RAK DANES IN RAK ŠEST DESETLETIJ NAZAJ

Prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.,
Oddelek za epidemiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Zanimanje za maligne bolezni se je povečalo v drugi polovici 20. stoletja, ko nalezljive bolezni zaradi izboljšanja življenjskih pogojev, odkritja antibiotikov in uvedbe cepljenj vsaj v razvitem svetu niso bile več najpomembnejši vzrok smrti.

Rak pa seveda ni nova bolezen. Kostne tumorje in nekatere druge malignome so odkrili že pri pregledovanju egipčanskih mumij. Opise simptomov in znakov, ki jih pripisujemo malignim boleznim, so našli v kitajskih in arabskih rokopisih. Izraz "karcinom" je uvedel Hipokrat v 4. stoletju pred našim štetjem z grško besedo "karkinos", kar označuje morsko žival, raka. Tako ga je poimenoval po videzu nekaterih tumorjev, pa tudi zato, ker se bolezen kot rak s svojimi kleščami širi v oddaljene organe. Čeprav je poudarjal pomen okolja pri nastanku bolezni pri človeku, pa je menil, da raka povzroča presežek "črnega žolča", ki ga izdelujeta vranica in želodec, ne pa jetra. Njegov nauk je prevladoval v medicini skozi ves srednji vek in šele v renesansi so pričeli dvomiti o pravilnosti njegove razlage nastanka bolezni. V znanem delu *De morbis artificium* je Ramazzini leta 1713 zapisal, da redovnice pogosteje kot druge ženske zbolevajo za rakom dojk zato, ker nimajo otrok. To zgodnje klinično odkritje je stoletje kasneje statistično potrdil Rigoni-Stern. Ugotovil je, da je rak dojk petkrat pogostejši med nunami kot med drugimi ženskami.

Leta 1775 je Sir Percival Pott opisal raka mošnje pri dimnikarjih. Ta povezava poklica in raka je mejnik v onkološki epidemiologiji, saj je prvi opis raka kot poklicne bolezni. Pottovo delo je nadaljeval Henry Butlin, kirurg v bolnišnici Svetega Bartolomeja v Londonu. Ugotovil je, da je bilo pri dimnikarjih, ki so nosili zaščitna oblačila, tega raka bistveno manj. S tem je pokazal na pomen okolja pri nastanku raka in na možnosti za njegovo preprečevanje.

Razvoj vitalne statistike, zbiranja podatkov o umrljivosti in vzrokih smrti ob koncu 19. stoletja, je omogočil proučevanje razširjenosti rakavih bolezni v raznih populacijah. William Farr iz Anglije in Marc d'Espin iz Švice sta pripravila poseben sistem poimenovanja in razvrščanja vzrokov smrti, Mednarodno klasifikacijo bolezni. Enotno razvrščanje vzrokov smrti je omogočilo boljšo mednarodno primerljivost teh podatkov. Leta 1915 je bila objavljena knjiga z naslovom *Umrljivost za rakom po svetu*, prva obsežnejša primerjava te vrste v zgodovini.

Potreba po natančnejših, zanesljivejših in obsežnejših podatkih o raku na kakem področju, kot jih je mogoče dobiti na osnovi statistike umrljivosti, je privedla do

ustanavljanja populacijskih registrov raka. Prvi populacijski register raka v Evropi je bil ustanovljen leta 1929 v Hamburgu, peti pa je bil slovenski, ustanovljen leta 1950. Danes deluje več kot 300 populacijskih registrov raka, ki pokrivajo okrog 5% svetovnega prebivalstva. Zbirajo in obdelujejo podatke o incidenci, številu novih primerov raka na svojem področju, številu vseh, kdajkoli zdravljenih bolnikov (prevalenca) in o njihovem preživetju. Ustanavljanje registrov je omogočilo pridobiti natančnejše podatke o bremenu raka in usmerjalo nadaljnji razvoj onkološke epidemiologije v drugi polovici 20. stoletja.

Čeprav so bile nekatere raziskave narejene že pred začetkom 20. stoletja, se je onkološka epidemiologija razmahnila predvsem po drugi svetovni vojni. V petdesetih letih prejšnjega stoletja so bili objavljeni izsledki klasičnih raziskav o povezanosti kajenja s pljučnim rakom in nekaterih kemikalij z rakom sečnega mehurja. Proučevanje razlik v incidenci raka po svetu, študije zbolevanja za rakom med priseljenci in izsledki analitičnih epidemioloških raziskav so pripeljali do spoznanja, da je večji delež rakov posledica delovanja kemičnih, fizikalnih in bioloških dejavnikov iz okolja in da je rak končni rezultat medsebojnega učinkovanja dejavnikov iz okolja, dedne zasnove in naključja. Vsa ta spoznanja pa ne bi imela pomena, če ne bi pripomogla k osnovnemu cilju onkološke epidemiologije, spoznanju dejavnikov tveganja in preprečevanju zbolevanja in umiranja za rakom.

Razširjenost raka po svetu

Po ocenah strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskovanje raka je bilo leta 2000 po svetu 10,1 milijona novih primerov raka, 5,3 milijona med moškimi in 4,7 milijona med ženskami. Za rakom je umrlo 6,2 milijona ljudi (4,7 milijona moških in 2,7 milijona žensk). Od leta 1990 sta se incidenca in umrljivost povečali za 22%.

Kljub temu, da se je breme raka v celoti povečalo, tudi zaradi staranja prebivalstva, pa je v zadnjih desetletjih prejšnjega stoletja vsaj na nekaterih področjih opazen napredek pri nadzorovanju raka. Tako se umrljivost za rakom v ZDA in nekaterih zahodnoevropskih državah v starosti 35-64 let zamanjšuje, predvsem na račun rakov, ki so povezani pretežno s kajenjem, pa tudi nekaterih drugih, kot npr. želodčnega raka, raka dojk in materničnega vratu. Izsledki študije *Eurocare* kažejo, da se preživetje bolnikov z rakom v Evropi izboljšuje.

Po incidenci so po svetu najpogostejši raki pljuč, dojk, debelega črevesa in danke, želodca in jeter. Vrsta rakov, ki prevladujejo na kakem svetovnem področju, je odvisna predvsem od dejavnikov, ki so povezani z njenim nastankom.

Veliko število dejavnikov tveganja so ugotovili z bazičnimi in epidemiološkimi raziskavami v zadnjih desetletjih prejšnjega stoletja. Rezultate vseh raziskav zbira in v posebnem programu ocenjuje Mednarodna agencija za raziskovanje raka.

Skupine strokovnjakov, ki jih povabijo k sodelovanju, pregledajo vse objavljene izsledke bazičnih in epidemioloških raziskav in po dogovorjenih merilih proučevane dejavnike razvrstijo v eno od štirih skupin. V prvo uvrstijo tiste, ki so za človeka dokazano rakotvorni; v drugi skupini so tisti, za katere vzročna zveza še ni dokazana, je pa verjetna (za skupino "2a" je ta možnost večja, za skupino "2b" pa manjša). V tretji skupini so kemikalije in drugi dejavniki, ki so jih sicer že proučevali, vendar jih trenutno še ni mogoče uvrstiti v nobeno od prej omenjenih skupin in tudi ne v četrto, kamor sodijo kemikalije, ki verjetno za človeka niso karcinogene.

Najpogostejši raki in dejavniki tveganja

Revščina in slabi socialnoekonomski pogoji so najpomembnejši za širjenje **nalezljivih bolezni**, ki so povezane tudi z rakom. Cenijo, da je 18% vseh rakov posledica kroničnih infekcij, 25% v državah v razvoju in manj kot 10% na razvitih svetovnih področjih.

Jetrni rak, najpogostejši v revnih področjih Afrike, je posledica kronične okužbe z virusom **hepatitisa B**, k nastanku pa prispeva tudi hrana, ki je okužena z aflatoksinom. Velika študija v Gambiji v devetdesetih letih prejšnjejga stoletja je pokazala, kako pomembno je cepljenje proti hepatitisu za preprečevanje tega raka. Žal pa danes področja, kjer je veliko jetrnega raka, nimajo uvedenega cepljenja, saj za te programe nimajo dovolj denarja.

Tudi **rak materničnega vratu**, za katerega so študije v osemdesetih in devetdesetih letih prejšnjega stoletja pokazale, da je povezan z okužbo z nekaterimi virusi iz družine papiloma, je pogostejši na manj razvitih področjih južne Amerike in Afrike. Presejanje, odkrivanje predrakavih sprememb v celicah materničnega vratu, je organizirano le v nekaterih državah; povsod tam, kjer tečejo dobro organizirani programi, se zbolevanje za tem rakom, ki prizadene predvsem mlajše ženske, zmanjšuje.

Razvitost in blagostanje pa spremljajo druge težave: zgodovinsko zgodnejša izpostavljenost karcinogenom na delovnih mestih, tobačna epidemija in zahodni način življenja, povezan z nepravilno prehrano, s čezmerno telesno težo in premajhno telesno dejavnostjo.

Z javnozdravstvenega vidika ima **kajenje cigaret** za zdravje prebivalstva in zbolevanje za rakom prav gotovo najhujše posledice. Epidemiološke raziskave so do druge polovice petdesetih let 20. stoletja neizpodbitno pokazale, da je kajenje vzročno povezano s pljučnim rakom; leta 1964 je ameriški zdravstveni minister to zapisal v svojem znanem poročilu. Sledile so raziskave, ki so pokazale, da je ogroženost kadilcev cigaret s pljučnim rakom res največja, vendar se je izkazalo, da je kajenje povezano tudi s številnimi drugimi raki. Skupina 29 strokovnjakov iz 12 držav je na letošnjem spomladanskem sestanku v Mednarodni agenciji za

raziskovanje raka ponovno pregledala vse novejše raziskave o posledicah aktivnega, pa tudi pasivnega kajenja. Že dolgo znanemu seznamu rakov, povezanih s kajenjem, med katerimi so pljučni rak, rak grla, žrela, požiralnika, trebušne slinavke in sečnega mehurja, so dodali še nove, za katere dotlej ni bilo dovolj dokazov, da so res vzročno povezani s kajenjem: želodčni in ledvični rak, rak materničnega vratu in mieloično levkemijo. Niso pa potrdili povezanosti kajenja z rakom prostate, materničnega telesa in dojk.

Ocenjujejo, da je v dvajsetem stoletju za posledicami kajenja umrlo več kot 100 milijonov ljudi. Če se število kadilcev v prihodnje ne bo zmanjševalo, se bo število smrti zaradi tobaka do leta 2020 povzpelo na 10 milijonov letno. Kajenje pomembno skrajša povprečno pričakovano življenjsko dobo, saj četrtina kadilcev umre že v srednji življenjski dobi (med 35. in 69. letom starosti). Svetovni podatki o incidenci in umrljivosti za pljučnim rakom kažejo, kako se je tobačna epidemija širila iz zahoda proti vzhodu in z razvitih na manj razvita področja. Čeprav je zaskrbljujoč porast kadilcev med mladino, pa bo na trend pljučnega raka v naslednjih dveh desetletjih vplivalo predvsem opuščanje kajenja med odraslimi kadilci.

Ekonomski, socialni in tehnološki razvoj je v drugi polovici 20. stoletja dodobra spremenil življenjski slog velikih skupin prebivalstva v razvitem svetu in na mestnih področjih dežel v razvoju. Posledici spremenjenega načina življenja sta **čezmerna telesna teža in debelost**, v industrijsko razvitih državah predvsem zaradi premajhne telesne dejavnosti, v manj razvitih pa zaradi boljše preskrbe s hrano. Leta 1978 je bila v ZDA, na primer, pretežka četrtina prebivalstva, leta 1990 že tretjina, danes pa skoraj 60%. V Evropi je pretežka približno polovica prebivalstva. Porušenemu energetskemu ravnovesju v nekaj desetletjih sledijo kronične bolezni, med njimi **raki debelega črevesa in danke, dojk, endometrija in rak prostate**. Poleg kajenja je nezdrav življenjski slog drugi najpomembnejši preprečljiv dejavnik tveganja številnih rakov. Izboljšanje življenjskih razmer in več sadja in zelenjave v prehrani pa naj bi bila vzrok za to, da se zbolevanje za želodčnim rakom povsod počasi zmanjšuje.

Raziskave v zadnjih desetletjih prejšnjega stoletja so seveda privedle še do številnih novih spoznanj o povezanosti nekaterih vrst raka s kemičnimi in fizikalnimi dejavniki, od katerih velja omeniti sevanja, tako ionizirajoča kot neionizirajoča (sevanje UV in posledice čezmernega sončenja, še vedno raziskovane morebitne posledice elektromagnetnih polj nizkih in visokih frekvenc). Molekularna epidemiologija in genetika odkrivata dedno spremenjene gene, ki posameznikom večajo ogroženost z nekaterimi raki (npr. BRCA 1 in 2 z rakom dojk). Upamo lahko, da bodo raziskave v prihodnjih desetletjih omogočile ne le ugotavljanje teh sprememb, ampak tudi ustreznejše ukrepanje proti njim, njihovo popravljanje oz. zdravljenje.

Za vse pa ostaja zgodovinskega pomena ocena Dolla in Peta iz leta 1980 o deležu smrti za rakom, ki bi ga v ZDA lahko pripisali dotlej znanim nevarnostnim

dejavnikom, med katerimi so najpomembnejši vsi že omenjeni, kajenje, alkohol in prehrana, reproduktivni dejavniki in način spolnega življenja. Vsi ostali dejavniki, čeprav pomembni za ogroženega posameznika, so s populacijskega vidika manj pomembni, saj jim je izpostavljen majhen delež prebivalstva.

V domeno onkološke epidemiologije pa ne sodi le raziskovanje dejavnikov tveganja, pač pa tudi proučevanje učinkovitosti raznih preiskav in testov za čim prejšnje odkrivanje raka ali predrakavih sprememb pri asimptomatskih primerih, t. i. **presejanje**. To ne zmanjšuje incidence raka, pač pa omogoča uspešnejše zdravljenje in s tem zmanjšuje umrljivost za rakom. Tako se je na osnovi izsledkov številnih raziskav od leta 1960 naprej, kljub nedavno objavljenim dvomom, le izoblikoval zaključek, da redno pregledovanje dojk z mamografijo pri ženskah po 50. letu starosti približno za četrtino zmanjša umrljivost za rakom dojk. Kot kaže zaenkrat, pa rednega določevanja za prostato specifičnega antigena (PSA) ne kaže priporočati vsem moškim po 50. letu starosti.

Na osnovi vseh epidemioloških raziskav temeljijo tudi nasveti Evropskega kodeksa proti raku, ki je nastal v devetdesetih letih in je povzetek vedenja o tem, kaj človek lahko naredi sam, da si čim bolj zmanjša verjetnost, da bo za rakom zbolel ali za njim celo umrl.

Rak v Sloveniji

Naša država sodi med dežele s srednje visokima zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom. Leta 1999 je zbolelo 8643 ljudi, 4403 moških in 4240 žensk. Po teh podatkih je mogoče napovedati, da bosta do svojega 75. leta zbolela za rakom eden od treh moških in ena od štirih žensk. Od leta 1950 se je incidenca povečala za približno 200%. Med najpogostejšimi raki pri moških so si sledili raki pljuč, debelega črevesa in danke, kože in prostate, pri ženskah pa raki dojk, kože, debelega črevesa in danke. Pri obeh spolih narašča incidenca kožnega malignega melanoma in drugih kožnih rakov in raka debelega črevesa in danke, pri ženskah incidenca raka dojk, pljučnega raka, raka maternično vratu, pri moških pa raka prostate in mod. Pri večini drugih rakov je porast zmeren.

Zaključek

Pretekla desetletja je zaznamoval velik napredek v spoznavanju bremena raka in dejavnikov, ki so povezani z njegovim nastankom. Napoved, kako bo z zbolevnostjo in umrljivostjo za rakom v prihodnjih desetletjih, je na osnovi preteklih trendov tvegana, saj ne vemo, kako se bo spreminjala razširjenost dejavnikov tveganja in kako bodo na umrljivost vplivale nove metode odkrivanja in zdravljenja rakavih bolezni. Zagotovo pa je mogoče napovedati velike demografske spremembe, ki so posledice neenakomernega večanja števila

prebivalstva na razvitih in manj razvitih področjih in njegovega staranja. Značilnost 20. stoletja je bilo hitro večanje absolutnega in relativnega števila starejših ljudi, ker se je življenjska doba podaljševala. V manj razvitih državah je bila npr. pričakovana življenjska doba v petdesetih letih 41 let, leta 2000 64 let, do leta 2020 naj bi bila okrog 71 let. Delež ljudi, starejših od 65 let, se bo zato na teh področjih povečal s 5% leta 2000 na 15% leta 2050, v razvitih področjih pa s 14% leta 2000 na 25% leta 2050. Če ocenjeno incidenco leta 2000 preračunamo na ocenjeno svetovno prebivalstvo leta 2050, se bo incidenca raka v celoti podvojila, porast bo predvsem v manj razvitem svetu, povsod pa med starejšimi.

Ne glede na to, da se bo pomen posameznih vrst raka lahko na svetovnih področjih spreminjal, pa demografske spremembe opozarjajo na vse večje breme te bolezni med starajočim se prebivalstvom, kar dodatno poudarja pomen preventive in iskanja učinkovitejših načinov zdravljenja.

Uporabljena literatura

Doll R. Nature and nurture: possibilities for cancer control. Carcinogenesis 1996; 17: 177-84.

dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.

Greenwald P, Kramer SB, Weed DL eds. Cancer prevention and control. New York: Marcel Dekker, Inc.: 1995.

Incidenca raka v Sloveniji 1999. Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo 2002

Linet MS. Evolution of cancer epidemiology. Epidemiologic Reviews 2000; 22: 35-56.

Parkin M. Glabal cancer statistics in the year 2000. The Lancet Oncology 2001; 2: 533-43.