

Μια σύντομη ιστορική αναδρομή του καρκίνου του πνεύμονα

Hanspeter Witschi
ITEH and Department of Molecular Biosciences, School of Veterinary Medicine,
University of California, Davis, California 95616
Toxicological Sciences 2001; 64:4-6

Απόδοση στα ελληνικά: ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΤΣΟΥΤΣΟΥΡΑΣ

Ειδικ. Πνευμονολόγος, Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και στα δύο φύλα στις ΗΠΑ, με πάνω από 158.000 θανάτους το 1999. Παγκοσμίως ο καρκίνος του πνεύμονα είναι υπεύθυνος για πάνω από 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως. Υπολογίζεται ότι περίπου το 90% των θανάτων λόγω καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες και το 75-80% των θανάτων της ίδιας αιτίας στις ΗΠΑ οφείλεται στο κάπνισμα (Hecht, 1999).

Είναι ξεκάθαρο ότι ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια σημαντική και εκτεταμένη νόσος, που αποτελεί ένα σοβαρό υγειονομικό πρόβλημα. Δεν ήταν πάντα έτσι. Πριν από 150 χρόνια ήταν μια σπάνια νόσος. Το 1878 οι κακοήθεις καρκίνοι του πνεύμονα αποτελούσαν μόνο το 1% όλων των καρκίνων που ανευρίσκονταν στις νεκροψίες στο ινστιτούτο της παθολογίας ανατομικής στο πανεπιστήμιο της Δρέσδης στη Γερμανία. Μέχρι το 1918 το ποσοστό ανήλθε στο 10% και έως το 1927 σε περισσότερο του 14%. Στην έκδοση του ειδικού εγχειριδίου Springer Handbook of Special Pathology του 1930 αναφέρεται δεόντως ότι οι κακοήθεις καρκίνοι του πνεύμονα είχαν αρχίσει να αυξάνονται, πιθανώς περισσότερο μετά τον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο. Επίσης, αναφερόταν ότι ενώ οι περισσότερες κακοήθειες του πνεύμονα εμφανίζονταν στους άνδρες, παρατηρήθηκε μια σταθερή αύξηση στις γυναίκες. Η διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση έως το θάνατο ήταν συνήθως από μισό έτος έως 2 χρόνια και πρακτικά στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπήρχε ιστορικό χρόνιων βρογχιτιδών.

Τι προκάλεσε, όμως, αυτή τη δραματική αύξηση; Το εγχειρίδιο αναφέρει μερικούς

σημαντικούς αιτιολογικούς παράγοντες, όπως την ατμοσφαιρική μόλυνση από αέρια και σκόνη, τα οποία προκλήθηκαν από τη βιομηχανία, την ασφαλιτόστρωση των δρόμων, την αύξηση του κυκλοφορικού προβλήματος, την έκθεση σε αέρια κατά τον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο, την πανδημία της γρίπης το 1918 και την εργασία με βενζίνη. Όμως ο καρκίνος του πνεύμονα αυξήθηκε στο ίδιο ποσοστό σε χώρες με λιγότερα οχήματα, μικρότερη βιομηχανία, λιγότερους ασφαλιτοστρωμένους δρόμους και σε εργάτες που δεν εκτέθηκαν σε βενζίνη και δεν αυξήθηκε το 19^ο αιώνα μετά τις πανδημίες γρίπης. Λιγότερο εκτεταμένα το κάπνισμα αναφερόταν ως άλλη μια πιθανότητα, αλλά τονίστηκε ότι πολλές έρευνες δεν απέδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του πνεύμονα και του καπνίσματος, όπως ήταν οι παρατηρήσεις. Συμπερασματικά, υπήρχε η υποψία αλλά όχι η βεβαιότητα ότι ο καρκίνος του πνεύμονα μπορούσε να προκληθεί από εξωγενείς παράγοντες, χωρίς να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στο κάπνισμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 1929 (προφανώς πολύ αργά να συμπεριληφθεί στο εγχειρίδιο) ο Γερμανός ιατρός Fritz Lickint δημοσίευσε μία εργασία, στην οποία αναφερόταν στο γεγονός ότι οι πάσχοντες από καρκίνο του πνεύμονα ήταν πολύ πιθανό να είναι καπνιστές. Μετά από αυτό, ο συγγραφέας ξεκίνησε αγώνα ενάντια στο κάπνισμα και ο αντικαπνιστικός ακτιβισμός διαδόθηκε ευρέως στη Γερμανία.

Σε μια νέα έκδοση του εγχειριδίου του 1969, οι απόψεις για τα αίτια του καρκίνου του πνεύμονα, που ήταν ακόμα σε αύξηση, είχαν αλλάξει. Ο ρόλος του καπνίσματος αναλυόταν εκτενώς σε 25 σελίδες. Η ατμοσφαιρική μόλυνση ανα-

φερόταν ως άλλη μια πιθανότητα, η ύπαρξη ενός παράγοντα αστικού τύπου στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα ήταν πολύ πιθανή. Επίσης, αναγνωριζόταν ότι χημικά που χρησιμοποιούνταν σε διάφορα επαγγέλματα μπορούσαν να ευθύνονται για τον καρκίνο του πνεύμονα, όπως ουσίες με αρσενικό σε οινόπαραγωγούς και νικέλιο και χρώμιο σε μεταλλωρύχους και εργάτες χυτηρίων.

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα άρχισε να γίνεται αντιληπτή από τους ιατρούς κατά τη δεκαετία του 30, όταν συνειδητοποιούσαν την αύξηση αυτής της ασυνήθιστης ασθένειας. Δημοσιεύματα άρχισαν να εμφανίζονται και περίπου δύο δεκαετίες αργότερα ο ρόλος του καπνίσματος ως αιτιολογικού παράγοντα ήταν εδραιωμένος. Μια μελέτη (case control) δημοσιεύτηκε το 1940 στη Γερμανία και ο συγγραφέας της χαρακτηριστικά αναφέρει ότι: η εξωπραγματική αύξηση της χρήσης του καπνού είναι η μοναδική κύρια αιτία της αύξησης της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα (Muller 1940). Σε αυτή τη φάση ο καρκίνος του πνεύμονα είχε γίνει η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο, μετά τον καρκίνο στομάχου. Το 1943 το γερμανικό ινστιτούτο ερευνών για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος δημοσιεύει μελέτη όπου από τις 109 αναφερόμενες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα μόνο 3 ήταν μη καπνιστές, ποσοστό κατά πολύ μικρότερο από την ομάδα ελέγχου. Το 1950 οι Doll και Hill στη Μεγάλη Βρετανία και οι Cuyler Hammond και Ernest Wynder στις ΗΠΑ παρουσίασαν περαιτέρω στοιχεία της συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα. Όμως χρειάστηκε πολύ χρόνος για την αποδοχή της αλήθειας. Οι καπνιστές, συμπερι-

⇒ λαμβανομένων και αρκετών ιατρών που απολάμβαναν το κάπνισμα, δεν μπορούσαν ή δεν ήθελαν να φανταστούν ότι η συνήθεια (ο εθισμός θα ήταν καλύτερα) ήταν καταστροφική για την υγεία τους. Σε αυτή τη φάση αξίζει να γίνει αναφορά σε δύο προσωπικότητες που βοήθησαν όσο κανένας άλλος στην κατανόησή μας για τα χημικά στο περιβάλλον που μπορούσαν να προκαλέσουν καρκίνο και παραδόξως απέτυχαν να συλλάβουν τον αντίκτυπο του καπνίσματος. Ο Wilhelm C. Hueper ξεκίνησε ως ένας ιατρός της βιομηχανίας. Επανηλειμένα παρουσίαζε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ έκθεσης σε χημικά κατά τη διαδικασία παραγωγής και την αύξηση των κακοηθειών στους εργαζομένους, γεγονός που τον έκανε αντιπαθή στις εκάστοτε διοικήσεις, σε βαθμό που σε μερικές περιπτώσεις του απαγορεύτηκε να παρουσιάζει ή να συζητά τα ευρήματα και συμπεράσματά του. Όμως επέμεινε ότι το κάπνισμα δεν ήταν αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του πνεύμονα στους ανθρώπους. Η Rachel Carson στο *Silent Spring* προειδοποιούσε για την επερχόμενη καταστροφή από τα περιβαλλοντικά χημικά, αλλά ποτέ δεν αναφέρθηκε στο κάπνισμα. Από τότε το κάπνισμα έχει γίνει όχι μόνο το σημαντικότερο καρκινογόνο στο περιβάλλον μας, αλλά πιθανώς το μόνο για το οποίο σε πολλά μέρη επιτεύχθηκε μηδενική έκθεση.

Το κάπνισμα διαδόθηκε λίγο πριν το τέλος του 20^{ου} αιώνα. Αρχικά τα τσιγάρα ήταν χειροποίητα, γεγονός που τα έκανε ιδιαίτερα ακριβά. Το 1876 ο καπνοπαραγωγός Allen & Ginter πρόσφερε ένα βραβείο για την ανάπτυξη μιας μηχανής που θα επιτάχυνε την παραγωγική διαδικασία. Όταν ο James Albert Bonsack δημιούργησε μια μηχανή που μπορούσε να παράγει 70.000 τσιγάρα σε 10 ώρες, οι Allen & Ginter αρνήθηκαν να το χρησιμοποιήσουν από φόβο μη απορρόφησης της παραγωγής από την αγορά. Αντίθετα, ο James Buchanan Duke αγόρασε δύο από αυτές τις μηχανές και οδηγήθηκε στην επιτυχία. Το 1889 έγινε ο πρόεδρος της νέας αμερικάνικης εταιρίας καπνού.

Ο πρώτος παγκόσμιος πόλεμος βοήθησε στη διάδοση του καπνίσματος. Οι στρατιώτες στα χαρακώματα κάπνιζαν για μείωση του άγχους, καθώς και αρκετοί πολίτες συμπεριλαμβανομένων και των γυναικών. Ο στρατηγός Pershing χαρακτηριστικά δήλωσε: Αν με ρωτήσεις τι χρειάζεται για να κερδίσουμε τον πόλεμο η απάντησή μου είναι καπνό όσο και σφαίρες. Τις επόμενες δεκαετίες το κάπνι-

σμα αποτελούσε μια συνήθεια απόλαυσης από εκατοντάδες χιλιάδες ανθρώπους μέχρι την πρώτη έκθεση του αμερικάνικου υπουργείου υγείας το 1964, οπότε και η δημόσια συνείδηση αφυπνίστηκε και το κάπνισμα αναγνωρίστηκε ως κίνδυνος. Η τάση στις περιπτώσεις του καρκίνου του πνεύμονα μειώθηκε ιδιαίτερα στους άνδρες.

Υπήρχε, όμως, μία περίπτωση καρκίνου του πνεύμονα όπου ήταν προφανές ότι προκαλούνταν από έναν εξωτερικό παράγοντα. Από το 1500 προσοχή είχε δοθεί σε αυτή την κατάσταση. Σε δύο περιοχές της Γερμανίας και της Τσεχοσλοβακίας (Schneeberg and Joachimsthal) υπήρχαν ορυχεία ασημιού, νικελίου, κοβάλτιου, βισμούθιου και αρσενικού. Η λέξη dollar φαίνεται ότι προήλθε από τη λέξη Thaler που χρησιμοποιούνταν για τα ασημένια νομίσματα του Joachimsthal που ονομάζονταν Joachimsthaler ή Thaler. Οι εργάτες που δούλευαν σε αυτά τα ορυχεία σχεδόν καθολικά ανέπτυσαν μια ασθένεια που ονομαζόταν Bergkrankheit (ασθένεια του βουνού). Μεταξύ 1876 και 1938, 60 με 80% των εργατών απεβίωσαν από αυτή την ασθένεια που διαρκούσε κατά μέσο όρο 25 χρόνια. Μερικές περιοχές των ορυχείων ήταν γνωστές ως «ηλάκκοι θανάτου», όπου όλοι οι εργάτες ασθενούσαν. Ως αποτέλεσμα, ο καρκίνος του πνεύμονα στους εργάτες ορυχείων αναγνωρίστηκε ως επαγγελματική νόσος και οι εργάτες δικαιούνταν αποζημίωση το 1926 στη Γερμανία και το 1932 στην Τσεχοσλοβακία. Ενώ πίστευαν ότι τα χημικά συστατικά του παραγόμενου ορυκτού, κυρίως το αρσενικό, ήταν υπεύθυνα για τον καρκίνο του πνεύμονα, υποψιάζονταν και το ράδιο. Μετρήσεις που δημοσιεύτηκαν το 1924 σε γερμανικό περιοδικό φυσικής επιβεβαίωσαν τις υψηλές συγκεντρώσεις ραδίου.

Η παραγωγή της ατομικής βόμβας και η συντήρηση ενός πυρηνικού οπλοστασίου χρειάζονται μεγάλες ποσότητες ουρανίου. Στις ΗΠΑ η εξόρυξη του ουρανίου γίνεται στο πλάτωμα του Κολλοράντο. Η ευρωπαϊκή εμπειρία έπρεπε να αφυπνίσει τις εταιρείες εξόρυξης για τους πιθανούς κινδύνους που θα αντιμετώπιζαν οι εργάτες τους. Όμως η ευθύνη για την προστασία δεν δόθηκε στην επιτροπή ατομικής ενέργειας, αλλά στις πολιτείες που δεν είχαν την πείρα και το απαραίτητο υλικό να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα. Ενώ ήταν προφανές ότι ο κακός εξαερισμός των ορυχείων ουρανίου προκαλούσε καρκίνο του πνεύμονα, τα αποδεικτικά στοι-

χεία αποκρύπτονταν και η απάθεια και η κυβερνητική αδιαλλοξία εμπόδισαν την αντιμετώπιση του προβλήματος. Ειπώθηκε από τις εταιρείες ότι ο εξαερισμός των ορυχείων ήταν ακριβός και ανούσιος. Υπολογίζεται ότι 4.000 με 5.000 αμερικάνοι έχουν πεθάνει ή θα πεθάνουν από καρκίνο του πνεύμονα λόγω του κακού εξαερισμού των ορυχείων και ενώ το πρόβλημα έχει πλέον αναγνωριστεί οι αποζημιώσεις δεν έχουν δοθεί.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει γίνει αλλαγή στον τύπο του καρκίνου. Σε παλαιότερες μελέτες κυριαρχούσε στους καπνιστές το πηλακώδες από το επιθήλιο των αεραγωγών. Πρώτα παρατηρήθηκε το 1961 και μετά επιβεβαιώθηκε τις τελευταίες δύο δεκαετίες αλλαγή σε πιο περιφερικά αδενοκαρκινώματα. Αυτό οφείλεται σε αλλαγές στα τσιγάρα. Η πίσσα θεωρούνταν το κύριο καρκινογόνο, γιατί ήταν το πρώτο που απομονώθηκε και μελετήθηκε ότι προκαλεί καρκίνο σε πειραματόζωα. Υπήρχε η ελπίδα ότι τσιγάρα χαμηλά σε πίσσα και νικοτίνη με την προσθήκη φίλτρων θα μείωναν τις πιθανότητες καρκίνου χωρίς αποτέλεσμα λόγω των αλλαγών στις καπνιστικές συνήθειες. Οι καπνιστές για να εκπληρώσουν την ανάγκη για νικοτίνη εισέπνεαν βαθύτερα και για περισσότερη ώρα τον καπνό. Με την αφαίρεση των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων από τα φίλτρα οι κύριοι καρκινογόνοι παράγοντες είναι συγκεκριμένες νιτροσαμίνες και τα εύφλεκτα καρκινογόνα στην αερική φάση. Τα πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι όντως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες προκαλούν πηλακώδες καρκίνο και οι νιτροσαμίνες αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα στα πειραματόζωα. Όλες οι αποδείξεις που συνδέουν τον καρκίνο του πνεύμονα με το κάπνισμα προέρχονται από την εμπειρία στους ανθρώπους. Κατά τον ίδιο τρόπο, το ράδιο αναγνωρίστηκε ως καρκινογόνο πολύ πριν αποδειχθεί από έρευνες σε πειραματόζωα. Είναι γεγονός ότι κανένας από τους προαναφερθέντες καρκινογόνους παράγοντες δεν θα είχε αναγνωριστεί αν δεν υπήρχε η αύξηση μιας σπάνιας ασθένειας παράλληλα με την αύξηση της κατανάλωσης ενός εθιστικού παράγοντα ή τη συσχέτιση με ένα επάγγελμα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πειραματική τοξικολογία δεν έχει προσφέρει στην κατανόηση αυτής της ασθένειας. Λίγες είναι οι μελέτες που αποδεικνύουν ότι το κάπνισμα προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα σε πειραματόζωα.