

Дејан Константиновић¹,
Зора Нешкових-Константиновић²,
Драгица Спасић³

¹Дом здравља Нови Београд, Београд, Србија - у пензији

²Институт за онкологију у радиологију Србије,
Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија

³Дом здравља Нови Београд, Београд, Србија

Онколошка заштита и предлог стандарда рада на примарном нивоу

Кључне речи:

стандарди, канцерогени, малигнитет, превенција, скрининг, туморски маркери, палијативна терапија

Сажетак

На основу доступних података, у раду се приказује величина проблема оболевања од малигнитета у централној Србији и најчешћи, до сада откривени, канцерогени. Објашњавају се: подела канцерогена, канцерогенеза и ток обољења, рано откривање малигнома и палијативна терапија, туморски маркери. Приказује се улога и могућности лекара у примарној здравственој заштити у третману пацијената код којих постоји сумња на малигнитет. Аутори предлажу стандарде медицинског рада и савремене принципе приступа пацијентима оболелим од малигнитета за свакодневну праксу лекара опште медицине

Увод

Улога и задаци изабраног лекара у онколошкој заштити на примарном нивоу су веома значајни, захтевају брзо деловање, одређено знање из ове области и поштовање хијерархије нивоа онколошке заштите, као и познавање палијативне терапије онколошког болесника у кућним условима, коме се здравствено стање често динамично и драматично мења. Инциденција и морталитет од малигнух болести последњих деценија у Србији се нагло повећавају (епидемијског су карактера), што се бележи и у другим земљама света и региона.

Ширењем малигнух болести захваћени су људи свих узраста, али све је више младих. Улога и задаци изабраног лекара у онколошкој заштити на примарном нивоу су веома значајни захтевају брзо деловање, одређено знање из ове области и поштовање хијерархије нивоа онколошке заштите, као и познавање палијативне терапије онколошког болесника у кућним условима, коме се здравствено стање често динамично и драматично мења. Поступци изабраног лекара у онколошкој заштити морају бити јасно дефинисани и адекватно примењени, засновани на савременим принципима онколошке заштите како би се постигла стандардизација на нивоу примарне здравствене заштите ради постизања

основног циља: скраћења изгубљеног времена током дијагностичког поступка до добијања патохистолошке дијагнозе, у већини случајева и добијања конзилијарне одлуке

Циљ рада

Циљ рада је био да се прикаже величина проблема оболевања од малигнитета у централној Србији:

- да се прикажу најчешћи до сада откривени канцерогени,
- да се прикаже канцерогенеза,
- да се скрене пажња на улогу и могућности лекара у примарној здравственој заштити, како би изабрани лекари испунили своје задатке у превенцији, скринингу и палијативном лечењу.

Метод

Метод рада се заснива на епидемиолошким подацима добијеним из Републичког и Градског *Регистра за рак*, а теоријска основа добијена је из иновираних специјалистичких предавања аутора и доступне литературе.

Морбидитет и морталитет од малигнитета у централној Србији

Стандардизована стопа инциденције оболевања од малигнитета за централну Србију 2011. године износила је за оба пола 26.949, односно код мушкараца 18.592 а код жена 8.357. Другим речима, у периоду **1990-2011**, за 22 године¹ дошло је до значајних промена у инциденцији и морталитету оболевања од малигних болести.

Од почетка до краја посматраног периода:

- повећан је број умрлих оба пола у централној Србији са 9.814 годишње на 14.924 годишње, тј. морталитет је повећан 1,52 пута.
- од почетка до краја посматраног периода инциденција оболевања је повећана са 5.110 на 9.814 или 1,92 пута.

Водеће локализације у оболевању од малигних тумора у односу на пол у централној Србији¹

Табела 1. Водеће локализације у оболевању од малигнома код мушкараца:

1. Карцином плућа и бронха	20,2%
2. Колоректални карцином	12,8%
3. Простата	11,0%

Табела 2. Водеће локализације у оболевању од малигнома код жена:

1. Дојка	20,2 %
2. Колоректални карцином	9,0 %
3. Карцином плућа и бронха	8,6 %
4. Грлић материце	6,9 %
5. Материца	5,6 %

Морталитет од малигних болести у централној Србији 1990–2011

Повећање стопе морталитета у периоду 1990-2011. износи 66,7% или 1,5 пута. Детаљан приказ морталитета од малигнитета у периоду од 1990. до 2011. године у централној Србији, приказан је на Табели 3.

Табела 3. Број умрлих особа од малигнитета према полу, централна Србија, 1990-2011. године¹

Година	Мушкарци	Жене	Укупно
1990	5110	4000	9110
1991	5200	4100	9300
1992	5300	4200	9500
1993	5400	4300	9700
1994	5500	4400	9900
1995	5600	4500	10100
1996	5700	4600	10300
1997	5800	4700	10500
1998	5900	4800	10700
1999	6000	4900	10900
2000	6100	5000	11100
2001	6200	5100	11300
2002	6300	5200	11500
2003	6400	5300	11700
2004	6500	5400	11900
2005	6600	5500	12100
2006	6700	5600	12300
2007	6800	5700	12500
2008	6900	5800	12700
2009	7000	5900	12900
2010	7100	6000	13100
2011	7200	6100	13300

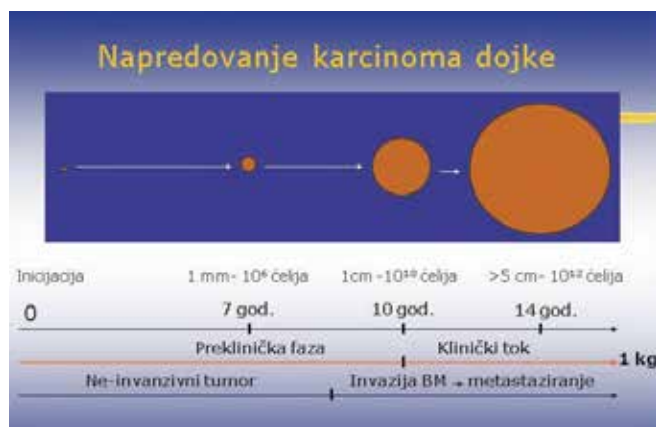
Канцерогенеза²

Канцерогенеза је процес формирања малигне ћелије под утицајем наслеђа, канцерогена и повољних услова домаћина. Сматра се да овај процес траје од 7 до 10 година и протиче кроз фазе иницијације, промоције и прогресије.

У **иницијацији**, прва створена малигна ћелија преноси генетски дефект на ћерке ћелије које измичу физиолошким механизмима контроле раста ћелија, стичу нове мутације и митотичке грешке, и стварају селективну предност у расту под повољним условима домаћина. Током **промоције** такве ћелије стабилизују своје новостечене особине и преносе их на клонове ћерки ћелија, које постају доминантне у поређењу са околним ћелијама, док се у **прогресији** малигне ћелије одликују потпуно новим особинама и поседују способност:

- повећаног капацитета за деобу, раст и пролиферацију
- инвазивност
- метастатичност и
- аутономност

Природни ток малигне болести¹¹ (Карцином дојке)



Слика 1. Напредовање карцинома дојке

Како у преклиничком, тако и у клиничком периоду постоји латентни период до појаве малигног тумора, који представља повољан период за интервенцију у смислу раног откривања. Овај период треба искористити за активне мере скрининга.

Канцерогени^{2,3,4}

Канцерогени су штетни фактори – фактори ризика за настанак малигне болести, јер су узрочно-последично

повезани са експозицијом овим агенсима и појавом карцинома.

Канцерогени воде порекло:

- од наслеђа,
- из контаминиране хране,
- из контаминиране воде,
- из ваздуха (аерозагађење)
- из индустријских процеса и
- од штетних навика

У питању су **фактори ризика** за које је наука поуздано утврдила да дуготрајна експозиција овим агенсима може довести до појаве малигног тумора. С обзиром на то које локализације малигнух тумора изазивају, сви канцерогени могу се поделити на следећи начин:

а) пушачки рак коме, као главни фактор, доприноси дувански дим и његови састојци, који директним или индиректним – **системским** дејством проузрокује малигноме ван респираторног тракта хемијским дејством тако што се његови састојци ресорбују у крвоток.

Директним дејством, механичким и хемијским, узрокују карциноме усне дупље, орофаринкса, ларинкса и бронха а и параназалних шупљина.

Индиректним дејством узрокују карциноме једњака, желуца, панкреаса, уротракта, цервикса и леукемије.

Канцерогени одговорни за појаву наведених карцинома:

- нитрозамини
- 2-нафтил амини
- 4 аминоксифенил
- нитротолуидин
- ортогалуидин
- бензен и
- радиоактивни полонијум

Малигноми проузроковани пушењем (допринос у процентима)

- Плућа 90%
- Усна дупља 90%
- Мокраћна бешика 50%
- Уроепител 50%

б) нутритивни малигнитет

Адитиви и састојци хране:

- нитрити
- цикламат
- алфатоксини

- хормони из хране
- антибиотици пореклом из хране
- пестициди
- хербициди
- прекомерна употреба алкохола
- хиперкалоријска исхрана (жучна кеса, тело утеруса, дојка, простата)
- исхрана богата мастима (дојка, колоректални карцином)

Адитиви - вештачки заслађивачи, аспартан, хормони и други састојци и додаци храни проузрокују малигнитет јетре

- усне дупље.
- ларинкса и
- мокраћне бешике.
- говеђи хормон раста који се убризгава крвама ради боље лактације; према последњем извештају *FDO*, узрокује карцином колоне и простате.

Протективни фактори за нутритивни малигнитет:

- Бета каротени и каротеноиди
- Аскорбинска киселина
- Индол из круцифера (карфиол, кељ, купус)
- Витамин *D* и калцијум (колон и дојка)
- Витамин *E*, селен, фолна киселина и антиоксиданси.

Важно је напоменути да и неправилна припрема хране на високим температурама ствара канцерогене: полицикличне хидрокарбонате и хетероцикличне ароматичне аminer.

в) сексуално репродуктивни малигнитет

- Херпес вируси
- Папилома вируси
- Хормонска супституциона терапија
- Хроничне инфекције
- Промискутет
- Рано рађање
- Рани сексуални живот
- Чести побачаји

Карцином дојке

- рана менарха пре 11. године
- касни полни однос после 25. године
- касно прво рађање после 30. године
- мали број рођене деце
- недојење
- касна менопауза после 55. године
- хиперестрогенија и
- естрогена супституциона терапија.

Грлић материце

- касна менарха после 15. године
- рани први полни однос пре 16. године
- рано рађање пре 17. године
- већи број рођене деце
- рана менопауза пре 45. године
- пушење цигарета
- већи број сексуалних партнера и
- папилома вирус

г) вирус

- Хепатитис *B* и *C*
- Епштајн Баров вирус (назофарингеални карцином)
- Хумани папилома вирус тип 16 и 18 (грлић, вулва, пенис)
- Хумани Т ћелијски лимфотропни вирус тип 2 (леукемије)
- Хумани Т ћелијски лимфотропни вирус (лимфоми)
- Вирус Капосијевог саркома
- Вирус Хоџкинове болести

д) зрачење

Извори зрачења

- понављана или јатрогена *X* зрачења
- јонизујуће зрачење
- УВ зрачење: УВ соларни ултравиолетни спектар 290-320 *nm*, професионална изложеност – **рак коже** (кумулативни ефекат сунчања или малигни меланом због прекомерног рекреативног сунчања).
- Циљна ткива за радиоактивно зрачење су: коштан саж, плућа, штитаста жлезда и дојка. Латентни период код деце је 2–4 године а код одраслих 5–10 година и ишчезава после 25 година.

Извори зрачења – угроженост

- јатрогена
- професионална или акцидентална

Електромагнетно зрачење (ЕМЗ)⁴ води порекло из природног или локалног окружења а потиче: из космоса, испод земљине коре (геопатогена зрачења) или од разних електричних уређаја и електронских уређаја у човековој околини.

Њихова патогеност зависи од близине извора ЕМЗ, снаге и фреквенције коју емитује.

ђ) наслеђе

- ретинобластом
- неуробластом
- феохромоцитом
- Вилмсов синдром

- породична полипоза колона
- лимфоретикуларна обољења
- женске особе које носе ген *Brcal* имају већу склоност за добијање рака дојке и оваријума.

ж) професионални малигнитет

Радници који су професионално изложени хемикалијама, групама хемикалија и комплексним микстурама или индустријским процесима са листа *A* и *B* према *IARC (International Agency For Research Of Cancer-USA)*.

з) лекови³

- хемотерапијска средства
- хормони,
- фенацетин,
- феназопиридин,
- фенитоин,
- пропилтиоурацил,
- селенов сулфид,
- хлорамфеникол,
- стрептозоцин.

и) старост

Старост се може узети у обзир као факултативни, доприносиоћи фактор ризика, јер је учесталост малигнома у старости већа вероватно због оштећења имунолошких механизма и слабљења механизма генски контролисане апоптозе (п-53) и дужине експозиције канцерогенима.

ј) загађење из радне и животне средине

- продукти сагоревања нафте и бензена (плућа),
- полициклични хидрокарбонати (плућа),
- азбест и зеолит (мезотелиом плеуре);
- радонски гасови, уљна испарења и продукти из отворених ложишта,
- халогени елементи,
- близина далековод,а,
- честа *RTG* снимања,
- близина нуклеарних електрана,
- земљишта богата ураном (радонска еманација).

Општепознато је да су превентивне мере темељ рада изабраног доктора. Од суштинске је важности стална едукација лекара опште медицине у погледу новооткривених фактора ризика и преношење тих знања пацијентима, који су с појавом доступних, тачних и нетачних информација често у недоумици или заблуди, као и скретање пажње, буђење свести о самозаштити од канцерогена.

Генетски модификовани производи за исхрану

Последњих деценија на тржишту хране појавили су се генетски модификовани производи за исхрану (ГМО), производи пре свега биљног порекла, ради унапређења производње али и због зараде.

Паралелно са њиховом појавом, започела су научна мултицентрична истраживања о утицају на људско здраље при њиховој употреби у исхрани, која су изнедрила више контроверзних закључака, тако да и данас не постоји јединствен став о овом питању и зависи од државе до државе и од континента до континента.

Једина сагласност која је постигнута у већини држава јесте да их је потребно посебно обележити у широкој продаји.

У нашој земљи ГМО производи су забрањени.

Навешћемо последњи извештај америчке Агенције за храну и лекове (*FDA - Food and drug administration*), која саопштава следеће ставове на основу озбиљних научних истраживања:

- ГМО утичу на услове деоба ћелија
- храњење експерименталних мишева генетски модификованим кромпиром доводи до прегревања њихове желудачне сузокоже и
- примена говеђег хормона раста на кравама ради повећања лактације доводи до запаљења вимена, а млеко тих крава може проузроковати карцином дебелог црева и простате.

Реч је о истом произвођачу ГМО и говеђег хормона раста (*FDA*, 2014).

Светска здравствена организација (СЗО) је прошле године забранила продају и употребу електронских цигарета и свих хербицида који садрже састојке *липотоина* који се користи у заштити засада ГМО соје.

Улога и значај изабраног лекара у онколошкој заштити

Пошто пацијент има централно место у нашем здравственом систему, тако и његов изабрани лекар има централно место у свим здравственим активностима на свим нивоима; најзначајнији је у оквиру преклиничке фазе малигне болести мада се његова улога у свим фазама малигнома не сме занемарити.

Изабрани лекар пацијента са сумњом на малигнитет уводи у систем здравствене заштите и води кроз нивое онколошке заштите, све до конзилијарне одлуке и патохистолошке дијагнозе која је одлучујућа у дијагностичком процесу.

Нивои онколошке заштите

Дом здравља

- детаљан клинички преглед уз детаљну личну и породичну анамнезу усмерену на малигна обољења у породици
- рутинско циљано биохемијско испитивање уз друге
- *RTG* ултразвук
- серумски тумор-маркери

Клиничко болнички центар

- допунска софистицирана дијагностика

Онколошка установа

- конзилијарна одлука
- патохистолошка дијагноза
- специфично лечење.

Задаци дома здравља у онколошкој заштити

- Примарна превенција малигнух болести
- Секундарна превенција: рано откривање
- Палијативно збрињавање: амбулантно и кућно лечење,
- Одржавање онкокурабилног статуса,
- Побољшање квалитета живота и продужење животног века
- Психосоцијална рехабилитација.

Задаци изабраног лекара

Основни задаци изабраног лекара су:

- да користи сваки преглед ради откривања премалигнух или малигнух лезија,
- да скрати или елиминише изгубљено време до постављања дијагнозе и отпочињања специфичног начина лечења према конзилијарној одлуци,
- да спречи експозицију канцерогенима едукацијом својих пацијената,
- да скрати време од првих симптома до обраћања лекару,
- да скрати време од обраћања лекару до успостављања дијагнозе
- да утиче на скраћење времена од успостављања дијагнозе до почетка специфичног лечења по конзилијарној одлуци.
- да поштује хијерархију успостављања дијагнозе

Дијагноза малигног обољења²



Слика 2. Алгоритам дијагнозе малигног обољења

Дијагноза карцинома поставља се при:

- рутинском прегледу,
- систематском прегледу или
- организованом скринингу ризичног дела популације.

Преглед онколошког болесника код изабраног доктора²

Приступ онколошком болеснику

- Евалуација здравственог стања
- Глобална прогноза малигне болести
- Евалуација компликација малигне болести
- Евалуација компликација специфичне терапије
- Евалуација терапијског одговора

а) Евалуација здравственог стања онколошког болесника

Ова евалуација обавља се на основу следећих елемената:

- историје болести и личне и породичне анамнезе
- клиничког налаза
- лабораторијских анализа
- *RTG* налаза
- ЕКГ снимка
- компјутеризоване томографије
- нуклеарне магнетне резонанције
- ултразвучне дијагностике
- серумских туморских маркера
- сцинтиграфије
- патохистолошке дијагнозе и ТНМ класификације.
- стања функционалног капацитета - Карнофски индекса
- стања исхране
- степена смађења *BMI* (није пожељно смађење ТМ преко 10%)

- стања болног синдрома – мерен визуелном аналогном скалом
- присуства специфичних органских синдрома,
- генетског тестирања чланова ризичних породица
- промене иницијалних параметара.

б) Стање функционалног капацитета – Карнофски индекс²

Стање функционалног (радног) капацитета изражава се у процентима, одражава опште стање пацијента и служи изабраном доктору за праћење болести, комуникацију с другим докторима и прогнозу болести.

Карнофски индекс подразумева једну од 10 наведених класа:

- 100% – без знакова обољења
- 90% – уобичајена активност без симптома
- 80% – уобичајена активност са напором
- 70% – неспособан за уобичајене активности
- 60% – задовољава већину својих потреба
- 50% – потребна је знатна помоћ и честа медицинска помоћ
- 40% – неспособан, потребна је специфична помоћ и нега
- 30% – потпуно немоћан, потребно је хоспитално или кућно лечење
- 20% – врло болестан и захтева активно лечење
- 10% – умирући болесник.

После детаљне личне и породичне анамнезе усмерене на малигнитет у породици, анамнезе о употреби дувана (пушачки стаж и број попушених цигарета на дан), професионалне анамнезе и детаљног клиничког прегледа који подразумева инспекцију и палпацију коже, видљиве слузокоже, скелета, дојки, гинеколошког прегледа уз цитолошки преглед грлића материце, палпацију доступних органа, аускултацију плућа и *RTG* снимак плућа, ЕКГ, дигитални преглед ректума и простате, хемокулт-тест и евентуално одређивање серумских туморских маркера, изабрани доктор је дужан да употпуни стандардне поступке прегледа **специфичним поступцима клиничког прегледа**, које захтева онколошки болесник или пацијент за кога се сумња да болује од малигне болести, који подразумевају:

- квантификацију болног синдрома помоћу визуелне аналогне скале,
- класификацију пацијентовог функционалног капацитета према Карнофски индексу радног капацитета и
- одређивању *BMI* (односа ТМ и ТВ) који има дијагностички и прогностички значај.

Шта је визуелна аналогна скала ?

Визуелна аналогна скала је дуж од 10 *cm* (0–10 *cm*), где 0 означава одсуство бола, а 10 означава неиздржљив бол и која служи трансформацији сензитивног осећаја у нумерички израз тако што ће пацијент наношењем вертикалне црте на понуђену дуж изразити јачину свог бола.

Када посумња на малигну болест, изабрани доктор опште медицине прави план за доказивање дијагнозе како по хоризонталу, тако и по вертикали организовања онколошке заштите, а иницијално примењује доступне **рутинске процедуре** помоћних дијагностичких метода: хематолошке и биохемијске лабораторијске анализе, *RTG* снимања, ултразвучну дијагностику и специјалистичку консултацију а потом планира употребу **специфичне дијагностичке методе која подразумева**: одређивање серумских туморских маркера, компјутеризовану томографију, *3D* мамографију или мамографију, нуклеарну магнетну резонанцију, ендоскопске методе, биопсију и патохистолошку дијагнозу која је пресудна за дијагнозу малигне болести.

Серумски туморски маркери^{6, 11}

Клиничка примена, скрининг, дијагноза, прогноза, терапијски одговор и праћење

Туморски маркери су супстанције, најчешће протеинског састава, мање или више специфичне за малигне туморе, које туморске ћелије синтетишу и садрже у себи или на својој површини, или их понекад отпуштају у своју околину и телесне течности. Дакле, то су или нове супстанције, које не постоје у нормалним условима у организму, или чешће – нормални продукти организма, али који се стварају у туморским ћелијама или под њиховим утицајем у органима где се нормално не налазе (ектопично), или се стварају у ненормално великим количинама (оверпродукција или прекомерна продукција).

У практичном смислу, маркери се најчешће деле на ткивне и серумске, у зависности од тога да ли се одређују у ткиву или у серуму, иако је јасно да су то увек продукти активности малигнућ ћелија.

Ткивни маркери одређују се по правилу у ткиву малигнућ тумора, а њихов значај је огроман не само у постављању дијагнозе, већ и у процени даљег тока (прогнозе) болести и предвиђању специфичног терапијског одговора на различите лекове (предикцији).

Насупрот томе, серумски туморски маркери се могу суцесивно одређивати неограничени број пута. На тај начин може се пратити динамика њиховог стварања,

односно понашање малигне болести током дужег времена.

Примена туморских маркера у онкологији

Циљ примене туморских маркера у онкологији може бити различит у различитим ситуацијама. Најчешће је то праћење раста или смањења укупне туморске масе у организму, предвиђање или праћење терапијског одговора тумора, и појаве рекурентне болести после извесног периода без тумора кад је иницијално лечење завршено. Понекад се маркери користе као додатни тест при постављању дијагнозе. Знатно ређе, маркери се користе у диференцијалној дијагнози врсте малигнитета, када се утврди постојање метастатске болести а није познат примарни тумор.

Подела серумских туморских маркера

Према биолошким карактеристикама, серумски туморски маркери могу бити хормони, ензими, онкофетални протеини, тумор асоцирани антигени, и разне друге протеинске супстанције.

Ипак, у клиничкој пракси маркери се чешће деле на оне који се користе у појединим малигнућ болестима, на пример, у карциному дојке, јажника, простате итд.

Групи такозваних тумор-асоцираних антигена припада *CA 15-3*. Иако је специфичан за карцином дојке, повишене вредности нађене су и у жена са карциномом оваријума и, ређе, код других малигнитета.

Постоји довољно података о улози *CA 15-3* у следећим ситуацијама:

Скрининг и дијагноза раног карцинома дојке

Сензитивност и специфичност *CA 15-3* у скринингу и дијагнози раног карцинома дојке је ниска. Мали карциноми дојке веома ретко дају повишен *CA 15-3*, а негативне вредности не могу да искључе присуство неоткривеног малигнућ тумора, или малигнућ природу уоченог палпабилног малог тумора у дојци. Због тога се не препоручује рутинско тестирање у оквиру скрининга ни код малих тумора дојке.

Праћење маркера после иницијалног лечења операбилних тумора ради раног откривања релапса болести

Главни разлог зашто се контролишу болеснице којима је уклоњен примарни тумор, јесте рано откривање првог релапса болести. Међутим, претпоставка да рано

откривање метастатске болести утиче на целокупни исход болести (дужину укупног преживљавања) није никада са сигурношћу доказана. Доказано је да се тиме продужава укупни период лечења метастатске болести, јер се лечење раније отпочиње, што може имати неповољан психолошки ефекат. Само праћење (клиничко одређивање маркера) у кратким временским интервалима може повећавати анксиозност, страх од болести и смрти, тако да се воде велике полемике око тога колико често је потребно контролисати ове болеснице. С друге стране, познато је да рано откривање локалног рецидива или метастатске болести понекад омогућава много бољу дуготрајну контролу болести. Одмах треба рећи да туморски маркери *SA 15-3* и *SEA* немају значајну улогу у откривању локалног рецидива: локални рецидиви су ретко праћени повишеним маркерима, а лако се откривају прегледом и другим методима визуализације.

CA 125 у карциному јајника

Иако се обично посматра као јединствена болест, карцином јајника у ствари представља групу обољења која обухвата потпуно различите ентитете, као што су епителијални тумори, тумори герминативног епитела, стромални тумори итд. Најчешћи су епителијални тумори, који чине око 90% свих малигнитета јајника, деле се на неколико хистолошких типова, и повишен серумски ниво *CA 125* налази се код пацијената са епителијалним карциномима јајника у 69%-88% случајева, зависно од хистолошког типа.

Карцином јајника се због своје неспецифичне симптоматологије и недоступности органа једноставном прегледу, за разлику од карцинома дојке, по правилу открива у одмаклим стадијумима.

Гликопротеин велике молекуларне тежине - *CA 125* се доказује моноклонским антителима. Повишене вредности нађене су код око 80%-90% болесница са карциномом јајника, али знатно чешће у одмаклим него у раним стадијумима. Тако је код тумора у стадијуму II маркер повишен код око 50% болесница, док је у стадијумима *FIGO* II, III и IV повишен код 90%, 92% и 94% болесница. Повишен *CA 125* налази се код многих аденокарцинома другог порекла, осим јајника, као што су карцином дојке, плућа, колоректума, панкреаса, ендометријума, цервикса, Фалопијеве тубе, и нарочито у одмаклим стадијумима. Осим тога, повишен маркер се налази у неким бенигним обољењима гинеколошких и негинеколошких органа: ендометриози, миоматози утеруса, акутном и хроничном салпингитису и другим инфламаторним процесима у малој карлици, затим код цирозе јетре, активног хроничног хепатитиса, панкреатитиса, инфламаторним процесима перитонеума, плеуре, перикарда итд. Пушење, конзумирање кофеина и

хистеректомија могу да доведу до снижавања серумског *CA 15-3*, док трудноћа може бити праћена десетоструким повећањем *CA 125*, нарочито у првом тромесечју. Повишен *CA 125* се налази у ћелијама већине нормалних ткива, гинеколошких органа, као што су ендометријум, ендоцервикс, тубе, али и колоне, бубрега, жучне кесице, панкреаса, серозних опни и, наравно, нормалног јајника. Код здравих особа, вредности изнад 35 *kU/L* налазе се свега у 1% случајева, па је та вредност прихваћена као горња граница нормале. У оквиру нормалних вредности, нађено је да пременопаузне жене имају нешто више нивое серумског маркера, а такође око 5% пременопаузних жена има повишене вредности у време менструације и то изгледа чешће у овулаторним него у неовулаторним циклусима.

Примена CA 125 у диференцијалној дијагнози

Примена *CA 125* може бити веома корисна у диференцирању великих пелвичних тумора, у смислу разграничења између бенигну и малигну, и оваријалних и неоваријалних тумора, нарочито прецизно код постменопаузних жена.

CA 19-9 и CEA у карциномима дигестивног тракта

CA 19-9 је тумор-асоцирани антиген, који је откривен моноклонским антителом које ствара посебна врста хибридних ћелија, имунизованих ћелијском линијом хуманог колоректалног карцинома. Касније се показало да се он налази као део антигена који одређује неке ређе крвне групе, као и у серуму код пацијената са многим малигним туморима, али и оних са инфламаторним и другим бенигним обољењима и стањима. Многа испитивања су вршена да се установи вредност *CA 19-9* у колоректалним карциномима. Ипак, користећи исте методе - анализу објављених испитивања о улози овог маркера, *ASCO* - Америчко удружење клиничких онколога је закључило да нема довољно доказа о корисности овог маркера у скринингу, дијагнози, стажирању, праћењу пацијената и праћењу терапијског одговора у пацијената са колоректалним карциномима.

PSA у карциному простате

Карцином простате је најчешћи малигнитет у мушкараца у већини западних земаља. Отуда је серумски антиген специфичан за простату (простата-специфични антиген, *PSA*) као најбољи маркер у овој болести, вероватно један од највише испитиваних и коришћених серумских маркера уопште.

PSA у скринингу раног карцинома простате

Од свих серумских маркера, *PSA* је вероватно најшире коришћен у скринингу због своје високе сензитивности у присуству локализованог тумора и веће комфорности за асимптоматске пацијенте, у поређењу са физикалним прегледом. Сматра се да *PSA* може да омогући откривање карцинома простате од 10 до 12 година пре клиничке детекције. Ипак, маркер није повишен код свих пацијената са карциномом простате, а повишене серумске вредности *PSA* нису апсолутно специфичне за карцином, пре би се могло рећи да је *PSA* ткивно-специфичан. Ниво *PSA* зависи од година старости, величине простате, присуства хиперплазије простате и других инфламаторних промена. Најзад, неки дијагностички поступци могу пролазно да повећају *PSA*. Осим у скринингу, *PSA* се препоручује у диференцијалној дијагнози не само тумора простате, него и исходишта метастатских тумора са непознатим примарним тумором код мушкараца. *PSA* се такође препоручује за праћење пацијената у постоперативном току, када може да укаже било на резидуалну болест, на локалну рекурентну болест или на удаљене метастазе.

***β*-хумани хориогонадотропин (*β*-*HCG*) у хориокарциному, тератомима и туморима тестиса и јајника**

Хориогонадотропин, гликопротеински хормон плаценте, не ствара се у нормалном организму. *β*-*HCG* је повишен практично код 100% жена са гестационом трофобластном болешћу, 80% пацијената са несеминомским туморима тестиса (уз повишен алфафетопротеин, АФП) и мање од 30% семиноских тумора тестиса. Зато је Европско удружење медицинских онколога препоручило у свом водичу да *β*-*HCG*, АФП (уз *PSA*) треба да се одреди у свим случајевима метастатског карцинома без познате примарне локализације тумора код мушкараца, док код жена *β*-*HCG* и АФП треба да се одреде у свим случајевима медијастиналног тумора.

Закључак - у оптимално збрињавање различитих малигнитета данас су обавезно укључени и серумски туморски маркери. Одређивање је релативно јефтино и једноставно. Улога, вредност и значај појединачних маркера се међусобно разликују, али се генерално може рећи да је њихово масовно одређивање у општој здравој популацији непотребно и погрешно, било због слабе специфичности за ране стадијуме малигнитета или због ниске преваленције одговарајуће малигне болести.

Изабрани лекар, пре свега, треба да буде едукован о значају и примени туморских маркера, како би их, евентуално, правилно укључио у скрининг или дијагностиковање малигне болести, као и у праћење развоја малигне болести.

Рано откривање карцинома простате^{7,8,10}

За рано откривање малигну оболела служе скрининг програми који су погодни како за појединце, тако и за широку примену у ризичним деловима популације.

Табела 4. Садржаји скрининг програма

Тест	Пол	Старост	Учесталост прегледа
Сигмоидоколоноскопија	М и Ж	преко 50 година	сваких 3-5 година након 2 негативна резултата, 1 годишње
хемокулт-тест	М и Ж	преко 50 година	сваке године
Дигитални ректални преглед	М и Ж	преко 40 година	сваке године
Папаниколау преглед	Ж	све жене старије од 18 година или оне које су сексуално активне	сваке године
Преглед мале кадице (Ултразвучни преглед)	Ж	све жене старије од 18 година или оне које су сексуално активне	сваке године
Биопсија ендометријума	Ж	жене с високим ризиком, или су у менопаузи а користе естрогене препарате	сваке године
Самопреглед дојке	Ж	преко 20 година	сваког месеца
Преглед дојке	Ж	20-40 година преко 40 година	сваке 3 године сваке године
Мамографија	Ж	35-39 година	сваке године
Здравствено саветовање	М и Ж	преко 20 година	сваке 3 године

Примарна превенција малигну оболела

Превенција малигну болести је најважији корак у медицини уопште, а нарочито када су у питању малигна оболела, и та активност поред здравствених радника обухвата и:

- државну законодавну делатност,
- стандардизацију канцерогена у животној и радној средини,
- инспекцију и перманентни надзор хране, воде,

ваздуха и индустријских процеса у циљу перманентне идентификације канцерогена и мерење њихове концентрације и предузимање одговарајућих мера ради отклањања ризика,

- едукација становништва у циљу здравог понашања и отклањања онколошког ризика путем уклањања експозиције канцерогенима који су већ наведени у претходном тексту.

Садржаји програма примарне превенције рака

- Сузбијање активног и пасивног пушења,
- Контрола намирница,
- Правилна исхрана,
- Сузбијање прекомерног уношења алкохола,
- Контрола процеса производње,
- Контрола УВ и јонизујућег зрачења,
- Контрола вирусних инфекција,
- Сузбијање венеричних обољења,
- Забрана употребе појединих лекова
- Контрола особа са генетским оштећењима.

Палијативна терапија и нега болесника^{2, 9, 11}

Палијативна терапија се примењује као комбинована терапија током специфичне терапије, али и као моно-терапија у ситуацији када су исцрпљене могућности специфичног начина лечења: хируршко, хемотерапијско или зрачном терапијом, или комбинацијом све три врсте лечења.

У односу на стадијум болести, најчешће се примењује у узнапредовалом и термини налном стадијуму малигне болести.

Синоним за палијацију је термин „ублажавање“, што другим речима представља симптоматску терапију клиничких синдрома удружених с малигном болести било због компликација саме болести или због компликација специфичног начина лечења.

Најчешћи клинички синдроми који захтевају интензиван палијативни третман су:

- болни синдром,
- малнутриција,
- кахексија,
- дехидрација,
- повишен интракранијални притисак,
- диспнеја,
- опструктивна уропатија,
- постирадијациони пнеуомонитис,
- постхемиотерапијска миокардиопатија најчешће проузрокована антрациклином.

Пацијентима који су на палијативном третману, потребна је парентерална алиментарна подршка и други облици супортивне или супституционе терапије.

Поред наведеног, палијативна терапија обухвата и негу стома, катетера, канила, упутства за општу и специфичну негу болесника, превенцију декубитуса и лечење придружених обољења.

Изабрани доктор је дужан да организује кућно лечење таквог пацијента и да активно учествује у кућном лечењу, да оствари контакт са родбином, онколошком и социјалном установом или, у случају потребе, са сервисима за кућну помоћ и негу и патронажном службом матичног дома здравља.

Закључак

Малигна болест је, према досадашњим научним сазнањима, мултифакторијална болест у чијој генези значајно учествују наслеђе и фактори ризика за ову врсту обољења – канцерогени. Паралелно са развојем технологије и индустрије њихов број се стално повећава јер је профит стављен у први план, док се утицај на здравље популације разматра у малој мери или никако, или се скрива од науке и широке јавности. Врсте канцерогена се непрекидно научно доказују и законски се елиминишу из еколошког окружења, али су ти резултати за сада недовољни, јер се експанзија малигнома прогресивно повећава скоро у свим земљама света. Нарочито је опасан синергизам канцерогена, често присутан у свим земљама света, као и утицај јонизујућег, односно радиоактивног зрачења.

Предлог мера

Неопходно је обновити и усавршити рад онколошких диспанзера, који треба да постоје у сваком дому здравља, и да на тај начин пружају подршку и негу пацијентима као и подстицај становништву да се на лако доступан начин информишу, прегледају и саветују са стручњаком.

Паралелно с тим задатком, у први план треба поставити едукацију свих доктора опште медицине и свих медицинских радника као и становништва, како би се зауставила појава повећања инциденције оболевања. У том смислу, потребно је развити појединачне стандарде рада на примарном нивоу, који би били од помоћи докторима у процесу превенције, раног откривања и лечења малигнитета. Ово је посебно важно за Службе кућног лечења, чија је улога у палијативној нези изузетно значајна не само ради растеређивања болница, већ и због могућности да пацијенти буду збринуте у познатом и пријатном окружењу, код куће.

Dejan Konstantinovic¹,
Zora Neskovic-Konstantinovic²,
Dragica Spasic³

¹Health center Novi Beograd, retired general
medicine specialist

²Institute of Oncology and Radiology of Serbia, School of
Medicine, University of Belgrade, Serbia

³Health center Novi Beograd, Belgrade, Serbia

Oncologic prevention and suggested working standards in primary health care

Key words:

tandards, carcinogens, malignity,
prevention, screening, tumor markers,
palliative management

Abstract

On the ground of the available data, this paper presents the problem of malignant diseases in Central Serbia, and most common carcinogens. Division of carcinogens, cancerogenesis and natural history of disease, early detection of cancer and palliative management are explained. The role and capacities of primary health care doctors in treatment of patients with suspect malignant disease are presented. Authors are suggesting standards for medical tasks and contemporary principles in approach to patients with malignant diseases in everyday practice

Literatura References

1. Регистар за рак у централној Србији, Институт за јавно здравље Србије „Др Јован Јовановић Батут“. Извештај бр. 13, Београд, 2013.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA., (Eds) DeVita, Hellman and Rosenbergs. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2014.
3. Константиновић Д. *Онкологишка заштита на примарном нивоу*. Едукативни интерактивни *CD-Rom*, Београд, 2008. рецензент: др Сениша Радуловић, онколог.
4. Ждрале З. *Утицај електромагнетног зрачења на здравље људи*. У: Рак, часопис Друштва Србије за борбу против рака, Београд, децембар 2014; стр. 9.
5. *Рак у Србији* - редакцијски чланак. У: Рак, часопис Друштва Србије за борбу против рака, Београд, децембар 2014; стр. 22-29.
6. Nešković-Konstantinović Z, Lukić V. *Serum tumor markers*. In: Laboratory analyses: selection and interpretation. Monography. Ed: Ljubica Đukanović. Serbian Medical Association, Academy of Medical Science, Belgrade, 2007;1: 111-134.
7. Pentheroudakis G, Cardoso F, Arnold D, Sessa C, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. The ESMO guideline strategy: an identity statement and reflections on improvement. *Ann Oncol*. 2015;26(5):v1-v7.
8. Fizari K, Greco F A, Pavlidis N et al. *Cancers of Unknown Primary Site*: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v133-v138.
9. Kloke M, Cherny N. *Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients*: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26 (suppl 5): v169-v173
10. Национални водич добре клиничке праксе за дијагнозу и лечење рака дојке. Републичка стручна комисија за изразу и имплементацију водича добре клиничке праксе, Београд, 2013.
11. Џодић Р, Нешковић-Константиновић З, Гудурић Б. *Рак дојке*. Завод за уџбенике. Београд, 2014.

Примљен • Received: 04/02/2016
Исправљен • Corrected: 07/03/2016
Прихваћен • Accepted: 10/03/2016