



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, FN Bulovka

Anna Čermáková

Rizikové faktory karcinomu plic.
Plicní karcinom u žen.

The Risk Factors of Lung Cancer.
Lung Cancer in Women.

Diplomová práce

Praha, leden 2009

Autor práce: Anna Čermáková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Jan Kára**

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

Datum a rok obhajoby: leden, 2009

Prohlášení

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

V Praze dne

Anna Čermáková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce MUDr. Janu Károvi za vedení při psaní práce.

Obsah

ÚVOD.....	6
1 JEDNOTLIVÉ TYPY PLICNÍCH NÁDORŮ	7
1.1 Benigní typy nádorů	7
1.2 Maligní typy nádorů	8
1.3 Plicní metastázy	13
2 EPIDEMIOLOGIE PLICNÍCH NÁDORŮ.....	14
2.1 Časové trendy plicní rakovin.....	14
2.2 Plicní rakovina dnes	16
3 RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINOMU PLIC.....	17
3.1 Kouření	17
3.2 Ostatní rizikové faktory plicní rakoviny.....	19
3.3 Rozdíly mezi pohlavími	22
3.4 Estrogenová hypotéza	23
4 PREVENCE KARCINOMU PLIC	24
5 DOTAZNÍKY.....	26
5.1 Dotazníky ve FN Bulovka, KPHCH	26
5.2. Výsledky dotazníků	26
ZÁVĚR.....	29
SOUHRN.....	30
SUMMARY	31
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	32
SEZNAM PŘÍLOH.....	34
PŘÍLOHY.....	35

Úvod

Téma své diplomové práce zabývající se karcinomem plic u žen jsem si vybrala nejen proto, že Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí i mortalitou na karcinom plic, ale také pro osobní zájem o tuto problematiku.

Rakovina plic je u nás zdaleka nejčastějším zhoubným nádorem u mužů. U žen je incidence tohoto nádoru asi čtyřikrát nižší než u mužů, ale znepokojující je skutečnost, že u žen křivka incidence trvale stoupá.

Ačkoliv byla prokázána přímá souvislost řady rizikových faktorů, zejména kouření, nastává další otázka o vlivu jiných látek, a to hlavně u žen, kde se liší zastoupení histologických typů jednotlivých plicních nádorů. Proto se objevují hypotézy, zda u žen nemají podíl na vzniku karcinomu plic, a to především adenokarcinomu, vlivy hormonální.

To byl podnět pro napsání této práce, ve které jsem se pokusila hledat souvislost mezi vznikem adenokarcinomu u žen a hormonální antikoncepcí, hormonální substituční terapií a délkou období mezi menarché a menopauzou.

1 Jednotlivé typy plicních nádorů

Nádory plic mohou vyrůstat z jakékoliv plicní struktury, nejčastěji však z průdušek. Podle biologické povahy je dělíme na nádory benigní a maligní. Hranice není zcela ostrá, neboť některé histologicky benigní nádory mohou být potenciálně maligní a jejich léčbu nelze tedy podceňovat.

1.1 Benigní typy nádorů

Benigní nádory plic představují 5-8% všech primárních plicních nádorů. Mohou být klinicky němé a pokud jsou lokalizovány centrálně, nemusejí být zjistitelné ani na skiagramech hrudníku. Jsou-li lokalizovány na periferii, jsou zjistitelné na skiagramu jako dobře ohraničený solitární okrouhlý stín.

K benigním nádorům řadíme nádory:

- epiteliálního původu (adenom, papilom)
- nádory mezenchymového původu (lipom, fibrom, leiomyom, chondrom, osteom, hemangiom a myoblastom)
- nádory z embryonálně založených struktur (hamartom, chondrohamartom, teratom).

Nejčastější z benigních nádorů jsou bronchiální adenomy. Vycházejí zpravidla ze sliznice bronchů většího kalibru a jsou tedy uloženy centrálně. Rostou pomalu, ale postupně působí obstrukci postiženého bronchu, která je pak odpovědná za klinické příznaky (kašel, hemoptýza, bronchopneumonie za obstrukcí, atelektasa). Pro riziko možné malignizace je indikováno jejich chirurgické odstranění.

Hamartomy jsou nádory obsahující peribronchiální plicní tkáň (hladké svalstvo, kolagen) v nekoordinovaném uspořádání. Jsou obvykle periferní, klinicky němé a benigní. Asi ve 20% případů jsou v nádoru přítomné kalcifikace.

1.2 Maligní typy nádorů

Převážnou většinu nádorů plic tvoří nádory maligní, a to především bronchogenní karcinom.

Jsou klasifikovány podle systému WHO z roku 1999.

Maligní varianty epitelových nádorů plic:

1. malobuněčný karcinom

- ovískový
- intermediární
- ovískový smíšený

2. dlaždicobuněčný karcinom

- papilární
- jasnobuněčný
- bazaloidní

3. adenokarcinom

- acinární
- papilární
- bronchioloalveolární

4. velkobuněčný karcinom

- jasnobuněčný
- bazaloidní

5. adenoskvamozní karcinom

6. karcinoid

7. nediferencovaný karcinom

8. sarkomatoidní karcinom

9. karcinom typu slinných žláz

Jednotlivé buněčné typy se liší přirozeným průběhem a odpovědí na léčbu, takže prvním krokem ke správné léčbě je správná histologická diagnóza. Z hlediska způsobu terapie a prognózy je důležité rozlišení na dva hlavní typy maligních nádorů: malobuněčný karcinom (1) a nemalobuněčný karcinom (2-5, 7-9).

Malobuněčné nádory (SCLC) jsou složeny z uniformních malých kulatých, oválných nebo vřetenitých buněk, větších než lymfocyty, s oválnými jádry a malým lemlem cytoplazmy. Počet mitóz je vysoký. Je pro ně charakteristický rychlý a zvláště agresivní růst, mají nejkratší zdvojovací čas, vysokou růstovou frakci a tendenci k časnému regionálnímu i vzdálenému metastazování lymfogenní i hematogenní cestou a tyto metastázy bývají obvykle přítomny už v době diagnózy. Je nejmalignějším typem plicní rakoviny. Záchyt časných stádií je spíše výjimečný. Vzdálené metastázy jsou nejčastěji v CNS, v kostech, v plicích, v játrech, v nadledvinách, ledvinách a v kůži. Mozkové metastázy jsou často jediným místem rozsevu. Mívají různé metabolické a endokrinní 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 (chemoterapie s radioterapií) a to zejména u limited disease (nádor ohraničený na polovinu hrudníku) a na mozkové metastázy. Chirurgická léčba má menší uplatnění a je doporučována

pouze ve stádiích T1 a T2 bez postižení lymfatických uzlin (N0, M0). Záchranná operace je indikována u nemocných s limited disease nereagujícím na chemoterapii nebo po kompletní remisi a izolovaným relapsem v místě původního tumoru. Medián přežívání u ohraničeného stádia u léčených nemocných je 15-20 týdnů, u neohraničeného 8-12 týdnů (extensive disease, kdy rozsah nádoru přesahuje hemitorax). Pětileté přežití je 3-5%.

Malobuněčný karcinom rychle progreduje a proto je nezbytné provést všechna vyšetření nutná ke stanovení léčebného postupu během krátké doby, během jednoho, maximálně dvou týdnů.

Nemalobuněčné nádory (non-SCLC) mají ve srovnání s malobuněčnými karcinomy společný pomalejší a méně agresivní růst. Mají nižší metastatický potenciál. Metastazují později o zpočátku převažuje lokální šíření. Díky tomu se liší léčebný přístup. Základní léčebnou modalitou je chirurgická operace, kterou doplňuje radioterapie. Limitující je rozsah onemocnění, neboť tyto metody nemohou postihnout vzdálený rozsev metastáz.

Histologicky se nemalobuněčné nádory rozlišují na tři hlavní subtypy:

- Adenokarcinomy (AC) tvoří 25-40% karcinomů plic. V ČR jsou adenokarcinomy nejčastějším typem bronchogenního karcinomu u žen a druhým nejčastějším typem u mužů. Zatímco u SCLC a dlaždicobuněčného karcinomu je vztah ke kouření velmi silný, u adenokarcinomu zdaleka tak silný není a protože se incidence liší u žen a mužů, začínají se zkoumat jiné vlivy, zejména hormonální vlivy. Adenokarcinomy vznikají

ze žlázového epitelu. Většinou se nacházejí na periférii plic a vyrůstají z bronchiolů, ačkoliv na rentgenovém snímku často není vztah k bronchiolu zobrazitelný. Mají převážně charakter okrouhlých ložisek. Mají vyšší tendenci jak k regionální, tak k systémové diseminaci. Metastazují lymfatickou i krevní cestou, a to převážně do mozku, jater a nadledvin.

Variantou adenokarcinomu je bronchioloalveolární karcinom, který vzniká převážně v oblasti terminálních bronchů nebo alveolů, tedy z nejperifernější výstelky, jako solitární nebo multicentrický difúzní tumor a na RTG snímku může imitovat pneumonii. Jeho výskyt byl častěji popsán v patologicky změněné plicní tkáni (plicní fibróza, fibrotizující alveolitida, recidivující pneumonie). Naproti tomu nebyla prokázána jeho souvislost s kouřením. Oproti běžným adenokarcinomům roste pomaleji a nemá invazivní růst.

- Dlaždicobuněčné (epidermoidní, spinocelulární) karcinomy (SqCC) tvoří 25-40% karcinomů plic. Je to nejčastější histologický typ u mužů a druhý nejčastější typ u žen. Obvykle vznikají v centrální lokalizaci, 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 mediastinálních uzlinách. Vznikají působením kancerogenů tabákového kouře a jiných kancerogenních podnětů na bronchiální sliznici. Makroskopicky mají tyto tumory bělošedavou barvu. Často se nacházejí ulcerace, nekrotické a hemoragické masy. U těchto nádorů dochází k větším hemoptýzám častěji než u jiných typů. 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 asi 10-15% karcinomů plic. Jsou nejméně častou variantou. Bývají blízko povrchu plic a rostou velice rychle. Mají stejnou tendenci k metastazování jako adenokarcinom. Diagnóza LCLC je diagnóza per exclusionem, kdy jsou vyloučeny ostatní formy plicních nádorů. Často jsou proto později po získání dalších informací překvalifikovány do jiné kategorie – obvykle adenokarcinom nebo dlaždicobuněčný karcinom. Je tvořen populací nediferencovaných velkých nádorových buněk s velkými jádry, mnoha jadérky a bohatou cytoplazmou a dobrým ohraničením proti ostatním buňkám.

Druhým nejčastějším plicním nádorem po bronchogenním karcinomu je karcinoid. V plicích je považován vždy za maligní (oproti lokalizaci v GIT, kde se bere na hranici mezi maligním a benigním). Vzniká v bronchiální sliznici z tzv. Kulchitského buněk. Charakteristickou vlastností těchto buněk neuroendokrinního původu je produkce biologicky aktivních neuroaminů a neuropeptidů (chromograninA, kallikrein, histamin, bradykinin aj.). Hlavní je však serotonin, který je odpovědný za charakteristický klinický obraz označovaný jako karcinoidový syndrom (zarudnutí kůže, nauzea, vomitus, hypotenze).

1.3 Plicní metastázy

Metastázy do plic jsou velmi časté (u 25-50% nemocných s extrathorakálními nádory) neboť v plicních kapilárách se zachytí cirkulující mikroemboly nádorových buněk. To naznačuje, že většinou vznikají hematogenní cestou, když ani šíření lymfatickými cestami (retrográdně z mediastinálních uzlin) není výjimkou. Některé nádory také mohou do plic přímo prorůstat z okolí (př. nádory thymu, prsu, jícnu, lymfomy).

Do plic nejčastěji metastazují hematogenně karcinom prsu, ledvin, trávicího ústrojí, dále osteosarkom, karcinom štítné žlázy, varlat, prostaty a gynekologické nádory.

2 Epidemiologie plicních nádorů

2.1 Časové trendy plicní rakoviny

Před 150 lety byla rakovina plic nesmírně vzácným onemocněním. V roce 1878 tvořily maligní tumory plic pouhé 1% všech případů rakovin nalezených při pitvách na Institutu patologie v Drážďanech. Ještě na začátku dvacátého století byla plicní rakovina vzácně se vyskytující nemocí. V roce 1918 byl podíl zastoupení 10%. Od konce dvacátých let se její výskyt u mužů některých zemí západní a severní Evropy a severní Ameriky zvyšoval, v roce 1927 na více než 14%. [1]

Maligní plicní tumory tedy začaly narůstat na začátku 20. století a toto tempo se zrychlilo po první světové válce. Po druhé světové válce se prudce zvýšila incidence rakoviny plic u mužů a až na konci osmdesátých let se vývoj zastavil. U mužů všude na světě je dnes karcinom plic stále zdaleka nejčastějším nádorem.

Vzestup plicní rakoviny u žen začal v těchto zemích asi o třicet let později, tedy až v šedesátých letech a incidence se zvyšuje dosud.

V polovině osmdesátých let předstihl výskyt plicní rakoviny klesající incidenci rakoviny žaludku a plicní rakovina se stala v celosvětovém měřítku nejčastěji zjišťovaným zhoubným nádorem.

V České republice probíhal u mužů rychlý vzestup úmrtnosti na plicní rakovinu od 40. do 70.let, od té doby do roku 1986 setrvala úmrtnost bez významných odchylek na dosažené úrovni, a v dalším období do roku 1995 nastal mírný pokles.

Úmrtnost na plicní rakovinu u žen byla v ČR v 60. a 70. letech více než desetkrát nižší, v 90. letech už jen asi šestkrát nižší než u mužů a má tendenci se pořád zvyšovat.

Pro srovnání mohou sloužit následující údaje: V roce 1950 zemřelo v následku plicní rakoviny na našem území 1083 mužů a 252 žen. O deset let později to bylo již 3152 mužů a 386 žen. V roce 1986, zemřelo 5124 mužů a 767 žen. Od tohoto roku lze pozorovat mírný pokles počtu případů v mužské části populace. V roce 1995 zemřelo na rakovinu plic 4704 mužů. U žen však vzrůstající tendence zůstala zachována a ve stejný rok podlehl nádoru plic 1091 žen. Zatímco mezi roky 1983-1992 se úmrtnost mužů výrazně nezměnila, u žen došlo k nárustu téměř o 36%. Rakovina plic se u žen postupným vývojem dostala na druhé místo v četnosti úmrtí v následku nádorových onemocnění, vyšší počet případů vykazuje pouze rakovina prsu. Celosvětově bylo v roce 1990 zaznamenáno 771 800 případů rakoviny plic u mužů a 265 100 v ženské části populace. Od roku 1980 do roku 2000 se počet nově zjištěných případů rakoviny plic u žen více než zdvojnásobil.

V celosvětovém měřítku je u žen sice stále častější rakovina prsu, ale dá se očekávat, že postupně bude předstížena právě rakovinou plic.

2.2 Plicní rakovina dnes

V České republice je bronchogenní karcinom nejčastějším zhoubným nádorem u mužů. Každý rok jich onemocní přes 5000.

Výskyt u žen stoupá. Vývoj v ČR kopíruje dřívější trendy ve vyspělých zemích- pokles incidence u mužů a vzrůst u žen.

Celosvětově je nejčastěji se vyskytujícím nádorem a je nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor (17,8%).

3 Rizikové faktory karcinomu plic

3.1 Kouření

Hlavní příčinou rakoviny plic je kouření. Existuje jednoznačně prokázaný příčinný vztah ke kouření. 85-90% nemocných s bronchogenním jsou kuřáci nebo bývalí kuřáci. V druhé polovině 20. století byla početnými retrospektivními a prospektivními studii prokázána kauzální souvislost mezi kouřením cigaret a plicní rakovinou. U kuřáků doutníků a dýmky je riziko nižší. U žádného z nejčastěji se vyskytujících nádorů nebyl vztah mezi vyvolávajícím faktorem a vznikem onemocnění tak jasně prokázán, jako je tomu u kouření a rakoviny plic. Kouření je nejčastější příčinou všude na světě, i když absolutní čísla se regionálně značně liší.

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.

Riziko onemocnění plicní rakovinou tedy nejvíce ovlivňují:

- a) druh kuřiva, riziko je vyšší pro kuřáky cigaret než pro kuřáky doutníků a dýmky,
- b) denní počet cigaret,
- c) doba kouření, věk při začátku kouření (k enormnímu nárůstu rizika onemocnět plicní rakovinou dochází u kuřáků, u kterých: věk + počet „packyear“ > 70. Packyear je celková nálož vykouřených cigaret, vypočítá se počtem

denně vykouřených balíčků cigaret vynásobeným počtem let kouření. Příklad: Pokud někdo kouří 2 balíčky denně po dobu 20 let, je packyear 40). Podle převládajících názorů je riziko onemocnět plicní rakovinou nejvíce ovlivněno celkovou dobou kouření, proto má obzvláště nepříznivé následky časný začátek kouření v mladém věku,

- d) obsah karcinogenních látek a nikotinu, cigaretový filtr
- e) zanechání kouření, po zanechání kouření se v průběhu abstinence riziko onemocnět plicní rakovinou postupně snižuje v porovnání s osobami, které v kouření pokračují. Zdánlivě paradoxním jevem je, že v prvních letech po zanechání kouření může být riziko onemocnět plicní rakovinou ve skupině bývalých kuřáků dokonce vyšší než u osob, které kouřit nepřestaly. Je to pravděpodobně vysvětlitelné tím, že někteří kuřáci přestávají kouřit pro obtíže, které jim působí začínající onemocnění plicní rakovinou. Skutečný kladný efekt zanechání kouření se stává patrným obvykle nejpozději po pěti letech a s dalším trváním abstinence dochází k dalšímu snižování rizika, které však ani ve studiích s dlouhou pozorovací dobou nepokleslo na úroveň rizika u osob, které nikdy nekouřily. Ani po dvaceti letech od ukončení kouření sice není toto riziko jako celoživotního nekuřáka, ale pokles je značný.

Souvislost mezi kouřením a bronchogenním karcinomem je tedy zjevná. Doba latence je asi 20-30 let. Dříve bylo kouření doménou mužů a ženy kouřily zcela ojediněle. Tato situace se však po druhé světové válce začala měnit v souvislosti s emancipací žen. Pozorujeme tedy vytrvalý nárůst počtu žen-kuřáček.

3.2 Ostatní rizikové faktory plicní rakoviny

Plicní rakovina je onemocnění s komplexní multifaktoriální etiologií, i když spojení rakoviny plic s ostatními jevy je mnohem slabší. Ačkoliv kouření cigaret se přičítá rozhodující úloha, nelze význam ostatních faktorů pomíjet, protože vedle samostatného působení se projevují v mnoha případech potenciací účinku kouření. Význam faktorů jiných než kouření je pravděpodobně větší u žen a snad i u mladých osob, protože v těchto populačních skupinách je více nekuřáků, popř. osob kouřících teprve krátkou dobu.

Mezi nejdůležitější faktory, uváděné v souvislosti s rizikem vzniku plicní rakoviny, patří:

- a) Pasivní kouření, (vdechování tabákového kouře v prostředí) tedy dlouhodobější pobyt v zakouřeném prostředí, je rizikovým faktorem.
- b) Profesionální expozice kancerogenním vlivům. Pracovníci různých profesí se dostávají při výkonu pracovní činnosti do styku se škodlivinami, jejichž působení na organismus zvyšuje riziko vzniku plicní rakoviny. Jde například o horníky v uranových dolech, práce s azbestem, s radioaktivní látkami a ionizujícím zářením, arzenem, niklem, chromem, polycyklickými aromatickými uhlovodíky, vinylchloridem, bischlormetyléterem aj. Pracovníci jsou průběžně sledováni a je kontrolován jejich zdravotní stav.
- c) Znečištění životního prostředí. Ovlivnění výskytu plicní rakoviny se však podařilo prokázat jen v případě extrémně vysokého lokálního znečištění ovzduší. Uznává se obtížně definovaný „městský faktor“, který je pravděpodobně

komplexní povahy a zahrnuje při srovnání s venkovskými oblastmi též odlišnosti kuřáckých návyků, profesionální expozice, složení potravy, znečištění ovzduší aj. Zvýšená úroveň znečištění životního prostředí průmyslovými exhalacemi, výfukovými plyny, zplodinami spalování fosilních paliv, těžkými kovy a dalšími vedlejšími produkty průmyslové činnosti zvyšuje riziko plicní rakoviny. Přesné stanovení tohoto rizika je však obtížné pro velké množství různých znečišťujících látek, jejich možnou interakci a metodologické problémy při identifikaci jejich jednotlivých podílů na vzniku onemocnění.

- d) Emise radioaktivních látek z přirozených zdrojů, včetně některých stavebních materiálů. Radon se vyskytuje v přírodě v závislosti na geologickém složení podloží. Jeho rozpadem vzniknou emitující α -částice, které po vdechnutí vystavují epitel dýchacích cest ionizujícímu záření. Do obytných domů se dostává emanací z geologického podloží nebo i z nevhodně použitých stavebních materiálů. Koncentrace, jíž je vystaven člověk v bytových prostorách nebo v pracovním prostředí, je pak závislá i na konstrukci budov a úrovni odvětrávání. Úroveň výskytu radonu patří ČR k nejvíce postiženým zemím. V zemích EU způsobuje 9% případů rakoviny plic.
- e) Věk. Vyskytuje se hlavně ve středním a vyšším věku, průměrný věk v době diagnózy je 65 let. U mladých lidí do třiceti let věku se vyskytuje raritně, po čtyřicátém roce věku začíná křivka incidence rychle stoupat.
- f) Nevhodné složení potravy obsahující nedostatečné množství „protektivních“ látek (hlavně v zelenině, ovoci), a naopak nadměrné množství živočišných tuků.

- g) Zánětlivá a fibrotická plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc.
- h) Familiární a genetické aspekty patogenezy plicní rakoviny. Rodinná anamnéza rakoviny plic a genetické faktory. U příbuzných prvého stupně pacientů s plicní rakovinou bylo prokázáno více než dvojnásobné riziko vzniku plicní rakoviny. I když se obecně uznává značný vliv zevních faktorů prostředí, je zřejmé, že vnímavost nebo odolnost vůči kancerogenním podnětům a průběh transformace od normální k nádorové buňce má genetickou bázi. U vnímavých osob byl prokázán jiný průběh metabolismu kancerogenních a některých jiných látek.
- i) Hormonální faktory. Je podezření, že jak exogenní estrogény (př. hormonální substituční terapie a orální antikoncepce) tak i endogenní hormonální hladina (př. věk při menopauze) mohou přispět k rozvoji plicní rakoviny. Časný nástup menopauzy je spojován se sníženým rizikem adenokarcinomu plic, zatímco užívání substituční estrogenové terapie je spojováno podle různých autorů se snížením i zvýšením rizika rakoviny plic.

Kumulace rizik je velmi významná. U osob s více než jedním rizikovým faktorem je výsledné riziko větší, než by odpovídalo pouhému součtu jednotlivých rizik. Například kouření cigaret a expozice azbestu zvyšuje relativní riziko vzniku rakoviny plic na 28,8.

3.3 Rozdíly mezi pohlavími

V současnosti není jasné, jsou-li ženy biologicky náchylnější na rozvoj bronchogenního karcinomu, nebo ne. Někteří autoři tvrdí, že rakovina plic u žen je jiné onemocnění než rakovina plic u mužů. U žen je rakoviny plic mnohem méně než u mužů. Je to ovšem zřejmě způsobené menším počtem žen kuřáček než mužů kuřáků v minulých 20 až 30 letech.

U žen je a vždy byl nejčastějším typem nádoru adenokarcinom. Dále se zdá, že ženy mají vyšší riziko rozvoje malobuněčného karcinomu než dlaždicobuněčného karcinomu, zatímco u mužů jsou jejich rizika podobná [2]. Adenokarcinomy mají u žen slabší vztah ke kouření než ostatní histologické typy. Ženy jsou náchylnější na rakovinu plic, která není způsobená kouřením. V některých především asijských zemích s tradičním uspořádáním role mužů a žen je toto vysvětluje 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.

3.4 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. [3] ve své práci zjistili zvýšený výskyt rakoviny plic u žen užívající EST (RR=1,26). Negativním působením 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 [4].

Plicní nádory exprimují ER- α a ER- β , ale zda má tento fakt vliv na prognózu či léčbu není zatím jasné.

4 Prevence karcinomu plic

Možnosti prevence jsou vcelku zřejmé. Vzhledem k tomu, že hlavní příčina plicní rakoviny je známá, je zde i jasná cesta, jak riziko vzniku onemocnění minimalizovat.

V prevenci plicní rakoviny se samozřejmě nejvýznamněji uplatňuje eliminace, nebo alespoň omezení kouření. Je to důsledný boj proti kouření, cílený především do mladších věkových kategorií k zamezení vzniku kuřáckého návyku. U kuřáka zanechání kouření postupně snižuje riziko onemocnění, ale teprve až po 15 letech se přiblíží hodnotě rizika nekuřáka.

Podle výzkumu SZÚ z roku 2007 lze v České republice označit 26,6% občanů za pravidelné kuřáky, kouřící více než jednu cigaretu denně. Další 3,4% tvoří nepravidelní (příležitostní) kuřáci, kteří kouří méně než jednu cigaretu denně. To znamená, že 30,0% občanů v ČR ve věku 15-64 let v roce 2006 kouřilo a lze je označit jako kuřáky. Porovnání prevalence kouření v ČR v posledních deseti letech ukazuje, že nedochází k výraznějším změnám, podíl kuřáků se pohybuje okolo 30%.

Mezi metody odvykání kouření patří náhradní nikotinová terapie (žvýkačky s nikotinem, náplasti s nikotinem, nicorette inhaler, nicotine nasal spray), psychofarmaka (bupropion, nortriptylin), Champix (vareniclin), linka pro odvykání kouření 844 600 500 (kde zodpovídají dotazy odborní konzultanti každý pracovní den od 12 do 20 hodin), Centra léčby závislosti na tabáku (specializují se více na léčbu pacientů se silně rozvinutou fyzickou závislostí a většina Poraden pro odvykání kouření je zaměřena spíše na konzultační činnost. V současné době jich v ČR pracuje asi 50).

Světová zdravotnická organizace každoročně od roku 1988 vyhláší 31.květen jako Světový den bez tabáku, jako apel na veřejnost k upozornění na nebezpečí plynoucí z tabákových výrobků se zdůrazněním na právo každého na ochranu vlastního zdraví (tématy jsou škodlivost kouření, pasivní kouření, rizikové skupiny- děti a mladiství, nekuřácké prostory, zákaz reklamy, ekonomický aspekt apod.)

Není-li v silách kuřáka s tímto zlovykem zcela skoncovat, měl by se alespoň pokusit o snížení denního počtu vykouřených cigaret, změnu značky na cigarety s nižším obsahem dehtu, případně o záměnu cigaret za dýmku nebo doutníky.

Nekuřáci by se měli vyvarovat zejména vlivu pasivního kouření. Další preventivní opatření spočívají v odstranění profesionálních rizik při práci s karcinogenními látkami a zamezení vlivu emisí radioaktivních látek (v některých konstrukcích obytných domů je stále poměrně značné množství azbestu).

Riziko snižuje i pravidelný a dostatečný příjem ovoce a zeleniny, vhodné složení potravy a cvičení. Nemoci dýchacího ústrojí by měly být důsledně léčeny tak, aby nedošlo ke vzniku jizevnatých změn.

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.

5 Dotazníky

5.1 Dotazníky ve FN Bulovka, KPHCH

Na pracovišti Kliniky pneumologie a hrudní chirurgie 3.LF UK a FNB v Praze jsem zpracovala 203 dotazníku u žen.

Šlo o skupinu 203 žen, kterým v období 2003- 2007 byly vyšetřeny plicní funkce a na KPHCH vyplnily dotazník. U 23 (11, 3%) byl diagnostikován adenokarcinom. Adenokarcinomy jsou z výzkumného hlediska nejzajímavějším druhem plicního nádoru, protože jsou k němu ženy zřejmě náchylnější než muži a má nejslabší souvislost s kouřením. Proto je to nejčastější plicní nádor mezi nekuřáky.

Snahou bylo zjistit, zda existuje nějaký vztah mezi adenokarcinomem a třemi faktory:

- hormonální antikoncepcí
- délkou období mezi menarché a menopauzou
- hormonální substituční léčbu

U všech žen se brala v úvahu diagnóza.

5.2. Výsledky dotazníků

1. Hormonalni antikoncepce.

(Zda pacientka užívala hormonální antikoncepci v tabletách a popř. kolik let).

Hypotéza: ženy které v minulosti užívaly hormonální antikoncepci mají vyšší riziko vzniku plicního adenokarcinomu než ženy, které antikoncepci nikdy neužívaly.

Případ: žena, která užívala antikoncepci minimálně 1 rok.

Kontrola: žena, která neužívala antikoncepci.

U případů (celkem 69) byl diagnostikován adenokarcinom ve 10,1%.

U kontrol (celkem 134) byl diagnostikován adenokarcinom ve 11,9%.

Rozdíl byl pouze 1,8%, přestože ženy s HAK byly o 8,6 roku mladší.

2. Délka období mezi menarché a menopauzou.

(Od kolika let měla pacientka menstruaci a zda trvá dosud, popř.kdy skončila).

Hypotéza: žena, které menstruovaly déle (měly delší dobu vyšší hladiny hormonů) mají vyšší riziko vzniku plicního adenokarcinomu než ženy, které menstruovaly kratší dobu.

Případ: žena, která menstruovala 35 let a více. (O 4,4 roku starší).

Kontrola: žena, která menstruovala méně, než 35 let.

U případů (celkem 114) byl diagnostikován adenokarcinom v 11,4%.

U kontrol (celkem 89) byl diagnostikován adenokarcinom v 11,2%.

3. Hormonální substituční léčba.

(Zda pacientka v době přechodu užívala hormonální substituční léčbu a popř.kolik roků).

Hypotéza: ženy, které braly HRT mají vyšší riziko vzniku plicního adenokarcinomu než ženy, které HRT neužívaly.

Případ: žena, která brala HRT. (O 1,9 roku mladší).

Kontrola: žena, která nebrala HRT.

U případů (celkem 56) byl diagnostikován adenokarcinom v 10,7%.

U kontrol (celkem 147) byl diagnostikován adenokarcinom v 11,5%.

Nebrala jsem v úvahu věk pacientek s HRT a HAK, který je nižší, než u ostatních, což mohlo zkreslit výsledky.

Výsledky zatím nejsou jednoznačné, vzhledem ke zkreslení rozdílným věkem případů a kontrol v jednotlivých skupinách. Nejsilnější bude zřejmě korelace mezi HAK a adenokarcinomem.

Závěr

Cílem této práce bylo pokusit se nastínit problém rakoviny plic jako jednoho z nejčastějších nádorů. Jde o nádor na jedné straně agresivní, s vysokou mortalitou, diagnostikovaný většinou v pozdních stádiích a na druhé straně je to nádor, u kterého můžeme primární prevencí velice dobře zasáhnout, snížit expozici rizikových faktorů a tím i incidenci a mortalitu. Na první pohled se zdá, že jde o jednoduchý úkol preventivního lékařství, ale výsledky v boji proti tak jednoznačnému prokázanému rizikovému faktoru jakým kouření bezpochyby je, ukazují na mimořádnou obtížnost tohoto úkolu. Úsilí společnosti o omezení kouření zatím nepřináší žádoucí výsledky a podíl nekuřáků v populaci neklesá.

U žen rakovina plic velice rychle stoupá. Oproti karcinomu plic u mužů je podíl nekuřáček větší než u mužů nekuřáků a proto se hledají další možné souvislosti se vznikem nádoru plic u žen.

Dle výzkumu ve FN Na Bulovce se zatím zdá, že vliv délky období mezi menarché a menopauzou, hormonální substituční terapií a hormonální antikoncepcí na riziko plicního adenokarcinomu není výrazný. Nejvýraznější se zdá vliv hormonální antikoncepce. Zda se jedná o statisticky významný rozdíl se ukáže po definitivním statistickém zhodnocení celého souboru pacientek.

Souhrn

Plicní rakovina má jednoznačně prokázanou souvislost s řadou nepříznivých vlivů, ke kterým na prvním místě patří kouření. K ostatním rizikovým faktorům patří pasivní kouření, profesionální expozice kancerogenním vlivům (v uranových dolech, práce s azbestem, s radioaktivními látkami a ionizujícím zářením, arzenem, niklem, chromem, PAU aj.), znečištění životního prostředí, radon, věk, zánětlivá a fibrotická plicní onemocnění, rodinná zátěž aj.

V poslední době se objevují hypotézy různých autorů o nepříznivých vlivech hormonální terapie. Je jen otázkou času, kdy se tato hypotéza potvrdí nebo vyvrátí, neboť zatím zřejmě není dostatečný časový odstup na hodnocení vztahu hormonální terapie a vzniku plicního nádoru.

Summary

It has been proved that lung cancer is in a strong correlation with a range of harmful influences, smoking at the first place. Other significant risk factors are passive smoking, professional exposition to cancerogenic factors (in uranium mines, work with asbestos, radioactive materials and ionizing radiation, arsenic, nickel, chrome, radon, PAU etc.), environmental pollution, age, inflammatory and fibrotic lung diseases, genetic disposition.

Recently new hypothesis from various authors have emerged, highlighting the harmful influence of hormone therapy. It is only a question of time, when such hypothesis is going to be confirmed or falsified, since there hasn't been sufficient time period to judge the relation between hormone therapy and lung cancer emergence.

Seznam použité literatury

KLENER P. ET AL, *Vnitřní lékařství, třetí přepracované a doplněné vydání, 1.svazek, Karolinum, Galén, 2006, ISBN 80-7262-431-8 (Galén), ISBN 80-246-1253 (Karolinum)*

ZATLOUKAL P., PETRUŽELKA L., *Karcinom plic, GRADA Publishing, 2001, ISBN 80-7169-819-9*

WIDIMSKÝ P. A KOLEKTIV, *Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii, Triton, 2004, ISBN 80-7254-458-6*

ANDĚL M., GREGOR P., HORÁK J., KMENT M., WIDIMSKÝ P., *Vnitřní lékařství díl. III a, 1.vydání, ZATLOUKAL P. a spolupracovníci, Pneumologie, Karolinum, Galén, 2001, ISBN 80-246-0242-3 (Karolinum), ISBN 80-7262-091-6 (Galén)*

KROFTA K., *Pneumologie, Triton, 2005, ISBN 80-7254-710-0*

HOMOLKA J., *Pneumologie, 1.vydání, Galén, 2001, ISBN 80-7262-131-9*

BENCKO V. A KOLEKTIV, *Hygiena a epidemiologie, Karolinum, 2006, ISBN 80-246-1129-5*

[1] WITSCHI H., *A short history of lung cancer, Toxicko sci.2001, Nov;64 (1) ;4-6*

[2] ALDINI E.H., STRAUSS G.M., *Women and lung cancer: waiting to exhale, Chest 1997;112: 229S-234S*

[3] 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

[4] AIOLI E., WYNDER E.L., *Endocrine factors and adenokarcinoma of the lung in women*, J Natl Cancer Inst, 1994 ;86:869-870

<http://www.svod.cz/report.php?diag=C34&type=pdf> , [on-line],
report diagnózy ZN průdušky- bronchu a plíce

Seznam příloh

č. 1: Časový vývoj hrubé incidence a mortality

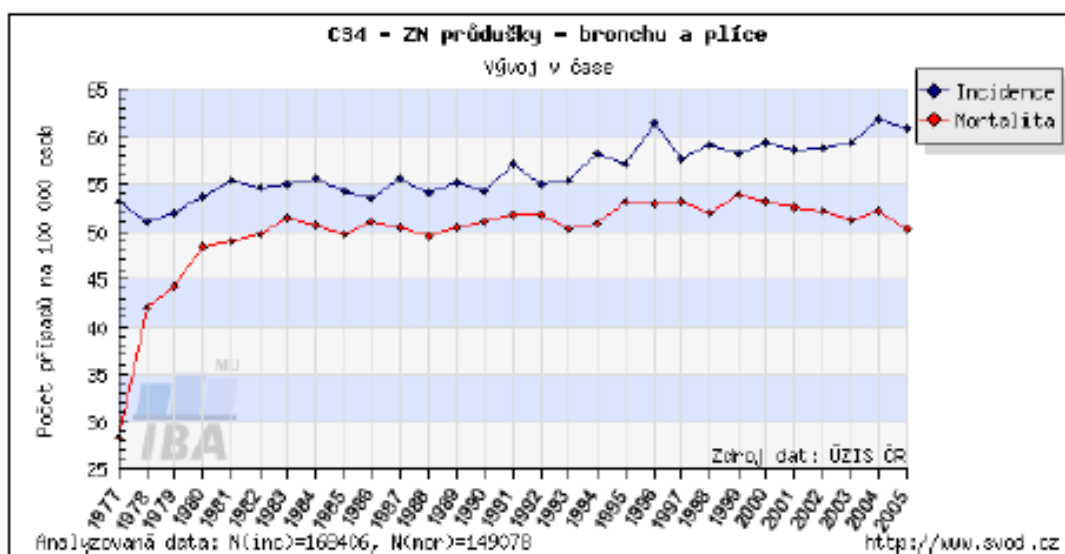
č. 2: Časový vývoj hrubé incidence- srovnání mužů a žen

č. 3: Časový vývoj hrubé mortality- srovnání mužů a žen

Přílohy

Příloha č. 1

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100 000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100 000 osob) v celé populaci.

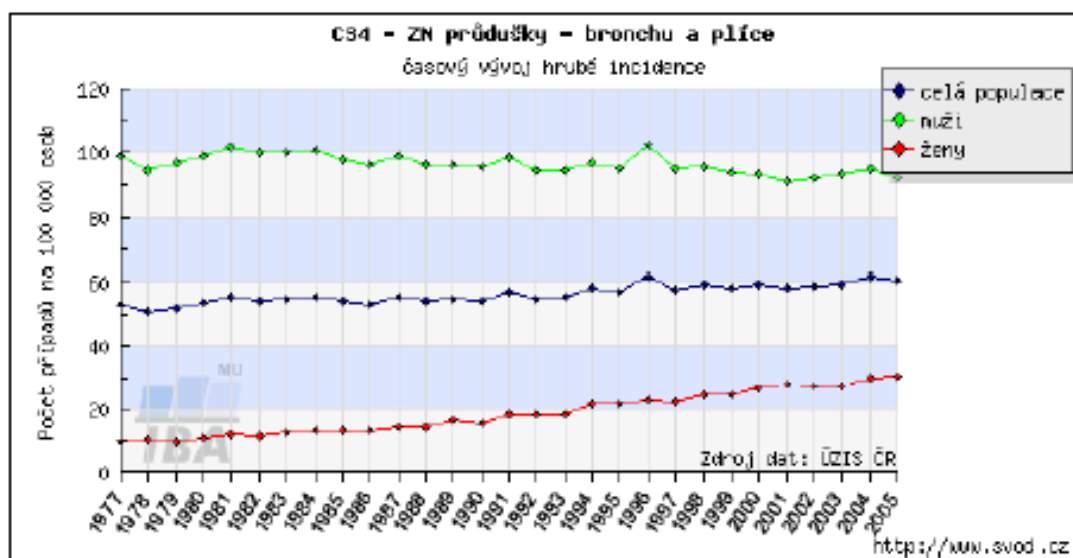


Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Incidence	53.04	50.95	52.01	53.75	55.41	54.58	55.03	55.64	54.19	53.48	55.52	54.12	55.11	54.33
Mortalita	28.34	41.99	44.29	48.42	48.92	49.76	51.48	50.72	49.66	50.97	50.48	49.51	50.5	50.96

Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Incidence	57.06	55.09	55.36	58.21	57.16	61.46	57.85	59.17	58.2	59.34	58.53	58.83	59.28	61.8	60.83
Mortalita	51.74	51.74	50.32	50.78	53.15	52.87	53.19	52	53.92	53.13	52.51	52.11	51.21	52.11	50.38

Příloha č. 2

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100 000 osob) ve srovnání celé populace, populace mužů a populace žen.

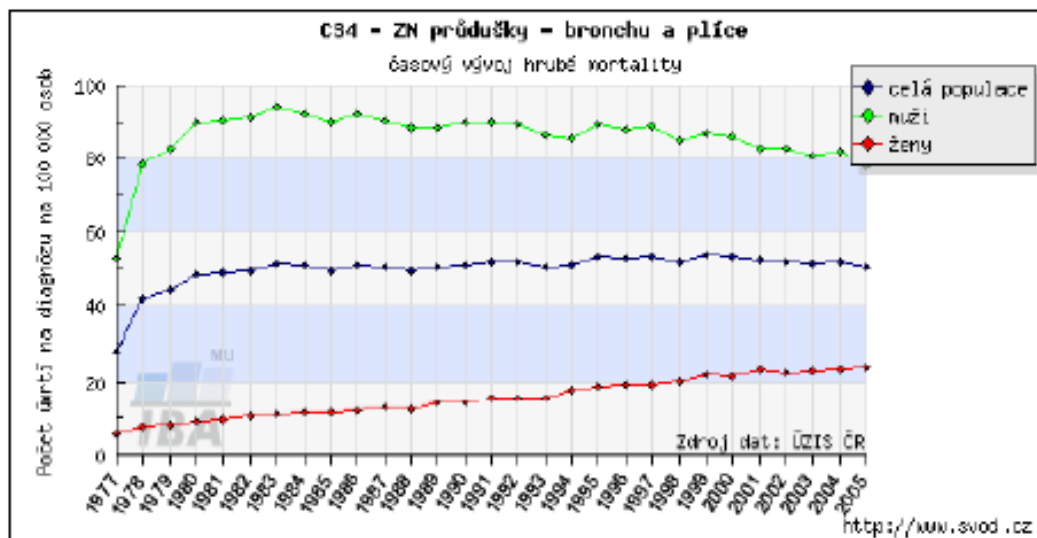


Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
celá populace	53.04	50.95	52.01	53.75	55.41	54.58	55.03	55.64	54.19	53.48	55.52	54.12	55.11	54.33
muži	99.31	94.51	96.81	99.2	101.91	100.28	100.42	101.03	97.99	98.2	99.18	98.16	98.29	95.58
ženy	9.48	9.83	8.79	10.88	11.66	11.55	12.28	12.86	12.87	13.12	14.3	14.4	16.18	15.38

Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
celá populace	57.06	55.09	55.36	58.21	57.16	61.46	57.65	59.17	58.2	59.34	58.53	58.83	59.28	61.8	60.83
muži	98.4	94.47	94.67	96.98	94.99	102.21	95.21	95.68	94.14	93.63	91.2	92.33	93.25	95.1	92.41
ženy	16.05	17.92	18.23	21.57	21.4	22.9	22.08	24.58	24.14	26.83	27.55	27.06	27	30.14	30.73

Příloha č. 3

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100 000 osob) ve srovnání celé populace, populace mužů a populace žen.



Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
celá populace	28.34	41.99	44.29	48.42	48.92	49.78	51.48	50.72	49.86	50.97	50.48	49.51	50.5	50.96
muži	52.62	78.51	82.94	90.18	90.64	91.63	94.55	92.44	90.18	92.22	90.39	88.91	88.89	90.04
ženy	5.49	7.6	7.87	9.04	9.66	10.35	10.91	11.39	11.44	12.03	12.79	12.28	14.21	14.02

Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
celá populace	51.74	51.74	50.32	50.78	53.15	52.87	53.19	52	53.92	53.13	52.51	52.11	51.21	52.11	50.38
muži	89.89	89.82	86.94	85.71	89.64	88.09	89.12	85.55	87.38	86.11	82.93	83.19	80.79	82.29	77.98
ženy	15.75	15.79	15.73	17.77	18.64	19.54	19.17	20.23	22.21	21.87	23.65	22.63	23.11	23.42	24.06