



UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



**Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, FN Bulovka**

PETRA MRÁZKOVÁ

**EPIDEMIOLOGIE PLICNÍ RAKOVINY, PASIVNÍ  
KOUŘENÍ**

*EPIDEMIOLOGY OF LUNG CANCER, SECONDHAND  
SMOKE*

*DIPLOMOVÁ PRÁCE*

Praha, květen 2010

AUTOR PRÁCE: Petra Mrázková

STUDIJNÍ PROGRAM: Všeobecné lékařství

MAGISTERSKÝ STUDIJNÍ PROGRAM: Všeobecné lékařství

VEDOUCÍ PRÁCE: MUDr. Jan Kára

PRACOVNÍŠTĚ VEDOUCÍHO PRÁCE: Klinika pneumologie a hrudní chirurgie,

FN Bulovka

DATUM A ROK OBHAJOBY: červen, 2010

## **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 4.5.2010

Petra Mrázková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala mému vedoucímu práce **MUDr.**

**Janu Károvi** za vedení, trpělivost a velikou pomoc při psaní mé

diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala Mgr. Jakobovi Mrázkovi za

obrovskou pomoc při zpracování statistických dat.

# OBSAH

ÚVOD .....	5
<b>A. Nádory plic a průdušek .....</b>	<b>7</b>
1. <i>Benigní nádory</i> .....	6
1.1. Bronchiální adenom .....	7
1.2. Hamartom .....	7
1.3. Sklerozující hemangiom .....	7
2. <i>Maligní nádory</i> .....	8
2.1. Bronchogenní karcinom .....	9
2.1.1. Rizikové faktory .....	9
2.1.2. Klinický obraz .....	9
2.1.3. Vyšetřovací postup .....	10
2.1.3.1. Histologické typy .....	11
2.1.3.1.1. Spinocelulární karcinom .....	11
2.1.3.1.2. Adenokarcinom .....	12
2.1.3.1.3. Velkobuněčný karcinom .....	12
2.1.3.1.4. Malobuněčný karcinom .....	12
2.1.3.1.5. Karcinoid .....	13
2.1.3.2. Problém časně detekce .....	13
2.1.3.2. TNM klasifikace .....	13
2.1.4. Terapie .....	16
2.2. Sekundární nádory .....	18
<b>B. Epidemiologie karcinomu plic .....</b>	<b>19</b>
<b>C. Rizikové faktory vzniku karcinomu plic .....</b>	<b>22</b>
1. <i>Aktivní kouření</i> .....	22
2. <i>Pasivní kouření</i> .....	22
3. <i>Ostatní rizikové faktory</i> .....	33
<b>D. Analýza dat FNB .....</b>	<b>34</b>
1. <i>Úvod</i> .....	34
2. <i>Metodika</i> .....	34
2.1. <i>Sběr dat</i> .....	34
2.2. <i>Statistické zpracování</i> .....	35
3. <i>Výsledky</i> .....	40
Závěr .....	42
Souhrn .....	47
Summary .....	49
Seznam literatury .....	50
Seznam zkratk .....	53
Seznam příloh .....	54
Přílohy .....	55
Příloha 1 - Epidemiologické grafy .....	55
Příloha 2 – Ostatní .....	58

# ÚVOD

Otázka karcinomu plic je v celosvětovém měřítku závažným zdravotnickým problémem. Karcinom plic je nejběžnější jak ve výskytu, tak i v úmrtnosti (1.35 milionů nových případů ročně a 1.18 milionů úmrtí), s nejvyšší incidencí v Evropě a v Severní Americe. (*Cancer Research, 2008*)[18]

Každý rok je diagnostikován karcinom plic přibližně u 1,4mil. obyvatel. Ve srovnání s ostatními zhoubnými novotvory zaujímá karcinom plic 12% všech případů nádorových onemocnění. Závažnost dokládá nárůst nových případů od roku 1975 o téměř 100%. Nyní je na prvním místě v žebříčku nejčastějších nádorových onemocnění. Karcinom plic je také celosvětově nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění, tvoří 18% ze všech úmrtí na nádorové onemocnění ve světě.[10]

Největší rizikový faktor vzniku karcinomu plic představuje kouření. Mnoho světových studií dokázalo vliv kouření na vznik karcinomu plic. V 80. letech se začalo zkoumat v oblasti pasivního kouření a jeho vlivu na vznik tohoto karcinomu, protože přibývalo případů nekuřáků s diagnózou nádorového onemocnění plic. Ukazují na fakt, že v pasivním kouření se skrývá velmi významný rizikový faktor, se kterým je nutné bojovat.

Tato práce se zaměřuje na epidemiologii karcinomu plic v celosvětovém měřítku, blíže pak na epidemiologii karcinomu plic v České republice. Dále se věnuje jeho postavení v incidenci a mortalitě ve srovnání s ostatními nádorovými onemocněními. Jeden z hlavních důvodů, proč je karcinom plic tolik diskutován, je to, že i přes jednoznačně dokázané rizikové faktory, je jeho incidence neustále velmi vysoká!

Incidence Mortalita na karcinom plic u mužů se mírně snižuje, za posledních 25let klesla asi o 15%, ale stále je velmi vysoká. U žen dochází k trvalému vzestupu incidence i mortality, které se za posledních 30 let ztrojnásobily.[11]

Nárůst u žen je nepochybně neblahým následkem emancipace spojené s nárůstem kuřáckého návyku žen ve všech rozvinutých zemích. Uvádí se, že u mužů souvisí s kouřením až 90 % případů, u žen je to asi 75 %.[11]

Problém však nezůstává pouze u vzrůstajícího počtu kuřáků a s tím spojených karcinomů plic, ale i, a to je hlavní téma této práce, vzrůstající počet karcinomů plic v populaci nekuřáků.

Položila jsem si několik otázek, na které se pokusím následně odpovědět.

Existuje vztah mezi dobou strávenou nekuřákem v zakouřeném prostředí, množstvím vykouřených cigaret v tomto prostředí a vznikem karcinomu plic? Je zastoupení jednotlivých histologických typů karcinomů u nekuřáků stejné jako u kuřáků nebo se liší? Má vystavení dětí a adolescentů pasivnímu kouření vliv na vznik karcinomu plic v dospělém věku?

## A. NÁDORY PLIC A PRŮDUŠEK

### 1. BENIGNÍ NÁDORY

Benigní nádory plic představují 5-8% všech primárních plicních nádorů. Mohou být klinicky němé. Pokud jsou lokalizovány centrálně, nemusejí být zjištěny ani na skiagramech hrudníku. Jsou-li lokalizovány na periferii, na skiagramech hrudníku se projeví jako dobře ohraničený solitární okrouhlý stín.[1]

Mezi benigní nádory řadíme [2]:

- a. epitelové:
  - adenomy: alveolární adenomy, bronchioloalveolární adenomy z pneumocytů II. typu, papilární adenom
  - papilomy: spinocelulární papilom
- b. mezenchymové: chondrohamartom, leiomyom, lipom, fibrom, hemangiom
- c. nádorům podobné léze: hamartom, eozinofilní granulom, sklerozující hemangiom, zánětlivý pseudotumor

#### **1.1. Bronchiální adenom**

Bronchogenní adenomy jsou nejčastější z benigních nádorů. Vycházejí zpravidla ze sliznice bronchů většího kalibru a vyskytují se tedy centrálně. Rostou pomalu, postupně způsobí obstrukci daného bronchu. Z toho vychází klinický obraz: kašel, hemoptýza, bronchopneumonie za obstrukcí. Vzhledem k rizikům symptomů a možné malignizace je indikována operační léčba.[1], [7]

#### **1.2. Hamartom**

Je nádor tvořený abnormálně uspořádanou směsí tkání normálně se vyskytujících v plicích. Nejčastěji se vyskytující tkání v hamartomech je hyalinní chrupavka - chondrohamartom.[2]

#### **1.3. Sklerozující hemangiom (sklerozující pneumocytom)**

Vyskytuje se až v 80% u žen, může být mnohotný, často uložený subpleurálně. Histologicky má různý vzhled: solidní, papilární, sklerotický, hemoragický. Většinou se v nádoru najde více variant vzhledu. Povrch papil je lemován pneumocyty II. typu, jde o benigní epitelový novotvar. Častá jsou v nádoru ložiska chronického zánětu, xantomových buněk, hemosiderinu, kalcifikace, lamelární tělíska, tuková tkáň i nekrózy.[2]



## 2. MALIGNÍ NÁDORY

Dle histologického původu můžeme maligní nádory plic rozdělit [2]:

- I. epitelové:
  - preinvazivní léze: dlaždicobuněčná dysplazie, atypická adenomatózní hyperplazie
  - maligní: spinocelulární karcinom (epidermoidní), malobuněčný karcinom, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, adenoskvamozní karcinom, sarkomatoidní karcinom, karcinoid, karcinom typu slinných žláz, neklasifikovaný karcinom
- II. nádory měkkých tkání: lokalizovaný fibrózní tumor, chondrom, epiteloidní hemangioendoteliom
- III. mezotelové nádory
- IV. další nádory: germinální nádory, nádor z jasných buněk, thymom, maligní melanom
- V. lymfoproliferativní onemocnění: MALT lymfom
- VI. sekundární nádory: do plic metastazuje karcinom prsu, ledvin, trávicího ústrojí, osteosarkom, karcinom štítné žlázy, varlat, prostaty, gynekologické nádory
- VII. neklasifikované nádory

## 2.1. Bronchogenní karcinom

V ČR je bronchogenní karcinom nejčastějším zhoubným nádorem v mužské populaci, avšak i jeho výskyt u žen s přibývajícím trendem kouření neustále stoupá. V celosvětovém měřítku jde o nejčastěji se vyskytující nádor a nejčastější příčinu úmrtí na zhoubný novotvar.[2]

### 2.1.1. Rizikové faktory

Existuje jednoznačně prokázaný příčinný vztah ke **kouření**. 85-95% nemocných, kteří onemocní karcinomem plic, jsou kuřáci nebo alespoň bývalí kuřáci. Za jedno z rizik vzniku karcinomu plic se považuje i **pasivní inhalace** cigaretového kouře. Mezi další činitele ve vzniku karcinomu patří vlivy zevního prostředí. Expozice **ionizujícím záření**, např. v uranových dolech, prokazatelně zvyšuje výskyt karcinomu. Z profesionálních škodlivin se zmiňují některé kovy (arsen, nikl, chrom), **radon** a další.[2]

Kancerogenní faktory působí postupnou přeměnu buněk bronchiálního epitelu v buňku nádorovou. Vícečetné genetické změny se musí akumulovat, aby vyústily ve změnu fenotypu buňky. Předpokládá se, že všechny druhy bronchogenního karcinomu vznikají ze společné kmenové buňky (diagram č. 1).

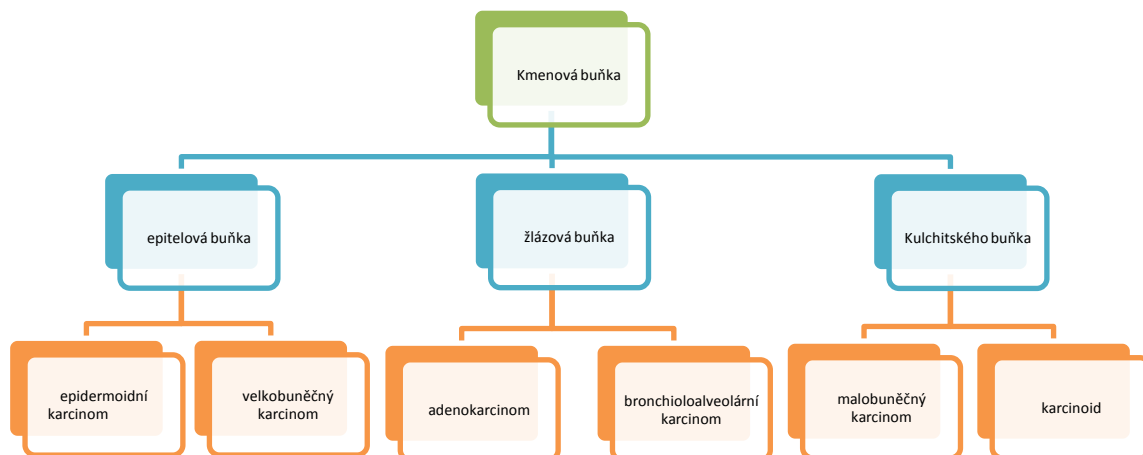


diagram č. 1: původ jednotlivých nádorových typů

### 2.1.2. Klinický obraz

Většina pacientů má v době diagnózy příznaky. Pouze u malé části pacientů se nádor diagnostikuje v časném stadiu. Periferně uložené nádory jsou často dlouho asymptomatické. Hlavní příznaky vyplývají jednak z **lokoregionálního šíření** (invaze do okolních struktur a postižení regionálních uzlin), z metastatického postižení vzdálených míst a z paraneoplastických projevů.[1],[2]

Mezi hlavní příznaky karcinomu plic řadíme **kašel**, nejčastější příznak karcinomu plic. Kašel trvající déle než 3 týdny je vždy podezřelý z nádorového původu.[6] Je obvykle suchý, dráždivý. Dalším příznakem je **hemoptýza**, kde přibližně 20% hemoptýz je nádorového původu. Mezi další příznaky nádoru plic řadíme: úbytek na váze, dušnost, chrapot, dysfagie, bolest na hrudi. Zvláštní jednotka je **Pancoastův syndrom**. Je způsobený Pancoastovým tumorem v lokalizovaném apexu plic s extrapulmonálním šířením. Postihuje plexus brachialis a projevuje se příznaky z jeho iritace. Dále, při postižení truncus sympathicus krční páteře, se může projevit **Hornerův syndrom** (ptosis, miosis, enoftalmus). Jako další z příznaků se může objevit syndrom horní duté žíly z útlaku nebo prorůstání nádoru.[2]

Mezi zvláštní jednotky karcinomu plic řadíme tzv. **paraneoplastické projevy**. Lze je očekávat u 10-20% postižených. Označujeme tak vzdálené projevy nádoru, které nejsou spojeny s jeho lokálním působením nebo metastázami, ale produkcí nejrůznějších látek ovlivňuje vzdálené orgány. Můžeme se setkat s produkcí ADH, ACTH, parathormonu, kalcitoninu, s Lambert-Eatonův myastenický syndromem a další. Nejčastěji se s nimi setkáme u malobuněčného karcinomu.[2]

### **2.1.3. Vyšetřovací postup a diagnostika**

Vyšetření se skládá z anamnézy, kde se zaměříme na vliv rizikových faktorů a rodinné zátěže. Dále zhodnotíme fyzikální vyšetření. Hlavní zobrazovací metodou při diagnostice karcinomu plic je **skiagram hrudníku** v předozadní a případně boční projekci, kde najdeme často okrouhlý stín v plicním hilu neostrých okrajů. Pro přesnější lokalizaci použijeme CT nebo MR. CT je nezastupitelné pro hodnocení postižení mediastinálních uzlin.[1],[2]

Další základní vyšetřovací metodou je **bronchoskopie**. Kromě posouzení endobronchiálního rozsahu umožňuje u centrálních forem odebrat vzorek tkáně k morfologickému vyšetření. Pokud je karcinom lokalizován periferně, používá se k odebrání vzorku transparietální punkční biopsie pod CT kontrolou. Další diagnostické metody je thorakoskopie, mediastinoskopie a další.[1],[2]

Z laboratorních vyšetření, kromě nespecifických změn (vysoká sedimentace, anémie, lymfopenie), lze stanovovat některé nádorové markery: CEA, chromogranin A, NSE, kreatinfosfokináza, TPA (převážně u malobuněčného karcinomu).

#### 2.1.3.1. histologického typu

- spinocelulární karcinom (epidermoidní karcinom)
- adenokarcinom
- velkobuněčný karcinom
- malobuněčný karcinom
- adenoskvamózní karcinom
- karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními elementy
- karcinoid
- karcinom typu slinných žláz
- nespecifikovaný karcinom

##### 2.1.3.1.1. Spinocelulární (epidermoidní) karcinom

Epidermoidní karcinom je nejčastějším histologickým typem u mužů a druhý nejčastější typ u žen. Jde o nádor s typickou vazbou na kouření tabáku a u kuřáků je nejčastějším nádorem. Vzniká na podkladě dlaždicové metaplazie normálního epitelu bronchů. Nejčastěji vyrůstá v centrálních partiích plic z hlavního nebo segmentárního bronchu, v 10% v periférii. Se zdokonalováním cigaretových filtrů stoupá výskyt nálezů na periférii plic. Jeho častěji centrální lokalizace přispívá k možnosti diagnostiky bronchoskopicky a cytologicky. [1], [7], [10] Pro spinocelulární karcinomy je charakteristická tvorba nekrotických dutin, zvláště po radiační léčbě. U těchto nádorů dochází k větším hemoptýzám než u jiných typů. Makroskopicky jde o tuhý uzel šedobílé barvy, někdy ulcerovaný. V průměru bývá velký asi 3-5 cm. Často se šíří stěnou bronchu do přilehlého parenchymu. Může u něj dojít k nekrotickému rozpadu a vzniku centrální nekrotické dutiny, tzv. Joresova kaverna.[3] Pokud roste v apexu plíce jako Pancoastův tumor, může se projevit Hornerovou trias. [1],[2]

Při mediastinálním šíření může způsobit syndrom horní duté žíly. Metastázy tvoří hlavně v regionálních uzlinách, nadledvinách, mozku, játrech a kostech. Často je doprovázen paraneoplastickými projevy (acanthosis nigricans, SIADH, hyperkalcemie)

#### 2.1.3.1.2. Adenokarcinom

Adenokarcinom je nejčastějším typem bronchogenního karcinomu u žen a druhý nejčastější typ u mužů. Je také hlavním představitelem bronchogenního karcinomu u nekuřáků.[2]

Bývá lokalizován více na periférii. Jde o maligní epitelový nádor se žlázovou diferenciací. Častá je přítomnost diferenciacních znaků Clara buněk nebo pneumocytů II. typu. Dosahuje menších rozměrů než epidermoidní karcinomy. Roste pomalu, ale metastazuje dříve. Makroskopicky je popisován jako nepravidelná masa průměru 2-5cm. Centrálně rostoucí rostou endobronchiálně, na periférii je častý bronchioloalveolární způsob šíření.[7]

**Bronchioloalveolární karcinom** je podtyp adenokarcinomu rostoucí podél existujících stěn alveolů, které tapetuje. Tvoří asi 1-9% plicních nádorů. Typická sekvence vzniku tohoto karcinomu je následující: atypickou adenomatoidní hyperplazie → bronchioloalveolární karcinom → invazivní karcinom.[7]

#### 2.1.3.1.3. Velkobuněčný karcinom

Jde o špatně diferencovaný nemalobuněčný karcinom, který nemá rysy dlaždicové nebo žlázové diferenciace. Tvoří přibližně 10% všech nádorů plic. Diagnóza per exlusionem.[7]

#### 2.1.3.1.4. Malobuněčný karcinom

Vysoce maligní tumor s neuroendokrinními rysy. Vyskytuje se u 20% karcinomů. Má silnou spojitost s kouřením cigaret. Poměr mužů a žen byl v minulosti asi 10:1, nyní se poměr vyrovnává.[2] Většina pacientů (70%) je přijata již s pokročilým onemocněním. Častěji se vyskytuje v centrálních oblastech plic. Pro malobuněčný karcinom je charakteristický rychlý a agresivní růst, časně metastazování lymfogenní a hematogenní cestou, což značně limituje možnosti chirurgické léčby.[7],[2]

Je složen z uniformních malých kulatých či oválných buněk. Počet mitóz je vysoký. U buněk se zachovalou cytoplazmou je nukleocytoplazmatický index výrazně vysoký a cytoplazma tvoří u čistě malobuněčného karcinomu jen srpek.

#### **Stadia dle rozsahu postižení**

Limitované onemocnění omezené na jeden hemithorax s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních uzlin s nebo bez ipsilaterálního pleurálního výpotku bez ohledu na cytologický nález

Extenzivní onemocnění rozsáhlejší než je definováno LD

## Karcinoid

Karcinoid patří do skupiny neuroendokrinních nádorů vycházející z pluripotentní bazální vrstvy respiračního epitelu. Je zastoupen asi v 2-5%. Nemá predilekci pro některé pohlaví. Nemá vztah ke kouření. Vyskytuje se spíše v mladší populaci kolem 40 let. Obvykle je lokalizován centrálně. [2]

Většina je hormonálně němých. Metastazování mimo hrudník je vzácné. Může produkovat ACTH a asi v 1% se popisuje karcinoidový syndrom při vzniku jaterních metastáz.

Karcinoid se dělí na typický a atypický dle počtu mitóz na  $2\text{mm}^2$ . [2]

### 2.1.3.2. Problém časně detekce

U karcinomu plic doposud neexistuje reálná časná detekce. U více než 80 % nemocných se v době stanovení diagnózy již jedná o pokročilá stadia onemocnění a stále existuje vysoké procento nemocných, kteří nejsou vůbec léčeni. Díky novým technologiím lze sice diagnostikovat i preinvazivní léze (autofluorescenční bronchoskopie), ale dostupnost této techniky není celoplošná a léčba neinvazivních slizničních lézí zůstává diskutabilní. Díky dalším novým diagnostickým metodám lze zpřesňovat staging (endosonografie, CT, PET/CT), ale to většinou znamená častější prokazování vzdálených nebo regionálních metastáz a posun zjištěného onemocnění k vyšším stadiím. Možnost operability se tak zpřesňuje, ale nezvyšuje. [11]

### 2.1.3.3. TNM klasifikace z roku 2009 dle Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

#### **T - Primární nádor**

<b>TX</b>	primární nádor nelze hodnotit, <i>nebo</i> nádor prokázán pouze na základě přítomnosti maligních buněk ve sputu či bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími vyšetřovacími metodami nebo bronchoskopicky
<b>T0</b>	bez známek primárního nádoru

<b>Tis</b>	carcinom in situ
<b>T1</b>	<p>T1a: nádor &lt;2 cm v největším rozměru, obklopený plící nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji než lobární bronchus (tj. ne hlavní bronchus)</p> <p>T1b: nádor 2-3cm v největším rozměru, obklopený plící nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji než lobární bronchus (tj. ne hlavní bronchus)</p>
<b>T2</b>	<p>T2a: nádor &lt;5 cm s některou z následujících velikostí či šířením:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- postihuje hlavní bronchus &gt; 2 cm od kariny</li> <li>- šíří se na viscerální pleuru</li> <li>- je spojen s atelektázou nebo obstrukčním zánětem plic, který se šíří až k oblasti hilu, ale nepostihuje celou plící</li> </ul> <p>nebo T2a: nádor 3-5cm v největším rozměru, obklopený plící nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji než lobární bronchus (tj. ne hlavní bronchus)</p> <p>T2b: nádor 5-7cm v největším rozměru, obklopený plící nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji než lobární bronchus (tj. ne hlavní bronchus)</p>
<b>T3</b>	<p>nádor &gt;7cm; nádor jakékoliv velikosti, který se šíří přímo do některé z následujících struktur: hrudní stěny (včetně nádorů horního sulku), bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu; <i>nebo</i> nádor v hlavním bronchu ve vzdálenosti méně než 2 cm od kariny, ale bez postižení kariny; <i>nebo</i> spojen s atelektázou nebo obstrukčním zánětem celé plíce</p>
<b>T4</b>	<p>postižení mediastina, srdce, velké cévy, trachea, jícn, těla obratlů, karina; satelitní nádorový/é nodul/y v jiném ipsilaterálním laloku;</p>

## **N - Regionální mízní uzliny**

<b>NX</b>	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
<b>N0</b>	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
<b>N1</b>	metastázy ve stejnostranných peribronchiálních a/nebo stejnostranných hilových, intrapulmonálních včetně postižení přímým šířením
<b>N2</b>	metastázy ve stejnostranných mediastinálních a/nebo subkarinálních mízních uzlinách (uzlině)
<b>N3</b>	metastázy v druhostranných mediastinálních, druhostranných hilových, stejnostranných či druhostranných uzlinách, supraklavikulárních uzlinách (uzlině)
M - Vzdálené metastázy	
<b>MX</b>	vzdálené metastázy nelze hodnotit
<b>M0</b>	nejsou vzdálené metastázy
<b>M1</b>	M1a: samostatný nádorový uzel v kontralaterálním laloku nebo M1a: nádor s maligním pleurálním výpotkem M1b: vzdálené metastázy mimo plíce a pleuru



#### 2.1.4. Terapie

U karcinomu plic se odhaduje prodloužení celkového přežití pouze o 6 měsíců za posledních 30 let. Přesto u některých podskupin nemocných vidíme léčebné úspěchy, které nebyly myslitelné v době prvních cytostatik používaných v 70. letech 20. století. Nesporně se také zlepšila kvalita života léčených nemocných při lepší snášenlivosti chemoterapie, výrazně lepší toleranci biologické léčby a při aplikaci řady účinných paliativních léčebných postupů.[11]

Nádory plic se dle léčebného postupu dělí na skupinu nemalobuněčných nádorů (epidermoidní, adenokarcinom, velkobuněčný) a nádory malobuněčné. Léčebný plán se připravuje dle diagnostikovaného klinického stadia (*viz příloha 2.*).[1]

Hlavní léčebnou modalitou u **nemalobuněčných nádorů** je operace (lobektomie, pneumektomie). Jde o postup první volby u *stadia I. a II.* (T1/2 N0/1, T3 N0). Klinické stadium IIIA (T1/2 N2, T3 N1/2) se považuje za primárně operabilní, ale samotný chirurgický výkon je nedostačující. Terapie je doplněna neoadjuvantní chemoterapií nebo chemoradioterapií. *Stadia IIIB* (jakékoliv T N3, nebo T4 a jakékoliv N) a *IV* (T- N-M1) se k operační léčbě nehodí. U takto nemocných s dobrým stavem výkonnosti je hlavním léčebným postupem kombinace chemoterapie s radioterapií.[1],[10]

Chemoterapie má v léčbě nemalobuněčných nádorů významné postavení, i když chemosenzitivita nádorů je menší než u nádorů malobuněčných. V první linii se využívá derivátů platiny v kombinaci s taxany a jiné kombinace.[10]

Radioterapie je základní léčebnou modalitou u pokročilých stadií, často se kombinuje s chemoterapií buď sekvenčně nebo konkomitantně. Většinou je chemoterapie následována radioterapií. Stále více se však začíná používat terapie konkomitatní.[10]

Poslední léčebnou modalitou je léčba biologická. Stejně jako u jiných malignit se biologicky cílená léčba prosazuje i v léčbě bronchogenního karcinomu. Mezi prokazatelně úspěšné nové léky lze zařadit perorálně podávané nízkomolekulární *inhibitory tyrozinkinázy* receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo *monoklonální protilátky* proti těmto receptorům. Další používanou skupinou jsou *látky blokující aktivitu růstového faktoru* cévního endotelu (VEGF). Zatím nebyla nalezena jiná úspěšnější léčebná

struktura, přestože je jich zkoumána velká řada, včetně nádorových vakcín. Zlepšení racionálního podávání, a tím i zvýšení účinnosti nových léků lze předpokládat při lepším poznání a rutinním vyšetřování prediktivních faktorů, které by mohly zpřesnit jejich indikace v první linii.[11]

Proto se diskutuje možnost rutinního vyšetřování genetického stavu EGFR, především přítomnosti mutací na exonu 19 a 21. Realita je zatím skromnější a cílená biologická léčba se rutinně aplikuje pouze ve II. linii nemalobuněčného karcinomu v podobě TK inhibitoru **erlotinibu**. Reálné je používání kombinace platinových derivátů s bevacizumabem u neskvamózního nemalobuněčného karcinomu. Léčba nemalobuněčného karcinomu plic se řídí především posouzením jeho stadia podle TNM klasifikace, dále podle celkového stavu pacienta podle stavu výkonnosti a přidružených onemocnění.[11]

U **malobuněčných nádorů** je hlavní léčebným nástrojem kombinovaná chemoterapie. Mezi nejúčinnější režimy kombinované terapie patří kombinace derivátů platiny s etopozidem (cisplatina, etopozid). V druhé volbě jsou pak považovány za standardní chemoterapeutické režimy např. CAV/E (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin/etopozid). [10]

Operace a radioterapie hrají také určitou roli v léčbě karcinomu. Operace prodlužuje přežívání nemocným s periferní formou malobuněčného karcinomu bez postižení lymfatických uzlin (stadium I). Ale i v případě radikálních resekcí musí být kombinována s chemoterapií. V tomto iniciačním stadiu se však karcinom diagnostikuje jen velmi vzácně. [2]

Pokud není operace možná, je pak na místě kombinace chemoterapie s radioterapií. Využívá se jak sekvenční tak konkomitantní terapie. U nemocných,

cisplatina	80 mg/m <sup>2</sup>	D 1
nebo karboplatina	AUC 5	D 1
etoposid	100–120 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3
– Interval 21 dnů		
cyklofosfamid	1000 mg/m <sup>2</sup>	D 1
doxorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	D 1
etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3
– Interval 21 dnů		
ifosfamid	1200 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3, 4
etoposid	75 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3, 4
cisplatina	20 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3, 4
– Interval 21 dnů		
ifosfamid + Mesna	5000 mg/m <sup>2</sup>	D 1 kontinuální Inf.
karboplatina	400 mg/m <sup>2</sup>	D 1
etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3
– Interval 21 dnů		

u kterých se dosáhne remise, se profylakticky provede ozáření mozku. Protože mozek je nejčastějším místem vzniku relapsu a profylaktické ozáření snižuje frekvenci mozkových metastáz. U extenzivního stadia je metodou volby chemoterapie.[10]

*tab.č.1Některé lékové kombinace používané v léčbě malobuněčného karcinomu*

## **2.2. Sekundární plicní nádory**

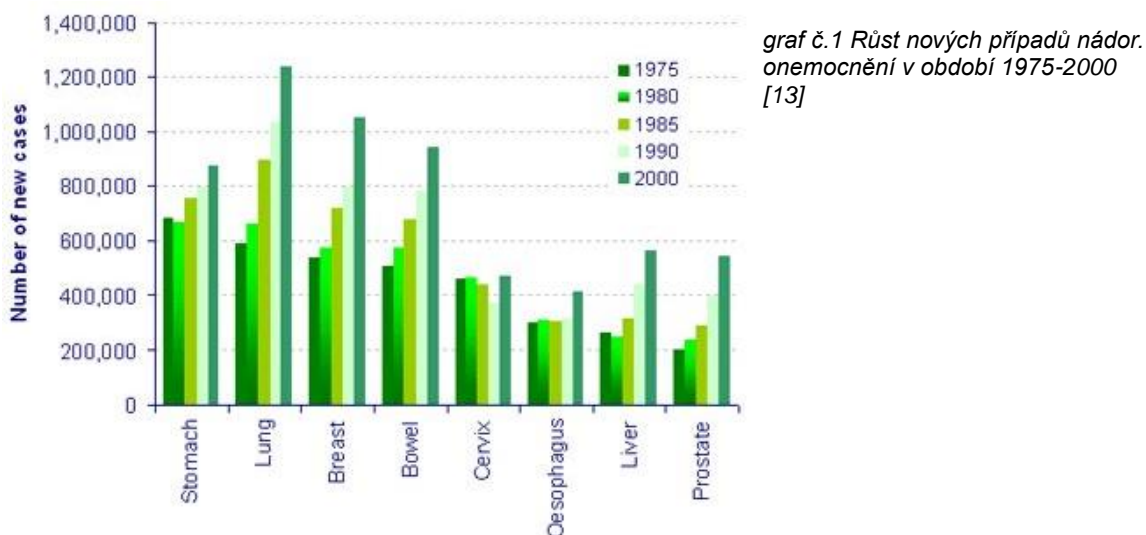
Metastázy do plic jsou velmi časté (u 25-50% nemocných s extrathorakálními nádory) neboť v plicních kapilárách se zachytí cirkulující mikroemboly nádorových buněk. Většinou proto vznikají hematogenní cestou. Můžeme se setkat i s lymfogenním šířením, retrogradně z mediastinálních uzlin. Mezi hlavní projevy patří kašel, hemoptýza, dušnost, která je extrémní při vzniku karcinomatózní lymfangoitidy.

Pro diagnostiku jsou nejdůležitější zobrazovací metody RTG či CT. Na skiagramu hrudníku se popisuje solitární okrouhlý stín nebo mnohočetné ložiskové stíny různé velikosti.

Terapeuticky se snažíme ovlivnit metastázy chemoterapií dle primárního nádoru. U karcinomatózní lymfangoitidy podáváme prednisone. Operační přístup – resekci – využíváme pouze u solitárních či máločetných metastáz, zejména chemorezistentních (karcinom ledviny, sarkomy) [2]

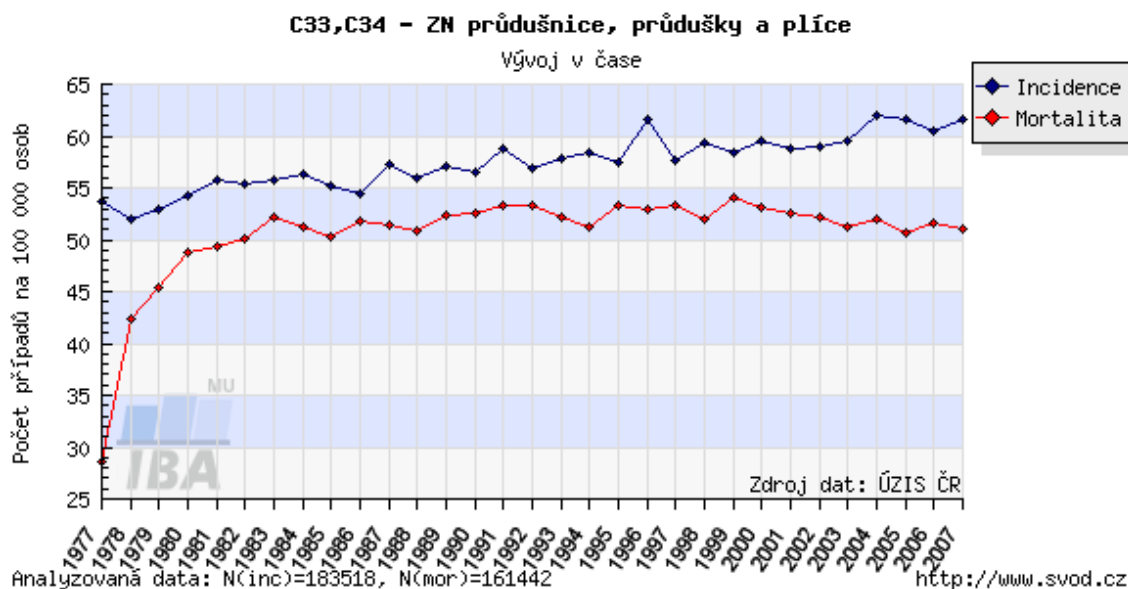
## B. EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU PLIC

Každý rok je diagnostikován karcinom plic přibližně u 1,4mil. obyvatel (viz příloha 1.). V porovnání s ostatními nádory to odpovídá asi 12% všech případů diagnostikovaných nádorů. Od roku 1975 se počet lidí diagnostikovaných pro karcinom plic celosvětově zdvojnásobil - graf č. 1. Nyní zaujímá první místo v žebříčku nejčastějších nádorových onemocnění.



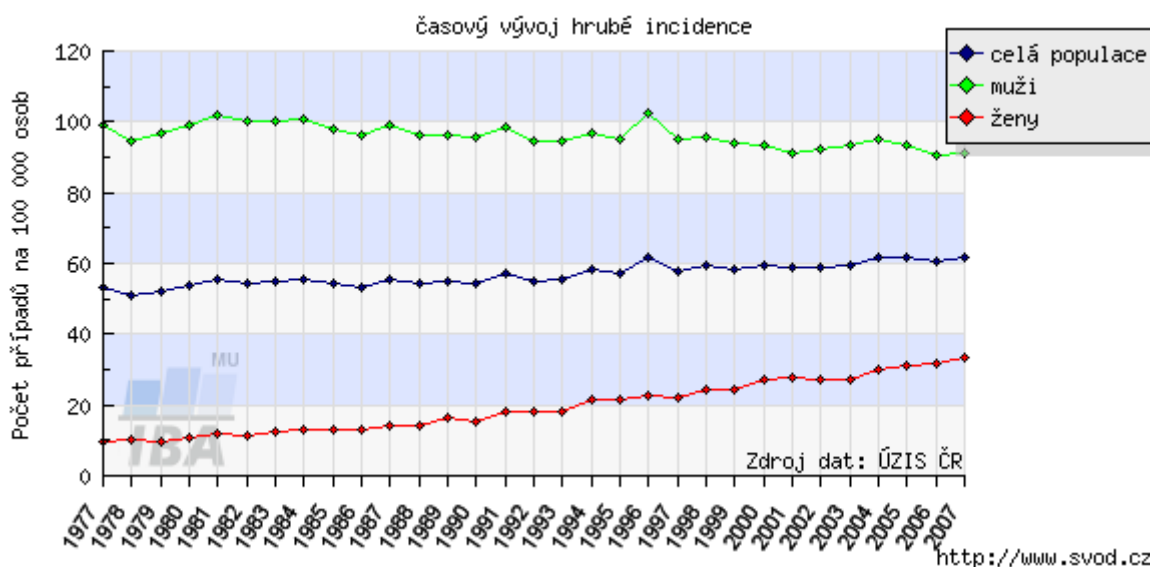
Karcinom plic je také celosvětově nejčastější příčina úmrtí na nádor. Představuje 18% ze všech úmrtí na nádorové onemocnění ve světě (viz příloha 1.) Extrémní je situace v USA, kde sice mortalita bronchogenního karcinomu u mužů klesla v posledních 15 letech o 37 %, ale u žen se dostala na první místo. Obdobná situace je ve Velké Británii. V USA se již poměr výskytu karcinomu plic mezi muži a ženami přiblížil na 5 : 4 a v incidenci u žen je karcinom plic na druhém až třetím místě podle rasy. Tato nemoc zde zabíjí víc lidí než karcinom prostaty, prsní žlázy a kolorektální karcinom dohromady, což prezentuje 28 % všech nádorových úmrtí.[11]

Česká republika se v tomto ohledu přibližuje trendu nejvyspělejších zemí. V roce 2007 byla incidence karcinomu plic v ČR 6380 (4621 u mužů a 1759 u žen). Mortalita v roce 2007 byla celkově v ČR 5284 (3895 mužů a 1389 žen) – graf č. 2.[12] Jde o nádor s typickou vazbou na kouření tabáku a u kuřáků je nejčastějším nádorem vůbec.



graf č.2 Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro bronchogenní karcinom [12]

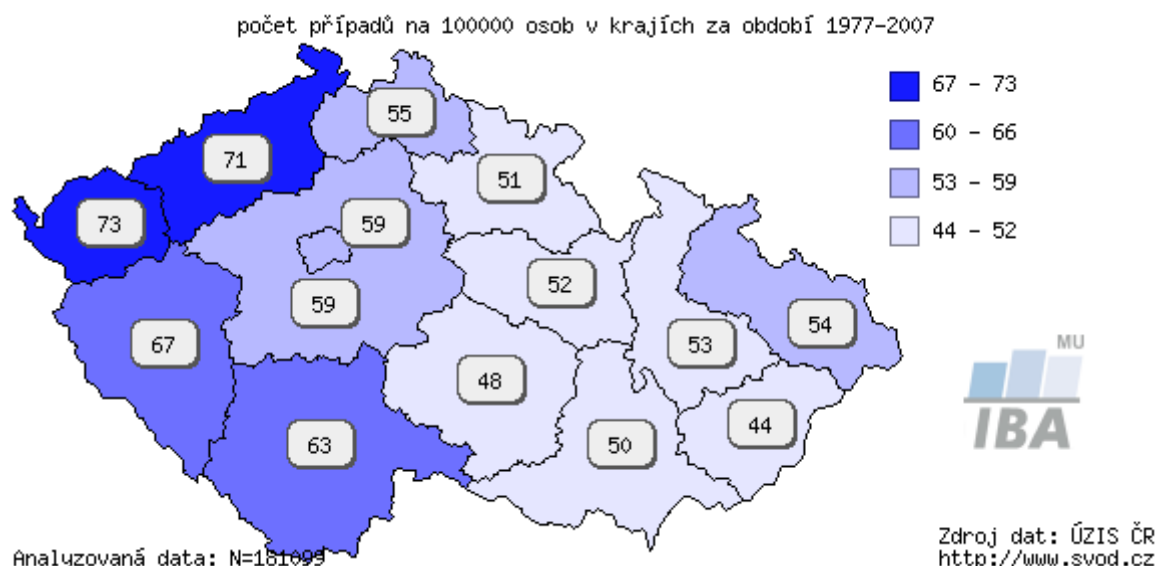
Mortalita na karcinom plic u mužů se mírně snižuje, za posledních 25let klesla asi o 15%. U žen dochází k trvalému vzestupu incidence i mortality, které se za posledních 30 let ztrojnásobily-graf č. 3. I u žen se tak karcinom plic dostává do popředí a v roce 2005 mu patřilo již 3. místo.[11]



graf č.3 Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) karcinomu plic ve srovnání celé populace, populace mužů a populace žen.[12]

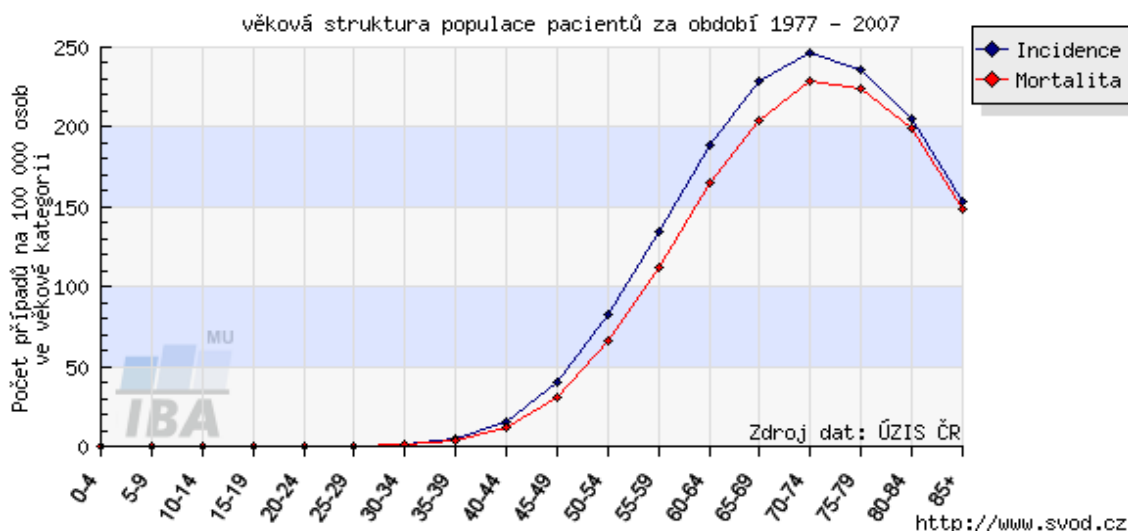
Existují poměrně velké regionální rozdíly jeho výskytu v rámci naší republiky. Nejvyšší incidenci mají kraje Karlovarský a Ústecký, naopak nejnižší incidence je v kraji Zlínském a Moravskoslezském - mapa č.1.[12] Přežívání u karcinomu plic je kratší než u většiny jiných solidních nádorů.

Blíže tuto charakteristiku můžeme pozorovat na následující mapě rozmístění jednotlivých incidencí.[12]



mapa č.1 Mapa zobrazuje hrubou incidenci (počet případů na 100000 osob) v jednotlivých krajích České republiky.[12]

Na následujícím grafu můžeme sledovat, že karcinom plic postihuje převážně osoby ve věkové skupině mezi 60-75 lety. U mladých lidí do 30 let je výjimečný – graf č. 4.[12]



graf č.4 Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s karcinomem plic a zemřelých na tuto diagnózu. Věkově specifická incidence (popř. mortalita) je počet případů (popř. zemřelých na diagnózu) na 100000 osob v dané věkové kategorii.[12]

## C. RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KARCINOMU PLIC

### 1. AKTIVNÍ KOUŘENÍ

V druhé polovině 20.století byla početnými studii prokázána kauzální souvislost mezi kouřením cigaret a plicní rakovinou. V ČR byla pro druhou polovinu osmdesátých let odhadnuta souvislost úmrtí na plicní rakovinu s kouřením u mužů na 94%, u žen 52%. Obdobnou metodou bylo odhadnuto, že z celosvětového počtu 771 800 onemocnění plicní rakovinou v roce 1990 u mužů souviselo s kouřením 86%, a z počtu 265 100 onemocnění u žen 49%. [2]

Riziko onemocnění bronchogenním karcinomem nejvíce ovlivňují tyto faktory [2]:

- druh kuřiva (cigarety rizikovější než doutníky a dýmky)
- denní počet cigaret
- doba kouření
- obsah karcinogenních látek a nikotinu, cigaretový filtr
- po zanechání kouření se v průběhu abstinence riziko onemocnět nádorovým onemocněním postupně snižuje v porovnání s osobami, které v kouření pokračují

### 2. PASIVNÍ KOUŘENÍ

Aktivně kouřený tabák produkuje dva hlavní typy kouře. Hlavní (primární) proud je kuřákem vdechován do dýchacích cest a následně vydechován do prostředí. Obsahuje vždy o něco méně škodlivin než sekundární proud kouře. Je to způsobeno tím, že kuřákovi plíce slouží jako filtr a také při potažení vzniká v cigaretě vyšší teplota hoření tabáku, papíru i ostatních příměsí. Aktuální teplota oharku dosahuje 900°C až 1100°C. Při takové teplotě vzniká méně zplodin než při teplotách nízkých. Druhý, vedlejší (sekundární) proud kouře vzniká hořením tabáku, ale není kuřákem vdechován, je z hořícího tabáku přímo emitován do okolí. [5]

Pasivně vdechovaný kouř v prostředí (ETS - environmental tobacco smoke) se skládá především z vedlejšího proudu kouře a z menší části také z hlavního, vydechutého do prostředí kuřáky. Pasivní (nedobrovolné) kouření je termín označující **expozici nekuřáků tabákovému kouři** v uzavřených i otevřených prostorech. [5]

Vedlejší proud kouře je tvořen během doutnání oharku cigarety, kde nejvyšší teplota uprostřed žhavého oharku je přibližně 800°C, ale v okolí několika cm od oharku je teplota stejná jako teplota prostředí. Indikátor pro tvorbu vedlejšího proudu kouře je hoření oharku mezi jednotlivými tahy, které obvykle postoupí na cigaretě za jednu minutu asi o 5-7mm. Mezi jednotlivými tahy vyhoří asi 55-70% cigarety a toto množství tabáku je zdrojem pro vedlejší proud kouře. Při samovolném doutnání oharku cigarety teplota oharku postupně klesá na 300°C až 80°C, kdy dochází k doutnání organických látek a chemickým reakcím za nízkých teplot hoření.[5]

Jelikož je vedlejší proud kouře produkován při nižších teplotách spalování, množství chemických složek jak plyných tak pevných se liší od těch v proudu hlavním. Vedlejší proud je bohatší o některé *karcinogeny*, jako jsou aromatické aminy a další.[9] Expozice tabákovému kouři nebo jeho složkám spouští kaskádu událostí ve víceúrovňovém procesu karcinogeneze plic (*Division of Biology, a další, 2008*)[19].

Přibližně 15 karcinogenních látek obsažených v tabákovém kouři je obsaženo více v sekundárním než v primárním kouři (*School of Population Health, a další, 2007*)[20]. Týká se to hlavně polycyklických uhlovodíků a nitrosaminů.

Pasivní kouření je směsí hlavního a vedlejšího proudu kouře. Přičemž sekundární kouř je zastoupen v 85%. Toxické nebo karcinogenní složky primárního proudu kouře jsou součástí i pasivního kouře, ale v odlišných koncentracích. Příčinou je hlavně zředění okolním vzduchem.

Tabákový kouř je směsí více než 4000 toxinů včetně více než 50 známých karcinogenů. Pasivní kouření znamená expozici stejným látkám, jakým je vystaven kuřák – *tab. 2*.

ETS se skládá z plynné a z pevné fáze. Téměř 85% tohoto kouře je ve formě plynů bez barvy a zápachu.[9]

Toxické látky	Karcinogeny	Toxické látky	Karcinogeny
<b>Amoniak</b>	Benzo-a-pyren	Toluen	Arsen
<b>Formaldehyd</b>	2-naftylamin	Nitrogen dioxid	Chrom
<b>Oxid uhelnatý</b>	4-aminobifenyl	Kyanovodík	Vinylchlorid
<b>Nikotin</b>	Benzen	Akrolein	Polonium-210

*tab.2 některé složky pasivně vdechovaného kouře [9]*



V sekundárním kouři je oproti primárnímu 78x více amoniaku, 52x více dimetylnitrosaminu, 2,7x více nikotinu, 57x více tabákově specifických nitrosaminů, 3,1x více metanu, 10x více pyridinu, 3,4x více benzo-a-pyrenu a dalších.[5]

Hlavním faktorem ovlivňujícím kvalitativní a kvantitativní složení kouře je teplota. Rozlišují se tři teplotní zóny: zóna vysoké teploty (900-600°C), kde není přítomen kyslík, zóna s odčerpaným kyslíkem, kde dochází k destilaci a kde se teplota pohybuje 600-1000°C, a zóna nízkých teplot, pod 100°C, kde je asi 12 obj. % kyslíku. V těchto zónách dochází k tvorbě hlavního proudu kouře. Konečná výchozí teplota hlavního proudu je mezi 25-50°C.[4]

### ✘ Karcinogeneze

Hlavní složky kouře patřící mezi karcinogeny zahrnují aromatické aminy (4-aminobiphenyl, 2-naphtylamine), polycyklické aromatické uhlovodíky (benzo(a)pyren), nitrosaminy. Některé karcinogeny jsou schopny ničit DNA tvorbou kovalentních vazby – DNA addukty. Tvorba DNA adduktů může iniciovat karcinogenezi, protože addukty mohou způsobit chybu čtení během replikace DNA a vznik mutací (*Division of Biology, a další, 2008*)[19]

### ✘ Chemické složení kouře

Tabákový kouř obsahuje látky dráždící oči a dýchací systém, toxické látky, mutageny, karcinogeny, reprodukčně-toxické látky.

Mezi toxické látky můžeme zařadit např. amoniak, akrolein, oxid uhelnatý, formaldehyd, kyanid, nikotin, oxidy

dusíku, fenol, oxidy síry - viz. tab.2. V tabákovém kouři bylo odhaleno přes 50 látek s karcinogenními účinky. Samotný tabákový kouř z cigaret je zařazen do seznamu karcinogenů I. třídy (*jednotlivé skupiny karcinogenů viz příloha 2*). V místnostech, kde se kouří, byla naměřena zvýšená koncentrace radioaktivního polonia-210.[17]



Tabákový kouř obsahuje až 4000 chemických substancí. Část těchto látek pochází z tabáku, část jich pochází z mnoha přísad. Můžeme je rozdělit na část hmotnou a na část plynnou.

V *plynné části* jsou oxid uhelnatý, oxidy dusíku, amoniak, prchavé N-nitrosaminy, kyanovodík, prchavé sloučeniny síry, prchavé nitrily, uhlovodíky a další.[5]

V *hmotné části* kouře je obsažen nikotin a další alkaloidy, neprchavé N-nitrosaminy, aromatické aminy, alkany, benzeny, naftaleny, polycyklické aromatické uhlovodíky. Podíl hmotné fáze je v hlavním proudu kouře až 8%. *Dehet* je definován jako hmotná fáze bez vody a nikotinu. Ve vedlejším proudu je obsah dehtu oproti proudu hlavnímu 1,2-1,7x více.[5]

### **Toxické plyny**

Více jak 90% hmotnosti hlavního proudu kouře tvoří plynná část, kde dusík a kyslík se podílejí asi 70%. Ve zbytku plynné části byl nejvíce studován vznik oxidu uhelnatého a uhličitého. [17]

*Oxid uhelnatý (CO)* je nedráždivý plyn bez zápachu, nepatrně lehčí než vzduch. Kouřové plyny obsahují 1-35%CO. Vedlejší proud kouře obsahuje 3x více CO než hlavní. [4]

CO není sice kancerogenem, ale přispívá ke kancerogenezi respiračního ústrojí tím, že inhibuje mukociliární clearance.[5]

Příčinou jeho vysoké toxicity je vazba na hemoglobin s afinitou více než 210krát vyšší než u kyslíku. Tvoří s ním karboxylhemoglobin (COHb). Hlavním účinkem CO je anoxie tkání. Kromě toho se CO váže i na další buněčné enzymy (cytochrom P-450, myoglobin). Projevy intoxikace závisí na koncentraci COHb. Při koncentraci 25% se objevuje lehká porucha koncentrace, bolest hlavy. Terapie akutní otravy je oxygenoterapie, 100% kyslík urychluje pokles COHb přibližně 4násobně. [8]

Součástí tabákového kouře jsou i oxidy dusíku. Nejvýznamnějším je *oxid dusičitý (NO<sub>2</sub>)*. Snadno proniká z plic do krve, oxidy dusíku jsou nebezpečnější než oxid siřičitý, který se také v cigaretovém kouři vyskytuje, ale jen ve zcela nepatrném množství. Hlavním toxickým účinkem oxidu dusičitého je dráždění sliznic. První náznaky otravy se projevují pálením očí, poklesem krevního tlaku, bolestmi hlavy a dýchacími potížemi. Chronické otravy mohou být příčinou

častější a větší kazivosti zubů, zánětů spojivek a zejména prokazatelně vyšším rizikem pro výskyt respiračních onemocnění.[17]

Dalším významným toxickým plynem tabákového kouře je *formaldehyd*, bezbarvý plyn s pronikavým zápachem, velmi silný dezinfekční a sterilizační prostředek a látka s pravděpodobným karcinogenním účinkem pro člověka (sk. 2A – viz příloha 2). Akutní expozice malým dávkám formaldehydu vyvolává bolesti hlavy a zánět nosní sliznice. Vyšší koncentrace způsobují vážné podráždění sliznic a respirační problémy, např. zánět průdušek a otok nebo zánět plic. U citlivých jedinců může formaldehyd vyvolávat astma a záněty kůže. Chronická expozice způsobuje zánět průdušek.[17]

Podobně nebezpečný jako formaldehyd je i aldehyd kyseliny akrylové, *akrolein*. Je toxický, dráždí sliznice nosu, dýchacích orgánů, oči, kůži apod. Ve vyšších koncentracích funguje jako slzný plyn.[17]

V cigaretovém kouři je obsažen také *kyanovodík*, jedovatý plyn, který je jedním z nejrychleji působících a nejprudších jedů. Vedlejší proud kouře obsahuje méně HCN než hlavní. Jde o látku, která je ciliotoxická a její množství je selektivně snižováno filtrem se živočišným uhlím. Letální dávka činí asi 1 mg/kg hmotnosti. Byl používán za II. světové války k usmrcování vězňů v plynových komorách nacistických koncentračních táborů (Cyklon B). Kyanovodík je jedovatý tím, že způsobuje blokádu buněčného dýchání vazbou na  $Fe^{3+}$  v cytochromoxidáze v mitochondriích. Inhibicí cytochromoxidázy dojde k absenci kyslíku na konci dýchacího řetězce. Uvnitř buněk dojde k tzv. „tkáňovému dušení“. Dojde k přerušení oxidativní fosforylace a aerobního využívání glukózy. Proto se anaerobní glykolýzou tvoří laktát a rozvíjí se metabolická acidóza.[17]

### **Pyridinové alkaloidy**

Nejvýznamnějším alkaloidem tabákového kouře je *nikotin*, který značně přispívá k toxicitě tabákového kouře. Již během 10ti sekund po vtáhnutí kouře do dýchacího traktu se dostává krevním řečištěm do mozku, kde obsazuje specifické nikotinové receptory. Váže se i na receptory v periferním, vegetativním nervovém systému. Zde vyvolává zvýšenou aktivitu trávicího traktu, vzestup produkce slin a trávících šťáv a vzestup aktivity hladké svaloviny. V první fázi působí nikotin stimulačně a pak přechází do fáze

mírného útlumu. Nikotin dále zvyšuje krevní tlak, zrychluje činnost srdce, stahuje cévy, zvyšuje obsah mastných kyselin v krvi, inhibuje syntézu estrogenu, stoupá produkce potu a může dojít ke stažení zornic. Při dlouhodobějším užívání dochází k posílení syntézy endorfinů. Nikotin je vysoce návyková psychoaktivní látka. Pomocí značkovaného  $^{14}\text{C}$  v nikotinu bylo zjištěno, že v cigaretách je 14-22% nikotinu přenášeno do hlavního proudu a 20-30% přechází beze změny do proudu vedlejšího.[4],[17]

Asi 10 – 15 % nikotinu je z organismu vylučováno v nezměněné formě, ale 70% nikotinu je v organismu kuřáka transformováno na *kotinin*, který je v současné době pokládán za nejlepší dostupný *biologický marker* expozice tabákovému kouři. Deponuje se zejména ve vlasech, kde se dá prokázat ještě po dlouhé době. Byl např. nalezen i ve vlasech malých dětí ze silně kuřáckých domácností, resp. u těch dětí, jejichž matky nepřestaly kouřit ani během těhotenství. [9]

Pasivní kuřáci mají hladinu kotininu (hl. metabolitu nikotinu) průměrně 1% toho, co kuřáci aktivní (*Hackshaw, a další, 1997*)[21]

Dalšími alkaloidy tabákového kouře jsou *anatabin* a *anabasin*. Oba se vylučují močí a mohou také sloužit jako marker kouření. Minoritním alkaloidem tabákového kouře je také *anatallin*.

### **Nitrosaminy**

Nitrosaminy představují nejvýznamnější skupinu škodlivých látek tabákového kouře. Protože jejich zdraví nebezpečné účinky jsou již dlouho známy, přísně se kontroluje jejich obsah v potravinách. Mezi nitrosaminy, které byly v cigaretovém kouři identifikovány, patří zejména:

- 4-(methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon(NNK)
- N-nitrosoanatabin (NAT)
- N-nitrosoanabasin (NAB) a další.

Vedlejší proud kouře obsahuje 10-20x vyšší koncentraci prchavých nitrosaminů než proud hlavní.[4]

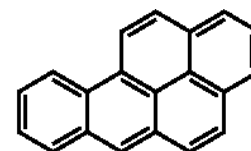
### **Polycyklické aromatické uhlovodíky**

Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU) představují rovněž riziko pro vznik karcinomu plic. Do skupiny PAU náleží látky jako je naftalen, fenantren nebo

antracen. V cigaretovém kouři byla nalezena řada těchto látek, zejména benzo(a)pyren (10 - 30 ng v cigaretě), benzo(e)pyren (5 – 40 ng), chrysen (40 – 60 ng) a další podobné látky.

Celá řada látek ze skupiny PAU představuje závažné zdravotní riziko pro člověka. Jejich nebezpečí spočívá především v karcinogenitě a ohrožení zdravého vývoje plodu. Cigareta je významným zdrojem jednoho z nejnebezpečnějších představitelů této skupiny látek - benzo(a)pyrenu.

Benzo(a)pyren (sumární vzorec  $C_{20}H_{12}$ ) je polycyklický aromatický uhlovodík s pěti benzenovými kruhy. Je silně karcinogenní a mutagenní.[17]



obr. 1 Benzo(a)pyren

### Těžké kovy

Ve stopách je v cigaretovém kouři přítomna řada kovů (asi 30), ve větším množství z těch nebezpečných pro zdraví jsou to zejména *nikl* a *kadmium*. Přítomen je však také *arsen*. Přítomnost těchto kovů má svůj původ v půdě, ve které rostou rostliny tabáku, v umělých hnojivech a zemědělských postřicích.[17]

Sloučeniny *niklu* jsou klasifikovány jako prokázaný lidský karcinogen ve skupině 1, kovový nikl jako možný karcinogen ve skupině 2B.[4]

*Kadmium* a jeho sloučeniny jsou klasifikovány jako lidský karcinogen ve skupině 1. Koncentrace kadmia v krvi vyjadřují aktuální celkovou expozici. Hladiny kadmia v krvi kuřáků jsou signifikantně vyšší než hodnoty nekouřící populace. Kritickým cílovým orgánem při dlouhodobé expozici nízkým koncentracím *kadmia* jsou ledviny. Důsledkem vyšší expozice kadmiu je porušení metabolismu vápníku, hyperkalciurie a tvorba ledvinových kamenů. Hladiny kadmia v krvi kuřáků jsou signifikantně vyšší než hodnoty nekouřící populace.[4],[17]

Cigarety také obsahují radioaktivní *polonium*. Není přesně známo, jak se polonium do tabáku dostává, ale protože je produktem přeměn isotopu uranu  $^{238}\text{U}$  v tzv. uran-radiové rozpadové řadě, musí být jeho zdrojem půda. Zvýšený obsah polonia v tabáku se datuje od 50. let minulého století a zřejmě souvisí s umělým přihnojováním rostlin fosfátovými hnojivy, protože uran se váže na fosfáty.[17]

## **Pevné částice**

Viditelný kouř, produkováný hořícím tabákem, je tvořen drobnými pevnými částicemi, které označujeme jako dehet. V 1 cm<sup>3</sup> cigaretového kouře je až 50 miliard takových částic. Dehtové částice jsou, díky své malé velikosti, zanášeny při vdechování až do plicních sklípků. Plíce kuřáka jsou ohroženy dehtem více, než kteroukoliv jinou součástí tabákového kouře. Silný kuřák vdechne za rok a půl až ¾ kg dehtu a i když jej většinu vykašle, pořád je dost toho, který se v plicích usadí natrvalo.

Plicní tkáň kuřáka se od plicní tkáně nekuřáka liší na první pohled barvou. Dehet je karcinogenní látka. Při pokusech, kdy se opakovaně na oholenou myš kůži nanášel dehet, velmi často vznikala ložiska rakoviny kůže.[4],[17]

### **✘ Měření expozice tabákovému kouři [9]**

- přímé měření koncentrace složek tabákového kouře ve vzduchu
- dotazníky o době a frekvenci expozice (v domácnosti, na veřejných prostranstvích apod.)
- osobní monitory mohou zjistit expozici nikotinu nebo částicím kouře
- biomarkery

Jediným ukazatelem, který je v hmotné části hlavního proudu a v plynné části vedlejšího proudu tabákového kouře, je nikotin, který lze v prostředí hodnotit. Expozici tabákovému kouři hodnotíme formou přítomného nikotinu a jeho hlavního metabolitu **kotininu**. Poločas kotininu je průměrně 20hodin, koncentrace v krvi relativně stabilní. Jeho specifita je vysoká, proto je bezpečným markerem inhalace tabákového kouře. Vrcholu hladiny kotininu ve slinách je dosahováno velmi brzy, ale následuje rychlý pokles. V krvi je jeho koncentrace velmi nízká. Nejvýhodnější je proto u hodnocení pasivního kuřáctví použití neinvazivní techniky stanovení hladin kotininu ve slinách a moči.[5]

✘ Některé průlomové studie:

- **1981** – Studie (*Trichopoulos, a další, 1981*) zhodnotila 51 žen s karcinomem plic a 163 žen s ortopedickým onemocněním jako kontrolní skupinu. U všech žen byl položen dotaz na kuřácký návyk jejich manželů. Ze studie byly vyloučeny kuřačky. Nekuřačky s bronchogenním karcinomem měly ve srovnání s kontrolní skupinou 1,8x vyšší pravděpodobnost onemocnět, pokud byl jejich manžel bývalý kuřák (nekouřil 5-20let), 2,4x větší – manžel lehký až středně těžký kuřák (<20cig./den) a 3,4x větší – manžel těžký kuřák.[4]
- **1981** – Japonská studie (*Hirayama, 1981*) založená na sběru dat během čtrnácti let v období 1966-1980 zjistila, že standardizovaná roční úmrtnost pro nekuřačky, které nebyly exponovány kouřem, byla zjištěna 8,7/100 000; pro ženy, které byly nedobrovolně exponovány tabákovému kouři 15,5/100 000 a pro ženy kuřačky 32,8/100 000. Autor proto hodnotí vliv pasivního kouření asi třetinový až poloviční ve srovnání s aktivním kouřením.[4]
- **1983** – *The UK Independent Committee on Smoking and Health*: upozorňuje na spojitost mezi pasivním kouřením a nemocemi dětí a dospělých[9]
- **1986** – *The US Surgeon General* píše, že pasivní kouření je velkým zdravotním rizikem[9]
- **1988** – *The UK Independent Committee on Smoking and Health* varuje, že pasivní kouření může každý rok způsobit několik set případů rakoviny plic mezi nekuřáky v UK[9]
- **1990** - (*Janerich, a další, 1990*) popisuje studii případů a kontrol na 382 lidech, polovinu tvořili pacienti s histologicky dokázaným karcinomem plic, kteří nikdy nekouřili, druhou polovinu tvořili zdraví pacienti, také nekuřáci. Studie analyzovala životní prostředí v domácnostech a používala měření v jednotkách „smoke years“. To vypočítala jako násobek let strávených v zakouřené domácnosti počtem kuřáků v domácnosti. Domácí expozice > 25 let během dětství a adolescence zdvojnásobila riziko vzniku karcinomu plic[22]
- **1992** – *The US Environmental Protection Agency* klasifikuje tabákový kouř v prostředí jako známý lidský karcinogen a dochází k závěru, že pasivní kouření způsobuje rakovinu[9]

- **1997** - Autoři (*Hackshaw, a další, 1997*) analyzovali 37 publikovaných epidemiologických studií týkajících se karcinomu plic (4 626 případů) Tyto studie se týkali nekuřáků, kteří žili s kuřákem, ve srovnání s nekuřáky, kteří s kuřákem nežili. Zjistili, že riziko vzniku karcinomu plic je 24% u nekuřáků žijících s kuřákem ve srovnání s nekuřáky s kuřákem nežijící. Dále našli, že vztah dávka-účinek u karcinomu plic závisí jak na počtu cigaret vykouřených v domácnosti, tak na době expozic.[21]
- **1998** – Zpráva *UK Scientific Committee on Tobacco or Health* ukazuje vliv pasivního kouření na vznik karcinomu plic a nemocí dýchacího traktu v dětském věku [9]
- **2002** – WHO – *International Agency for Research on Cancer* hodnotí ETS jako příčinu rakoviny plic, IARC klasifikuje tabákový kouř v prostředí jako lidský karcinogen.[9]
- **2003** - Polymorfismus genů, které jsou zodpovědné za metabolizaci tabákového kouře, byl zkoumán z hlediska jejich efektu modifikujícího vztah mezi aktivním kouřením a riziko vzniku nádoru plic. GSTP1 je polymorfní gen, který je exprimován v plicích ve větším množství. Zkoumali vztah mezi pasivním kouřením a riziko vzniku karcinomu plic a dále riziko vzniku karcinomu plic modifikovaného polymorfismem genu GSTP1.  
Přítomnost GSTP 1 genotypu zvyšuje důležitost vztahu mezi pasivním kouřením a karcinomem plic. Polymorfismus v GSTP1 genu spočívá v jednoduché substituci, kde dochází k záměně adeninu (A) za guanin (G). Studie zjistila, že přítomností GSTP 1 GG genotype zvyšuje riziko karcinomu plic, které je spojeno s expozicí pasivnímu kouření (*Miller, a další, 2003*)[23]
- **2004** – Tabákový kouř obsahuje přibližně 55 různých karcinogenů, 20 z nich vyvolalo nádor plic u krys. Z těchto dvaceti prokázaných karcinogenů vyvolávajících karcinom plic u krys, je 6 obsaženo v sekundárním kouři: benzo(a)pyren, N-nitrosodiethylamine, NNK, nikl, kadmium, polonium-210 (*Robinson, 2005*)[24]



### ✘ Zdravotní důsledky pasivního kouření

Pasivní kouření je prokázáno jako příčina nádorového onemocnění plic u dospělých. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) v roce 2002 vyhodnotila více než padesát epidemiologických studií a došla k závěru, že existuje statisticky signifikantní a pevné spojení mezi rizikem nádorového onemocnění plic a expozicí tabákovému kouři. Nekuřáci žijící s kuřákem mají o 20-30% vyšší riziko nádorů plic než ti, kteří žijí v nekuřáckých domácnostech. Pro nekuřáky exponované kouři na pracovišti je riziko vzniku karcinomu plic zvýšeno o 16-19%.[9]

Dále vliv pasivního kouření zvyšuje riziko mozkové mrtvice. U lidí s astmatem je expozice tabákovému kouři spojena se závažnějšími symptomy, horší kvalitou života, sníženými plicními funkcemi a zvýšenou potřebou zdravotní péče i hospitalizace. Asi u 80% je tabákový kouř vyvolavatelem astmatických záchvatů. Pasivní kouření také zhoršuje některé symptomy koronárních, oběhových a respiračních chorob. Expozice tabákovému kouři během těhotenství souvisí s nízkou porodní hmotností dítěte.[9]

### 3. OSTATNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY

Nádorové onemocnění plic má multifaktoriální etiologii. I když má kouření rozhodující úlohu na jeho vznik, nelze opomíjet ani význam ostatních faktorů, protože v mnoha případech se projevují potenciací účinků kouření.[2]

Mezi nejdůležitější faktory, uváděné v souvislosti s rizikem vzniku nádorového onemocnění plic patří [2]:

- a) *profesionální expozice kancerogenním vlivům*-mezi nejvýznamnější patří radioaktivní látky a ionizující záření, azbest, arsen, nikl, chrom, polycyklické aromatické uhlovodíky aj.
- b) *znečištění ovzduší*-ovlivnění výskytu nádoru plic se podařilo prokázat jen v extrémně vysokém lokálním znečištění ovzduší
- c) *emise radioaktivních látek z přirozených zdrojů* - radon
- d) *nevhodné složení potravy* obsahující nedostatečné množství protektivních látek a nadměrné množství živočišných tuků
- e) *zánětlivá a fibrotická plicní onemocnění, CHOPN*
- f) *familiární a genetické aspekty patogeneze nádorů plic*

## D. ANALÝZA DAT FNB

### 1. ÚVOD

Výše uvedené fakta ukazují na závislost mezi výskytem nádorů a intenzitou pasivního kouření u nekuřáků. Tuto hypotézu jsem se pokusila ověřit i ve své práci. Položila jsem si proto následující otázky,

- 1) Existuje u nekuřáků pohybujících se v zakouřeném prostředí větší pravděpodobnost výskytu nádoru?
- 2) Existuje vztah mezi vznikem karcinomu plic u nekuřáků, délkou pobytu, množstvím vykouřených cigaret v zakouřené domácnosti a na pracovišti?
- 3) Jaké histologické typy karcinomu plic převládají u pacientů nekuřáků?

### 2. METODIKA

#### 2.1. *Sběr dat*

Pro sledování dat jsem použila metodu dotazníkového šetření. Pracovala jsem s dotazníky Kliniky pneumologie a hrudní chirurgie 3.LF UK a FNB v Praze, kde na ně odpovídali dotázaní pacienti a jejich příbuzní od 90.let 20.století. Já jsem pracovala s dotazníky za období let 2001-2007. Dotazníky byly sbírány s cílem zkoumat rizikové faktory vzniku karcinomu plic (kouření, pasivní kouření, radon, výživa, hormonální vlivy, pracovní prostředí a další.) Předmětem mého zkoumání byla část o vlivu pasivního kouření.

- nejprve jsem rozdělila všechny dostupné dotazníky na kuřáky a nekuřáky
- skupinu nekuřáků jsem dále rozdělila na ty s nádorem (v počtu 105) a bez nádoru (895)
- po rozdělení jsem získala celkově 105 pacientů nekuřáků s nádorem plic, z toho 84 žen a 21 mužů
- z dotazníků pacientů nekuřáků bez nádoru jsem následně vzala každého 8 (tyto dotazníky měli stále stejnou časovou posloupnost), aby nedošlo ke zkreslení dat

Pro statistické účely jsem pracovala se studií případ-kontrola. Skupinou případ byli pacienti nekuřáci s nádorem plic a skupinou kontrolní pacienti nekuřáci bez nádoru.

## 2.2. Statistické zpracování

K analýze dat jsem pro první otázku použila program Excel. Vytvořila jsem kontingenční tabulku a z ní jsem následně vypočítala míru závislosti vzniku karcinomu na expozici pasivnímu kouření v populaci nekuřáků.

Pasivní kouření	Zdraví	Nemocní	Celkem
exponovaný	80	75	155
neexponovaný	25	30	55
Celkový součet	105	105	210

Pro výpočet jsem použila křížový poměr, tzv. odds ratio. Hodnoty z tabulky jsem dosadila do vzorce:  $\frac{a/b}{c/d} = OR$

Při sledování, jak výskyt nádoru souvisí s intenzitou pobytu v zakouřeném prostředí, jsem vycházela z části dotazníků, kde dotazovaní odpovídali, kolik hodin strávili v zakouřeném prostředí doma a na pracovišti a kolik cigaret bylo za tuto dobu v dané oblasti vykouřeno.

Data o intenzitě pobytu v zakouřeném prostředí mají následující charakter:

- závislá proměnná - nádor je nebo není
- závislá proměnná je kategoriální – alternativní (binární) – nabývá pouze dvou hodnot: ano/ne
- nezávislá proměnná – doba pobytu v zakouřeném prostředí doma a v zaměstnání (hodin za den), množství vykouřených cigaret doma a v zaměstnání (množství cigaret za den)

Nezávislé proměnné jsou spojité, s logo-normálním rozložením. Pro statistickou analýzu byla využita metoda logaritmicke transformace dat pomocí dekadického logaritmu tak, aby data splňovala vstupní podmínky testu.

V rámci této otázky jsem zkoumala vztah mezi závislou alternativní proměnnou (nádor ano/ne) na spojitých, nezávislých proměnných (množství hodin, množství cigaret). Proto jsem použila metodu zobecněné lineární regrese, která pracuje se všemi nezávislými spojitými veličinami zároveň, tudíž počítá s vlivem pasivního kouření na karcinom plic na pracovišti i v domácnosti dohromady.

Data byla zpracována programem Statistica 6.[26]

Pro popis jednotlivých faktorů, které by se mohly podílet na vzniku karcinomu plic, jsem použila jednotlivé četnosti výskytu daného faktoru u skupiny nemocných nekuřáků. Pracovala jsem s programem Excel.

Ke zjištění jednotlivých histologických typů nádorů plic jsem použila deskriptivních statistik. Pomocí programu Excel 2007 jsem spočítala četnosti jednotlivých typů karcinomů u sledovaného vzorku nekuřáků a vynesla je do grafu.

### 3. VÝSLEDKY

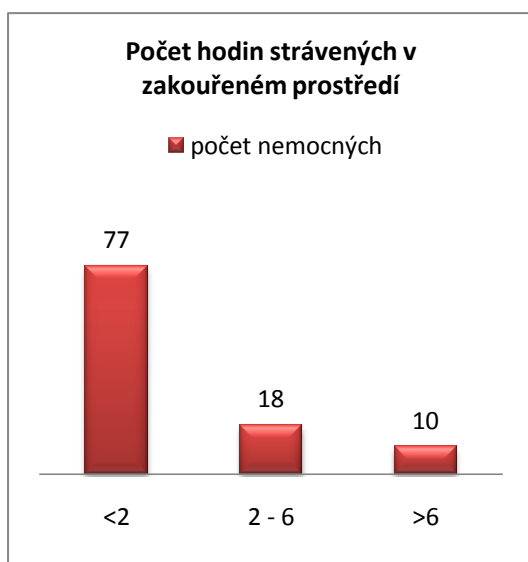
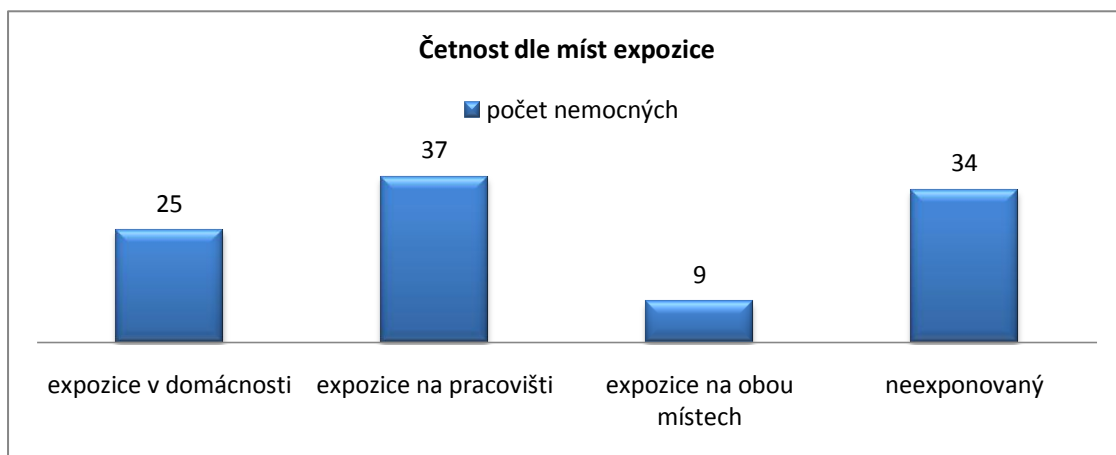
Odds ratio vyšlo 1,28 na intervalu spolehlivosti {0,690487; 2,372819}. Na základě našich dat se tím pádem tento rizikový faktor ukazuje nevýznamný.

Podobné výsledky vykazuje i test závislosti výskytu nádoru na intenzitě pobytu v zakouřeném prostředí. Test na hladině  $p=0,05$  tuto závislost neprokázal.

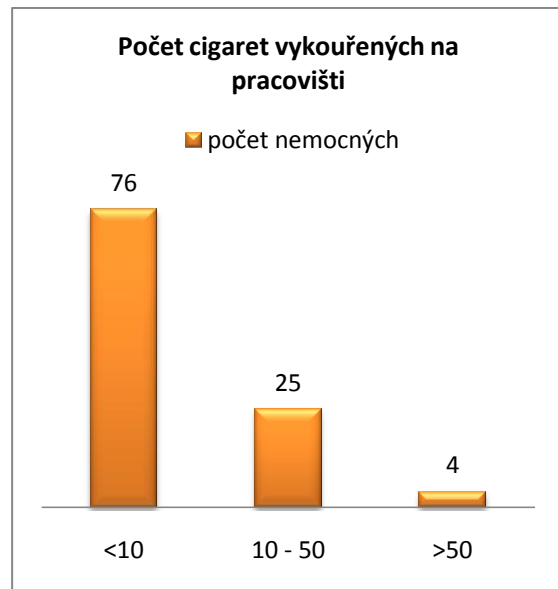
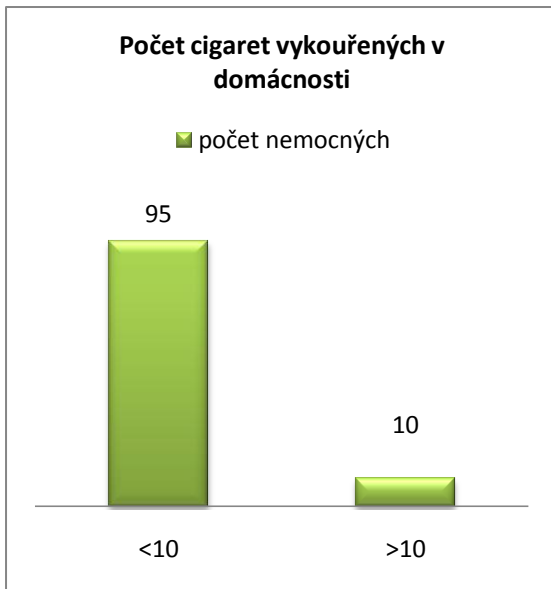
GLM	F	p
Průměrná doba v zakouřeném prostředí	1,097595	0,313883
Počet cigaret vykouřených v práci	0,575231	0,461717
Počet cigaret vykouřených doma	0,002650	0,959726

Výsledek GLM (generalized linear model) analýzy, dosažena hladina významnosti  $p$  pro testovací kritérium  $F$ .

Podrobnější data o intenzitě pobytu v zakouřeném prostředí shrnují následující grafy



expozice v domácnosti	23,8%
expozice na pracovišti	35,2%
expozice na obou místech	8,6%
neexponovaný	32,4%
počet hodin: <=2	73,3%
počet hodin: 2 - 6	17,1%
počet hodin: >=6	9,5%
počet cigaret v bytě: <=10	90,5%
počet cigaret v bytě: >10	9,5%
počet cigaret na pracovišti: <=10	72,4%
počet cigaret na pracovišti: 10 - 50	3,8%
počet cigaret na pracovišti: >=50	23,8%

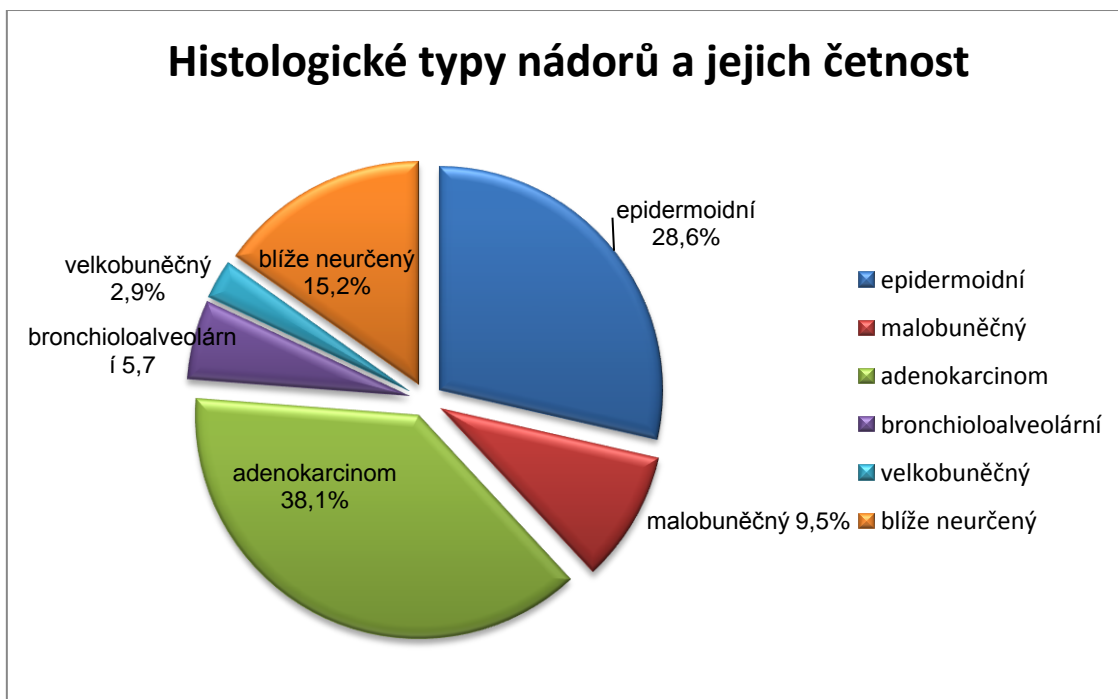


Jednotlivé grafy vždy popisují počet pacientů charakterizovaných daným faktorem. V grafech jsou použity absolutní počty z celkového počtu 105 pacientů. V tabulce jsou pak uvedena procentuální zastoupení jednotlivých faktorů počtem nemocných na 105 nemocných celkem.

Z jednotlivých grafů vyplývá, že větší míra pasivního kouření se vyskytuje na pracovišti (35,2%) než v domácnosti (23,8%). Lidí, kteří jsou exponováni tabákovému kouři jak na pracovišti, tak doma je pouze 8,6%. Není ani zanedbatelné procento lidí s karcinomem plic, kteří nebyli vystaveni tabákovému kouři ani na pracovišti ani v domácnosti (32,4%).

Další grafy popisují expozici tabákovému kouři jednak z hlediska počtu hodin za den, kdy pouze 9,5% pacientů bylo v zakouřeném prostředí více jak 6 hodin. Ostatní dva grafy už jen dokumentují množství cigaret jak v domácnosti a v obou případech se nejvíc pacientů exponovalo méně jak 10cigaretám/den.

Četnost jednotlivých histologických typů karcinomů plic prokázala, že nejčastějším typem nádoru u nekuřáků postižených karcinomem je adenokarcinom (38,1%), podtyp bronchioloalveolární (5,7%). U kuřáků je nejčastějším typem karcinom epidermoidní a malobuněčný. Četnost těchto typů u nekuřáků ani zde nevyšla zanedbatelná, zvláště epidermoidního karcinomu (28,6%), ale i malobuněčného (9,5%).

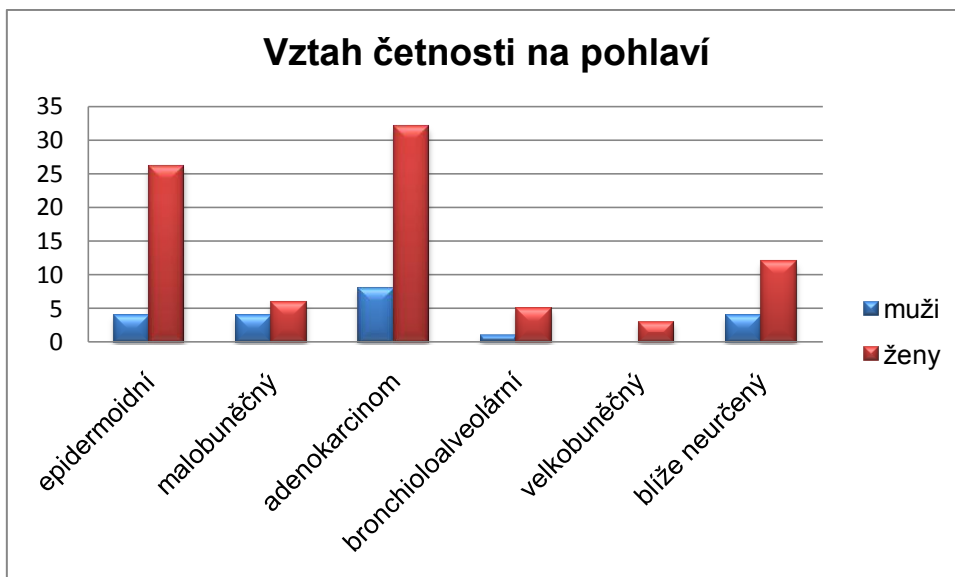


graf č.5 Četnosti v % jednotlivých typů plicních nádorů u pacientů nekuřáků

Typ nádoru	Četnost
epidermoidní	30
malobuněčný	10
adenokarcinom	40
bronchioloalveolární	6
velkobuněčný	3
blíže neurčený	16
<b>CELKOVĚ</b>	<b>105</b>

tab. č.3 Četnosti v absolutních číslech – bronchioloalveolární karcinom je podtyp adenokarcinomu





graf.č.6 Četnosti karcinomu plic u nekuřáků v závislosti na pohlaví

Typy	muži	ženy
epidermoidní	4	26
malobuněčný	4	6
adenokarcinom	8	32
bronchioloalveolární	1	5
velkobuněčný	0	3
blíže neurčený	4	12

tab.č.4 Histologické typy nádorů a jejich počet v závislosti na pohlaví u nekuřáků

#### 4. DISKUZE

Na základě dat, která jsem měla k dispozici, se mi nepodařilo prokázat souvislost mezi výskytem karcinomu u nekuřáků a pobytem v zakouřeném prostředí. Výsledek může být ovlivněn charakterem dat, která byla sbírána zpětně za delší dobu a u dotazníkového šetření tak může dojít ke zkreslení odpovědí, zejména při relativně malém počtu pozorování. Navíc byla data sebrána napříč přes všechny věkové kategorie. Při kontrolním testu mi vyšla jednoznačná závislost výskytu nádoru na věku respondenta. Tato závislost tak může zastřít původně sledovaný vztah výskytu nádoru a intenzitou pobytu v zakouřeném prostředí. Pro další měření by bylo vhodné tuto skutečnost ošetřit výběrem respondentů z podobné věkové skupiny. To ovšem naráží na hlavní problém sledovaných dat a to je jejich celkově malý počet, nedostatečný pro robustní analýzu. Za období 2001-2007 se nashromáždilo pouze 105 pacientů nekuřáků s karcinomem plic. Pro kvalitnější výsledky by bylo potřeba dat mnohonásobně víc. Poslední faktor, který by mohl sehrát roli je chybějící definice nekuřáctví v dotazníku. Někdo považuje za nekuřáky ty, co nikdy nezkusili ani 1 cigaretu, jinde se dají najít různá časová omezení.

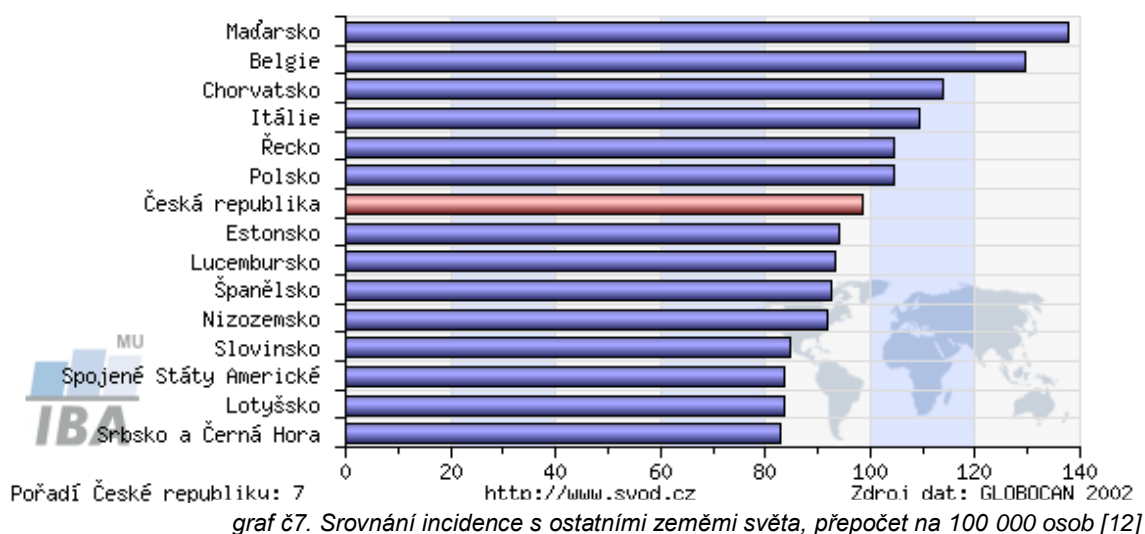
Z jednotlivých faktorů v rámci skupiny nemocných stojí za zmínku nejčastější místo expozice pasivnímu kouření – pracoviště s 35,2%. Hlavní příčina tohoto jevu může být to, že lidé omezují kouření v domácnostech vzhledem k ostatním členům rodiny.

Dále jsem zkoumala jednotlivé histologické typy bronchogenního karcinomu a pokusila jsem se blíže charakterizovat skupinu nemocných nekuřáků z hlediska jednotlivých faktorů. Nejčastějším karcinomem u nekuřáků mi vyšel adenokarcinom (38,1%), což je ve shodě s literárními zdroji. Druhým v pořadí vyšel karcinom epidermoidní (28,6%), který je spíš spjatý s aktivním kouřením cigaret, stejně jako karcinom malobuněčný (9,5%).

## ZÁVĚR

Karcinom plic je nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů nejen v ČR, ale i ve světovém měřítku. Jeho výskyt v posledních letech u mužů sice mírně klesá, ale i tak je incidence vysoká a zaujímá přední místo v žebříčku nejčastějších nádorových onemocnění. Každým rokem přibývá přibližně 1,4 mil. nově diagnostikovaných obyvatel. Počet nových případů se od roku 1975 zdvojnásobil.

Aktuální data z roku 2007 v ČR jsou dokladem vážnosti problematiky tohoto nádorového onemocnění. ČR je ve srovnání s ostatními státy světa na 7. místě v incidenci karcinomu plic na 100 000 obyvatel – graf č.7 [12]



graf č.7. Srovnání incidence s ostatními zeměmi světa, přepočten na 100 000 osob [12]

Počet nových případů pacientů s karcinomem plic v roce 2007 činil 6380, i když hlavní podíl zaujímají muži (4621) i počet žen není zanedbatelný (1759). Jejich počet každým rokem přibývá. Nejen počet nových případů, ale i mortalita na karcinom je neustále velmi vysoká. Její mírně klesající trend u mužů je kompenzován neustálým vzrůstem u žen. V roce 2007 byla celková mortalita na karcinom plic v ČR 5284 (3895 mužů a 1389 žen).[12]

Problémem karcinomu plic je jednak jeho časná detekce, časná stadia (tedy operabilní) jsou často asymptomatická, a dále operační řešení pokročilých stádií. Možnost operability se zpřesňuje, ale nezvyšuje.

Přesto je povzbudivé, že skutečná operabilita na našem území stoupá. V roce 1980 činila 7 %, v roce 1996 8,3 % a v roce 2006 10,6 % u mužů a 13,2 % u žen, což je nepochybně dokladem stoupající kvality péče o nemocné.

Proč je situace u karcinomu plic tak obtížná? Důvodů je celá řada, ale mnoho otázek ještě čeká na vysvětlení. Nepochybně sem patří dlouhá doba, po kterou maligní zvrát v plicní tkáni není rozpoznatelný klinicky ani laboratorně. V čase diagnózy je již nádorová masa příliš velká a rozsah nádoru většinou neumožňuje radikální chirurgické řešení.[11]

Dále hraje roli všudypřítomnost kancerogenů, heterogenita a další specifické biologické vlastnosti plicních nádorů, selhávající chemoprolaxe prekancerózních stavů a doposud málo účinný screening, o jehož realizaci se s různými úspěchy pokouší řada zemí pomocí nízkoradiačního CT, tradičního skiagramu hrudníku, biomolekulární analýzy sputa apod. Ve většině zemí stále selhává primární prevence, která je nadále neúčinnějším postupem boje proti vzniku karcinomu plic a měla by být celospolečenskou prioritou. Za stávající situace lze pochopit snahu aktivně reagovat, což si dala za cíl Česká aliance proti chronickým respiračním onemocněním (ČARO) ve spolupráci s Českou pneumologickou a ftyzeologickou společností (ČPFS), Českou onkologickou společností (ČOS) a s celou řadou jiných odborných i laických organizací, které se pokoušejí realizovat Program časně detekce a prevence karcinomu plic. Pravidelné vyšetřování silných kuřáků, jakkoliv diskutabilní, dává šanci detekce karcinomu plic v operabilní fázi i změnu celkového pohledu společnosti na boj s touto nemocí.[11]

Není novinkou, že největší rizikový faktor vzniku karcinomu plic představuje kouření. Mnoho světových studií dokázalo vliv kouření na vznik karcinomu plic. V roce 1990 z celosvětového počtu 771 800 onemocnění plicní rakovinou v roce u mužů souviselo s kouřením 86%, a z počtu 265 100 onemocnění u žen 49%.[2] Což jednoznačně ukázalo souvislost a významný rizikový faktor kouření pro vznik karcinomu plic.

Otázkou je, proč i přes jasně definovaný rizikový faktor, který se v kouření skrývá, incidence ani mortalita neklesá? Bohužel velká část odpovědi zůstává na individuálním rozhodnutí jedinců - kuřáků. Pomoci mohou jednotlivé preventivní programy odnaučování kouření, odvykací žvýkačky, náplasti apod. Jinou otázkou je hrozba, která vyplývá z kouření a ostatních rizikových faktorů

při vzniku karcinomu pro ostatní obyvatele jak ČR, tak i ostatních států celého světa. Ukazuje se, že množství pacientů s karcinomem plic, kteří nekouří, neustále roste.

Mezi ostatní rizikové faktory nádorového onemocnění plic můžeme zařadit pasivní kouření, profesionální expozici kancerogenním vlivům (radon, azbest, arsen, nikl, chrom, polycyklické aromatické uhlovodíky aj.), nevhodné složení potravy, zánětlivá a fibrotická plicní onemocnění (CHOPN) a v neposlední řadě familiární a genetické aspekty patogeneze nádorů plic.[2]

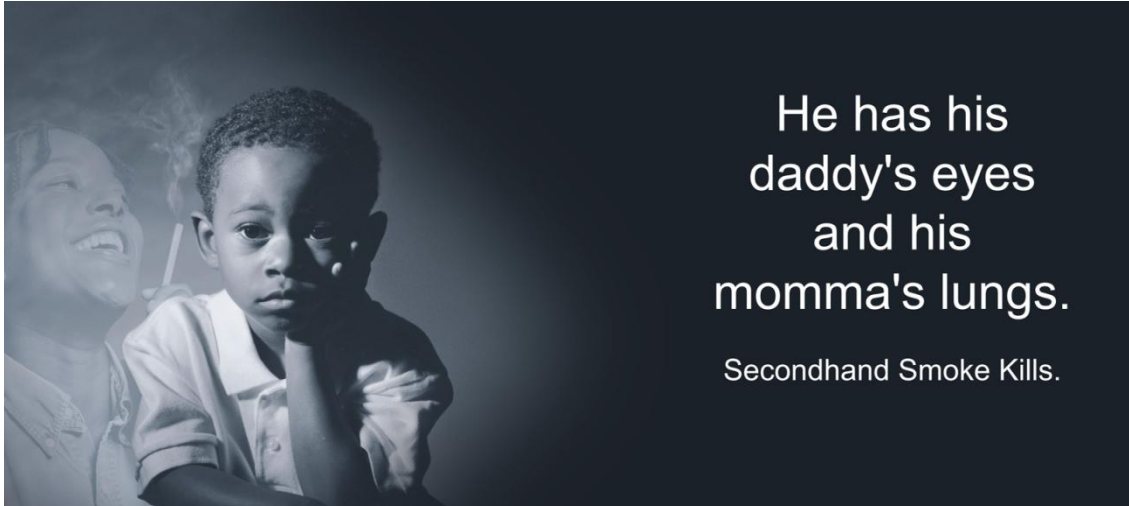
Otázka závislosti mezi karcinomem plic a pasivním kouřením začala být zkoumána pořádně asi v 80. letech 20. století. Tehdejší studie vůbec poprvé poukázali na určitý vliv vzniku karcinomu plic u manželek nekuřáček aktivních kuřáků. Riziko karcinomu plic tehdy vyšlo 3,4x větší u manželek těžkých kuřáků než nekuřáků. Postupem doby vzniklo několik set studií zkoumající různé aspekty pasivního kouření a jeho vliv na nádorové onemocnění plic [4]

V roce 2002 *International Agency for Research on Cancer* zhodnotila ETS (environmental tobacco smoke) jako příčinu rakoviny plic, IARC klasifikovala tabákový kouř v prostředí jako lidský karcinogen. [9]

S přibývajícím důkazy závislosti nádorového onemocnění a pasivního kouření rostl zájem o jeho prevenci. Protože pokud bude pokračovat dnešní trend neustálého růstu spotřeby tabáku, bude tabák do roku 2025 příčinou úmrtí zhruba 10mil. lidí a 1 miliardy do konce 21. století.[11]

Otázka zní jasně. Jak je možné zabránit vlivu pasivního kouření na lidské zdraví? Lidé se nejvíce setkávají s pasivním kouřením v domácnosti, na veřejných prostranstvích a v dopravních prostředcích.

V rámci WHO (World health organisation) vznikla Rámcová úmluva o kontrole tabáku (Framework convention on Tobacco Control, FCTC). Jde o první mezinárodní světovou úmluvu o veřejném zdraví. Oficiálně vstoupila Úmluva v platnost v únoru 2005. Bere v úvahu škody, které mohou být způsobeny tabákovými výrobky a společnostmi, které je vyrábějí. Úmluva formuluje cíle, právně chráněné, které musí být dodrženy zeměmi nebo organizacemi pro regionální hospodářskou integraci (např. Evropské společenství), které úmluvu ratifikovali, a tím vyjádřily souhlas s jejím plněním.[16]



[15]

Cílem úmluvy je chránit dnešní, ale i budoucí generace před škodlivými zdravotními, sociálními i ekonomickými důsledky jak spotřeby cigaret, tak i vystavování se tabákovému kouři.

V roce 2004 podepsalo úmluvu 192 smluvních stran (včetně Evropského společenství). Podepsáním smlouvy strany vyjadřují pouze podporu FCTC. Každá ze stran proto musí ještě úmluvu ratifikovat. To znamená, že musí (pomocí nových legislativních procesů) oficiálně potvrdit svůj záměr zavázat se k úmluvě. V prosinci 2007 byla úmluva FCTC ratifikována 151 stranami.

Všechny státy EU (kromě Itálie a **České republiky**) již úmluvu FCTC podepsaly a ratifikovaly, a proto se musí zásady úmluvy projevit v jejich vnitrostátních zákonech a politice.[16]

Klíčová ustanovení úmluvy FCTC v bodech[16]:

- **tabákový průmysl:** je potřebné, aby tabákový průmysl neměl žádný vliv na politiku veřejného zdraví
- **ochrana před vystavováním se tabákovému kouři:** *úmluva FCTC přijímá závěry vědeckých důkazů, že vystavování se tabákovému kouři způsobuje smrt, nemoc a invaliditu. Od všech smluvních stran se vyžaduje, aby přijaly a zavedly opatření na ochranu nekuřáků před kouřem na veřejných místech, a to včetně pracovišť a veřejné dopravy, a aby se zaměřily na dosažení komplexního přístupu, tedy bez výjimek.*
- **značení:** obaly tabákových výrobků ponosou jednoznačná zdravotní varování (text, vyobrazení), které ponosou více než 30% lícové plochy obalu tabákového výrobku

- **reklama:** cíl byl komplexní zákaz reklamy do roku 2010
- **odpovědnost:** cíl je přimět tabákové společnosti k vyšší odpovědnosti za jejich chování v minulosti a zároveň je odradit od toho, aby působily škodu budoucnosti
- **nezákonný obchod:** veškerá balení tabákových výrobků musí nést označení umožňující vysledování jejich původu i místa jejich konečného určení
- **regulace obsahu tabákových výrobku**
- **daňová opatření**

Problematika tabákového kouře je velmi široká. Je vidět, že jde o celosvětový problém, který se snaží jak WHO, tak jiné organizace řešit již jako jednu z priorit. Nyní závisí na ČR, aby Úmluvu FCTC ratifikovala a tím vzešly v platnost zákony zajišťující body úmluvy i v našem státě.

## SOUHRN

Problematika pasivního kouření a jeho vliv na zdraví člověka byla a je neustále aktuální. Především se zkoumá jeho vliv na vznik bronchogenního karcinomu. Klinický obraz, diagnostika a následné léčba poukazují na jeden z největších problémů karcinomu plic – detekci časných stádií a jejich operační řešení. Časná stadia karcinomu jsou často asymptomatická. Pacienti přicházejí až s obtížemi, které ukazují na pokročilou fázi onemocnění, a tím pádem je u nich menší možnost radikální léčby.

Plicní karcinom je jedno z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice i ve světě. I přes mírný pokles výskytu karcinomu u mužů, je jeho incidenci neustále velmi vysoká. Dalším problémem je neustále se zvyšující incidence plicního nádoru u žen v ČR i ve světě. Je také třeba upozornit i na stále výraznou mortalitu u tohoto nádorového onemocnění.

Mezi rizikové faktory vzniku onemocnění jednoznačně patří kouření. Aktivní kouření představuje hlavní rizikový faktor, který je úzce spojen s karcinomem plic. Až 90% pacientů s karcinomem plic jsou kuřáci. V současné době je intenzivně zkoumán také vliv pasivního kouření jako rizikového faktoru pro populaci nekuřáků. Spojitost pasivního kouření a karcinomu plic je průkazná. O jak silnou závislost se jedná, je v současnosti předmětem mnoha studií.

Mnoho světových studií, které se zabývají otázkou pasivního kouření na vznik bronchogenního karcinomu, se přiklánějí k tomu, že pasivní kouření je rizikovým faktorem vzniku karcinomu plic. Zjištěné informace jsem se pokusila ověřit pomocí vlastního výzkumu. Při analýze dat získaných z dotazníků FNB bylo cílem zjistit závislost výskytu nádoru plic na intenzitě pasivního kouření. Výpočet odds ratio neukázal na daném intervalu spolehlivosti u pasivních kuřáku větší riziko vzniku nádoru, než u nekuřáků. Podobně se při použití zobecněné lineární regrese neprokázala závislost výskytu nádoru na intenzitě pobytu v zakouřeném prostoru. Rozpor s literárními prameny může vysvětlit malá skupina zkoumaných jedinců a také neošetření vlivu věku na výskyt nádoru v mojí práci. Svou roli mohl sehrát i fakt, že data sbíraná zpětně za delší dobu mohou obsahovat značné množství chyb.



Všeobecně existuje více histologických typů karcinomů plic a jednotlivé typy jsou s kouřením spojeny různou měrou. Mezi nejčastější typy karcinomu u kuřáků patří epidermoidní a malobuněčný. Naopak u nekuřáků zaznamenáváme větší výskyt adenokarcinomu. U dotazovaných pacientů vyšel adenokarcinom jako nejčastější nádor u 38,1%.

Otázka jednotlivých zdrojů pasivního kouření a míra jejich vlivu na vznik nádorového onemocnění plic je neustále aktuální. Celosvětově se zvětšují snahy o snížení či úplné zakázání kouření na veřejných místech. Důkazem toho je vznik Úmluvy o kontrole tabáku, kde jeden z bodů zmiňuje také ochranu před vystavováním se tabákovému kouři. Jaké budou další kroky v boji se zákeřným onemocněním a výsledky těchto bojů, je otázkou budoucnosti.

## SUMMARY

Issue of the passive smoking and its dependence to human health is broadly studied; especially its impact on the genesis of bronchogenic carcinoma. As we can see in the clinical characteristics, diagnostics and follow up therapy, the main troubles of lung cancer generally are diagnostics and surgical treatment of the early stages. Earlier stages of lung cancer are frequently asymptomatic. The potency for radical therapy is worse for the patients in the advanced stages.

Lung cancer is still one of the most extended cancer diseases in the world and also in Czech. Incidence of men lung cancer decreases in last years, but is still warningly high. Incidence of women lung cancer is growing up in Czech and in the world. Men and women mortality is still very high

Main risk factors for lung cancer are active and also passive smoking. More than 90 percent of the patients with that disease are active smokers. However, the role of passive smoking is broadly explored today. Relationship of the passive smoking and lung cancer is significant. Strength of this relationship is object of many studies today.

I try to find relationship between lung cancers and passive smoking by my own study too. I used to questionnaires filled by patients of FNB (The Faculty Hospital Na Bulovce). Odds ratio for passive-smokers/nonsmokers was non-significant in the confidence interval, same as results which was generated by generalized linear model. I tested intensity of passive smoking and relation to absence/presence of cancer in GLM. Reasons for the results which are opposite from the literacy source could be: small group of respondents, no treated influence of age and generally erroneous in answering on the questions.

There are many types of the histological types of lung cancer, relationship to smoking is various. Squamous cell carcinoma and small cell lung cancer are most frequent diagnose in group of active smokers, whereas nonsmokers are commonly affected by adenocarcinoma. Adenocarcinoma is the most frequent type of lung cancer in 38,1 % of the respondents.

Last years, we can see the tendencies of prohibiting or controlling of smoking in the public in the whole world. One of the results of those tendencies is enactment of The Framework Convention on Tobacco Control, where is one paragraph dedicated to the passive smoking.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] **Klener, Pavel at al. 2006.** *Vnitřní lékařství*. Praha : Galén, 2006. ISBN 80-7262-431-8.

[2] **Zatloukal, Petr a Petruželka, Luboš. 2001.** *Karcinom plic*. Praha : GRADA Publishing, spol. s.r.o., 2001. ISBN 80-7169-819-9

[3] **Pešek, Miloš a kolektiv. 2002.** *Bronchogenní karcinom*. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-115-7.

[4] **Kozák, Jiří a kolektiv. 1993.** *Rizikový faktor kouření*. Praha : KPK, 1993. ISBN 80-85267-42-X

[5] **Provazník, Kamil, a další. 1996.** *Manuál prevence v lékařské praxi, III. Prevence nepříznivého působení vlivu obytného prostředí na zdraví*. Praha : Státní zdravotní ústav, 1996. ISBN 80-7168-302-7.

[6] **Widimský, Petr a kolektiv, a. 2004.** *Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii*. Praha : Triton, 2004. ISBN 80-7254-458-6.

[7] **Povýšil, Ctibor a kolektiv. 2004.** *Speciální patologie I.díl*. Praha : Karolinum, 2004. ISBN 80-246-0951-7.

[8] **Štefan, Jiří a Mach, Jan. 2005.** *Soudně lékařská a medicínsko-právní problematika v praxi*. Praha : Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0931-7.

[9] **Králíková, Eva a Himmerová, V. 2004, 143.** Pasivní kouření. *Časopis lékařů českých*. 2004/1, 143, stránky 52-54.

[10] **Zatloukal, Petr. 2008.** Karcinom plic. *Medicina Pro Praxi*. [Online] 2008. <http://www.solen.cz/pdfs/med/2008/01/06.pdf>.

- [11] **Kolek, Vítězslav. 2010.** Zdravotnické noviny - Postgraduální medicína. *Zdravotnické noviny*. [Online] 5. Březen 2010. <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-plic-soucasna-lecebna-strategie-z-pohledu-pneumoonkologa-450125>.
- [12] **Dušek, Ladislav, a další. 2005.** *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [Online] Masarykova universita, 2005. <http://www.svod.cz>. ISSN 1802-8861
- [13] **Cancer Research, UK.** Commonly diagnosed cancers worldwide. *Cancer Research UK*. [Online] <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/commoncancers/index.htm>. -graf č.2
- [14] **2009.** Advancing immunotherapy in oncology. *Lung cancer: disease background*. [Online] 2009. <http://www.immunotherapy-in-oncology.com/content.aspx?sc=32>
- [15] **2008.** California smokefree ads. *Americans nonsmokers rights*. [Online] 2008. <http://no-smoke.org/document.php?id=288>
- [16] **Smokefree Partnership.** Reflektor Rámcové úmluvy o kontrole tabáku. *Smokefree Partnership*. [Online] Leden 2008. <http://www.smokefreepartnership.eu/IMG/pdf/Czech.pdf>.
- [17] **MUDr. Mičoch, Zbyněk. 2003-2010.** *Kuřáková plíce*. [Online] 2003-2010. <http://www.kurakovaplice.cz>.
- [18] **Cancer Research, UK. 2008.** *Commonly diagnosed cancers worldwide 1*. November 2008
- [19] **Division of Biology, Beckman Research institute of the City of Hope National Medical Center Duarte, CA, USA, Besaratinia PhD, Ahmed a Prof Pfeifer PhD, Gerd. 2008.** Second-hand smoke and human lung cancer. *Lancet Oncol*. September 2008, stránky 657-666.

[20] **School of Population Health, University of Queensland, Australia a Taylor, Richard. 2007.** Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*. 9. August 2007, stránky 1048-1059

[21] **Hackshaw, AK, Law, MR a Wald, NJ. 1997.** The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997, stránky 980-988.

[22] **Janerich, DT, a další. 1990.** Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med*. 1990, stránky 632-636.

[23] **Miller, David P., a další. 2003.** Association between self-reported environmental tobacco. *Int. J. Cancer*. 2003, stránky 758–763.

[25] **Robinson, Risa J. 2005.** Carcinogen specific dosimetry model for passive smokers of various ages. *Science of the Total Environment*. 2005, stránky 201-212.

[26] **StatSoft, Inc. 2001.** STATISTICA (*data analysis software system*), version 6. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).)

## SEZNAM ZKRATEK

ACTH	-	AdrenoKortikoTropní Hormon
ADH	-	AntiDiuretický Hormon
CEA	-	CarcinoEmbryonální Antigen
CO	-	oxid uhelnatý
CT	-	počítačová tomografie (Computer Tomography)
DNA	-	deoxyribonukleová kyselina
ETS	-	pasivní kouření (Environmental Tobacco Smoke)
EGFR	-	epidermální růstový faktor
FNB	-	Fakultní nemocnice Bulovka
GSTP1	-	Glutathione S-transferase P1
HCN	-	kyanovodík
CHOPN	-	CHronická Obstrukční Plíční Nemoc
IARC	-	Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research Cancer)
MALT	-	se sliznicí asociovaná lymfatická tkáň (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)
MR	-	Magnetická Rezonance
NNK	-	(methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon
NO	-	oxid dusný
NSE	-	Neuron Specifická Enoláza
PAU	-	Polycyklické Aromatické Uhlovodíky
RTG	-	rentgen
SIADH	-	Syndrom Inadekvátní sekrece ADH
TK	-	tyrosinkináza
TPA	-	Tkáňový Polypeptidový Antigen
VEGF	-	růstový faktor cévního endotelu

# SEZNAM PŘÍLOH

## PŘÍLOHA 1. - EPIDEMIOLOGICKÉ GRAFY

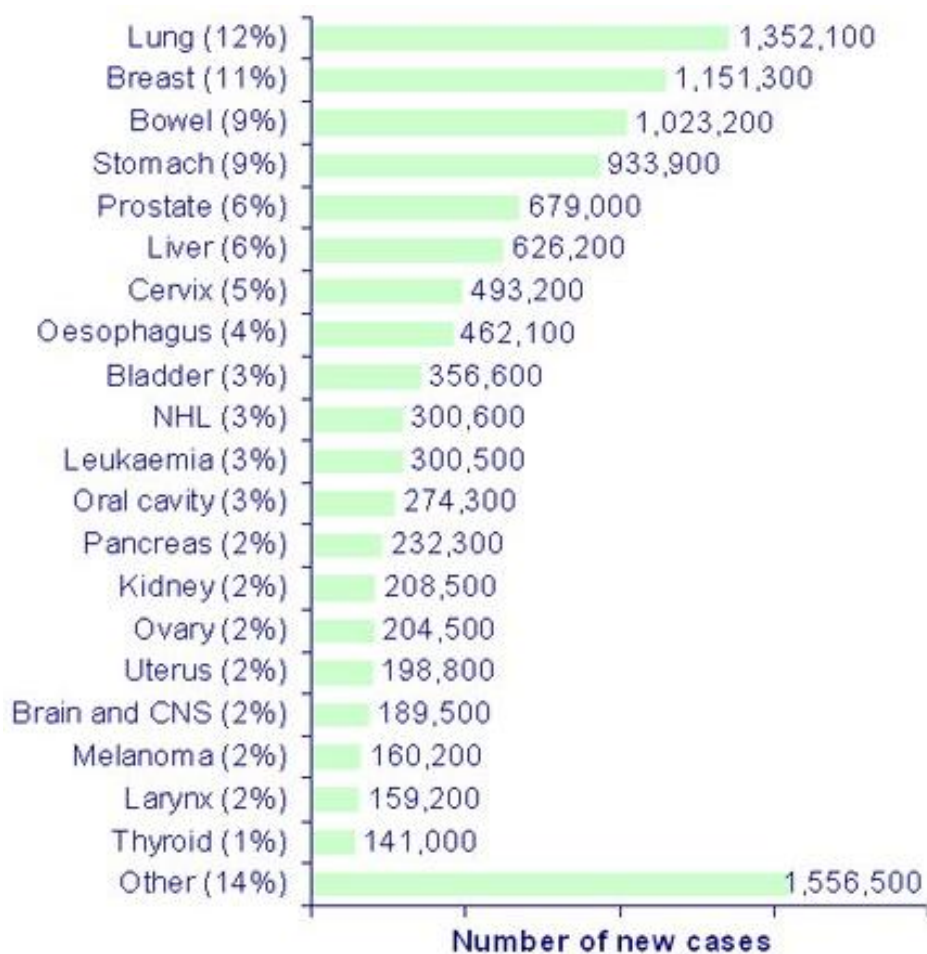
1. Graf nejčastějšího nádorového onemocnění ve světě I.
2. Graf nejčastějších příčin úmrtí na nádorové onemocnění ve světě II.
3. Výskyt rakoviny plic u mužů a žen standardizovaná na světový věkový standard (ASR) v zemích Evropy
4. Vývoj v zastoupení jednotlivých klinických stadií karcinomu plic III.

## PŘÍLOHA 2. - OSTATNÍ

5. Klinická stadia dle TNM klasifikace
6. Tabulka skupin karcinogenů dle IARC

## PŘÍLOHA 1. – EPIDEMIOLOGICKÉ GRAFY

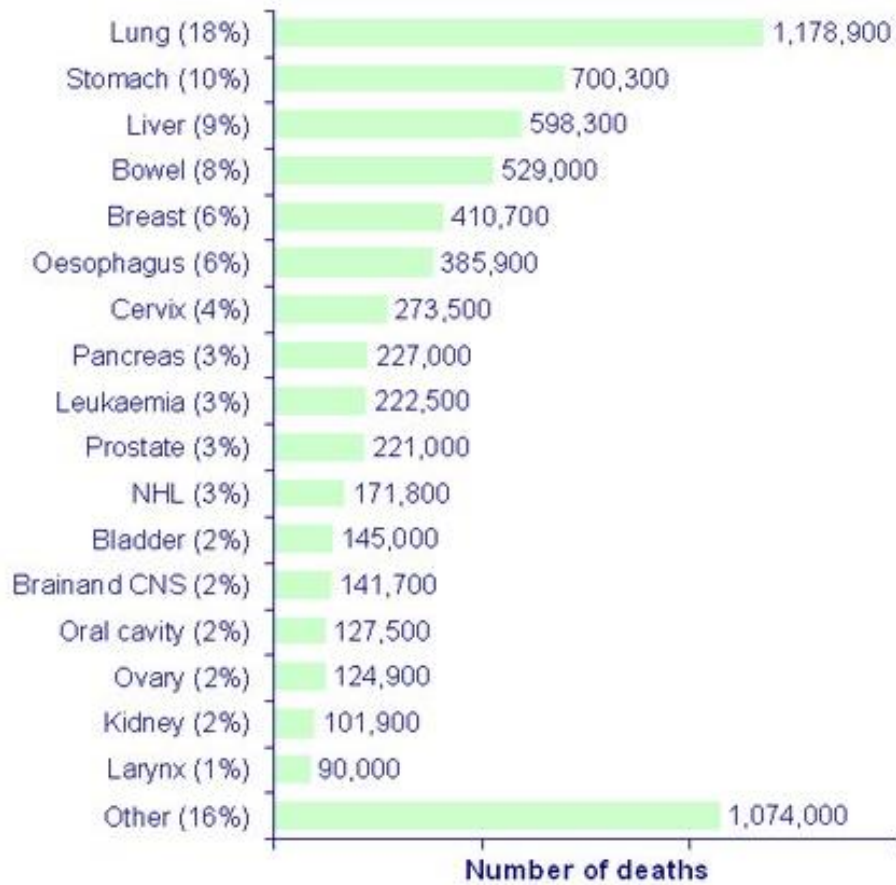
### I. Nečastější diagnózy nádorových onemocnění v celosvětovém měřítku v roce 2002 [13]





**II. Nejčastější příčiny úmrtí na nádorové onemocnění v celosvětovém měřítku**

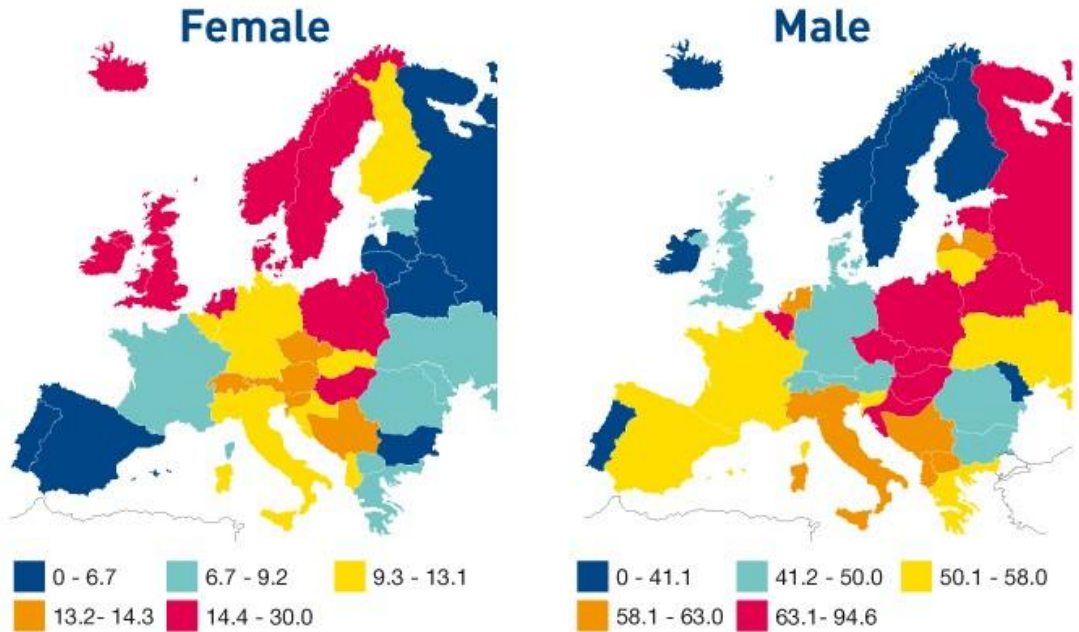
**v roce 2002 [13]**



III. Výskyt rakoviny plic u mužů a žen standardizovaná na světový věkový standard (ASR) v zemích Evropy [14]

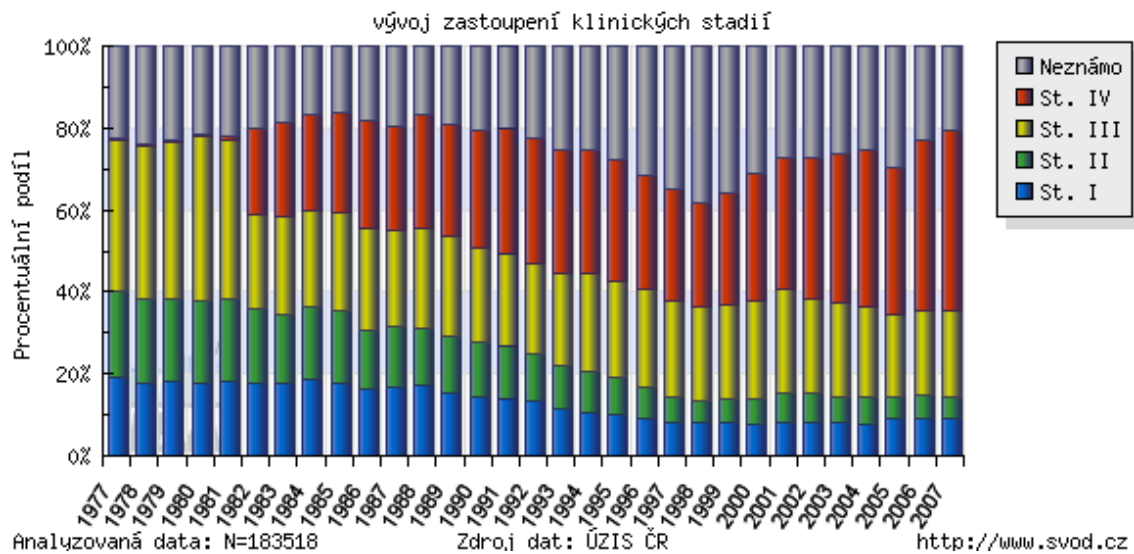
## Europe

Age-standardized incidence rate (ASR) per 100,000 for lung cancer in males and females



Source: Globocan 2002; last accessed Aug 2009

IV. Změny jednotlivých zastoupení klinických stadií karcinomu plic v letech 1977-2007 [12]



Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií karcinomu plic. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.

## PŘÍLOHA 2. – OSTATNÍ

### V. Klinická stadia podle TNM klasifikace z r. 2009 [11]

	N0	N1	N2	N3	M1
T1 <sup>a</sup>	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T1 <sup>b</sup>					
T2 <sup>a</sup>	IB	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2 <sup>b</sup>					
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IV
M1 <sup>a</sup>	IV	IV	IV	IV	
M1 <sup>b</sup>					

### VI. Tabulka skupin jednotlivých karcinogenů dle IARC

<b>Skupina 1</b>	- prokázaný karcinogen pro člověka
<b>Skupina 2A</b>	- pravděpodobně karcinogenní pro člověka
<b>Skupina 2B</b>	- podezřelý karcinogen pro člověka
<b>Skupina 3</b>	- neklasifikovaný
<b>Skupina 4</b>	- pravděpodobně není karcinogenní pro člověka