

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ” - СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Институт за епидемиологија и биостатистика
со медицинска информатика

ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ
НА МАЛИГНИТЕ НЕОПЛАЗМИ НА БЕЛИТЕ
ДРОБОВИ

Научен советник д-р Ирина Павловска



Со својата зачестеност и високата смртност, како и со низата етиолошки непознаници, карциномот е предизвик за современата епидемиологија.

Во високо развиените индустријализирани земји карциномот е втора водечка причина за смрт, по заболувањата на кардиоваскуларниот систем и е одговорен за една четвртина од сите смртни случаи.

Според податоците на Светската здравствена организација, глобално, во 2012 година се регистрирани 14,1 милиони нови случаи, 8,2 милиони смртни случаи и 32,6 милиони лица кои боледуваат од оваа болест (во рамки на 5 години од поставувањето на дијагнозата).

Вкупната стандардизирана стапка на инциденција според возраст е 25% повисока кај машкиот пол во однос на женскиот, и изнесува 205, односно, 165/100 000 жители.

Во однос на морталитетот, стапката е највисока кај мажите во Централна и Источна Европа, а најниска во Западна Африка. Од друга страна, највисока стапка кај жените е регистрирана во Меланезија и Источна Африка, а најниска во Централна Америка и Јужна и Централна Азија.

Доколку сегашниот тренд продолжи, се смета дека до 2050 година тој број ќе изнесува 27 милиони новорегистрирани, а преку 16 милиони умрени од оваа болест годишно.

Три најчесто дијагностицирани карциноми во економски развиените земји се карциномот на бели дробови, простата и колоректалниот кај мажите, односно карциномот на дојка, колоректалниот и белодробниот кај жените.

Во земјите во развој најзастапени кај мажите се карциномот на бели дробови, желудник и црн дроб, додека кај жените тоа се карцином на дојка, на утерусот и желудникот.

Дијаграм 1. Состојба со малигни неоплазми во светот



Извор; Globocan <http://globocan.iarc.fr>

Карциномот на брронхии и бели дробови е најчест во светот, но, со големи разлики меѓу одделни подрачја. Најзастапен е кај мажите во голем број земји, иако постојат исклучоци, како што се Португалија и Јапонија, каде на прво место е карциномот на желудник, или Индија, каде на прво место е малигномот на усната празнина.

Највисоки стапки на инциденција има кај Маорите на Нов Зеланд ($119,1/100000$ кај мажите и $62,2/100000$ за жените), додека најниски стапки има Гамбија ($1,0/100000$ кај мажите и $0,0/100000$ кај жените).

Инциденцијата во некои земји почнува да опаѓа или се запира на одредено ниво, најверојатно поради намалување на пушењето.

Преживувањето кај заболените од карцином на бронхи и бели дробови е неповолно (само 15%-20% преживуваат пет години) и не се подобрува.

Малигните неоплазми во Република Северна Македонија, во последните дваесет години, поради високата смртност се наоѓаат на второто место во структурата на причини за смрт, веднаш по кардиоваскуларните заболувања.

Структура на умрени мажи од карцином во Република Северна Македонија во 2012 година по категории

Код	Примарна локализација	Број	%	CR / 100 000
С 34	Бронх и бели дробови	653	22,87	63,2
С 16	Желудник	219	10,09	21,2
С 61	Простата	190	9,49	18,4
С 22	Црн дроб и интрахепатични жолчни патишта	118	6,09	11,4
С 20	Ректум	113	5,06	10,9
С 25	Панкреас	106	5,03	10,3
С 32	Ларинкс	96	4,29	9,3

Структура на умрени жени од карцином во Република Северна Македонија во 2012 година по категории

Најчести примарни локализации на карцином кај жени во 2012 година

Код	Примарна локализација	Број	%	CR / 100.000
C 50	Дојка	285	22,87	27,7
C 34	Бронх и бели дробови	148	10,09	14,4
C 16	Желудник	118	9,49	11,5
C 25	Панкреас	81	6,09	7,9
C 22	Црн дроб и интрахепатични жолчни патишта	80	6,06	7,8
C 18	Колон	80	6,06	7,8
C 20	Ректум	75	5,29	7,3

Етиологија

Кога станува збор за етиологијата на карциномот, резултатите од бројни студии се согласуваат дека се може, но и не мора да биде поврзано со појава на карцином.

Сознанијата до кои е дојдено укажуваат дека голем број супстанции од живата и неживата природа можат да предизвикаат или да имаат влијание врз појавата на малигна пролиферација. Овие супстанции се означени како ризик-фактори или како што денес најчесто се означуваат – канцерогени, проканцерогени или промотори на туморска пролиферација.

Ризик-фактори

Ендогени

- Пол
- Возраст
- Наследен фактор
- Белодробни заболувања

Егзогени

- Професионални
агенси
- Аерозагадување
- Јонизирачко зрачење

“Lifestyle”

- Фактори условени со начинот на живот — навика за пушење цигари, пасивно пушење, конзумирање алкохол, начин на исхрана, социо-економски статус

Ендогени ризик-фактори

Пол

Мажите и жените не се разликуваат само биолошки, туку и по начинот на живот, навиките, обичаите, па со самото тоа и по степенот на експонираност кон факторите кои влијаат на појавата на одредени заболувања. Поголемата зачестеност на појавата на карциномот на бели дробови кај мажите е барем делумно поврзана со тоа што тие почесто и повеќе пушат цигари и консумираат алкохол, споредено со жените.

Ендогени ризик-фактори

- Генетските истражувања укажуваат дека мутацијата на генот K-ras предизвикува појава на белодробен карцином и таа е три пати почеста кај жените.

Се смета дека токму пушењето цигари ја предизвикува споменатата мутација. Откако таа ќе настане, се овозможува раст на карциномот, кој се “храни” со женскиот хормон естроген. Заstraшувачки е фактот дека не е потребно да се биде долгогодишен пушач за да настане оваа мутација. Ризикот е речиси подеднаков и кај оние кои престанале да пушат пред десетина години.

Ендогени ризик-фактори

Возраст

Секој карцином е последица на неколку последователни мутации на генетскиот материјал на нормалната клетка. До клинички манифестации на карциномот може да дојде на било која возраст. Ризикот од заболување расте со стареење на организмот и тоа така што логаритамската инциденција на карциномот е во линеарен однос со логаритамот на годините на живот. Причина за зголемување на морбидитетот кај повозрасните лица се промени во структурата на ДНК и РНК, поради изменетиот прилив на информации, кумулирани грешки, појава на летални гени и пречки во “читањето на пораките” на ниво на хромозомите.

Ендогени ризик-фактори

Наследен фактор

Епидемиолошките истражувања упатуваат на тоа дека постои одреден степен на фамилијарна склоност за заболување од карцином. Се смета, меѓутоа, дека, освен кај исклучителни примери, не постојат “гени за рак“, кои би се наследувале. Треба да се земе предвид влијанието на начинот на живот, семејните навики во однос на исхраната, прифаќање на навиката за пушење цигари, што потоа имплицира изложување на одредени канцерогени влијанија од околината.

Егзогени ризик-фактори

Професионални канцерогени

Околу 5% од смртните случаи предизвикани од карцином се условени од експонираноста кон одредени супстанции на работното место. Најзначајни канцерогени за настанување на професионалниот карцином се јонизирачкото зрачење и разновидните физички и хемиски агенси (азбест, арсен, дихлорметил етер, хром, радон). Нивната канцерогеност се должи на генотоксичноста, односно оштетување на клеточната ДНК. До манифестирање на симптомите на болеста обично доаѓа по латентен период од 20 и повеќе години.

Егзогени ризик-фактори

Аерозагадување

Бројни студии укажуваат на зголемен морталитет од ова заболување во големите градови во однос на руралните региони. Во некои подрачја е забележана повисока смртност кај мажите, што упатува на поврзаноста со професионалната експозиција или навиката за пушење цигари. Зголемен ризик е утврден и кај жителите на индустриските региони.

Lifestyle (бихејвиорални) ризик-фактори

≡ Навика за пушење цигари

Голем број објавени студии укажуваат на фактот дека постои асоцијација меѓу пушењето и појавата на белодробниот карцином. Во тој контекст, како пресудни можат да се идентификуваат пет фактори:

1. возраст на која се започнува со пушење;
2. број на испушени цигари;
3. временски период во кој редовно се пуши;
4. длабочина на инхалацијата при пушењето и на тој начин;
5. воспоставениот директен контакт на чадот од цигарите со бронхијалната слузница.

Lifestyle (бихејвиорални) ризик-фактори



Пасивно пушење (“Passive smoking”)

Во т.н. пасивен чад од цигарата на кој е изложен непушачот, се наоѓаат канцерогени супстанции во значително поголема концентрација од онаа во чадот кој го вдишуваат пушачите (иританти, системски токсини, мутагени како бензопирен, формалдехид). Поради тоа, пасивното пушење претставува ризик-фактор за настанување на оваа болест. Се смета дека пролонгирана експозиција на пасивно пушење го зголемува за 20% ризикот од појава на белодробен карцином. Особено тоа важи за брачни другари и соработници на пушачите.

Lifestyle (бихејвиорални) ризик-фактори

Исхрана

Голем број истражувања ја испитуваат улогата на прехранбените продукти и начинот на исхрана во настанувањето на белодробниот карцином.

Kubik - кај жени непушачи, протективен ефект имаат консумирањето црн чај, физичката активност и внесувањето на витамински суплементи.

Cui – консумирање одредени видови зеленчук, чај и вино (сите извори на флавоноиди), делува протективно во однос на настанување белодробен карцином кај актуелни пушачи на цигари.

Lifestyle (бихејвиорални) ризик-фактори

Консумирање алкохол

Постојат мошне силни докази дека консумирањето алкохолни пијалоци го зголемува ризикот од развој на карцином на усна празнина, фаринкс, ларинкс и езофагус. Кога станува збор за асоцијацијата меѓу консумирањето различни видови алкохол и настанувањето на белодробниот карцином, мислењата се поделени. Според Kamholz, слабата до умерена консумација на вино поволно влијае на пулмоналната функција, додека хронична ингестија на дестилирани видови алкохол најверојатно нема никакво или покажува негативно дејство.

Lifestyle (бихејвиорални) ризик-фактори

Социо-економски статус

Студија направена во Канада покажува дека постои зголемен ризик за белодробен карцином кај лица од двата пола кои имаат ниски примања и ниско ниво на едукација. Ова може да се објасни со лошата здравствена состојба на белите дробови и лошите социо-економски услови на живеење.

Цели на истражувањето



1.

Да се утврди дистрибуцијата на
заболените од белодробен карцином
според: пол, возраст, брачен статус,
занимање и место на живеење.

2.

Да се одреди и квантифицира застапеноста на пушењето, професионалната експозиција и наследноста во настанувањето на белодробниот карцином.

3.

Да се провери постоењето на евентуални каузални асоцијации помеѓу наведените ризик-фактори и настанувањето на белодробниот карцином.

Материјал и методи



Истражувањето претставува аналитичка студија од типот на case-control study.

Во него се вклучени две групи испитаници.



Во првата испитувана група (ИГ) се наоѓаат 185 лица со карцином на бронхи и бели дробови. Дијагнозата на болеста е поставена на Клиниката за пулмологија и алергологија при Клиничкиот центар во Скопје. Конечната патохистолошка верификација на белодробниот карцином е направена со анализа на биоптичен материјал, земен во тек на бронхоскопија, на Институтот за радиотерапија и онкологија. Типизацијата на пациентите е направена според локализацијата и хистологијата.

- ☞ Со методот на спарување, кој бара идентичност на групите во однос на одредени белези (пол, возраст, социо-економски статус), се избрани 185 хоспитализирани болни од Клиниката за ревматологија при Клиничкиот центар во Скопје. Тие ја сочинуваат контролната група (КГ). Основен предуслов да се вклучат во истражувањето е да немаат малигно заболување.

Критериуми за дефинирање на пушечката историја

- Делот од анкетниот прашалник, кој се однесува на навиката за пушење цигари, вклучува модифицирани прашања од Прашалникот за користење цигари, препорачан од Tobacco or Health Programme на Светската здравствена организација*.
- **Актуелен пушач** е оној кој пуши барем една цигара дневно најмалку три месеци, односно вкупно оклу 100 цигари и повеќе во текот на животот.
Повремен пушач е човек кој пуши, но, не секој ден.
- **Поранешен пушач** е оној кој пушел цигари порано, но, во моментот не пуши најмалку шест месеци.
- **Непушачи** се лица кои никогаш не запалиле цигара или испушиле помалку од 100 цигари во животот.

Статистичка анализа



Во обработката на податоците се користени следните статистички методи:

- ≡ Анализата на серии со атрибутивни белези е изведена преку одредување на коефициенти на односи, пропорции и стапки.
- ≡ Нумеричките серии се анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, модус), како и со мерките на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка).
- ≡ Евентуалното постоење на асоцијација, односно утврдувањето на сигнификантноста во анализираната разлика меѓу одделни статистички серии, е тестирано со: Pearson-овиот χ^2 тест, Fisherov's exact тест за атрибутивните статистички серии; со Pearson-овиот (r) коефициент на корелација е испитуван односот меѓу нумеричките статистички серии;

- Преку пресметување на ризиците со стапки на предимство се квантифицирани факторите кои имаат улога во настанувањето на болеста, а со интервалите на доверба (**Confidence intervals – CI 95%**) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p);

Податоците се прикажани табеларно и графички.

Результати

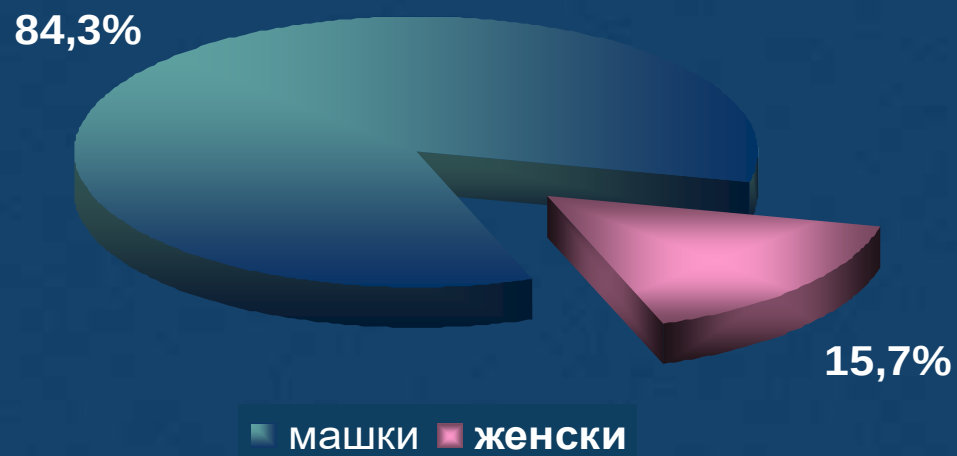


**Дистрибуција на заболениите од
белодробен карцином и на
членовите на контролната група
според релевантни варијабли**



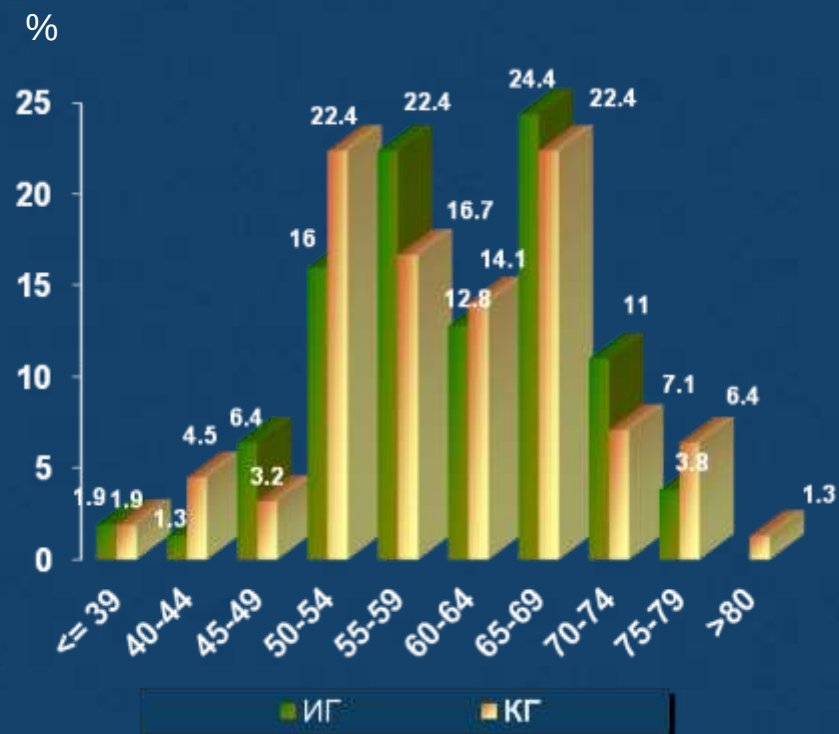
Дистрибуција на испитаниците според пол

Пол	Број	%
Машки	156	84,3
Женски	29	15,7
Вкупно	185	100



Дистрибуција на мажите по возраст

Возрасни групи	Испитувана група		Контролна група	
	Број	%	Број	%
<= 39	3	1,9	3	1,9
40-44	2	1,3	7	4,5
45-49	10	6,4	5	3,2
50-54	25	16,0	35	22,4
55-59	35	22,4	26	16,7
60-64	20	12,8	22	14,1
65-69	38	24,4	35	22,4
70-74	17	11,0	11	7,1
75-79	6	3,8	10	6,4
>80	/	/	2	1,3
Вкупно	156	100	156	100



Дистрибуција на жените по возраст

Возрасни групи	Испитувана група		Контролна група	
	Број	%	Број	%
<= 39	/	/	/	/
40-44	1	3,4	3	10,3
45-49	5	17,2	3	10,3
50-54	4	13,8	7	24,1
55-59	5	17,2	2	6,9
60-64	5	17,2	4	13,8
65-69	1	3,4	2	6,9
70-74	5	17,2	5	17,4
75-79	2	7,2	3	10,3
>80	1	3,4	/	/
Вкупно	29	100	29	100



Најзастапени според основните демографски белези се:

Демографски
белези

```
graph LR; A([Демографски белези]) --> B[Национална припадност: Македонци  
Испитувана група – 81,6% Контролна група – 82,7%]; A --> C[Вероисповед – христијани:  
Испитувана група - 84,9% Контролна група – 85,4%]; A --> D[Брачен статус: оженет/омажена  
Испитувана група – 87% Контролна група – 84,3%]; A --> E[Степен на образование: средно образование  
Испитувана група – 45,4% Контролна група – 37,8%];
```

Национална припадност: Македонци

Испитувана група – 81,6% Контролна група – 82,7%

Вероисповед – христијани:

Испитувана група - 84,9% Контролна група – 85,4%

Брачен статус: оженет/омажена

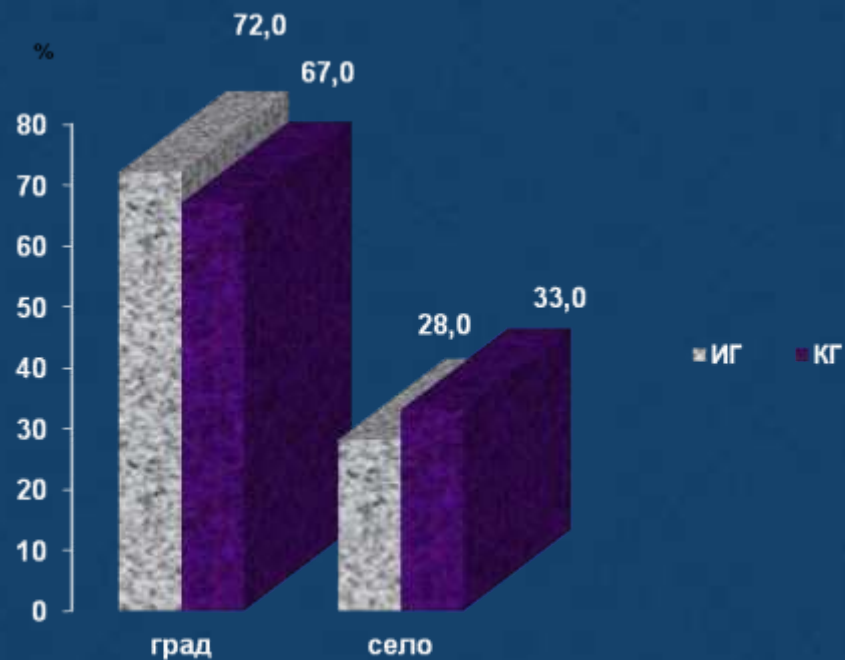
Испитувана група – 87% Контролна група – 84,3%

Степен на образование: средно образование

Испитувана група – 45,4% Контролна група – 37,8%

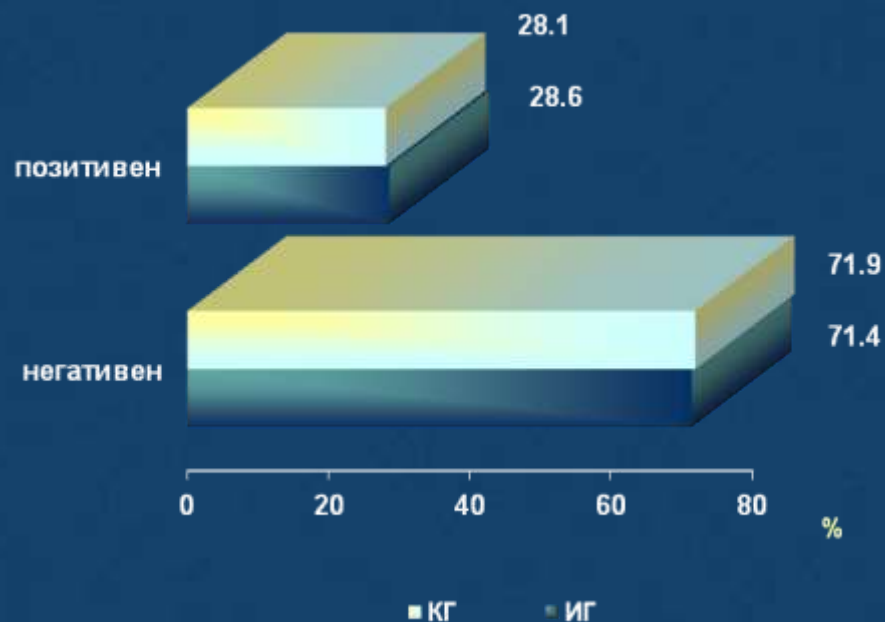
Структура на испитаниците според место на живеење

Место на живеење	Испитувана група		Контролна група	
	Број	%	Број	%
Град	133	72,0	124	67,0
Село	52	28,0	61	33,0
Вкупно	185	100	185	100



Структура на испитаниците според податок за постоење на позитивна фамилијарна анамнеза

Наследен фактор	Испитувана група		Контролна група	
	Број	%	Број	%
Позитивен	52	28,1	53	28,6
Негативен	133	71,9	132	71,4
Вкупно	185	100	185	100



Одредување на ризик за заболување според податок за позитивна фамилијарна анамнеза

Наследен фактор и пушење цигари	Испитувана група	Контролна група	OR – Odds ratio
Пушач со наследен фактор	31	23	8,76
Непушач со наследен фактор	2	13	1.00



$\chi^2 = 9,14$ $p < 0,01$ ($p = 0,003$)
95% Confidence interval ($1.80 < OR < 42.68$)

Дистрибуција на испитаниците според експонираност на професионални канцерогени (испитувана група/контролна група)



Одредување на ризик за заболување од белодробен карцином во зависност од видот на професионална експозиција

Варијабла	ИГ ¹	КГ ²	OR ³	95% CI ⁴
Професионална експозиција				
Неекспонирани	58	61	1.00	
Експонирани				
Градежни работници	24	22	1.15	0.58-2.27
Земјоделци	22	20	1.16	0.57-2.34
Транспортни работници	19	8	2.50	1.01-6.15
Механичари, монтери	11	5	2.31	0.76-7.07

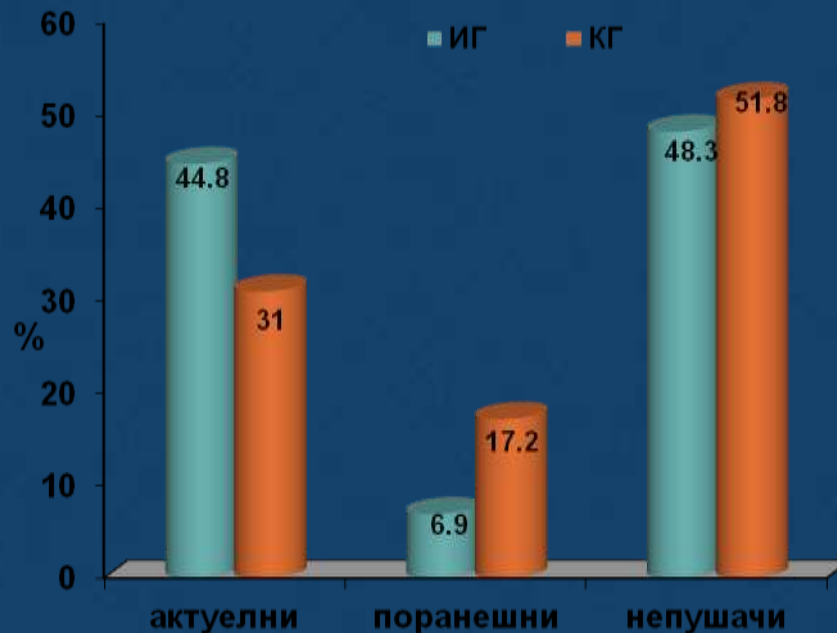
 ¹ИГ, Испитувана група; ²КГ, Контролна група испитаници мечувани по возраст со заболениите во однос 1:1; ³OR, Odds Ratio; ⁴CI, Confidence Interval

Дистрибуција на испитаниците според навиката за пушење цигари

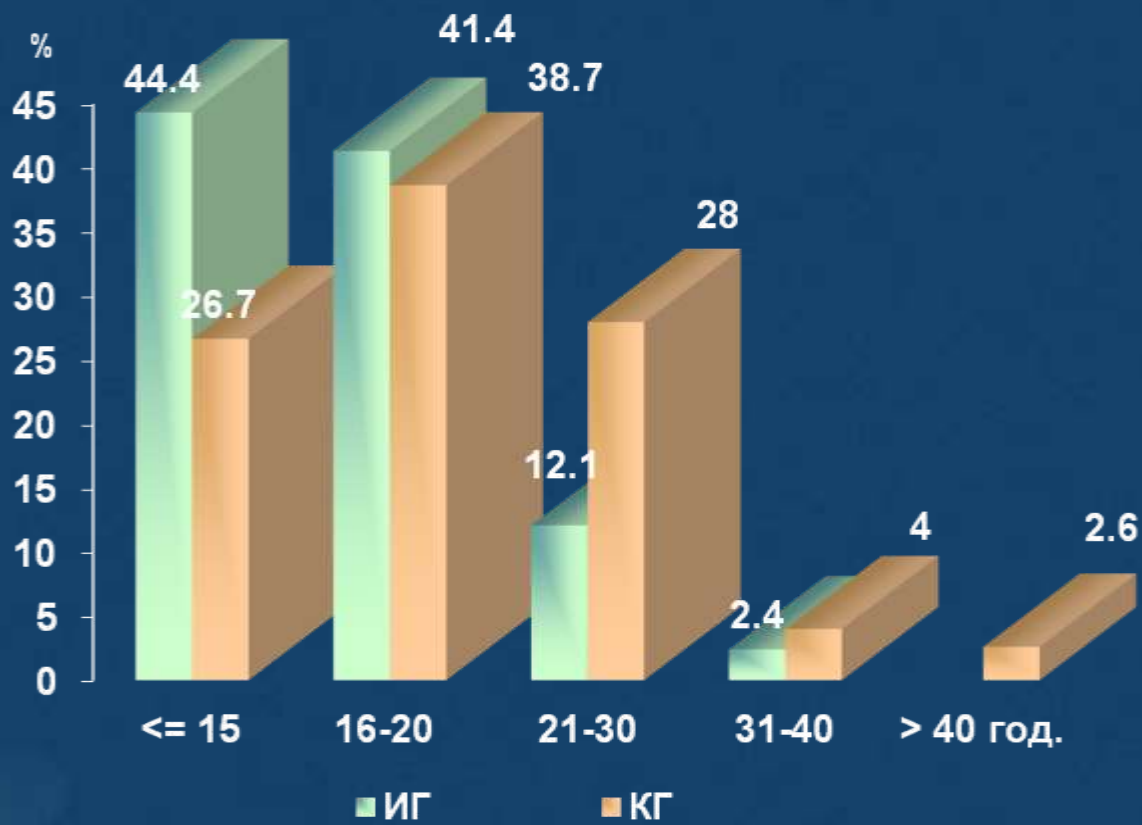
Мажи



Жени

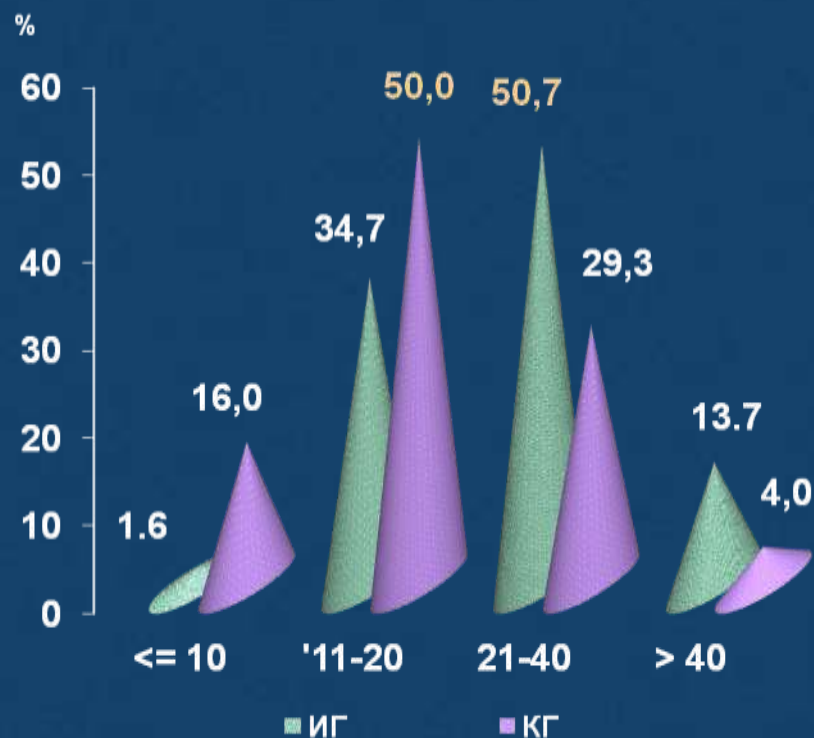


Дистрибуција на актуелните пушачи според возраст на која започнале да пушат цигари



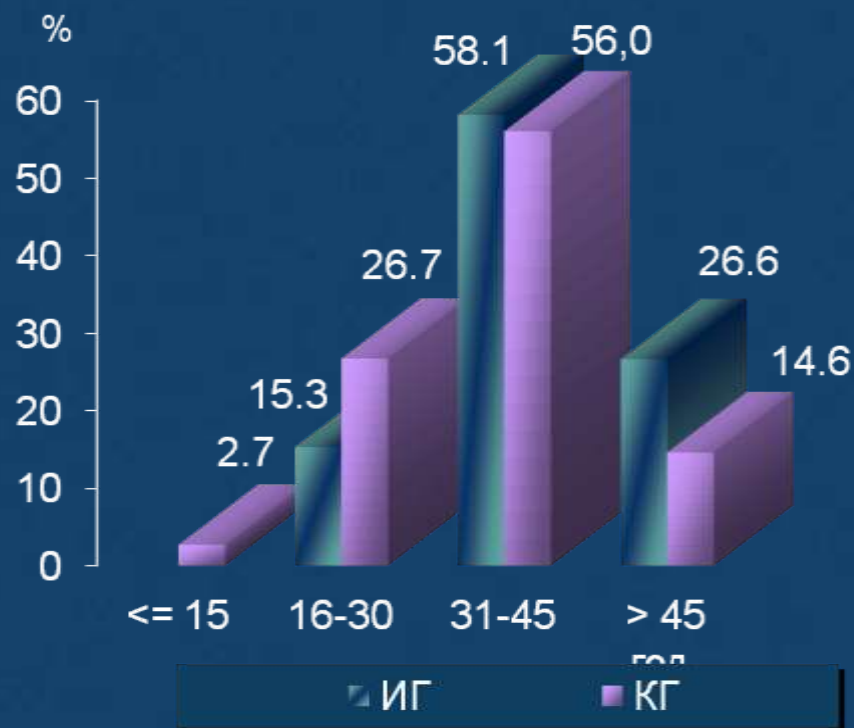
Дистрибуција на актуелните пушачи според бројот на дневно испушени цигари

Број на испушени цигари/ден	Испитувана група		Контролна група	
	Број	%	Број	%
<= 10	2	1,6	12	16,0
11-20	43	34,7	38	50,7
21-40	62	50,0	22	29,3
> 40	17	13,7	3	4,0
Вкупно	124	100	75	100



Дистрибуција на актуелните пушачи според должина на пушачки стаж

Пушачки стаж (години)	Испитувана група		Контролна група	
	Број	%	Број	%
<= 15	/	/	2	2,7
16-30	19	15,3	20	26,7
31-45	72	58,1	42	56,0
> 45	33	26,6	11	14,6
Вкупно	124	100	75	100



Резултати од униваријантната анализа на навиката за пушење цигари како фактор на ризик за настанување на белодробен карцином

Варијабла	ИГ ¹	КГ ²	OR ³	95% CI ⁴
<i>Пушење цигари</i>				
Непушачи	17	57	1.00	
Актуелни и поранешни пушачи	168	128	4.40**	2.44-7.93
Непушачи	17	57	1.00	
Актуелни пушачи	124	75	5.54**	3.00-10.23
<i>Возраст на која актуелните пушачи започнале да пушат цигари</i>				
По 20-та година	18	26	1.00	
Пред 20-та година	106	49	3.12*	1.57-6.23
<i>Број на испушени цигари (ц/ден) – актуелни пушачи и непушачи</i>				
Непушачи	17	57	1.00	
< 20 ц/ден	45	50	3.02**	1.54-5.93
Непушачи	17	57	1.00	
> 20 ц/ден	79	25	10.60**	5.24-21.42



¹ИГ, Испитувана група; ²КГ, КОнтролна група испитаници мечувани по возраст со заболениите во однос 1:1; ³OR, Odds Ratio; ⁴CI, Confidence Interval

* p < 0,05; **p < 0,01

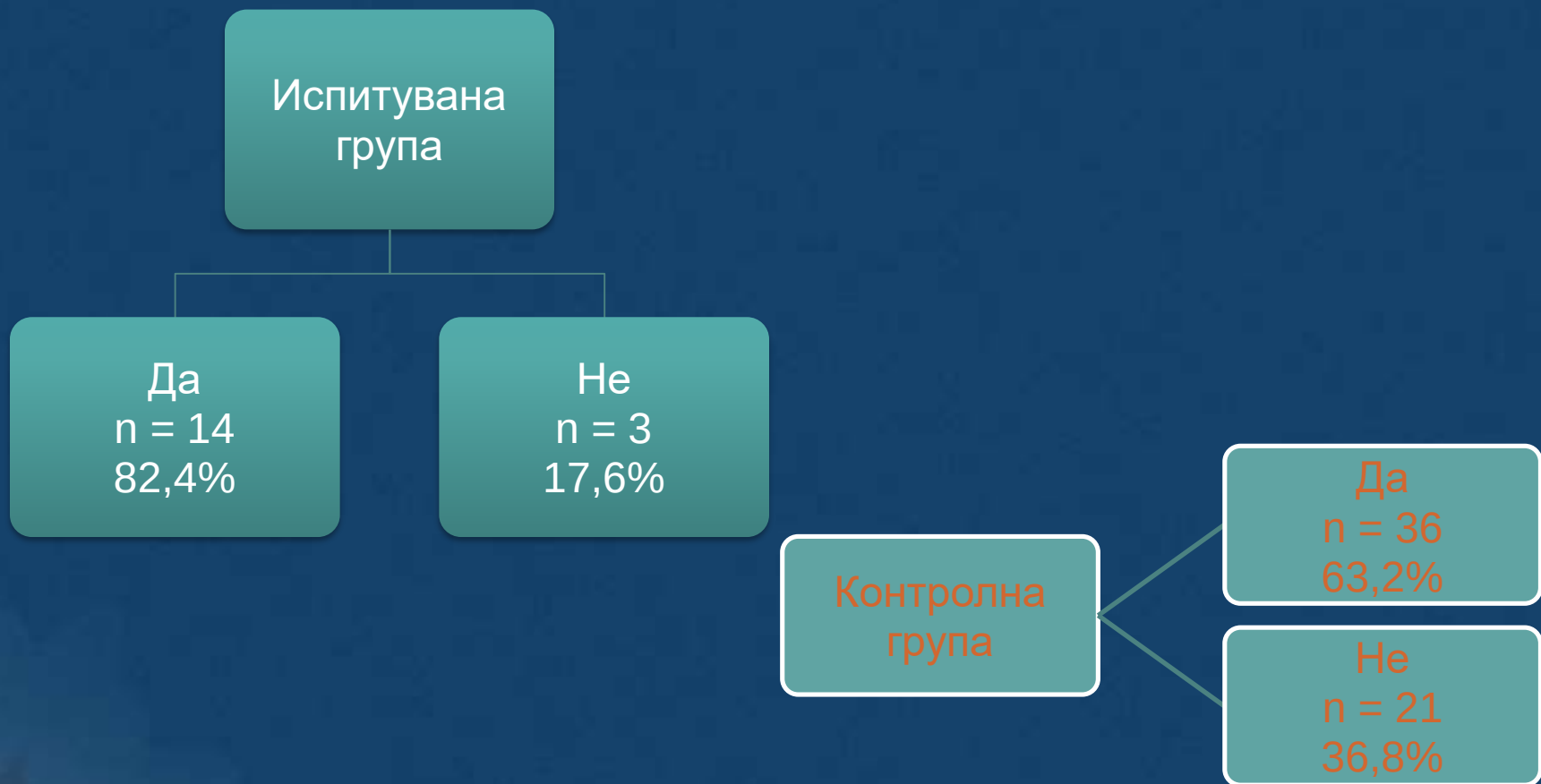
Резултати од униваријантната анализа на навиката за пушење цигари како фактор на ризик за настанување на белодробниот карцином кај актуелните пушачи

Варијабла	ИГ ¹	КГ ²	OR ³	95% CI ⁴
<i>Број на испушени цигари/ден (ц/ден) – актуелни пушачи</i>				
Помалку од 20 ц/ден	45	50	1.00	
Повеќе од 20 ц/ден	79	25	3.51**	1.92-6.42
Помалку од 40 ц/ден	108	72	1.00	
Повеќе од 40 ц/ден	16	3	3.56*	1.23-12.64
<i>Должина на пушачки стаж – актуелни пушачи</i>				
Помалку од 40 години	51	55	1.00	
Повеќе од 40 години	73	20	3.94**	2.11-7.35
<i>Број на испушени цигари/ден (ц/ден) и должина на пушачки стаж</i>				
Помалку од 20 ц/ден повеќе од 20 години	44	49	1.00	
Повеќе од 20 ц/ден повеќе од 20 години	48	23	3.78**	2.04-7.01

 ¹ИГ, Испитувана група; ²КГ, Контролна група испитаници мечувани по возраст со заболениците во однос 1:1; ³OR, Odds Ratio; ⁴CI, Confidence Interval

* p < 0,05; **p < 0,01

Структура на испитаниците непушачи според експонираност на пасивно пушење



Одредување на ризик за заболување од белодробен карцином според податокот за изложеност на пасивно пушење

Изложеност на пасивно пушење	Испитувана група	Контролна група	OR – Odds ratio
Изложени	14	36	2.72
Неизложени	3	21	1.00



$\chi^2 = 2,42$ $p < 0,05$
95% Confidence interval (1.22 < OR < 8.12)

Заклучоци



- ≡ Реализираното истражување покажа неколку значајни карактеристики на белодробниот карцином.
- ≡ Меѓу заболените од белодробен карцином мажите се застапени со 84,3%.
- ≡ Кај машкиот пол болеста најчесто се јавува во шестата и седма деценија од животот, додека, кај жените, не постои доминација на одредена возрасна група.

- Најбројни меѓу заболениите се: лица од македонска националност (81,6%) и христијанска вероисповед (84,9%).

Во однос на брачниот статус и степенот на образование, доминираат категоријата оженет/омажена (87,0%), односно средното образование (45,4%).

Од ризик-факторите, сигнификантна улога во настанувањето на белодробниот карцином имаат навиката за пушење цигари, професионалната експозиција и наследниот фактор.

- ☞ Карциномот на белите дробови се јавува два пати почесто кај експонираните на професионалните канцерогени, споредено со неекспонираните. Значителен процент од заболените, кои се професионално експонирани, истовремено се и активни пушачи (71,8%).

Според видот на професијата, најзагрозени се следните категории занимања: транспортни работници (шофери, трактористи), механичари и монтери, земјоделци, градежни работници.

Должината на работниот стаж кај нив изнесува преку 30 години.

- Податок за постоење на малигно заболување во семејството дава секој четврти заболени од белодробен карцином.
- Здруженото дејство на наследниот фактор и навиката за пушење цигари сигнификантно го зголемуваат ризикот за појава на овој карцином ($OR=8.76$; $p<0.01$)
Висок е процентот на актуелни пушачи кај заболениите и изнесува 67%.
Непушачи се 17 (9,2%), заболени од малигном на белите дробови.

Превенција

Примарна превенција

Примарната превенција има цел да го намали ризикот од карцином преку елиминирање или намалување на експонираноста кон канцерогените агенси, ако и со зголемување на резистенцијата кон нив. Во нејзини рамки влегуваат повеќе активности:

- борба против пушењето;
- подобрување на човековата животна средина;
- намалување на изложеноста кон агенсот;
- зголемување на резистенцијата кон канцерогениот агенс;
- подобрување на условите за работа преку потполно елиминирање на агенсот од работното место, намалување на неговата концентрација, како и заштита на професионално експонираните со соодветни средства и опрема.

Секундарна превенција

Основна задача на секундарната превенција е рано откривање на карциномот, по можност во преинвазивниот стадиум, кога сеуште нема никакви симптоми. Во оваа фаза поголема е можноста за негово успешно лекување.

Организирање масовен скрининг за откривање на пресимптоматските случаи на карцином се спроведува со користење на соодветни тестови, методи и техники, чија вредност е научно докажана и оправдана.

Секундарна превенција

- Систематски прегледи со РФГ апарат;
- Здравствена контрола на лица со цикатриксни промени на белите дробови;
- Компјутеризирана томографија на бели дробови кај одредени целни групи.

≡ Конечна цел на раното откривање на карциномот е намалување на смртноста, односно што подолго преживување на заболениот.

Терцијарна превенција

Цел на ова ниво на превенција е:

- зачувување на квалитетот на животот, спречување на неспособност и инвалидност, како и на натамошни компликации кај заболените од малигни неоплазми;
- мерки за контрола на болката;
- спроведување на што поцелосна медицинска, социјална и професионална рехабилитација.

