

ISTINA O RAKU

ISTINA O RAKU

*Učestalost, uzroci,
sprečavanje*

Zoran Radovanović



Copyright © 2018 by Zoran Radovanović
Copyright © 2018. za ovo izdanje, Heliks

Izdavač
Heliks

Za izdavača
Brankica Stojanović

Urednik
Bojan Stojanović

Tehnički urednik
Dragana Mujezinović

Lektor
Aleksandra Dragosavljević

Dizajn korica
Goran Filipović

Štampa
Artprint Media, Novi Sad

Prvo izdanje

Knjiga je složena
tipografskim pismom
Warnock Pro

ISBN: 978-86-6024-004-2

Smederevo, 2018.

www.heliks.rs

Sva prava zadržana. Nije dozvoljeno da nijedan deo ove knjige bude reprodukovan ili emitovan na bilo koji način, elektronski ili mehanički, uključujući fotokopiranje, snimanje ili bilo koji drugi sistem za beleženje, bez prethodne pismene dozvole izdavača. Svi stavovi izneseni u ovoj knjizi isključiva su odgovornost autora.

Sadržaj

<i>Predgovor</i>	vii
1 Istorijski pregled	3
Traganje za uzrokom	3
Dijagnostika	6
Lečenje	8
2 Učestalost raka	10
Svet	10
Srbija	33
3 Pravi uzroci raka: opšti pregled	57
Uzroci bolesti i smrti	58
Mehanizam nastanka raka	60
Genetički uslovljen rak	62
Rak uslovljen spoljnim činiocima	66
Rak kod dece i omladine	70
4 Pravi uzroci raka: pojedinačni pregled činilaca sredine	74
Duvan	74
Gojaznost	86
Infekcije	93
Ishrana	97
Fizička aktivnost	106
Profesionalna izloženost	110
Alkohol	114
Reproduktivni faktori	118
Zračenje	121
Zagađenje životne sredine	128
Lekovi	134

5	Sporni i nepostojeći uzroci raka	138
	Loša sreća	139
	Stres	145
	Uranijum	150
	Zaključak	183
6	Sprečavanje raka	191
	Nivoi prevencije	193
	Delovanje na faktore rizika	194
	Skrining	228
Prilog 1	Razumevanje brojeva i stopa	251
	Izvori podataka o populaciji	252
	Izvori podataka o umiranju i obolevanju	252
	Osnovni pokazatelji učestalosti događaja	254
Prilog 2	Teoretski koncepti o obolevanju	268
	Medicina zasnovana na dokazima	281
	<i>Rečnik</i>	284
	<i>Literatura</i>	289
	<i>O autoru</i>	325

Predgovor

S stručnjaci posvećeni bolesti i zdravlju često smatraju da nauka kojom se bave ne može dovoljno da se pojednostavi kako bi se učinila pristupačnom laicima, čak i ako imaju pristojno opšte obrazovanje. Mnoge lekare obeshrabruje svest da ni u sopstvenim pažljivo sročnim izjavama za medije ne uspevaju da premoste komunikacijski jaz. Poruka koju nastoje da prenesu teško dopire do slušalaca i gledalaca, jer je utopljena u doktorski kriptोजezik, svojevrsnu žargonsku tvrđavu za „odabrane“.

Prazan prostor koriste pojedinci sa diplomom Medicinskog fakulteta ili bez nje, ali s precenjenim idejama ili, još češće, svesnom namerom da obmanu naivne građane svojim „otkrićima“, „originalnim pogledima“ na lečenje i sličnim „alternativnim“ manipulacijama. Rezultat je da postoji malo popularno, a dokumentovano pisanih knjiga o ozbiljnim medicinskim temama.

Posebno je delikatno upustiti se u oblast malignih tumora. Ne samo da o raku postoje brojne predrasude, već je naša javnost i duboko podeljena, uz naglašenu politizaciju viđenja uzroka obolevanja. Upravo zato je ova tema poseban narodno-prosvetiteljski izazov.

Autor je nastojao da verno prikaže podatke i znanja o raku do kojih je došla savremena naučna medicina. Otuda stalno pozivanje na izvore. Oni ambicioznim čitaocima služe da dalje istražuju, a skeptičnima da se uvere u verodostojnost argumentacije.

Prvo poglavlje, „Istorijski pregled“, pokazuje kako ćelijsko bujanje, otrgnuto od mehanizama kontrole, odvajkada ugrožava višećelijske oblike života. Milenijumima traju napori da se sagledaju uzroci raka i nađe odgovarajuće lečenje.

U drugom poglavlju, naslovljenom „Učestalost raka“, dat je pregled obolevanja i umiranja od ove pošasti u svetu i u Srbiji. Prikazano je ko su žrtve raka (po polu, uzrastu i drugim karakteristikama), gde se ova bolest više, a gde manje javlja i kakvo je kretanje njene učestalosti tokom vremena. Iz obilja podataka i primera postaje jasno da je ne samo pogrešno, već i nekorektno izvlačiti zaključke na osnovu sirovih, nestandardizovanih stopa. Umirujuće je saznanje da se Srbija po umiranju, a još više po obolevanju od raka, uklapa u situaciju u regionu.

Naredna dva poglavlja posvećena su pravim uzrocima obolevanja od malignih tumora. Treće poglavlje obuhvata opšti pogled na mehanizme njihovog nastanka i razvoja i na rak kod mladih, a posebna pažnja obraćena je genetičkim i sredinskim faktorima značajnim za pojavu ove bolesti (tačnije, grupe od oko 200 srodnih manifestacija neobuzdanog ćelijskog umnožavanja). Obrazloženo je stanovište da je 5–10% svih malignih tumora posledica nasledne opterećenosti. Rangirani su činioци spoljne sredine prema uticaju na obolevanje od raka, tako da postaje očigledno kako bi ga bilo manje za jednu trećinu kada ne bi bilo duvana, za petinu ako bi se čovečanstvo oslobodilo gojaznosti i za šestinu u slučaju da nestanu uzročnici zaraza. U četvrtom poglavlju detaljno je razmotreno 11 činilaca spoljne sredine odgovornih za pojavu raka.

Sadržaj petog poglavlja, „Sporni i izmišljeni uzroci raka“, čine tri celine. Spontana pojava mutacija otrgnutih kontroli, kao uzrok raka, naučno je nepobitna, a jedini razlog što je taj činilac („zla sreća“) označen kao sporan predstavlja značaj koji mu pridaju njegovi zagovornici. Tvrdnju da dve trećine ukupnog obolevanja od raka čini puki sticaj okolnosti, nezavistan od uticaja spoljne sredine i nasleđa, osporavaju sva postojeća iskustva. Ona ukazuju na to da je rak u visokom procentu, bar 50–60%, podložan sprečavanju bez drastičnih izmena načina života. To ne ostavlja prostora spekulacijama da bi spontane mutacije mogle da učestvuju sa više od jedne trećine, a verovatno ni preko jedne četvrtine, u bremenu obolevanja od raka.

Preostala dva dela ovog poglavlja odnose se na nepostojeće (lažne, izmišljene) „uzroke“ raka – stres i osiromašeni uranijum. U značenju koje mu se pridaje u svakodnevnom govoru, stres se doživljava kao jedan od najvažnijih pokretača malignog procesa. Sva naučna istraživanja opovrgavaju tu predstavu. Savremeno doba doživljavamo kao posebno stresogeno, a naše dede i babe bi iz perspektive Drugog svet-skog rata i prvih desetak posleratnih godina na njega gledali kao na sanjani period blagostanja. Strahovali su za svoj život, bivali hapšeni i proganjani, delili skućene zajedničke stanove, išli i subotom na posao, čekali u beskrajno dugim redovima zbog stalnih nestašica osnovnih potrepština, a u „slobodno“ vreme su učestvovali u akcijama krčenja ruševina, obnove i izgradnje. Uz sve to, manje su obolevali od raka (doduše, mnogo manje su pušili, bili gojazni i provodili vreme u fotelji).

U rasprostranjenim laičkim predstavama osiromašeni uranijum se nadgornjava sa stresom kao vodeće „objašnjenje“ za navodnu epidemiju raka u Srbiji. Na više mesta u knjizi dokumentovano je pokazano da nema neobjašnjivog i naglog skoka učestalosti raka, kao što nema ni merljivog izlaganja štetnom zračenju usled NATO bombardovanja. Ne samo što osiromašeni uranijum takoreći nije padao na teritoriju centralne Srbije, već ga vodeće međunarodne ustanove ne prihvataju kao mogući izazivač raka, čak i ako je izloženost neuporedivo veća od doze koju su mogli da prime naši ljudi zatečeni na samim mestima eksplozije. Sve ostale građane mnogo više od osiromašenog uranijuma ozračuje, recimo, prirodni uranijum iz mineralnih đubriva koje se svakog proleća razbacuje po našim njivama. U završnim pasusima ukazuje se koliko je smešno da se osiromašenog uranijuma plaše ljudi koji su lečeni u hotelu „Radon“ u Niškoj Banji ili su se mazali lekovitim („lekovitim“) radioaktivnim blatom u Igalu i drugim banjama.

Poslednjim, šestim poglavljem obuhvaćene su mere sprečavanja raka. Definisane su primarna i sekundarna prevencija, a zatim su detaljno izložene mere sprečavanja delovanja 11 činilaca odgovornih za pojavu raka, istim redom kojim su prikazani u četvrtom poglavlju. Posebno je razmotren skrining koji, kao način rane dijagnostike, formalno pripada sekundarnoj prevenciji, tj. suzbijanju raka. Međutim, skriningom se otkrivaju i oštećenja koja prethode raku (tzv.

prekanceroze). Uz to, ranim postavljanjem dijagnoze i promptnim lečenjem sprečavaju se nepovoljan tok i ishod bolesti.

Priloženi rečnik osnovnih pojmova omogućuje da se knjiga lako čita. Međutim, za radoznalije čitaoce detaljnije su objašnjeni pokazatelji obolevanja i umiranja (Prilog 1) i teoretski koncepti (Prilog 2). Reč je o prilagođenom prikazu odgovarajućih segmenata jednog univerzitetskog udžbenika^[1]. Namera je da se pokaže kako postoje čvrsti principi i metodski postupci potrebni da se dođe do naučne istine. Njihova složenost i snaga mogu da se shvate, ili bar naslute, na osnovu informacija pruženih i na ovde prikazanom nivou. Za istraživački rad potrebno je, naravno, mnogo više.

Zbog zloupotrebe i falsifikovanja naših zvaničnih podataka o učestalosti raka, sve tabele i grafikone koji se odnose na rak u Srbiji proverili su stručnjaci Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“, dr Dragan Miljuš i dr Snežana Živković Perišić. Oni su se složili i sa tumačenjima prikazanih podataka. Pored toga, oni su zamoljeni da sami tabelarno obrade podatke kojima se manipulisalo u javnosti. Autor im zahvaljuje na uloženom trudu i posvećenosti da se stekne prava slika.

Zahvalnost takođe dugujem kolegama koje su čitale pojedine segmente knjige u rukopisu. To su (abecednim redom prezimena) dr Aleksandar Ivković, radiolog iz Niša, dr Srđa Janković, imunolog iz Beograda, dr David Pokrajac, profesor sa Univerziteta Delaver (SAD) i dr Ivana Radovanović, profesorka beogradskog Medicinskog fakulteta. Korisni su bili i razgovori sa dr Srmenom Krstev, predsednicom Republičke stručne komisije za kontrolu duvana i dr Ilijom Vukovićem, profesorom beogradskog Fakulteta za veterinarsku medicinu.

Uspešna saradnja sa lektorkom, gospođom Aleksandrom Dragosavljević, jedan je od razloga što poslednjih nekoliko knjiga objavljujem u izdavačkoj kući Heliks.

U Beogradu, 1. avgusta 2018.

Autor

ISTINA O RAKU

Istorijski pregled

Rak kostiju nalažen je kod egipatskih mumija starih 5000 godina.^[1] U leto 2015. saopšteno je da su znaci leukemije otkriveni kod žene koja je živela u okolini Štutgarta u vreme neolita, 5700–4900 p.n.e.^[2] To bi značilo da je rak naš pratilac bar 7000 godina.

Istorija raka je, međutim, neuporedivo duža. Još pre 80 miliona godina kosti dinosaurusu imale su promene koje ukazuju na rak.^[3] Razumljivo je da su višecelijski organizmi odvajkada mogli da podlegnu neobuzdanom i nekontrolisanom umnožavanju sopstvenih ćelija.

Traganje za uzrokom

Stari Egipćani su pojavu raka pripisivali uticaju bogova. Otac medicine, Hipokrat (460–370 p.n.e.), smatrao je da je rak posledica neravnoteže četiri telesne tečnosti, s prevagom žuči. On je skovao reč *carcinoma*, pošavši od grčke reči *karkinos*, sa značenjem rak, jer ga je razvoj bolesti podsećao na pipke.

Rimljanin Celzus (28–50 p.n.e.) prihvatio je i samo preveo tu metaforu (lat. *cancer* – rak).^[4] Najpoznatiji lekar starog Rima, Galen (130–200 n.e.), objašnjavao je da su nezdrava ishrana i loša klima uzroci raka,^[5] ali je prihvatao da se sam mehanizam bolesti vezuje za neravnotežu telesnih tečnosti (humoralna teorija).^[4]

Dva holandska lekara su polovinom 17. veka, nezavisno jedan od drugoga, zaključili da je rak prenosiva bolest, jer su uočili grupisanje raka dojke u pojedinim domaćinstvima. Oni su predlagali izolaciju bolesnica, što je imalo izvesnog odjeka, pa je posle više od jednog veka, 1779, jedna francuska bolnica za rak morala da bude izmeštena van grada zbog straha od zaraze.

Navodi se^[4] kako je Italijan Bernardino Ramazini početkom 18. veka zapazio da među kaluđericama nije uočen rak grlića materice, dok je čest rak dojke, što je pripisao njihovom odsustvu heteroseksualnih iskustava. Polovinom tog veka objašnjenje je traženo u promeni osobina („fermentaciji“) limfe,^[5] čime je, posle milenijum i po, definitivno potisnuta humoralna teorija.

Malo kasnije, 1761, Džon Hil je ukazao na povezanost duvana i raka nosne šupljine u svojoj publikaciji „Opasnost od neumerenog užmrkavanja“,^[4] da bi Persival Pot 1775. ostavio trag u istoriji medicine zapažanjem da odžačari dobijaju rak skrotuma zbog čađi koja im se nakuplja u pantalonama između nogu.^[6] Time je otpočela era traganja za tzv. profesionalnim rakom.

Iste godine kada se Hil bavio duvanom i rakom, u Padovi se počelo sa autopsijama, kako bi se zaživotni simptomi i znaci raka povezali sa promenama na unutrašnjim organima u vreme smrti. Taj postupak po nekima označava početak naučne onkologije,^[4] dok drugi zaslugu za to pripisuju čuvenom nemačkom lekaru Rudolfu Virhovu, osnivaču ćelijske patologije raka (posmatranje malignih ćelija pod mikroskopom).

Otkriće da je rak sastavljen od ćelija 1838. vodilo je pretpostavci da one potiču od nediferenciranog tkiva između normalnih anatomskih struktura.^[4, 5] Virhov je uočio bela krvna zrnca (leukocite) u kanceroznom tkivu i skovao termin leukemija.^[6] On je 1863. pretpostavio da tumori nastaju usled hronične upale i da se šire poput tečnosti. Vrlo brzo se pokazalo da je u pitanju rasejavanje ćelija, a ne protok tečnosti.

Za nasledni karakter raka saznalo se 1886, kada je dvoje dece ispoljilo rak oka, retinoblastom, od koga je kao dete uspešno operisan njihov otac^[6]. Godine 1902. postavljena je kasnije potvrđena hipoteza da rak potiče od jedne ćelije u kojoj je došlo do oštećenja hromozoma i da ta promena vodi nekontrolisanom rastu ćelija.^[6]

Nemac Paul Erlih je 1909. došao do zaključka da imunski sistem sprečava stvaranje tumora, što se označava kao „imunski nadzor“, a Francuz Ru je naredne godine istupio sa dokazima o ulozi virusa u nastanku raka. On je tečnost dobijenu iz tkiva pilećeg sarkoma injekcijama unosio u organizam drugih pilića i na taj način izazivao rak. Taj virus se naziva Ruov virus sarkoma.

I danas u svojoj biti važeća teorija somatske mutacije raka postavljena je 1914. godine.^[1] Naredne godine rak je izazvan utrljavanjem katrana u kožu kunića,^[5] što je još uvek standardan metod rada s laboratorijskim životinjama.

U Velikoj Britaniji i SAD istovremeno je 1950. pokazano da pušenje ima važnu ulogu u nastanku raka pluća. U kanceroznim ćelijama kod hronične mijeloidne leukemije uočen je 1960. poseban hromozom, nazvan filadelfijskim.

Mada se još od 1910. znalo za Ruov virus pilećeg sarkoma, 1964. je pokazano da virus dovodi i do raka ljudi. Reč je o Epštajn-Bar (*Epstein-Barr*) virusu, skraćeno EBV, koji ima ulogu u nastanku nekoliko vrsta malignih tumora. Humani papiloma virusi 16 i 18, odgovorni za oko 70% raka grlića materice, opisani su 1984.

Veliki pomak učinjen je 1976. otkrivanjem onkogeni, delova nasledne materije (genoma) koji pospešuju rast tumora. Suprotno dejstvo imaju supresorski geni, za koje se zna od 1979. Najčešći među njima, proteinski produkt TP53 ili p53 (p53 protein) osujećuje bujanje ćelija. Kada je oštećen, otvoren je put raku. HER2 onkogen, povezan sa lošijom prognozom raka dojke, opisan je 1984, a već dve godine kasnije je i kloniran. U 1994. i 1995. klonirani su tumorski supresorski geni BRCA1 i BRCA2 (engleska skraćenica za *breast cancer*, rak dojke).

Maligne ćelije su 1999. stvorene u laboratoriji. Otkriće ima značaj za razumevanje procesa rasta i razvoja raka. Vakcina za sprečavanje raka grlića materice odobrena je 2006. To je danas sve više primenjena HPV vakcina.

Tokom 2014. američki projekat Genomski atlas raka došao je do značajnih rezultata na osnovu DNK analize nekoliko desetina različitih vrsta raka ljudi. Pokazalo se da isti rak, karcinom želuca, čine četiri različite bolesti, što nameće razmišljanje o potrebi različite klasifikacije malignih tumora.

Dijagnostika

Verovatno prvi doprinos modernoj dijagnostici raka bilo je otkriće malignih ćelija u ispljuvku 1851. Trideset godina kasnije primenjen je endoskop – instrument za posmatranje unutrašnjih organa kroz prirodne otvore. Služio je za otkrivanje raka u jednjaku i želucu, pa je nazvan gastroskop (lat. *gaster* = želudac). Usledilo je 1894. uvođenje u praksu cistoscopa za posmatranje sluznice mokraćne bešike, a nekoliko godina kasnije i bronhoskopa, što je omogućilo uočavanje promena u grlu (larinksu), dušniku i bronhijama. Prošlo je još 30 godina do otkrića kolposkopa, instrumenta za otkrivanje raka vagine i grlića materice.

Jedno od najvećih dijagnostičkih dometa, ne samo u oblasti onkologije, predstavlja otkriće x raka 1895, za šta je Nemač Rendgen šest godina kasnije dobio Nobelovu nagradu. Od 1896. rendgenski snimci se koriste u medicini, prvi put za dijagnostikovanje raka kostiju (sarkoma). Tako se 1905. došlo do urografije, ubrizgavanja kontrastnog materijala u venu pacijenta, kako bi se pod rendgenom videle promene u bubrežnoj karlici, mokraćovodima i mokraćnoj bešici. Na istom principu se od 1927. zasniva arteriografija, unošenje kontrasta u arteriju, kako bi se otkrivali moždani tumori (abnormalni rast u mozgu narušava arhitekturu i simetriju krvnih sudova mozga).

Papanikolau je 1941. ukazao na mogućnost otkrivanja raka vagine i materice mikroskopskim pregledom brisa (Pap test).^[7] Isti autor je četiri godine kasnije predložio da se u sedimentu (talogu) mokraćne traže ćelije karakteristične za rak mokraćne bešike.^[8]

Pre toga, 1942, primenjen je ultrazvuk u onkološkoj dijagnostici. Početkom naredne decenije, 1951, napravljen je mamograf, koji se od običnog rendgenskog aparata razlikovao po kupastom vrhu za ciljano snimanje i pločama za pritiskanje dojki, kako bi se promene bolje videle. Snimanje kostiju nakon prethodnog davanja radioaktivnog izotopa stroncijuma (scintigrafija) datira iz 1960.

Kombinacija endoskopskog pregleda žučne kese (uz ubacivanje kontrasta u izvodni kanal žučne kese i pankreasa) sa rendgenskim snimanjem radi dijagnostike, ali i mogućih intervencija (pod komplikovanim nazivom retrogradna holangiopankreatografija), uvedena

je 1968. Naredne godine urađen je pregled debelog creva (retrogradna kolonoskopija).

Otkrivanje tumorskih markera tehnikom radioimunoeseja započeto je 1971. Prvi takav pokazatelj prisustva raka bio je alfa-feto-protein. Na sledeći tumorski marker, prostatni specifični antigen (PSA) čekalo se do 1980, a na pokazatelj tumora jajnika, CA-125, do 1983.

Godina 1972. označava početak doba složenog uočavanja ili vizuelizacije („imidžinga“) novotvorina u organizmu. Tehnika poznata kao CT ili ce-te (kompjuterizovana tomografija) zasniva se na pravljenju niza snimaka određenog organa iks-zracima na različitim presecima pomoću kompjutera.

Naredne godine uvedena je elegantnija tehnika, bez izlaganja organizma velikim dozama rendgenskog zračenja. To je magnetna rezonanca, MR ili em-ar-aj (engl. *magnetic resonance imaging, MRI*). Njome se otkrivaju maligne promene zahvaljujući različitom ponašanju tkiva izloženih jakom magnetnom polju.

Kvalitetnu razliku u odnosu na CT i MR predstavlja PET, pozitrionska emisiona tomografija, poznata od 1974. Njome se ne samo uočavaju različite strukture, već i njihova aktivnost. To se postiže unošenjem radioaktivnih supstancija koje se koncentrišu na mestima pojačanog ćelijskog rasta (tj. raka).

Posle Pap testa, dalje poboljšanje tehnike otkrivanja raka činilo je traganje za humanim papiloma virusom u ćelijama grlića materice. Još jedno unapređenje sagledavanja promena u unutrašnjim organima predstavljala je primena sonohisterografije 1993. To je ultrazvučni pregled sluznice materice prethodno ispunjene i rastegnute sterilnim fiziološkim rastvorom.

Iste godine je pokazano da skrining raka debelog creva u jednogodišnjim razmacima za trećinu smanjuje smrtnost. Test se zasniva na traganju za nevidljivim tragovima krvi u stolici (engl. *guaiac fecal occult blood testing, FOBT*).

Biočipovi ili mikročipovi DNK (dezoksiribonukleinske kiseline, nosioca naslednih informacija u ćeliji) napravljeni su 1995. radi merenja genskih aktivnosti u biljkama. Danas se koriste u onkologiji za otkrivanje genskih mutacija.

Lečenje

Još 3000 godina p.n.e., dakle pre 5000 godina, stari Egipćani u jednom papirusu pominju „lečenje“ otvorenog raka dojke spaljivanjem rane (kauterizacijom), uz priznanje da rak nije izlečiv.^[1] Oni su, osim pokušaja spaljivanja kancerozne rane, pre oko 4600 godina rak želuca pokušavali da leče mešavinom kuvanog ječma sa urmama, a rak materice – stavljanjem svinjskog mozga u vaginu.^[3]

Hipokrat je, pre skoro dva i po milenijuma, verovao da je najbolje rak ne dirati, jer se posle intervencije ne živi dugo.^[1] Najpoznatiji rimski lekar, Galen, smatrao je pre više od 1800 godina da je rak izlečiv u ranim fazama, a da ga u uznapredovalom obliku treba ili hirurški ukloniti ili spaliti [9]. Stari Rimljani su ipak bili svesni da se maligni tumor vraća, a da intervencija nekada može da ubrza njegovo širenje.^[3]

Mnogo kasnije, u 7. veku n.e., najpoznatiji vizantijski lekar, Pavle Eginški, priznavao je nemoć medicine u odnosu na rak materice, ali je za rak dojke predlagao hirurško uklanjanje, umesto spaljivanja.^[5]

Nemac Teodor Bilrot je 1872. uklonio jednjak obolelome od raka, a šest godina kasnije počeo je da otklanja deo želuca zahvaćen rakom, primenjujući tehniku koja se i danas koristi i zove po njemu.

Godine 1882. odstranjena je cela dojka bolesnici od raka, a 50 godina kasnije, 1932, uvedena je manje drastična, tzv. modifikovana mastektomija. Konzervativniji pristup, uz očuvanje dobrog dela dojke, ali dopunjen ubadanjem radijumskih igala u tkivo dojke i regionalne limfne čvorove, primenjen je 1937. Znatno kasnije, 1985, pokazalo se da je često dovoljno ukloniti samo tumor (lumpektomija), uz zračenje dojke.

Rak je 1899. prvi put izlečen primenom iks zraka,^[5] otkrivenih četiri godine ranije. Otkriće radijuma i polonijuma 1898. otvorilo je perspektive lečenja raka njihovim radioaktivnim dejstvom. Tako su 1903. izlečena dva pacijenta sa najmanje malignim tumorom kože, bazocelularnim karcinomom. Hirurško uklanjanje celog plućnog krila pacijent je prvi put preživeo 1933. godine.^[5] Hormonska terapija raka, prevashodno raka prostate, uvedena je 1939. Ona je dve godine kasnije dopunjena uklanjanjem testisa radi smanjenja koncentracije hormona testosterona u krvi. Tamoksifen (*tamoxifen*) je 1978. odobren u SAD. To je lek prvobitno zamišljen kao pilula protiv začeca, a široko je primenjivan u lečenju hormonski zavisnog raka dojke (stručno se zove selektivni modulator estrogenskih receptora). Drugi preparat,

anastrazol (*anastrazole*), koji potpuno blokira proizvodnju hormona estrogena, koristi se od 1996. Primena tamoksifena u sprečavanju raka dojke (sa značajnim uspehom od 50%) započeta je 1998.

Era hemioterapije nastala je 1946. Tada je modifikovani bojni otrov, azotni (umesto sumporni) iperit, primenjen za lečenje sistemskih tumora, leukemija, limfosarkoma i limfoma.^[10] Naredne godine prvi put je dat preparat aminopterin za lečenje akutne leukemije. On pripada grupi antimetabolita, tj. lekova koji blokiraju sintezu DNK i tako dovode do smrti ćelija (previously ćelija raka, jer se one intenzivno dele). Dalji napredak predstavlja uvođenje u terapiju leka metotrek-sata (*methotrexate*) 1953. Posebno dobri rezultati postignuti su od 1958, kada su kombinovano davani metotreksat i 6-merkaptopurin (*6-mercaptopurine*) za lečenje akutne leukemije.

Predloženo je 1971. da se razvoj raka osujeti uticajem na mrežu njegovih krvnih sudova (sprečavanje angiogeneze). Do kraja veka pro-nađene su tri supstancije s takvim dejstvom. Na tom pristupu se još uvek radi.

Prva monoklonska antitela (tj. antitela poreklom od identičnih imunskih ćelija koje imaju istu ćeliju-pramajku) protiv tumora krvotvornih organa (*rituximab*, *Rituxan*), uvedena su u terapiju 1997. Već sledeće godine primenjen je još jedan lek zasnovan na istom principu (*trastuzumab*, *Herceptin*) protiv onkogeno označenog kao HER2. U SAD je 2011. odobreno korišćenje monoklonskog antitela (*ipilimumab*) radi lečenja uznapredovalog melanoma, a 2014. paleta lekova protiv ovog tumora proširena je uvođenjem sličnog preparata pod imenom *pembrolizumab*.

Poboljšanje delovanja monoklonskih antitela postignuto je 2013. kombinovanjem lekova *trastuzumab* i *mertansine*. Monoklonsko antitelo protiv onkogeno HER2 imalo je veći učinak kada se davalo sa supstancijom koja ometa rast ćelija sprečavanjem stvaranja tzv. mikrotubula.

Prva vakcina za lečenja raka ljudi (*sipuleucel-T*) primenjuje se od 2010. Napravljena je od imunskih ćelija samog pacijenta i daje se bolesnicima sa metastatskim rakom prostate. (Za kubansku vakcinu *cimavaks EGF* navodi se da stimuliše imunski sistem za borbu protiv rasta malignih ćelija u poslednjoj, četvrtoj fazi raka pluća, ali taj preparat nije zvanično odobren).*

* Tvrdnje iza kojih ne stoji referenca potiču iz još dva široko korišćena izvora [11, 12].

Pravi uzroci raka: opšti pregled

U Rečniku i u odeljku „Koncept uzročnosti“ u Prilogu 2 objašnjena je razlika između uzroka i faktora rizika. Nesumnjivo je postojanje značenjskog preplitanja ta dva pojma, ali bi bilo formalno ispravnije govoriti o činiocima povezanim sa nastankom raka kao o faktorima rizika. Međutim, ni u naučnoj literaturi se ne insistira na strogom povlačenju granica (postoje mnoge monografije o uzrocima raka i klasifikacije uzroka te bolesti). Stoga će i naš pristup biti zasnovan na tom stavu.

NAPOMENA Sve tvrdnje zasnovane su na podacima iz literature. Osnovne izvore činile su renomirane baze podataka i ključne reference Međunarodne agencije za istraživanje raka,^[1] Evropske komisije, koja je preko ove agencije pokrenula izradu Evropskog kodeksa za borbu protiv raka,^[2, 3] SZO,^[4] te Američkog društva za rak.^[5, 6, 7, 8] Tu su i kapitalne publikacije o raku.^[9, 10] Citiranje svake bibliografske jedinice (poglavlja, novog linka) iz tih izvora, recimo o pušenju, gojaznosti itd., učinilo bi spisak literature preterano obimnim. Zato su po pravilu navođene samo reference koje ne pripadaju navedenom literaturnom korpusu.

Uzroci bolesti i smrti

Najveće istraživanje faktora rizika odgovornih za breme obolevanja i umiranja u svetu objavljeno je 2009. godine.^[11] Pokazalo se da sve manji značaj imaju tradicionalni faktori rizika, poput neuhranjenosti, zagađene vode za piće, ne higijenskih uslova života, čađu zasićenog kućnog vazduha itd. Njihovo mesto zauzimaju moderni rizici, od kojih su neki dostigli zenit i stavljaју se pod kontrolu (urbano aerozagađenje, saobraćajne nesreće, profesionalni rizici), dok drugi još uvek dominiraju (pušenje, fizička neaktivnost, gojaznost). Nastale, tekuće i predstojeće promene poznate su kao *tranzicija faktora rizika*.

Preplitanje ovih činilaca, te pravac i brzina kojima se menjaju, u velikoj meri se razlikuju od regiona do regiona. Za sve je karakterističan smanjen uticaj zaraznih bolesti na zdravlje populacije, što se odražava na njeno starenje. Sledstveno, sve veću ulogu igraju bolesti koje se javljaju kasnije u životu, poput infarkta, raka i šloga. I siromašne zemlje su njima zahvaćene, ali se još uvek bore i sa zarazama. To stanje se označava kao *dvostruko breme bolesti* ili *dvostruko opterećenje bolešću* (v. odeljak „Teorija epidemiološke tranzicije“ u Prilogu 2).

Zbir brojeva u poslednjoj koloni tabele 3.1 pokazuje da je deset ključnih faktora rizika odgovorno za 57% svih smrti u svetu. Pet među njima značajni su za nastanak raka: duvan, fizička neaktivnost, gojaznost, nebezbedan seks, alkohol i dim od čvrstih goriva u kući. Uz to, prvi i treći činilac u tabeli 3.1, povišeni pritisak i šećer u krvi, indirektno su povezani sa rizikom od raka zbog svoje udruženosti sa gojaznošću i nedovoljnom fizičkom aktivnošću.

U zemljama s niskim dohotkom (do 825 \$ po glavi) prva po uticaju na smrtnost je dečja neuhranjenost, treća nebezbedan seks, četvrta loši higijenski uslovi (zagađena voda za piće, odsustvo sanitarnih pogodnosti), šesta sagorevanje čvrstih goriva u kući, a deveta nedovoljno dojenje. Njih nema među prvih 10 faktora rizika u bogatim zemljama (dohodak preko 10.065 \$ po glavi), ali zato ima rizika koji se ne navode kao vodeći u najmanje prosperitetnim delovima sveta. To su gojaznost na trećem, nedovoljan unos voća i povrća na sedmom, gradsko aerozagađenje na osmom, zloupotreba alkohola na devetom i profesionalni rizici na 10. mestu (tabela 3.2).

Tabela 3.1. Vodeći faktori rizika odgovorni za umiranje u svetu, 2004.

Rang	Faktor rizika	Broj umrlih u milionima	% svih umrlih
1	Visok krvni pritisak	7,5	12,8
2	Duvan	5,1	8,7
3	Visok šećer u krvi	3,4	5,8
4	Fizička neaktivnost	3,2	5,5
5	Gojaznost	2,8	4,8
6	Visok holesterol	2,6	4,5
7	Nebezbedan seks	2,4	4,0
8	Alkohol	2,3	3,8
9	Dečja nehranjenost	2,2	3,8
10	Dim od čvrstih goriva u kući	2,0	3,3

Izvor: [11]

Tabela 3.2. Vodeći faktori rizika odgovorni za umiranje u najbogatijim i najsiromašnijim zemljama, 2004.

Najbogatije zemlje			Najsiromašnije zemlje		
Rang	Faktor rizika	% u svim uzro-cima	Rang	Faktor rizika	% u svim uzro-cima
1	Duvan	17,9	1	Dečja pothranjenost	7,8
2	Visok krvni pritisak	16,8	2	Visok krvni pritisak	7,5
3	Gojaznost	8,4	3	Nebezbedan seks	6,6
4	Fizička neaktivnost	7,7	4	Loši higijenski uslovi	6,1
5	Visok šećer u krvi	7,0	5	Visok šećer u krvi	4,9
6	Visok holesterol	5,8	6	Dim u kući od čvrstih goriva	4,8

nastavak na sledećoj strani

Tabela 3.2. (nastavak)

Najbogatije zemlje			Najsiromašnije zemlje		
Rang	Faktor rizika	% u svim uzrocima	Rang	Faktor rizika	% u svim uzrocima
7	Nedovoljan unos voća i povrća	2,5	7	Duvan	3,9
8	Urbano aerozagađenje	2,5	8	Fizička neaktivnost	3,8
9	Alkohol	1,6	9	Nedovoljno dojenje	3,7
10	Profesionalni rizici	1,1	10	Visok holesterol	3,4

Izvor: [11]

Mehanizam nastanka raka

Učestalo umnožavanje ćelija je odlika svih tumora. Bitna razlika između njih je što dobroćudni ili benigni tumori rastu kao homogena masa, odvojena od ostalih tkiva. Oni ne „puštaju krake“ i ne šire se ni krvlju, ni limfom. Vremenom mogu da dostignu velike razmere i da mehaničkim pritiskom ugroze okolne organe i funkcionisanje organizma. Međutim, po pravilu se hirurški otklanjaju bez posledica, pa o njima neće biti reči.

Kod zloćudnih ili malignih tumora, uobičajeno označavanih kao rak ili kancer, nekontrolisano umnožavanje ćelija praćeno je njihovim rasejavanjem. U osnovi tog procesa su promene (mutacije) ćelijske nasledne materije (dezoksiribonukleinske kiseline, skraćeno DNK). Do tih grešaka u DNK dolazi relativno često pri deobi ćelija ili pod uticajem spoljašnjih faktora, recimo duvanskog dima. Jedna ili više strukturnih jedinica DNK, zvanih nukleotidi, mogu da nestanu, da budu zamenjene drugim, da se udvostruče ili da budu preraspoređene. Organizam poseduje sposobnost otklanjanja moguće štete, ali se pod određenim unutrašnjim^[12] ili spoljnim uticajima ti reparativni mehanizmi pokažu nedovoljnima. Tada se otvara prostor za nastanak raka.^[13, 14]

Razmnožavanje ćelija je celishodna reakcija kada nastaje radi zamene izumrlih ćelija i prestaje po obavljanju tog zadatka. Do kraja pojednostavljeno, ceo proces regulišu dve vrste gena:

- **Protoonkogeni** stimulišu ćelijsku deobu kada im stigne signal da treba popuniti prazninu nastalu smrću ćelija, povredom i sl. Ako su oštećeni, pretvaraju se u onkogene, otporne na suprotne signale, tj. nesposobne da „opozovu“ instrukciju o deobi.
- **Tumorski** supresorski geni zaustavljaju dalju deobu. Oni takođe ispravljaju greške DNK nastale tokom ćelijskih deoba, a ako popravka ne uspe, daju nalog ćeliji da uginu. Njihovo oštećenje onemogućuje ih da obavljaju te svoje funkcije.

Uobičajeno je da se, radi lakšeg razumevanja, ćelija poredi sa automobilom. Protoonkogeni su ispravna papučica za gas – kada se noga skine s nje, vozilo se zaustavlja. S druge strane, onkogeni su zaglavljena papučica za gas, pa vozilo hrlu u provaliju. Držeći se iste analogije, tumorski supresorski geni su automobilska kočnica.

Svi uzroci raka direktno ili indirektno oštećuju gene zadužene za deobu ćelija.^[10] Direktno oštećenje podrazumeva da činilac odgovoran za nastanak raka, kancerogen, neposredno dovodi do mutacije. Najveći broj kancerogena su istovremeno i mutageni (izazivači mutacija). Postoje, međutim, kancerogeni koji obilaznim putem, delovanjem na različite procese u organizmu, izazivaju isti efekat. Oni nisu mutageni, kao što postoje i mutageni koji nisu kancerogeni (jer mutacije do kojih dovode ne povećavaju rizik od raka). Procenjuje se da oko 30% poznatih mutagena nemaju kancerogena svojstva.^[15]

Pretvaranje normalne ćelije u kanceroznu je višestepeni proces. Prva faza naziva se *inicijacijom*. Za nju su, osim kod malignoma vezanih za X hromozom, nužna bar dva oštećenja nasledne materije – po jedno u oba gena odgovarajućeg hromozomskog para. Ta inicirana ćelija, kao mogući začetak raka, još uvek se ponaša normalno i postoji mogućnost da šteta bude otklonjena ili ćelija eliminisana.^[16] Za početak njene ubrzane deobe potrebni su različiti spoljašnji signali (faza *promocije*). Potom su, za neobuzdani rast tumora, uslov i dodatni uticaji, pa se treća faza, *progresija*, odlikuje ne samo brojnim mutacijama, već

i promenom broja hromozoma. Ovoj periodizaciji nekad se dodaje i *metastaziranje*, kao četvrta faza procesa maligne transformacije.^[17]

Istorijski posmatrano, prvo su razdvojene inicijacija i promocija. U eksperimentima na životinjama otkriveni su *mutageni*, supstancije koje oštećuju DNK (inicijacija), ali je pokazano da se tumor ne javlja dok ne deluju materije koje stimulišu njegovu pojavu (promotori). I obrnuto, mnogi promotori ne dovode do promena ukoliko tkivo nije prethodno bilo izloženo inicijaciji. Postoje, međutim, hemijska jedinjenja sa istovremenim inicijacijskim i promotivnim dejstvom. Ona se nazivaju *kompletnim kancerogenima*.

Biohemijski i molekularni mehanizmi delovanja suviše su složeni da bi se ulazilo u njihovo podrobno objašnjavanje (v. izdvojen odeljak „Kompleksnost razvoja maligne bolesti“). Regulacija ciklusa ćelijskih deoba počiva na cikličnoj aktivaciji enzima (proteinkinaze i dr.), ali uz uključivanje desetina različitih činilaca i njihovog međudejstva do pojave raka, što je predmet posebnih naučnih disciplina, molekularne onkologije^[20, 21] i molekularne epidemiologije raka.^[22, 23, 24]

Usko gledano, proizlazi da je rak bolest izmenjenih (mutiranih) gena. Međutim, mehanizmi koji oštećuju gene u velikoj meri su vezani za navike, ponašanje i način života. Sled događaja koji se završava rakom najčešće počinje u životnoj i socijalnoj sredini bolesnika. Danas je moguće ne samo pokazati da kancerogeni iz spoljne sredine dovode do karakterističnih mutagenih promena u genima, već i utvrditi kojim je kancerogenom izazvana određena promena.^[24]

Otuda se s pravom kaže da je rak bolest gena, ćelija, tkiva, organa i celog organizma, ali takođe bliskog okruženja (porodice) i celog društva. Zajednica nameće norme i običaje, poput odnosa prema hrani, alkoholu, duvanu itd., a istovremeno trpi zbog masovnosti obolevanja od raka.

Genetički uslovljen rak

Daleko najčešće se dešava da se mutacije odgovorne za nastanak raka začinju u jednoj ćeliji organizma. Promene su sadržane u toj ćeliji-pramajci i u njenom sve brojnijem potomstvu, a van malignog tumora ih nema. Takav rak se ne prenosi na decu i unuke, a njegova pojava među srodnicima tumači se sklonošću ka istim navikama i običajima.

Za razliku od promena u „običnoj“ ćeliji (stručno, sporadičnih ili somatskih mutacija), moguće je postojanje mutacija u polnim ćelijama, bilo u spermatozoidu, bilo u jajnoj ćeliji (germinativna mutacija). Takva mutacija prenosi se na potomstvo i prisutna je u svakoj ćeliji organizma, jer su sve one nastale od oplodene jajne ćelije.

Kada je mutacija nasleđena, postoje tri elementa koja određuju verovatnoću obolevanja:

- Da li mutacija potiče od oba roditelja ili od jednog, drugim rečima da li je čovek homozigot ili heterozigot za određenu karakteristiku? U prvom slučaju, scena je preliminarno već postavljena, a u drugom slučaju, kada je mutacija prisutna u jednom od dva naspramna gena (očevom ili majčinom), ostaje da do nje dođe i u drugom genu. Razumljivo je da se kod heterozigota takav ishod češće i ranije javlja nego kod osoba bez odgovarajućeg genetičkog opterećenja.

KOMPLEKSNOŠT RAZVOJA MALIGNNE BOLESTI

Biološke osobine raka sticane tokom njegovog razvoja:^[18]

- Održivost signala umnožavanja ćelija (proliferacije)
- Izbegavanje suzbijača tumorskog rasta (supresora rasta)
- Suprotstavljanje ćelijskoj smrti (apoptozi)
- Omogućavanje stalnih deoba (replikativne besmrtnosti)
- Stvaranje mreže krvnih sudova (indukcija angiogeneze)
- Aktivacija prodora i rasejavanja (invazije i metastaza)

U osnovi ovih procesa su:

- Genomska nestabilnost (vodi genetičkoj raznolikosti)
- Upala (pojačava i ubrzava mnoge funkcije)

Naknadno prepoznate osobine:^[19]

- Izmjena razmene materija (reprogramiranje energetskeg metabolizma)
- Izbegavanje uništenja od strane imenskog sistema domaćina

Složenosti problema doprinose i prividno normalne ćelije koje čine „tumorsku mikrosredinu“, robujući interesima malignog tumora.

Podrobnije poznavanje svake od navedenih tačaka (a o mnogima se već puno zna) povećava izgleda za uspešno lečenje raka.

GENETIKA RAKA: OSNOVNI POJMOVI

Dezoksiribonukleinska kiselina (DNK) Nosilac naslednih osobina. Sastoji se od nukleotida ili baza, gradivnih blokova čiji je redosled tačno određen. Narušavanje redosleda može da dovede do suštinskih promena u funkcionisanju organizma.

Epigenetika Ispitivanje činilaca važnih za aktivnost gena, mimo strukturnih odstupanja u redosledu nukleotida duž lanca DNK.

Geni Delovi DNK odgovorni za proizvodnju specifičnih belančevina koje obavljaju određene funkcije u organizmu (recimo, daju instrukcije ćeliji da se deli). Svaka ćelija sadrži oko 25.000 gena.

Geni vezani za X hromozom Bolesti uslovljene genima na X hromozomu, poput daltonizma (slepila za boje), češće se javljaju među muškarcima, koji imaju samo jedan takav hromozom (kod žena defekt mora da bude prisutan na oba X hromozoma).

Geni, dominantni Ako je u genskim parovima samo gen nasleđen od jednog roditelja dovoljan za ispoljavanje određene karakteristike, uključujući bolest, on se naziva dominantnim.

Geni, recesivni Za ispoljavanje neke karakteristike, recimo bolesti, potrebno je da je poruka sadržana u genima nasleđenim od oba roditelja.

Mutacije Promene nukleotida DNK koji čine gen. Mogu da ostanu bez vidljivih posledica, ali i da dovedu do dramatičnih efekata.

Hromozom Dug lanac DNK umotan oko belančevine zvane histon. Najveći broj gena sadržan je u hromozomima. Čovek od oba roditelja nasleđuje po 23 hromozoma, od kojih su 22 para nepolna, a onaj preostali par vezan je za pol. On se kod muškaraca označava simbolima XY, a kod žena – XX.

Penetrantnost Verovatnoća da se mutacija ispolji pojavom određene karakteristike, recimo bolesti. Ako se efekat mutacije uvek ispolji, penetrantnost je kompletna. Nasledne mutacije su po pravilu nekompletne.

Zigotnost Termin za opisivanje podudarnosti gena na istom mestu odgovarajućeg hromozomskog para. Ako su dva gena nasleđena od oca i majke identična, govori se o homozigotnosti. U protivnom, reč je o heterozigotnosti.

Izvor: [7]

NAPOMENA U ovom izdvojenom odeljku definisani su pojmovi navođeni u tekstu. Radi pojednostavljenja, izbegnuti su neki standardni termini (alel, eksom, lokus, sekvencionisanje itd.).

- Da li se nasleđena karakteristika prenosi dominantnim ili recesivnim putem? Pri dominantnom tipu nasleđivanja određenoj karakteristici (u konkretnom slučaju, obolevanju od raka) malo prepreka stoji na putu da se ispolji tokom života. Kada se radi o recesivnoj osobini, za njeno ispoljavanje potrebna je homozigotnost.
- Kolika je penetrantnost odgovarajućeg, mutiranog gena? Kod naslednog raka ona je po pravilu nekompletna, a najčešće je nisko penetrantna. To znači da se efekat ostvaruje obilaznim putem, na primer delovanjem na procese metabolizma ili na hormonsku funkciju.

Visoka penetrantnost odlikuje takozvane porodične kancerozne sindrome. Oni su relativno retki, pa je, recimo, samo petina porodičnog raka dojke izazvana visoko penetrantnim mutacijama u genima BRCA1 i BRCA2 (BRCA – engl. *breast cancer*, rak dojke).^[7] Do sada je opisano više od 50 porodičnih kanceroznih sindroma. Svaki se odlikuje posebnom mutacijom ili mutacijama i ispoljava na različite načine.

Na pojavu raka mogu da utiču i genske razlike koje su nasledne, ali nisu mutagene. One se odnose na jedan ili više nukleotida i nazivaju genskim varijantama ili nukleotidnim polimorfizmom. Efekat na obolevanje ispoljavaju indirektno, pojačanom ili smanjenom aktivnošću odgovarajućeg gena, što se očituje, recimo, promenom telesne mase.

Izrazi epigenetičkih uticaja (v. definiciju u izdvojenom odeljku „Genetika raka: osnovni pojmovi“) važni za nastanak raka navedeni su u izdvojenom odeljku „Epigenetički mehanizmi značajni za pojavu raka“. Zalaženje u detalje prevazišlo bi okvire namene ovog teksta. Dovoljno je reći da u sva tri navedena slučaja može da bude ugrožena ekspresija gena, odnosno njihova uloga u stvaranju proteina odgovornih za funkcionisanje, rast i deobu ćelija. Pritom sam redosled nukleotida u lancu DNK nije poremećen.

Procenjuje se da porodično uslovljen rak čini 5–10% ukupnog obolevanja od raka.^[14] Viša učestalost, čak 15%,^[5] izuzetno retko

se pominje. Kada se navodi tako visok procenat, ima se u vidu siva zona nedovoljno objašnjene uloge mutacija vrlo niske penetrantnosti i genskih varijacija (u okviru fizioloških granica) na verovatnoću nastanka raka.

Rak uslovljen spoljnim činiocima

Pre skoro 40 godina grupa stručnjaka, koju je angažovala američka Uprava za bezbednost i zdravlje na radu, procenila je da je bar petina svih smrti od raka posledica izlaganja štetnim činiocima na radnom mestu, a da je za oko 90% umrlih u toj grupi odgovoran azbest.^[25] Procena je počivala na lako uočljivim metodskim slabostima, ali je zahtevala argumentovano pobijanje, pa je Kongres SAD, preko svog odgovarajućeg odbora, zamolio najpoznatijeg epidemiologa tog vremena, ser Ričarda Dola, da pruži kritički osvrt na te podatke.

Ser Ričard je sa svojim imenjekom Ričardom Pitoom, kasnije takođe proglašenim vitezom za istraživački rad na polju epidemiologije, napravio detaljno obrazloženu procenu uticaja svih spoljašnjih činilaca na umiranje od raka.^[26] Analiza se odnosi na situaciju u SAD 1978. godine, ali pošto je bila prvi, jedini i visoko cenjeni sveobuhvatni pogled na uzroke umiranja od raka, decenijama je uzimana kao dragocen izvor informacija o tom problemu u globalnim razmerama.

Dol i Pito su konstatovali da se učestalost iste vrste raka mnogostruko razlikuje između pojedinih populacija u svetu i dali su uverljiva tumačenja uočenih razlika. Primera radi, 300-struki raspon učestalosti raka penisa objašnjen je održavanjem seksualne higijene, a pre svega obrezivanjem (stručno, cirkumcijom). Dva autora su pošla od stava da svaka učestalost iznad minimalne, koja je unapred data postojanjem najniže stope bilo gde u svetu, predstavlja posledicu delovanja faktora sredine, te da je potencijalno sprečiva, tj. izbežna. Tim pristupom došli su do rezultata zbirno prikazanih u tabeli 3.3.

Relativno skoro je potvrđeno da su procene dva Ričarda bile viziionske i da su u velikoj meri izdržale probu vremena.^[27, 28] To se ne odnosi samo na uticaj pušenja, alkohola, infekcija i radnog mesta na

Tabela 3.3. Proporcija umrlih od raka u SAD usled delovanja različitih činilaca

Činilac	Procenjeni procenat	Mogući opseg
Duvan	30	25 do 40
Alkohol	3	2 do 4
Ishrana	35	10 do 70
Dodaci hrani (aditivi)	manje od 1	-5* do 2
Reproduktivnoš i seksualno ponašanje	7	1 do 13
Profesija	4	2 do 8
Zagađenje životne sredine	2	manje od 1 do 5
Industrijski proizvodi	manje od 1	manje od 1 do 2
Lekovi i medicinski postupci	1	0,5 do 3
Geofizički činioci†	3	2 do 4
Infekcije	10‡	1 do ?
Nepoznato	?	?

* Minus ukazuje da je moguć zaštitni efekat zbog antioksidanata

† Misli se na kasno rađanje ili nerađanje, kratko dojenje ili nedojenje itd.

‡ Od navedena 3%, samo je 1% realno izbežno. Sunčevi zraci imaju veliki uticaj na pojavu onih vrlo čestih oblika raka kože (planocelularni i bazocelularni karcinom) koji se srećom retko završavaju smrću.

Izvor: [26]

EPIGENETIČKI MEHANIZMI ZNAČAJNI ZA POJAVU RAKA

- Metilacija DNK, kada se za određene nukleotide veže metil grupa
- Izmena histona, dodavanjem ili oduzimanjem acetilske grupe
- Dejstvo kratkih lanaca RNK (ribonukleinske kiseline)

umiranje od raka, već i na skoro sve druge nabrojane činioce. Preteralo se, doduše, sa gornjom granicom procenjene uloge ishrane, ali su znanja u to vreme bila mnogo oskudnija nego danas.

U nedavnoj sveobuhvatnoj analizi sličnog obima došlo se do zaključaka prikazanih u tabeli 3.4.

Tabela 3.4. Uzroci raka i mogućnosti smanjenja njegove učestalosti preventivnim merama

Činilac	% u ukupnom obolevanju	% mogućeg smanjenja	Broj godina do preventivnog efekta
Duvan	33	75	10–20
Gojaznost	20	50	2–20
Ishrana	5	50	5–20
Fizička neaktivnost	5	85	5–20
Profesija	5	50	20–40
Virusi	5	100	20–40
Porodična istorija	5	50	2–10
Alkohol	3	50	5–20
UV zraci/jonizujuće zračenje	2	50	5–40
Propisani lekovi	1	50	2–10
Reproduktivni faktori*	3	0	neprimenljivo
Zagađenje sredine	2	0	neprimenljivo

* Misli se na kasno rađanje ili nerađanje, kratko dojenje ili nedojenje itd.

Izvor: [29]

U izveštaju Američkog udruženja za izučavanje raka, predočenom Kongresu i javnosti 2013. godine,^[30] prethodni podaci su unekoliko izmenjeni (tabela 3.5).

Različita su viđenja ukupnog efekta mera sprečavanja na pojavu raka. Dol i Pito^[26] su za američku populaciju postavili granicu sprečivosti raka između 75% i 80%. Doduše, za ostvarenje tog cilja potrebno je „samo“ korenito izmeniti način života i svoje okruženje. Oni sami su priznavali da je to teoretski maksimum koji je teško dostići u stvarnom životu. U jednoj britanskoj studiji pominje se mogućnost smanjenja učestalosti raka za 42%,^[31, 32] a u sličnom američkom pregledu čak za samo 21%.^[33] Za te različite procene, kako se može očekivati, postoje logična objašnjenja.

Tabela 3.5. Činioci odgovorni za pojavu raka

Činilac	Procenat
Duvan	33
Gojaznost	20
Infekcije	16
Nepoznato	5
Ishrana	5
Fizička neaktivnost	5
Profesionalna izloženost	5
Alkohol	3
Reproduktivni faktori*	3
UV zraci/jonizujuće zračenje	2
Zagađenje životne sredine	2
Propisani lekovi	1

* Misli se na kasno rađanje ili nerađanje, kratko dojenje ili nedojenje itd.

Izvor: [30]

Britanci su uzeli u obzir 14 vrsta izloženosti faktorima rizika, ali im često osnova za poređenje nije bila nepostojanje pojave, već umereno izlaganje pojavi. Tako navode: pij manje alkohola, pametno se sunčaj, jedi manje konzervisanog i crvenog mesa, unosi manje soli itd. Traženi su, dakle, načini prevencije u okviru socijalno neupadljivih oblika ponašanja (ne preterivati u „gresima“, ali ne biti ni zadržati asketa).

Amerikanci su imali još labaviji kriterijum. Oni su poredili svojih 50 saveznih država, pa su državu s najmanjom stopom uzimali kao teoretski minimum, u odnosu na koga je računata „ekscesna“ smrtnost. Shvatljivo je da razlika zato nije mogla znatno da pređe jednu petinu.

Posmatranjem devet faktora rizika konstatovano je da je smrtnost od raka moguće sprečiti za 35% u svetu i za 39% u Evropi.^[34] Striktnijim, ali još uvek prihvatljivim ograničenjima, realno zvuči procena da je danas predupredivo 50–60%^[29] ili čak preko 60% umiranja od raka.^[13, 35, 36]

Pojednostavljeno viđenje jedino predstavlja računica da sve maligne promene koje nisu genetički određene automatski treba pripisati sredinskim uticajima. Donedavno je, naime, moglo da se nađe na tvrdnje tipa: „Činjenica da je samo 5–10% ukupnog obolevanja od raka posledica genetičkih defekata, a da preostalih 90–95% nastaje usled delovanja faktora sredine i načina života, pruža velike mogućnosti za prevenciju raka“.^[37] Mogućnosti jesu velike, ali se tim pristupom prenebregava postojanje čitave kategorije uzroka određenih samim biološkim procesom deobe ćelije (v. odeljak „Zla sreća“ u petom poglavlju).

Rak kod dece i omladine

Rak je redak tokom prve četvrtine ljudskog veka, tako da na uzrast 0–19 godina otpada samo oko 4% ukupnog obolevanja od ove grupe bolesti u svetu. Drugim rečima, rak je 20–30 puta češći posle 20. godine života, nego u prethodnom dvodecenijskom periodu.^[38]

Odnos između mladih i odraslih mnogo je upadljiviji van zemalja „trećeg sveta“ sa visokim prirodnim priraštajem (što je više dece, više je i dečjeg raka!). Tako rak kod dece i omladine uzrasta 0–14 godina u SAD čini manje od 1% ukupno postavljenih dijagnoza raka.^[6] Još drašćičnija je razlika u Srbiji: u ukupnom obolevanju od raka, na uzrast 0–14 godina otpada 0,6%, a na uzrast 0–19 – samo 0,8% svih maligniteta.^[39] Ipak, zbog niske učestalosti opšteg umiranja mladih, rak se nalazi pri vrhu liste uzroka smrti u tom uzrastu.

Maligni tumori u ranom periodu života (0–14, odnosno 0–19 godina) razlikuju se od onih nastalih u poznije životno doba po (ne)poznavanju uzroka, vrsti, odnosno lokalizaciji i prognozi.

Tabela 3.6. Uzroci raka kod mladih

Uzrok	Procenat
Porodični i genetički činioci	5–15
Činioci spoljne sredine	5–10
Nepoznato	75–90

Izvor: [38]

Ogromna praznina u poznavanju raka mladih, na koju ukazuje poslednji red u tabeli 3.6, nije izraz potpunog neznanja, već delimično i nedostatak dovoljno ubedljivih dokaza. Za pojedine maligne tumore postoje samo manje-više neodređene sumnje, ali se u nekim slučajevima ipak daleko odmaklo.^[6, 38, 40] Izloženost se najpreglednije posmatra po periodima:

PRE ZAČEĆA Izgleda da zračenje i neke hemikalije utiču na rizik od raka kod budućeg potomstva, ali su rezultati neubedljivi. U tom kontekstu pominju se (više kao hipoteza nego uobličena tvrdnja) zanimanje roditelja (poljoprivreda i pesticidi – tumori mozga; boje i rastvarači – tumori mozga, jetre, leukemija; varioci – tumori bubrega i mrežnjače; petroleum – leukemija i tumori mozga itd.) i njihove navike (npr. pušenje, alkoholizam, korišćenje marihuane). Međutim, pouzdana se zna da su pojedini genski defekti koji se nasleđuju (ili, eventualno, nastaju u najranijoj embrionalnoj fazi) povezani sa malignitetima, kao i da postojanje određenih naslednih bolesti povećava rizik nastanka raka. Istina je da su mnogo češće stečene mutacije, nastale tokom embrionalnog razvoja ili u ranom detinjstvu, ali se nasledne mutacije lakše uočavaju, pa se o njima i više zna. Primeri su:

- Mutacija gena označenog kao RG1 s velikom verovatnoćom vodi pojavi malignog tumora mrežnjače u najranijem detinjstvu ili, još ranije, u majčinoj utrobi; taj tumor, retinoblastom, često zahvata oba oka.
- Na sindrom prepoznatljiv po nesigurnom hodu i promenjenim krvnim sudovima (ataksija telangiektazija) nekada se u drugoj deceniji života nadoveže malignom limfnog tkiva, nehodžkin-ski limfom.
- Urođeni kožni poremećaj, kseroderma pigmentoza, povećava sklonost ka raku kože, naročito ako se kombinuje sa sunčanjem.
- Potkožni jasno vidljivi čvorovi, nastali zadebljanjem nerava, a poznati kao neurofibromatoza, povezani su sa većom verovatnoćom pojave tumora mozga i mekih tkiva.
- Deca sa Daunovim sindromom (mongoloidi) 10–20 puta češće obolevaju od leukemija nego druga deca.

TOKOM RAZVOJA PLODA U MATERICI Jonizujuće zračenje može da vodi pojavi dečje leukemije i nekih drugih tumora. Održavanje trudnoće hormonom dietilstilbestrolom hiljadu puta povećava rizik nastanka raka vagine u tinejdžersko doba. Mnogi virusi mogu da prodru kroz posteljicu. Tu barijeru prolaze i različite hemijske supstancije.

U TOKU POROĐAJA Ako ne ranije, pri prolasku kroz porođajni kanal novorođenče može da se zarazi mikrobima koji do puberteta ili punoletstva izazivaju rak ili potpomažu njegovu pojavu. Tako virus poznat po svojim otkrivačima, dr Epštajnu i dr Bar, vodi tumorima limfnog tkiva (Berkitov limfom i Hodžkinova bolest), virus zarazne žutice B – raku jetre, a virus side, HIV, i njegov blizak srodnik, HHV8, raku kože poznatom kao Kapošijev sarkom.

NAKON ROĐENJA Verovatno je da su tumori koji se javljaju u pubertetu ili neku godinu kasnije (limfomi, sarkom kostiju, rak bubrežnih ćelija) rezultat delovanja hormonskih i sredinskih (fizičkih, hemijskih, bioloških) činilaca nakon rođenja, za razliku od tumora ispoljenih u doba odojčeta (rak mrežnjače, sarkom poprečno-prugastih mišića) ili u uzrastu 2–4 godine (akutna limfatična leukemija), za koje je verovatnije da su posledica izloženosti kancerogenima pre rođenja.

Tabela 3.7. Najčešći maligni tumori kod mladih

Vrsta raka/lokalizacija	Procenat
Leukemije*	30–34
Centralni nervni sistem (uključuje neuroblastom)	27
Limfomi†	15
Meka tkiva	9
Kosti	6
Bubreg (Vilmsov tumor ili nefroblastom)	5
Mrežnjača (retinoblastom)	3

* Akutna limfoblastna leukemija čini oko 75% svih leukemija mladih i petostruko je češća od naredne (praktično još jedine značajne za taj uzrast), akutne mijeloidne leukemije

† U oko 40–45% pripisuju se uticaju Epštajn-Bar virusa

Izvor: [41]

Retko je da se pre 15, ili čak pre 19. godine javi maligni tumor koji nije naveden u tabeli 3.7. Danas se velika većina njih uspešno leči, ali kako terapijski postupak najčešće uključuje zračenje, dešava se da izlečeni bolesnik, kada odraste, dobije tzv. sekundarni rak izazvan ili provociran upravo postupkom koji mu je spasao život.

Razlike u uzrastu, polu, rasi, socijalnoj pripadnosti obolelih, učestalosti bolesti tokom vremena i drugim karakteristikama, dale su osnovu za brojna tumačenja uloge određenih faktora rizika u nastanku raka dece i omladine. To je široko polje, razmatrano u mnogim publikacijama, ali u njega nećemo zalaziti.