

P.E. Postmus

# Roken en longkanker

## Samenvatting

Trefwoorden:

- Roken
- Longkanker

Uit de afdeling Longziekten van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit te Amsterdam.

Datum van acceptatie:

26 juli 1999.

Adres:

Prof.dr. P.E. Postmus  
AZVU  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam

Sinds ongeveer vijftig jaar is het duidelijk dat het roken van tabaksproducten verantwoordelijk is voor de longkankerepidemie die zich nu, en in verhevigde mate in de komende decennia, in de wereld afspeelt. In de westerse wereld is er een geringe afname bij mannen, maar neemt het aantal vrouwelijke patiënten nog steeds toe. Met de verandering in de sigaretten is ook een verandering in de expositie aan carcinogenen opgetreden. Waarschijnlijk mede hierdoor is er een toename van het adenocarcinoom en een stabilisatie van het aantal nieuwe patiënten met plaveiselcelcarcinoom.

Ondanks de slechte prognose is er toch enige hoop dat met de nieuwe methoden vroegdiagnostiek de vooruitzichten iets zullen verbeteren. Voor een duidelijke verandering in de sombere vooruitzichten is echter het op grote schaal vermijden van tabaksproducten noodzakelijk.

POSTMUS PE. Roken en longkanker. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 408-414.

## Inleiding

In het begin van de twintigste eeuw was longkanker een zeldzame aandoening. In slechts 0,5% van de aan kanker overleden patiënten werd longkanker als oorzaak gevonden (Adler, 1912). Aan het eind van de twintigste eeuw is longkanker bij mannen in de geïndustrialiseerde wereld echter de belangrijkste oorzaak van sterfte aan kanker. Bij vrouwen neemt de incidentie nog steeds toe en in sommige landen is het reeds de belangrijkste oorzaak van dood door kanker bij vrouwen.

De longkankerepidemie werd voor het eerst opgemerkt in de jaren veertig in de Verenigde Staten en in een aantal Europese landen. In het begin van de jaren vijftig werden in epidemiologisch onderzoek met 'case-control' studies sterke aanwijzingen gevonden dat het roken van sigaretten de belangrijkste oorzaak van de ziekte moest zijn (Wynder en Graham, 1950). In 1930 was de voor leeftijd gecorrigeerde sterfte aan longkanker van mannen in de Verenigde Staten ongeveer vijf per miljoen per jaar; in 1987 was dit gestegen tot 74,9 per miljoen. Daarna is er een geleidelijke daling begonnen. Bij vrouwen daarentegen is er nog steeds sprake van een stijgend aantal (Boring *et al*, 1993).

In Nederland is longkanker voor mannen nog steeds de belangrijkste oorzaak van sterfte door kanker. Bij

Nederlandse vrouwen neemt longkanker wat betreft de sterfte aan kanker de derde plaats in, na het mammacarcinoom en het coloncarcinoom. Op de lijst van de bekendste doodsoorzaken zal longkanker in de komende decennia opschuiven van de tiende plaats naar de vijfde plaats. In Oost-Europa en de ontwikkelingslanden begint zich nu een catastrofale longkanker-epidemie af te tekenen. Ongeveer 29% van de kankersterfte in de wereld wordt veroorzaakt door longkanker. De voorspellingen over het aantal nieuwe longkankerpatiënten wereldwijd in de eerste decennia van het nieuwe millennium zijn zeer onrustbarend met een stijging van circa één miljoen doden naar circa drie miljoen in 2025.

In Nederland werd in 1996 bij 6.892 mannen en bij 1.837 vrouwen de diagnose longkanker gesteld, waarbij meer dan de helft van de patiënten ten tijde van de diagnose tussen zestig en 75 jaar oud was (afb. 1).

## Sigarettenconsumptie

Het is duidelijk dat de consumptie van sigaretten de belangrijkste oorzaak van longkanker is. Het verklaart ook de sterke stijging in de ontwikkelingslanden waar pas de laatste decennia door een groot deel van de bevolking wordt gerookt. De consumptie van sigaretten steeg in de westerse wereld vanaf de Eerste Wereldoorlog tot, in een aantal landen, de jaren negentig.

Voor 1950 werd er in de meeste landen zonder filter gerookt. Na 1950 is het marktaandeel van filtersigaretten geleidelijk aan toegenomen van 19% in 1955 tot 97% in 1992 in de Verenigde Staten. In Europa heeft circa 90% van alle sigaretten filters, behalve in Frankrijk waar slechts 70% van de sigaretten met filter worden verkocht (Anonymous, 1974; 1984; 1992).

Naast het roken van sigaretten (tab. 1) zijn er nog een aantal andere factoren die van invloed zijn op het risico om longkanker te ontwikkelen: de duur van het roken, het aantal sigaretten dat gerookt is – meestal gekwantificeerd als het aantal 'pack years' (1 pack year is twintig sigaretten per dag gedurende één jaar), het type sigaretten dat gerookt wordt en de leeftijd waarop

Afb. 1. Polypeuze structuur bij de ingang van de rechterbovenkwab: plaveiselcelcarcinoom.





**Tabel 1. Aantal gerookte sigaretten en het relatieve risico van dood door longkanker in mannelijke rokers.**

Aantal per dag	VS veteranen	Britse artsen
Geen	1,0	1,0
Rokers	12,1	14,0
1 - 9	5,5	7,8
10 - 19	9,9	17,4
20 - 39	17,4	25,1
> 40	23,9	-

is begonnen met het roken van sigaretten. Uit de analyse van een onderzoek onder Britse artsen blijkt dat het risico van het krijgen van longkanker toeneemt tot de vierde macht gerelateerd aan de duur van de periode van het roken en kwadratisch toeneemt gerelateerd aan het aantal sigaretten per dag (Doll en Peto, 1978).

Hoewel er overtuigend epidemiologisch bewijs is voor de relatie tussen roken en longkanker, is een aantal vragen nog steeds niet opgelost.

### Verschillende typen longkanker

In de eerste case-control studie in de Verenigde Staten waren van de 605 longkankerpatiënten 597 rokers. De ratio plaveiselcelcarcinoom: adenocarcinoom was 16:1. Gedurende de afgelopen decennia is er een verandering opgetreden in deze relatieve frequentie van de verschillende histologische typen. In het bijzonder is er een duidelijke toename van het adenocarcinoom en stabiliseert de frequentie van het plaveiselcelcarcinoom min of meer (tab. 2). Bij vrouwen neemt het aantal adenocarcinomen sneller toe dan het aantal plaveiselcelcarcinomen, waardoor ook daar de ratio verandert. Omdat, zoals eerder gesteld, longkanker zeer sterk gerelateerd is aan het roken van sigaretten ligt het voor de hand deze verandering in de relatieve frequentie van de verschillende typen toe te schrijven aan eventuele veranderingen in de productie en consumptie van sigaretten.

### Invloed van wijze van roken

Een andere mogelijk belangrijke factor is hoe een sigaret wordt gerookt. Dit patroon is veranderd door de daling van het nicotinegehalte in sigaretten. Vanaf 1955 is de gemiddelde hoeveelheid teer en nicotine-opbrengst per sigaret sterk gedaald. In 1955 bevatte een sigaret 38 mg teer en 2,7 mg nicotine, nu respectievelijk 13,5 en 1,0 mg. Deze waarden zijn vastgesteld onder standaard rookcondities, dat wil zeggen de manier waarop een roker in 1930 een sigaret rookte (met veel nicotine en zonder filter). In die tijd werd er uitgegaan van één trekje per minuut met een volume

van 35 ml dat gedurende twee seconden werd geïnhal-eerd. Door de verlaging van de totale hoeveelheid nicotine per sigaret is de hoeveelheid nicotine per trekje ook veel lager geworden. Omdat de belangrijkste reden waarom tabaksproducten gebruikt worden de afhankelijkheid van nicotine is, zal de roker deze lagere opbrengst willen 'compenseren'. Dit heeft voor de meeste rokers geresulteerd in een veel intensievere manier van roken dan in de tijd dat de standaard werd vastgesteld. Van de huidige sigaret worden ongeveer vijf trekjes per minuut genomen, het volume per trekje is 55 ml en de duur van inhaleren is onveranderd. Als op deze manier de rookmachine wordt ingesteld, blijkt de opbrengst aan teer, nicotine, CO en de meest bekende carcinogene stoffen twee tot drie keer hoger te zijn dan onder de in 1930 vastgestelde standaard condities (Kozlowski *et al.*, 1982). De schijnbare winst door het verminderen van de hoeveelheden teer en nicotine wordt hiermee tenietgedaan. Het verlagen van teer en nicotinegehalte zal voor de verslaafde roker daardoor geen verandering in de hoeveelheid carcinogenen die wordt geïnhal-eerd bewerkstelligen.

Een ander effect van het lagere nicotinegehalte is dat door de grotere volumina per trekje de rook dieper zal worden geïnhal-eerd met daardoor expositie van de kleine luchtwegen tot op bronchoalveolair niveau aan grotere hoeveelheden kankerverwekkende bestanddelen van de rook onder andere de carcinogene vluchtige aldehyden, polynucleaire aromatische koolwaterstoffen, aromatische aminen en de voor tabak specifieke N-nitrosaminen.

### Wijziging in verhouding carcinogene stoffen

Een andere belangrijke factor is de verandering in de verhouding van de hoeveelheid carcinogenen ten opzichte van elkaar. De polycyclische koolwaterstoffen veroorzaken in gewervelde dieren vooral plaveiselcelcarcinomen, terwijl de tabakspecifieke N-nitrosamines (TSNA) in deze dieren vooral een tumor induceren die erg lijkt op het adenocarcinoom en bronchioloalveolaircelcarcinoom bij de mens. De topische carcinogene effecten van TSNA zijn zwak maar na metabole activatie zijn het zeer sterke carcinogene stoffen; in de long zal dit gebeuren in goed gevasculariseerde gebieden zoals bronchioli en alveoli. Een van de TSNA's, het 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) is

**Tabel 2. Verdeling histologische typen in drie perioden.**

Periode	Plaveiselcel-carcinoom	Adeno-carcinoom	Kleincellig carcinoom	Grootcellig carcinoom
1973 - 1977	13,4	10,5	5,9	-
1978 - 1982	15,1	14,2	8,2	3,9
1983 - 1987	15,3	16,7	9,4	4,9
aantal per 100.000 mensjaren				



**Tabel 3. Jaren na stoppen met roken en het relatieve risico op longkanker in mannen.**

Jaren na stoppen	VS veteranen	Britse artsen
0	11,3	15,8
1 - 4	18,8	16,0
5 - 9	7,5	5,9
10 - 14	5,0	5,3
15 - 19	5,0	2,0
> 20	2,1	2,0

een pro-carcinogeen en wordt geactiveerd door cytochroom P450, aanwezig in de menselijke long. Daardoor is de hoeveelheid van de carcinogene metaboliet van NNK veel groter in het gebied van bronchioli en alveoli. Deze metaboliet reageert met DNA en vormt gemethyleerde basenparen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de vaak gevonden mutaties op codon 12, het geactiveerde proto-oncogen K-ras. Deze K-ras mutaties worden ook gevonden in adenocarcinomen van ex-rokers en deze schade lijkt dus irreversibel te zijn. Dit verklaart mogelijk een deel van het verhoogde risico dat ex-rokers houden op het ontwikkelen van longkanker (tab. 3). In de Verenigde Staten is meer dan de helft van de nieuwe longkankerpatiënten al langere tijd ex-roker als de diagnose wordt gesteld. In de laatste decennia is de hoeveelheid van de NNK in sigarettenrook met ongeveer 45% gestegen terwijl de hoeveelheden koolwaterstoffen met 60% zijn gedaald. Al deze factoren – lager nicotinegehalte, andere depositie, lichtere tabaksoorten, filters – zijn deels verantwoordelijk voor de veranderingen in de frequentie van de bekendste histologische typen.

In Frankrijk is het patroon anders. Waarschijnlijk is dat het gevolg van de in Frankrijk populaire zwarte tabak in sigaretten zonder filter. Met filters wordt ervoor gezorgd dat vooral de grotere carcinogenen worden weggevangen. Deze grotere carcinogenen slaan vooral neer in de gebieden waar de turbulentie het grootst is, dat is in de centrale luchtwegen. De kleinere carcinogenen daarentegen zullen veel meer perifeer in de bronchiaalboom neerslaan.

Van de Franse sigaretten is de rook licht alkalisch waardoor er veel meer nicotine in vrije vorm beschikbaar is en er minder reden bestaat om diep te inhaleren dan bij sigaretten gemaakt van de lichtere tabaksoorten. Daarnaast zullen er door het ontbreken van een filter groter carcinogenen in de rook aanwezig blijven die gemakkelijker neerslaan op plaatsen waar de turbulentie in de luchtwegen het grootst is, dit zijn vooral de centrale luchtwegen waar de plaveiselcelcarcinomen ontstaan. Mogelijk dat hiermee de hogere frequentie van het plaveiselcelcarcinoom in Frankrijk wordt verklaard.

Onduidelijk is of de verandering in de relatieve frequenties van de verschillende tumoren niet ook een gevolg is van betere diagnostische methoden en classificatie. Zeker is dat het aantal patiënten waarbij alleen klinisch de diagnose wordt gesteld zonder histologische of cytologische bevestiging afneemt. Ook meer perifeer gelokaliseerde tumoren, vaak zijn dit adenocarcinomen, worden nu gediagnosticeerd, en met de introductie van de CT-scan is de verdenking op malig-

niteit veel betrouwbaarder te onderbouwen en zal sneller worden aangedrongen op nadere diagnostiek voor het stellen van de diagnose.

### Predispositie voor longkanker

Omdat maar ongeveer 20% van de rokers longkanker ontwikkelt, is het aannemelijk dat er een zekere predispositie nodig is. Case-control studies en case-control familiestudies tonen iedere keer weer aan dat er sprake is van clustering in families (Sellers *et al*, 1994). De mechanismen hiervoor zijn vooralsnog onbekend maar een aantal plausibele biologische hypothesen zijn er wel. Carcinogene stoffen in tabaksrook worden enzymatisch geactiveerd tot elektrofiële stoffen en daardoor ontstaan adducten tussen DNA en carcinogeen. Detoxificerende enzymen zijn in staat deze metabole activatie tegen te gaan. Per individu is er verschil mogelijk in de mate waarin deze enzymatische reacties zich afspelen, evenals in de mate waarin DNA-schade kan worden gerepareerd. Hiermee is een biologische variatie in risico op het krijgen van longkanker te verklaren. In tegenpraak hiermee is de conclusie van een groot onderzoek onder tweelingen, waarin geen aanwijzingen voor een genetische factor werden gevonden en er mogelijk veel meer belang moet worden gehecht aan exogene factoren dan endogene factoren (Braun *et al*, 1994).

Een niet verklaarde bevinding is de hogere frequentie van het longcarcinoom onder rokers van Afrikaanse komaf. Er is een verschil in mortaliteit tussen blanke Amerikanen en Amerikanen van Afrikaanse origine. De blanken roken meer, maar de frequentie van longkankersterfte is hoger onder negers (Baquet *et al*, 1991). De verklaring hiervoor zou een ander metabolisme van carcinogenen kunnen zijn. Als ondersteuning hiervan kan het verschil in nicotinemetabolisme gelden. Verder is er verschil in de afbraak van NNK; blanken scheiden in de urine veel meer metabolieten hiervan uit dan negers. De consequentie van deze bevindingen zou kunnen zijn dat de bevolking in een belangrijk deel van de ontwikkelingslanden een veel hoger risico heeft op het krijgen van longkanker. Daarbij komt nog dat er in deze landen doorgaans op geen enkele wijze iets gedaan wordt aan de hoeveelheid carcinogenen in de sigaretten.

Ook in Japan is de sterfte aan longkanker veel lager terwijl er procentueel meer rokers zijn; factoren die hierbij een rol kunnen spelen zijn onder andere de relatief late leeftijd waarop begonnen wordt met roken, met als gevolg daarvan een lager risico. Bovendien blijken latere starters ook minder zware rokers te worden. Verder is van belang het gebruik van koolstofbevattende filters. Hiermee worden de vluchtige bestanddelen van rook weggevangen. Voorbeelden hiervan zijn waterstofcyanide (HCN) en sommige vluchtige aldehyden, stoffen die de klaring vanuit de long remmen. Bovendien wordt een aantal van de vluchtige carcinogene nitrosamines zo weggevangen.

De frequentie van adenocarcinoom is hoger onder vrouwen dan onder mannen, in het bijzonder onder



niet-rooksters (afb. 2). De verklaring hiervoor is de grotere gevoeligheid van de long van vrouwen voor carcinogene effecten van sigarettenrook. Bij een vergelijkbare mate van expositie ontstaan bij vrouwen meer longcarcinomen dan bij mannen. Een mogelijke hormonale verklaring hiervoor wordt ondersteund door de waarneming dat therapie met oestrogenen gepaard gaat met een hogere frequentie van longkanker (Taioli en Wynder, 1994).

## Longkanker en voeding

Verschillen in voedingsgewoonten kunnen ook van invloed zijn op de kans op het krijgen van longkanker. Bekend is de relatie tussen vetrijke voeding en de toegenomen incidentie van longkanker, terwijl er een beschermende werking kan worden toegeschreven aan groene of gele groenten en aan fruit. Aan de andere kant is er ook een omgekeerde relatie tussen het gebruik van vet en fruit: mensen die veel fruit eten, eten weinig vet en 'veel veteters' eten doorgaans weinig fruit. Het gebruik van groene thee in Japan zou, door de anti-oxidatieve effecten van de in thee aanwezige polyphenolen, ook een deel van de verklaring kunnen zijn op grond waarvan er een lagere longkanker incidentie is in Japan.

Op grond van case-control studies is er een tegenkanker beschermend effect toe te schrijven aan bètacaroteen en retinoiden in de voeding. In een aantal grote prospectieve onderzoeken werd geëvalueerd of toevoegen van deze stoffen aan de voeding ook resulteerde in een lagere frequentie van maligniteiten. Helaas zijn de resultaten in dit opzicht teleurstellend. Onrustbarend was echter het grotere aantal gevallen longkanker in de met bètacaroteen en/of retinoiden behandelde groep (The Alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group, 1994; Omenn *et al*, 1996). Een verklaring hiervoor is moeilijk te geven. Mogelijk dat het veronderstelde beschermende effect bij de proefpersonen geresulteerd heeft in meer risicovol gedrag, hoewel daar niet veel aanwijzingen voor zijn gevonden. Een andere hypothese is een veranderd metabolisme van bètacaroteen ten gevolge van het roken. Op grond van recent gepubliceerd proefdieronderzoek is het aannemelijk dat roken de mate van proliferatie van longweefsel en het ontstaan van squameuse metaplasie door bètacaroteen versterkt. Het mechanisme hierachter is waarschijnlijk een downregulatie van de expressie van de retinoïdreceptor RAR $\beta$  door afbraakproducten van bètacaroteen en 'upreguleren' van het AP-1 complex en daardoor het versnellen van tumorgenese (Wang *et al*, 1999).

## Andere vormen van expositie aan tabaksrook

### Roken van sigaren en/of pijp

Het is bekend dat in sigarenrook dezelfde carcinogene en toxische stoffen voorkomen als in sigarettenrook.

Personen die vier of meer sigaren per dag roken worden blootgesteld aan een vergelijkbare hoeveelheid rook als van tien sigaretten per dag. De zogenaamde 'main stream'-rook van een sigaar bevat meer nicotine en carcinogene stoffen dan de main stream-rook van sigaretten. Daarnaast bevordert de alkalische pH van sigarenrook de absorptie door het mond- en neusslijmvlies.

Ondanks deze feiten is de verkoop van sigaren de laatste jaren toegenomen, in de Verenigde Staten in de laatste vijf jaar met maar liefst 50% (Iribaren *et al*, 1999). De hogere verkoopcijfers komen vooral door het zo nu en dan roken van een sigaar door jongeren en door mannen van middelbare leeftijd in de hogere sociale klassen. Maar ook onder tieners en vrouwen worden sigaren populairder. De redenen voor deze toename zijn waarschijnlijk tweërlei. Allereerst wordt het roken van sigaren, hoewel bekend risicovol, toch als veel minder gevaarlijk beschouwd dan het roken van sigaretten. Daarnaast heeft de tabaksindustrie een sterke, glamourrijke reclamecampagne op gang gebracht.

In tegenstelling tot de uitgebreide informatie over de risico's van het roken van sigaretten is er bij het publiek veel minder bekend over de risico's van het roken van sigaren. In een groot onderzoek onder bijna 18.000 mannen die nooit sigaretten hebben gerookt, waren ruim 1.500 sigarenrokers. Deze groep werd 25 jaar gevolgd, waarbij speciale aandacht werd gegeven aan hart- en vaatziekten en maligniteiten in de bovenste luchtwegen en longen. Uit een multivariate analyse bleek dat deze rokers een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van tumoren in de long en de bovenste delen van de tractus respiratorius en digestivus. Ook bleek er een relatie te bestaan tussen het aantal sigaren per dag en het risico op het ontstaan van deze maligniteiten.

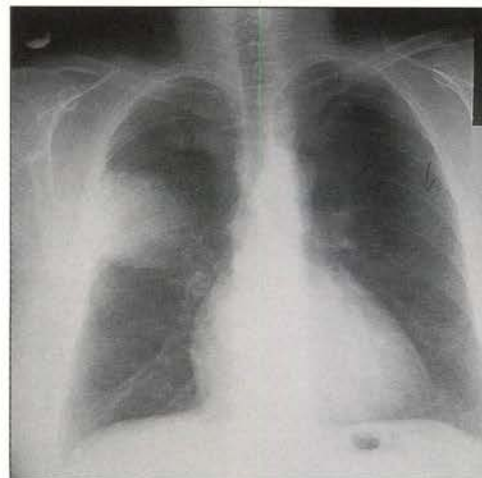
Een vergelijkbaar verhoogd risico bestaat er voor pijprokers. Ook hier is de expositie aan carcinogene stoffen substantieel, maar veel minder goed gestandaardiseerd dan bij het roken van sigaretten.

Dat rokers van sigaren en/of pijp een wat lager risico lijken te hebben op het krijgen van longkanker dan sigarettenrokers lijkt vooral het gevolg van een toch wat gematigder gebruik van deze tabaksproducten, waardoor de expositie lager is dan bij sigarettenrokers.

### Passief roken

Bij 20% van de vrouwen met longkanker is er sprake van niet-roken en is het waarschijnlijk dat in ieder geval een deel veroorzaakt wordt door passief roken. Onvrijwillige expositie aan tabaksrook was en is nog steeds

Afb. 2. Röntgenthorax met adenocarcinoom in de rechter bovenkwab.





Tabel 4. Carcinogene stoffen waaraan een werknemer kan zijn blootgesteld.

Agens	Bron/epidemiologie
Arseen	Bijproduct van koper-, lood-, zink-, tinproductie In organische trivalent arseen bevattende pesticiden
Asbest	In verschillende industrieën: mijnen, molenaars, textiel, isolatie, scheepswerf, cement
Bis(chloromethyl) ether, chloromethyl, methyl ether	Industrieën die ionenwisselaars, polymeren en plastics produceren
Chroom	Gebruikt in metaal legeringen, elektrotechniek, lithografie, magnetische banden, verfpigmenten, cement, rubber
Nikkel	Gebruikt in elektrotechniek, productie van staal en andere legeringen, keramische opslag, petroleum- en olieproductie
Polycyclisch aromatische koolwaterstoffen	Resultaat van ijzerchroomproductie, smelten of nikkel bevattende erts, aluminiumproductie, ijzer- en staalfabricage, okesproductie, steenkool vergassen, steenkoolteerproductie, onbehandelde minerale oliën, dieselluitstoot
Radon	Mijnen
Vinylchloride	Gebruikt in productie van plastic en verpakkingsmateriaal, vinylasbest vloerbedekking

een veel voorkomend verschijnsel in een maatschappij, waarin pas sinds enkele jaren een tendens bestaat om in ieder geval rekening te houden met niet-rokers en ook voorzichtig wordt gestreefd naar het creëren van rookvrije gebouwen met daarin slechts kleine en goed afgeschermd gebieden voor de rokers. De omslag in het gedragspatroon is in Nederland nog lang niet zo ver als in de Verenigde Staten waar rokers, mede doordat het grootste deel van de bevolking weigert passief mee te roken, het veel moeilijker hebben.

Het aantonen van het schadelijk effect van passief roken is buitengewoon lastig. Zeker is dat in de urine van meerokers de afbraakproducten van de carcinogenen in tabaksrook kunnen worden aangetoond. In de zogenaamde 'side stream'-rook bevinden zich veel meer carcinogenen dan in de 'tweede handsrook' die via het sigarettenfilter en/of de filterende longen van de roker in de ruimte komt waar de niet-roker zich bevindt. Het is biologisch aannemelijk dat passieve expositie aan carcinogenen longkanker kan veroorzaken. Er is geen drempelwaarde bekend die bereikt moet zijn voordat de expositie gevaarlijk wordt en aanleiding kan geven tot longkanker. In een postmortem onderzoek van niet-rokende vrouwen van rokers bleken er significant meer premaligne laesies te zijn in bronchi en longparenchym dan bij vergelijkbare vrouwen van niet-rokers (Trichopoulos *et al*, 1992).

#### Andere bronnen van carcinogenen

Afbraakproducten van fossiele brandstoffen uit de industrie en auto's zijn potentieel schadelijke carcinogene stoffen. Voor werknemers in de dakbedekkingsindustrie en werknemers die frequent blootgesteld worden aan producten van fossiele brandstoffen is het

risico van het krijgen van longkanker sterk verhoogd.

Een andere gevaarlijke stof is asbest. Ondanks vele pogingen asbest uit ons milieu te verwijderen, zijn er inmiddels zeer veel mensen blootgesteld aan asbest. De belangrijkste maligniteit die daardoor ontstaat, is het mesothelioom van pleura en/of peritoneum. Ook longkanker komt echter in een hogere frequentie bij aan asbest blootgestelden voor.

Verder zijn er naast roken nog talloze carcinogene stoffen waaraan een werknemer beroepshalve in bepaalde bedrijfstakken wordt blootgesteld (tab. 4).

#### Andere factoren die van belang zijn

Door de door een eerdere aandoening ontstane verandering van de bronchiaalboom ontstaat er gemakkelijk een langduriger expositie aan carcinogenen dan wanneer het mucociliaire transport normaal functioneert. In alle situaties geeft dit aanleiding tot een hoger risico op het krijgen van longkanker. Ook lijkt de sociaal-economische situatie een rol te spelen. Hoe lager de sociale status hoe hoger de frequentie van longkanker. Ten dele is dit fenomeen te verklaren door andere rookgewoonten maar ook door beroep, dieet en blootstelling aan luchtverontreiniging (Postmus, 1997).

#### Preventie van longkanker

Vanzelfsprekend is de beste en meest effectieve preventie van de voortwoekerende longkankerepidemie het effectief aanpakken van het gebruik van tabaksproducten en, zij het van veel minder belang, het voorkomen van expositie aan carcinogene stoffen in andere situ-



aties (zie tab. 4). Helaas lijkt het voor vrijwel iedere regering een onmogelijke opgave effectief iets te doen aan de consumptie van tabaksproducten. Kennelijk is het veel moeilijker om af te zien van de korte termijn voordelen (hoge accijnsopbrengsten), dan het voor de bevolking op langere termijn veel belangrijkere gewin aan gezondheid. De verantwoordelijkheid wordt overgelaten aan de bevolking. Helaas is met dit beleid het voor reclame meest gevoelige deel van de bevolking, jongeren tot ongeveer twintig jaar, niet beschermd. Bekend is dat de tabaksindustrie decennialang zich vooral op dit deel van de bevolking heeft gericht en dat opnieuw doet in die landen waar er geen beleid gevoerd wordt tegen de tabaksindustrie. Maatregelen om beïnvloeding van en verkoop aan jongeren tegen te gaan zijn wel het minste wat een verantwoordelijke bestuurder kan en moet doen.

Voor 'gevestigde rokers' rest helaas niets anders dan de vele pogingen om te stoppen met roken. Voor veel mensen is dat moeilijk. Onduidelijk is waarom sommige rokers schijnbaar gemakkelijk stoppen en anderen daarmee veel meer moeite hebben en er vaak niet in slagen, zelfs ondanks het ontstaan van aantoonbare lichamelijke nadelen en ongemakken. In hoeverre er een biologische variatie in het omgaan met verslavende stoffen bestaat, is onbekend. Antirookcampagnes hebben, mits goed ondersteund, zeker enig effect. Een, helaas gering, aantal rokers recidiveert niet. Naarmate er meer maatregelen worden genomen om stoppen te ondersteunen door toevoeging van farmacologisch actieve stoffen, zoals de nicotinepleisters, stijgt het aantal blijvende stoppers iets. Recentelijk is een nieuw middel, Bupropion<sup>®</sup>, beschikbaar gekomen waarvan in grootschalig onderzoek is aangetoond dat het iets toevoegt aan de al bestaande therapie (Jorenby *et al*, 1999). Dat stoppen met roken ook voor het risico van longkanker zinvol is, blijkt uit de getallen in tabel 3.

### Vroege diagnostiek

In de ontwikkeling van maligniteiten is het kunnen detecteren met de bestaande technieken pas mogelijk als er al een relatief grote afwijking is. In de natuurlijke historie van elke maligniteit is dat pas in een laat stadium mogelijk. Ook voor longkanker geldt dat echte vroegdiagnostiek nog niet mogelijk is. De in de jaren zestig in de Verenigde Staten uitgevoerde bevolkingsonderzoeken onder zware rokers door sputumcytologie en röntgenfoto's van de thorax hebben niet duidelijk aangetoond dat deze vormen van screening routinematig zouden moeten worden uitgevoerd (Eddy, 1989). Anderszins is uit deze onderzoeken wel duidelijk geworden dat voor patiënten met een kleine asymptomatische tumor de prognose aanzienlijk beter is dan voor patiënten met een tumor in de latere stadia.

Pas de laatste jaren wordt er weer aandacht gegeven aan de mogelijkheden van vroegdiagnostiek voor longkanker. Dit wordt mede ingegeven door het feit dat in de Verenigde Staten de meeste longkankerpatiënten komen uit de groep mensen die geruime tijd voor het

manifest worden van de tumor, gestopt is met roken. Het is duidelijk dat deze mensen een blijvend verhoogd risico hebben. Het ontwikkelen van een methode om deze steeds groter wordende groep te kunnen screenen lijkt zinvol, vooral om vroegtijdig nog reversibele afwijkingen te kunnen diagnosticeren. Een nieuwe ontwikkeling op dit gebied is het diagnosticeren van kleine perifere longtumoren met moderne beeldvormende technieken als spiraal-computertomografie en eventueel positronemissietomografie.

Ook is een veel betere detectie van premaligne laesies in het slijmvlies van de bronchiaalboom mogelijk door het gebruik van autofluorescentietechnieken. Inmiddels is een dergelijk endoscopie-systeem commercieel verkrijgbaar. De eerste resultaten bevestigen dat het mogelijk is in hoog-risicogroepen vroege afwijkingen te diagnosticeren. De endobronchiale therapeutische mogelijkheden zijn de laatste jaren sterk verbeterd zodat ook behandeling van premaligne laesies mogelijk is. Met de toepassing van deze screening in hoog-risicogroepen zal ook steeds meer bekend worden welke premaligne afwijkingen van belang zijn. Toepassing van deze, door de moleculaire biologie steeds groter wordende, kennis zal kunnen resulteren in de detectie van markers die de ontwikkeling van premaligne afwijkingen tot invasieve maligniteiten kunnen voorspellen.

### Conclusie

Longkanker is een in het overgrote deel van de gevallen te voorkomen kwaadaardige aandoening. Geleidelijk wordt er meer bekend over de factoren die van belang zijn bij het ontstaan van deze tumor. Met het actief tegengaan van het gebruik van tabaksproducten zal er nog steeds een grote groep mensen blijven met een verhoogd risico. Voor deze mensen is de ontwikkeling van effectieve methoden van vroegdiagnostiek hard nodig.

### Literatuur

- ADLER I. Primary malignant growths of the lung and bronchi. A pathological and clinical study. New York: Longmans, Green and Co., 1912.
- THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA-CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
- ANONYMOUS SEITA. In the black Again. *Tobacco J Int* 1974; 1: 15-16.
- ANONYMOUS SEITA. In the black Again. *Tobacco J Int* 1984; 1: 26-27.
- ANONYMOUS SEITA. In the black Again. *Tobacco J Int* 1992; 4: 23-24.
- BAQUET CR, HORM JW, GIBBS T, GREENWALD P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 551-557.
- BORING CC, SQUIRES TS, TONG T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 7-26.
- BRAUN MM, CAPORASO NE, PAGE WF, ET AL. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. *Lancet* 1994; 344: 440-443.
- DOLL R, PETO R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and life-long non-smokers. *J Epidemiol Comm Health* 1978; 32: 303-313.
- EDDY D. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111: 232-237.

- IRIBAREN C, TEKAWA IS, SIDNEY S, FRIEDMAN GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340: 1773-1780.
- JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA, ET AL. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
- KOZLOWSKI LT, RICKERT WS, POPE MA, ROBINSON JC, FRECKER RC. Estimating the yields to smokers of tar, nicotine and carbon monoxide from the lowest yield ventilated filter cigarettes. *Br J Addict* 1982; 77: 159-165.
- OMENN GS, GOODMAN GE, THORNQUIST MD, BALKES J, CULLEN MR, GLASS A, ET AL. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155.
- POSTMUS PE. Epidemiology and screening of lung cancer. In: Fishman's Pulmonary diseases and disorders. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, red. New York: McGraw-Hill, 1997.
- SELLERS TA, CHEN PING-LING, POTTER CJD, BAILEY-WILSON JE, ROTHSCHILD H, ELSTON RC. Segregation Analysis of smoking-associated malignancies: Evidence for mendelian inheritance. *Am J Med Gen* 1994; 52: 308-314.
- TAIOLI E, WYNDER EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 869-870.
- TRICHOPOULOS D, MOLLO F, TOMATIS L, ET AL. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer risk in an autopsy study. *JAMA* 1992; 268: 1697-1701.
- WANG X-D, LIU C, BRONSON RT, SMITH DE, KRINSKY NY, RUSSELL RM. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given  $\beta$ -carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 60-66.
- WYNDER EL, GRAHAM EG. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *JAMA* 1950; 143: 329-336.

## Summary

### Key words

- Smoking
- Lung cancer

## Smoking and lung cancer

Since fifty years it is clear now that smoking of tobacco products is responsible for the lung cancer epidemia that is currently in progress worldwide. Although in the Western world a small decrease of lung cancer in males is found, the number of female patients is steadily increasing. Changes in tobacco production have resulted in exposition of smokers to other carcinogens. This is probably the cause of the change in the histological pattern with an increase of adenocarcinoma and stabilisation of squamous cell lung cancer.

Despite the bad prognosis there is some hope that with improvement of early detection methods more patients can be cured. However, for a real change it is necessary to discourage smoking by all means.