

DR. JASON FUNG

**CODUL
CANCERULUI**

**UN MOD REVOLUȚIONAR
DE A ÎNȚELEGE
UN MISTER MEDICAL**

Traducere din limba engleză de
Ianina Marinescu

Editura Paralela 45

CUPRINS

PARTEA ÎNTÂI: CANCERUL CA O CREȘTERE EXCESIVĂ

(Paradigma 1.0)

1. Lupta de tranșee.....	11
2. Istoria cancerului.....	22
3. Ce este cancerul?.....	32
4. Carcinogenii.....	44
5. Cancerul devine viral.....	54

PARTEA A DOUA: CANCERUL CA BOALĂ GENETICĂ

(Paradigma 2.0)

6. Teoria mutației somatice.....	69
7. Cancerul și patul lui Procust.....	82
8. Problema numitorului comun.....	96
9. Speranțe false.....	106

PARTEA A TREIA: TRANSFORMAREA

(Paradigma 3.0)

10. Sămânța și solul.....	119
11. Originile vieții și originile cancerului.....	129
12. Evoluția tumorală.....	145
13. Transformarea în cancer.....	162

PARTEA A PATRA: PROGRESIA

(Paradigma 3.0)

14. Nutriția și cancerul.....	177
15. Hiperinsulinemia.....	193
16. Factorii de creștere	198
17. Senzorii nutritivi	206

PARTEA A CINCEA: METASTAZA

(Paradigma 3.0)

18. Revenirea la efectul Warburg	219
19. Invazia și metastaza.....	228
20. Strania poveste a cancerului	238

PARTEA A ȘASEA: IMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI

21. Prevenția și screeningul cancerului.....	251
22. Factorii alimentari determinanți ai cancerului	271
23. Imunoterapia	279
<i>Epilog</i>	297
<i>Note</i>	299

Lupta de tranșee

Am participat la un moment dat la o ședință în spital, unde directorul unui nou program a prezentat realizările din ultimul an. Pentru noul său program, se strânseseră peste un milion de dolari din donații comunitare și speranțele erau la cote înalte. Nu făceam parte dintre cei din încăpere impresionanți de rezultatele trâmbițate, așadar am păstrat tăcerea – pentru că nu era deloc treaba mea și pentru că mama mă învățase că, dacă nu ai nimic plăcut de spus, atunci n-ar trebui să deschizi gura. Totuși, asta nu m-a împiedicat să mă gândesc că s-au irosit timp și resurse prețioase cu acest program.

În jurul meu, toți ceilalți participanți își exprimau susținerea. *Bravo! Felicitări! Excelent!* Chiar dacă era evident pentru toată lumea că nu erau multe lucruri valoroase obținute în ultimul an, mare parte dintre medicii din jurul meu i-au făcut jocul, cu sentimentul că totul era foarte bine, pur și simplu foarte bine. Nimeni (nici măcar eu) nu s-a ridicat în picioare să strige: „Împăratul e în pielea goală!”

Această problemă nu e întâlnită numai în spital la mine, ci este răspândită în tot sistemul de sănătate publică; este modul în care funcționează birocrația. Dacă în cazul relațiilor personale e, în general, util să păstrezi păreri critice pentru sine, când vine vorba de progresele științifice, nu e ceva util. Pentru a rezolva probleme, trebuie să aflăm de existența acestora. Doar atunci putem să înțelegem de ce soluțiile sunt necorespunzătoare și să le îmbunătățim. Până la urmă, sunt vieți care depind de asta. Dar, în

cercetarea medicală, părerile care diferă de doctrina stabilită nu sunt bine-venite. Această problemă este prezentă în cazul multor boli studiate, cum ar fi obezitatea, diabetul de tip 2 și, da, cancerul.

OBEZITATEA

Suntem martorii celei mai răspândite epidemii de obezitate din istoria umanității. Uită-te peste orice statistică despre obezitatea la nivel global și vei vedea că cifrele sunt sumbre. În anul 1985, în niciun stat american incidența obezității nu depășea 10%. În anul 2016, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) au raportat că în niciun stat incidența obezității nu era sub 20% și numai în trei dintre state era sub 25%.¹ Atenție! Nu putem să dăm, pur și simplu, vina pe o moștenire genetică dezastruoasă, deoarece această schimbare a avut loc în ultimii 31 de ani: o singură generație. Evident, avem nevoie de intervenții, de soluții pe termen lung pentru a-i ajuta pe oameni să slăbească și apoi să se mențină la o greutate sănătoasă.

Timp de zeci de ani, ne-am amăgit cu gândul că avem o rețetă pentru obezitate: calculul kaloriilor. Cei de la CDC afirmă: „Pentru a slăbi trebuie să arzi mai multe calorii decât cele ingerate. Având în vedere că 500 de grame de grăsime corporală conțin aproximativ 3 500 de calorii, trebuie să reduci aportul caloric cu 500 – 1 000 de calorii pe zi pentru a slăbi un kilogram pe săptămână.“ În mare, aceasta este recomandarea standard pe care o găsești repetată peste tot în lume de medici și nutriționiști, publicată în reviste, manuale și ziare. Este aceeași recomandare alimentară pe care am învățat-o la facultate. Orice medic care afirmă că există o modalitate de a slăbi prin alte mijloace este considerat, în general, un șarlatan. Dar concentrarea obsesivă a comunității medicale asupra kaloriilor nu a dus la niciun rezultat pozitiv în lupta împotriva epidemiei de obezitate. Dacă nu putem admite că soluțiile noastre sunt foarte, foarte ineficiente, nu vom avea forța necesară în lupta împotriva valului tot mai mare de obezitate.

Sunt puțini cei care pot accepta că recomandarea „mai puțină mâncare, mai multă mișcare“ nu dă rezultate. Totuși, pasul esențial în rezolvarea epidemiei de obezitate este să recunoaștem neajunsurile. Recomandarea privind calculul kaloriilor nu este nici utilă, nici eficientă. În schimb, așa cum am și susținut, trebuie să admitem că obezitatea este un dezechilibru hormonal, și

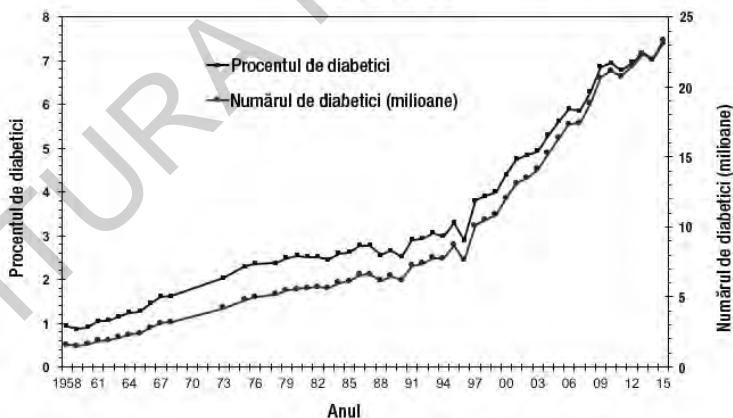
nu unul caloric. Hai să acceptăm adevărul și să mergem mai departe, ca să putem crea programe care funcționează cu adevărat. Abia atunci vom avea șansa de a schimba cursul într-o direcție bună, în ce privește criza cu care se confruntă sistemul de sănătate publică. Așa cum se menționează că a spus și strălucitul economist John Maynard Keynes, „problema nu ține atât de mult de a dezvolta idei noi, ci de a ne debarasa de cele vechi“.

DIABETUL DE TIP 2

Îngrijorătoarea epidemie de diabet de tip 2 este ca o imagine în oglindă a epidemiei de obezitate. Conform celor de la CDC, circa unul din zece americani suferă de diabet de tip 2. Mai mult decât atât, această cifră a crescut constant în ultimele zeci de ani, fără să se întrevadă vreo soluție salvatoare la orizont (vezi Figura 1.1).

Medicamentele, cum este insulina, care fac să scadă glucoza din sânge sunt tratamentul standard pentru diabetul de tip 2. Cu timpul, pacienții au

Numărul și procentul diabeticii din Statele Unite, 1958-2015



Divizia pentru Diabet a CDC. Sistemul de Supraveghere a Diabetului din SUA, disponibil pe <http://www.cdc.gov/diabetes/data>



Figura 1.1

nevoie de doze tot mai ridicate din aceste medicamente. Dacă iei mai multă insulină, atunci e destul de evident că diabetul tău de tip 2 s-a agravat. Totuși, noi cei din comunitatea medicală (cercetători, medici) susținem pur și simplu că diabetul de tip 2 este o boală cronică și progresivă și cu asta, basta.

Dar nu e adevărat. Când un pacient cu diabet de tip 2 slăbește, boala se ameliorează aproape de fiecare dată. Nu trebuie să le prescriem diabeticilor mai multe medicamente; trebuie să le ajustăm alimentația. Dar nu am fost dispuși să recunoaștem că abordarea noastră în privința tratamentului este greșită. Asta ar însemna să deviem de la doctrina agreată, conform căreia cercetătorii și medicii noștri fac progrese minunate în lupta împotriva acestei boli teribile. Să admitem că există o problema? Nici vorbă! Rezultatul? O epidemie continuă. Repet, ca și în cazul obezității, dacă nu putem admite că protocoalele de tratament existente sunt foarte departe de a fi acceptabile, atunci vom fi în continuare lipsiți de puterea de a-i ajuta pe cei care suferă.

CANCERUL

Asta ne duce, în cele din urmă, la cancer. Evident, facem mari progrese în lupta împotriva cancerului, nu-i așa? Aproape în fiecare zi auzim despre niște descoperiri sau miracole medicale dezvăluite de către inovatorii noștri oameni de știință. Din păcate, o privire serioasă aruncată peste datele disponibile indică faptul că progresele în domeniul cercetării cancerului au rămas în urma aproape oricărui alt domeniu al medicinei.

La începutul secolului XX, cancerul nu a atras foarte multă atenție. Cele mai mari amenințări la adresa sănătății publice au fost boli infecțioase ca pneumonia, infecțiile gastrointestinale și tuberculoza. Dar igiena publică s-a îmbunătățit și, în anul 1928, cercetătorul britanic Alexander Fleming a făcut descoperirea care a schimbat lumea: penicilina. Speranța de viață a americanilor a început să crească, iar atenția s-a îndreptat asupra bolilor cronice cum sunt afecțiunile cardiace și cancerul.

În anii 1940, American Society for the Control of Cancer (ASCC, devenită ulterior American Cancer Society) a subliniat importanța depistării timpurii a acestuia și a tratamentului agresiv. ASCC a susținut utilizarea de rutină a testului Papanicolau, o analiză ginecologică în vederea depistării cancerului de col uterin. Rezultatele au generat un succes impresionant:

Sămânța și solul

Chirurgul englez Stephen Paget (1855–1926) a fost cel care a comparat pentru prima dată cancerul cu o sămânță. În 1889 nota: „[S]emințele sunt transportate în toate direcțiile; dar pot să supraviețuiască și să crească numai dacă ajung pe un sol corespunzător.”¹ Plantele cresc când sămânța, solul și condițiile sunt propice creșterii. Dacă vreuna dintre componente este inadecvată, planta nu crește. Celulele canceroase sunt semințe pline de potențial malign; dar fără un sol corespunzător rareori înfloresc.

Fără sămânță, o plantă nu crește indiferent de sol sau de condiții. O sămânță viabilă plantată în lut nu va crește. O sămânță viabilă plantată în solul corespunzător tot nu va crește fără o cantitate adecvată de lumină și de apă. Trebuie să ai sămânța potrivită, solul potrivit și condițiile potrivite (de mediu). Și cancerul este o sămânță care crește în solul potrivit, în condițiile potrivite. Din păcate, cercetarea de până acum în domeniul cancerului s-a concentrat exhaustiv și aproape exclusiv asupra seminței (mutațiile genetice), ignorând în mare parte solul și condițiile.

Să luăm un alt exemplu. Unii dintre cei mai buni jucători de hochei din lume provin din Canada, iar unii dintre cei mai buni jucători de baschet din lume provin din Statele Unite. Dacă ne uităm numai la sămânța din fiecare dintre acele medii am putea emite ipoteza că americanii și

canadienii posedă niște atribute genetice distincte: unii cu gena „baschetului“ și alții cu gena „hocheiului“. E evident că așa ceva este incorect. Diferența de abilități și performanțe e în mare parte rezultatul mediului și culturii diferite. Să vezi problema „solului“ ca pe o simplă problemă a „seminței“ este o greșeală esențială.

Genetica unui cancer de col uterin este mult mai puțin importantă decât prezența papilomavirusului uman (HPV). Genetica unui cancer pulmonar este mult mai puțin importantă decât expunerea la fum de țigară. Genetica unui cancer mamar este mult mai puțin importantă decât diferențele de stil de viață dintre Japonia și America. Genetica unui mezoteliom este mult mai puțin importantă decât prezența azbestului în mediu. Genetica unui cancer gastric este mult mai puțin importantă decât un test pozitiv pentru *H. pylori*. Iar lista, desigur, poate să continue. Foarte mult din ceea ce știm despre etiologia cancerului derivă din analizarea problemelor solului, și nu a problemelor seminței.

Și totuși, teoria mutației somatice se concentrează pe interior, pe problema „seminței“. E adevărat că în anumite cazuri rare sămânța este factorul cel mai important al unui cancer. Cromozomul anormal Philadelphia este cauza principală a leucemiei mieloide cronice (LMC). Rezolvarea problemei genetice a seminței cu ajutorul imatinibului vindecă în mare parte boala. Nu contează foarte mult dacă pacienții fumează, fac infecții virale sau se mută din Japonia în America. Dacă ai cromozomul Philadelphia e probabil să faci LMC. Din păcate, aceste tipuri de cancer sunt excepții, și nu regula generală. În cazul majorității cancerelor, doar studierea seminței nu te ajută să înțelegi de ce crește.

Dacă o femeie japoneză se mută în America, riscul ei de a face cancer mamar aproape că se triplează în decurs de două generații. Sămânța genetică este aceeași, dar solul este diferit. Deși informațiile sunt alarmante, sunt și importante, căci înseamnă că, dacă putem înțelege de ce sol are nevoie cancerul mamar, atunci am putea reduce o treime din risc prin simpla modificare a mediului, preponderent prin schimbări ale alimentației și ale stilului de viață. Este o oportunitate incredibilă, căci înseamnă că genele noastre nu ne modelează destinul.

EPIGENETICA

Domeniul în plină dezvoltare dedicat studierii modului în care mediul poate schimba un organism fără a modifica ADN-ul acestuia se numește epigenetică. Termenul de *epigenetică* este derivat din greacă, prefixul *epi-* însemnând „peste“ sau „deasupra“. Reglarea genelor are loc la un nivel superior ADN-ului, de unde și denumirea de *epigenetică*. Epigenetica nu se ocupă de schimbările sau mutațiile genetice codate în ADN, ci de modul în care genele se activează sau nu.

Procesul epigenetic influențează manifestarea genelor, și nu genele ca atare. Detaliile acestui proces nu fac obiectul acestei cărți, dar versiunea pe scurt este următoarea: unul dintre principalele mecanisme ale modificărilor epigenetice este cunoscut drept metilare a ADN-ului. Modificările de metilare a ADN-ului la genele de supresie tumorală pot să reducă la tăcere acele gene,² ceea ce favorizează creșterea celulară și cancerul. Această schimbare a expresiei unei gene și, prin urmare, apariția riscului de a face cancer, are loc fără vreo mutație genetică.

Gândește-te la partitura unui cântec. Notele reprezintă niște repere, dar poți adăuga crescendo, decrescendo și alte informații legate de modul de interpretare a cântecului pentru a-l modifica în sute de feluri. Exact aceleași note pot să genereze cântece foarte diferite. Un cântec al celor de la The Beatles sună complet diferit dacă este cântat de Aerosmith. În cazul genelor, secvența de ADN a unei gene reprezintă reperele, dar mediul poate influența expresia genelor în sute de feluri, fără să modifice reperele de la bază. O mutație genetică este totuși o schimbare permanentă, similară adăugării sau eliminării de note pe partitură.

Mulți factori de mediu, cum sunt alimentația și exercițiile fizice, pot influența expresia genelor. Epigenetica răstoarnă dogma învechită conform căreia codul genetic este determinantul esențial al expresiei și funcției celulare a genelor. Manifestarea genei poate fi la fel de importantă sau poate chiar *mai* importantă decât gena în sine, iar aceste modificări epigenetice sunt influențate preponderent de factorii de mediu. Este clar că acest fenomen contestă vechiul model al teoriei mutației somatice, care se concentrează numai asupra mutațiilor genetice.

Dacă genele ca atare nu se schimbă, atunci descifrarea – cu cheltuieli exorbitante – a codului genetic de bază are o utilitate limitată. Când a început să se lucreze la Atlasul Genomului Cancerului (TCGA), se știa deja prea bine că modificările de metilare a ADN-ului sunt vitale pentru apariția unora dintre cancere.³ Se consideră că numeroși carcinogeni acționează pe cale epigenetică. În cazul cancerului de colon, până la 10% dintre genele de codare a proteinelor sunt metilate diferit față de celulele normale ale colonului, ceea ce subliniază rolul epigeneticii.⁴

Acest fapt reprezintă o imensă schimbare față de teoria mutației somatice. Apariția cancerului depinde și de mutațiile intrinseci, și de presiunile extrinseci ale selecției din mediul în care apare cancerul respectiv. Asta nu minimalizează importanța prezenței unei semințe adecvate, ci, în schimb, ne ajută să înțelegem mai bine că în dezvoltarea cancerului este important și solul. Mediul exercită o presiune de tip selecție naturală asupra acelor „semințe“ care sunt cele mai apte să supraviețuiască. Un cancer poate să apară sau să rămână latent, în funcție de starea organismului.

Această paradigmă nouă asigură o înțelegere mai nuanțată a modului în care celulele canceroase interacționează cu mediul lor pentru a genera cancere semnificative din punct de vedere clinic. Mediul selectează anumite semințe care să prospere și altele care să piară.⁵ Ce anume influențează selecția? Aceasta este adevărata întrebare (vezi Figura 10.1).

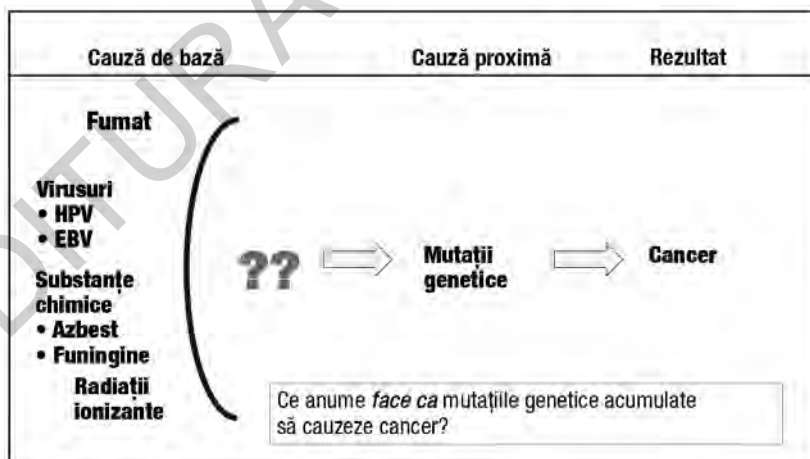
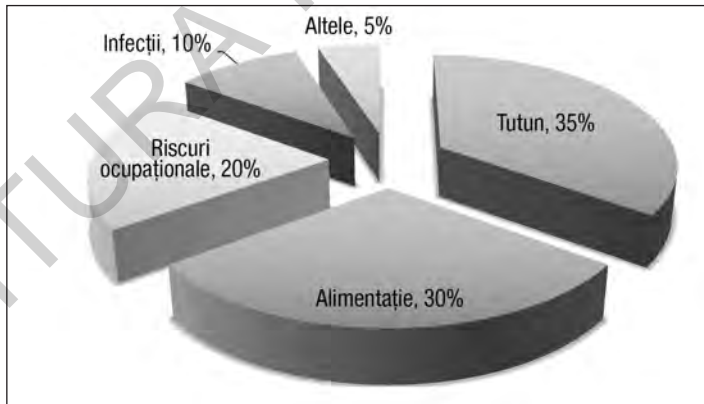


Figura 10.1

Nutriția și cancerul

În anul 1981, cei de la Office of Technology Assessment din cadrul Congresului Statelor Unite i-au cerut lui Sir Richard Doll, proeminent epidemiolog al vremii sale, specializat în cancer, și lui Sir Richard Peto, reputat profesor de statistică medicală și de epidemiologie la Universitatea Oxford, să estimeze cauzele de bază cunoscute ale cancerului. Lucrarea lor de referință,¹ un document lung de 117 pagini, a fost actualizat în 2015 și,



Sursa: W.J. Blot și R.E. Tarone, „Estimările cantitative ale lui Doll și Peto asupra riscului de cancer – valabile pentru 35 de ani”, *Journal of the National Cancer Institute* 107, nr. 4 (2015): djv044.

Figura 14.1

în general, cercetătorii au fost de acord că estimările inițiale „[rămân] în mare parte valabile timp de 35 de ani de acum încolo”.²

Tutunul a fost și este în continuare cel mai important factor care contribuie la apariția cancerului. În Statele Unite, fumatul a atins apogeul în anii 1960, deși circa 20% din populația adultă fumează încă, ceea ce reprezintă aproximativ o treime din riscurile cunoscute de apariție a cancerului (vezi Figura 14.1).

Factorii alimentari, printre care obezitatea și sedentarismul, sunt imediat pe locul doi, fiindcă lor li se poate atribui un risc de 30%, deși e foarte probabil ca ei să reprezinte până la 60% din risc. A fost clar că legătura dintre alimentație și cancer este una deosebit de importantă, dar rămâne întrebarea: ce factor alimentar specific este responsabil de apariția cancerului? Stabilirea unei relații precise este incredibil de dificilă. Să fi fost vreo carență de vitamine? Să fi lipsit vreun factor crucial de protecție? Era o problemă legată de cantitatea în exces sau insuficientă dintr-un anumit produs din alimentație?

FIBRELE ALIMENTARE

Legendarul chirurg irlandez Denis Burkitt nota în anul 1973 că: „Numeroase boli de importanță majoră sunt caracteristice civilizației occidentale moderne.”³ Aceste boli, care erau evident absente la populațiile africane ce aveau un stil de viață tradițional, includeau afecțiunile cardiace, obezitatea, diabetul de tip 2, osteoporoza și anumite tipuri de cancer. Cancerul colorectal, atât de comun în occident, era practic necunoscut la populațiile africane pe care le trata Burkitt. Totuși, africanii care adoptau un stil de viață occidental sufereau de o rată mai mare de cancer colorectal, așadar nu era o simplă problemă de genetică. Alimentația era suspectul principal, dar care anume parte din ea să fie vinovatul?

Alimentația tradițională africană includea multe fibre – foarte multe. Acestea măreau volumul scaunului, ducând la defecații frecvente și importante cantitativ. Alimentația occidentală conținea puține fibre din cauza predominanței cerealelor rafinate, care-și pierd mare parte din fibrele lor naturale în timpul procesării. Rezultatul? Mai puține defecații și mai reduse cantitativ.

Fibrele sunt partea nedigerabilă a alimentelor vegetale; sunt fie solubile în apă, fie insolubile. În ambele cazuri, nu sunt absorbite de organism, ci dau volum scaunului. Burkitt a pus lucrurile cap la cap și a emis ipoteza că tocmai conținutul bogat în fibre din alimentația tradițională africană era cel care prevenea cancerule de colon. Poate că scaunele regulate curățau sistemul intestinal, împiedicând descompunerea și putrefacția alimentelor la nivelul colonului, proces cu potențial cancerigen. Volumul mare al scaunului însemna defecații frecvente „de curățire“. Consumul suplimentar de fibre a fost promovat cu entuziasm ca fiind o metodă ușoară de îmbunătățire a stării de sănătate și de reducere a riscului de cancer.

Nu a fost o ipoteză rea. Totuși, primele studii ale leziunilor precancerose, cunoscute ca adenoame sau polipi, nu au fost încurajatoare. La jumătatea anilor 1990, au apărut două studii de mare amploare, Toronto Polyp Prevention Trial⁴ și Australian Polyp Prevention Project,⁵ care nu au reușit să depisteze niciun fel de beneficii pentru sănătate ale consumului mai mare de fibre.

În anul 1999, Nurses' Health Study, un studiu întins pe 16 ani care a implicat peste 16 000 de femei, a arătat că alimentația bogată în fibre nu făcea să scadă riscul de adenoame precanceroase. Da, aveau loc toate acele scaune voluminoase, dar nu, asta nu făcea să scadă riscul de cancer.⁶ Mai erau și alte vești proaste.⁷ Într-un studiu clinic controlat și efectuat pe un eșantion aleatoriu – standardul absolut al medicinei experimentale – 1 303 pacienți au fost puși fie să consume hrana lor uzuală, fie să țină o dietă săracă în grăsimi și bogată în fibre, cu accent pe fructe și legume. Cei din grupul cu un consum bogat în fibre au ingerat cu 75% mai multe fibre, un procent enorm, și cu 10% mai puține grăsimi față de alimentația standard. Din păcate, din punctul de vedere al prevenirii cancerului, această intervenție alimentară a fost absolut inutilă. Da, fibrele determină scaune mai dese, dar nu previn cancerul colorectal.

Consumul unor mari cantități de fibre nu era factorul de protecție împotriva cancerului colorectal. Trebuie să fi fost la mijloc unul sau mai mulți dintre nenumărații factorii ce țin de alimentația și stilul de viață diferite ale africanilor față de europeni. Inuiții din nordul îndepărtat, conform stilului lor tradițional de viață, consumau puține fibre sau deloc, căci în acea zonă cresc puține plante. Dar nici ei nu sufereau de cancer colorectal. Cancerul pur și simplu nu era o boală a aportului insuficient de fibre