Zevní rizikové faktory vzniku karcinomu plic u nekuřáků

Ondřej Venclíček

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Text se zabývá zevními rizikovými faktory, které byly zkoumány v souvislosti s onemocněním plicním karcinomem u nekuřáků.

Klíčová slova: rakovina plic, rizikové faktory, nekuřáci.

External lung cancer risk factors in non-smokers

The article addresses the external risk factors that have been investigated for possible association with lung cancer in non-smoking patients.

Key words: lung cancer, risk factors, non-smokers.

Úvod

Na plicní karcinom zemřelo v roce 2012 celosvětově 1,6 milionu lidí a epidemiologové očekávají do roku 2035 nárůst na 3 miliony úmrtí. Rozvoj této choroby ve většině případů souvisí s kuřáctvím, až 25 % případů jsou však nekuřáci. Obecně jako nekuřáka definujeme osobu, která za život nevykouřila více než 100 cigaret, nebo která nekouřila více než jednu cigaretu denně po dobu šesti měsíců. Přežití celoživotních nekuřáků s plicním karcinomem je delší než u kuřáků, či bývalých kuřáků se stejným onemocněním, střední celkové přežití se udává od 7,7 do 44,6 měsíce, přesto, že onemocnění je nejčastěji diagnostikováno v pokročilém stadiu. Lepší přežívání může souviset s faktem, že nejčastějším histologickým typem je adenokarcinom a frekvence výskytu mutací, na které je možné zacílit biologickou léčbu, je u nekuřáků s adenokarcinomy ve srovnání s jinými skupinami vyšší (1, 2, 3, 4).

Jednotlivé rizikové faktory

Radon

Radon je přirozeně se vyskytující rozpadový produkt radia, které vzniká rozpadem uranu. Uran

a radium jsou v různých koncentracích běžně přítomné v půdě a horninách, radon se uvolňuje coby radioaktivní plyn. Dlouhodobá expozice radonu je jednou z hlavních příčin onemocnění karcinomem plic. Působením radonu dochází ke vzniku chromozomálních poškození, ovlivnění buněčného cyklu a v konečném důsledku ke karcinogenezi. V rámci profese jsou působení radonu vystaveni horníci v uranových dolech, je ale možná i domácí expozice, zvláště v budovách se špatným stavem základů. Radon, uvolněný z podloží, jako rizikový faktor pro karcinom plic u nekuřáků zkoumala pooled case-control studie španělských autorů, publikovaná v roce 2019. Všichni pacienti zařazení do studie byli nekuřáci, s morfoloicky potvrzeným plicním karcinomem. Studie byla zaměřena na severozápadní Španělsko, z důvodu relativně vysokých hodnot radonu, emitovaného z podloží. Z provedené studie vyplývá, že radon v obytných oblastech je zcela jasným rizikovým faktorem pro onemocnění plicním karcinomem, data navíc nebyla ovlivněna současným kuřáctvím účastníků. Při expozici radonu je možný rozvoj všech histologických typů plicního karcinomu, nejčastěji byl zastoupen adenokarcinom. Dle publikovaných dat jsou ve významném riziku jedinci, vystavení

hladinám radonu již nad 200 Bq/m³. Situaci v ČR podrobně zobrazují radonové mapy. V ČR je v měření hladin radonu a ve snaze o ochranu obyvatelstva zainteresovaný Státní úřad radiační ochrany a Státní úřad pro jadernou bezpečnost, potažmo radonový program ČR (5).

Alkohol

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International agency for research on cancer – IARC) řadí alkohol obsažený v lihovinách do kategorie karcinogenů 1 (prokázaný lidský karcinogen). V roce 2016 byla španělskými autory publikována systematická review, v rámci které byla analyzována data ze 17 studií, které splňovala požadovaná kritéria – dostatečná velikost vzorku a podíl nekuřáků, diagnóza plicního karcinomu potvrzená patologem a délka follow up. Nejstarší studie byla publikována v roce 1996, nejnovější v roce 2016. Geografická distribuce jednotlivých prací, analyzovaných v review, byla široká – USA, řada evropských států včetně ČR, Japonsko. Pokud jde o celkovou spotřebu alkoholu bez ohledu na konzumovaný nápoj, šest prací konstatovalo pozitivní asociaci mezi konzumací alkoholu a rizikem plicního karcinomu. Výsledky

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Venclíček

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(1): 45–46

Článek přijat redakcí: 1. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2019

pro jednotlivé druhy konzumovaného nápoje nebyly statisticky významné, nicméně závěry tří studií naznačují protektivní efekt mírné konzumace vína (jedna sklenice denně). Jednoznačná korelace mezi užíváním alkoholu a rizikem vzniku rakoviny plic u nekuřáků napříč všemi analyzovanými studiemi potvrzena nebyla (6).

Body-mass index (BMI)

Obezita je známým rizikovým faktorem pro rozvoj některých typů rakoviny, nicméně její vztah k riziku rakoviny plic je složitější. Vyšší BMI bylo v několika epidemiologických studiích asociováno s nižším rizikem rakoviny plic, což bylo vysvětlováno vlivem kuřáctví, které je spojeno s nižším BMI, dále s váhovým úbytkem, ke kterému došlo vlivem onemocnění ještě před diagnózou plicního karcinomu a nižším socioekonomickým statutem pacientů. Ve snaze lépe objasnit vztah mezi BMI a plicní rakovinou u nekuřáků byla v roce 2018 publikována review 29 prací z let 1996 až 2017, které se tímto tématem zabývají a jejímž závěrem bylo, že vyšší BMI, zejména u žen, je spojeno s nižším rizikem onemocnění plicním karcinomem. Recentní práce z roku 2019 uvádí, že horší prognózu mají pacienti s BMI pod 18,5 a nad 40 a dokumentuje lepší přežívání u skupin pacientů s BMI 25 až 30 a BMI 30 až 40 (7, 8, 9).

Vitamin B a methionin

Vitaminy skupiny B (riboflavin, niacin, vitamin B6, folát a vitamin B12) a aminokyselina methionin jsou zapojeny do metabolických pochodů, které souvisí se syntézou a opravou DNA a mají tedy potenciál ovlivňovat karcinogenezi. Výzkum vlivu vitaminů skupiny B a methioninu na riziko vzniku karcinomu plic proběhl v Číně, na kohortě 74 911 žen, celoživotních nekuřáček. Výsledky byly publikovány v roce 2012. Medián follow-up byl 11,2 let, zachyceno bylo 428 případů plicního karcinomu. Ze studie vyplynulo, že příjem riboflavinu je pravděpodobně inverzně asociován s rizikem plicní rakoviny, a vyšší než mediánní příjem methioninu s nižším rizikem plicního karcinomu. Závislost efektu na dávce se prokázat nepodařilo. U ostatních sledovaných vitaminů skupiny B se žádná spojitost s plicním karcinomem neukázala (10).

Znečištění ovzduší

Pevné částice v ovzduší jsou prokázaným lidským karcinogenem. Práce publikovaná roku 2015 analyzovala data ze 14 evropských kohor-

tových studií, ve snaze najít spojení mezi plicním karcinomem a prvky pevných částic. Zkoumány byly Cu, Fe, K, Ni, S, Si, V a Zn, ve dvou velikostních frakcích – PM_{2.5} (pevná částice o maximálním průměru 2,5 mikrometru) a PM₁₀ (pevná částice o maximálním průměru 10 mikrometru). Studovaný soubor sestával z 245 782 subjektů, zachyceno bylo během sledování 1 878 případů plicní rakoviny. Vyšší riziko je dle výsledků práce spojeno se všemi sledovanými prvky kromě V, data ale nejsou statisticky signifikantní. V podskupině účastníků, kteří během follow-up nezměnili bydliště, byla jako statisticky významná označena expozice PM_{2.5} Cu, PM₁₀ Zn, PM₁₀ S, PM₁₀ Ni a PM₁₀ K. Jako významnější z hlediska rizika se jeví PM_{2.5}. Ukazuje se, že k podílu pevných částic v ovzduší přispívá doprava, a to kromě výfukových plynů podstatnou měrou i částicemi uvolňovanými při opotřebování brzd automobilů. Jedná se zejména o Fe, Cu, Ba a Pb (11, 12).

Pasivní kuřáctví

První zprávy o škodlivosti pasivního kouření a jeho spojení s onemocněním rakovinou plic pochází již z roku 1981. Od té doby byla otištěna řada studií, které vliv pasivního kouření potvrdily, např. v roce 2002 byla publikována práce, která konstatovala přímou úměru mezi intenzitou expozice pasivnímu kouření v domácnosti nebo v zaměstnání a rizikem onemocnění plicní rakovinou (13, 14).

Profesionální a domácí expozice

Se zvýšeným rizikem onemocnění plicním karcinomem je spojená expozice azbestu, křemíku, arzenu, pesticidům a rozpouštědly, ať už v domácnosti, nebo profesionálně. V roce 2000 byla publikována evropská studie, která zahrnovala 650 nekuřáků a 1 542 kontrolních subjektů. Její závěry ukázaly, že 28 % mužů nekuřáků a 9 % žen nekuřáček bylo při výkonu profese vystaveno karcinogenům. V Asii jsou možnou příčinou karcinomu plic u nekuřáků látky znečišťující prostředí v domácnosti – výpary z olejů a kouř vznikající při spalování uhlí při vaření (13, 14, 15).

Expozice hormonům

Převaha žen mezi nekuřáky s plicním karcinomem naznačuje možnou roli hormonů. Estrogenové receptory jsou přítomny jak v plicní tkáni, tak ve tkáni plicních nádorů a jsou více exprimovány u žen, nekuřáků a některých typů adenokarcinomů. Aktivace těchto receptorů vede

ke zvýšené expresi genů, zapojených do buněčné proliferace. Expresie estrogenových receptorů typu alfa je spojena s horší prognózou než typ β. Vliv náhradní hormonální terapie je sporný. Podle některých autorů je časná menopauza protektivním faktorem a náhradní hormonální terapii spojují s vyšším rizikem onemocnění plicním karcinomem, zatímco jiní zastávají opačný názor, a byly publikovány i práce, které žádnou spojitost mezi náhradní hormonální terapií a rizikem rozvoje plicního karcinomu nenašly. Nejednoznačná je také odpověď na otázku, jaký vliv má těhotenství a počet porodů (4, 13, 16).

Virové infekce

Lidský papilomavirus (human papillomavirus – HPV) byl ve studii z roku 2016 nalezen u 69 % pacientů se skvamózním karcinomem. Retrovirální DNA se vyskytovala ve 47 % pacientů s adenokarcinomem. Již o rok dříve byla publikována práce, která upozorňovala na silné spojení mezi HPV genotypem 16/18 a zvýšeným rizikem plicního skvamózního karcinomu. Virus Epstein-Barrové (EBV) je IARC klasifikován jako karcinogen 1. kategorie. Řada studií prokázala spojení mezi EBV a lymfomem či adenokarcinomy žaludku. Nejsou ale k dispozici studie, které by prokázaly signifikantní spojení EBV a plicní rakoviny (17, 18).

Zánětlivá respirační onemocnění

Zánětlivá onemocnění jako jsou chronická bronchitida, pneumonie, či tuberkulóza mohou zvyšovat riziko onemocnění rakovinou plic. Opakovaná přestavba tkání poškozených při zánětlivém procesu vede k vyššímu riziku poškození DNA, vzniku mutací a kancerogenezi. Vlivem zánětlivého procesu také dochází k šíření antiapoptických signálů a neoangiogenezi (17).

Závěr

Ačkoli kouření představuje nejvýznamnější riziko pro rozvoj rakoviny plic, existuje celá řada dalších faktorů, které mohou vést k onemocnění plicním karcinomem i u celoživotního nekuřáka. Pátrání po těchto faktorech může mít význam nejen pro pacienta, ale i pro rodinu, či spolupracovníky, kteří mohou daný rizikový faktor (např. expozice vyšší hladině radonu) sdílet. Kromě rizikových faktorů zmíněných v textu zůstává zřejmě ještě řada dalších dosud nepopsána.

Literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz