

RAZŠIRJENOST, PREPREČEVANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE PLJUČNEGA RAKA

**Izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.,
Tina Žagar, univ. dipl. fizik**

Oddelek za epidemiologijo in register raka, Onkološki
inštitut Ljubljana
mzakelj@onko-i.si

IZVLEČEK

Pljučni rak je najpogostejši rak v svetu in najpogostejši vzrok smrti za rakom pri moških. Med ženskami ga je manj, vendar v svetu tudi pri obeh spolih skupaj zavzema prvo mesto po zbolevnosti in umrljivosti za rakom. Incidenca je največja v Severni Ameriki in Evropi, najmanjša pa v Afriki in južni Aziji. V Evropi in tudi Sloveniji ga je pri moških na prvem mestu že zamenjal rak prostate, prav nasprotno pa se pri ženskah vzpenja navzgor po lestvici najpogostejših rakov. Leta 2008 je pri nas zbolelo 896 moških (za rakom prostate 1189), pri ženskah pa je bil leta 2008 s 310 primeri po pogostnosti glede na druge rake že na četrtem mestu. Sistematičnih regionalnih razlik v razporeditvi bolnikov sicer ni; že več let pri obeh spolih iz slovenskega povprečja izstopa Zasavska statistična regija. Pri moških je najpogostejši ploščatocelični karcinom, vendar se njegov delež v strukturi histoloških vrst zmanjšuje, povečuje pa se delež žlezni karcinomov. Pri ženskah prevladuje žlezni karcinom, katerega delež se še povečuje. Pri obeh spolih se pri nas povečuje delež razširjenega in razsejanega stadija tako na račun omejenega kot neznanega stadija. Podatki Registra raka Republike Slovenije kažejo, da se relativno petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom, čeprav sodi med najmanjše, vseeno postopno povečuje. Pri tistih, ki so zboleli v letih 1973–1977 je bilo preživetje 7,1 % pri moških in 9,6 % pri ženskah, pri zbolelih v letih 2004–2008 pa se je preživetje povečalo na 12,3 % pri moških in 18,8 % pri ženskah.

Čeprav so v nastanek pljučnega raka vpleteni tudi drugi nevarnostni dejavniki, z javnozdravstvenega vidika k njegovemu nastanku največ prispeva kajenje cigaret, zato je obvladovanje le-tega najpomembnejše za zmanjšanje bremena te bolezni. Organiziranega populacijskega presejanja zaenkrat še ne priporočajo, čeprav nekatere raziskave že kažejo na učinkovitost CT preiskav pri osebah z velikim tveganjem.

Ključne besede: pljučni rak, epidemiologija, incidenca, umrljivost, nevarnostni dejavniki.

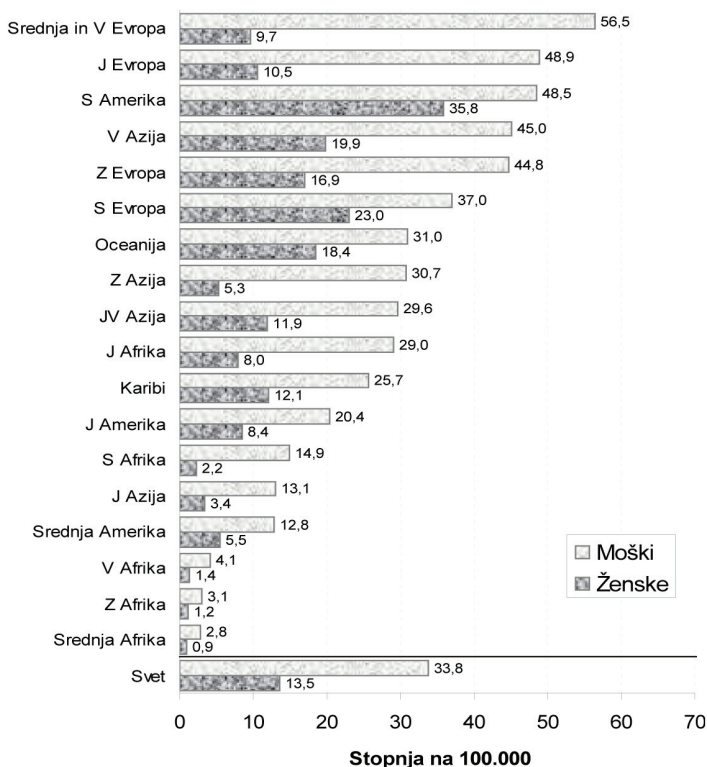
UVOD

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in najpogostejši vzrok smrti za rakom pri moških. Med ženskami ga je manj, vendar tudi pri obeh spolih skupaj zavzema prvo mesto po zbolevnosti in umrljivosti za rakom. Čeprav so epidemiologi v ZDA in Evropi že po letu 1920 začeli ugotavljati, da se zbolevanje za pljučnim rakom povečuje, pa vse do druge svetovne vojne niso bili prepričani, ali je porast resničen. Pripisovali so ga boljšim diagnostičnim metodam (rentgenski pregled pljuč se je začel uveljavljati po letu 1920, bronhografija približno 10 let kasneje, bronhoskopija s fleksibilnim bronhoskopom pa v petdesetih letih). Šele v petdesetih letih so začeli bolj raziskovati, ali gre porast zbolevanja pripisati kajenju cigaret ter onesnaženosti ozračja. Takrat so zaključki kar treh študij primerov s kontrolami, objavljenih v ZDA (Levin et al., 1950; Wynder, Graham, 1950) in Veliki Britaniji (Doll, Hill, 1950), nakazovali, da je kajenje vzročno povezano s pljučnim rakom. Relativno tveganje pri hudih kadilcih je bilo kar 25-krat večje kot pri nekadilcih (Doll, Hill, 1950). Leta 1964 je ameriški zdravstveni minister v svojem znanem poročilu zapisal, da je kajenje vzročno povezano z rakom in drugimi boleznimi (US Department, 1964). Sledile so raziskave, ki so pokazale, da je ogroženost kadilcev cigaret s pljučnim rakom res največja, vendar se je izkazalo, da je kajenje povezano tudi s številnimi drugimi raki; zadnje poročilo Mednarodne agencije za raziskave raka je bilo objavljeno leta 2003 (International, 2003). Že dolgo znanemu seznamu rakov, povezanih s kajenjem, med katerimi so pljučni rak, rak grla, žrela, požiralnika, trebušne slinavke in sečnega mehurja, so dodali še nove, za katere dotlej ni bilo dovolj dokazov, da so res vzročno povezani s kajenjem: rak nosnih in obnosnih votlin, želodčni, jetrni in ledvični rak, rak materničnega vratu in mieloično levkemijo. Zveza z rakom debelega črevesa in danke še ni dokončno potrjena, malo verjetno pa je, da je kajenje povezano z rakom prostate, materničnega telesa in dojk. Ne gre pa pozabiti,

da tudi pasivno kajenje, to je vdihavanje tobačnega dima v zakajenih prostorih, dokazano ogroža zdravje in večja nevarnost pljučnega raka (US Department, 2006).

RAZŠIRJENOST PLJUČNEGA RAKA PO SVETU IN V EVROPI

Za leto 2008 je ocenjeno, da je za pljučnim rakom po svetu zbolelo več kot 1.607.000 ljudi, 1.092.000 moških in 516.000 žensk, umrlo pa več kot 1.375.000 ljudi, 948.000 moških in 427.000 žensk (Ferlay et al., 2008). Incidenca je največja v Severni Ameriki in Evropi, najmanjša pa v Afriki in južni Aziji (slika 1).



Slika 1. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja pljučnega raka v raznih svetovnih področjih po spolu 2008, Ferlay et al., 2008.

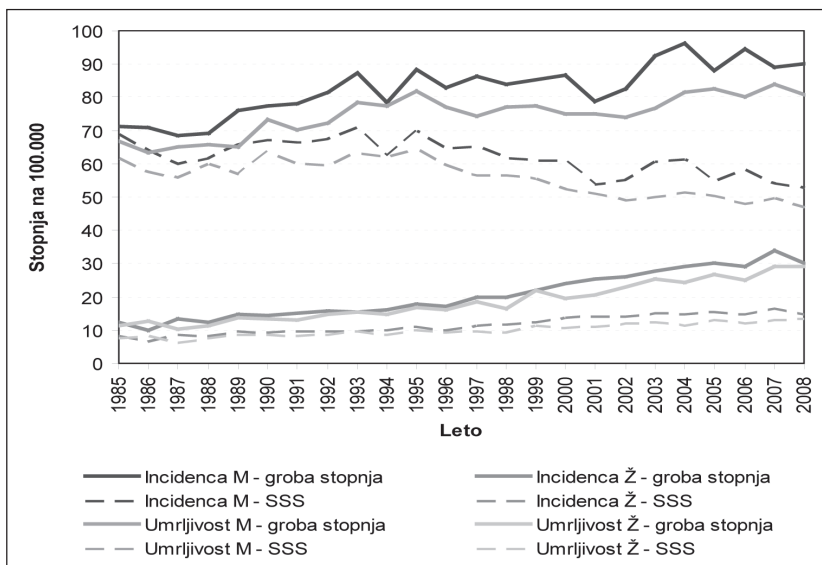
Podobno kot v svetu so tudi v Evropi velike razlike v incidenci pljučnega raka (Ferlay et al., 2008). Po ocenah za leto 2008 je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja pri moških največja v državah vzhodne Evrope, na Madžarskem (80,9/100.000) in Poljskem (71,2/100.000), pri ženskah pa severne in srednje Evrope, na Danskem (34,6/100.000) in na Madžarskem (30,7/100.000). Najmanjša starostno standardizirana stopnja pri moških (32/100.000 in manj) je bila v državah južne (Ciper in Portugalska) in severne Evrope (Švedska, Islandija in Finska), pri ženskah pa v državah južne (Malta in Portugalska) ter vzhodne Evrope (8/100.000 in manj).

Tudi časovni trend kaže razlike med evropskimi državami, ki odražajo različne kadilske navade v preteklosti: medtem ko se je incidenca pri moških na Danskem, Finskem, Nizozemskem in v Veliki Britaniji zmanjševala že od začetka osemdesetih let prejšnjega stoletja, se je v večini drugih držav povečevala vsaj do začetka devetdesetih let; med ženskami incidenca do takrat še nikjer ni dosegla vrha (Janssen-Heijnen, Coebergh, 2003). Podoba je tudi z umrljivostjo, ki se med moškimi v splošnem zmanjšuje, pri ženskah pa napovedi kažejo, da se bo v večini evropskih držav še povečevala (Brennan, Bray, 2002).

PLJUČNI RAK V SLOVENIJI

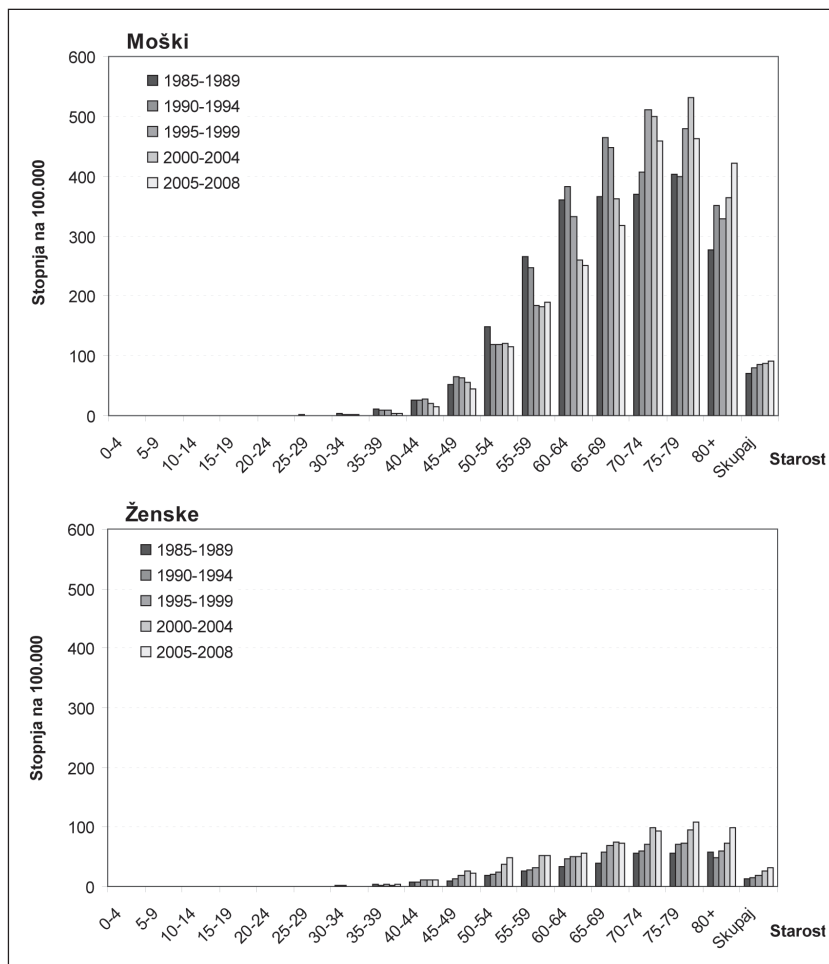
Pljučni rak je v Sloveniji še vedno najpogostejši rak pri moških; leta 2008 je bilo pri njih v Sloveniji registriranih 896 novih primerov te bolezni. Pljučni rak je bil pri ženskah leta 2008 v Sloveniji po pogostnosti glede na druge rake že na četrtem mestu; registriranih je bilo 310 novih primerov. Sistematičnih regionalnih razlik v razporeditvi bolnikov sicer ni (Incidenca, 2010); v letih 1997–2007 je pri obeh spolih iz slovenskega povprečja izstopala upravna enota Kočevje, pri ženskah pa poleg te še upravne enote Ljubljana, Ravne na Koroškem, Velenje in Celje (Incidenca, 2010).

Trend incidence in umrljivosti ter starostno specifična incidenca. Za analizo incidence smo uporabili najnovejše stanje v podatkovni bazi Registra raka Republike Slovenije za obdobje 1985–2008, podatke o umrljivosti za rakom v Sloveniji pa zbira Inštitut za varovanje zdravja (dostopno na: <http://www.slora.si/>). Ob tem, ko se groba incidenčna stopnja pri obeh spolih povečuje tudi na račun staranja prebivalcev, je bil v obdobju 1985–2008 relativni porast bistveno večji pri ženskah. Pri moških se od leta 1995 manjšata starostno standardizirani incidenčna in umrljivostna stopnja (slika 2).



Slika 2. Grobe in starostno standardizirane (po svetovni standardni populaciji) incidenčne in umrljivostne stopnje (SSS) pljučnega raka v Sloveniji po spolu, 1985–2008.

Različne trende med spoloma je mogoče pojasniti z različnimi kadilskimi navadami med spoloma in med generacijami, rojenimi v različnih časovnih obdobjih, s kohortnim učinkom (Pompe-Kirn et al., 2000a; 2000b). Pri moških ga nakazuje starostno specifična incidenca, saj se v zaporednih petletnih časovnih obdobjih v letih 1985–2008 med mlajšimi od 80 let zmanjšuje z različnim časovnim zamikom, pri starejših od 80 let pa se trend povečuje (slika 3). Kot je znano iz raziskav slovenskega javnega mnenja, je bilo med moškimi največ kadičev v generacijah, rojenih med letoma 1920 in 1935 in med letoma 1950 in 1960 (Pompe-Kirn et al., 2000a). Kajenje med ženskami pri nas pred drugo svetovno vojno ni bilo nikoli tako razširjeno kot med moškimi. Šele po drugi svetovni vojni se je delež kadič prišel večati in je dosegel svoj vrh med najštevilčnejšo, po vojni rojeno generacijo, zato lahko pričakujemo, da se bo incidenca še večala. Starostno specifična incidenca se je med ženskami, mlajšimi od 60 let, v zadnjem obdobju relativno podvojila, medtem ko se je med moškimi, starimi do 69 let, v primerjavi s prvim obdobjem zmanjšala (slika 3).



Slika 3. Povprečne letne starostno specifične incidenčne stopnje pljučnega raka v Sloveniji po spolu, 1985–2008.

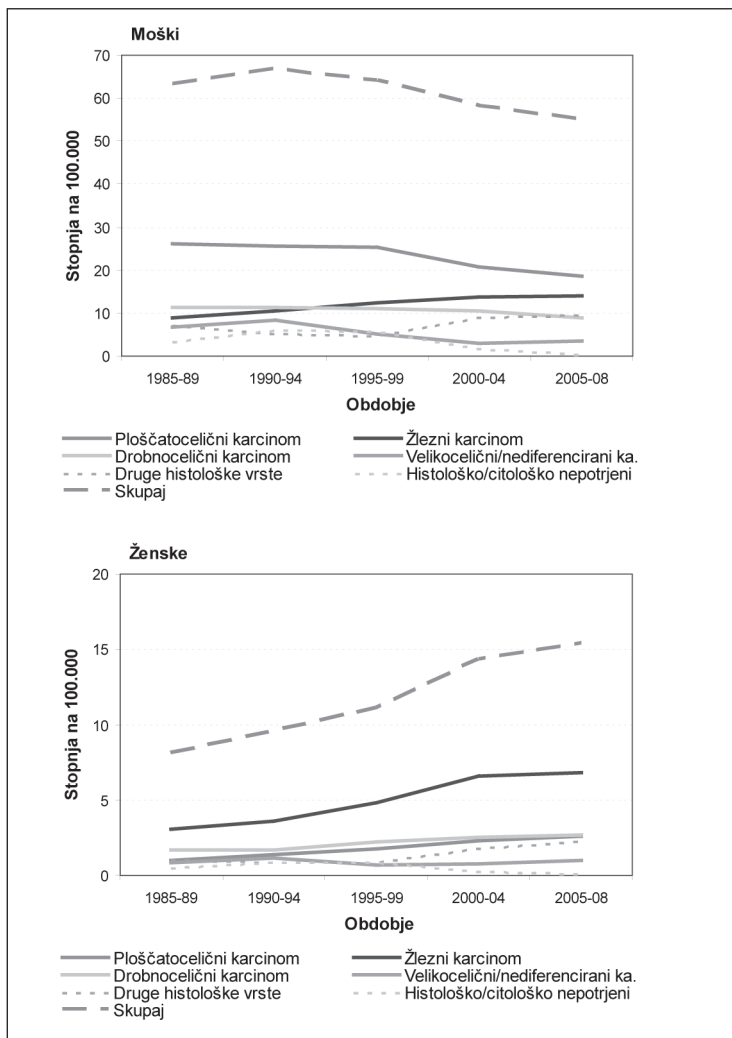
Histološke vrste pljučnega raka. Večina pljučnih rakov je epiteljskega izvora, druge histološke vrste so redke. Za histološko razvrstitev pljučnih malignomov v Registru raka Republike Slovenije uporabljamo morfološki del Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo, tretjo izdajo od poročila za leto 2001 (World, 2000), ki se uporablja tudi pri histološki razvrstitvi pljučnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (Travi et al., 2004). Kot je razvidno iz tabele 1, je bil pri moških v vseh obdobjih najpogostejši ploščatocelični karcinom,

vendar se njegov delež v strukturi histoloških vrst zmanjšuje, povečuje pa se delež žlezni karcinomov. Pri ženskah prevladuje žlezni karcinom, katerega delež se še povečuje. Delež histološko oz. citološko nepotrjenih primerov se postopno zmanjšuje; pri obeh spolih je v zadnjem obdobju samo klinično diagnosticiranih 0,6 % primerov.

	1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2008
	Število (%)	Število (%)	Število (%)	Število (%)	Število (%)
Moški					
Ploščatocelični karcinom	1372 (40,3)	1491 (38,2)	1630 (39,4)	1514 (35,6)	1212 (33,9)
Žlezni karcinom	480 (14,1)	620 (15,9)	806 (19,5)	992 (23,3)	900 (25,2)
Drobnocelični karcinom	603 (17,7)	650 (16,7)	707 (17,1)	755 (17,7)	586 (16,4)
Velikocelični/ nediferencirani ka.	358 (10,5)	489 (12,5)	330 (8,0)	213 (5,0)	223 (6,2)
Druge histološke vrste	404 (11,9)	290 (7,4)	294 (7,1)	668 (15,7)	634 (17,7)
Histološko/citološko nepotrjeni	186 (5,5)	360 (9,2)	365 (8,8)	112 (2,6)	21 (0,6)
Ženske					
Ploščatocelični karcinom	77 (12,1)	111 (14,1)	163 (16,6)	218 (16,1)	212 (16,8)
Žlezni karcinom	233 (36,5)	282 (35,9)	399 (40,7)	579 (42,9)	521 (41,3)
Drobnocelični karcinom	119 (18,7)	131 (16,7)	184 (18,8)	239 (17,7)	210 (16,6)
Velikocelični/ nediferencirani ka.	56 (8,8)	89 (11,3)	56 (5,7)	72 (5,3)	77 (6,1)
Druge histološke vrste	99 (15,5)	75 (9,5)	72 (7,3)	206 (15,3)	233 (18,5)
Histološko/citološko nepotrjeni	54 (8,5)	98 (12,5)	107 (10,9)	36 (2,7)	9 (0,7)

Tabela 1. Število primerov in odstotek posameznih histoloških vrst pljučnih malignomov po spolu in obdobju diagnoze v Sloveniji, 1985–2008.

Časovni trend starostno standardizirane incidenčne stopnje posameznih histoloških vrst (slika 4) pri moških potrjuje, da gre postopno zmanjševanje incidence pljučnega raka pri moških predvsem na račun ploščatoceličnega karcinoma, medtem ko se incidenca žleznega karcinoma zmerno povečuje. Prav nasprotno pa je v vseh opazovanih obdobjih pri ženskah: največja je standardizirana incidenčna stopnja žleznega karcinoma, ki se tudi hitreje povečuje kot incidenca drobnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma (slika 4).



Slika 4. Trend starostno standardizirane (po svetovni standardni populaciji) incidenčne stopnje pljučnega raka po histoloških vrstah in spolu v Sloveniji, 1985–2008.

Podobno kot pri nas so spreminjajoč trend deleža žleznega karcinoma opazovali tudi drugod v Evropi in ZDA (Devesa et al., 2005). V letih

1980–1997 se je incidenca ploščatoceličnega karcinoma pri moških v Evropi in Severni Ameriki zmanjšala za 30 % in več, počasneje se je zmanjševala incidenca drobnoceličnega karcinoma; pri ženskah se je incidenca ploščatoceličnega karcinoma povečevala, predvsem na Norveškem in Nizozemskem. Incidenca žleznega karcinoma se povečuje povsod pri obeh spolih. Domnevajo, da razlike v histoloških vrstah odražajo različne kadilske navade med spoloma v raznih časovnih obdobjih: kajenje je najmočnejše povezano s ploščatoceličnim in drobnoceličnim karcinomom, pri preteklih kadilcih je pogostejši žlezni karcinom. Ta naj bi bil tudi pogostejši pri kadilcih cigaret s filtrom in nizko vsebnostjo nikotina in katrana, ki cigaretni dim globlje vdihavajo, zato rak vznikne v perifernih delih pljuč, kjer so pogostejši žlezni karcinomi. Spremembe v sestavi tobaka v cigareтах so povzročile, da se je znižala količina policikličnih aromatskih ogljikovodikov, ki so povezani s ploščatoceličnim karcinomom, povečala pa se je vsebnost aromatskih aminov, ki vplivajo na nastanek žleznih rakov (Devesa et al., 2005). Ti izsledki kažejo, da spremembe v sestavi cigaret ne zmanjšujejo ogroženosti s pljučnim rakom, ampak vplivajo le na histološko vrsto malignoma.

Stadij ob diagnozi. Pri obeh spolih se pri nas povečuje delež razširjenega in razsejanega stadija tako na račun omejenega kot neznanega stadija. Najbolj zaskrbljujoče je, da se pri obeh spolih delež razsejanega stadija povečuje veliko bolj strmo kot delež razširjenega. Pri obeh spolih je pljučni rak najpogosteje odkrit v razsejanem stadiju; v 46,4 % primerov pri moških in 44,4 % pri ženskah v obdobju 2005–2008. V prvem obdobju je bil delež omejenega stadija večji pri moških, vendar se pri obeh spolih ta delež zmanjšuje in je v zadnjem obdobju podoben (14,0 % pri moških in 15,7 % pri ženskah). Predvidevamo, da se delež omejenega stadija zmanjšuje tudi na račun boljše diagnostike in da je v času diagnoze odkritih več zasevkov v regijskih bezgavkah, kot jih je bilo pred dvajsetimi leti; problem pa ostaja bolezen, odkrita šele tedaj, ko se je že razširila v oddaljene organe. Lahko da gre tudi za razlike anatomskega mesta tumorjev, saj žlezni karcinomi, ki jih je vedno več, vzniknejo bolj na obrobju pljuč in zato povzročajo manj začetnih kliničnih težav. Iz podatkov registra natančnejšega mesta tumorja ne moremo ugotoviti, zato bi bile potrebne posebne, bolj natančne raziskave, da bi preverili to podmeno.

Preživetje. Podatki Registra raka Republike Slovenije kažejo, da se relativno petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom, čeprav sodi med najmanjše, vseeno postopno povečuje, od 7,1 % pri moških in 9,6 % pri ženskah, ki so zboleli v letih 1973–1977 (Pompe-Kirn et al., 1995), se je preživetje povečalo na 12,3 % pri moških in 18,8 % pri ženskah, zbolelih v letih 2004–2008 (Incidenca, 2011). Kot pri vseh rakih tudi pri pljučnem velja, da je preživetje

odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Pri obeh spolih ima skupina bolnikov z omejeno boleznijo največje relativno petletno preživetje: 30 % pri moških in 39 % pri ženskah, zbolelih v obdobju 1998–2002 (Primic-Žakelj et al., 2009).

Izsledki raziskave EURO CARE-4 za zbolele v obdobju 2000–2002 kažejo, da je bilo preživetje slovenskih bolnikov s pljučnim rakom statistično značilno manjše od evropskega povprečja (Primic-Žakelj et al., 2009).

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI IN PREPREČEVANJE PLJUČNEGA RAKA

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik pljučnega raka je kajenje cigaret. Tobačni dim je aerosol, ki nastane pri destilaciji in zgorevanju tobaka v cigaretah. Vsebuje najmanj 4.000 plinskih in čvrstih sestavin, ki imajo različne učinke. Ocenjujejo, da jih je 2.550 iz tobaka, ostale pa izhajajo iz aditivov, pesticidov in drugih organskih snovi, nekaj je tudi kovin. Glavne karcinogene snovi so v čvrstem delu, katranu. Zlasti njegovi policiklični aromatski ogljikovodiki delujejo kot kontaktni karcinogeni, npr. v pljučih, grlu in žrelu (International, 2003). Za oddaljene organe pa so pomembne snovi, ki se absorbirajo in presnovno aktivirajo, npr. nitrozamini in aromatski amini. Za mieloično levkemijo je odgovoren benzen (International, 2003). V plinski fazi so snovi, ki zavirajo delovanje migetalčnega epitelija v dihalih, ogljikov monoksid pa se veže na hemoglobin in s tem zmanjšuje sposobnost krvi za prenašanje kisika. Nikotin je v čvrstem delu in deluje na žilje in osrednje živčevje (International, 2003). Metaanaliza večine teh raziskav kaže, da je v primerjavi z nekadilci ogroženost s pljučnim rakom med kadilci 8 do 15-krat večja, velikost tveganja pa je odvisna od trajanja kajenja, števila pokajenih cigaret in starosti ob začetku kajenja (International, 2003). Nekadilci, ki vdihavajo s tobačnim dimom onesnaženi zrak, so izpostavljeni – čeprav nekoliko manj – istim karcinogenom kot kadilci. Študije med nekadilci, izpostavljenimi tobačnemu dimu na delovnih mestih, tako kažejo na 20 % večjo ogroženost (US Department, 2006). V številnih raziskavah so preučevali ogroženost žensk, ki niso kadile, bile pa so izpostavljene tobačnemu dimu svojih soprogov. Vzročnost te povezave podpirajo tudi laboratorijske analize: v urinu nekadilcev so našli karcinogene nitrozo spojine, specifične za tobak, in sicer 1–5 % količine, ki jo najdemo pri aktivnih kadilcih.

Pljučnega raka lahko povzročajo tudi nekateri karcinogeni, ki so jim delavci izpostavljeni na delovnih mestih, npr. azbest; njegov učinek močno povečuje sočasno kajenje (International, 1979).

V zvezi s pljučnim rakom proučujejo tudi vpliv onesnaženosti ozračja. V onesnaženem zraku so lahko različne organske in anorganske snovi, ki so navedene v seznamu karcinogenih ali verjetno karcinogenih kemikalij. Ker pa so za nastanek pljučnega raka pomembnejši kajenje, poklicni karcinogeni in onesnaženje z radonom, je zelo težko količinsko oceniti, koliko prispeva onesnaženost zraka k tveganju zbolevanja za pljučnim rakom. V Trstu so, upoštevajoč vse možne moteče spremenljivke, ugotovili, da znaša relativno tveganje 1,5 (1–2,2) za moške, ki živijo v središču mesta v primerjavi z moškimi, ki živijo v bivalnih naseljih (Barbone et al., 1995). Enako relativno tveganje je za moške navedel Pershagen (1990), za ženske pa 1,2 (0,7–2,0). Opozarjajo tudi na pomen radona in njegovih potomcev v bivalnih prostorih (Samet, 1989). Več ga je v sodobnih zgradbah, ki so dobro izolirane in slabše zračene. Tja zaide iz zemlje in gradbenih materialov. Menijo, da kajenje njegov vpliv pri nastanku pljučnega raka še pospešuje.

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je danes najpomembnejši javnozdravstveni problem, ki bi ga bilo z nekajenjem mogoče bistveno zmanjšati. Ocenjujejo, da je v dvajsetem stoletju za posledicami kajenja umrlo več kot 100 milijonov ljudi (Samet, 1989). Trenutno je 30 % vseh smrti za rakom v razvitem svetu posledica kajenja. Če se število kadilcev v prihodnje ne bo zmanjševalo, se bo število smrti zaradi tobaka do leta 2030 povzpelo na 10 milijonov letno (Samet, 1989). Kajenje pomembno skrajša povprečno pričakovano življenjsko dobo, saj bo polovica kadilcev umrla zaradi te razvade, četrtnina že v srednji življenjski dobi (med 35. in 69. letom starosti) (Peto et al., 1994).

Čeprav je porast kadilcev med mladino zaskrbljujoč, bo na trend pljučnega raka v naslednjih dveh desetletjih vplivalo predvsem opuščanje kajenja med odraslimi kadilci. Raziskave namreč kažejo, da se ogroženost kadilcev po opustitvi kajenja zmanjša, in to tem bolj, čim mlajši so, ko kajenje opustijo. Kumulativno tveganje smrti za pljučnim rakom do 75. leta starosti je pri trajnih kadilcih 16-odstotno, pri tistih, ki kajenje opustijo do 50. leta starosti, je občutno manjše – le 6-odstotno in pri tistih, ki prenehajo kaditi do 30. leta starosti, samo dvoidstotno (Peto et al., 1994).

Standardno rentgensko slikanje pljuč se ni izkazalo kot učinkovita presejalna metoda kadilcev. Bolezen je namreč takrat, ko se s to metodo odkrije na presejalnem pregledu, že tako napredovala, da zdravljenje ni nič uspešnejše, kot če bi bolezen odkrili takrat, ko se že pojavijo zdravstvene težave. Rednega presejanja tudi zato ni priporočil Svet evropske zveze (Council, 2003). Lani so

bili objavljeni izsledki ameriške raziskave učinkovitosti presejanja s pljučnim rakom bolj ogrožene skupine kadilcev in bivših kadilcev s spiralno računalniško tomografijo (z majhnimi odmerki sevanja) (The National, 2011). Čeprav je raziskava pokazala za 20 % manjšo umrljivost za pljučnim rakom, presejanja kot javnozdravstveni ukrep še ne priporočajo, saj je preiskava zelo draga in ima veliko število napačno pozitivnih izvidov, s tem pa tudi preveč negativnih posledic.

LITERATURA

- Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1161-9.
- Brennan P, Bray L. Recent trends and future directions for lung cancer mortality in Europe. *Br J Cancer* 2002; 87: 43-8.
- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC), *Off J Eur Union* 2003; no. L 327: 34-38. Dostopno na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF> (15.01.2012).
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino P, Parkin M. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005; 117: 294-9.
- Doll R, Hill BA. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1950; II: 739-48.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr> (15. 01. 2012).
- Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
- International Agency for Research on Cancer. Asbestos. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Vol. 14. Lyon: IARC, 1979.
- International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon: IARC, 2003; 83.
- Janssen-Heijnen M, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245-58.
- Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. *JAMA* 1950; 143: 336-8.
- Pershagen G. Air pollution and cancer. In: Complex mixtures and cancer risk. IARC Sci Publ 1990; 104: 240-51.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford: Oxford University Press, 1994.

- Pompe-Kirn V, Japelj Pavešič B. Trend incidence pljučnega raka in kadilskih navad pri ženskah v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2000; 69, 679-82.
- Pompe-Kirn V, Japelj Pavešič B, Primic-Žakelj M. Trend incidence pljučnega raka in kadilskih navad pri moških v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2000; 69; 97-9.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Benulič T, Volk N, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1995.
- Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
- Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
- Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 745-57.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC eds. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004.
- US Department of Health, Education and Welfare. Smoking and Health. Report of the Advisory committee to the Surgeon general of the Public health service. DHEW Publication No. 1103. Washington (DC): US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service, Communicable Disease Center; January 11, 1964.
- US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General – Executive Summary. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
- World Health Organisation. International Classification of Diseases for Oncology. Geneva: World Health Organisation, 2000.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 1950; 143: 329-36.