

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI PLJUČNEGA RAKA V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn, Fanika Škrlec

Povzetek

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in v Sloveniji. Leta 1995 je na svetu zbolelo okoli milijon ljudi, v Sloveniji pa 1027.

S tveganjem zbolevanja 8,9/100 moških in 1,3/100 žensk sodijo moški v Sloveniji med relativno bolj obremenjene v svetu, ženske pa med manj obremenjene. Incidenca se starostjo veča, v letih 1991-1995 je bila največja v starosti 65-69 let. Kohortna obremenitev moških je bila največja za rojene okoli leta 1935, nato se je zmanjšala, za generacije rojene po letu 1950 se je ponovno povečala, kohortna obremenitev žensk pa je iz generacije v generacijo večja. Izračunana napoved do leta 2009 obeta najprej ustalitev novega števila primerov pri moških in nato počasno upadanje, pri ženskah pa nadaljnje večanje. Obremenjenost posameznih območij Slovenije je glede na spol različna, moški so bolj obremenjeni v rudarskih in industrijskih območjih, ženske pa v mestnih. Pri moških prevladuje ploščatocelični histološki tip karcinoma z 42%, pri ženskah žlezni tip z 38%. Omejeno bolezen odkrijejo le v 26%, primarno zdravljenih je 64% bolnikov, med njimi je 16% samo operiranih. Opazovano petletno preživetje za zbolele v letih 1988-1992 je bilo 8% pri moških in 9% pri ženskah, bistveno boljše pri radikalno operiranih bolnikih z omejeno boleznijo (v letih 1982-1991 49%).

Še vedno največ, kar 90% boleznih pri moških in 78% pri ženskah, pripisujejo kajenju. Kot zaščitna velja rumeno zelena zelenjava, kemopreventivo z derivati retinoiniske kisline in karotena še proučujejo. Preživetje bolnikov je po vsem svetu slabo, vendar je v nekaterih državah Evrope (Nizozemska, Francija, Islandija) dvakrat večje kot v Sloveniji.

Uvod

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu. Za leto 1985 je Parkin izračunal, da je v svetu za pljučnim rakom na novo zbolelo okoli 896.000 ljudi oz. 11,8% vseh zbolelih za rakom in umrlo 785.000 ljudi(1). Še danes je to najpogostejši rak moških v večini dežel po svetu in za leto 1998 ocenjujejo, da bo za njim umrlo več kot milijon ljudi. Medtem ko se incidenca v razvitem svetu pri moških umirja ali že upada, pri ženskah še vedno narašča. V deželah tretjega sveta pa incidenca pri moških še narašča in zaradi naraščanja kajenja cigaret lahko pričakujemo, da bo trend rasti vse strmejši.

Po zadnjih podatkih Mednarodne agencije za raziskavo raka (2) je bila v letih 1988-1992 incidenca pljučnega raka pri moških v svetu najvišja v Evropi in to predvsem v severni Italiji, na Škotskem, v Angliji in Walesu, na Nizozemskem

in v nekaterih pokrajinah Poljske in Nemčije (od 185/100.000 v Trstu do 98/100.000 v Varšavi), pri ženskah pa na Škotskem in med belkami v ZDA (64/100.000). Slovenija je bila z vrednostjo 76/100.000 pri moških in 14/100.000 pri ženskah v sredini svetovne lestvice. V Evropi je incidenca majhna le pri moških v Islandiji (39/100.000) in na Švedskem (42,5/100.000).

O ogroženosti posameznih prebivalcev različnih dežel po svetu nam več pove kumulativna stopnja incidence do 74. leta starosti. Le-ta je pri moških najvišja pri črncih v ZDA (12,8/100), visoka pa je tudi na Škotskem (10/100), v severni Italiji (10-11/100), v Slovaški (10,2/100) in na Nizozemskem (9,6/100), pri ženskah pa pri prebivalkah severozahodne Kanade (8/100), Maorkah v Novi Zelandiji (9/100), pri črncih v ZDA (5/100), v Tianjinu na Kitajskem (4,9/100) ter na Škotskem (4,5/100). Najmanjšo ogroženost s pljučnim rakom so pri obeh spolih registrirali v Indiji, v Srednji Ameriki in med Indijanci Severne Amerike.

Pri ženskah je incidenca v povprečju manjša kot pri moških. Razmerje moški proti ženskam pa je po svetu različno, na Švedskem npr. znaša le 2:1, v Španiji pa 10-20:1 (2).

V Sloveniji smo leta 1995 registrirali 1027 novih bolnikov s pljučnim rakom, z 849 primeri (22%) je bil pri moških na prvem mestu, pri ženskah pa s 178 primeri (5%) na 9. mestu (3). Zaradi njega je umrlo 955 ljudi, tudi kot vzrok smrti je bil med raki na prvem mestu (4).

V prispevku so podrobneje razčlenjeni trend in napoved incidence pljučnega raka v Sloveniji, pretok, način zdravljenja in preživetje bolnikov ter v literaturi opisani nevarnostni dejavniki.

Gradivo in metode

Gradivo so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Zanesljivost podatkov o pljučnem raku je zadovoljiva. Leta 1995 je bilo nekaj manj kot 4% primerov registriranih samo na podlagi zdravniških poročil o vzroku smrti, med redno registriranimi pa je bilo 92% primerov mikroskopsko potrjenih (3).

V prikazu so navedene standardne incidenčne stopnje. Zapletenejši izračuni so podani opisno. Groba stopnja je število novih primerov bolezni na 100.000 oseb, starostno specifična stopnja pove to relativno število v posamezni petletni starostni skupini, kumulativna stopnja do 74. leta starosti pa pove, kolikšna je verjetnost pri novorojenčku, da bo zbolel do vključno 74. leta starosti. Navedene stopnje so računane za eno leto ali pa kot povprečne letne za petletna obdobja.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene, ker so bile nekatere bolj druge manj izpostavljene nevarnostnim dejavnikom.

Pri pljučnem raku t.i. učinek obdobja, ko incidenca naraste zaradi drugačne klasifikacije bolezni ali uvedbe novih diagnostičnih metod, ni tako izrazit kot

npr. pri ledvičnem raku. Ta učinek ponavadi prizadene vse generacije in vse starostne skupine zbolelih v določenem obdobju.

Napoved incidence je izračunana po modificiranem - za moške oz. po osnovnem - za ženske posplošenem linearnem modelu, ki temelji na domnevi, da vplivajo na incidenco raka starost (A), obdobje (P) in rojstna kohorta (C) s pomočjo programa GLIM (5). Pri računanju smo upoštevali incidenco pljučnega raka v letih 1965-94 ter napoved prebivalcev R Slovenije do leta 2009 (6).

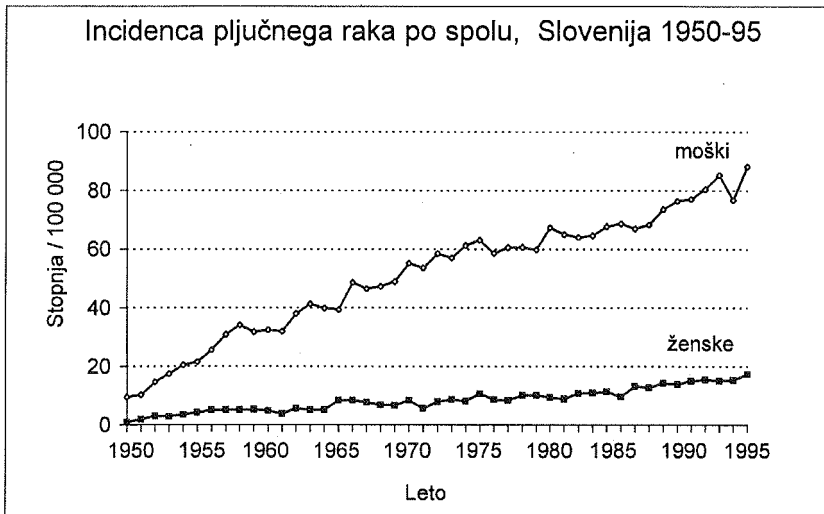
Stadij bolezni so opredeljevali v Registru glede na razpoložljive podatke na prijavnicah v: omejen, regionarno razširjen (prizadetost regionarnih bezgavk ali tumor T3), oddaljen in neznan.

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti ne glede na vzrok smrti in je odsev dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja, primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je starostna struktura iste populacije spreminjala.

Izsledki

Rast incidence pljučnega raka lahko spremljamo v Sloveniji od leta 1950, od pričetka registracije raka v Sloveniji. Povprečni letni porast grobe in kumulativne incidenčne stopnje je bil pri moških strmejši v obdobju 1950-1976 kot kasneje, pri ženskah pomembnejših razlik v naklonu rasti incidence ni bilo (slika 1). Leta 1995 je zbolelo 849 moških in 178 žensk, groba incidenca pri

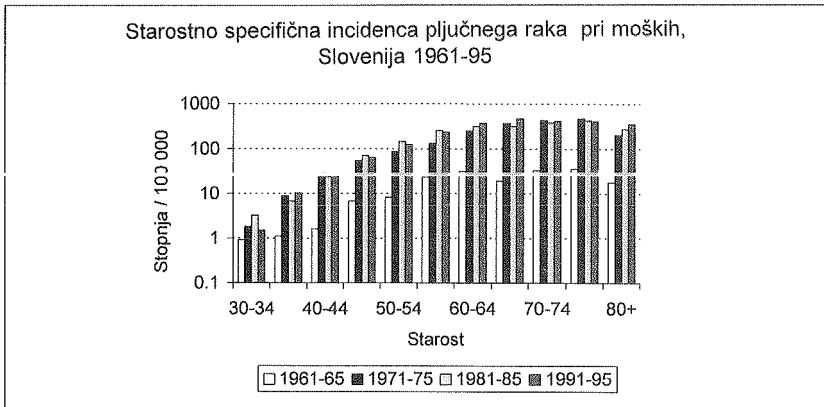
Slika 1



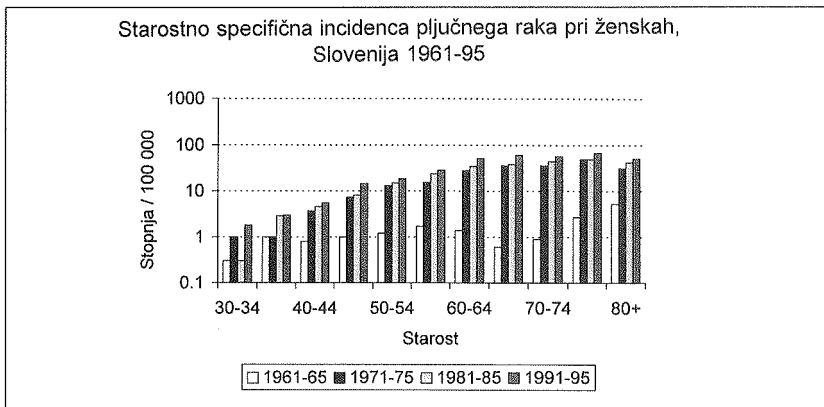
moških je bila 88,3/100.000 in pri ženskah 17,4/100.000. Verjetnost zbolevanja do vključno 74. leta starosti je bila 8,9/100 pri moških in 1,3/100 pri ženskah, kar pomeni verjetnost, da bo zbolel do 74. leta starosti vsak 11. moški in vsaka 77. ženska.

Incidenca pljučnega raka se s starostjo večja. V starosti 35-39 let je v obdobju 1991-1995 zbolelo 10,2/100.000 moških in 1,3/100.000 žensk, v starosti 65-69 let, kjer je bila največja, pa že 468,7/100.000 moških (slika 2a) in 60,7/100.000 žensk (slika 2b).

Slika 1a



Slika 1b

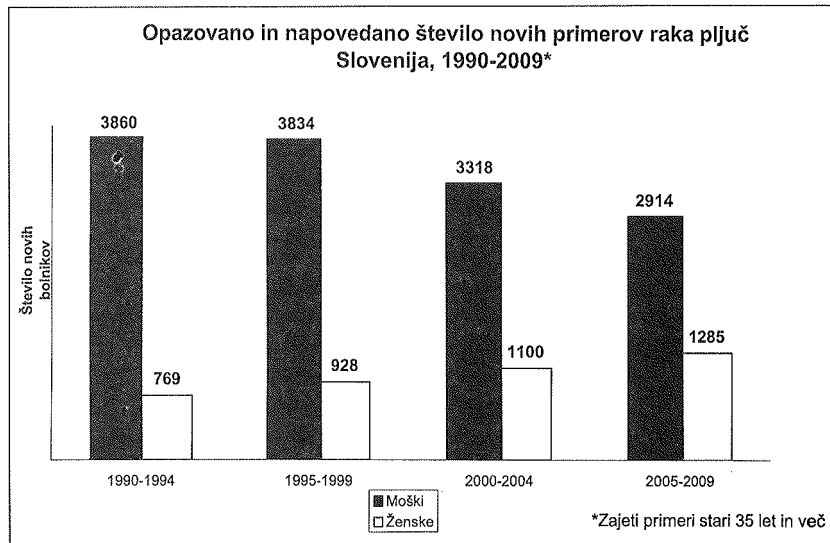


Kohortna obremenitev moških se je iz generacije v generacijo večala, vendar ne enakomerno. Po izračunu je bila najbolj obremenjena generacija rojenih okoli leta 1935, nato je obremenjenost do generacije, rojenih okoli leta 1950, padala, pri mlajših pa se je ponovno večala. Pri ženskah se je obremenjenost

z vsako mlajšo generacijo večala, najbolj je bilo to povečanje izrazito za generacijo rojenih okoli let 1925-1930 (6).

Izračunana napoved za moške za leta 1995-1999 v povprečju ne predvideva nadaljnega povečevanja števila novih primerov bolezni, po letu 2000 pa celo zmanjševanje, za ženske pa nadaljnje povečevanje za okoli 180 na vsako petletno obdobje (ali za okoli 33 povprečno letno) (slika 3) (6).

Slika 3



V Zemljevidih incidence raka v Sloveniji 1978-1987 (7) so že bili objavljeni podatki o porazdelitvi incidence pljučnega raka za moške in ženske ločeno po območjih takratnih občin Slovenije. Značilna je bila razlika v razmerju obremenjenosti posameznih občin glede na spol. Te razlike so se pokazale tudi na ponovljeni analizi za leta 1986-95. Vrstni red občin z najvišjimi kumulativnimi incidenčnimi stopnjami (tveganjem zbolevanja do 74. leta starosti) pa se je v obdobju 1986-1995 pri obeh spolih nekoliko spremenil. V tem zadnjem obdobju je bilo pri moških tveganje zbolevanja največje v: Idriji, Kočevju, Logatcu, Celju, Radljah, Hrastniku, Izoli, Slovenj Gradcu, Metliki, Trebnjem in Ravnah na Koroškem (16,1/100 - 9,5/100 ob povprečni slovenski vrednosti: 8,5/100), pri ženskah pa v: Celju, Kamniku, Ljubljani (Center, Bežigrad in Šiška), Piranu in Ilirski Bistrici (1,9 - 1,7/100 ob povprečni slovenski 1,1/100).

V letih 1991-95 smo med 92% mikroskopsko potrjenih pljučnih malignomov (3669 primerov pri moških in 721 primerov pri ženskah) registrirali pri moških največ, 42% (1527 primerov) ploščatoceličnega karcinoma, 21% (785) neopredeljenega karcinoma, 19% (680 primerov) drobnoceličnega karcinoma, 18% (654 primerov) žleznega karcinoma, in manj kot odstotek ostalih histoloških vrst (16 neopredeljenih malignomov, 5 ne-Hodgkinovih limfomov, 1 leiomiom).

sarkom in 1 karcinosarkom), pri ženskah pa največ, 38% (276 primerov) žleznega karcinoma, 24% (171 primerov) neopredeljenih karcinomov, 20% (144 primerov) drobnoceličnega karcinoma, 17% (123 primerov) ploščatoceličnega karcinoma ter manj kot odstotek drugih histoloških vrst (4 neopredeljeni malignomi, 2 ne-Hodgkinova limfoma in 1 karcinosarkom). Največja razlika med spoloma je bila v deležu ploščatoceličnega in žleznega karcinoma.

Bolnike s pljučnim rakom diagnosticirajo po vseh bolnišnicah Slovenije. Leta 1995 so jih največ, 41% na Golniku, 16% v Mariboru, 12% v Topolšici, 6% v Novem mestu in Sežani ter 5% v Murski Soboti in v manjših odstotkih še drugod.

Ob diagnozi je bilo le 26% bolezni omejene tako pri moških kot pri ženskah. Regionarno razširjene bolezni je bilo 33% pri moških in 27% pri ženskah, razsejane pa 36% pri moških in 40% pri ženskah. Glede na starost je bilo pri moških, mlajših od 55 let, odkrite manj omejene bolezni kot pri starejših.

Zanimivo je, da so 2% pljučnega raka odkrili šele pri obdukciji, ne da bi pred tem pomislili, da je šlo pri pokojniku za rakavo bolezen.

Delež bolnikov, ki so jih poslali na zdravljenje na Onkološki inštitut, je bil zelo različen, od 65% z Golnika do 39% iz Murske Sobotice.

Primarno je bilo zdravljenih le 64% (638) bolnikov. Primarno zdravljenje je bilo pričeto v 59% na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, v 21% na Torakalni kliniki Kliničnega centra, v 13% na Golniku in v 5% v Mariboru.

Grob pregled načinov prvega zdravljenja bolnikov v letu 1995 kaže, da je bilo 48% bolnikov samo obsevanih, 17% obsevanih in zdravljenih s citostatiki, 16% samo operiranih, 9% operiranih in dodatno obsevanih, 8% so zdravili samo s kemoterapijo, odstotek bolnikov je bil zdravljen s kombinacijo vseh treh načinov in slab odstotek z operacijo in kemoterapijo.

Glede na stadij se je razmerje med načini zdravljenja spreminjalo v prid večjega, 47% deleža samo operiranih bolnikov pri omejeni bolezni.

Opazovano in relativno petletno preživetje bolnikov se v obdobju 1963-1988 ni povečevalo (8). V letih 1988-92 je bilo opazovano petletno preživetje pri moških še vedno le 8% in pri ženskah 9%, relativno pa 9% pri moških in 10% pri ženskah. Analiza podatkov za leta 1982-1991, ko je bilo opazovano petletno preživetje še za 2% manjše, pa je pokazala, da se znotraj te velike skupine bolnikov skriva 11% radikalno operiranih, ki so pet let preživeli v 40%, znotraj teh pa še manjša skupina bolnikov z omejeno boleznijo, ki je pet let preživela v 49% (9).

Konec leta 1995 je bilo v Sloveniji s pljučnim rakom živih 1346 ljudi (3).

Nevarnostni in zaščitni dejavniki

Znane zunanje nevarnostne dejavnike lahko glede na kraj nevarnosti strnemo v dve skupini: življenjske navade in življenjsko okolje (kajenje cigaret, z radonom ali s cigaretnim dimom onesnaženo bivalno okolje, prehrana je lahko zaščitna) ter delovno okolje (kemikalije in delovni postopki, kjer karcinogeni še niso natančno opredeljeni ter onesnaženje delovnega okolja z radonom).

Dejavniki, ki v teh dveh okoljih nastopajo, so po svoji naravi kemični in fizikalni. Nekateri so že dokazano karcinogeni za človeka, drugi sodijo v skupino verjetnih ali zgolj možnih karcinogenov. O tem, koliko lahko danes genetiki že pojasnijo različno občutljivost človeka za te dejavnike, je zapisano v poglavju dr. Glavača.

S problemom vpliva v laboratorijih ugotovljenih karcinogenov in mutagenov na zbolevanje za rakom pri ljudeh se posebej ukvarja Mednarodna agencija za raziskovanje raka v Lyonu. Izdaja ažurirane sezname dognanih, verjetnih ali možnih karcinogenov, snovi, ki jih glede rakotvornosti za ljudi ne moremo oceniti ter tistih, ki verjetno za ljudi niso rakotvorne. Zadnji je izšel novembra leta 1997 (10). V tabeli 1 so iz tega seznama poleg radona, navedene vse kemikalije in delovni postopki, ki jih povezujejo s pljučnim rakom kot dokazano karcinogene.

Tabela 1: *S seznama dokazanih karcinogenov za človeka (skupina 1)*

Karcinogen	vir izpostavljenosti	tarčni organ
arzen in arzenove spojine	poklic, nekateri pesticidi	koža, pljuča
azbest	poklic, okolica tovarn	pljuča, porebrnica
berilij, berilijeve spojine	poklic	pljuča
bis(klormetil)eter, klormetileter	poklic	pljuča
kadmij, kadmijeve spojine	poklic	pljuča
Karcinogen	vir izpostavljenosti	tarčni organ
kromove spojine	poklic	pljuča
nikljeve spojine	poklic	obnosne votline, pljuča
radon in njegovi potomci	poklic	pljuča
kremenčev prah (SiO ₂)	poklic	pljuča
talk z azbestiformnimi vlakni	poklic	pljuča
vinilklorid	poklic	jetra, pljuča, krvne žile
saje	poklic	koža, pljuča
tobačni dim	razvada	pljuča, mehur, grlo, ustna votlina, žrelo, požiralnik, trebušna slinavka
Delovni postopki, pri katerih posamezne kemikalije še niso opredeljene		
proizvodnja aluminija		pljuča, mehur
uplinjanje premoga		koža, pljuča, mehur
proizvodnja koks		koža, pljuča, ledvica
topljenje železa in jekla		pljuča
pleskarstvo		pljuča
delo z močnimi anorganskimi kislinami, ki vsebujejo žvepleno kislino		pljuča

Kemopreventivo z zdravili, derivati retinoiniske kisline in karotena (isotretinoin in etretinate), še proučujejo in jo priporočajo rizičnim bolnikom le v sklopu kliničnih raziskav. Dve raziskavi: finska (11) in ameriška (12), v katerih so proučevali morebiten zaščitni vpliv alfa-tokoferola in beta karotena pri kroničnih kadilcih

in pri delavcih, izpostavljenih azbestu, sta namreč ugotovili za relativno hude kadičice nekoliko povečano incidenco pljučnega raka pri jemalcih beta karotena v primerjavi s tistimi, ki so uživali samo placebo in nobenega učinka alfa tokoferola. Še vedno pa velja, da je prehrana, ki je bogata z betakarotenom, povezana z nižjo incidenco pljučnega raka.

Razprava

Že v prvi polovici 60. let so ugotovili, da je od vseh navedenih karcinogenov najpomembnejši tobačni dim, ki nastaja pri kajenju cigaret (13). Še danes navajajo, da lahko 90% pljučnega raka pri moških in 78% pljučnega raka pri ženskah pripišemo kajenju. Vsi ostali navedeni karcinogeni so udeleženi pri karcinogenezi pljučnega raka v veliko manjši meri. Znanim nevarnostnim dejavnikom se povečini danes lahko izognemo, predvsem pa kombinirani izpostavljenosti več dejavnikom, npr. kajenju cigaret z istočasno obremenitvijo na delovnem mestu. Prav tako lahko upoštevamo pravila zdrave prehrane, ki vključuje tudi zadostne količine rumeno-zelene zelenjave. O zakonodaji v R Sloveniji pa danes že lahko govorimo, da ščiti nekadičice pred kadičci. Ščiti jih tudi pred zbolevanjem za pljučnim rakom, čeprav je tudi zadnje namerjeno relativno tveganje zaradi vdihavanja tobačnega dima ($RT=1-2$) (14) deset do dvajsetkrat manjše kot za kadičice, bi mu bilo brez zaščitne zakonodaje izpostavljeno veliko ljudi.

Izsledki raziskav Slovensko javno mnenje (15) kažejo, da se navedenih dejstev moški v slovenskem prostoru zavedajo in kajenje po 40. letu starosti opuščajo, kar že lahko vpliva na zbolewnost za pljučnim rakom po 50. letu. Zato izračunana napoved do leta 2009 lahko obeta tudi v slovenskem prostoru najprej ustaljenost in nato počasno upadanje celotnega absolutnega števila novih primerov pljučnega raka pri moških. Problem ostaja pri mladih moških, ki vse več kadijo in njihova ogroženost, da bodo zboleli zgodaj, se veča. V to se vpleta poraba cigaret s filtrom in lahkih cigaret, za katere opozarjajo, da ob upadanju incidence ploščatoceličnega in mikrocelularnega karcinoma lahko pričakujemo porast incidence prognostično manj ugodnega adenokarcinoma. Analiza podatkovne baze evropskih registrov raka za leta 1978-1992 je ta pojav zaznala za nekatera območja, kjer incidenca pljučnega raka upada (Eindhoven na Nizozemskem, Danska, Doub v Franciji), o tem pojavu so lansko leto poročali tudi raziskovalci iz ZDA za državo Connecticut (16, 17). V Sloveniji se po podatkih Registra incidenca pri moških umirja, zgoraj navedena analiza evropskih registrov za Slovenijo še ni pokazala opaznejših razlik večanja incidence glede na histološko vrsto. Razlika med spoloma glede odstotkov ploščatoceličnega in žleznega karcinoma je bila pričakovana in smo jo kot drugi opisovali že v preteklosti (18).

Navedeni odstotki omejene bolezni so le za odstotek večji kot v obdobju 1981-90, oz. 1982-91 (9,18) in glede na današnje možnosti zgodnjega odkrivanja tudi ne presenečajo. Zelo vzpodbudni pa so izsledki analize radikalno operiranih bolnikov v letih 1982-1991, ki kažejo na 49% opazovano petletno preživetje bolnikov, pri katerih je bila bolezen ob diagnozi omejena.

Sicer pa zadnja analiza petletnega preživetja bolnikov z rakom v izbranih evropskih državah uvršča Slovenijo nekoliko pod evropsko povprečje. Starostno standardizirano relativno petletno preživetje za zbolele v letih 1985-1989 je bilo v Sloveniji 5,6% pri moških in 6,2% pri ženskah, v izbranih območjih Nizozemske, Francije in v Islandiji pa pri moških več kot 11% in pri ženskah 11-15% (19).

Literatura

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985; implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al, eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 (IARC Sci Publ 143).
3. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1998.
4. Podatkovna baza umrlih za leto 1995. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja.
5. Francis B, Green M, Payne C, eds. *The GLIM System. Release 4. Manual*. Oxford: Clarendon Press, 1994.
6. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M. Napoved incidence raka do leta 2009. Raziskovalno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998.
7. Pompe-Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
8. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
9. Sok M, Pompe-Kirn V. Starostnih omejitev za operacijo pljučnega raka ni. In: Flis V, editor. *Knjiga povzetkov. Drugi kongres Združenja kirurgov Slovenije*. Maribor, 1998:60.
10. Anon. List of IARC evaluations. Lyon: IARC, 1997. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans).
11. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-70.
12. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
13. *Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1965. PHS Publ No 1103.
14. Zaridze D, Maximovitsch D, Zemlyanaya G, Aitakov ZN, Boffetta P. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia. *Int J Cancer* 1998; 75: 335-8.

15. Toš N. Slovensko javno mnenje 1974/75 - 1997. Ljubljana: FDV, 1975-1997.
16. Jansen-Heijnen MLG, Capocaccia R, Gatta G, De Angelis G, JWW Coebergh, Eurocare Study Group. Trends in incidence and prognosis of histological subtypes of lung cancer in European cancer registries, 1978-1992. (in press).
17. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flander WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-6.
18. Pompe-Kirn V, Primic Žakelj M, Volk N. Epidemiological features of lung cancer in Slovenia. *Radiol Oncol* 1994; 28: 290-7.
19. Survival of cancer patients in Europe. The EUROCARE 2 study. Lyon: International Agency for Research on Cancer. (IARC Sci Publ v tisku za leto 1999).