

# KOURENÍ A RIZIKO VZNIKU KARCINOMU PLIC PODLE HISTOLOGICKÝCH TYPŮ

## SMOKING AND LUNG CANCER RISK BY HISTOLOGIC TYPE

KOLLÁROVÁ H.<sup>1</sup>, ČÍZEK L.<sup>1</sup>, KOUTNÁ J.<sup>2</sup>, BEŠKA F.<sup>3</sup>, LORENC J.<sup>3</sup>, JANOUT V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO, OLOMOUČ

<sup>2</sup> ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, M-VIA NOVA LTD, ZÁBŘEH

<sup>3</sup> KRAJSKÉ PRACOVÍŠTĚ NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU, FAKULTNÍ NEMOCNICE, OSTRAVA

**Souhrn: Východiska:** Kouření je akceptováno jako hlavní rizikový faktor pro vznik karcinomu plic. Kouření se však uplatňuje v různé míře u jednotlivých histologických typů karcinomu plic. Studie analyzuje vztah kouření k jednotlivým histologickým typům karcinomu plic u nemocných z okresu Šumperk. **Typ studie a soubor:** Jednalo se o studii případů a kontrol, ve které byl analyzován vztah kouření k jednotlivým histologickým typům karcinomu plic u 451 případů a 37 769 kontrol. **Metody a výsledky:** Bylo stanoveno odds ratio pro srovnání významu kouření u jednotlivých histologických typů a u mužů a žen. U spinocelulárního a malobuněčného karcinomu byly hodnoty odds ratio 17,9 a 18,6, zatímco u adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu 7,4 a 9,4. **Závěry:** Studie potvrdila výraznější vztah mezi kouřením a spinocelulárním a malobuněčným histologickým typem na rozdíl od adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu.

**Klíčová slova:** karcinom plic, kouření, histologické typy, studie případů a kontrol, odds ratio

**Summary: Backgrounds:** Smoking is accepted as a main risk factor for lung cancer. It has different importance in individual histological types. This study analyses smoking in relation to different histological types of lung cancer cases from the Šumperk district. **Design and Subject:** A case-control study has been used for analysis of smoking in relation to histological types of 451 lung cancer cases and 37.769 controls. **Methods and Results:** Odds ratio has been used to compare the relationship between smoking and histological types of lung cancer both in men and women. Odds ratio 17,9 and 18,6 was found for squamous and small cell types whiles treached 7,4 and 9,4 for adenocarcinoma and large cell types. **Conclusion:** This study confirms that smoking represents a more pronounced risk factor for squamous and small cell carcinoma than for adenocarcinoma and large cell type of lung cancer.

**Key words:** lung cancer, smoking, histological types, case-control study, odds ratio

### Úvod

Nádorová onemocnění celosvětově představují druhou nejčastější příčinu úmrtí zejména v rozvinutých zemích. Mezi nejzávažnější nádorová onemocnění řadíme také karcinom plic, který patří k nejčastějším příčinám úmrtí na nádorová onemocnění. Světová incidence karcinomu plic byla v roce 2002 1 352 132 osob a ve stejném roce zemřelo na toto onemocnění 1 178 918 osob (1).

V České republice má karcinom plic stále mírně stoupající trend, který je výsledkem trvale rostoucího počtu onemocnění u žen (2). Celkově byla incidence na karcinom plic v České republice v roce 2002 6 198 osob z tohoto počtu bylo 4 891 mužů a 1 307 žen a ve stejném roce zemřelo na karcinom plic 5 860 osob z toho 4 500 mužů a 1 272 žen (1).

I když karcinom plic je onemocnění s multifaktoriální etiologií, nejvýznamnějším rizikovým faktorem je kouření, které způsobuje toto onemocnění z 83 až 94% u mužů a z 57 až 80% u žen (3). Kouření se jako rizikový faktor uplatňuje u všech histologických typů karcinomu plic, ale podle údajů v literatuře se jako hlavní rizikový faktor podílí zejména na vzniku spinocelulárního a malobuněčného karcinomu plic (4).

V České republice se histologické typy verifikovaných karcinomů plic sledují od roku 1985 (3). Nejčastějším typem je stále spinocelulární karcinom plic, i když v průběhu let je pozorován mírný pokles, naopak postupně přibývá adenokarcinomů a malobuněčných karcinomů plic. Rozdíly ve spektru histologických typů u mužů a žen jsou pravděpodobně vysvětlitelné především rozdílnými kuřáckými návyky, i když se předpokládá, že jiné faktory než kouření se mohou u žen uplatňovat ve větší míře než u mužů (5).

Karcinom plic má sice řadu histologických typů, ale nejedná se o homogenní jednotku a podle projevu a možnosti léčby se

rozlišují především dvě skupiny, malobuněčný karcinom (SCLC) a nemalobuněčné karcinomy plic (NSCLC). Dle tohoto dělení je karcinomů řazených do skupiny NSCLC asi 75 až 80% a ve skupině SCLC 20 až 25% (6).

Cílem předložené studie bylo zhodnotit vliv kouření na jednotlivé histologické typy karcinomu plic.

### Materiál a metody

Pro vyhodnocení vlivu kouření na vznik jednotlivých histologických typů karcinomu plic byla použita analytická observační studie případů a kontrol z databáze preventivních onkologických prohlídek šumperského regionu, která zahrnuje 49 426 osob sledovaných v letech 1975-1978. Tato databáze se v roce 2002 propojila s nádorovým registrem, kde bylo celkem registrováno 7 699 osob, které měly nádorové onemocnění (7). Z tohoto souboru bylo vybráno celkem 998 osob s karcinomem plic, z nichž u 547 osob sice byla stanovena diagnóza karcinomu plic, ale nebylo provedeno nebo zaznamenáno histologické vyšetření. Pro účely prezentované studie byly tedy použity údaje od 451 nemocných s karcinomem plic, které byly rozděleny podle jednotlivých histologických typů. Kontrolní skupina byla tvořena 37 769 osobami z této databáze, které neměly onemocnění karcinomem plic.

### Výsledky

Celkově bylo hodnoceno 451 případů karcinomu plic, jejichž průměrný věk byl  $46.9 \pm 8.2$  a 37 769 kontrol jejichž průměrný věk byl  $43.6 \pm 9.8$ . Průměrný věk (v době zjišťování expozice) u případů se významně nelišil u jednotlivých histologických typů (spinocelulární 47,5, malobuněčný 47,0, adenokarcinom 48,9) s výjimkou velkobuněčného karcinomu, kde byl 55,5.

**Tabulka 1. Základní demografické charakteristiky případů a kontrol.**

| Věk           | Muži    |          |          |          | Ženy    |          |          |          | Celkem |
|---------------|---------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|--------|
|               | Případy |          | Kontroly |          | Případy |          | Kontroly |          |        |
|               | Kuřáci  | Nekuřáci | Kuřáci   | Nekuřáci | Kuřáci  | Nekuřáci | Kuřáci   | Nekuřáci |        |
| ≤ 34          | 22      | 1        | 2382     | 1244     | 4       | 3        | 1470     | 3749     | 8875   |
| 35 - 65       | 351     | 20       | 7777     | 5513     | 21      | 29       | 1829     | 13674    | 29214  |
| ≥ 66          | 0       | 0        | 37       | 40       | 0       | 0        | 0        | 54       | 131    |
| <b>Celkem</b> | 373     | 21       | 10196    | 6797     | 25      | 32       | 3299     | 17477    | 38220  |

**Tabulka 2. Rozdělení případů podle histologického typu a pohlaví.**

| Pohlaví       | Spinocelulární |          | Adenokarcinom |          | Malobuněčný |          | Velkobuněčný |          | Celkem |
|---------------|----------------|----------|---------------|----------|-------------|----------|--------------|----------|--------|
|               | Kuřáci         | Nekuřáci | Kuřáci        | Nekuřáci | Kuřáci      | Nekuřáci | Kuřáci       | Nekuřáci |        |
| <b>Muži</b>   | 202            | 12       | 77            | 5        | 73          | 3        | 20           | 2        | 394    |
| <b>Ženy</b>   | 5              | 9        | 9             | 16       | 10          | 5        | 1            | 2        | 57     |
| <b>Celkem</b> | 207            | 21       | 86            | 21       | 83          | 8        | 21           | 4        | 451    |

**Tab. 3. Rozdělení případů podle histologického typu a rizika kouření.**

| Histologický typ | Počet | %     | OR pro kouření     |
|------------------|-------|-------|--------------------|
| Spinocelulární   | 228   | 50,6  | 17,9 (11,2 – 28,9) |
| Adenokarcinom    | 107   | 23,7  | 7,4 (4,5 – 12,4)   |
| Malobuněčný      | 91    | 20,2  | 18,6 (8,7 – 41,6)  |
| Velkobuněčný     | 25    | 5,5   | 9,4 (3,1 – 32,8)   |
| <b>Celkem</b>    | 451   | 100,0 |                    |

**Tabulka 4. Velikost OR podle histologického typu a pohlaví.**

| Pohlaví       | Spinocelulární | Malobuněčný | Adenokarcinom | Velkobuněčný |
|---------------|----------------|-------------|---------------|--------------|
| Muži          | 11,2           | 16,0        | 10,3          | 6,7          |
| Ženy          | 2,9            | 10,6        | 3,0           | 2,6          |
| <b>Celkem</b> | 17,9           | 18,6        | 7,4           | 9,4          |

Na tabulce 1 jsou popsány základní demografické charakteristiky u případů a kontrol.

Tabulka 2 ukazuje rozdělení případů karcinomu plic podle histologických typů, pohlaví a kouření. Převážná většina případů byly muži (394 případů), žen bylo pouze 57. Nejvyšší zastoupení v souboru má spinocelulární karcinom (50,6%), dále pak adenokarcinom (23,7%), malobuněčný karcinom (20,2%) a velkobuněčný karcinom (5,5%). Pokud jde o zhodnocení vztahu kouření jako rizikového faktoru pro vznik jednotlivých histologických typů karcinomu plic, jde soubor rozdělit na dvě skupiny. První skupina zahrnuje spinocelulární a malobuněčný karcinom s vysokým odds ratio 17,9 a 18,6 a druhá skupina adenokarcinom a velkobuněčný karcinom s přibližně polovičními hodnotami odds ratio 7,4 a 9,4 (Tabulka 3).

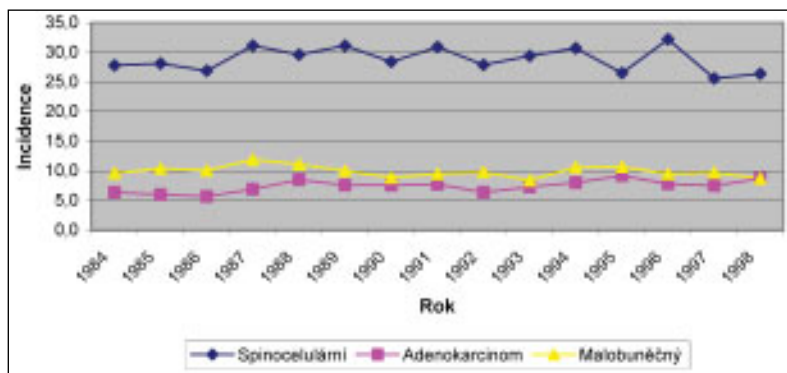
Při odděleném hodnocení případů u mužů a žen (Tabulka 4) je zřejmé, že nejvyšší OR u mužů je u malobuněčného karcinomu (16,0), dále u spinocelulárního (11,2) a adenokarcinomu (10,3) a nejmenší OR je u velkobuněčného (6,7). U žen je vyšší OR jen u malobuněčného karcinomu (10,6) a u ostatních tří typů je okolo 3,0 (2,9 malobuněčný, 3,0 adenokarcinom, 2,6 velkobuněčný).

## Diskuse

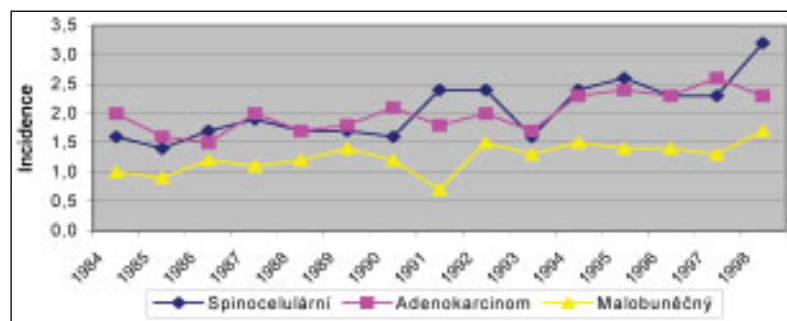
Proporce zastoupení jednotlivých histologických typů karcinomu plic v prezentovaném souboru z okresu Šumperk odpovídá zastoupení, které bylo zjištěno pro region celé Moravy (8). Ačkoliv v řadě zemí je popisován stoupající trend výskytu adenokarcinomu u mužů i žen ve srovnání se spinocelulárním karcinomem (9), situace v České republice (reprezentována výsledky z celé Moravy) ukazuje spíše setvalou proporcí tří hlavních histologických typů karcinomu plic u mužů i žen (jen s nárůstem všech tří typů u žen) v období let 1984 – 1998 (Graf 1, 2). Ale i v České republice se tato situace mění, zejména u žen, kde ve studii prováděné v okrese Olomouc ve spolupráci s IARC v Lyonu, byl adenokarcinom u nových onemocnění v letech 2000-2001 zastoupen v polovině případů (10).

Výsledky předložené studie prokazují těsnou souvislost mezi kouřením a vznikem spinocelulárního a malobuněčného karcinomu, zatímco u adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu

**Graf 1. Incidence karcinomu plic na území Moravy u mužů podle morfologie.**



**Graf 2. Incidence karcinomu plic na území Moravy u žen podle morfologie.**



nomu je tento vztah výrazně menší. Adenokarcinom plic nebyl původně podle Kreybergovi teorie (11) ve vztahu ke kouření, ale s postupným narůstáním frekvence tohoto histologického typu se ukázala i zde závislost na kouření, i když menší než u výše jmenovaných typů.

Ve studiích z Evropy a USA se pohybovaly hodnoty rizika u spinocelulárního karcinomu v širokém rozmezí od 7,0 do 37,0, u malobuněčného karcinomu od 7,0 do 43,0 a u adenokarcinomu od 1,0 do 19,0 (9) což ukazuje na velký rozptyl pravděpodobně v důsledku působení celé řady dalších faktorů, které se v etiologii jednotlivých histologických typů karcinomu plic uplatňují. Jedná se jak o faktory spojené s kouřením, jako věk začátku kouření, délka období kuřáctví, celkový počet vykouřených cigaret, průměrný počet cigaret za den, způsob inhalace apod., tak i na příklad o menší expozici periferních částí plic částicím z cigaretového kouře (12). To predis-

ponuje spíše ke vzniku spinocelulárního a malobuněčného karcinomu, které vznikají většinou v centrálním bronchu na rozdíl od adenokarcinomu, který vzniká převážně v periferních částech plic (13).

### Závěr

Studie, provedená u 451 pacientů s karcinomem plic z okresu Šumperk, potvrdila výraznější vztah mezi kouřením a spinocelulárním a malobuněčným histologickým typem na rozdíl od adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu.

Riziko kouření pro vznik adenokarcinomu u mužů se pohybovalo na horní hranici publikovaných nálezů. Naopak u žen zůstalo riziko kouření pro vznik adenokarcinomu v udávaných nižších hodnotách.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NC7286-3/2002.*

### Literatura

1. Globocan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Press, Lyon 2001
2. ÚZIS ČR: Novotvary 1999. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha, 2002.
3. Marel M, Melínová L, Šťastný B, et al.: Vývoj epidemiologických ukazatelů plicní rakoviny v České republice v letech 1970-1990. Čas. Lék. čes., 135, No 15, s. 487-492, 1996.
4. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al.: Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer, J Cancer Res Clin oncol., 118: 276-282, 1992
5. Lubin JH, Blot WJ: Assessment of lung cancer risk factors by histologic category, J Natl Canc Inst, 73, 383-389, 1984
6. Kolář Z: Základní poznatky o molekulárních mechanismech vývoje některých epitelových, solidních mesenchymových a neuroektodermových nádorů. Klinická onkologie, 17, 3, 77-84, 2004
7. Máčková L, Janout V, Koutná J, et al.: Preventive oncologic check-ups in the district Šumperk, 1975-1986: the description of a database, Biomed.Papers, 146(2), 99-101, 2002
8. Janout V., Šíroky P., Novák J., et al.: Lung Cancer Incidence in the Czech Republic: A Time-Trend Study, Onkologie, 27,4,376-379, 2004
9. Sobue T., Yamamoto S., Hara M. et al.: Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle aged Japanese men and women: the JPHC Study, Int.J.Cancer, 99,245-251,2002
10. Kollárová H.: Karcinom plic a rizikové faktory životního stylu, Doktorská disertační práce, LF UP Olomouc, 2002
11. Kreyberg L.: Histological lung cancer types: A morphological and biological correlation, Acta Pathol Microbiol Scand Suppl 157, 1-92,1962
12. Morabia A., Wynder EL.: Cigarette Smoking and Lung Cancer Cell Types, Cancer, Nov. 68, 2074-2078,1991
13. Pešek M.: Bronchogenní karcinom, Galén str.17-20, 2002