

RAK IN DRUGE ZDRAVSTVENE POSLEDICE KAJENJA

Vesna Zadnik

POVZETEK. Uživanje tobaka, pretežno kajenje cigaret, je danes v svetu najpomembnejši preprečljivi vzrok zbolevanja in prezgodnje smrti, saj ga lahko učinkovito preprečimo z ustreznimi javnozdravstvenimi ukrepi. Letno za posledicami kajenja umre 6 milijonov ljudi. Kajenje škoduje praktično vsem telesnim organom, povzroča mnoge bolezni in slabša zdravje na splošno. Med najpogostejše vzroke za prezgodnje zbolevanje in umrljivost kadičev sodita kronična obstruktivna pljučna bolezen in rak. Mednarodna agencija za raziskovanje raka je kot gotovo rakotvorne za ljudi opredelila vsaj 70 sestavin tobačnega dima in razpoznala 16 vrst raka, ki jih zagotovo povzroča kajenje. Skupaj pomenijo primeri tega raki v Sloveniji skoraj 40 % populacijskega bremena raka – precej večji delež pri moških (45 %) kot pri ženskah (30 %). Med 13.500 novimi bolniki, ki jih povprečno letno v slovenski register raka, jih skoraj 1900 zbolijo zaradi kajenja. Največji delež prispevajo primeri pljučnega raka (1.000 novih bolnikov letno). Ker so bolezni zaradi tobaka najlažje preprečljivi vzrok smrti, jim je v javnozdravstvenih preventivnih programih treba nameniti še posebno pozornost.

UVOD

Uživanje tobaka, pretežno kajenje cigaret, je najpomembnejši preprečljivi vzrok zbolevanja in prezgodnje smrti na svetu. Ocenjujejo, da je v dvajsetem stoletju za posledicami kajenja umrlo več kot 100 milijonov ljudi [1]. Če se število kadičev v prihodnje ne bo zmanjševalo, se bo število smrti zaradi tobaka do leta 2030 povzpelo na 10 milijonov letno [2]. Čeprav so epidemiologi v ZDA in Evropi že po letu 1920 začeli ugotavljati, da se zbolevanje za pljučnim rakom veča, 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 kakih 10 let kasneje, bronhoskopija s fleksibilnim bronhoskopom pa v petdesetih letih. Šele v petdesetih letih so začeli natančneje raziskovati, ali gre porast zbolevanja pripisati kajenju cigaret ali onesnaženosti ozračja. Takrat so zaključili kar pet primerjalnih raziskav, objavljeni v Veliki Britaniji in ZDA, nakazovali, da je kajenje vzročno povezano s pljučnim rakom. Relativno tveganje pri hudih kadičih je bilo kar 25-krat večje kot pri nekadičih [3]. Leta 1964 je ameriški zdravstveni minister v svojem znanem poročilu zapisal, da je kajenje vzročno povezano z rakom in drugimi boleznimi [4]. Sledile so raziskave, ki so nedvoumno pokazale, da kajenje ne povzroča samo pljučnega raka, temveč tudi številne druge bolezni. Raziskava, s katero so v Veliki Britaniji primerjali umrljivost med zdravniki kadičci in zdravniki nekadičci v obdobju petdesetih let, je pokazala, da zaradi bolezni, povezanih s kajenjem, umre približno polovica vseh rednih kadičev, četrtnina že v srednji življenjski dobi (med 35. in 69. letom starosti). Tisti, ki umrejo v srednjih letih, zaradi kajenja izgubijo v povprečju 22 let življenja, njihovo življenje

pred smrtjo pa je praviloma slabše kakovosti [5]. Dandanes je jasna povezava med zbolewnostjo in številom pokajenih cigaret dnevno, trajanjem in načinom kajenja. Znano je tudi, da opustitev kajenja pomembno zmanjša zbolewnost in prezgodnjo umrljivost. Ne gre pa pozabiti, da tudi pasivno kajenje dokazano ogroža zdravje in je tako z javnozdravstvenega vidika še posebej pomembno.

BOLEZNI, POVEZANE S KAJENJEM

Kajenje škoduje praktično vsem telesnim organom, povzroča mnoge bolezni in slabša zdravje na splošno. Med najpogostejše vzroke za prezgodnje zbolewnje in umrljivost kadičev sodita kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in rak. Približno 85 % smrti, ki so posledica KOPB, je povezanih s kajenjem, zbolijo približno 20 % kadičev. KOPB je 4. vzrok za vse smrti na svetu, umrljivost še vedno narašča. Prevalenca bolnikov s KOPB je v Sloveniji ocenjena na 130.000, letno pa zaradi KOPB pri nas umre približno 600 oseb [6]. Kajenje povzroča 16 različnih vrst raka, ki skupaj obsegajo kar 40 % vseh primerov rakavih bolezni. Natančneje je tema *kajenje in rak* predstavljena v nadaljevanju tega prispevka. Pregled najpogostejših nerakavih bolezni, ki so povezane s kajenjem po organskih sistemih, je v okviru XII Rejevega seminarja podal že Turel [7]:

PLJUČA: Poleg KOPB so pri kadičih pogoste tudi akutne bolezni dihalnega sistema. Pri kadičih (s KOPB ali brez nje) so pogostejše okužbe dihal, predvsem gripa in pljučnica. Pojavljajo se tudi pogostejši pooperacijski dihalni zapleti, spontani pnevmotoraks ter kronični laringitis in stomatitis.

BOLEZNI SRCA IN OŽILJA: Kajenje spodbuja nastanek bolezni srca in ožilja samostojno ter hkrati deluje sinergistično s hiperholesterolemijo, hipertenzijo, sladkorno boleznijo, terapijo z eksogenimi estrogeni idr. Za približno 20 % smrti zaradi koronarne bolezni in 15 % smrti zaradi možganske kapi je odgovorno kajenje. Nenadna srčna smrt je do štirikrat pogostejša pri mlajših moških kadičih kot pri nekadičih. Tudi periferna arterijska okluzivna bolezen je pogostejša pri kadičih. Trombangitis obliterans je v večini primerov posledica kajenja. Kadičji pogosteje kot nekadičji umirajo zaradi aterosklerotične anevrizme aorte.

PREBAVILA: Pri kadičih je pogostejša razjeda želodca in dvanajstnika. Kajenje zavira spontano zdravljenje in zdravljenje razjed z zdravili. Manjša tonus zapiralka požiralnika, zaradi česar je gastroezofagealni refluks pri kadičih pogostejši.

OSTALI ORGANSKI SISTEMI: Razvoj osteoporozе je pri kadilcih pogostejši in zgodnejši. Pri kadilkah so izrazitejše spremembe kože, še zlasti gubanje kože na obrazu. Kajenje cigaret povzroča spolne motnje pri moških in manjša plodnost. Kajenje povezujejo tudi z nastankom sive mrežnice, z degeneracijo makule, degeneracijo medvretenčnih ploščic in z motnjami spanja.

Raziskave kažejo tudi, da je depresija pogostejša pri kadilcih kot pri nekadilcih. Zaradi indukcije mikrosomskih encimskih sistemov, ki jih povzroča kajenje, je pospešena presnova nekaterih zdravil (propranolol, teofilin).

NOSEČNOST, PLOD IN NOVOROJENČEK: Kadilke zanosijo kasneje. Pri kadilkah so pogostejši spontani splavi, fetalna smrt, smrt novorojenčka in nenadna smrt dojenčka. Novorojenčki mater kadilk so v povprečju 170 g lažji kot novorojenčki nekadilk. Ocenjujejo, da kajenje med nosečnostjo lahko opočasni otrokov telesni in intelektualni razvoj.

KAJENJE IN RAK

Tobačni dim je aerosol, ki nastane pri destilaciji in zgorevanju tobaka v cigareti. Vsebuje najmanj 7.000 plinskih in čvrstih sestavin; cenijo, da jih je 2.550 iz tobaka, ostale pa so iz aditivov, pesticidov, drugih organskih snovi, nekaj je kovin. Imajo različne učinke. Glavne karcinogene snovi so v čvrstem delu, katranu. Mednarodna agencija za raziskovanje raka je kot gotovo rakotvorne za ljudi opredelila vsaj 70 sestavin tobačnega dima [8]. Policiklični aromatski ogljikovodiki delujejo kot kontaktni karcinogeni, npr. v pljučih, grlu in žrelu. Za oddaljene organe pa so pomembne snovi, ki se absorbirajo in presnovno aktivirajo, npr. nitrozamini in aromatski amini. Za mieloično levkemijo je odgovoren benzen [8].

Seznam rakov, ki jih povzroča kajenje, se ves čas širi. V svoji prvi monografiji s tega področja, objavljeni leta 1986, je Mednarodna agencija za raziskovanje raka opredelila 11 vrst rakov, ki jih kajenje zagotovo povzroča [9]. Leta 2003, ko je bila izdana druga monografija, je bilo na seznamu 14 zagotovo kadilskih rakov [10]. Od leta 2012 je na voljo že tretji pregled [11], po katerem kadilski raki prizadenejo 16 organov: pljuča, ustno votlino, nosno žrelo, ustno in spodnje žrelo, nosno votlino in obnosne sinuse, grlo, požiralnik, želodec, trebušno slinavko, jetra, debelo črevo in danko, ledvica, sečevod in mehur, maternični vrat, jajčnike (mucinozni karcinom) in bela krvna telesca (mieloična levkemija) – natančnejše definicije po 10. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni so navedene v Tabeli 2.

Nekadilci, ki vdihavajo s tobačnim dimom onesnaženi zrak, so izpostavljeni – čeprav nekoliko manj – istim karcinogenom kot kadilci. Tako Mednarodna agencija za raziskovanje raka tudi pasivnemu kajenju pripisuje karcinogenost;

Potrjena je bila povezava med pasivnim kajenjem in pljučnim rakom, rakom grla in rakom žrela [11].

KAJENJE IN RAK V SLOVENIJI

Podatke o raku v naši državi že več kot 60 let zbira in analizira Register raka Republike Slovenije pri Onkološkem inštitutu v Ljubljani (Register). Leta 2014 je na novo zbolelo za rakom 13.753 ljudi, 7.459 moških in 6.294 žensk. Podatki o povprečnem bremenu raka v Sloveniji v zadnjih pet letih (2010–2014) so predstavljeni v Tabeli 1.

Tabela 1. Breme raka v Sloveniji 2010–2014

INCIDENCA (povprečje 2010–2014)	Moški	Ženske	Oba spola
Število novih primerov v enem letu	7.387	6.175	13.561
Groba incidenčna stopnja na 100.000	725,8	594,8	660,0
Starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	401,3	286,9	335,0
Ocenjeni delež letne spremembe grobe incidenčne stopnje zadnjih 10 let (%)	2,6*	1,6*	2,1*
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	0,6	0,4	0,6*
UMRLJIVOST (povprečje v obdobju 2010–2014)			
Število smrti v enem letu	3.299	2.612	5.911
Groba umrljivostna stopnja na 100.000	324,2	251,6	287,5
Starostno standardizirana umrljivostna stopnja (SSS) na 100.000 (W)	164,2	93,0	123,2
Ocenjeni delež letne spremembe grobe umrljivostne stopnje zadnjih 10 let (%)	1,2*	1,2*	1,2*
Ocenjeni delež letne spremembe SSS zadnjih 10 let (%)	-1,6*	-0,8*	-1,2*
PREVALENCA (na dan 31. 12. 2014)			
Število živih oseb z diagnozo raka ob koncu leta 2014	49.052	58.947	107.999
Število živih oseb z diagnozo raka na 100.000 (prevalenčna stopnja)	4.802,3	5.666,9	5.238,5
1-letna prevalenca	6.062	5.308	11.370
5-letna prevalenca	17.581	16.198	33.779

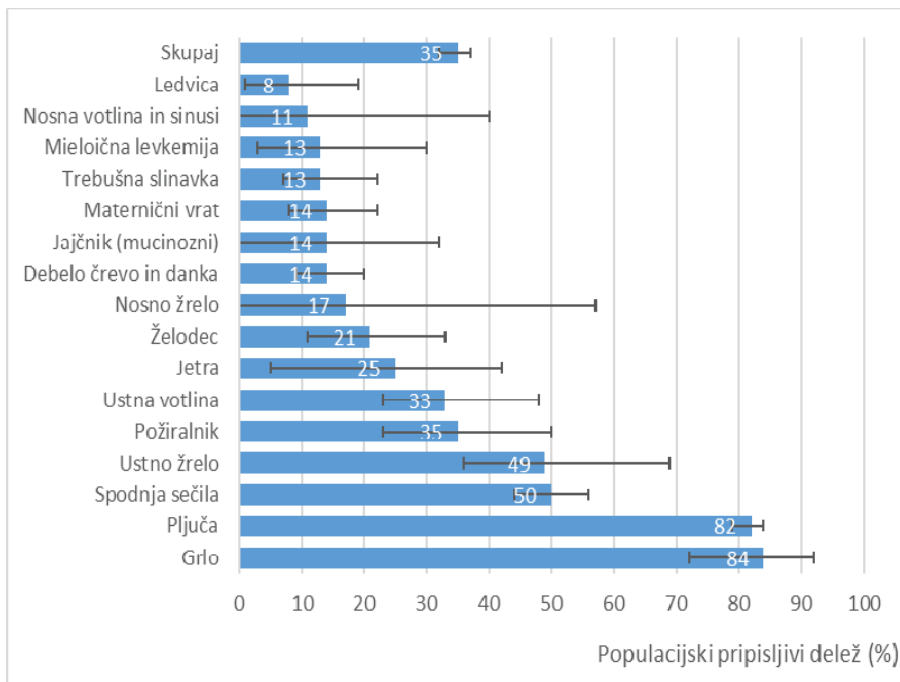
*Povprečna letna sprememba je statistično značilna pri stopnji tveganja 0,05

Po podatkih Registra je mogoče predvideti, da bo med Slovenci, rojenimi leta 2014, za rakom do 75. leta starosti zbolel skoraj eden od dveh moških in ena od treh žensk [12]. Kot ocenjujejo strokovnjaki Mednarodne agencije za raziskovanje raka, je bila Slovenija leta 2012 po incidenčni stopnji (starostno standardizirani na evropsko prebivalstvo) vseh rakov razen kožnega (411/100.000) na osmem mestu med 40 evropskimi državami. Pred nami so bile Danska, Norveška, Francija, Belgija, Irska, Nizozemska in Češka [13].

Pet najpogostejših vrst raka pri nas – kožni (brez melanoma), prostate, raki debelega črevesa in danke, dojke in pljuč – obsegajo skoraj 60 % vseh novih primerov rakavih bolezni. Povezava s kajenjem je najočitnejša pri pljučnem raku; pri moških kajenju pripisujejo skoraj 90 % vsega tveganja. Incidenca pljučnega raka pri moških se je v Sloveniji večala vse do začetka devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri okoli 85/100.000; v zadnjih desetih letih se postopno manjša (za 0,8 % povprečno letno). Slovenija v tem primeru sledi nekaterim državam zahodne Evrope (Anglija, Finska, Nizozemska), kjer zmanjševanju deleža kadilcev sledi tudi zmanjševanje zbolevanja za pljučnim rakom med njimi. Med raki pri ženskah v Sloveniji je pljučni rak po pogostosti že na četrtem mestu; povprečno letno je bilo v obdobju 2010–2014 registriranih 400 novih primerov. Incidenca te bolezni se pri nas večja od leta 1950, v zadnjih deset letih povprečno letno za 4,0 %. Kot kažejo napovedi, se bo večala še naprej, kar je posledica drugačnih kadilskih navad, kot jih imajo moški. Kajenje pri ženskah pri nas pred drugo svetovno vojno ni bilo nikoli tako razširjeno kot pri moških. Šele po drugi svetovni vojni se je delež kadilk začel večati in dosegel svoj vrh med najštevilnejšo, po vojni rojeno generacijo [2, 14]. Glede na to, da se tveganje zbolevanja za pljučnim rakom večja vse tja do 70. leta starosti in da najbolj ogrožena generacija te starosti še ni dosegla, bo lahko porast celo večji, kot je pričakovati na osnovi izračunanih predvidevanj. Med pogostejše rake, ki jih povezujemo s kajenjem, sodijo še želodčni rak, raki glave in vratu, ledvični rak ter rak trebušne slinavke, saj se po pogostosti uvrščajo med deset najpogostejših rakov v Sloveniji. Povprečno letno število zbolelih za obdobje 2010–2014 po spolu za vseh 16 lokacij raka, ki jih povezujemo s kajenjem, je prikazano v Tabeli 2. Skupaj ti raki dosegajo skoraj 40 % populacijskega bremena raka – precej večji delež pri moških (45 %) kot pri ženskah (30 %).

V veliki mednarodni prospektivni raziskavi EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), v katero je bilo med letoma 1992 in 2000 vključenih in več kot 10 let spremljanih več kot pol milijona Evropejcev, so ocenili, da lahko kajenju pripišemo 35 % vseh kadilskih rakov [15]. Populacijsko pripisljivo tveganje je največje pri raku grla ter pljučnem raku (večje od 80 %), sledijo raki spodnjih sečil, ustnega in spodnjega žrela, požiralnika, ust, jeter in želodca s pripisljivim tveganjem med 20 in 50 %. Manj kot 20 % tveganja pa lahko pripišemo kajenju pri rakah nosnega žrela, debelega čre-

vesa in danke, mucinoznih karcinomih jajčnika, rakah materničnega vratu, trebušne slinavke, mieloičnih levkemijah ter rakah nosu in nosnih sinusov. Natančne vrednosti pripisljivih tveganj skupaj z intervali zaupanja, kot so bile izračunane v študiji EPIC, so prikazane na Sliki 1.



Slika 1. Kajenju pripisljivi deleži s 95-odstotnim intervalom zaupanja za vseh 16 lokacij kadilskih rakov. Povzeto po [15]

Izračuna deleža in števila rakov, ki jih pripisujemo kajenju, se je v raziskavi za populacijo Velike Britanije lotil tudi Parkin [16]. Za razliko od raziskave EPIC podaja Parkin rezultate ločeno po spolu, čisto primerljiva in jasno definirana pa tudi niso mesta raka, ki jih obravnava. Primerjalno podajamo v Tabeli 2 tudi pripisljive deleže, ki jih je izračunal Parkin. V primerjavi z raziskavo EPIC je Parkin pripisal bistveno večji pomen kajenju pri rakah požiralnika in trebušne slinavke.

Tabela 2. Povprečno letno število (N) novo zbolelih z deleži (%) med vsemi raki za vseh 16 lokacij kadijskih rakov pri moških (m) in ženskah (ž), Slovenija 2010–2014
 Populacijski pripisljivi deleži (PAF), kot so jih ocenili v raziskah EPIC [15] in Parkin [16]. Povprečno letno število novo zbolelih, ki jih pripisujemo kajenju, Slovenija 2010–2014

Rak	MKB10	N	N (m)	N (ž)	% (m)	% (ž)	PAF: EPIC	PAF: Parkin (m)	PAF: Parkin (ž)	Število rakov, pripisanih kajenju
Grlo	C32	104	93	12	1,25	0,19	84	79	79	88
Pljuča	C34	1.272	867	406	11,73	6,57	82	85	80	1.043
Spodnja sečila	C65–C68	369	267	102	3,61	1,65	50	38 [#]	34 [#]	184
Ustno in spodnje žrelo	C9,C10,C12–C14	163	141	21	1,91	0,35	49	70*	55*	80
Požiralnik	C15	90	75	15	1,01	0,25	35	63	71	31
Ustna votlina	C00–C08	171	123	48	1,67	0,77	33	70*	55*	56
Jetra	C22	189	138	51	1,87	0,82	25	27	15	47
Želodec	C16	475	294	181	3,98	2,93	21	26	15	100
Nosno žrelo	C11	12	9	3	0,12	0,05	17	70*	55*	2

Se nadaljuje →

Nadaljevanje

Rak	MKB10	N	N (m)	N (ž)	% (m)	% (ž)	PAF: EPIC	PAF: Parkin (m)	PAF: Parkin (ž)	Število rakov, pripisanih kajenju
Debelo črevo in danka	C18–C20	1.538	923	615	12,49	9,96	14	7	10	215
Jajčnik (mucinozni)	C56 (ICDO3: 8480)	6	0	6	0,00	0,10	14		3	1
Maternični vrat	C53	128	0	128	0,00	2,07	14		7	18
Trebušna slinavka	C25	359	183	176	2,48	2,85	13	26	31	47
Mieloična levkemija	ICDO3: 984–993	107	58	49	0,79	0,79	13	19	6	14
Nosna votlina in sinusi	C300, C31	12	7	6	0,09	0,09	11			1
Ledvica	C64	343	228	116	3,08	1,88	8	29 [‡]	15 [‡]	27
Skupaj kardijski raki		5.338	3.404	1.934	46,09	31,3	35			1.868
Vsi raki	C00–C96	13.562	7.386	6.175						

MKB10: Mednarodna statistična klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10 revizija

ICDO3: Mednarodna klasifikacija bolezni za onkologijo, 3 revizija

[‡] PAF samo za sečni mehur

^{*} podan je enoten PAF za ustno votlino in žrelo

[§] podan je enoten PAF za ledvica in sečevod

ZAKLJUČEK

Strokovnjaki, združeni pod okriljem Mednarodne agencije za raziskovanje raka, so v sklopu zdravstvene strategije EU leta 2014 oblikovali četrto različico Evropskega kodeksa proti raku [17]: Sestavili so dvanajst nasvetov, ki naj bi – ko bi jih upoštevali – pripomogli, da bi se zmanjšala zbolevnost in umrljivost za rakom. Priporočila so seveda taka, da ne varujejo le pred rakom, pač pa tudi pred drugimi kroničnimi boleznimi, predvsem boleznimi srca in ožilja. Zato bi moralo upoštevanje priporočil Evropskega kodeksa izboljšati zdravstveno stanje nasploh.

Za izračun števila rakov, ki ga v Slovenski populaciji lahko pripisujemo kajenju, smo uporabili pripisljive deleže raziskave EPIC ter podatke Registra raka Republike Slovenije. Med 13.500 novimi bolnikih, ki jih povprečno letno registriramo v Sloveniji, jih skoraj 1900 zbolijo zaradi kajenja. Največji delež pripada primerom pljučnega raka (1000 novih bolnikov letno), sledijo primeri raka glave in vratu, debelega črevesa in danke ter sečil z več kot novih 200 primerov letno pri vsaki lokaciji, ki jih pripisujemo kajenju (Tabela 2).

12 NASVETOV PROTI RAKU
Evropski kodeks proti raku 2014

1 NE KADITE!

- Ne kadite in ne uporabljajte tobačnih izdelkov v kakršnikoli obliki!
- Kadilci, čim prej opustite kajenje!

2 NE KADITE V NAVZOČNOSTI DRUGIH!

- Vaše kajenje lahko škoduje zdravju ljudi v vaši okolici!
- Ne kadite doma, na delovnem mestu ali v javnih prostorih!

Slika 2. Evropski kodeks proti raku 2014 – prvi dve točki, ki se nanašata na kajenje in pasivno izpostavljenost tobačnemu dimu

Vsaka različica kodeksa povzema najnovejša spoznanja s področja epidemiologije rakavih bolezni in nevarnostnih dejavnikov, že od prve izdaje leta 1987 pa je prvi in najpomembnejši nasvet namenjen posebej kadilcem in vsem, ki se ukvarjajo z mislijo na kajenje. V aktualnem kodeksu se na izpostavljenost tobačnemu dimu nanašate kar prva dva nasveta (Slika 2): v svoji prvi točki se kodeks tako obrača na kadilce (Ne kadite!), v drugem pa opozarja na problematiko pasivne izpostavljenosti tobačnemu dimu (Ne kadite v navzočnosti drugih!).

Bolezni zaradi tobaka so najlažje preprečljivi vzrok smrti. Optimistično sporočilo je, da ni nikoli prepozno opustiti kajenje: celo tistim, ki nehajo kaditi v srednjih letih, preden zbolijo za resnimi posledicami, se pričakovano trajanje življenja spet približa tistemu, kot velja za nekadilce.

LITERATURA

1. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Islami F, Drope J. The tobacco atlas. 5th ed. Atlanta: American Cancer Society, 2015.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V. Kajenje in rak v Sloveniji. In: Štabuc B, Primic-Žakelj M, Zdešar A (editors). Kajenje in rak. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2004.
3. Doll R. Uncovering the effects of smoking: historical perspective. *Stat Meth Med Res* 1998; 7: 87–117.
4. 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, 1964.
5. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 26: 328 (7455).
6. Mušič E. Pomen KOPB smo predolgo zapostavljali. *Naša lekarna* 2010; 47: 38–43.
7. Turel M. Škodljivi vplivi kajenja na zdravje. In: Štabuc B, Primic-Žakelj M, Zdešar A (editors). Kajenje in rak. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2004.
8. Stewart BW, Wild CP (editors). *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC, 2014.
9. International agency for research on cancer. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC, 1986; (38).
10. International agency for research on cancer. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC: Lyon, 2003 (83).
11. International agency for research on cancer. Personal habits and indoor combustion. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol 100E. IARC Lyon, 2012.
12. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–403.
13. Zadnik V, Primic-Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanuš U, Žagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51: 47–55.
14. Pompe-Kirn V, Japelj B. Trend incidence pljučnega raka in kadilskih navad pri ženskah v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 679–82.

15. Agudo A, Bonet C, Travier N, González CA, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4550–7.
16. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011; 105 Suppl 2: S6–13.
17. Primic-Žakelj M, Štabuc B, Zdešar A (editors). 12 nasvetov proti raku: Evropski kodeks proti raku 2014. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2015.