



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Αιτιολογία καρκίνου του πνεύμονα

Ενότητα 1: Ογκολογία Πνεύμονα

Κυριάκος Καρκούλιας, Επίκουρος Καθηγητής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Ιστορικά γεγονότα

- Μία από τις πρώτες περιγραφές καρκίνου του πνεύμονα:
 - Πραγματοποιήθηκε το 1912 από τον **Adler** από ανασκόπηση των νεκροψιών από νοσοκομεία των Η.Π.Α. και της δυτικής Ευρώπης
 - Βρήκε **374 περιπτώσεις** πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, ποσοστό που αντιστοιχούσε το 0,5% όλων των περιπτώσεων καρκίνου.
 - Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι «τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του πνεύμονα αποτελούν από τις πιο **σπάνιες παθήσεις**».



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

- 1. Κάπνισμα τσιγάρου**
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Κάπνισμα τσιγάρου

- Ήδη από το **1964** υπήρχαν αναφορές πως το κάπνισμα:
 - σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου,
 - σχετίζεται σημαντικά με καρκίνο του πνεύμονα,
 - θεωρείται πιο σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου σε σχέση με την επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνα,
 - είναι η σημαντικότερη αιτία ανάπτυξης χρόνιας βρογχίτιδας στις Η.Π.Α.,
 - αυξάνει την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου σε άνδρες καπνιστές.



Κάπνισμα τσιγάρου

- Το πρώτο επιστημονικό άρθρο που συσχέτιζε τον καρκίνο του πνεύμονα με το κάπνισμα δημοσιεύτηκε **το 1938** από τον Pear.
- Αναδείχθηκε πως η πίσσα, όταν ερχόταν σε επαφή με το δέρμα ζώων, προκαλούσε καρκίνο του πνεύμονα.
- Το εύρημα αυτό οδήγησε στη σκέψη πως ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να έχει αιτιολογική σχέση με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.
- Οι παρατηρήσεις σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν πως ότι η πίσσα του τσιγάρου που απελευθερώνεται από την καύση του τσιγάρου αποτελεί **καρκινογόνο παράγοντα**.



Κάπνισμα τσιγάρου

- Από τότε, πάρα πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την αιτιολογική αυτή σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα.
- Παρόλα αυτά, από μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Αμερικάνους ενήλικες:
 - **80,1% (36,3 εκατομμύρια)** καπνίζουν καθημερινά.



Συστατικά καπνού του τσιγάρου

- Ο καπνός του τσιγάρου αποτελείται από ένα **κύριο** και ένα **παράπλευρο** ρεύμα.
 - **Κύριο ρεύμα:** Προκαλείται από την εισπνοή του καπνού μέσα από το τσιγάρο και αποτελεί την κύρια πηγή έκθεσης για τον καπνιστή.
 - **Παράπλευρο ρεύμα:** Παράγεται από την καύση του τσιγάρου στο μεσοδιάστημα από τις εισπνοές του καπνού και αποτελεί την κύρια αιτία του παθητικού καπνίσματος.



Συστατικά καπνού του τσιγάρου

- Η κυρίαρχη ουσία που προκαλεί τον εθισμό στο κάπνισμα του τσιγάρου είναι η **νικοτίνη**, ενώ η πίσσα είναι η ουσία που παραμένει αφού έχουν αφαιρεθεί η νικοτίνη και το νερό.
- Η έκθεση στην πίσσα φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.



Συστατικά καπνού του τσιγάρου

- Παρόλο που η χρήση φίλτρων μειώνει την ποσότητα της νικοτίνης και πίσσας που εισπνέονται από το κύριο ρεύμα καπνού, το αποτέλεσμα διαφέρει σε μεγάλο βαθμό λόγω:
 - της **συμπίεσης** των φίλτρων όταν ο καπνιστής κρατάει το τσιγάρο,
 - του **βάθους της εισπνοής** που θα πραγματοποιήσει.



Συστατικά καπνού του τσιγάρου

- Στον καπνό υπάρχουν πάνω από **4000 χημικά συστατικά**.
 - 95% του βάρους του κύριου ρεύματος του καπνού προέρχεται από 400-500 συνθετικά.
 - Για το υπόλοιπο, ευθύνονται πάνω από 3500 χημικά μόρια.



Συστατικά καπνού του τσιγάρου

- Το κύριο ρεύμα καπνού περιέχει πολλά καρκινογόνα συμπεριλαμβανομένου:
 - **Πολυκυκλικών αρωματικών υδροδονανθράκων** (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs),
 - **Αρωματικών αμινών,**
 - **N-νιτροζαμινών ,**
 - Άλλα οργανικά ή μη οργανικά μόρια, όπως βενζόλιο, χλωριούχο βινύλιο, αρσενικό και χρώμιο.
- Τα PAHs και οι N-νιτροζαμίνες χρειάζονται να μεταβολισθούν μέσα στον οργανισμό για να γίνουν καρκινογόνα.
- Ραδιοενεργά υλικά όπως ραδόνιο και προϊόντα της αποδόμησής του, όπως το βισμούθιο και το πολώνιο είναι παρόντα στον καπνό του τσιγάρου.



Συστατικά που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα

- Έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον **50 καρκινογόνα** στον καπνό του τσιγάρου.
- Κυρίαρχο ρόλο φαίνονται να παίζουν οι N-νιτροζαμίνες (tobacco-specific *N*-nitrosamines, TSNAs).
- 8 από τις TSNAs έχουν αναγνωρισθεί, συμπεριλαμβανομένης της **4-(μεθυλονιτροσαμινο)-1(3-πυριδυλο)-1-βουτανόνης (NNK)**, η οποία είναι γνωστό πως προκαλεί αδenoκαρκίνωμα σε πειραματόζωα.
- Άλλες TSNAs έχουν συσχετισθεί με καρκίνο του οισοφάγου, της ουροδόχου κύστεως, του παγκρέατος, της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα.
- Από όλες τις TSNAs, η NNK φαίνεται πως κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα με τόσο τοπικές όσο και συστηματικές εκδηλώσεις.



Συστατικά που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα

- Ο πρωταρχικός παράγοντας που καθορίζει την ένταση του καπνίσματος είναι η **εξάρτηση** του εκάστοτε καπνιστή στη νικοτίνη.
- Παρόλο που τα σημερινά τσιγάρα διαθέτουν λιγότερη νικοτίνη και πίσσα, οι καπνιστές τείνουν να παίρνουν περισσότερες και μεγαλύτερες εισπνοές καπνού ανά λεπτό για να ικανοποιήσουν την ανάγκη τους για νικοτίνη.
- Επομένως οι μετρήσεις της πίσσας και της νικοτίνης που αναγράφονται στα πακέτα των τσιγάρων από την αντίστοιχη εταιρεία μπορεί να **υποεκτιμούν** την έκθεση σε αυτά τα μόρια σε μεγάλο βαθμό.



Επίδραση καρκινογόνων στο DNA των κυττάρων του αναπνευστικού

- Τα καρκινογόνα, όπως η NNK, μπορούν να προσδεθούν στο DNA και να δημιουργήσουν **παράγωγα DNA**, τα οποία είναι κομμάτια του DNA που είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένα με κάποιο καρκινογόνο χημικό, όπως οι PAHs στον καπνό του τσιγάρου.
- Οι ρυθμιστές επιδιόρθωσης του DNA μπορούν να απομακρύνουν αυτά τα μόρια ή να οδηγήσουν τα κύτταρα με βλάβη του DNA σε απόπτωση.
- Αποτυχία των παραπάνω μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες μεταλλάξεις.



Επίδραση καρκινογόνων στο DNA των κυττάρων του αναπνευστικού

- Η NNK συσχετίζεται με μεταλλάξεις του DNA οι οποίες προκαλούνται από ενεργοποίηση του **ογκογονιδίου K-ras**.
- Η ενεργοποίηση του K-ras ανιχνεύεται στο 25%-40% των περιπτώσεων αδеноκαρκινώματος, καθώς και σε αδеноκαρκινώματα σε πνεύμονες πρώην καπνιστών, γεγονός που υποδηλώνει πως αυτές οι μεταλλάξεις **δεν αναστρέφονται πλήρως** με τη διακοπή του καπνίσματος.
- Ίσως έτσι να εξηγείται ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός καρκίνου του πνεύμονα σε πρώην καπνιστές που έχουν διακόψει πολλά χρόνια το κάπνισμα.



Κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε καπνιστές

- Τελικά, **1 στους 9 καπνιστές** θα αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα.
- Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα εκτιμάται πως είναι 10x έως 30x φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές.
- Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από το ποσό των τσιγάρων που καπνίζονται (πακετοέτη), η ηλικία έναρξης καπνίσματος, η ένταση της εισπνοής του καπνού, η σύσταση των τσιγάρων όσο αφορά την πίσσα και τη νικοτίνη καθώς και η χρήση άφιλτρων τσιγάρων.



Κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε καπνιστές

- Δεν υπάρχει αμφιβολία πως το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σημαντικό **προλήψιμο** παράγοντα που οδηγεί σε ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.
- Σημαντικό ρόλο παίζει και η ευαισθησία του υποκείμενου ατόμου:
 - 80% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα συμβαίνει σε καπνιστές,
 - Όμως **λιγότερο από το 20%** των καπνιστών θα αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
- 2. Άλλοι τύποι καπνίσματος**
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Κάπνισμα πούρων ή πίπας

- Άλλες μορφές καπνίσματος όπως το κάπνισμα πούρων ή πίπας έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.
- Ο κίνδυνος αυτός όμως φαίνεται πως δεν είναι τόσο ισχυρός σε σχέση με το κάπνισμα τσιγάρου.
- Οι δύο αυτές μορφές καπνίσματος έχουν παρόμοιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, 5x φορές σε σχέση με τους μη καπνιστές.



Κάπνισμα μαριχουάνας ή κοκαΐνης

- Τα αποτελέσματα από το κάπνισμα μαριχουάνας ή κοκαΐνης δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό.
- Έχουν περιγραφεί ωστόσο προκακοήθεις βλάβες στο επιθήλιο των βρόγχων σε συστηματικούς καπνιστές μαριχουάνας ή κοκαΐνης.
- Η αιτιολογική σχέση δεν έχει βρεθεί.
- Από μελέτες φαίνεται ο κίνδυνος να αυξάνει κατά 7% ανά έτος καπνίσματος μαριχουάνας.



Ποτέ-καπνιστές

- Ο όρος “ποτέ-καπνιστές” αναφέρεται σε άτομα που έχουν καπνίσει **λιγότερα από 100 τσιγάρα στη ζωή τους**, συμπεριλαμβανομένου και των ανθρώπων που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.
- Σε παγκόσμιο επίπεδο, φαίνεται πως 15% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα σε άνδρες και πάνω από 53% σε γυναίκες δεν αποδίδεται στο κάπνισμα, με το ποσοστό των ποτέ-καπνιστών να ανέρχεται στο 25% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα.



Ποτέ-καπνιστές

- Η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στους ποτέ-καπνιστές εκτιμάται πως έχει γεωγραφική κατανομή.
- Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίπτωση του καρκίνου στους **μη καπνιστές** και κατέληξαν σε δύο επιδημιολογικά φαινόμενα:
 - Οι **γυναίκες** επηρεάζονται πιο συχνά από τους άνδρες,
 - Έχει μεγαλύτερη επικράτηση σε συγκεκριμένα μέρη του κόσμου, όπως π.χ. στην **Ασία**.



Ιστολογικοί τύποι στους ποτέ-καπνιστές

- Παρόλο που όλοι οι ιστολογικοί τύποι μπορούν να σχετίζονται με το κάπνισμα, φαίνεται πως στους καπνιστές υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ του **μη μικροκυτταρικού** και του **πλακώδους** καρκινώματος.
- Αντίθετα, το **αδενοκαρκίνωμα** του πνεύμονα εμφανίζεται συχνότερα σε ποτέ-καπνιστές σε σχέση με τους καπνιστές, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς.
- Το αδενοκαρκίνωμα ωστόσο έχει αρχίσει να αυξάνεται και στους καπνιστές.



Παράγοντες κινδύνου για ποτέ-καπνιστές

- Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου σε ποτέ-καπνιστές είναι οι εξής:
 - Παθητικό κάπνισμα,
 - Έκθεση σε ραδόνιο,
 - Περιβαλλοντική έκθεση, π.χ. ρύπανση αέρα εσωτερικών χώρων, αμίαντος και αρσενικό,
 - Ιστορικό αναπνευστικών παθήσεων,
 - Γενετικοί παράγοντες.



Πρόγνωση καρκίνου σε ποτέ-καπνιστές

- Παρόλο που τα συμπτώματα των ασθενών αυτών, και κατά συνέπεια η διάγνωση, αργούν να παρουσιαστούν, η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι **σαφώς καλύτερη** σε σχέση με τους καπνιστές ασχέτως το στάδιο της νόσου, την επιλεγμένη θεραπευτική προσπέλαση και την ύπαρξη συννοσηροτήτων.
- Επίσης, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα επιδημιολογικά, κλινικοπαθολογικά και μοριακά στοιχεία μεταξύ ποτέ-καπνιστών και καπνιστών, γεγονός που έχει οδηγήσει κάποιους ερευνητές να θεωρούν τον καρκίνο του πνεύμονα σε ποτέ-καπνιστές ως μία ξεχωριστή νόσο.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
- 3. Γενετικοί παράγοντες**
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Γενετικοί παράγοντες

- Στην παθογένεση του καρκίνου, σημαντικό ρόλο παίζουν οι **γενετικοί παράγοντες**, καθώς κάθε ασθενής έχει ξεχωριστή ευαισθησία για τον καρκίνο του πνεύμονα, ασχέτως της έκθεσης ή μη στο καπνό του τσιγάρου.



Γενετικοί παράγοντες

- Μελέτες έχουν δείξει τη μεγάλη σημασία του **οικογενειακού ιστορικού**, καθότι άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα πριν την ηλικία των 60 ετών) είχαν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου σε αντίθεση με άτομα που είχαν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό.



Γενετικοί παράγοντες

- Έχουν αναγνωρισθεί γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα, καθότι συμβάλλουν στην απορρόφηση, στο μεταβολισμό ή στη συσσώρευση του καπνού ή/και άλλων καρκινογόνων στον πνευμονικό ιστό.



Εμπλεκόμενα γονίδια

- Κάποια ένζυμα που έχουν αναγνωρισθεί ότι κατέχουν θέση στην ανάπτυξη του καρκίνου είναι:
 - CYP1A1
 - GST (glutathione S-transferase)
 - mEH/EPHX1 (microsomal epoxide hydrolase 1)
 - MPO (myeloperoxidase)
 - NQO1 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate quinine oxidoreductase 1)



Εμπλεκόμενα γονίδια

- Η **χρόνια φλεγμονή** που προκύπτει λόγω του χρόνιου ερεθισμού από τον καπνό του τσιγάρου θεωρείται πως εμπλέκεται στην καρκινογένεση.
- Γονίδια που κωδικοποιούν τις ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-8), τα ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης (π.χ. COX-2), ή τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-1, MMP-2, MMP-3 και MMP-12) φαίνεται πως σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.



Εμπλεκόμενα γονίδια

- Πολλά γονίδια που συμμετέχουν στον κυτταρικό κύκλο έχουν αναγνωρισθεί πως συμβάλλουν στην ευαισθησία του εκάστοτε ατόμου, όπως:
 - p53, p73
 - mouse double minute 2 (MDM2)
 - FAS, FASL (γονίδια που εμπλέκονται στην απόπτωση)



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
- 4. Φύλο**
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Φύλο

- Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι δεύτερος σε συχνότητα μετά τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες.
- Όμως, διπλάσιος αριθμός γυναικών πεθαίνουν από καρκίνο του πνεύμονα παρά από καρκίνο του μαστού.
- Από το 1950, υπάρχει αύξηση της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονα στις γυναίκες **πάνω από 600%**.



Σημερινά δεδομένα

- Οι θάνατοι που οφείλονται στον καρκίνο του πνεύμονα αναμένονται να μειωθούν και στα δύο φύλα, καθότι φαίνεται πως οι άνθρωποι πλέον **καπνίζουν λιγότερο**.
- Η επίπτωση του καπνίσματος είναι μεγαλύτερη στους άνδρες (23,1%) σε σχέση με τις γυναίκες (18,3%), αλλά αυτή η διαφορά φαίνεται πως μειώνεται συνεχώς.



Γυναίκες

- Το ερώτημα αν οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα δεν έχει απαντηθεί πλήρως.
- Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί και έχουν αναδείξει αντίρροπα αποτελέσματα.
- Οι διαφορές στην πιθανή μεγαλύτερη στις γυναίκες φαίνεται να εντοπίζεται στις φυλετικά-καθοριζόμενες διαφορές στη **μεταβολή της νικοτίνης** και στη μεταβολική ενεργοποίηση ή μη των πνευμονικών καρκινογόνων.



Γενετικές διαφορές σε μοριακό επίπεδο

- Τέτοιες γενετικές διαφορές έχουν καταγραφεί για την απομάκρυνση της νικοτίνης του πλάσματος από το **κυτόχρωμα P450**.
- Επίσης, οι γυναίκες φαίνεται πως έχουν πιο υψηλούς τίτλους παραγώγων DNA σε σχέση με τους άνδρες.
- Επιπλέον, ορμονικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου.
 - Θεραπεία με **οιστρογόνα** έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (1,7x), ενώ αν η θεραπεία συνδυαστεί με κάπνισμα τότε ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά (32,4x).
 - Επίσης, γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση (κάτω από την ηλικία των 40 ετών) είχαν **λιγότερες πιθανότητες** να αναπτύξουν καρκίνο (0,3x).
 - Ο κίνδυνος με τις θεραπείες με οιστρογόνα εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας (ειδικότερα μετά τα 10 χρόνια).



Σπιρομετρικές παράμετροι

- Μελέτες έχουν δείξει πως ότι το κάπνισμα επηρεάζει περισσότερο την αναπνευστική λειτουργία στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.
 - Αλλαγές στον FEV1 εμφανίζονταν πιο έντονα στις γυναίκες.
- Επειδή καπνιστές με σπιρομετρική επιβεβαίωση απόφραξης της ροής του αέρα βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα, η πρόταση πως οι γυναίκες έχουν αυξημένη ευαισθησία σε αναπνευστικές παθήσεις που σχετίζονται με το κάπνισμα μπορεί να είναι σημαντική σε ότι αφορά τον αυξημένο κίνδυνο που παρουσιάζουν για την ανάπτυξη καρκίνου.



Μη καπνιστές

- Όσον αφορά τους μη καπνιστές, ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανίζεται πιο συχνά σε **γυναίκες** που δεν καπνίζουν σε σχέση με άνδρες που δεν καπνίζουν.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
- 5. Φυλή και εθνικότητα**
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Φυλή/Εθνικότητα

- Η φυλή αποτελεί μία σύνθετη παράμετρο που συχνά έχει ισχυρή συσχέτιση με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.
- Μελέτες έχουν δείξει πως ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανίζεται με διαφορετική συχνότητα στις διάφορες φυλές, κυρίως λόγω των διαφοροποιήσεων στην **καπνιστική συνήθεια** μεταξύ των διάφορων φυλετικών ομάδων.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
- 6. Ηλικία**
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Ηλικία

- Παρόλο που η καπνιστική συνήθεια είναι μειωμένη σε ηλικίες των 65 ετών και άνω, σε σύγκριση με άτομα μικρότερης ηλικίας, το 65% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα παρουσιάζεται σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω.
 - 31,1% σε ασθενείς 65-74 ετών,
 - 29% σε ασθενείς 75-84 ετών,
 - 8,3% σε ασθενείς άνω των 85 ετών.



Ηλικία

- Η διαφορά αυτή, μεταξύ της χαμηλής καπνιστικής συνήθειας και της υψηλής εμφάνισης καρκίνου σε αυτές τις ηλικίες, αντικατοπτρίζει το **βαρύ ιστορικό** καπνίσματος σε αυτόν τον πληθυσμό.
- Η πενταετής επιβίωση μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
- 7. Διατροφή και παχυσαρκία**
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Διατροφικές συνήθειες

- Έχει προταθεί πως η διατροφή ευθύνεται περίπου για το 30% όλων των καρκίνων.
- Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει ότι οι διατροφικές συνήθειες παίζουν σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.
 - Χαμηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών, όπως βιταμίνη A, C και E στον ορό έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.
 - Συγκεκριμένα υλικά, όπως κόκκινο κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα, κορεσμένα λίπη φαίνεται να έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.



Βιταμίνες Α, C και Ε

- Το **β-καροτένιο**, φυτική πηγή της βιταμίνης Α, φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι του καρκίνου του πνεύμονα.
- Το ίδιο ισχύει και για τις βιταμίνες C και E (α-τοκοφερόλη).
- Όμως σε μελέτες που διεξήχθησαν στην προσπάθεια ανάδειξης της ευεργετικής δράσης των βιταμινών αυτών, δεν κατάφεραν να αποδείξουν την αξία αυτή.
 - Μία εκ των μελετών σταμάτησε πρώιμα λόγω της ξεκάθαρης απόδειξης πως δεν υπήρχε κανένα όφελος αλλά **ίσως ζημία** στην ομάδα ασθενών που έλαβαν β-καροτένιο και ρετινόλη, ιδιαίτερα στις γυναίκες.



Βιταμίνες Α, C και Ε

- Τελικά, μετά από 12 χρόνια παρακολούθησης, δεν ανεδείχθησαν ούτε οφέλη αλλά ούτε και βλάβη όσον αφορά κακοήθειες ή καρδιαγγειακή νόσο από τη λήψη β-καροτενίου.
- Επομένως, η λήψη του **δε συστήνεται**.



Λαχανικά/Φρούτα

- Η κατανάλωση λαχανικών που περιγράφονται ως σταυρανθή, όπως είναι το **μπρόκολο** και το **λάχανο**, φαίνεται να έχει προστατευτική δράση στον πνεύμονα έναντι του καρκίνου.
- Αντίθετα, η χαμηλή ή μη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων έχει συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου **κατά 3 φορές**.
- Έχει, επίσης, ειπωθεί πως η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ωμών παρά μαγειρεμένων σχετίζεται με περαιτέρω μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου λόγω της διατήρησης σημαντικών καροτενοειδών που καταστρέφονται στο μαγείρεμα.



Παχυσαρκία

- Το αυξημένο σωματικό βάρος έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, του μαστού και του κόλου αλλά **όχι του πνεύμονα**.
- Αντίθετα, μία μετα-ανάλυση ανέδειξε προστατευτικό ρόλο της παχυσαρκίας σε καπνιστές.
 - Σε απουσία καπνίσματος, όμως, η παχυσαρκία δε φάνηκε να παίζει κάποιο ευεγερτικό ρόλο.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
- 8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών**
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Αναπνευστικές παθήσεις

- Κάποιες μη κακοήθεις παθήσεις του αναπνευστικού έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, με κυριότερη τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).



Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

- Το κάπνισμα αποτελεί κύρια αιτία τόσο για τη ΧΑΠ όσο και για τον καρκίνο.
- Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, η οποία φαίνεται πως παίζει ρόλο στην καρκινογένεση.
- Τα **εισπνεόμενα στεροειδή** φαίνεται πως έχουν ρόλο χημειοπροφύλαξης έναντι του καρκίνου σε πλήθος ασθενών που είχαν ΧΑΠ.
- Ασθενείς με ΧΑΠ με **έλλειψη α_1 -αντιθρυψίνης** παρουσιάζαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.



Διάμεση Ίνωση

- Η διάμεση ίνωση έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.
- Ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση έχουν **8,25** φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο.
- Ο μηχανισμός δεν είναι απόλυτα κατανοητός, αν και φαίνεται η κακοήθης μετάλλαξη να σχετίζεται με την ύπαρξη **χρόνιας φλεγμονής, επιθηλιακής υπερπλασίας, μειωμένης κάθαρσης καρκινογόνων** καθώς και **λοιμώξεων**.
- Άλλες παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου είναι:
 - Αμιάντωση,
 - Σκληρόδερμα.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών

9. Λοιμώξεις

10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Λοιμώξεις του αναπνευστικού

- Διάφορες λοιμώξεις έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.
- Π.χ. ο HPV και συγκεκριμένα οι ορότυποι 16 και 18 φαίνεται να εμπλέκονται στην εμφάνιση πλακώδους καρκίνου των βρόγχων.
- Η λοίμωξη από *Chlamydia pneumoniae*, ιδιαίτερα σε καπνιστές μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση.
 - Φαίνεται πως η φλεγμονή που προκαλείται οδηγεί σε απελευθέρωση αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν βλάβη στο DNA, κυτταρική βλάβη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο κυτταρικών μεταλλάξεων.



Συστηματικές λοιμώξεις

- Έχει περιγραφεί σε μελέτες πως η **φυματίωση** σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.
 - Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε έδαφος φυματίωσης είναι 3 φορές μεγαλύτερος, ενώ αυξάνει περαιτέρω εάν ο ασθενής πάσχει και από ΧΑΠ ή άλλους καρκίνους που σχετίζονται με το κάπνισμα.
- Ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον **ιό HIV** έχουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.
 - Το γεγονός αυτό σαφώς σχετίζεται με την αυξημένη καπνιστική συνήθεια που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, αλλά και με άλλους παράγοντες, όπως οι λοιμώξεις με άλλους ογκογόνους ιούς (HPV, ερπητοϊός 8, EBV) και η ανοσοανεπάρκεια.
 - Ασθενείς με AIDS έχουν **χειρότερη πρόγνωση** από ασθενείς που δεν πάσχουν από AIDS με τον ίδιο καρκίνο.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
- 10. Παθητικό κάπνισμα**
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Παθητικό κάπνισμα

- Το παθητικό κάπνισμα συνεισφέρει στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα σε μη-καπνιστές.
- Φαίνεται να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε περιπτώσεις έκθεσης του ασθενούς κατά την **παιδική** και **εφηβική ηλικία**.
- Μελέτες έχουν δείξει πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε μη-καπνιστή μπορεί να αυξηθεί κατά 24% εάν συγκατοικεί με καπνιστή.
 - Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται σαφώς από τα χρόνια έκθεσης και την ποσότητα των τσιγάρων.
- Τέλος, στο 88% μη-καπνιστών βρέθηκαν ανιχνεύσιμα ποσά κοτινίνης στον ορό (μεταβολίτης της νικοτίνης), λόγω παθητικού καπνίσματος.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
- 11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου**
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου

- Σε πολλά μέρη του κόσμου, η καύση ξύλου είναι πρωταρχικής σημασίας τόσο για θέρμανση όσο και για το μαγείρεμα.
- Η εσωτερική έκθεση στον καπνό από καύση ξύλου και βιομάζας θεωρείται **καρκινογόνος** και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
- 12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα**
13. Επαγγελματικά καρκινογόνα



Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα

- Η ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δεδομένης της παγκοσμιοποίησης και της εκβιομηχάνισης.
- Η γνώση πως η μόλυνση του ατμοσφαιρικού αέρα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα είναι γνωστή εδώ και αρκετά χρόνια.
 - Μπορεί να αυξήσει τους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα σε ποσοστό 10%-40%.
- Τα καυσαέρια που αποβάλλονται στην ατμόσφαιρα περιέχουν ένα μείγμα αερίων και σωματιδίων που συμβάλλουν στη μόλυνση. Τα πιο καρκινογόνα για τον άνθρωπο είναι:
 - Βενζόλιο,
 - Φορμαλδεΐδη,
 - 1,3-βουταδιένιο.



Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

1. Κάπνισμα τσιγάρου
2. Άλλοι τύποι καπνίσματος
3. Γενετικοί παράγοντες
4. Φύλο
5. Φυλή και εθνικότητα
6. Ηλικία
7. Διατροφή και παχυσαρκία
8. Αναπνευστικές παθήσεις και απόφραξη αεραγωγών
9. Λοιμώξεις
10. Παθητικό κάπνισμα
11. Έκθεση σε καπνό από καύση βιομάζας και ξύλου
12. Ρύπανση ατμοσφαιρικού αέρα
- 13. Επαγγελματικά καρκινογόνα**



Έκθεση σε επαγγελματικά καρκινογόνα

- Ως επαγγελματικά καρκινογόνα έχουν χαρακτηριστεί τα εξής:
 - Αμίαντος,
 - Βηρύλλιο,
 - Κάδμιο,
 - Χλωρομεθυλοαιθέρες,
 - Χρώμιο,
 - Ραδόνιο,
 - Πυρίτιο,
 - Χλωριούχο βινύλιο.



Αμίαντος

- Ο **αμίαντος** είναι η πιο γνωστή και πιο συχνή επαγγελματική αιτία εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.
- Προκαλεί βλάβες στον υπεζωκότα που έχουν τη μορφή πάχυνσης του υπεζωκότα (πλάκες), που σε αρκετές περιπτώσεις ασβεστοποιούνται.
- Η εισπνοή ινών αμίαντου μπορεί να οδηγήσει σε παρεγχυματική βλάβη του πνεύμονα, και ιδιαίτερα σε διάμεση νόσο γνωστή και ως αμιάντωση.
- Η αμιάντωση αναπτύσσεται πάνω από τη δόση των 25-105 ινών ανά λίτρο ανά χρόνο.
 - Η δόση αυτή συνήθως επιτυγχάνεται μόνο σε εργάτες σε ορυχεία και σε κλωστοϋφαντουργεία, που έχουν μεγάλη επαγγελματική έκθεση.



Αμίαντος

- Η ύπαρξη διάμεσης νόσου σε άτομο που έχει εκτεθεί σε αμίαντο σχετίζεται με **αυξημένη πιθανότητα** εμφάνισης καρκίνου, σε σχέση με ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε αμίαντο αλλά δεν έχουν αναπτύξει ίνωση.
- Αν προστεθεί και το κάπνισμα, τότε ο κίνδυνος καρκινογένεσης αυξάνεται δραματικά.



Σημείωμα βιβλιογραφίας

- Dela Cruz C, Tanoue L, Matthay R. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention, *Clin Chest Med*, 2011 December ; 32 (4)



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.1.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος, Κυριάκος Καρκούλιας. «Αιτιολογία καρκίνου του πνεύμονα. Ογκολογία Πνεύμονα». Έκδοση: 1.1. Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED1042/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (1/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Εικόνες/Σχήματα/Διαγράμματα/Φωτογραφίες

Δεν περιέχει.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (2/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Πίνακες

Δεν περιέχει.

