



Списание за наука

„Ново знание“

ISSN 2367-4598 (Online)

Академично издателство „Талант“

Висше училище по агробизнес и развитие на регионите - Пловдив

New Knowledge

Journal of Science

ISSN 2367-4598 (Online)

Academic Publishing House „Talent“

University of Agribusiness and Rural Development - Bulgaria

<http://science.uard.bg>

SCREENING AND PREVENTION OF LUNG CARCINOMA

Tanyo Stefanov

*University of agribusiness and rural development, Plovdiv, Bulgaria
Multiprofile hospital for active treatment “Burgasmed”, Burgas, Bulgaria*

Abstract: For many contemporary authors the early detection and screening of lung cancer is the number one goal of modern medicine in this field, even more important than the discovery of new and adequate treatments. We fully support this statement, because the disease discovered at an early stage is treatable even with the methods and means now available.

Keywords: screening, prophylaxis, lung.

СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА НА КАРЦИНОМА НА БЕЛИЯ ДРОБ

Таньо Стефанов

*Висше училище по агробизнес и развитие на регионите - Пловдив
МБАЛ „Бургасмед“ – гр. Бургас*

Резюме: За много съвременни автори ранното откриване и скрининга на карцинома на белия дроб са цел номер едно пред съвременната медицина в тази област – цел, дори по-важна от откриването на нови и адекватни методи за лечение. Ние се присъединяваме напълно към това твърдение, тъй като, открито в ранен стадий, заболяването е лечимо, дори и със сега съществуващите методи и средства.

Ключови думи: скрининг, профилактика, бял дроб.

ВЪВЕДЕНИЕ

Клиничните проучвания играят важна роля в лечението на белодробния карцином. Именно те са призвани да определят доколко е ефективно всяко ново лекарство или метод за лечение в сравнение с досега съществуващите. Всеки нов начин на лечение преминава този процес, включително и тези, които сега се смятат за „златен стандарт“ [4, 5, 7].

За много съвременни автори ранното откриване и скрининга на карцинома на белия дроб са цел номер едно пред съвременната медицина в тази област – цел, дори по-важна от откриването на нови и адекватни методи за лечение. Ние се присъединяваме напълно към това твърдение, тъй като, открито в ранен стадий, заболяването е лечимо, дори и със сега съществуващите методи и средства [3, 8, 9].

Основната задача на скрининга е да доведе до поставянето на ранна диагноза, което от своя страна би позволило своевременно интервениране и би намалило възможните усложнения от развитието на болестта. Основавайки се на това стандартно определение за скрининг, през годините са правени многобройни опити да се намери пътят за ранно диагностициране на рака на белия дроб. С помощта на различни диагностични методи се цели да се идентифицира потенциалното съотношение цена : ефективност на скрининг програми при високорискови лица. Такъв метод е спиралната компютърна технология за образна диагностика. За пациентите е от особено значение, ако ракът на белия дроб може да бъде открит много рано и в момент, когато хирургичната намеса е възможност за лечение [6, 8].

РАННО ОТКРИВАНЕ И СКРИНИНГ НА РАКА НА БЕЛИЯ ДРОБ

За скрининга и ранната диагностика определящо значение имат изследването на храчки, рентгеновата графия на бял дроб и компютърната томография (КТ).

Съвсем наскоро възможността за ранно откриване на рак на белия дроб с употреба на КТ с висока резолюция поднови интереса към скрининга за рак на белия дроб. Решенията по отношение на използването на тази технология трябва да включват разглеждането на потенциалните ползи и рискове, съобразени със себестойността на изследването [9, 11].

Въвеждат се все по-нови и с голяма достоверност биохимични и имунологични методи за диагностика на тези заболявания. Единствените сигурни и с най-голяма диагностична стойност остават биопсичните диагностични методи. Развитието на биопсичните техники води до използването на все по-малко инвазивни и по-малко рискови манипулации, щадящи пациента [8, 16].

Техническото усъвършенстване на образните методи, като рентгенографията, компютърната томография, позитрон-емисионната томография, ехографията и ядрено-магнитния резонанс, спомогна за по-точно и правилно визуализиране и интерпретиране на патологичните процеси в белия дроб. Бронхоскопските биопсични техники и методи също претърпяха динамично развитие. Изобретяването на ултратънки бронхоскопи с външен диаметър под 3 мм даде възможност за оглед и биопсия на участъци след субсегментните бронхи. Въвеждането на ендобронхиалното ултразвуково изследване (EBUS) позволи да се биопсират и диагностицират процеси, невидими при конвенционалното бронхоскопско изследване. Автофлуоресцентната бронхоскопия (AFI) и селективното вълново изобразяване (NBI) са незаменими методи за ранно откриване на туморни процеси, които са на ниво субмукоза. Бронхоскопските биопсични техники в комбинация с новите хирургични методи, като видеоасистираната торакоскопска хирургия, позволяват минимална инвазивност при диагностицирането на белодробните заболявания, но нито една методика няма универсално приложение. Няма

да е изненада, ако в бъдеще появата на нови технологии доведе до изчезването на инвазивните високорискови процедури [11].

Принципите на провеждане на скрининг са в общи линии два:

– Първият, т.нар. хибриден подход, определя метода на изследване като основен при установяването на тумор и предполага, че самият той е достатъчен фактор за намаляване на заболяемостта и смъртността. При този подход внимание се обръща повече на детайлите при провеждане на диагностичното изследване, без да се определя последващото поведение при пациента [4].

– Вторият метод е диагностично-прогностичен. Той е по-съвременен и разглежда диагностичния тест само като предпоставка за промяна на поведението при пациентите с установен (новооткрит) тумор, без сам по себе си да води до намаляване на смъртността [14].

Приема се, че диагностичният тест е само база, метод за ранно установяване на тумора, докато крайният изход зависи от добре дефиниран път на диагностициране и лечение. Диагностично-прогностичният подход при изграждането на скринингов проект акцентира едновременно върху режима на набиране/рандомизиране на скринингови пациенти, диагностичния процес и прогностичните резултати [13].

ГЕНЕТИЧНИ И МОЛЕКУЛЯРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

Малка част от заболяванията се причиняват от наследени гени, които предразполагат хората, носители на тези гени, към развитието на злокачествени промени в клетките им. Информацията за фамилната обремененост може също да помогне на хората да планират бъдещето си и в крайна сметка да повлияе на начина им на живот [16].

Молекулярната патология е научна дисциплина, която включва развитието на молекулярни и генетични подходи при диагностицирането и класификация на човешките тумори. Има две основни области, в които може да повлияе:

- подпомагане при диагностициране и класификация;
- подпомагане на оценяването на реакцията към лечението и прогресията на болестта.

Националният консенсус за рака на белия дроб от 2010 г. взема следното становище по отношение на генетичните и прогностични и предиктивни маркери при недребноклетъчен белодробен карцином:

Преди започване на лечение туморите на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) се изследват за прогностични (свързани с преживяемост, независимо от проведено лечение, т.е. с туморната агресия) и предиктивни биомаркери (свързани с лечебен ефект). Таргетната (прицелна) терапия допринася за индивидуализиране на лечебния подход според специфични генетични нарушения в туморите (персонализирана медицина). Основните гени, които имат предиктивно и прогностично значение при НДКБК, участват в сигналния път EGFR/KRAS/RAF/MEK/ERK. Генният продукт на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) е трансмембранен рецептор на епителни клетки, който има екстрацелуларен, трансмембранен и интрацелуларен домейн. При свързване с растежни фактори рецепторът се активира (чрез автофосфорилиране на интрацелуларната част и образуване на димерна структура) и се повишава тирозин-киназната му активност. Активният рецептор задвижва няколко сигнални пътища (RAS, RAF, MEK и PI3K/Akt/mTOR), по които се пренасят сигнали от клетъчната повърхност към ядрото и се включват в действие множество транскрипционни фактори като c-fos, AP-1 и Elk-1. Мутантно промененият рецептор е свръхекспресиран. Над 80% от активиращите

мутации са делеции в екзон 19 или в екзон 21 (L858R). Откриват се в 10-15% от пациентите с аденокарцином и само в 3% от друг тип хистология. Мутантният EGFR-ген представлява молекулна мишена за таргетна терапия с тирозин-киназни инхибитори (EGFR-TKI) и е позитивен предиктивен маркер при НДКБК.1-6 В хода на лечението възникват и допълнителни точкови мутации (напр. Thr790M), които са причина за резистентност към таргетна терапия.

Генният продукт на KRAS е гуанозин-трифосфатаза (GTP)-свързан протеин, който се включва в действие от активния EGFR. Точкови мутации на KRAS са налице при 20% от пациентите с НДКБК и играят роля за пролиферация и обезсмъртяване на туморни клетки. Те са негативни предиктивни биомаркери за терапевтичен отговор към EGFR-TKIs. Тумори с див тип (нормален) KRAS-ген се повлияват добре от лечение, а при тумори с мутантен ген таргетната терапия няма ефект или може да влоши лечебните резултати. Мутации в KRAS-гена са свързани с лоша прогноза за пациенти с НДКБК, независимо от терапията, и са предиктивни маркери за липсващ лечебен ефект от химиотерапия с cisplatin/vinorelbine.

Генът BRAF играе важна роля в следващите стъпала на RAS-пътя и представлява лекарствена мишена. Мутации в BRAF (най-често екзон 15 V600E) се откриват в 3% от случаите с НДКБК и са негативни предиктивни маркери за лечение с EGFR-TKIs.

Сигналният път PI3K/Akt/PTEN е един от важните регулатори на клетъчна пролиферация и преживяемост, а негови компоненти често имат нарушена функция при различни карциноми. Мутации в PIK3CA (в 1% от случаите с НДКБК) са свързани с повишена активност на фосфатидил-инозитол-3-киназа (PIK3), която фосфорилира и експресира Akt; верифицирани са четири соматични мутации, които са негативен предиктивен маркер за лечение с TKIs.

Генът ERCC1 кодира 5'-ендонуклеаза, която участва във възстановяване на нарушения в ДНК и е прогностичен и предиктивен маркер за пациенти с НДКБК. При висока туморна експресия на ERCC1 се регистрира достоверно по-висока средна преживяемост (55 месеца) в сравнение с ниска генна експресия (42 месеца). При високо експресиран ERCC1 лечението с платина-базирана химиотерапия е неефективно.

Високата експресия на RRM1 (регулаторната субединица на рибонуклеотид-редуктаза) в тумори е прогностичен маркер за добра преживяемост и предиктивен маркер за слаб ефект от gemcitabine-базирана химиотерапия. Съществуват проучвания, в които EGFR и hTERT mRNA се ползват като неинвазивни маркери с висока чувствителност и специфичност при диагноза на ранен НДКБК и като скринингови маркери при високорискови пациенти. Според други съобщения, протеинът алфа-В-кристалин (CRY- AB) е независим негативен прогностичен фактор при пациенти с НДКБК, стратифициращ пациенти от отделни стадии в рисковите подгрупи.

РОЛЯТА НА ПРОФИЛАКТИКАТА

Специалистите препоръчват ранна профилактика и здравословен начин на живот с избягване на причините за поява на рака вследствие както на външни (тютюнопушене, химикали, радиация, инфекции), така и на вътрешни фактори (наследственост, хормони, състояние на имунната система, придобити мутации и др.) [20].

Белодробният рак може да бъде избегнат чрез отстраняване на рисковите фактори:

- Тютюнопушене - има безспорни доказателства, че спирането на цигарите е единственото и най-важно действие, което сегашните пушачи могат да направят, за да намалят риска да се разболеят от рак. Счита се, че ако всички пушачи спрат тютюнопушенето, в света би имало с 1/3 по-малко ракови заболявания [2, 9].

Отбелязва се в последните две-три години напредък в посока изместване на културно обусловения начин на мислене по отношение на тютюнопушенето, вкл. и чрез въвеждане на забрана за тютюнопушене на обществени места [8, 15].

Все още е твърде рано да се оценят дългосрочните ефекти от тези промени, но има някои изключително положителни признаци.

- Хранене и затлъстяване - освобождаването на излишна телесна мазнина, промените в храненето, увеличаване на консумацията на плодове и зеленчуци са важни фактори, които трябва да се вземат под внимание при всеки подход към превенция на рака на белия дроб. Например в Обединеното кралство 64% от хората със затлъстяване и наднормено тегло не знаят, че редовните упражнения могат да намалят риска от раково заболяване [18].

- Алкохол - вече има доказателства, че само три алкохолни единици на ден са причина за около 6% от смъртните случаи от рак на горните и долните дихателни пътища. Препоръчва се мъжете да не консумират повече от 3-4 единици на ден и не повече от 21 единици седмично. Освен това би трябвало хората да имат поне два дни седмично без алкохол.

Според научните разработки етиловата алкохолна консумация се измерва в алкохолни единици като единица мярка за консумирано количество. Една алкохолна единица се състои от 8 грама, която отговаря на 0,25 промила алкохол в кръвта и се съдържа приблизително в 150 мл вино, 250 мл бира и 30 мл концентриран алкохол [6, 17].

- Професионално излагане на рискове - след като професионалните фактори са отговорни за около 4,9% от сегашните смъртни случаи от рак на белия дроб (вкл. и мезотелиом), следва да се работи в тази насока. Но както във всяка статистика и тук трябва да се има предвид около 20% грешка, което ще увеличи още повече този процент [2, 3].

- Фактори, свързани с околната среда - опасните токсини, които са основен източник на безпокойство, са: радон от земята, пасивното тютюнопушене и емисиите на изгорели дизелови газове. Тези фактори се свързват също основно с увеличен риск от рак на белия дроб [4,7].

Изследвания за превенция на рака включват:

А) Широкообхватна програма за редуциране нивата на тютюнопушене в страната ни;

Б) Разширен достъп до широка физическа активност;

В) Национална, всеобхватна програма за изследване на превенция на раковите заболявания.

ПРЕВЕНЦИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

За намаляване риска от развитие на рак на белия дроб препоръчителни са следните мерки:

- преустановяване на тютюнопушенето;
- отстраняване на вредните фактори от околната среда;
- активно лечение на белодробни инфекции;
- избягване на употребата на захар и захарни изделия, сол, пушени храни, червени меса, животински мазнини, консервирани храни, туршии, алкохол, кафе;
- да се консумира храна, бедна на животински мазнини, като соеви продукти, риба и нетлъсто пилешко месо;
- да се увеличи консумацията на тъмно оцветени плодове и зеленчуци, особено цитрусови плодове, салати, зеле, домати, спанак, моркови;

- да се увеличи приемът на течности (2-3 литра дневно, изворна вода, чайове и зеленчукови сокове);

- при пушачи се препоръчва приемът на фолиева киселина, витамин В12, които регулират и предпазват от патологични промени в бронхиалните клетки;

- зеленият чай предпазва от оксидативните промени на цигарения дим, увреждащи ДНК на белодробните клетки;

- под лекарски контрол да се взема аспирин регулярно.

Фактори, които не можем да контролираме:

Полът е такъв фактор. Жените са по-предразположени пациенти при жлезистия рак. Изследвания установяват, че ген, определящ абнормното делене на белодробни клетки, е по-активен при жените, отколкото при мъжете, без значение дали са пушачки или не. Освен това учените са доказали, че жените-пушачки са по-уязвими към канцерогенните вещества, съдържащи се в цигарения дим.

Фактори, които могат да бъдат контролирани:

- Тютюнопушене - девет от всеки десет случая на рак на белия дроб са вследствие на тютюнопушене. Колкото по-дълъг стаж като пушач има едно лице, толкова по-голям е рискът му от заболяване.

- Пасивно пушене - дори и да не пушите, рискът ви се увеличава с 30%, ако сте изложени на вторичен цигарен дим всеки ден.

- Радон - газ без цвят и мирис. Съдържа се във въздуха, почвата и водата и е на второ място като причина за рак на белия дроб.

- Канцерогени на работното място - около 4% от смъртните случаи вследствие на раково заболяване се дължат на вредното въздействие на работната среда, на въздействието на канцерогенни вещества като азбест, арсен, хлорметил, метилов етер и съединения на хрома. Рискът при пушачите е многократно по-висок.

- Естрогензаместителна терапия - според изследване на университета в Питсбърг, САЩ, естрогеновата терапия увеличава риска от възникване на недребноклетъчни тумори.

ИНТЕГРАТИВЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

Преди всичко болният трябва да разбере, че диагнозата рак не е равнозначна на смърт. След първите емоционални тежки моменти, след като е поставена тази диагноза, изключително важно е болният да не остава сам и да не губи надежда [<http://www.integrated.org>].

Добрата психологическа нагласа за борба с тежкото заболяване, сама по себе си е мощен лечебен фактор и изискване, без което не може да се очакват сериозни лечебни резултати и при най-добра лечебна тактика.

Всеки организъм има сериозни регенеративни възможности, които при подходящо стимулиране и използване могат да променят сериозно хода и изхода от заболяването [2, 5].

Лечението трябва да е насочено не към отделните симптоми на заболяването, а към целия организъм и неговата индивидуалност. Насочено както към регулиране и подобряване на общото функционално състояние на организма, така и към физиологията на туморната клетка, целящо преустановяване на туморния растеж [5, 8].

Първата стъпка от цялостния лечебен процес е да се преустанови растежът на тумора. След това усилията трябва да се насочат към регресия на тумора и евентуално достигане до стадий, в който той изчезва напълно [3, 7, 9].

Първостепенно внимание при лечението се отделя на повишаване на качеството на живот на болния и използване на природосъобразни методи на лечение.

Преди изготвяне на терапевтичната програма за всеки отделен болен, с помощта на съвременните диагностични методи, трябва да се направи цялостна оценка на функционалното състояние на организма, размера на туморното образуване и стадия на заболяването. Изготвя се диетична програма, основно насочена към елиминиране на животинските мазнини, въглехидрати и токсични фактори от хранително естество и за снабдяване на организма с необходимите му витамини и минерали. Съобразено с вида на туморното заболяване и стила на живот на болния се определят препоръките за отстраняване на рисковите фактори. Отделя се внимание на психологическото състояние на болния и се предприемат мерки за подобряване психоемоционалното му състояние и отстраняване на стреса. Предпочитани методи са лечение с психотерапия, медитация, упражнения за вътрешен самоконтрол (визуализация), йога упражнения, хипноза, терапия с музика [12, 15].

Основен и водещ метод в цялостната програма трябва да е Инсулин потенцираната терапия (ИПТ). Съобразено с хистологичната диагноза и чувствителността на тумора към различни цитостатици се определя подходяща противотуморна комбинация и дозировка (10 пъти по-ниска от тази при стандартната химиотерапия). Към лечението се добавят и медикаменти и препарати, насочени към подобряване на функцията на отделните органи и системи, отстраняване на токсичните продукти от организма и доставка на жизнено важни витамини и минерали. В интервалите между отделните апликации на ИПТ се дават медикаменти, които потискат туморната ангиогенеза (способността на тумора да си създава собствена кръвоснабдителна система), средства за подобряване функциите на черния дроб и стомашно-чревния тракт и стимулатори на имунната система [8].

След завършване на лечението с ИПТ на болния се изготвя индивидуална програма за поддържащо лечение, включващо диета, средства за детоксикация, препарати от групата на хранителните добавки и имуностимуланти.

За подсилване на ефекта от лечението на ИПТ се използват и редица други методи като: инфузионна терапия с високи дози витамин С (30,0 до 60,0 g) и други витамини и минерали, хипертермия, фитотерапия, кислородотерапия, имунотерапия, фотодинамична терапия, магнитотерапия, лазер терапия и др.

В подходящи случаи след постигане намаляване на туморния размер болните се насочват за оперативно лечение за отстраняване на остатъчния тумор [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris RE, Beebe-Donk J et al. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep.* 2005 Apr;13 (4):559-83.
2. Heimburger DC, Alexander CB et al. Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. Report of a preliminary randomized, double-blind intervention trial. *JAMA.* 1988 Mar 11;259 (10):1525-30.
3. Jemal A, Siegel R et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar;56 (2):106-30.
4. Kleinerman RA, Tarone RE et al. Hereditary retinoblastoma and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 20;92 (24):2037-9.
5. Knekt P, Jarvinen R, et al. Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jan 20;91 (2):182-4.
6. Kolonel LN. Lung cancer: Another consequence of a high-fat diet? *J Natl Cancer Inst.* 1993 Dec 1;85 (23):1886-7.

7. Miller YE. Pathogenesis of lung cancer: 100 year report. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Sep;33 (3):216-23
8. Minna JD. Nicotine exposure and bronchial epithelial cell nicotinic acetylcholine receptor expression in the pathogenesis of lung cancer. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111 (1):31-3.
9. Nesbitt JC, Putnam JB Jr et al. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60 (2):466-72.
10. Raez L, Samuels M et al. Combined modality therapy for limited-disease small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2005 Jan;6 (1):69-74.
11. Rostad H, Naalsund A et al. Small cell lung cancer in Norway: Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Oct;26 (4):782-6.
12. Rosti G, Bvilacqua G, Bidoli P, Portalone L, Santo A, Genestreti G. Small cell lung cancer. *Ann Oncol, England; Vol 17 Suppl 2, No (4/13/2006):* pp. ii5-ii10
13. Scagliotti GV, Novello S. Adjuvant therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003 Jul;5 (4):318-25.
14. Silvano G. New radiation techniques for treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2006 Mar;17 Suppl 2:ii34-ii35.
15. Toyooka S, Pass HI et al. Aberrant methylation and simian virus 40 tag sequences in malignant mesothelioma. *Cancer Res.* 2001 Aug 1;61 (15):5727-30.
16. Waddell TK, Shepherd FA. Should aggressive surgery ever be part of the management of small cell lung cancer? *Thorac Surg Clin.* 2004 May;14 (2):271-81.
17. Winton T, Livingston R et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 23;352 (25):2589-97.
18. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.3. ISBN 92-832-0429-8.
19. Bond-Smith, G; Banga, N; Hammond, TM; Imber, CJ (May 16, 2012). "Pancreatic adenocarcinoma". *BMJ (Clinical research ed.)*. 344: e2476. doi:10.1136/bmj.e2476. PMID 22592847.
20. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. 473–474. ISBN 92-832-0429-8.
21. Percentage values are from United States statistics 2004. Subtype specific incidences are taken from Table 6 (invasive) and Table 3 (in situ) from Eheman CR, Shaw KM, Ryerson AB.
22. Медицински център „Интегративна медицина“: <http://www.integrated.org>.
23. Поведение при белодробен карцином. Клинично ръководство. Варна, 2010: <http://www.more-conference.com/media/pdf/BelodrobenKarcinomRukovodstvo2010.pdf>.
24. Поведение при белодробен карцином. Клинично ръководство, основано на доказателства. Варна, 2013: http://sbaloncology.bg/assets/files/Biblioteka/lung_cancer_v2_2013_small-kam%20kniga%202010.pdf