

# NADVÄZUJÚCA ŠTÚDIA STREDOEURÓPSKEJ EPIDEMIOLOGICKEJ ŠTÚDIE NÁDOROV PĽÚC NA SLOVENSKU

**Fabiánová Eleonóra<sup>1</sup>, Potisková Lucia<sup>1</sup>, Adamčáková Zora<sup>1</sup>, Chakamen Safai Diba<sup>2</sup>, Hettychová Ľubica<sup>1</sup>, Ondrejková Ľudmila<sup>3</sup>, Janoušek Miloš<sup>3</sup>, Machatová Zuzana<sup>4</sup>, Černá Mária<sup>5</sup>, Beržinec Peter<sup>6</sup>, Mazal Juraj<sup>7</sup>, Boffetta Paolo<sup>8</sup>, Brennan Paul<sup>9</sup>.**

<sup>1</sup> Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Banská Bystrica, <sup>2</sup>Národné centrum zdravotníckych informácií, Národný onkologický register Bratislava, <sup>3</sup> Úrad verejného zdravotníctva SR, Bratislava, <sup>4</sup> Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Nitra, <sup>5</sup> Univerzitná nemocnica, Klinika pneumológie a ftizeológie I. - Oddelenie klinickej onkológie, Bratislava, <sup>6</sup>Nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, <sup>7</sup> FNŠP, Banská Bystrica, <sup>8</sup> Odd. Pneumológie a ftizeológie, <sup>9</sup>Tisch Cancer Institute, New York, <sup>9</sup> International Agency for Research on Cancer, Lyon

## Úvod

Nadväzujúca štúdia na stredoeurópsku štúdiu „Zamestnanie, životné prostredie a rakovina pľúc“ (1998-2003 – pod koordináciou IARC, Lyon), skúmala v rokoch 2010-2012 najvýznamnejšie ukazovatele podmieňujúce prežívanie a prognózu pacientov s rakovinou pľúc, ktorí boli zahrnutí do tejto štúdie (1). Doplnili sa údaje z osobnej a zdravotnej dokumentácie a preskúmali sa súvislosti životného štýlu, návykov, osobných a rodinných charakteristík, zamestnania, včasnosti zistenia ochorenia, typu nádoru a ďalšie okolnosti. Aby sa dala robiť efektívna cieľená prevencia je potrebné analyzovať výskyt ochorení (2,3). Taktiež je nutné zistiť príčiny, príčinné súvislosti, mechanizmy pôsobenia (4). Ku každej analýze je potrebné zabezpečiť určité kritické množstvo údajov, a preto sa robia multicentrické štúdie poskytujúce veľkú vzorku jedincov, ktorá sa vyžaduje na odhad expozície s nízkou frekvenciou výskytu a aby sa zabránilo chybám z nesprávneho triedenia subjektov do podskupín. Prezentované čiastkové údaje zo Slovenska sú súčasťou celosvetovej databázy údajov, ktoré sa postupne analyzujú a prezentujú odbornej verejnosti vo vedeckých publikáciách (1,5).

**Cieľ: Študovať ukazovatele podmieňujúce dĺžku dožitia u prípadov s diagnózou zhubného nádoru pľúc a prognózu pacientov s rakovinou pľúc v závislosti od včasnosti zachytenia ochorenia, histologického typu nádoru, stupňa rozvoja nádorového procesu ako aj faktorov životného štýlu, návykov, osobných a rodinných charakteristík, expozície karcinogénnym faktorom pri práci.**

## Materiál a metódy

Pôvodná štúdia mala dizajn epidemiologickej multicentrickej štúdie typu „prípady a kontroly“ a vykonávala sa v 7 štátoch v 25 oblastiach strednej a východnej Európy a Veľkej Británie. Získavali sa novo diagnostikované prípady hospitalizovaných s danou diagnózou vo veku do 75 rokov a k nim sa dopĺňali kontroly spĺňajúca stanovené kritéria- zdraví alebo hospitalizovaní na definované diagnózy nesúvisiace s rakovinou pľúc, rovnaké pohlavie, vek  $\pm$  3 roky, bývanie v rovnakej oblasti. V nadväzujúcej štúdii sme na Slovensku zisťovali vitálny stav prípadov v centrálnom registri obyvateľov, vývoj ich zdravotného stavu vo

vzt'ahu k stanovenej rakovine pľúc analýzou údajov zo zdravotnej dokumentácie v nemocniciach a v národnom onkologickom registri. Zo Slovenska bolo zahrnutých 346 prípadov a 366 kontrol získaných k účasti v lôžkových oddeleniach v Banskej Bystrici, Bratislave a v Nitre v spolupráci lekárov verejného zdravotníctva s príslušnými klinickými lekármi. Spracovanie údajov zabezpečovalo verejné zdravotníctvo a súhrne IARC Lyon.

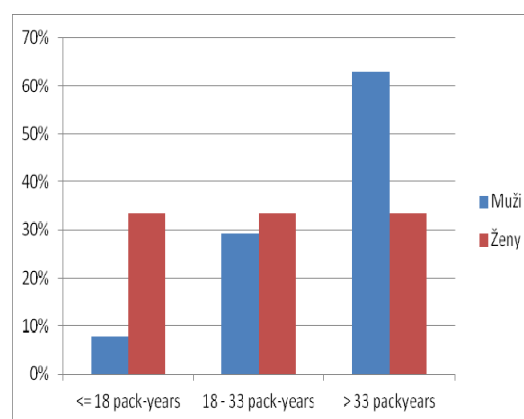
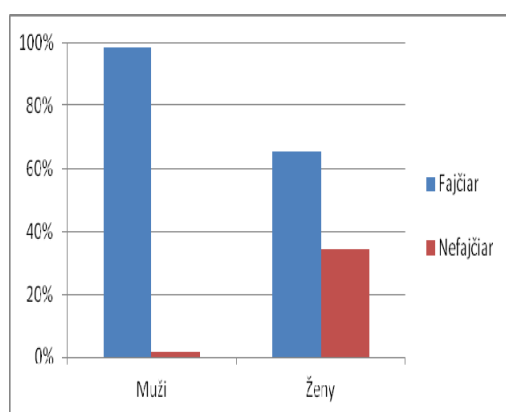
Priemerný vek pri stanovení diagnózy u mužov bol 61.35 rokov, u žien 59.98 rokov. Vekové rozmedzie u mužov i 37-79 a u žien ženy 31–79 rokov.

**Tabuľka 1 Charakteristiky súboru prípadov s rakovinou pľúc a kontrol z hľadiska veku, fajčenia a jeho intenzity a dĺžky, zaradenia podľa zamestnania a to s prevahou duševnej práce a manuálnej práce**

	Prípady		Celkom	Kontroly		Celkom
	Muži	Ženy		Muži	Ženy	
<b>Slovensko</b>	288	58	<b>346</b>	304	62	<b>366</b>
<b>Vek</b>						
<50	34	13	<b>47</b>	46	13	<b>59</b>
50-59	80	10	<b>90</b>	82	13	<b>95</b>
60-69	114	24	<b>138</b>	109	22	<b>131</b>
70+	60	11	<b>71</b>	67	14	<b>81</b>
<b>Fajčenie</b>						
Nefajčiar	4	20	<b>24</b>	103	46	<b>149</b>
<=18 balíčky-roky	23	14	<b>37</b>	60	12	<b>72</b>
18-33 balíčky-roky	86	12	<b>98</b>	76	4	<b>80</b>
>33 balíčky-roky	175	12	<b>187</b>	65	0	<b>65</b>
<b>Zamestnanie</b>						
Duševná práca	69	31	<b>100</b>	119	36	<b>155</b>
Zmiešaná skupina	11	3	<b>14</b>	17	0	<b>17</b>
Manuálna práca	208	23	<b>231</b>	168	26	<b>194</b>
Neaktívni	0	1	<b>1</b>	0	0	<b>0</b>
<b>Vzdelanie</b>						
Nízke	69	17	<b>86</b>	54	21	<b>75</b>
Stredné	190	32	<b>222</b>	183	36	<b>219</b>
Vysoké	29	9	<b>38</b>	67	5	<b>72</b>

**Tabuľka 2 Charakteristiky súboru prípadov s rakovinou pľúc a kontrol z hľadiska veku, fajčenia a jeho intenzity a dĺžky, zaradenia podľa zamestnania a to s prevahou duševnej práce a manuálnej práce v percentách**

	Prípady		Kontroly	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
<b>Slovensko</b>	83%	17%	83%	17%
<b>Vek</b>				
<50	72%	28%	78%	22%
50-59	89%	11%	86%	14%
60-69	83%	17%	83%	17%
70+	85%	15%	83%	17%
<b>Fajčenie</b>				
Nefajčiar	17%	83%	69%	31%
<=18 balíčky-roky	62%	38%	83%	17%
18-33 balíčky-roky	88%	12%	95%	5%
>33 balíčky-roky	94%	6%	100%	0%
<b>Zamestnanie</b>				
Duševná práca	69%	31%	77%	23%
Zmiešaná skupina	79%	21%	100%	0%
Manuálna práca	90%	10%	87%	13%
Neaktívni	0%	100%		
<b>Vzdelanie</b>				
Základné	80%	20%	72%	28%
Stredoškolské	86%	14%	84%	16%
Vysokoškolské	76%	24%	93%	7%



**Obrázok 1 Fajčenie tabaku niekedy v živote u prípadov s rakovinou pľúc**

**Obrázok 2 Intenzita fajčenia u prípadov s rakovinou pľúc**

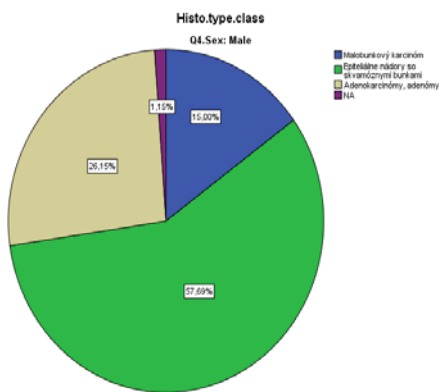
Za fajčiara sa považoval každý, kto vyfajčil za celý svoj život aspoň 100 cigariet. Miera intenzity fajčenia je vyjadrená ako “ balíčky- roky“ resp. “pack-years“, čo znamená priemerný počet vyfajčených balíčkov cigariet denne vynásobený počtom rokov. Väčšina prípadov boli silní (54%) alebo stredne silní fajčiari (28,3%). Z celkového počtu prípadov bolo 93,1% fajčiarov a z kontrol 59,3%. Z prípadov fajčiarov tvorili muži 88,2%, ženy 11,8%. Z kontrol fajčiarov tvorili muži 92,6%, ženy 7,4%. Muži prípady boli z 98,6% fajčiari a 1,4% tvorili nefajčiari. V kontrolnom súbore bolo 66,1% mužov fajčiarov a 33,9% nefajčiarov. Ženy prípady tvorilo 65,5% fajčiarok a 34,5% nefajčiarok. Zo žien kontrol bolo 25,8% fajčiarok a 74,2% nefajčiarok.

Podľa zamestnania väčšina prípadov mužov pracovala v manuálnych profesiách (72,2% mužov); u žien prevažovala duševná práca (53,4% zo žien).

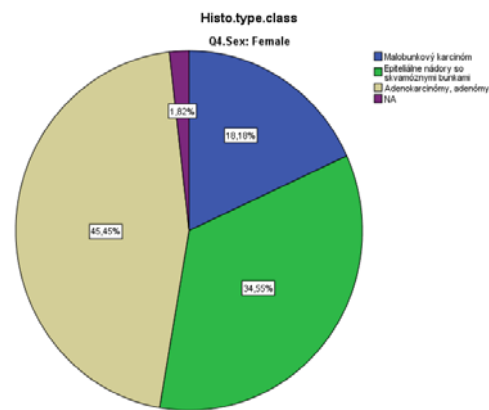
## Výsledky a zistenia u prípadov

### Histológia nádorov pľúc

Podľa histológie bola väčšina nádorov epiteliálnych so skvamóznymi bunkami (53,65%), adenokarcinómov bolo 29,52% a 15,56% predstavovali malobunkové karcinómy (1,27% iné). U mužov prevažoval epiteliálny karcinóm (57,7%), druhý najčastejší typ karcinómu bol adenokarcinóm (26,15%), malobunkový predstavoval 15%. Iná situácia bola a u žien – najčastejšie diagnostikovaný bol adenokarcinóm (45,5%), druhý bol epiteliálny karcinóm (34,55%) a tretí malobunkový (18,2%).

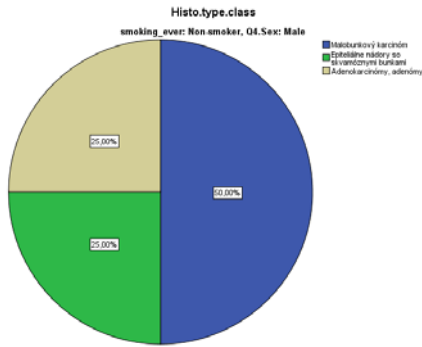


Obrázok 3 Rozdelenie zistených nádorov pľúc pľúc podľa histologického obrazu u mužov u žien

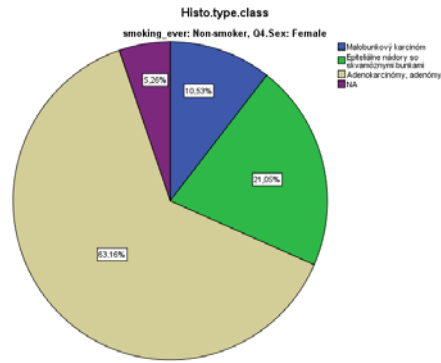


Obrázok 4 Rozdelenie zistených nádorov podľa histologického obrazu

U fajčiarov u mužov aj u žien dominoval epiteliálny karcinóm so skvamóznymi bunkami (58,2% vs. 41,67%). Tieto zistenia sú v súlade s publikovanými prácami (6).



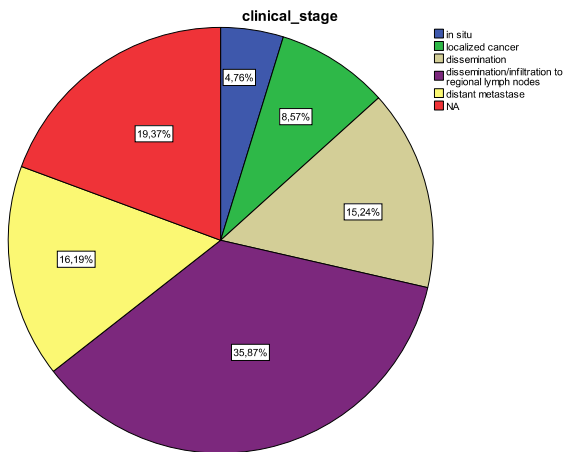
**Obrázok 5 Rozdelenie zistených nádorov pľúc pľúc podľa histologického obrazu u fajčiarov**



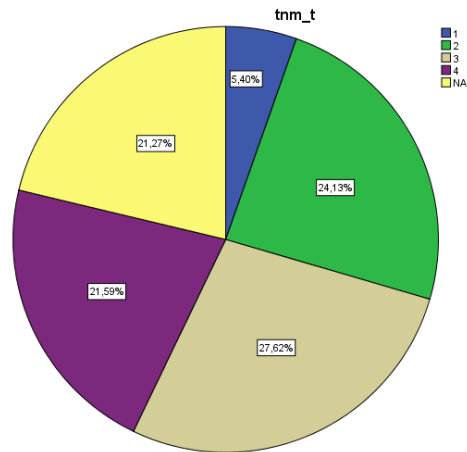
**Obrázok 6 Rozdelenie zistených nádorov podľa histologického obrazu u fajčiarok**

U žien nefajčiarok dominoval adenokarcinóm (63,16%) a u mužov nefajčiarov malobunkový karcinóm (50%).

Posudzovala sa aj včasnosť záchytu, ale v nám dostupných zdravotných dokumentoch u 71,75% prípadov nebola uvedená aktivita maligného procesu v zmysle kritérií pre „grading“ nádorového procesu podľa WHO. Podľa stupňa rozvoja nádorového procesu v zmysle kritérií pre „staging“ podľa medzinárodnej onkologickej klasifikácie bola väčšina prípadov zachytená v štádiu diseminácie do regionálnych uzlín (35,9%) (6). Včasný záchyt bol zistený iba u 13,3% prípadov (in situ, lokalizovaný nádor). Rodové rozdiely neboli významné, iba u mužov bolo viac diseminovaných nádorov so vzdialenými metastázami.



**Obrázok 7 Rozdelenie nádorov podľa stupňa rozvoja nádorového ochorenia**



**Obrázok 8 Rozdelenie nádorov podľa TNM klasifikácie**

Podobné zistenia sú podľa TNM klasifikácie, kde väčšina prípadov bola zachytená v štádiu diseminácie v pľúcach a v regionálnych uzlinách. Väčšina prípadov bola klasifikovaná v stupni T2, T3 a T4; N2 a N3; najviac prípadov bolo bez vzdialených metastáz (M0 41,9%)

a vzdialené metastázy boli zistené u 34,3%. U žien bolo zistených viac vzdialených metastáz (41,8% vs. 32,7%).

Uplatnenie liečebných postupov hodnotilo uplatnenie operačného zákroku, chemoterapie a rádioterapie a ich kombinácií. Operovaných bolo 14,3%, rádioterapiu podstúpilo 29,8% a chemoterapiu 48,7% pacientov.

#### Životný štýl a zistené možné príčinné súvislosti.

**Tabuľka 3 Šanca ( OR) na rakovinu pľúc v súvislosti s fajčením – upravené na vek, pohlavie, centrum PRÍPADY ZO SLOVENSKA**

OR	Upravené na vek, pohlavie, centrum				
	Muži		Ženy		
		CI ľ.	CI p.		CI ľ.
Fajčiari	<b>106,942</b>	36,752	311,183	Fajčiarky	<b>10,102</b>
Bývalí fajčiari	18,173	6,389	51,689	Bývalé fajčiarky	2,417
Nefajčiari	1			Nefajčiarky	1
<b>CELÁ STREDOEURÓPSKA ŠTÚDIA</b>					
OR 2006	Upravené na vek, pohlavie, centrum				
	Muži		Ženy		
		CI ľ.	CI p.		CI left
Fajčiari	<b>82,7</b>	58,2	117,4	Fajčiarky	<b>14,2</b>
Bývalé f.	17,2	12,9	23,1	Bývalé f.	3,1
Nefajčiarky	1			Nefajčiarky	1

Najsilnejšia asociácia medzi hodnoteným faktorom a rakovinou pľúc bola preukázaná u fajčiarov tabaku. Na Slovensku je u mužov šanca ochorieť 107-násobne vyššia u fajčiarov ako u nefajčiarov (CI 36, 75 ; 311,2). Toto zistenie je vysvetliteľné tým, že v našom sledovanom súbore prípadov bolo 98% fajčiarov a fajčenia sa nevzdalo ani po diagnóze 38,4% fajčiarov. U žien šanca mať rakovinu pľúc je pre fajčiarky 10,1-násobne vyššia ako u nefajčiarok (CI 3,76 ; 27,13). Naše zistenia sú v súlade s celkovými zisteniami v stredoeurópskej štúdii *Zamestnanie, životné prostredie, rakovina pľúc*. (Muži fajčiari mali šancu ochorieť na rakovinu pľúc 82,7-násobne vyššiu oproti nefajčiarom, ženy fajčiarky 14,2-násobne vyššiu oproti nefajčiarkam). (7). Zistenia sú v súlade s inými publikovanými prácami (8,9).

## Pracovná expozícia karcinogénom

U všetkých členov súboru sa hodnotila pracovná expozícia dokázaným a pravdepodobným karcinogénom (70 látok a procesov). Hodnotilo sa pracovné zaradenie podľa profesií (klasifikácia zamestnaní), aj výkon práce podľa odvetví ekonomickej činnosti (NACE). (1, 10). V tejto práci boli rozdelení členovia súboru podľa prevažujúcej práce, a to manuálnej alebo duševnej do 3 skupín: tzv. modré, biele a zmiešané goliere. Ako indikátor sociálno-ekonomického postavenia sa použila aj výška dosiahnutého vzdelania a súbor sa rozdelil na 3 skupiny: so základným, stredným a vyšším vzdelaním.

Pri študovaní asociácie sme zistili, že šanca ochoriť na rakovinu pľúc bola vyššia u ľudí pracujúcich manuálne (crude OR 2,228, CI 1,545 – 3,213). Aj po upravení zistených asociácií na vek, fajčenie, typ cigariet a expozíciu vybraným karcinogénom nedošlo k zmene významnosti (OR 1,885, CI 1,268-2,802). U žien sa nepreukázal významný vplyv zamestnania alebo vzdelania na šancu ochorenia na rakovinu pľúc (11).

**Tabuľka 4 Šanca (OR) ochoriť na rakovinu pľúc podľa zamestnania a podľa vzdelania u mužov**

<b>Muži</b>			
	<b>AOR</b>	<b>CI</b>	<b>CI</b>
	Upravené na 10-ročné vekové skupiny fajčenie pack-years, typ cigariet expozíciu pracovným karcinog.		
<b>Zamestnanie</b>			
Duševné práce	1		
Zmiešaná skupina	0,962	0,414	2,233
Manuálne práce	<b>1,885</b>	<b>1,268</b>	<b>2,802</b>
	<b>AOR</b>	<b>CI</b>	<b>CI</b>
	Upravené na 10-ročné vekové skupiny fajčenie pack-years, typ cigariet expozíciu pracovným karcinog.		
<b>Ukončené vzdelanie</b>			
Vysokoškolské	1		
Stredoškolské	<b>2,019</b>	1,219	3,343
Základné	<b>2,453</b>	1,37	4,393

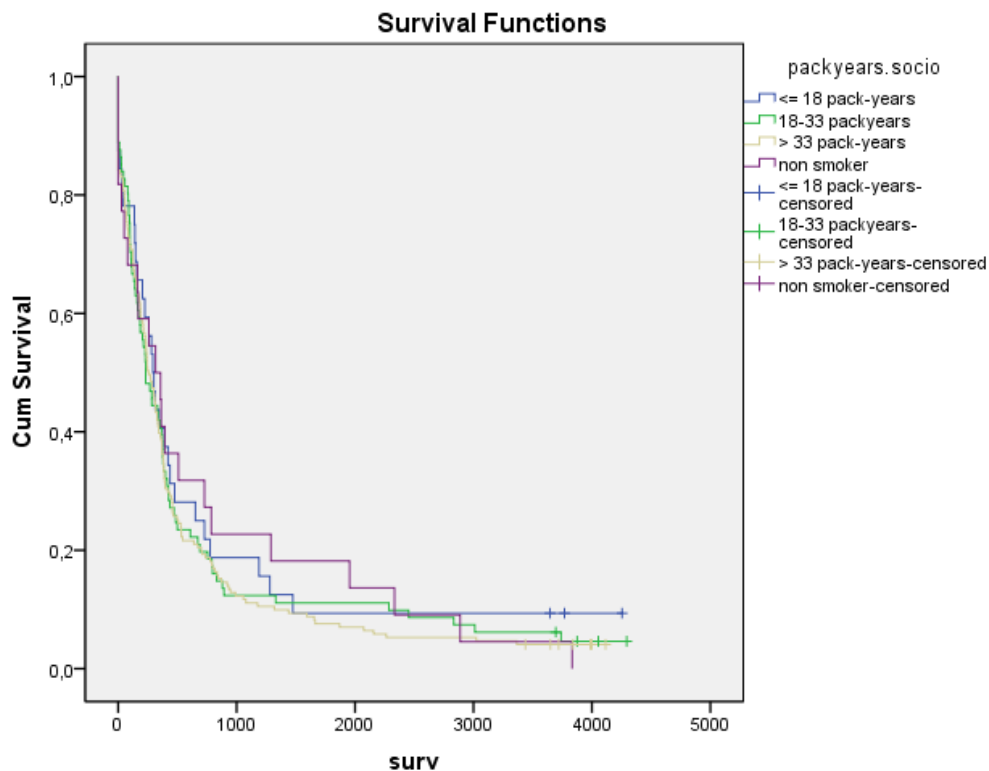
**Tabuľka 5 Šanca (OR) ochorieť na rakovinu pľúc podľa zamestnania a podľa vzdelania u žien**

Ženy			AOR4	CI	CI
			Upravené na 10-ročné vekové skupiny fajčenie pack-years, typ cigar,iet expozíciu pracovným karcinog		
Zamestnanie					
Duševné p.		1			
Zmiešaná skup. len	3				
pozorovania)		2,32E+09	0		
Manuálne práce		0,967	0,404	2,315	
			AOR4	CI	CI
			Upravené na 10-ročné vekové skupiny fajčenie pack-years, typ cigar,iet expozíciu pracovným karcinog		
Vzdelanie					
Vysokoškolské		1			
Stredoškolské		0,607	0,157	2,341	
Základné		0,486	0,11	2,152	

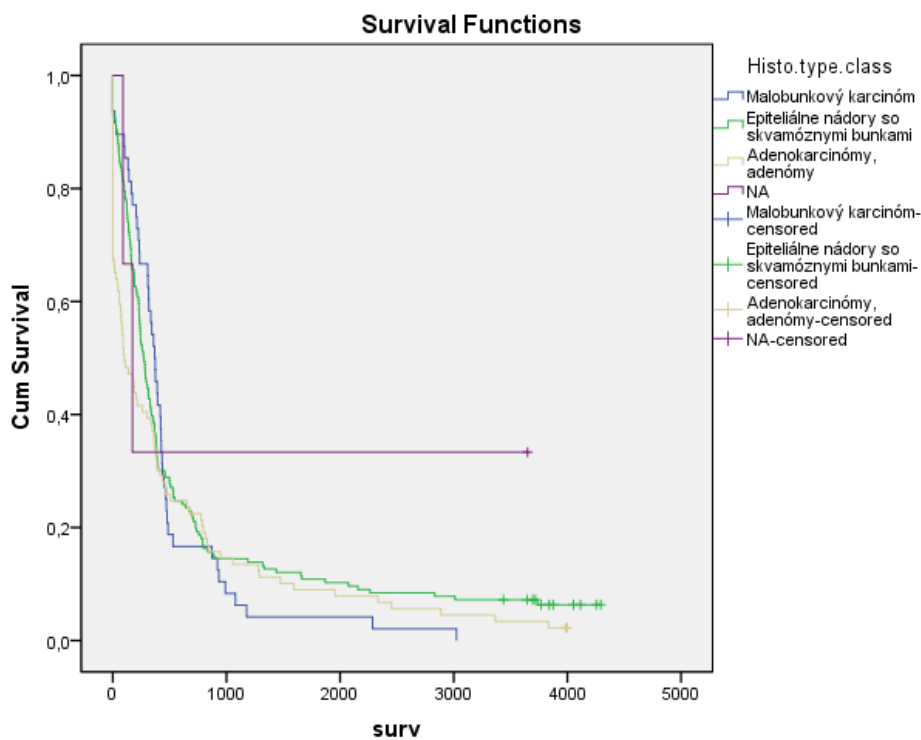
### Prežívanie prípadov s diagnostikovanou rakovinou pľúc

Celkový počet prípad bol 346 prípadov. V rámci následnej štúdie sa podarilo dohľadať aspoň časť údajov o prežívaní po stanovení diagnózy k 315 členom pôvodného súboru. Úmrtnosť do 5 rokov bola zistená u 88,22% - prežívanie nad 5 rokov zistené len u 9,24%, nezistené u 2,55%. Viac ako 5 rokov sa dožilo 9,27% mužov a 9,1% žien. Priemerná dĺžka dožitia u študovaných prípadov bola len 458 dní (1,25 roka) od stanovenia diagnózy; z toho u mužov 461 dní (1,26 roka) a u žien 443 dní (1,21 roka). Naše zistenia korešpondujú s publikovanými pozorovaniami (12, 13).

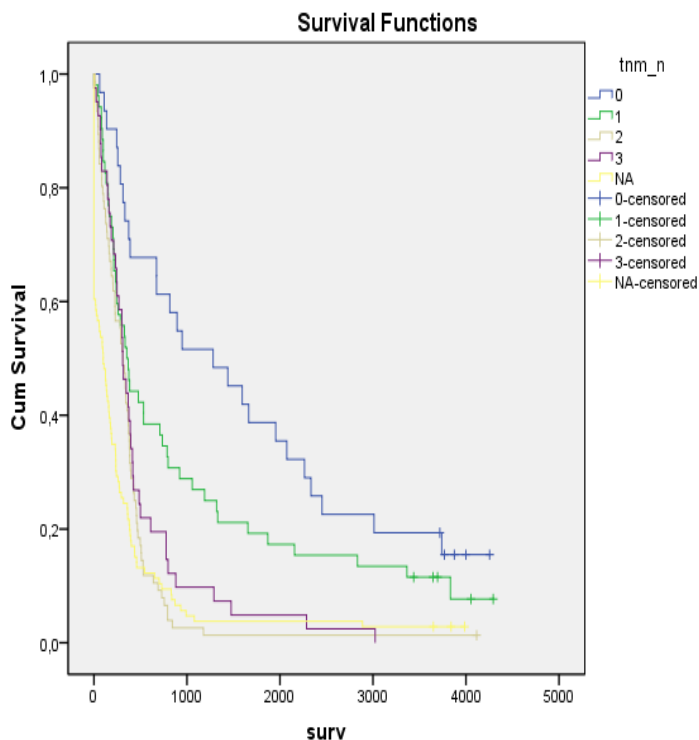




Obrázok 9 Celkové prežívanie (po 10 rokoch) vo vzťahu k fajčeniu podľa pohlavia v dňoch od stanovenia diagnózy



Obrázok 10 Celkové prežívanie od stanovenia diagnózy (po 10 rokoch) podľa histologického typu nádoru



**Obrázok 11 Celkové prežívanie od stanovenia diagnózy (po 10 rokoch) podľa TNM klasifikácie rakoviny pľúc**

## Záver

Podľa incidencie a mortality je rakovina pľúc stále najčastejším karcinómom u európskych mužov a predstavuje narastajúci problém u žien. Doba prežitia je krátka. Príčiny nádorových ochorení sú stále len čiastočne preskúmané a je potrebné vynaložiť ešte veľa úsilia, aby sa dosiahlo lepšie poznanie, ktoré umožní znížiť ich výskyt v populácii a zmierniť ich zdravotné dôsledky. Pre rakovinu pľúc zostáva hlavným rizikovým faktorom fajčenie, ktorého účinky sa vzájomne potencujú s účinkami karcinogénov prítomných na pracovisku v iných faktorov. Získané údaje zo štúdií sú postupne spracovávané a publikované vo väčších súboroch údajov vo vedeckých článkoch. Získané poznatky sú podkladom na preventívne opatrenia.

## Literatúra:

1. OLSSON, A. C. , GUSTAVSSON, P., ZARIDZE, D.,...; FABIANOVA, E.; BRENNAN, P; BOFFETTA, P . Lung Cancer Risk Attributable to Occupational Exposures in a Multicenter Case-Control Study in Central and Eastern Europe. In Journal of Occupational & Environmental Medicine, Volume 53, Issue 11., s.1262 - 1267
2. FERLAY, J., SHIN, H.R., BRAY, F., FORMAN, D., MATHERS, C. and PARKIN, D.M. GLOBOCAN 2008. 2010. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base, No 10. [internet]. Lyon: IARC, 2010.[citované 2010-08-13]. Dostupné z < <http://globocan.iarc.fr>>

3. IARC. 2005.(INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Cancer mondial. GLOBOCAN 2002. [online]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2005.[citované 4.apríla 2010]. Dostupné na : < <http://www.-dep.iarc.fr> >
4. BOFFETTA, P., TRICHOPOULOS, D. 2002. Cancer of the Lung, Larynx and Pleura. In : Adami, H.O., Hunter, D., Trichopoulos, D. (ed.). Textbook of Cancer Epidemiology. New York: Oxford University Press, 2002, s.248 -274. ISBN 0-19-510969-4
5. HUNG, R. J., MCKAY, J. D., GABORIEAU, V., BOFFETTA, P., HASHIBE, M., ZARIDZE, D., MUKERIA, A., SZESZENIA-DABROWSKA, N., LISSOWSKA, J., RUDNAI, P., FABIÁNOVÁ, E., BRENNAN, P ET AL. 2008. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. In: Nature. Vol. 452, no. 7187, 2008, s. 633-637. ISSN 0028-0836.
6. TRAVIS, D., BRAMBILLA, E., MÜLLER-HERMELINK, K., HARRIS, C.C.(ed.). 2004. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004, 344 s. ISBN92 83 22418 3.
7. BRENNAN, P., CRISPO, A., ZARIDZE, D., DABROWSKA, N.S., RUDNAI, P., LISSOWSKA, J., FABIÁNOVÁ, E., MATES, D., BENCKO, V., FORETOVÁ, L., JANOUT, V., FLETCHER, T., BOFFETTA, P. 2006. High cumulative Risk of Lung Cancer Death among Smokers and Nonsmokers in Central and Eastern Europe. [Vysoké kumulatívne riziko rakoviny pľúc u fajčiarov a nefajčiarov v strednej a východnej Európe]. Am J Epidemiol, Vol 164, No.12, 2006. pp. 1233- 1241. ISSN 0002-9262.
8. PARKIN, M., TYCZYNSKI, J.E., BOFFETTA, P., SAMET, J., SHIELDS, P.,CAPORASO, N. 2004. Lung cancer epidemiology and etiology. In: TRAVIS, W.D., BRAMBILLA,E., MÜLLER-HERMELINK, K., HARRIS, C.C. (Eds). World health organisation classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon : IARC Press, 2004. 341 s. ISBN 92 832 2418 3.
9. BERŽINEC, P. 2006. 10. Stredoeurópska konferencia o rakovine pľúc. In: Onkológia (Bratislava), 2006, roč.1 (2), s. 132 – 134
10. FABIÁNOVÁ, E., HETTYCHOVÁ,Ľ. 2004. Hodnotenie expozície pri epidemiologickej štúdii rakoviny pľúc. In: Životné podmienky a zdravie. Zborník vedeckých prác. Ed. Ághová, Ľ. Bratislava: Úrad verejného zdravotníctva SR, 2004. s. 31- 34. ISBN 80- 7159-146-7.
11. HRUBÁ, F., FABIÁNOVÁ, E., BENCKO, V., CASSIDY, A., LISSOWSKA, J, MATES, D., RUDNAI, P., ZARIDZE, D., FORETOVÁ, L., JANOUT, V., SZESZENIA-DABROWSKA,N., BRENNAN, P,BOFFETTA, P. 2009. Socioeconomic indicators and risk of lung cancer in central and eastern Europe. In: Central European Journal of Public Health. Vol. 17, no. 3,2009, s. 115–121. ISSN 1210-7778.
12. DIBA, CH.S., PLEŠKO, I., OBŠITNÍKOVÁ, A. (ed.).2009. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike v roku 2005. Bratislava: Národné Centrum zdravotníckych informácií, 2009, 172 s..ISBN 978-80-892292-15-8
13. KLENER, P. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002, 686 s. ISBN 80-7262-151-3.