



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, FN Bulovka

**Ladislav Lacina**

**Vztah kouření a histologie plicních  
nádorů**

*Association between smoking and histological  
types of lung cancer*

*Diplomová práce*

Říčany, květen 2007

Autor práce: Ladislav Lacina

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Prof. Petr Zatloukal, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, FN Bulovka**

Datum a rok obhajoby: červen 2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 30.května 2007

Ladislav Lacina

## **Poděkování**

Na tomto místě bych rád poděkoval svému konzultantovi MUDr. Antonínu Kubíkovi, Csc. za vedení při psaní práce

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	<b>5</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>1.....CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ PLICNÍCH NÁDORŮ</b> .....	<b>7</b>
1.1 MALIGNÍ TYPY NÁDORŮ.....	8
<b>2. EPIDEMIOLOGIE VŠECH PLICNÍCH NÁDORŮ DOHROMADY</b> .....	<b>10</b>
<b>3. VZTAH MEZI KOUŘENÍM A PLICNÍMI NÁDORY</b> .....	<b>12</b>
<b>4. KOUŘENÍ A HISTOLOGICKÉ TYPY PLICNÍCH NÁDORŮ</b> .....	<b>15</b>
4.1 PŘEHLED TRENDŮ .....	15
4.2 INTERPRETACE TRENDŮ.....	17
4.2.1 <i>Změny cigaret</i> .....	17
4.2.2 <i>Citlivost na tabákové karcinogeny</i> .....	21
4.2.3 <i>Rozdíly mezi pohlavími</i> .....	22
4.2.4 <i>Estrogenová hypotéza</i> .....	24
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>25</b>
<b>SOUHRN</b> .....	<b>27</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>28</b>
<b>PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>30</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH</b> .....	<b>32</b>
<b>PŘÍLOHY</b> .....	<b>33</b>

## Úvod

Téma své diplomové práce Vztah kouření a histologie plicních nádorů jsem si zvolil zejména kvůli aktuálnosti tématu a úzkému vztahu ke zdravotnímu stavu české populace. Otázka kouření a jeho zdravotních následků není jen problémem medicínským, ale celospolečenským s přesahem do politické roviny a dalších oblastí veřejného života. Česká republika se společně s dalšími zeměmi Evropské unie zapojila do boje proti tomuto zlovyku a politici teď musí řešit složité problémy, které se točí okolo zdravotního stavu populace, osobní svobodou jednotlivce včetně práva na poškozování vlastního zdraví a výdajů na zdravotnictví.

Rakovina plic je bezpochyby nejzávažnějším medicínským problémem spjatým s kouřením. O souvislosti mezi kouřením a plicními nádory se tušilo dávno, postupně se domněnka potvrdila a vyčíslila statisticky a pravděpodobnostně. Přesto, že tomuto problému věnují vědci celého světa mimořádnou pozornost, není tento výzkum zdaleka uzavřen. Od globálního pohledu na plicní nádory jako celek se pozornost přesouvá k monitorování vztahu kouření k jednotlivým histologickým typům nádorů a k dalším dílčím střípkům složité mozaiky.

# 1. Charakteristika jednotlivých typů plicních nádorů

Nádory plic mohou vyrůstat z jakékoliv plicní struktury, ale nejčastěji vyrůstají z průdušek. Podle biologické povahy je dělíme na benigní a maligní. Benigní nádory představují asi 5% celkového počtu plicních tumorů. Patří mezi ně bronchiální adenomy, hamartomy, vzácně teratomy a mezenchymové nádory (lipomy, fibromy, leiomyomy).

benigní	● papilomy
	● adenomy
maligní	● dlaždicobuněčný karcinom
	- papilární
	- jasnobuněčný
	- bazaloidní
	● malobuněčný karcinom
	- ovískový
	- intermediární
	- ovískový smíšený
	● adenokarcinom
	- acinární
	- papilární
	- bronchoalveolární
	● velkobuněčný karcinom
	- jasnobuněčný
- bazaloidní	
● adenoskvamózní karcinom	

Nejčastější z benigních jsou bronchiální adenomy. Vycházejí obvykle ze sliznice bronchů většího kalibru a jsou proto uloženy centrálně. Rostou pomalu, ale postupně působí obstrukci postiženého bronchu, která je zodpovědná za klinické příznaky. Pro riziko možné malignizace je indikováno jejich chirurgické odstranění. Převážnou většinu nádorů plic tvoří nádory maligní, a to především karcinomy. Jsou klasifikovány podle systému WHO z roku 1998.

## **1.1 Maligní typy nádorů**

Podle histologického typu nádorových buněk se rozlišují dva hlavní typy maligních tumorů: malobuněčný karcinom (80%) a nemalobuněčný karcinom. (20%) Toto základní rozdělení má velký význam pro prognózu a pro způsob léčby.

**Malobuněčné** (SCLC) karcinomy jsou složeny z malých kulatých oválných nebo vřetenitých buněk, větších než lymfocyty, s oválnými jádry a malým lemem cytoplazmy. Je pro ně charakteristický rychlý a agresivní růst, časně metastázování lymfogenní i hematogenní cestou a tyto metastázy bývají obvykle přítomny už v době diagnózy. Medián přežívání neléčených nemocných ve stadiu limited disease (LD) je 12 týdnů a 5-6 týdnů u extensive disease (ED). Mívají různé paraneoplastické projevy, častá je produkce hormonů a jiných biologicky aktivních substancí. Téměř vždy je prokazatelný neuroendokrinní fenotyp. Základní modalitou onkologické léčby pro malobuněčné karcinomy je chemoterapie. Tyto nádory se vyznačují chemosenzitivitou a značného procenta léčebných odpovědí lze dosáhnout i monoterapií. Nicméně za standardní způsob léčby se považuje kombinovaná chemoterapie. Chirurgická léčba má menší uplatnění a je doporučována pouze ve stádiích T1 a T2 bez postižení lymfatických uzlin. Záchraná operace je indikovaná u nemocných s LD nereagujícím na chemoterapii nebo po kompletní remisi s izolovaným relapsem v místě původního tumoru. Vzdálené metastázy jsou nejčastěji v mozku, kostech, nadledvinách a játrech.

**Nemalobuněčné** nádory mají společný pomalejší a méně agresivní růst. Metastazují později a zpočátku převažuje lokální šíření. Díky tomu se liší léčebný přístup. Základní léčebnou modalitou pro non-SCLC je chirurgická operace a radioterapie. Limitující je rozsah onemocnění, neboť tyto metody nemohou postihnout vzdálený rozsev metastáz.

Histologicky se nemalobuněčné nádory rozlišují do třech podtypů:



### **Adenokarcinomy (AC)**

Tvoří 25-40% karcinomů plic. Vznikají ze žláзовého epitelu. Tyto tumory se většinou nacházejí na periférii plic a vyrůstají z bronchiolů, ačkoliv na rentgenovém snímku často není vztah k bronchiolu zobrazitelný. Převážně mají charakter okrouhlých ložisek. Metastazují lymfatickou i krevní cestou, a to převážně do mozku, jater a nadledvin. Zvláštní roli hraje bronchoalveolární karcinom, který vzniká převážně v oblasti terminálních bronchů nebo alveolů jako solitární nebo multicentrický difuzní tumor a na RTG snímku může imitovat pneumonii. Oproti běžným adenokarcinomům roste pomaleji a nemá invazivní růst.

### **Dlaždicobuněčné (skvamocelulární) karcinomy (SqCC)**

Tvoří 25-40% karcinomů plic. Obvykle vznikají ve větších bronších a často bývají lokalizovány v místech rozdělení segmentálních bronchů. Rostou poněkud pomaleji než předchozí typy, ale poměrně časně vytvářejí metastázy v místních lymfatických uzlinách. Vznikají působením kancerogenů tabákového kouře a jiných kancerogenních podnětů na bronchiální sliznici.

Makroskopicky mají tyto tumory bělošedavou barvu. Často se nacházejí ulcerace, a nekrotické a hemoragické masy. Mívají různě vyjádřenou histologickou diferenciaci buněk. Rozlišují se dva typy, podle toho, zda vycházejí z rohovějícího nebo nerohovějícího dlaždicového epitelu. Nerohovějící mají horší prognózu, neboť je to příznak dediferenciace buněk a agresivnějšího biologického chování.

### **Velkobuněčné karcinomy (LCLC)**

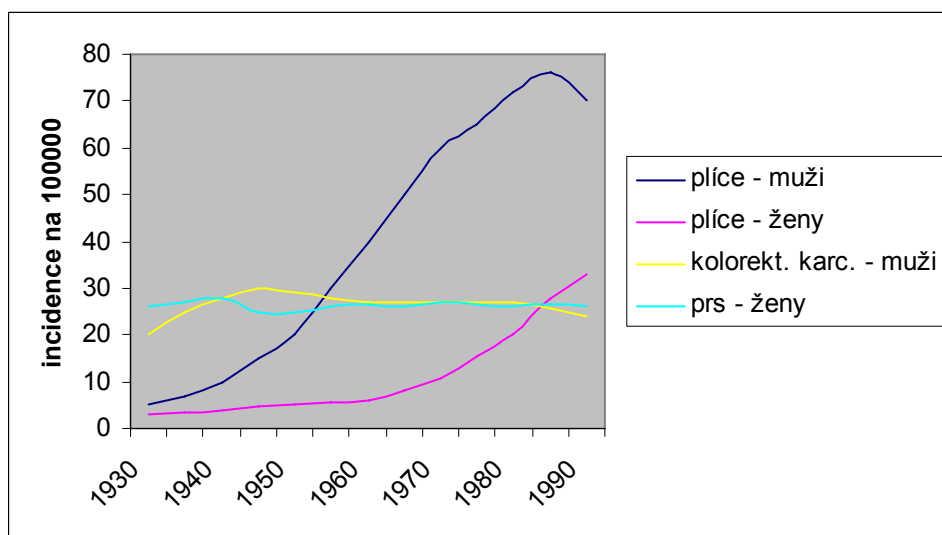
Tvoří 10-15% karcinomů plic. Bývají blízko povrchu plíce a rostou velice rychle. Diagnóza LCLC je diagnóza per exclusionem, kdy jsou vyloučeny ostatní formy plicních tumorů. Často jsou proto později po získání dalších informací překvalifikovávány do jiné kategorie – obvykle adenokarcinom nebo dlaždicobuněčný karcinom. Světelná mikroskopie ukazuje velké buňky s velkými jádry, mnoha jadérky a velkým množstvím cytoplazmy. Imunohistochemie ukazuje jen minimální známky diferenciace.

Další doplňkové dělení je **Kreyberg I** (SqCC, SCLC, LCLC) a **Kreyberg II** (AC+bronchoalveolární karcinom)

## 2. Epidemiologie všech plicních nádorů dohromady

Ještě před 150 lety byla rakovina plic nesmírně vzácným onemocněním. V roce 1878 tvořily maligní tumory plic pouhé 1% všech případů rakoviny nalezených při pitvě v Institutu patologie Drážďanské univerzity. V roce 1918 tento podíl stoupl na téměř 10% a v roce 1927 na více než 14%. Vydání učebnice Springer Handbook of Special Pathology z roku 1930 uvádí, že incidence maligních plicních tumorů začala narůstat na konci 19. století a toto tempo se zrychlilo po první světové válce a zřejmě se dále zvyšuje. Dále konstatuje, že ačkoliv většina plicních nádorů byla nalezena u mužů, incidence u žen vytrvale roste.[2]

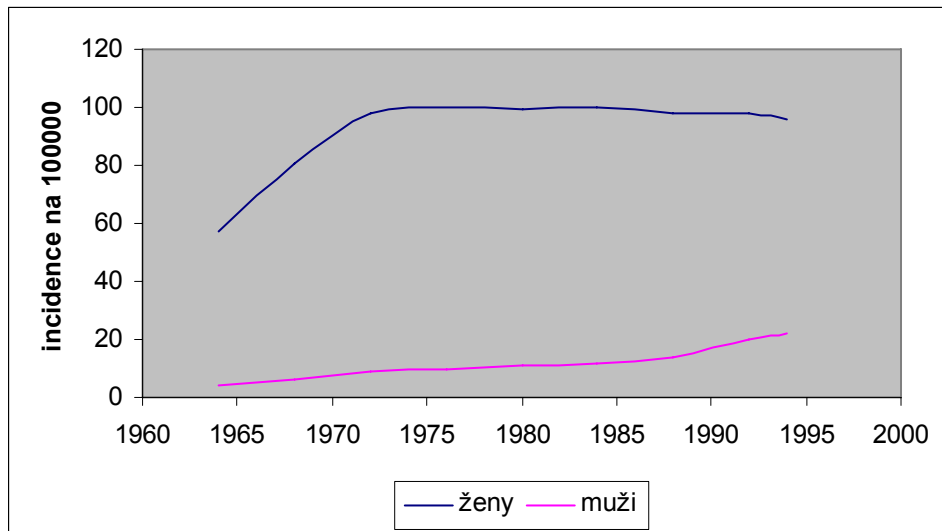
Následující graf [1] ukazuje vývoj incidence karcinomu plic během 20. století v USA.



Je vidět, jak se po druhé světové válce prudce zvýšila incidence rakoviny plic u mužů a jak se vývoj zastavil a dokonce obrátil na konci osmdesátých let. U žen nastal prudký vzrůst četnosti až v šedesátých letech a incidence se zvyšuje dosud. U mužů všude na světě je dnes karcinom plic stále zdaleka nejčastějším nádorem a v mnoha zemích je nejčastějším nádorem i u žen. Data z tohoto grafu pocházejí ze spojených států, což je jedna ze zemí, kde karcinom plic předstihl i karcinom prsu. V celosvětovém měřítku je u žen sice stále častější rakovina prsu,

ale dá se očekávat, že postupně v dalších a dalších zemích bude předstížena právě rakovinou plic. Přehled četností RP v Evropě je znázorněn v příloze 1 (zdroj: [3])

Pro ČR se graf incidence plicní rakoviny mírně liší [4]



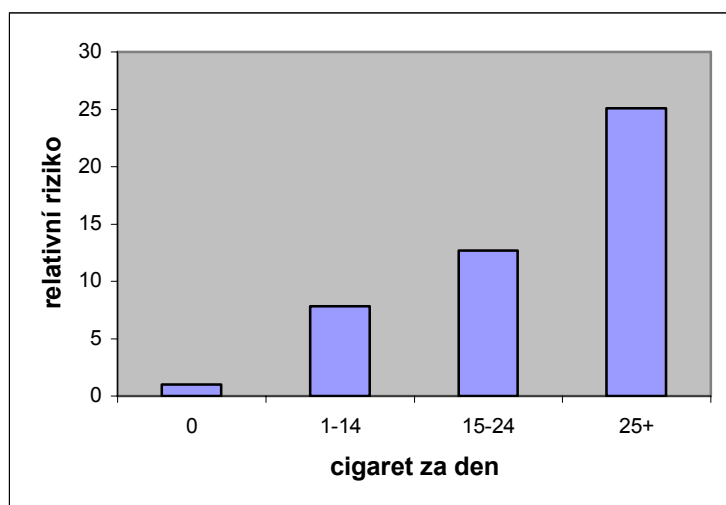
Opět je patrný prudký nárůst incidence po druhé sv. válce u mužů (v tomto grafu bohužel chybí data z 50. let). Oproti USA ovšem zatím pokles není tak výrazný. Incidence u žen opět neustále vzrůstá, ačkoliv stále nedosahuje amerických hodnot.

Změny incidence jsou obzvláště nápadné v kontrastu s relativně stabilními hodnotami pro četnost karcinomů prsu a tlustého střeva. Již v první polovině 20. století byly proto hledány souvislosti se změnou životního stylu či životního prostředí na straně jedné a vzrůstající incidencí na straně druhé. Zpočátku bylo obviňováno asfaltování silnic či expozice automobilovým zplodinám, ale už v roce 1929 publikoval německý lékař Fritz Lickint studii o zvýšeném počtu pacientů s rakovinou plic mezi kuřáky. První skutečně vědecky zpracovanou prací o škodlivém vlivu kouření byla až tzv. *British Doctors Study*, dlouhodobá prospektivní studie R. Dolla a A.B. Hilla mezi britskými lékaři, která byla zahájena v roce 1951 a ukončena roku 2001. Již výstupy z roku 1956 prokázaly spojení mezi kouřením a rakovinou plic.

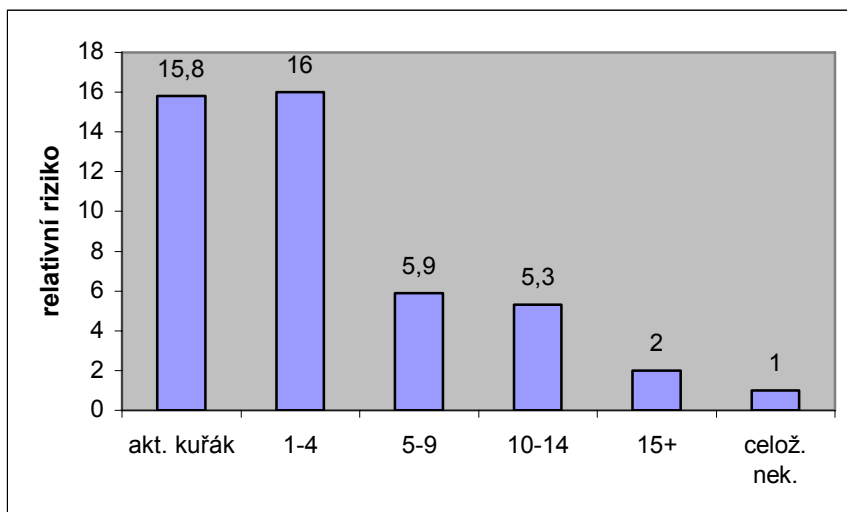
### 3. Vztah mezi kouřením a plicními nádory

Hlavní příčinou rakoviny plic je kouření. U žádného jiného onemocnění nebyla statisticky prokázána tak silná příčinná závislost mezi vyvolávající noxou a vznikem onemocnění. 85-90% nemocných s bronchogenním karcinomem jsou kuřáci nebo bývalí kuřáci. Kouření je nejčastější příčinou všude na světě, i když absolutní čísla se regionálně značně liší. V Evropě a severní Americe ke kouření zodpovědné za 87% všech případů plicní rakoviny, 90% u mužů a 79% u žen.[5]. U žen nacházíme větší rozdíly mezi státy, od 14% ve Španělsku do 90% ve Velké Británii. [6]. V Československu bylo v roce 1990 spočítáno, že kouření je zodpovědné za 94% případů u mužů a 52% u žen. [7] Vyjádřeno jinak, v Evropě do 75 let věku získá rakovinu plic jeden z 10-15 mužů a jedna z 80-90 žen.

Pravděpodobnost rozvoje bronchogenního karcinomu je přísně závislá na délce trvání kouření a v menší míře na množství tabáku vykouřeného za den, druhu cigaret a způsobu inhalace. Například pro muže kouřící 40 cigaret denně je riziko rakoviny plic 20 krát vyšší než pro celoživotní nekuřáky. U žen je situace poněkud odlišná. Podle studie sbírané v letech 1982 až 1986 mezi americkými ženami bylo relativní riziko v celé skupině kouřících žen zvýšeno 12,7 krát a ve skupině žen kouřících denně 30 cigaret a více se zvýšilo na 20 krát – viz tabulka [8]



Působivý je pokles relativního rizika rozvoje rakoviny plic po zanechání kouření. Ani po dvaceti letech od ukončení sice není toto riziko stejné jako u celoživotního nekuřáka, ale pokles je značný, viz tabulka [8]



Poněkud zvláštní je paradoxní mírné navýšení v prvních pěti letech od ukončení kouření. Pravděpodobné vysvětlení je to, že jde o metodickou chybu (BIAS), která odráží to, že kuřáci zhusta přestávají kouřit kvůli zdravotním problémům způsobeným nastupující rakovinou plic.

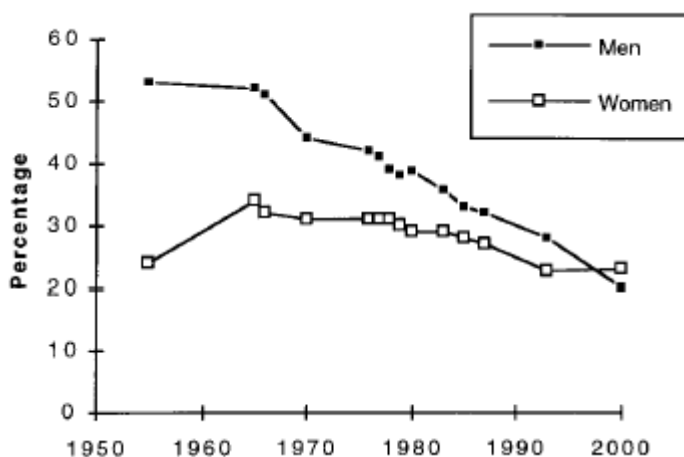
Souvislost mezi kouřením a bronchogenním karcinomem je tedy zjevná. V čem je ale tento druh rakoviny zrádný je doba latence. Podle různých zdrojů je doba latence 20-30 let. Křivky vývoje spotřeby cigaret a incidence rakoviny plic jsou téměř identické, pouze jsou od sebe posunuté o oněch 20-30 let. Na základě vývoje spotřeby cigaret tedy můžeme predikovat četnost plicních nádorů v budoucnosti. Dříve bylo kouření doménou mužů a ženy kouřily zcela ojedinele. Tato situace se však po druhé světové válce začala měnit v souvislosti s emancipací žen. Pozorujeme tedy vytrvalý nárůst počtu žen-kuřáček. Pozoruhodné je, že tento trend probíhal pouze v kapitalistických státech. V socialistických zemích se více méně udrželo tradiční uspořádání. Po pádu komunismu se ovšem zmíněný trend, opožděně, objevil i v těchto zemích.

V příloze č.2 je tabulka kolik procent populace různých evropských zemí kouří a jaký je trend.

V České republice tedy kouří přibližně třetina obyvatelstva. V roce 2001 proběhla v ČR velká studie HELEN 2001 o zdravotním stavu obyvatelstva

jednotlivých měst, která, mimo jiné, zkoumala i procento kuřáků a jejich socioekonomický status.[9] Výsledky jsou v přílohách č.3 a 4.

Tento graf z práce Baldiniho [26] ukazuje vývoj počtu kuřáků v USA v letech 1950-2000 (predikce – práce je z roku 1997)



#### Další faktory:

Spojení rakoviny plic s ostatními jevy je mnohem slabší, nicméně se diskutuje o dalších faktorech. Ačkoliv zdaleka nedosahují významu kouření, mohou se stát závažnými v těch případech, kdy se kouření a daný faktor navzájem mohou potencovat. Předmětem výzkumu je zejména:

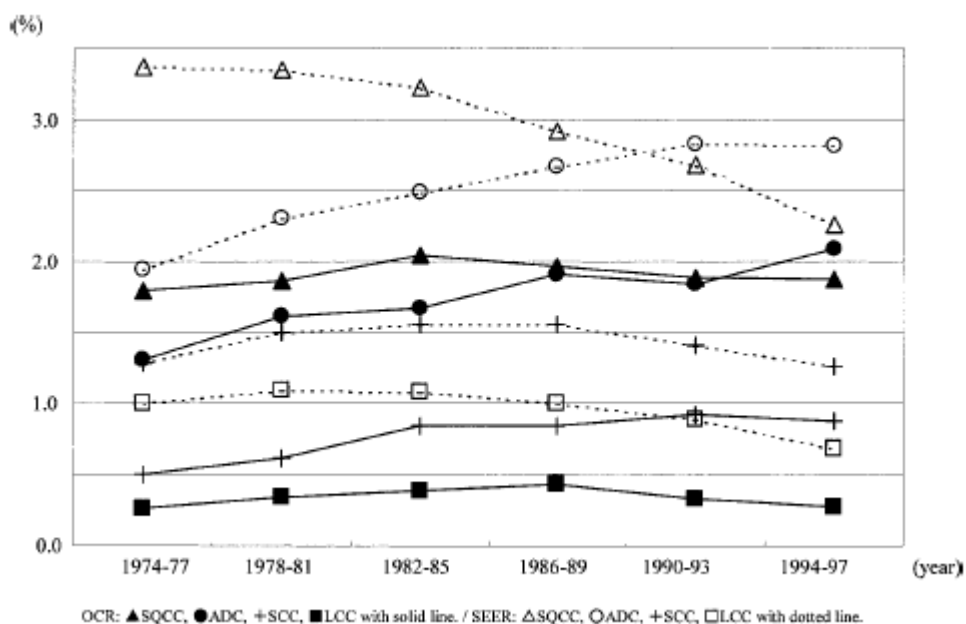
*radon v bytech, znečištění ovzduší, profesionální vlivy, strava, předchozí onemocnění plic, hormonální faktory, rodinná anamnéza rakoviny plic, genetické faktory.*

Konkrétně radon a jeho rozpadové produkty jsou zřejmě druhou nejčastější příčinou RP a uvádí se, že v zemích EU způsobuje 9% případů rakoviny plic.[40] Dříve se týkal především horníků v uranových dolech jako nemoc z povolání, dnes po útlumu těžby jsou exponováni především lidé z domů postavených z tvárnice z elektrárenského odpadu a z domů stojících na geologickém podloží bohatém na radon. Takovýchto lokalit s vyvěrajícím radonem je v ČR poměrně mnoho.

## 4. Kouření a histologické typy plicních nádorů

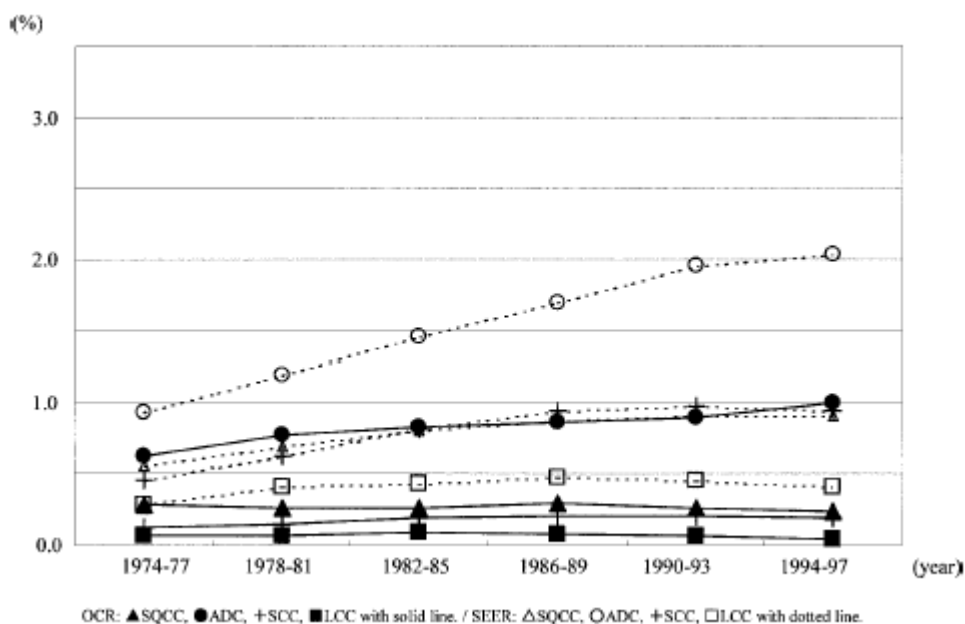
### 4.1 přehled trendů

Kouření je spjato se všemi čtyřmi hlavními typy plicních nádorů. Nicméně se zdá, že toto spojení není pro všechny druhy stejně silné. Nasvědčují tomu nestejně změny incidence jednotlivých typů plicních nádorů – tedy že křivky vývoje četností se pro jednotlivé histologické typy liší. Na grafu z práce japonských epidemiologů z Ósaky [10] je zobrazen vývoj incidencí jednotlivých plicních karcinomů u mužů. Plné čáry jsou utvořeny z dat registru SEER (USA) a tečkované z Centra pro rakovinu v Ósace (Japonsko)



Jak v USA, tak i v Japonsku byl dlouhá léta nejčastějším typem plicního karcinomu dlaždicobuněčný karcinom (SqCC). Ovšem na konci 80. let se v obou souborech propadl na druhé místo za adenokarcinom. Lépe je toto překřížení vidět na grafu z USA a právě vývoj v USA odpovídá stejnému trendu pozorovanému v západoevropských zemích. V přílohách 5 a 6 jsou grafy vývoje adenokarcinomů a dlaždicobuněčných karcinomů pro některé evropské státy z prací S. Devesy [11]. Prakticky ve všech sledovaných zemích dochází mezi muži k vytrvalému poklesu incidence dlaždicobuněčných a malobuněčných karcinomů a relativnímu nárůstu

adenokarcinomů. S těmito trendy ostře kontrastuje vývoj incidencí u žen. Následující graf je opět z práce [10]



U žen je zdaleka nejčastějším plicním nádorem adenokarcinom. Jeho incidence vzrůstá, a to všude na světě. Další odlišností je absence pozitivního trendu vývoje dlaždicobuněčných karcinomů. U žen nedochází k přesvědčivému poklesu SqCC v žádném ze sledovaných států a lze říci, že jeho incidence mezi ženami obecně roste. Rovněž roste nebo přinejmenším neklesá incidence malobuněčných karcinomů.

Naznačené změny v incidencích jednotlivých typů jsou obzvláště silně vyjádřeny u mladších osob. Příčiny těchto změn nejsou dosud uspokojivě vysvětleny. Jistý rušivý vliv může mít i postupně se zlepšující diagnostika a zvyšující se podíl histologicky verifikovaných tumorů, nicméně tato okolnost zřejmě není rozhodující. [12, 13]

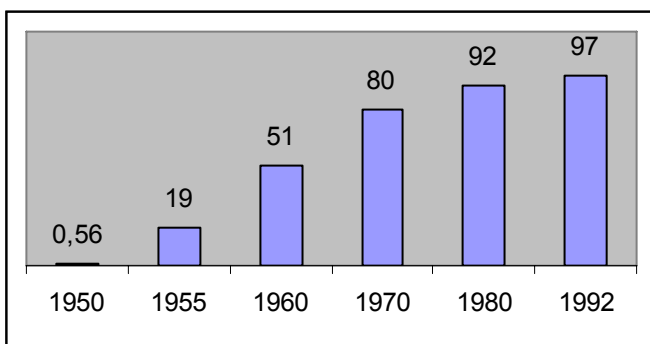


## 4.2 Interpretace trendů

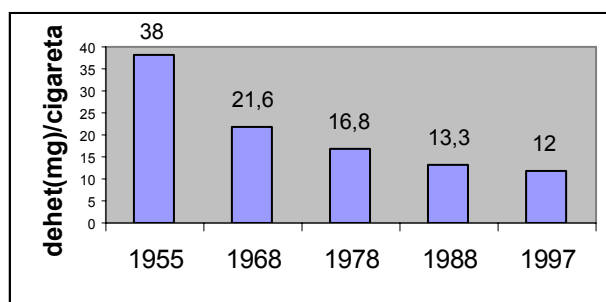
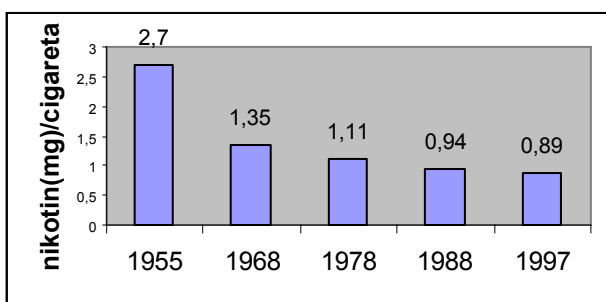
### 4.2.1 Změny cigaret

Relativní nárůst incidence adenokarcinomů při poklesu celkového počtu plicních nádorů svědčí pro skutečnost, že adenokarcinomy nejsou tak úzce spjaty s kouřením jako ostatní formy. AC jsou také nejčastějším typem bronchogenního karcinomu u nekuřáků obou pohlaví. Ovšem AC rostou i v relativních číslech. U mužů velmi mírně, ale u žen dosti výrazně. Zejména nárůst u mužů, který jde proti vývoji počtu kuřáků je zarážející a naznačuje, že je ve hře nějaký další faktor.

Pravděpodobným vysvětlením, je fakt, že se v průběhu osmdesátých let změnilo složení cigaret. Oproti dřívějším značkám je v nich snížený obsah dehtu i dalších látek. (tzv. cigarety light, mild, atd.) Dále má drtivá většina značek cigaret filtr. Cigarety s filtrem se v USA a v západní Evropě začaly objevovat od 50. let a jejich rozšíření urychlilo přijetí cigaret u žen. Tabulka ukazuje jakým tempem zaujaly procentuálně trh v USA značky s filtrem [14]



Takto se v průběhu let snižovala průměrná dávka nikotinu a dehtu z jedné cigarety firmy Philip Morris [15]



Prokázalo se ovšem, že kuřáci těchto „lehkých“ cigaret s filtrem mají jiný způsob kouření než kuřáci tradičních cigaret. Aby kompenzovali snížený obsah nikotinu, tak kouří „usilovněji“. vdechují kouř hlouběji do plic. Údaje uvedené ve dvou předchozích tabulkách pocházejí ze standardizovaného testovacího stroje na analýzu cigaretového kouře. Tento stroj simuluje způsob kouření „tradiční“ cigarety, který se liší od způsobu kouření „moderních“ cigaret. Podle [13] kuřák kouřící „tradiční“ cigaretu (bez filtru a s vysokým obsahem dehtu) potáhne 1x za minutu, doba potahu jsou 2s a objem 35ml. Kuřák kouřící „moderní“ cigaretu potáhne až 5x za minutu, s dobou potahu 2s a objemem až 55ml. Pokud je měřicí aparatura přeprogramována, aby simulovala kouření „moderní“ cigarety, jsou zjišťovány 2 až 3 násobné hodnoty inhalovaného dehtu, nikotinu, oxidu uhelnatého a většiny známých karcinogenů tabákového kouře.[16] Dosud sice není naměřeno příliš mnoho údajů, nicméně velice pravděpodobně kuřáci nízkodehtových cigaret inhalují kouř hlouběji do plic.

Ačkoliv podle výše uvedeného se může zdát, že snižování obsahu dehtu a vybavování filtrem není přínosem, vědecké práce ukazují, že tyto změny cigaret riziko bronchogenního karcinomu snižují. Podle [17] kuřáci cigaret bez filtru mají dvojnásobné riziko rakoviny plic než kuřáci cigaret s filtrem.

Nízkodehtové cigarety mají jiné spektrum škodlivin nejen z důvodu svého primárního složení, ale díky tomu, že je kuřáci kouří jinak, „usilovněji“, se liší i teplota hoření cigarety. Opět nejsou k dispozici konkrétní data v závislosti na typu cigarety, a tudíž způsobu kouření, ale uvádí se, že volně hořící cigareta hoří teplotou asi 600°C a při potahu teplota v zóně hoření dosahuje průměrně 950°C a na okraji této zóny se vyskytují body o teplotě až 1050°C.[18]

V cigaretovém kouři bylo identifikováno na 4000 různých látek včetně nejméně 25 prokázaných karcinogenů včetně radioizotopů rozpadové řady radonu. Koncentrace karcinogenů je několikrát vyšší v kouři z volně hořící cigarety (*secondary stream, SS*). Kouř z SC tvoří asi 85% celkového kouře a je vdechován druhými osobami při pasivním kouření. (Odhaduje se, že na následky pasivního kouření v ČR ročně zemře asi 70 osob[Kubík]). Podle zprávy Environmental protection agency z roku 1992[22] je v SS oproti kouři z potahu (*main stream,*

MS) 2,7x více nikotinu; 1,7x dehtu a 57x více pro tabák specifických N-nitrosaminů.

*Pro tabák specifické N-nitrosaminy* (TSNA) jsou zdravotně patrně nejzávadnější složkou cigaretového kouře. Při pokusech na hlodavcích byl jako nejpotentnější karcinogen z tabákového kouře identifikována látka *4(methylnitrosamin)-1-(3-pyridil)-1-butanon*(NNK), která patří mezi TSNA. Tato látka vyvolává především adenokarcinomy. [19] Většina těchto nádorů u hlodavců indukovaných pomocí NNK odpovídá morfologicky i lokalizací lidským bronchiálním a bronchoalveolárním adenokarcinomům. Stejně jako jiné nitrosaminy, má i NNK jen omezený lokální efekt, pokud je aplikován jako topický karcinogen. (natřen na kůži nebo orální sliznici). Ovšem jeho karcinogenní účinek je po systémové aplikaci (per os nebo parenterálně) velice silný. Důvodem je metabolická aktivace NNK jaterními enzymy nebo enzymy tkáně cílového působení (plíce, nazální sliznice). Oblasti s bohatším cévním zásobením jsou více exponovány karcinogennímu působení. V oblasti plic jsou tedy NNK silněji exponovány bronchioly a alveoly, které jsou více prokrveny než větší bronchy. NNK a další karcinogeny se mohou dostávat do periferních oblastí plic přímo inhalací kouře nebo prostřednictvím cévního zásobení.

Jiné tabákové karcinogeny, benzopyren a polonium-210 jsou podle pokusů na křečcích vyvolaveteli dlaždicobuněčného karcinomu a vyznačují se jiným biologickým chováním. Jedná se o karcinogeny lokálního působení, které jsou kumulovány ve sliznici velkých bronchů. Šíření krví se u nich patrně neuplatňuje. [19],[14]

Složení kouře nízkodehtových cigaret je výrazně odlišné od kouře cigaret klasických a nejedná se pouze o to, že škodliviny jsou „naředěné“. Společně s nižším obsahem dehtu je o 60% (z 50 na 20ng v cigaretě) nižší obsah polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH) oproti běžné cigaretě z USA z 60. let. Naproti tomu je v dnešních cigaretách vyšší koncentrace NNK, a to o 45% (z 110 na 160ng v cigaretě).[19] Změnil se tedy poměr mezi předpokládanými SqCC a AC karcinogeny ve prospěch AC karcinogenů.

O rozdílech mezi nízkodehtovými a vysokodehtovými cigaretami se už ví poměrně hodně. Naproti tomu efekt filtru je zatím prozkoumán méně. Zajímavostí

je, že nebyly zjištěny rozdíly v lokalizaci nádorů a přítomností či nepřítomností filtru. Předpokládalo se, že filtr zachytí větší částičky z tabákového kouře a projdou jen částičky menší, které se dostanou až do periferních sklípků, což povede k četnějším nádorům na periférii. Statistické údaje to ale nepotvrdily. Technické řešení nízkodehtových cigaret totiž může snižovat efekt filtru, protože v něm mají drobné póry, kterými je nasáván vzduch, aby se snížila koncentrace škodlivin ve vdechovaném kouři.[20] Těmito póry zřejmě mohou pronikat i větší částice. Laboratorní analýzy dále ukazují, že velké seskupení částiček v cigaretovém kouři se ve výsledku chová jako jediná entita, což snižuje význam průměru jednotlivých partikulí.[21] Pro prognózu pacientů nicméně není podstatné, je-li nádor uložen periferně nebo centrálně, protože jejich pětileté přežití ve stejném stadiu se neliší. Je ale pravdou, že nádory na periférii rostou pomaleji.

#### 4.2.2 Citlivost na tabákové karcinogeny

Genetické faktory určující citlivost k rakovině plic jsou dosud poznány jen málo a jejich význam je oslaben výjimečně silnou korelací bronchogenního karcinomu s kouřením.

U některých náchylných osob bylo prokázáno několik odlišností v metabolismu karcinogenů i dalších látek. Procesu se účastní detoxifikační enzymy i enzymy aktivující proonkogeny z cigaretového kouře. Oba děje se mohou u různých osob lišit a další odlišnosti mohou být v aktivitě enzymů opravujících poškození DNA. Tyto individuální odlišnosti v metabolické aktivaci a reparaci DNA potvrzují, že získané a zděděné faktory mohou na různých úrovních ovlivňovat riziko rozvoje karcinomu plic. Například podle některých studií je riziko bronchogenního karcinomu spojeno s metabolismem antihypertenziva *Debrisoquinu*. Rychlost jeho metabolismus je určena geneticky, autosomálně dominantně, a kuřáci, kteří jsou rychlými metabolizátory *Debrisoquinu*, mají významně vyšší riziko rakoviny plic oproti pomalým nebo středně rychlým metabolizátorům.[23] Nicméně, jiné studie tento nález nepotvrzují[24]. Odlišnosti v acetylaci *Debrisoquinu* jsou podmíněny různými mutacemi v monooxygenázovém systému P-450.

Podle [24] existuje vyšší riziko u osob s krevními skupinami A a B oproti skupině 0.

### 4.2.3 Rozdíly mezi pohlavími

V současnosti není jasné, jsou-li ženy biologicky náchylnější na rozvoj bronchogenního karcinomu, nebo ne – publikované studie si protiřečí. Někteří autoři tvrdí, že rakovina plic(RP) u žen je jiné onemocnění RP u mužů. Na grafech na stránkách 10 a 11 je patrné, že v absolutních číslech je žen s RP mnohem méně než u mužů. Je ovšem zřejmé, že to je způsobeno menším počtem žen-kuřáček než mužů-kuřáků v minulých 20 až 30 letech. (viz str.13)

U žen je a vždy byl nejčastějším typem nádoru adenokarcinom. Dále se zdá, že ženy mají vyšší riziko rozvoje malobuněčného karc. než dlaždicobuněčného karc., zatímco u mužů jsou jejich rizika podobná[26].

Studie u žen z pražské Nemocnice Na Bulovce [29] ukazuje rozdílná procentuální zastoupení histologických typů plicních nádorů u celoživotních nekuřáček, bývalých a aktivních kuřáček (pacientky přijaté v letech 1998-2002):

	AC	SqCC	SCLC	LCLC
nekuřáčky	34,5	19,6	8,6	23,1
exkuřáčky (>=10let)	12,4	10,8	12,9	7,7
exkuřáčky (<10let)	23,4	30,4	26,9	30,8
kuřáčky	29,7	39,2	51,6	38,5

(AC: 145 případů (39,6%), SqCC: 102př.(27,9%), SCLC: 93př.(25,4%), LCLC: 26př.(7,1%) – celkem 366 př.)

I z této tabulky vyplývá, že adenokarcinomy mají i u žen slabší vztah ke kouření než ostatní histologické typy. Pro kuřáčky tato studie vyčíslila pro adenokarcinomy Odds ratio(OR) = 3,43 a pro ostatní tři typy OR=11,74.

Universita Palackého[41] v Olomouci sbírala údaje v letech 1984-1998 (tedy starší případy než soubor na Bulovce). Pozoruhodné je, že oproti většině studií zjistili jako nejčastější nádor u žen SqCC (22,2%) a AC až jako druhý (21,8%). U mužů byl nejčastější opět SqCC (39,3%) a jako druhý SCLC (13,6%).

Podle metaanalýzy ze šesti kohortových studií [28] je v USA a západní Evropě incidence mezi nekuřáky ve věku 40 až 79 let u žen 14,4 až 20,8 na 100000 a 4,8 až 13,7 u mužů. Tyto nálezy podporují dřívější pozorování, že ženy jsou náchylnější na rakovinu plic, která není způsobená kouřením. V některých především asijských zemích s tradičním uspořádáním role mužů a žen je toto rozpětí mnohem širší a vysvětluje se tím, že ženy tráví více času doma, kde jsou

vystavovány dalším negativním vlivům jako radonu hromadícímu se v exponovaných domech, zplodinám vznikajícím v kuchyni při přípravě jídel (např. přepalovaným olejům nebo dýmu z pece) a v neposlední řadě pasivnímu kouření při společném bydlení s partnerem kuřákem.

Nedávné metaanalýzy [30] vyčíslily relativní riziko nekuřáček žijících v domácnosti s kuřákem na 24% oproti nekuřáčkám žijícím s nekuřákem. Expozice kouři na pracovišti zvyšuje riziko o 19%.

Podle studie z Bulovky [29] je významná pouze expozice v dětství (před 16. rokem), a to pouze pro jiné nádory než AC. (OR=2,1). Pro expozici v dospělosti (doma nebo na pracovišti) nebyla zjištěna významná korelace. Autoři ovšem upozorňují, že studie je založena na malých počtech.

Největší kontroverze se týkají otázky, jsou-li ženy kuřačky citlivější na tabákový kouř než muži. Některé studie typu případ-kontrola tvrdí, že ženy jsou citlivější k tabákovým karcinogenům než muži. V roce 1993 Rish et al.[31] provedli studii rozdílů v kouření cigaret mezi muži a ženami v souboru více než 800 pacientů z Kanady s rakovinou plic. Při porovnání s nekuřáckou populací je OR rozvoje rakoviny plic u osob kouřících 40 let u žen 27,9 a u mužů 9,6. Například podle studie americké zdravotní nadace [32] je při stejné celoživotní expozici cigaretovému kouři u žen přibližně 1,5x vyšší relativní riziko oproti mužům, a to pro všechny hlavní histologické typy.

Na druhou stranu, podle několika kohortových studií ženy nejsou náchylnější na cigaretový kouř než muži a závěry ze studií typu případ-kontrola jsou zatíženy bias pocházející z vyšší incidence plicního karcinomu u nekuřáček. Podle prospektivní studie Americké společnosti pro rakovinu [33], která probíhala 12 let, mají muži kuřáci vyšší relativní riziko (9,4) rozvoje rakoviny plic než kuřačky (2). Následná preventivní studie [34] se vzorkem 1,2 milionu mužů a žen v období 1882-1988 ukázala, že přestože se celkové riziko rakoviny plic u kuřáček zvýšilo na 11,9, mají kouřící muži relativní riziko ještě vyšší (22,3). Bainova studie [35] zkoumala citlivost na rakovinu plic na souboru složeném ze zdravotních sester a mužskými pracovníky různých profesí ve zdravotnictví. Studie přímo porovnávala četnosti plicní rakoviny mezi současnými i bývalými kuřáky se kvantitativně srovnatelnou intenzitou kouření. Ani standardizovaný

počet případů přepočítaný na věk a dávku ani poměr rizik vypočítaný z modelů přepočítaných podle charakteristik kouření nepodporují hypotézu, že ženy trpí větším rizikem rakoviny plic než muži s porovnatelnou anamnézou kouření. Ovšem u žen bylo statisticky zvýšeno riziko adenokarcinomu a sníženo riziko velkobuněčného karcinomu. Celkové riziko rakoviny plic je nicméně podle této studie pro obě pohlaví stejné.

#### **4.2.4 Estrogenová hypotéza**

Rozdílné hormonální prostředí je z biologického hlediska největší rozdíl mezi muži a ženami. Je podezření, že existuje pozitivní korelace mezi úrovní estrogenu a incidencí bronchogenního karcinomu, podobně jako v případě rakoviny prsu či endometria. Jako obzvláště rizikové se v této souvislosti jeví podávání estrogenové substituční terapie (EST).

Adami et al.[36] ve své práci zjistili zvýšený výskyt rakoviny plic u žen užívající EST (RR=1,26). Negativní působení EST výrazným způsobem zesiluje kouření. (OR nekuřáček=1,7; OR kuřáček=32,4). Časná menopauza je spojena se snížením rizika (OR=0,3) rozvoje adenokarcinomu. Získaná data naznačují, že EST může mít v genezi adenokarcinomu roli promotoru [37]

Výsledky prací o expresi estrogenových receptorů ER- $\alpha$  a ER- $\beta$  v plicních nádorech jsou dosti nekonzistentní, nicméně podle studie [38] se zdá, že tyto receptory se ovlivňují pouze AC a SqCC, a nikoliv SCLC. Exprese ER- $\alpha$  je spojena spíše s AC a se špatnou prognózou a exprese ER- $\beta$  spíše s SqCC a lepší prognózou.



## Závěr

Tato práce má z velké části epidemiologický charakter. Jelikož jsou pro posuzování epidemiologie a trendů jednotlivých histologických typů plicních nádorů velké skupiny případů, nebylo v mých silách připravit si vlastní soubor pacientů. Místo toho cituji data z registru nemocnice Na Bulovce a epidemiologické údaje vypracované Universitou Palackého v Olomouci. Světová data čerpám z volně dostupných odborných článků.

Srovnáme-li data z ČR a ze světa, můžeme vidět, že vývoj incidence RP v ČR kopíruje trend z rozvinutějších zemí a že odstup je přibližně 10-20 let. Můžeme tedy předvídat další vývoj incidence RP na našem území. Lze očekávat pokračování sestupu počtu bronchogenních karcinomů mezi muži a nárůst u žen, neboť ani v USA ani ve většině západoevropských zemí dosud incidence RP u žen nedosáhla vrcholu.

Prevence rakoviny plic je teoreticky triviální – zanechání či omezení kouření. V praxi ovšem osvěta či jiná, důraznější, opatření spíše selhávají. Studie ukazují, že pozitivním krokem bylo zavedení cigaret s nižším obsahem dehtu. Ačkoliv kuřáci tento snížený obsah „kompenzují“ usilovnějším způsobem kouření a přestože jsou tyto cigarety patrně atraktivnější pro ženy, úmrtnost na RP se snížila. Považuje se za téměř jisté, že změny v incidenci jednotlivých histologických typů plicních nádorů ve prospěch adenokarcinomu, ke kterým dochází přibližně od 70. let 20. st, je následkem změny složení cigaret. Podílejí se na tom mechanismy výlučně chemické (jiné spektrum karcinogenů), tak patrně i efekt hlubší inhalace cigaretového kouře. Adenokarcinomy jsou z výzkumného hlediska nejzajímavějším druhem plicního nádoru, protože jsou k němu zřejmě ženy náchylnější než muži a má nejslabší (i když stále významnou) souvislost s kouřením. Proto je to nejčastější plicní nádor mezi nekuřáky.

Zajímavé jsou rozdíly ve spektru nádorů u žen mezi soubory Na Bulovce a souborem university Palackého v Olomouci. V olomouckém souboru je mnohem vyšší podíl pacientek s SqCC než na Bulovce a než se vyskytuje v zahraničních studiích. Možný vysvětlením je, že tím, jak jejich soubor vznikl od roku 1984,

jsou v něm hojně zastoupeny nádory vzniklé ze starých cigaret s velkým obsahem dehtu.

Kromě boje proti kouření je nutné věnovat pozornost synergii cigaretového kouře a estrogenů, zejména v souvislosti s předepisováním estrogenové substituce.

Specificky pro ČR má zvýšený význam sledování koncentrace radonu v obytných domech, protože naše geologické podloží je na tento plyn dosti bohaté a podle odhadů radon v zemích EU způsobuje 9% případů rakoviny plic.

## Souhrn

Rakovina plic je i v podmínkách ČR nejčastějším nádorem mužů a zatím druhým nejčastějším nádorem žen. Vývoj v ČR kopíruje dřívější trendy ve vyspělejších zemích – pokles incidence u mužů, vzrůst u žen. Změny v zastoupení jednotlivých histologických typů nádorů jsou vysvětlovány změnou složení cigaret, v nichž se průběžně snižuje obsah nikotinu a dehtu. Následkem je jiné spektrum karcinogenů a především hlubší inhalace cigaretového kouře, čímž se partikule tabákového kouře dostávají hlouběji do plic. V ČR je u mužů nejčastějším druhem plicního nádoru dlaždicobuněčný karcinom a u žen zřejmě adenokarcinom, ačkoliv podle studie university Palackého je počet SqCC a AC prakticky shodný.

Existuje konsenzus, že ženy-nekuřačky jsou citlivější k rozvoji rakoviny plic než muži-nekuřáci, ale dřívější domněnka, že ženy jsou citlivější na tabákový kouř než muži, se zdá být vyvrácena.

## Summary

Lung cancer is the most frequent male tumour and the second most frequent female tumour condition in the Czech Republic as well. The evolution in the Czech Republic copies the historical trends in more developed countries: incidence in men decreasing and in women increasing. The changes in the distribution of various histological types of tumours are explained by the changes in cigarette composition, in which the content of nicotine and tar has been decreasing. Consequently is different the spectrum of carcinogens and besides of that it leads to unconscious deeper inhalation of the cigarette smoke. This way the particules of cigarette smoke enter more deeply into the lungs. In the Czech Republic the squamous cell carcinoma is the most frequent tumour in men and adenocarcinoma is probably the most frequent tumour in women – although according to the study of University Palacky the number of SqCC and AC is practically identical.

A consensus exists that female smokers are more prone to cancer development than male smokers, but the prior hypothesis, that female smokers are more sensitive to cigarette smoke than male smokers seems to have been overcome.

## Seznam použité literatury

- [1] PETRUŽELKA L., KLENER P., Nádory plic a pleury, In KLENER P. et al., *Klinická onkologie*, Galén, 2002, s. 375-376
- [2] WITSCHI H. *A short history of lung cancer*. Toxicol Sci. 2001 Nov;64(1):4-6
- [3] TYCZYŃSKI J.E., BRAY F, D. PARKIN D. M., *ENCR Cancer Fact Sheets*, vol 1, 2002, <http://www.encl.com.fr/lung-factsheets.pdf>
- [4] ZATLOUKAL P., PETRUŽELKA L., *Karcinom plic*, GRADA Publishing, 2001, ISBN 80-7169-819-9
- [5] SIMONATO L., AGUDO A., AHRENS W., *Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk: Estimates and an assessment of inter-country heterogeneity*. Int J Cancer. 2001 Mar 15;91(6):876-87
- [6] AGUDO A., AHRENS W., BENHAMOU E., et al. *Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe*. Int J Cancer. 2000 Dec 1;88(5):820-7.
- [7] GARFINKEL L., SILVERBERG E., *Lung cancer and smoking in the United States over the past 25 years.*, Cancer Journal Clin. 1991, 41, 137-145
- [8] KOLLÁROVÁ H., JANOUT V., ČÍŽEK L., *Epidemiology of lung cancer*, Biomed. papers. 2002, 146(2), 103-114
- [9] KRATĚNOVÁ J., ŽEJGLICOVÁ K., MALÝ M., *Hodnocení zdravotního stavu: studie HELEN*, Státní zdravotní ústav Praha, 2006, ISBN: 80-7071-270-8
- [10] YOSHIMI I., OHSHIMA A., AJIKI W. et al., *A Comparison of Trends in the Incidence Rate of Lung Cancer by Histological Type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA*, Jpn. J. Clin. Oncol. 2003, 33: 98-104
- [11] DEVESSA S. S., BRAY F., VIZCAINO A. P., et al., *International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rising*. Int J Cancer 2005; 117:294-299
- [12] HARKNESS E.F., BREWSTER D.H., et al., *Changing trends in incidence of lung cancer by histologic type in Scotland*, Int J Cancer 2002 Nov 10;102(2):179-83.
- [13] THUN M.J., LALLY C.A., FLANNERY J.T., *Cigarette Smoking and Changes in the Histopathology of Lung Cancer*, J Natl Cancer Inst 1997;89,1580-1586
- [14] WYNDER E.L., HOFFMANN D. *Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities*. Cancer Res 1994;54:5284-95.
- [15] PHILIP MORRIS INTERNATIONAL, *Report of "Tar," Nicotine, and Carbon Monoxide of the Smoke of 1252 Varieties of Domestic Cigarettes For the Year 1997*, [http://www.philipmorrisoninternational.com/global/downloads/SH/1999\\_FTC\\_yield\\_analysis.pdf](http://www.philipmorrisoninternational.com/global/downloads/SH/1999_FTC_yield_analysis.pdf)
- [16] PUUSTINEN P., OLKKONEN H., KOLONEN S., et al., *Microcomputer-aided measurement of puff parameters during smoking of low- and medium-tar cigarettes.*, Scand J Clin Lab Invest. 1987 Nov;47(7):655-60

- [17] LUBIN J.H., BLOT W.J., BERRINO F., et al., *Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked.*, Int J Cancer. 1984 May 15;33(5):569-76.
- [18] LEADERER B.P., *Estimation in tobacco smoke exposure* In Office of health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., *Respiratory health effect of passive smoking: Lung cancer and other*; 1992; chapter 3
- [19] HOFFMANN, D., RIVENSON, A., MURPHY, et al., *Cigarette smoking and adenocarcinoma of the lung: The relevance of nicotine-derived Nnitrosamines.*, J. Smoking Rel. Disorders 1993;4:165–190.
- [20] KOZLOWSKI L.T., O'CONNOR R.J., SWEENEY C.T., *Cigarette design*. In: *Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine*. National Cancer Institute Smoking and Tobacco Control Monograph 13. NIH Publication No. 02-5074. Bethesda (MD) :U.S. Department of Health and Human Services, NIH, National Cancer Institute; 2001. p. 13-37
- [21] MARTONEN T., MUSANTE C. J. *Importance of cloud motion on cigarette smoke deposition in lung airways*. Inhal Toxicol 2000;12:261–80.
- [22] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY: *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders*. Washington: Epa, 1992.
- [23] CAPORASO N., HAYES R.B., DOSEMEA M., et al., *Lung cancer risk, occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype*. Cancer Res. 1989; 49: 3675-3679
- [24] ROOTS I., DRAKOLIS N., PLOCK M., et al., *Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype and A,B,O blood groups as genetic host factors of lung cancer risk.*, Klin. Wochenschr. 1998; 66: 87-97
- [25] KUBÍK A., REISSIGOVÁ J., *Nepříznivý vývoj úmrtnosti na plicní rakovinu v České republice*. Čas. lék. čes. 1990; 129, 1217–1223.
- [26] BALDINI E. H., STRAUSS G. M., *Women and lung cancer: waiting to exhale*, Chest 1997; 112: 229S-234S
- [27] BROWNSON R.C, ALAVANJA M.C.R., CAPORASO N., et al. *Epidemiology and prevention of lung cancer in non-smokers*, Epidemiol. Rev. 1998;20:218-36
- [28] WAKELEE H.A., CHANG E.T., GOMEZ S.L., *Lung cancer incidence in never smokers*, J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):472-8
- [29] ZATLOUKAL P., KUBÍK A., PAUK N., *Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history.*, Lung Cancer. 2003 Sep;41(3):283-93
- [30] IARC, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs 2004, Vol. 83
- [31] RISH H.A., HOWE G.R., JAIN M., et al., *Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type.*, Am J Epidemiol, 1993;138:281-293
- [32] ZHANG E.A., WYNDER E.L., *Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence.*, J Natl Cancer Inst., 1996;88:183-192

- [33] TANOUE L.T., *Cigarette smoking and women's respiratory health*, Clin Chest Med. 2000;21:47-65,viii
- [34] HALPERN M.T., GILLESPIE B.W., WARNER K.E., Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. J Natl Cancer Inst. 1993;85:457-464
- [35] BAIN C., FESKANICH D., SPEIZER F.E., et al., *Lung Cancer Rates in Men and Women With Comparable Histories of Smoking*, J Natl Cancer Inst.,2004; Vol. 96, No. 11, 826-834, June 2
- [36] ADAMI H.O., PERSSON I., HOOVER R., et al., *Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy*. Int J Cancer 1989; 44:833-839
- [37] TAIOLI E., WYNDER E.L., Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women, J Natl Cancer Inst, 1994;86:869-870
- [38] HIDEKI K., AKIRA I., KIYOTADA W., Estrogen Receptor  $\alpha$  and  $\beta$  are prognostic factors in non-small cell lung cancer, Clinical Cancer Research 2005;Vol. 11, 5084-5089, July 15
- [39] COSTANZA M.C.,SALAMUN J.,LOPEZ A.D., *Gender differentials in the evolution of cigarette smoking habits in a general European adult population from 1993–2003*, BMC Public Health 2006, 6:130
- [40] DARBY S., HILL D., AUVINEN A., et al., *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies*, BMJ 2005;330(7485):223
- [41] JANOUT V., ŠIROKÝ P., NOVÁK J.,et al., *Lung cancer incidence in the Czech Republic: a time-trend study*., Onkologie. 2004 Aug;27(4):376-9

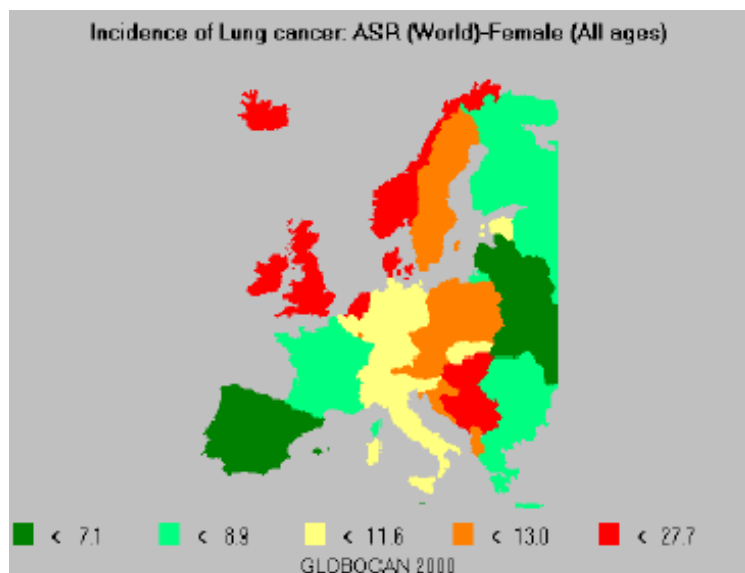
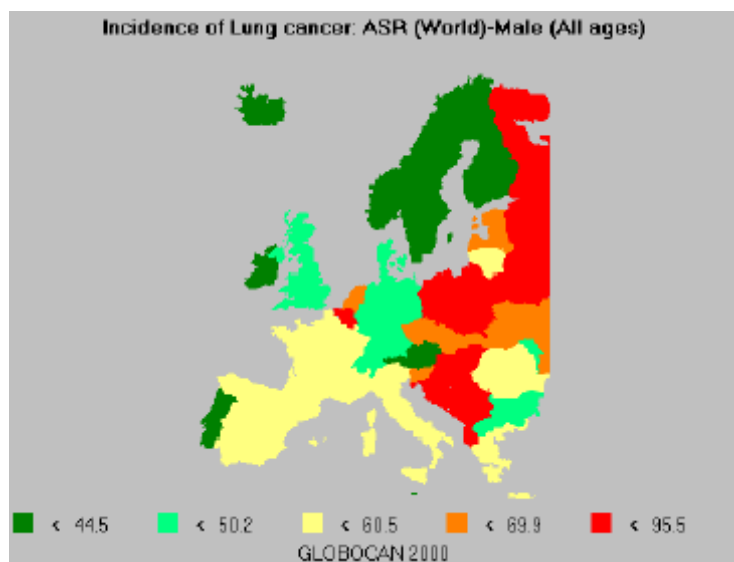
## **Seznam příloh**

- 1) Mapa incidence rakoviny plic v Evropě
- 2) Přehled podílu kuřácké populace v Evropě
- 3) Procenta kuřáků v ČR podle krajů
- 4) Socioekonomický status kuřáků v ČR
- 5) Graf vývoje incidence adenokarcinomů v různých státech
- 6) Graf vývoje incidence dlaždicobuněčných karcinomů v různých státech



## Přílohy

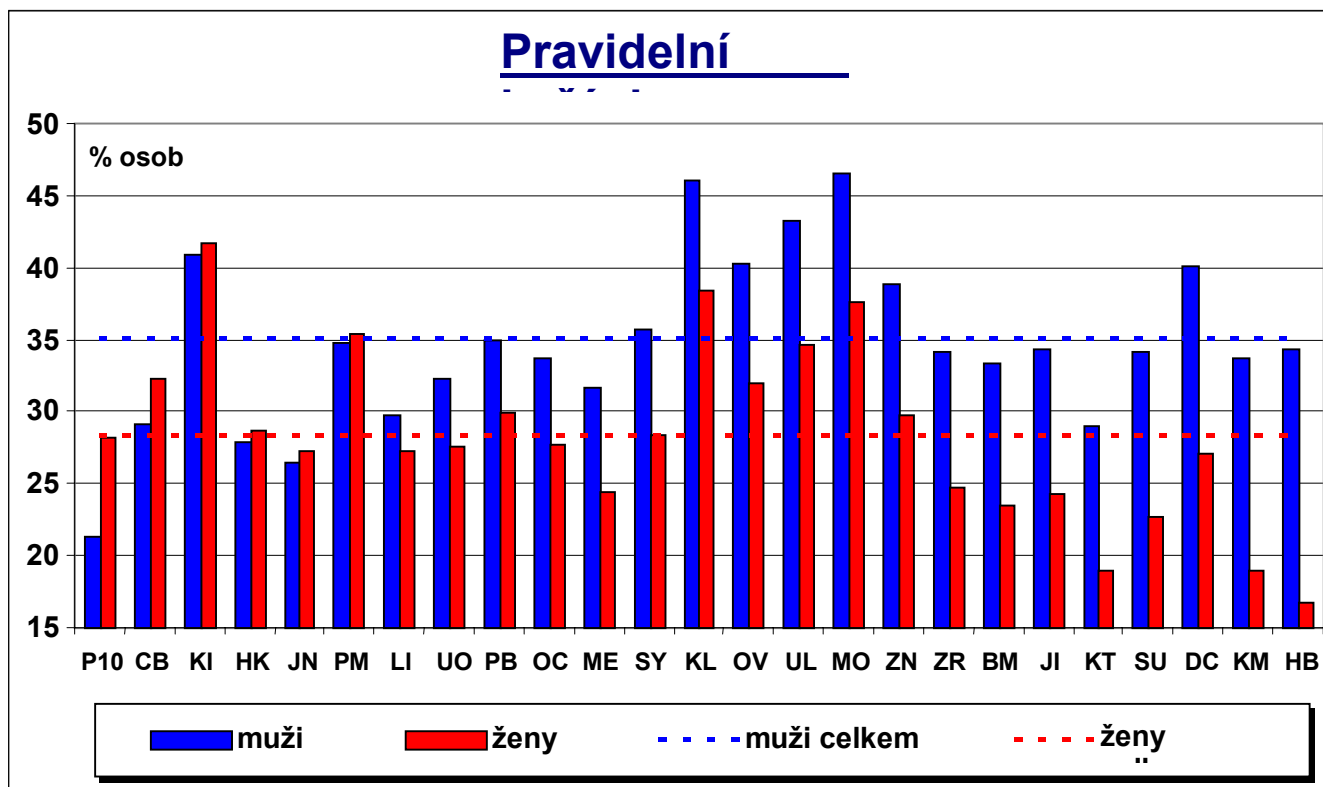
příloha č.1: Mapa incidence rakoviny plic v Evropě [3]



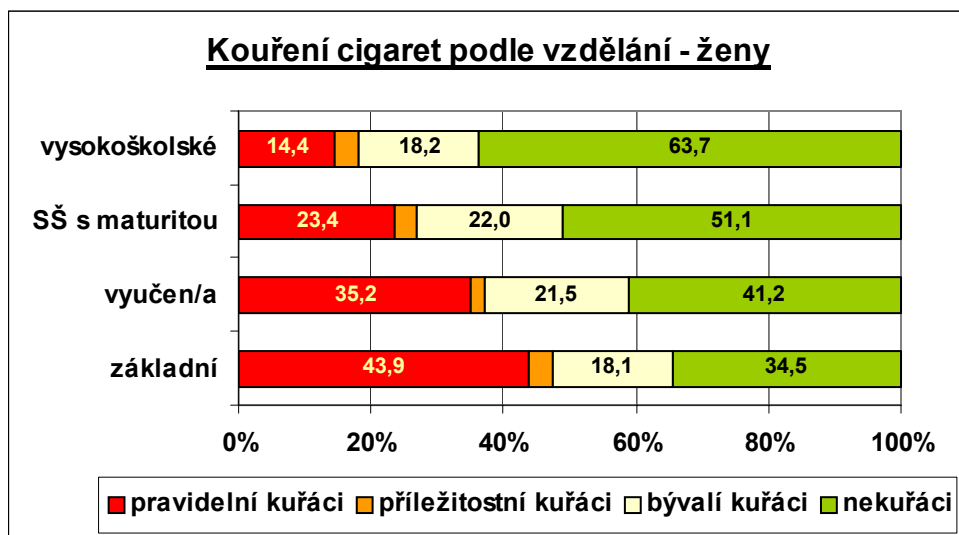
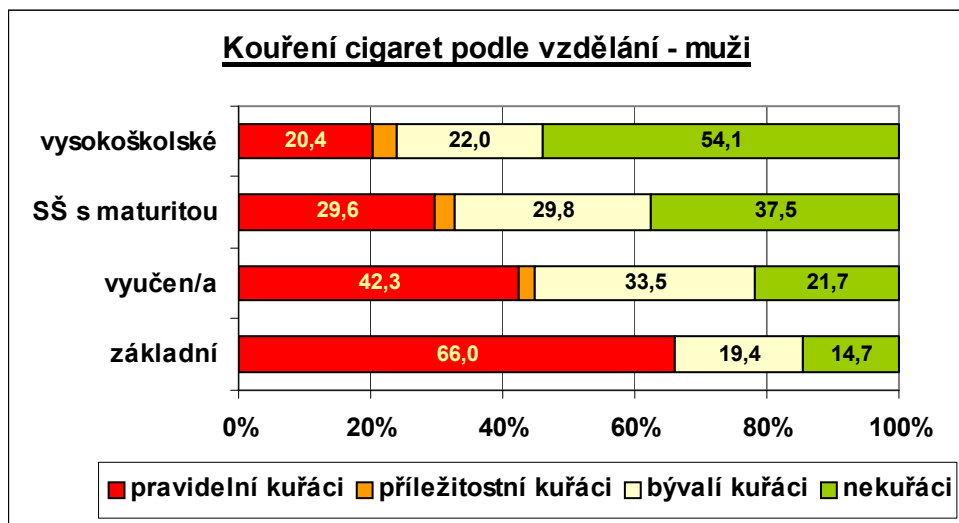
## Příloha č.2: Přehled podílu kuřácké populace v Evropě[39]

Přehledová charakteristika					
stát (lokality)	rok(y)	Muži		Ženy	
		směr trendu	prevalence kouření	Směr trendu	prevalence kouření
Rakousko	1986		35%		18%
	1995	↑	39%	↑	24%
Belgie (Charleroi)	1985/87	mírně ↓	51%	↑	24%
	1990/93		48%		29%
Finsko (Kuopio)	1982	↓	34%	↑	10%
	1992		30%		13%
Finsko (Severní Karelíe)	1982	↓	30%	↑	9%
	1992		27%		12%
Francie	1974	↓	59%	↑	28%
	1992		48%		33%
Německo (MONICA-Augsburg)	1985	↓	36%	↑	19%
	1995		31%		22%
Německo (býv. NDR)	1990/92	↔	beze změny	↑	21%
	1998				29%
Německo	1985	↓	nejsou údaje	↑	nejsou údaje
	2002		nejsou údaje		nejsou údaje
Itálie	1980	↓	60%	↑	18%
	1990/91		41%		20%
	1994		37%		20%
Litva (MONICA-Kaunas)	1983/85	↔	38.3%	↑	4.1%
	2001/02		41%		11%
Polsko (MONICA-Tarnobrzeg)	1983/84	↓	58%	↑	11%
	1992/93		54%		21%
Rusko (Novosibirsk)	1985/86	mírně ↓	61%	↑	4%
	1995		60%		6%
Španělsko (MONICA Catalonia)	1986/88	↓	52%	↑	15%
	1994/96		47%		24%
Španělsko (Katalánsko)	1982	↓	58%	↑	20%
	1998		44%		31%
Švýcarsko	1992/93	↑	37%	↑	24%
	1997		39%		28%
Jugoslávie (Novi Sad)	1984	↑	48%	↑	26%
	1994/95		49%		30%
Francie (MONICA-Toulouse)	1985	↓	37%	↔	19%
	1994/97		24%		21%
Česká republika (MONICA)	1985	↓	49%	↔/mírně ↓	28%
	1997/98		37%		26%
Belgie	1963	↓	~70	mírně ↓	~25
	1993		~30		~20
Dánsko (Copenhagen)	1964/74	↓	72%	↓	52%
	1990/94		54%		46%
Island (MONICA)	1983	↓	27%	↓	40%
	1993/94		23%		31%
Irsko	1983	↓	~70	↓	~40
	1992		~30		~30
Nový Zéland (Auckland)	1982	↓	29%	↓	25%
	1993/94		17%		14%
Švédsko (Göteborg)	1985/86	↓	32%	↓	34%
	1994/96		26%		29%

Příloha č.3: procenta kuřáků v ČR podle krajů [9]

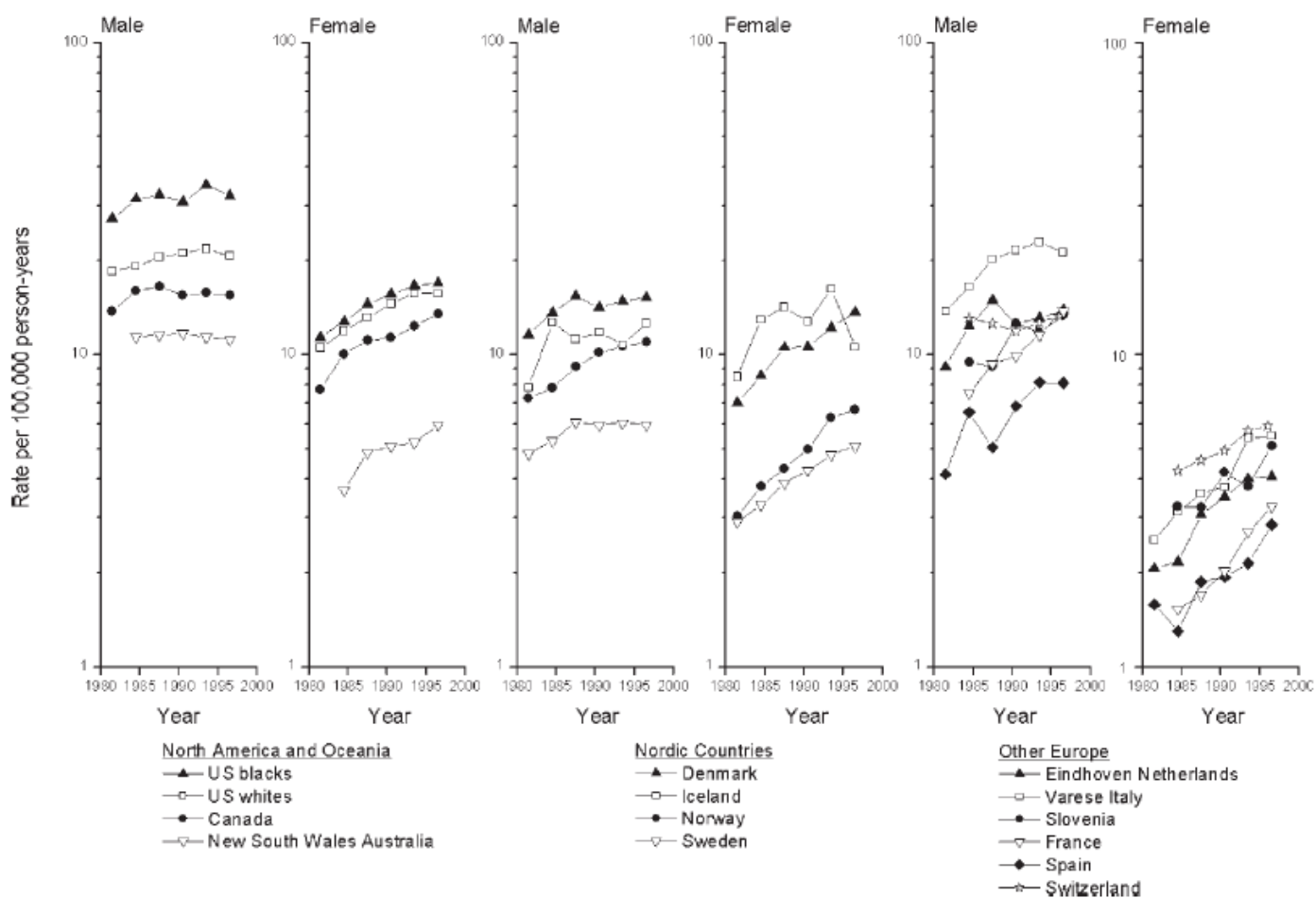


příloha č.4: Kuřáci v ČR podle vzdělání [9]



příloha č.5: Graf vývoje incidence adenokarc. v různých státech [11]

(c) Adenocarcinoma of the lung



Příloha č.6: Graf vývoje incidence dlaždic. karc. v různých státech [11]

(a) Squamous cell carcinoma of the lung

