца (2).

Пушење, конзумирање алкохола, неправилна исхрана, физичка неактивност су фактори ризика за све малигне болести па мере превенције треба умерена управо ка тим факторима. Ипак, постоје за поједине малигне болести и други, специфични фактори ризика.

Карцином плућа

Карцином плућа је један од најчешћих карцинома у свету, како код мушкараца тако и код жена. Малигни тумори плућа и бронхија водећа су малигна локализација и у оболевању (21,3%) и у умирању (31,3%) међу нашим мушкарцима. После рака дојке и колоне и ректума, рак плућа је трећи (8,1%) по учесталости узрок оболевања и после рака дојке, други (12,1%) узрок умирања међу женама са дијагнозом рака у Србији. Инциденца карцином бронха расте са годинама старости па се ретко дијагностикује код болесника млађих од 40 година, а најчешће се дијагностикује код особа старијих од 60 година. Чешћи је код мушкараца него код жена, иако се последње деценије овај однос мења, јер се повећава број оболелих жена.

Пушење је одговорно за настанак рака плућа код приближно 90% мушкараца и 80% жена. Ризик за појаву рака плућа расте са бројем попушених цигарета, дужином

пушења и концентрацијом катрана и никотина који се удахне (3).Престанак пушења, са друге стране, доноси значајно побољшање здравља и смањује ризик од настанка карцинома плућа чак и код особа које су дугогодишњи пушачи (4).

Остали фактори ризика за карцином плућа су изложеност азбесту (нарочито код пушача!), радону, загађење ваздуха, а ризик повећава и радиотерапија и друге врсте зрачења грудног коша, обољења изазвана хламидијом пнеумоније, ХИВ-ом. Позитивна породична анамнеза рака плућа у првом степену сродства два пута повећава ризик за појаву овог малигнома (3).

Основна мера примарне превенције је борба против пушења.Наш национални водич за дијагностиковање и лечење карцинома плућа као препоруку истиче да је неопходно саветовати пушаче да престану да пуше и указивати на пушење као најзначајнији фактор ризика за оболевање од карцинома плућа.

За сада не постоји установљен стандард као скрининг тест за карцином плућа. Поред тога,

не постоје карактеристични симптоми на основу којих би се одмах помислило на карцином плућа па све то отежава рану дијагностику.

Најважнији и најчешћи симптоми везани за карцином бронха су:

- Упоран кашаљ или промена карактера хроничног кашља,
- Искашљавање сукрвичавог испљувка,
- Бол у грудима при кашљању или дубоком дисању,
- Отежано дисање,
- Упала плућа која не пролази после терапије или упале плућа које се понављају на истом месту,
- Губитак апетита и телесне тежине.

Ови симптоми могу бити узроковани и другим обољењима а не карциномом плућа што отежава његову рану дијагностику.У тренутку када се појаве први симптоми карцином је обично већ проширен на околне структуре.Симптоми који се јављају код болесника са карциномом плућа могу се поделити у следеће групе, у зависности од узрока који је довео до њиховог испољавања:

1. симптоми услед (раста) примарног тумора, било услед централног или ендобронхијалног раста примарног тумора, било услед периферног раста примарног тумора,
2. симптоми услед регионалног ширења тумора у тораксу било директним захватањем, било метастазирањем у регионалне лимфне чворове,
3. симптоми услед екстраторакталног ширења, односно удаљених метастаза
4. симптоми паранеопластичног синдрома.

С обзиром да не постоје методе скрининга карцинома плућа, као ни специфични симптоми и знаци у раном стадијуму болести Национални водич за дијагностиковање и лечење карцинома плућа препоручује:

- Уколико пацијент има неки од следећих симптома и знакова – кашаљ, диспнеја, бол у грудима, хемоптизије или општих симптома (слабост, анорексија, губитак на телесној маси), промуклост, дисфагија, стридор, синдром компресије горње шупље вене, Панкоаст тумор, Хорнеров синдром) – индиковано је испитивање због сумње на могући карцином плућа.
- Дијагностички приступ при примарним здравственим установама обухвата анамнезу, физички преглед, лабораторијске анализе и основну радиолошку обраду (ПА и профилна радиографија).

Карцином дојке

Карцином дојке представља најчешће малигно обољење код жена, како у свету, тако и у Србији. У Србији, 26% свих оболелих и 17,5% свих умрлих жена због малигнух тумора имају дијагнозу карцинома дојке. За већину карцинома дојкетачан узрок обољевања се не може јасно дефинисати, а 5 до 10% од свих карцинома дојке повезује се са мутацијама герминативних ћелија у појединачним високопенетрабилним BRCA1 и BRCA2 генима (наследни канцер). Потомство носилаца мутације у BRCA1/2 генима има 50% шансе да наследи мутирани генски алел од једног од родитеља. Мутације у BRCA1/2 гену, осим наследне предиспозиције за карцином дојке, одређују и наследну предиспозицију за настанак карцинома јајника (5).

Иако је за већину карцинома дојке узрок непознат, описани су фактори ризика који доприносе настанку ове малигне болести. Сви фактори ризика могу се поделити у непроменљиве и променљиве.

Непроменљиви фактори ризика за карцином дојке су:

- женски пол, најјачи фактор ризика за развој карцинома дојке;
- старост - ризик за настанак карцинома дојке расте са старењем;
- позитивна породична историја;
- лична историја о карциному дојке;
- менструални статус, рана менарха (пре 12. године живота) и касна менопауза (после 55. године живота) представљају ризик за обољевање од карцинома дојке;
- предходно терапијско озрачивање грудног коша због другог малигног обољења (нпр. лимфоми) пре 30-те године живота.

Променљиви фактори ризика су повезани са начином живота и на њих се може утицати.

- порођај након 30 године повећава ризик од карцинома дојке;
- унос егзогених хормона као оралних контрацептива или хормонска терапија након менопаузе ради уклањања симптома менопаузе и превенције остеопорозе повећавају ризик од карцинома дојке;
- избегавање дојења (дојење благо смањује ризик од карцинома дојке);
- употреба алкохола
- гојазност, нарочито после менопаузе.

Најчешћи симптом рака дојке је опипљив чвор у дојци, који неретко жене саме наипају. Други знаци који указују да се развија тумор у дојци су промена величине и облика дојке, црвенило коже, задебљање дојке, понекад и увлачење коже дојке, кожа у виду „поморанцине коре“, „мрешкање“ коже, осип (налик екцему) брадавице, увлачење брадавице или крвави исцедак из брадавице. Истовремено, могу се наипати и увећани лимфни чворови у истостраној пазушној јами, уколико је дошло до ширења болести у регионалне лимфне чворове (6).

Дијагностички поступак почиње клиничким прегледом, што подразумева добро узету анамнезу и ваљани физикални преглед. Личном и породичном анамнезом добијају се подаци о факторима ризика и тегобама, односно променама које је болесник запазио. Физикални преглед болесника свученог до појаса треба обавити у седећем, односно стојећем положају, са спуштеним, а затим и са подигнутим рукама, као и у лежећем положају. Инспекцијом се процењује асиметрија у величини, изгледу и облику дојки, изглед и венски цртеж у кожи, увученост, заравњеност, намрешканост коже или ареоле и мамиле, као и ранице које не зарастају, оток или чворови у кожи дојке или брадавице. Палпација подразумева преглед обе дојке, обе пазушне, наткључне и поткључне јаме. Палпира се шаком положеном на дојку према зиду грудног коша. Садржај из изводних каналића истискује се притиском јагодице прста на ареолу и брадавицу и наноси се на предметно стакло ради цитолошког прегледа.

Радиолошки дијагностички поступци су одређени:

1. симптомима и знацима обољења дојки (симптоматска или асимптоматска дојка)
2. животном доби жене

Радиолошке методе обољења дојке су:

1. визуализационе методе
2. интервентне методе обележавања или биопсије непалпабилне промене.

Визуализационе методе дојке су:

1. мамографија
2. ултразвук дојки
3. магнетна резонанција дојки (MRI)

и дефинишу се на основу BI-RADS категорија.

Мамографија је једина метода која се, на основу постојећих доказа, сматра ефикасном у откривању раних стадијума рака дојке. Истраживања показују да се смртност од карцинома дојке смањује за 25 до 30% код жена које редовно раде мамографске прегледе у животној доби између 50 и 70 година. Због тога Национални програм раног откривања карцинома дојке (скрининг) спроводи се организовањем мамографских прегледа код здравих жена узраста од 50 до 69 година. Скрининг мамографије раде се сваке друге године у ових жена.

На мамографском прегледу могу се уочити тумори у дојкама или промене које се виде као ситне беле тачкице, а називамо их микрокалцификацијама. Од изгледа и распореда микрокалцификација у одсуству туморске сенке зависи и процена да ли постоји већа вероватноћа да се ради о злоћудној или доброћудној промени у дојци. У зависности од тога, планирају се и терапијске интервенције у циљу узимања ткива у којем постоје микрокалцификације за патохистолошку анализу.

Карцином колона и ректума

Колоректални карцином је други водећи узрок оболевања у женској (иза рака дојке) и мушкој популацији (иза рака плућа) у Србији. Стандардизована стопа инциденције (на 100.000) за рак колона и ректума у Србији је 27,0 за целокупну популацију, а 33,5 за мушкарце и 21,6 за жене. У Србији стопе инциденције за рак колона и ректума расту са годинама старости и највише су код мушкараца 70–74 година и код жена са 75 и више година, иако се уочава пораст броја оболелих код особа млађих од 40 година. Рак колона и ректума је у Србији други водећи узрок умирања за особе оба пола и Србија припада земљама са високим морталитетом (стандардизована стопа морталитета на 100.000 становника је 16,6 за целокупну популацију) (8).

Фактори ризика за настајање рака колона и ректума деле се на непроменљиве и променљиве.

Непроменљиви фактори ризика су:

- узраст; ризик од рака колоректума расте са годинама старости.
- лична анамнеза за полипозу повећава ризик од рака колоректума. Полипи већи од 1 цм могу са вероватноћом од око 15% да пређу у рак.
- рак колоректума; особе оперисане од рака колоректума имају 4 пута већи ризик од појаве новог примарног тумора, а ризик је још већи ако се болест први пут јавила у млађем узрасту
- инфламаторне болести црева повећавају ризик од рака колоректума, а тај ризик зависи од дужине трајања инфламаторне болести, као и од тежине инфламације.
- наслеђе; већи ризик за рак колоректума имају особе које имају сроднике оболеле од овог карцинома, као и особе са наследним синдромим (породична аденоматозна полипоза, Линч синдром или наследни неполипозни колоректални канцер).

Променљиви фактори ризика су:

1. *Исхрана.* Исхрана богата мастима повећава ризик од карцинома колоректума, док конзумирањем млека и млечних производа смањује ризик од овог карцинома. Описана је повезаност између укупне количине конзумираног црвеног меса и месних прерађевина и ризика од рака колоректума. Унос веће количине воћа и поврћа и дијететских влакана смањује ризик од овог карцинома.
2. *Гојазност.* У многим до сада изведеним студијама уочено је да прекомерна телесна тежина и гојазност представљају факторе ризика за настанак рака колоректума, и то код оба пола, али је веза много јача код мушкараца него код жена.
3. *Алкохол.* Умерено конзумирање алкохола (30 грама или око два пића дневно) повећава ризик од рака колоректума.
4. *Пушење.* Иако нема довољно доказа о пушењу као фактору ризика за рак колоректума, описано је да је веза између пушења и рака ректума много јача него са раком колона.
5. *Аспирин и други антиинфламаторни лекови и хормонска супституциона терапија* код жена у менопаузи смањују ризик од карцинома ректума (8,9).

На основу присуства фактора ризика код појединих особа направљена је подела на особе са просечним ризиком и оне са повећаним ризиком.

Просечан ризик: Особе са навршених 50 година старости и старије, без симптома и фактора ризика за карцином колоректума.

Повећан ризик имају особе са

- инфламторним болестима црева,
- генетским оптерећењем (хередитарни неполипозни колоректални карцином, фамилијарна аденоматозна полипоза, хамартоматозни полипозни синдроми),
- позитивном породичном анамнезом о колоректалном карциному или аденому,
- позитивном личном анамнезом о колоректалном аденому, карциному дојке, оваријума, утеруса (10).

Примарна превенција карцинома колона и ректума подразумева мере и поступке који се спроводе пре појаве рака са циљем да не дође до његовог настанка. Елиминисањем или смањивањем степена изложености човека факторима ризика за рак колоректума допринеће смањивању инциденције овог карцинома. Секундарна превенција подразумева откривање болести у раном стадијуму, што ће утицати на успешност лечења (8).

Симптоми код болесника са колоректалним карциномом су: крв у столицу, промене у начину пражњења, сужење калибра столице (карактеристично за карциноме ректосигмоидног дела колона), болови у трбуху и грчеви (леви колон), анорексија, губитак тежине, мучнина, замарање и анемија (десни колон). Болови у малој карлици и тенезми код пацијената са карциномом ректума могу указивати на узрапредовалост болести уз захваћеност пелвичних нерава. Болове у десном горњем квадранту абдомена, грозницу, презнојавање, хепатомегалију, асцитес, плеуралне изливе или супраклавикуларну лимфаденопатију налазимо код пацијената који имају метастатску болест.

Уколико постоји сумња на карцинома ректума неопходно је да се предузму следећи дијагностички поступци:

- пажљиво и детаљно узета анамнеза
- ректални туше
- ригидна ректосигмоидоскопија
- колоноскопија са биопсијом и патохистолошко верификацијом тумора.

Тумори од 12 до 15 cm од анокутане ивице дефинишу се као тумори ректума, они изнад су тумори колона (8).

За рано откривање рака колона и ректума користе се следеће методе скрининга:

- тестови присуства окултне (голим оком невидљиве) крви у столицу,
- флексибилна колоноскопија.

Свим особама старијим од 50 година без фактора ризика за карцином колоректума (особе са просечним ризиком) треба урадити тест на присуство окултне крви у столицу једнапут годишње. Тест на присуство окултне крви ради се код свих особа са просечним ризиком једнапут годишње. Гвајак импрегнирани слајд тест има сензитивност 30-50% те треба тестирати по два узорка из три узастопне столице након претходне „беле дијете” и без претходне рехидратације узорака. Имунохемијски тест има сензитивност од 90% те је довољан један узорак и нису потребне рестрикције у исхрани. Колоноскопија се обавезно

ради као други тест у скринингу код свих лица, код којих је тест на присуство окултног крварења био позитиван, и тако се утврђује узрок окултног крварења. Тотална колоноскопија, која се ради на сваких 10 година са почетком од 50. године живота, главна је метода скрининга колоректалног карцинома (8-10).

Карцином грлића материце

Карцином грлића материце је трећи по учесталости малигни тумор у свету са више од пола милиона нових случајева сваке године. У Србији је рак грлића материце, после карцинома дојке, на другом месту и чини у Војводини 7,2% а у централној Србији 8,7% свих новооткривених случајева канцера у жена.

Рак грлића материце развија се кроз низ промена епитела које се називају цервикалним интраепителним неоплазијама (*CIN*). За ове промене у прошлости су коришћени називи дисплазија/карцином *in situ*. После увођења *Bethesda* цитолошке класификације, *CIN* се сврставају у следеће групе сквамозних интраепителних лезија (*SIL*) (11):

	<i>CIN</i> (Цервикална интраепителна неоплазија)	<i>SIL</i> (Сквамозна интраепителна лезија)
Дисплазија лаког степена	<i>CIN 1</i>	<i>L-SIL</i> (<i>Low-grade SIL/SIL</i> ниског степена)
Дисплазија средњег степена	<i>CIN 2</i>	<i>H-SIL</i> (<i>High-grade SIL/SIL</i> високог степена)
Дисплазија тешког степена	<i>CIN 3</i>	
Карцином <i>in situ</i>		

Инфекција хуманим папилома вирусом (ХПВ) је најважнији фактор ризика и неопходан услов за настанак рака грлића материце. Делови овог вируса који припада фамилији паповавирида, нађени су у 99,7% случајева рака грлића материце. ХПВ вирус је веома распрострањен па је око 70% одраслих некада током живота имала ХПВ инфекцију која обично прође асимптоматски. Већина људи створи антитета а да није ни свесна да је била заражена.

Дуг латентни период између иницијалне изложености ХПВ и развоја рака грлића материце, као и чињеница да само мали број жена изложених ХПВ инфекцији заиста и добије канцер, указује да, иако неопходна, ХПВ инфекција није довољна за настанак рака грлића материце. Као најважнији фактори који доприносе настанку рака грлића материце сматрају се:

- Пушење
- Дуготрајна примена оралних контрацептива
- Имуносупресија (ХИВ, стања после трансплантације органа)

- Начин живота (лоши социо-економски услови)
- Генетски фактори

Повишен ризик за настанак рака грлића материце имају жене које:

- су сексуалну активност започеле у раној младости (пре 16. године)
- су имале бројне сексуалне партнере
- су имале односе са мушкарцем који имају ХПВ инфекцију
- имају анамнезу о сексуално преносивим болестима или гениталним брадавицама
- пушачи или бивши пушачи
- у стању су имуносупресије (све ХИВ позитивне жене, жене које су имале трансплантацију органа или које из различитих разлога примају имуносупресивне лекове)
- су дуготрајно узимале оралних контрацептиве
- су раније лечене због CIN2 i CIN3
- не одлазе редовно на контроле и којима претходно није редовно рађен Папаниколау тест

Национални програм за превенцију рака грлића материце предвиђа цитолошки преглед цервикалног бриса (Папаниколау тест) као метод скрининга овог малигнома (12). Организованим скринингом треба да буду обухваћене жене старости од 25 до 65 година живота. После два негативна цитолошка теста у размаку од 6 месеци, даљи скрининг прегледи изводе се у интервалу од три године. Због своје ниске специфичности, колпоскопија није скрининг метода. Ни цитологија ни колпоскопија немају потпуну тачност у детекцији преклиничких лезија цервикса, али када се ураде заједно, дијагностичка тачност је преко 98%. Због тога је пожељно приликом сваког гинеколошког прегледа урадити и колпоскопију поред цитолошког прегледа (11).

Национални водич за дијагностиковање рака грлића материце даје следеће препоруке за рано откривање рака грлића материце.

1. Редовне гинеколошке прегледе треба започети у прве три године после почетка сексуалне активности, а најкасније у старости од 21 године.
2. За сексуално активне жене млађе од 30 година, као и за жене из групе повишеног ризика, предлаже се узимање цитолошког бриса једном годишње.
3. После 65 година, под условом да је жена редовно долазила на прегледе и да су налази били нормални, цитолошки брис може се радити на три године.

Литература

1. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” . Република Србија – Одабрани здравствени показатељи за 2010. годину <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Odabrani%20zdravstveni%20pokazatelji%202010.pdf>

2. Национални програм Србија против рака <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni%20Program%20Srbija%20Protiv%20Raka.pdf>
3. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova, 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20karcinoma%20pluca.pdf>
4. Dubey AK, Gupta U, Jain S. Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis. Chin J Cancer. 2016; 35(1):71.
5. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака дојке / [израдила] Републичка стручна комисија за изradу и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије ; [уредник Горан Милашиновић]. - Београд : Агенција за акредитацију здравствених установа, 2013 <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeiLecenjeRakaDojke.pdf>
6. Богдановић Д, Бошњак, Божовић-Спасојевић И, и сар. Рак дојке – најчешћа питања из праксе. Доступно на: <http://www.onkologija.edu.rs/page.php?id=13>
7. Национални програм за превенцију рака дојке. Сл. гласник РСрбије. 2009, бр. 15. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Avgust2013UredbaRanoOtkrivanjeKarcinomaDojke.pdf>
8. Републичка стручна комисија за изradу и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака колона и ректума. Београд : Агенција за акредитацију здравствених установа; 2013. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeiLecenjeRakaKolonaiRektuma.pdf>
9. Национални програм за превенцију колоректалног карцинома. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni%20Program%20Za%20Prevenciju%20Kolorektalnog%20Karcinoma.pdf>
10. Prevencija malignih bolesti. 1. izdanje. Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/prevencija%20malignih%20bolesti.pdf>
11. Републичка стручна комисија за изradу и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије. Национални водич добре

клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака грлића материце. Београд: Агенција за акредитацију здравствених установа; 2013. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeiLecenjeRakaGrlicaMaterice.pdf>

12. Национални програм за превенцију рака грлића материце - програм организованог скрининга. Београд, 2009. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni%20Program%20Za%20Prevenciju%20Raka%20Grlica%20Materice.pdf>