



ΜΕΡΟΣ

I

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
& ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ



Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου στον καρκίνο του πνεύμονα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1

Νίκος Τζανάκης, Ειρήνη Λαμπίρη

ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί πρωτεύον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως με αναλογίες επιδημίας και δείκτες που αυξάνουν ραγδαία τα επόμενα χρόνια. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συχνή κακοήθεια όσον αφορά στην επίπτωση και θνησιμότητα. Κάθε χρόνο οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα ανέρχονται σε 1.350.000 και σε 1.180.000 οι θάνατοι σε όλο τον κόσμο. Η μεγαλύτερη συχνότητα απαντάται στην Ευρώπη και τη Νότιο Αμερική. Η σύγκριση με τους άλλους τύπους καρκίνου είναι καταλυτική καθώς ο καρκίνος του πνεύμονα ευθύνεται για το 18% της συνολικής θνησιμότητας από όλους τους καρκίνους συνολικά.

Στις αρχές του 20ου αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν σπάνιος, ωστόσο η αύξηση του αριθμού των καπνιστών, η έκθεση σε καινούργιους παράγοντες και η επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής οδήγησε στο να αποτελεί στο τέλος του ίδιου αιώνα μία από τις πιο βασικές αιτίες θανάτου. Τη δεκαετία του '90 βρισκόταν στη 10η θέση των αιτιών θνησιμότητας και πρόκειται να ανέλθει στην 5η θέση στο τέλος του 2020. Στους άντρες παρατηρείται τα τελευταία 20 έτη μία σταθεροποίηση έως και πτωτική τάση, ιδίως στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στις γυναίκες συνεχίζεται η αυξητική πορεία γεγονός συνδεδεμένο άμεσα με τις αλλαγές στην καπνιστική συνήθεια μεταξύ των δύο φύλων. Η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στις χώρες όπου έχει μειωθεί το κάπνισμα, όπως στις Η.Π.Α., έχει αρχίσει να μειώνεται σε πρώην καπνιστές. Η επίπτωση αυξάνει ραγδαία σε αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Κίνα, εξαιτίας της αύξησης της κατανάλωσης των τσιγάρων.

Δυσάρεστα είναι και τα δεδομένα για τον ελλαδικό χώρο, καθώς πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η Ελλάδα έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα σε ηλικίες κάτω των 45 ετών, από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Γεγονός που αποδόθηκε στη συχνή έναρξη του καπνίσματος πριν τα 18 έτη. Κάθε χρόνο πεθαίνουν στη χώρα μας 7.000 άνθρωποι από καρκίνο του πνεύμονα, 90% των οποίων είναι καπνιστές.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από ό,τι δείχνουν τα παραπάνω επιδημιολογικά στοιχεία δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο καθεξοχήν παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι οι καπνιστές διατρέχουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν. Ο κίνδυνος αυξάνει με τα έτη καπνίσματος και τον αριθμό κατανάλωσης τσιγάρων ανά ημέρα. Μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση του κινδύνου αυξάνει περισσότερο με τη διάρκεια παρά την ημερήσια ποσότητα χρήσης καπνού. Επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα αποτελεί η πρόωρη έναρξη του καπνίσματος.

Οι αλλαγές των τσιγάρων που έχουν γίνει από τις καπνοβιομηχανίες τα τελευταία 50 έτη, όπως η προσθήκη φίλτρων, μείωση της περιεκτικότητας σε πίσσα και νικοτίνη δεν επέφεραν κανένα όφελος στη μείωση του κινδύνου. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανόν στην αλλαγή του τρόπου εισπνοής του καπνού, με αποτέλεσμα να απορροφούνται εφάμιλλες ή και μεγαλύτερες ποσότητες καρκινογόνων ουσιών. Αντίθετα μάλιστα φαίνεται ότι αυτές οι αλλαγές ευθύνονται για μια σειρά διαφοροποιήσεις τόσο στη συχνότητα του καρκίνου όσο και στους ιστολογικούς τύπους του. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αλλαγή

στη συχνότητα που απαντώνται οι ιστολογικοί τύποι. Τα καρκινώματα που προέρχονται από πλακώδη κύτταρα δεν είναι πλέον ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος· αυξήθηκαν και εξακολουθούν να είναι σε ανοδική πορεία τα αδενοκαρκινώματα, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στον διαφορετικό σχεδιασμό των τσιγάρων, με αποτέλεσμα τα εισπνεόμενα μικροσωμάτια να φτάνουν περισσότερο στους περιφερικούς αεραγωγούς όπου και αναπτύσσονται τα αδενοκαρκινώματα.

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις επίσης ότι το παθητικό κάπνισμα μπορεί να αυξήσει σημαντικά το κίνδυνο νόσησης. Ο προβληματισμός αυτός ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του '80 καθώς παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα σε μη καπνίστριες συζύγους καπνιστών. Έκτοτε, αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει πέραν πάσης αμφιβολίας τη στατιστικά σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα σε άτομα που εκτίθενται παθητικά στον καπνό έως και 5 φορές. Η δε επαφή με τον καπνό σε παιδική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα στην ενήλικη ζωή κατά 3 έως 6 φορές. Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. 3.000 θάνατοι ετησίως οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα. Ο κίνδυνος αυξάνεται με το χρονικό διάστημα και με την ποσότητα της έκθεσης.

Εκτός όμως του ενεργητικού και του παθητικού καπνίσματος, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς που εκτέθηκαν σε μεγάλες ποσότητες ακτινοβολίας, έδειξαν ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα. Η διαπίστωση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς χρησιμοποιούμε ευρέως τις απεικονιστικές μεθόδους ως μέθοδο προληπτικού ελέγχου με τη μορφή ακτινογραφίας ή υπολογιστικής τομογραφίας. Ωστόσο γνωρίζουμε ότι σημαντικότερη βλάβη προκαλεί η υψηλής γραμμικής ενέργειας μεταφορά ακτινοβολίας, όπως αυτή που εκπέμπει το ραδόνιο.

Τη δεκαετία του '70 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες μελέτες σε άτομα που δούλευαν σε ορυχεία εκτεθειμένα σε ραδιενεργό ραδόνιο, που εκλύεται από την επιφάνεια των πετρωμάτων και έδειξαν αυξημένο αριθμό περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα. Με αυτόν τον τρόπο το ραδόνιο αναγνωρίστηκε ως ένα από τα πρώτα αποδεδειγμένα καρκινογόνα. Ανησυχία προέκυψε στη συνέχεια για την έκθεση σε εσωτερικούς χώρους. Οι πρώτες μελέτες που έγιναν είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην πορεία ακολούθησαν αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις που ανέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά που ίσχυαν για τα άτομα που δούλευαν στα ορυχεία. Ο σχετικός κίνδυ-

νος για καρκίνο του πνεύμονα αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση των επιπέδων ραδονίου και συγκεκριμένα κατά 8.4% για 100 Bq/m³ αύξηση της συγκέντρωσης ραδονίου. Η βλάβη προκαλείται σε επίπεδο DNA στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού, από τα προϊόντα διάσπασης του ραδονίου. Ο κίνδυνος αυξάνεται αθροιστικά σε νυν και παλαιούς καπνιστές. Συνολικά υπολογίζεται ότι 9% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα οφείλεται στο ραδόνιο.

Η έκθεση στον αμίαντο μπορεί να οδηγήσει στον καρκίνο του πνεύμονα. Παλαιότερα επικρατούσε η άποψη ότι απαραίτητη προϋπόθεση είναι η συνύπαρξη αμιάντωσης, ώστε να θεωρηθεί ο αμίαντος υπαίτιος για την καρκινογένεση. Το γεγονός όμως αυτό φαίνεται να μην ισχύει, καθώς παρατηρείται αυξημένη επίπτωση και χωρίς ευρήματα αμιάντωσης ή υπεζωκοτικών αμιαντωσικών πλακών. Ο καρκίνος του πνεύμονα οφειλόμενος στον αμίαντο προτιμά τους κάτω λοβούς, όπου έχουν την τάση οι ίνες αμιάντου να συγκεντρώνονται. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι μακριές και λεπτές ίνες αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο για καρκινογένεση. Φαίνεται και εδώ, όπως και στην περίπτωση του ραδονίου, ότι το κάπνισμα δρα πολλαπλασιαστικά στην αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης. Υπολογίζεται ότι 4-12% του συνολικού αριθμού των καρκίνων του πνεύμονα φαίνεται να σχετίζεται με την έκθεση στον αμίαντο και εδώ ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος.

Παρά τη δυσκολία που παρουσιάζει η διεξαγωγή μελετών για την ανίχνευση του κινδύνου από τις ρυπαντικές ουσίες της ατμόσφαιρας, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται κυρίως πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, φαίνεται ότι η παρατεταμένη έκθεση αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου, πιθανόν μέσω φλεγμονής και αυξημένου οξειδωτικού στρες. Περίπου το 10% του συνολικού αριθμού των καρκίνων πνεύμονα υπολογίζεται να έχουν σχέση με έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Περαιτέρω ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι το αρσενικό, οι χλωρομεθυλικοί αιθέρες, το χρώμιο, το νικέλιο, οι πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες, το βινυλοχλωρίδιο· πιθανολογούνται επίσης η διοξίνη, το κάδμιο και η φορμαλδεΐδη. Οι ουσίες αυτές φαίνεται ότι έχουν ειδική σημασία σε ορισμένα επαγγελματικά περιβάλλοντα. Τέλος, το ιστορικό πνευμονικών παθήσεων όπως φυματίωσης, ιδίως με ινώδεις βλάβες στους πνεύμονες, η πνευμονική ίνωση, οι βρογχεκτασίες και οι πνευμονίες φαίνεται ότι συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.

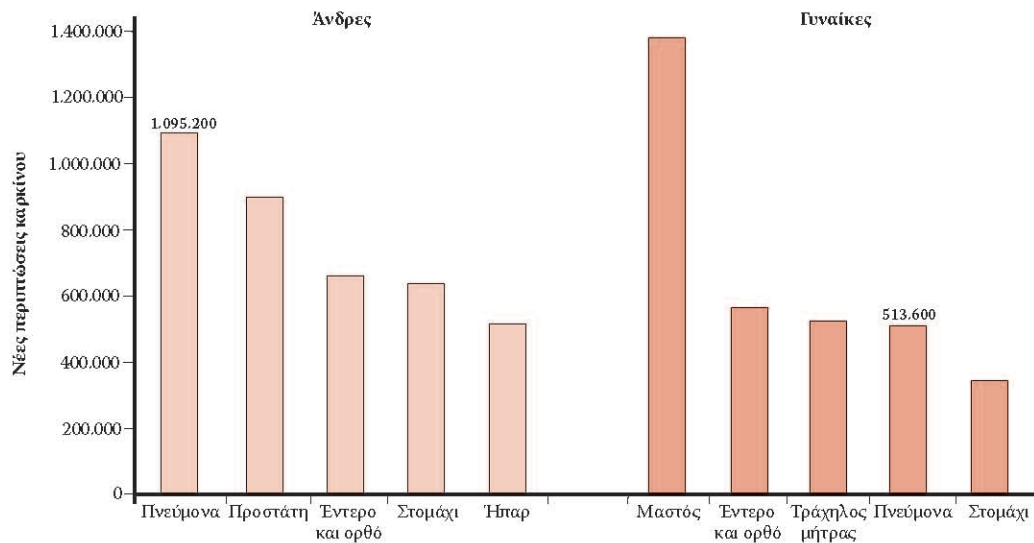
ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα είναι αντικείμενο παρατήρησης και μελέτης περισσότερο από 60 έτη. Γενικώς το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται να σχετίζεται με διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου ανεξαρτήτως της καπνιστικής συνήθειας. Αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να εκδηλώνεται ιδιαίτερος σε κρούσματα καρκίνου σε σχετικά μικρή ηλικία. Με τη βοήθεια της σύγχρονης κυτταρικής και μοριακής βιολογίας και την ανάπτυξη της μοριακής επιδημιολογίας έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος, με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση ομάδων υψηλού κινδύνου. Η αλλαγή στην ακολουθία του p53 (ενός γονιδίου που καταστέλλει την ογκογένεση), το οποίο φαίνεται να είναι μεταλλαγμένο σε >60% των ατόμων που αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα, έχει μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Πρόσφατες μελέτες επίσης εμπλέκουν ένα σπάνιο πολυμορφισμό στο γονίδιο GPC5, μια γονιδιακή παραλλαγή που έχει παρατηρηθεί στη σκλήρυνση κατά πλάκας, και φαίνεται να βρίσκεται στο 30% των μη καπνιστών καρκινοπαθών. Η ομάδα των καρκινοπαθών μη καπνιστών φαίνεται να αποτελεί έναν ενδιαφέροντα κλινικά φαινότυπο με διαφορές στην επιβίωση και την πρόγνωση. Αναλυτικά έχει μελετηθεί τα τελευταία έτη η μετάλλαξη του Epidermal Growth Factor Receptor Gene (EGFR) για την πιθανότητα απομόνωσης ενός κλινικού φαινοτύπου με ιδιαίτερη θεραπευτική απάντηση. Επιδημιολογικές μελέτες ανίχνευσαν ομάδα η οποία ανταποκρίνεται σε αυτή τη μορφή στοχευμένης θεραπείας. Πρόκειται για γυναίκες με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, μη καπνίστριες, Ασιατικής καταγωγής (Ιαπωνία). Πρόσφατα τρεις ανεξάρτητες γενετικές μελέτες απομόνωσαν έναν γενετικό δείκτη στο χρωμόσωμα 15 που σχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα και ο οποίος φαίνεται να ενεργοποιείται από τη νικοτίνη. Τα επόμενα

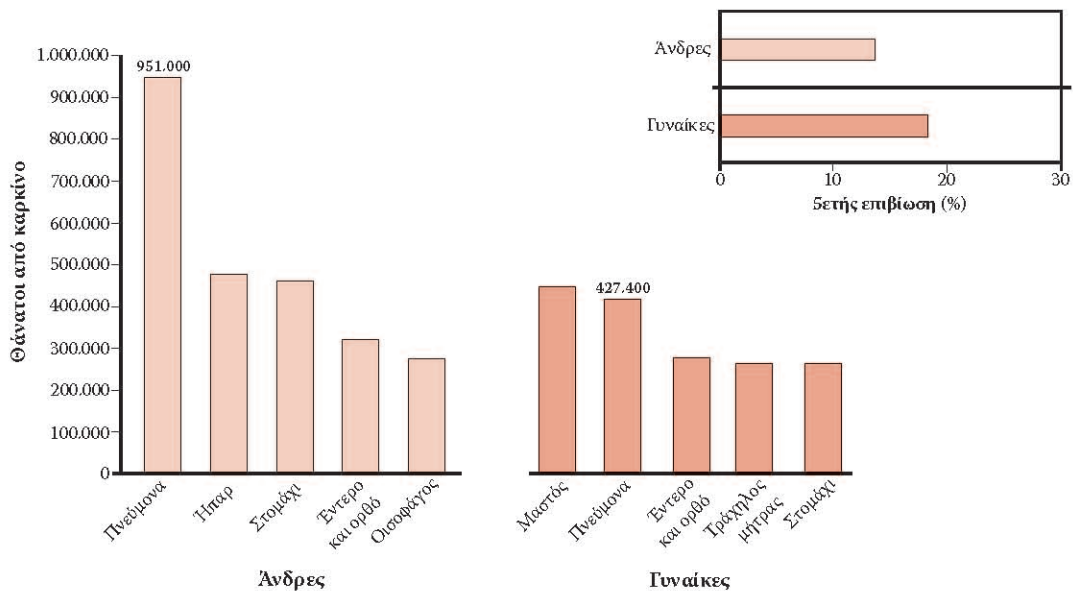
έτη αναμένονται εξελίξεις στο πεδίο της μοριακής επιδημιολογίας με σκοπό την ανεύρεση αποδοτικών μεθόδων ανίχνευσης ευαίσθητων ομάδων, ειδικών κλινικών φαινοτύπων δηλαδή στις οποίες η εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών θα βελτιώσει την πρόγνωση. Γενικώς όμως χρειάζεται προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών μοριακής επιδημιολογίας σε κλινικώς χρήσιμες παρεμβάσεις πρόληψης και θεραπείας.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmedin Jemal, Freddie Bray, Melissa M. Center, Jacques Ferlay, Elizabeth Ward, and David Forman. Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90
- Alberg AJ, Ford JG and Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2007;132:29-55
- Fong KM, Sekido Y, Gazdar AE, Minna JD. Lung cancer: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax*. 2003 Oct;58(10):892-900.
- Matakidou, A., T. Eisen, and R.S. Houlston, Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*, 2005. 93(7): p. 825-33
- Molina JR, Yang P, Cassvi, SD, Schild SE and Adjei AA. Non small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-594
- Roy S, Herbst, M.D., Ph.D., John V. Heymach, M.D., Ph.D., and Scott M. Lippman, M.D. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1367-1380, September 25, 2008
- Tonya Walser, Xiaoyan Cui, Jane Yanagawa, Jay M. Lee, Eileen Heinrich, Gina Lee, Sherven Sharma and Steven M. Dubinet. Smoking and Lung Cancer. The Role of Inflammation. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 5:811-815 (2008)
- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airolidi L, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006;119:169-174
- Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environmental health perspectives*. 1995;103 Supplement 8:143-8
- Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008 Aug;3(8):819-31.



Εικόνα 1.1 Η εκτιμώμενη επίπτωση (νέες περιπτώσεις) των πλέον συχνών τύπων καρκίνων σε άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως. Συνολικά ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το 13% των νεοδιαγνωσθέντων κρουσμάτων καρκίνου. Ο καρκίνος του πνεύμονα βρίσκεται στην 1η θέση στους άνδρες (1.095.200 κρούσματα/έτος) και στην 4η στις γυναίκες (513.600 κρούσματα) στις οποίες κυριαρχεί ο καρκίνος του μαστού (1.383.500 κρούσματα). Οι διαφορές συχνότητας μεταξύ των δύο φύλων αντανακλούν τη διαφορετική έκθεσή τους στον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου που είναι το κάπνισμα. Γενικώς, η συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες παρουσιάζει μια καθυστέρηση (lag) ως προς τους αντίστοιχους ανδρικούς δείκτες, επειδή οι γυναίκες άρχισαν να καπνίζουν συστηματικά τα τελευταία 50 χρόνια. Όμως αυτό σημαίνει ότι τα επόμενα 50 χρόνια οι δείκτες στον γυναικείο πληθυσμό θα συνεχίσουν να αυξάνουν, ενώ των ανδρών θα εισέρχονται σε φάση πλάτωσης.



Εικόνα 1.2 Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η 10η αιτία θανάτου και τα 20 επόμενα χρόνια θα ανέλθει στην 5η θέση. Αποτελεί τη 1η αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες και τη 2η στις γυναίκες. Η προσεκτική εξέταση γραφικών παραστάσεων της εικόνας τεκμηριώνει την παρατήρηση ότι η μορφή αυτή καρκίνου παρουσιάζει υψηλή θνησιμότητα. Πραγματικά η πρόγνωση του είναι ιδιαίτερα πτωχή καθώς, παρά τα επιτεύγματα στον τομέα της θεραπείας, η 5ετής επιβίωση φτάνει μόλις το 14% στους άνδρες και 18% στις γυναίκες.