



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

Disertační práce

RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINOMU PLIC

MUDr. Norbert Pauk

2008



Disertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny, oborová rada Preventivní medicína. Práce vznikla na pracovišti Kliniky pneumologie a hrudní chirurgie FN Na Bulovce a 3. LF UK Praha.

Předkladatel:

MUDr. Norbert Pauk

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie FN Na Bulovce

Budínova 2

180 00 Praha 8

Tel: 266 082 271

Email: pauknorb@yahoo.com

Školitel:

Prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.

Školitel konzultant:

MUDr. Antonín Kubík, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:.....

Obhajoba disertační práce se koná dne: 24. 6. 2008 v..... hod před komisí pro obhajoby disertačních prací, oborová rada Preventivní medicína, 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha 10.

Předseda oborové rady Preventivní medicína

Prof. MUDr. Kamil Provazník, CSc.





PODĚKOVÁNÍ

Studium rizikových faktorů plicní rakoviny má na naší klinice dlouhodobou tradici. Již od mého nástupu na kliniku v roce 2000 jsem se aktivně zapojil do studia rizik plicní rakoviny v rámci našeho epidemiologického pracoviště a od roku 2004 jsem mohl tyto zkušenosti využít i v rámci postgraduálního studia. Rád bych touto cestou poděkoval svému školiteli panu profesorovi Zatloukalovi, CSc., za kontinuální pomoc a cenné rady během mého studia. Upřímný dík patří rovněž mému konzultantovi, vedoucímu epidemiologického oddělení panu doktorovi Antonínu Kubíkovi, CSc., který se problematikou zabývá desítky let a já se díky němu mohl v této oblasti intenzivně vzdělávat. Děkuji našim laborantkám, paní Jelínkové a Štruplové, které odebíraly údaje od případů i kontrol a pečlivě zapisovaly do připravených dotazníků. Statistické analýzy provedl pan doktor Ladislav Tomášek, kterému tímto také velmi děkuji. Děkuji celé své rodině, hlavně pak rodičům a myslím především na tatínka, který se obhajoby mé práce nedožil.



OBSAH

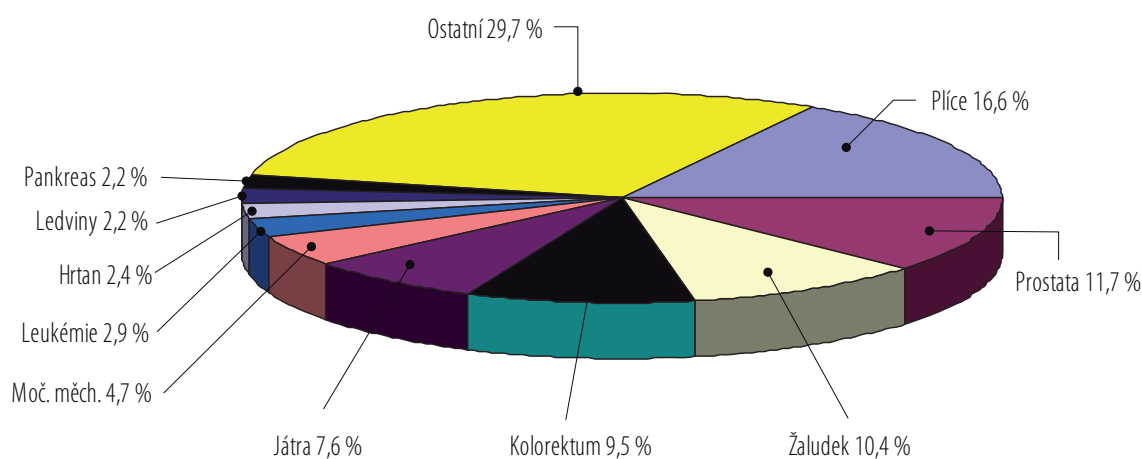
Poděkování	3
1 Přehled problematiky	5
1.1 Epidemiologické ukazatele plicní rakoviny	5
1.2 Historické aspekty plicní rakoviny	11
1.3 Klasifikace plicní rakoviny	11
1.4 Pohlaví a plicní rakovina	12
1.5 Rasa a etnické skupiny	12
1.6 Socioekonomický stav	13
1.7 Geografické rozdíly	13
1.8 Multifaktoriální původ plicní rakoviny	14
1.8.1 Kouření cigaret	14
1.8.2 Pasivní kouření	15
1.8.3 Strava a riziko plicní rakoviny	16
1.8.4 Chemopreventivní klinické studie	17
1.8.5 Fyzická aktivita	17
1.8.6 Expozice v pracovním prostředí	17
1.8.7 Znečištění zevního prostředí	18
1.8.8 Genetické a biologické faktory	19
1.8.9 Komorbidita s jinou plicní nemocí	19
1.9 Závěr k přehledu problematiky	20
2 Vlastní práce	21
2.1 Cíle	21
2.2 Stanovení rizikových a protektivních faktorů plicní rakoviny u žen	21
2.2.1 Typ studie a charakteristika souboru	21
2.2.2 Dotazník	21
2.2.3 Statistické hodnocení	22
2.2.4 Výsledky	23
2.2.5 Diskuse	24
2.2.6 Závěr	27
2.3 Stanovení rizikových faktorů adenokarcinomu plic u žen	27
2.3.1 Typ studie a charakteristika souboru	27
2.3.2 Dotazník	28
2.3.3 Statistické hodnocení	28
2.3.4 Výsledky	28
2.3.5 Diskuse	31
2.3.6 Závěr	37
3 Literatura	38
4 Publikační a přednášková činnost autora v souvislosti s disertací	43
Publikace v souvislosti s disertací	43
Publikovaná abstrakta v souvislosti s disertací (časopisy s impact faktorem)	43
Publikace bez vztahu k tématu disertace	43
Publikovaná abstrakta (časopisy s impact faktorem) bez vztahu k disertací	44
Kapitoly v monografiích	44
Přednášky	44
5 Seznam obrazových příloh	46
6 Seznam tabulek	47

1 PŘEHLED PROBLEMATIKY

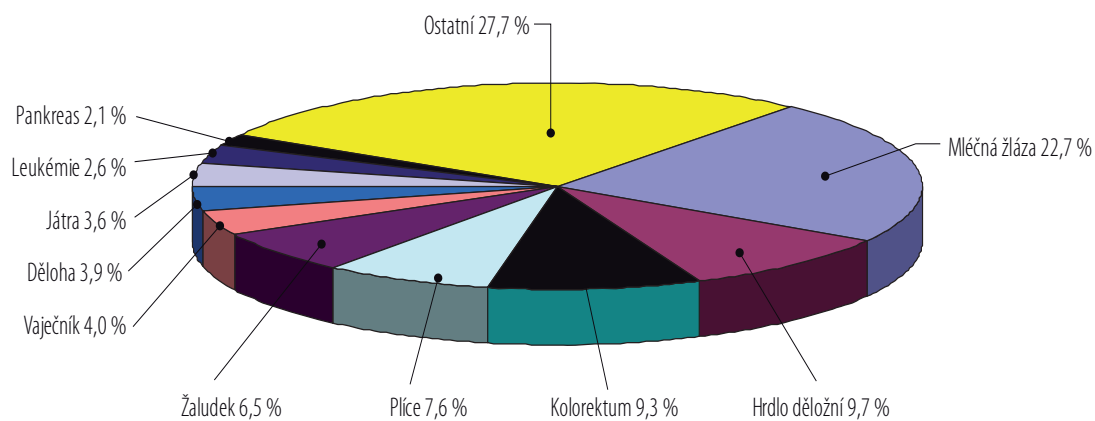
1.1 Epidemiologické ukazatele plicní rakoviny

Zhoubný novotvar plic je nemoc, která je rozšířená celosvětově. Se svou velmi špatnou prognózou se pohybuje na předních příčkách mortality, a to jak v rozvinutých tak v rozvojových zemích. Onemocnění se vyskytuje hlavně ve středním a vyšším věku, průměrný věk v době diagnózy je 65 let. U mladých lidí do třiceti let věku se vyskytuje raritně, po čtyřicátém roce věku začíná křivka incidence rychle stoupat. Plicní rakovina je preventabilní onemocnění. Nejúčinnější prevencí rakoviny plic je nikdy nezačít s kouřením; u aktivních kuřáků pak pomoc při léčbě závislosti na tabáku a ukončení kouření všemi dostupnými medicínskými způsoby.

V roce 2002 bylo na celém světě hlášeno 1,35 milionů nových případů [1], což znamená 12,4 % ze všech nádorů a současně byla plicní rakovina příčinou 1,18 milionů úmrtí [1]. Incidence



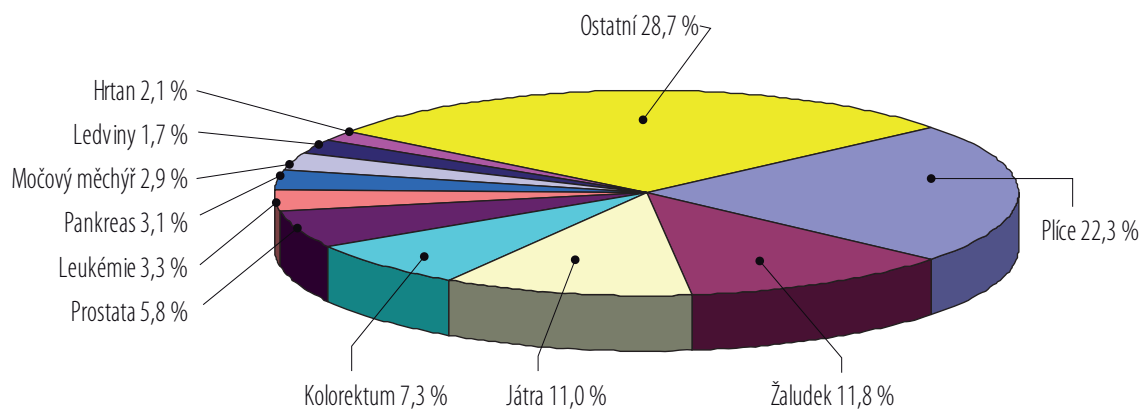
Obrázek 1 Nové zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – muži [216]



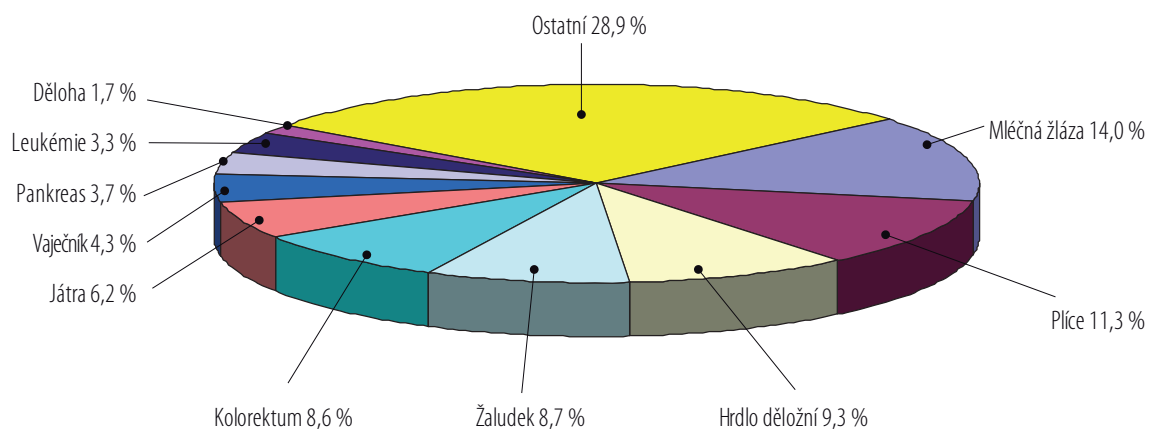
Obrázek 2 Nové zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – ženy [216]

u mužů se globálně pohybuje na 35,5/100 000, u žen je to 12,1/100 000 [1]. V současné době zejména v rozvinutých zemích prudce narůstá mortalita na plicní rakovinu u žen [2,7]. Karcinom plic je v České republice ze všech nádorových onemocnění nejčastější příčinou úmrtí u mužů, u žen incidence a mortalita rovněž roste a dohání incidenci karcinomu prsu [3–6]. V roce 2004 bylo u nás hlášeno 4681 případů zhoubného nádoru průdušnice a plic u mužů, tj. 94,2 případů na 100 000 mužů a 1561 případů, tj. 29,8 případů na 100 000 žen [215]. Nemocní s karcinomem plic mají velmi nízkou pravděpodobnost pětiletého přežití. Určitou naději má jen menší část nemocných s onemocněním zjištěným v jeho časném stadiu, většina onemocnění se ale zjišťuje až v pokročilém stadiu, kde je již šance na vyléčení malá. Pětileté přežití je v USA kolem 15 %, v západní Evropě kolem 10 % a v rozvojovém světě kolem 9 % [1].

Tento fakt se odráží v úrovni úmrtnosti, jejíž křivka kopíruje vývoj incidence. Dalším současným specifickým epidemiologickým znakem tohoto onemocnění jsou rozdílné vývojové trendy u mužů a žen. U mužů standardizovaná incidence i úmrtnost dlouhodobě klesá, u žen je však patrný pozvolný stabilní nárůst obou standardizovaných ukazatelů včetně České republiky. Současné postavení zhoubného novotvaru plic u obou pohlaví podle četnosti (nové zhoubné novotvary, zemřelí v porovnání s ostatními novotvary v ČR a ve světě), podle incidence a mortality, je



Obrázek 3 Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – muži [216]

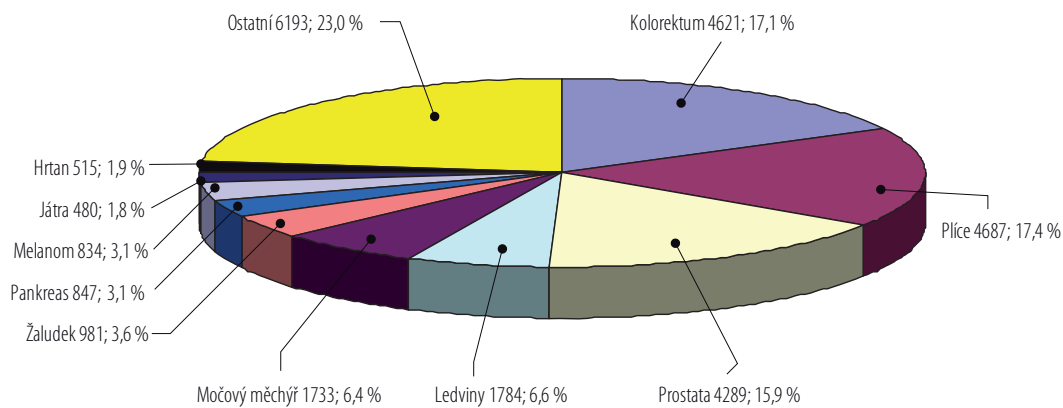


Obrázek 4 Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – ženy [216]

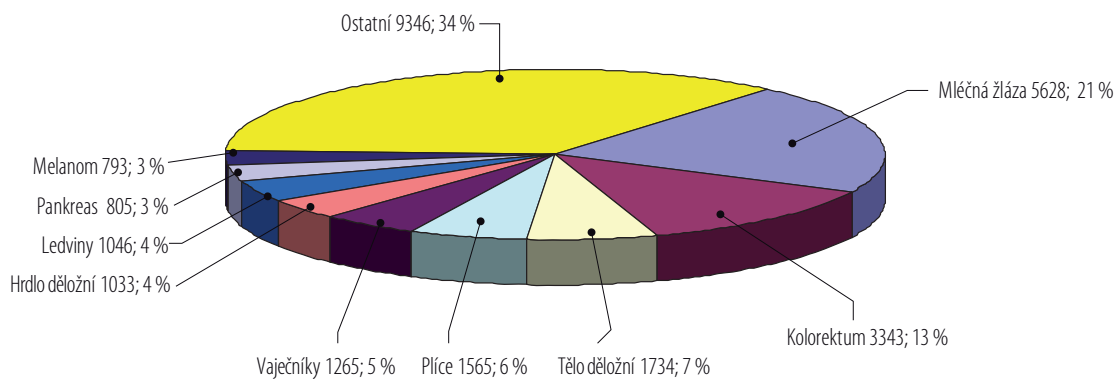
zobrazeno na obrázcích 1–12. Úroveň incidence a úmrtnosti na karcinom plic u žen je i přes nárůst v posledních letech přibližně čtyřikrát nižší než u mužů. Konvergentní trend incidence a úmrtnosti mužů a žen bude patrně přetrvávat i v následujících letech a rozdíl mezi muži a ženami se bude zřejmě zmenšovat.

Epidemiologické studie se zabývají výskytem nemoci, charakterizují její přirozený vývoj a identifikují modifikující faktory nemoci, ať už rizikové či protektivní.

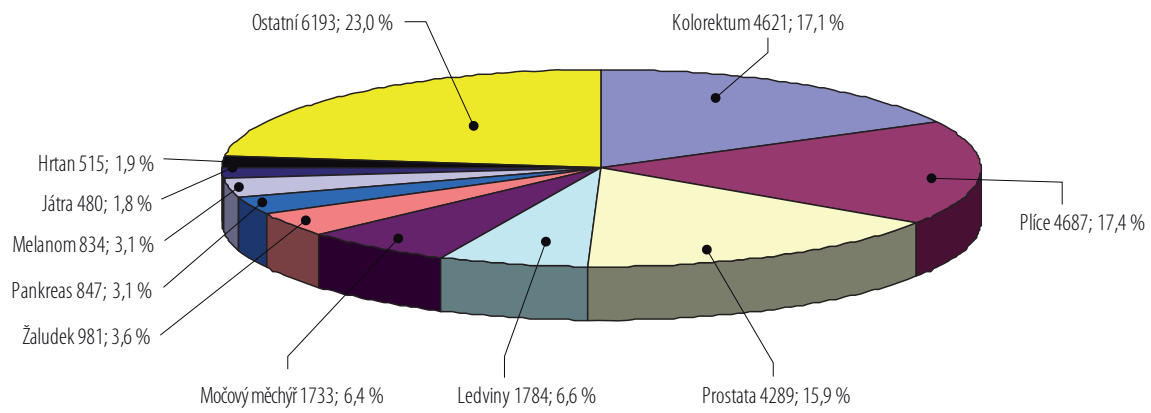
I když kouření cigaret je i u žen hlavním rizikovým faktorem, studie prokázaly určitou roli i ostatních rizikových faktorů působících buď jako nezávislé rizikové faktory, nebo jako kofaktory společně s kouřením [8–11]. Plicní rakovina je onemocnění s komplexní multifaktoriální etiologií. V řadě rozvinutých zemí včetně USA došlo i ke změně proporce histologických typů, došlo ke vzestupu adenokarcinomů a snížení incidence dlaždicobuněčného karcinomu. Byla objevena řada genetických determinant, které zvyšují riziko vzniku plicní rakoviny. Došlo ke vzniku a propracování metod molekulární epidemiologie, zjišťuje se citlivost určitých genů ke kancerogenům ze zevního prostředí a jejich vzájemné působení.



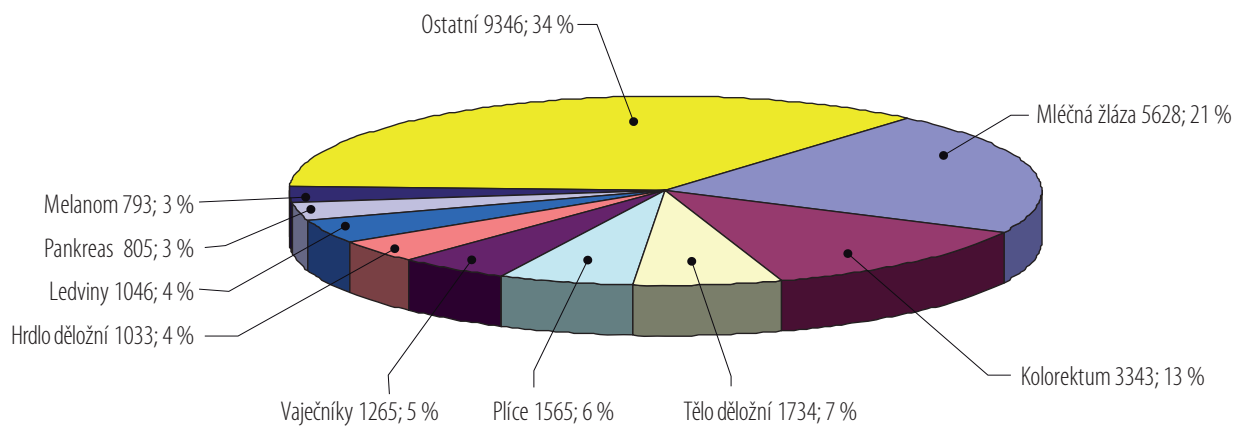
Obrázek 5 Nové zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – muži [215]



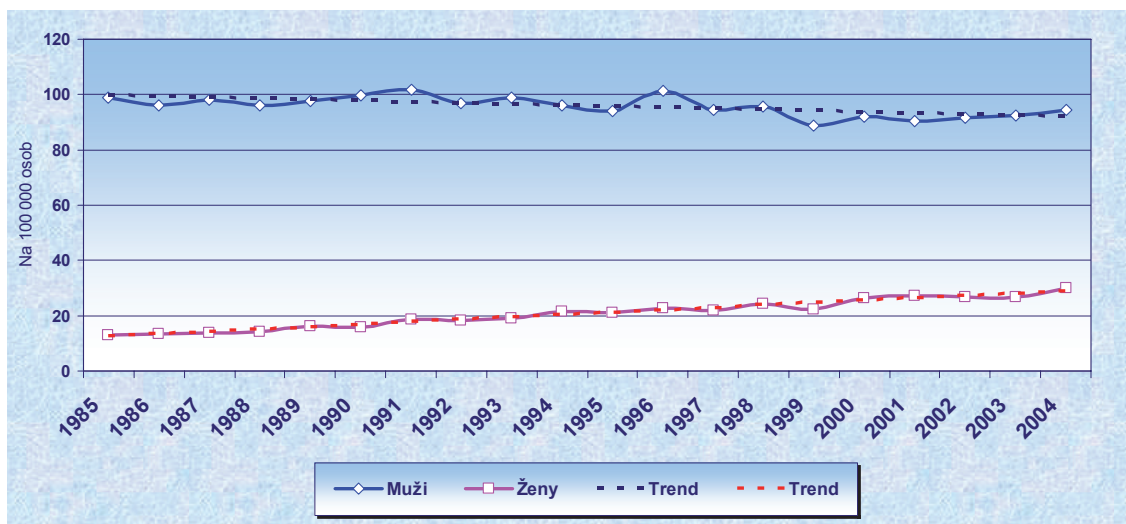
Obrázek 6 Nové zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – ženy [215]



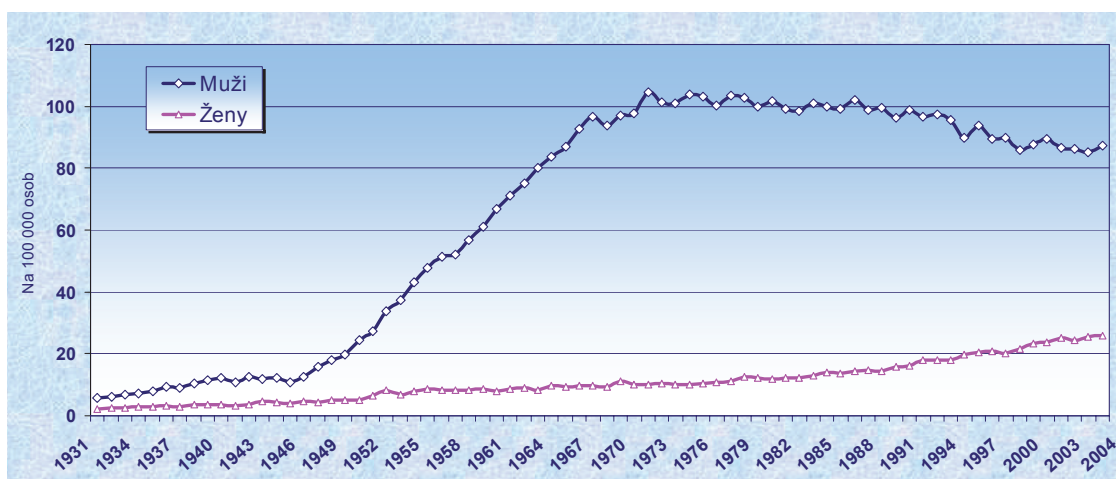
Obrázek 7 Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – muži [215]



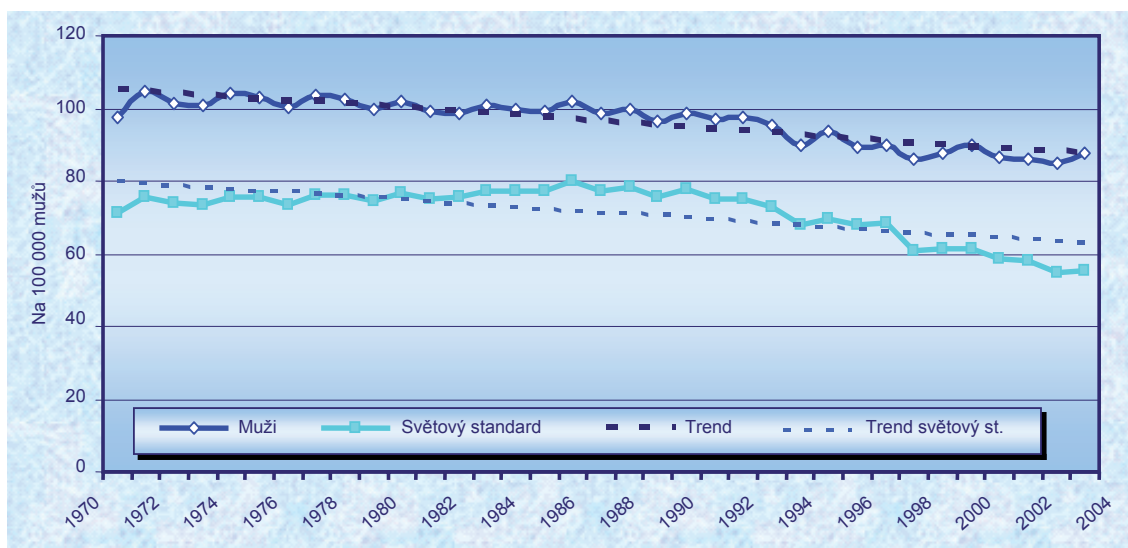
Obrázek 8 Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – ženy [215]



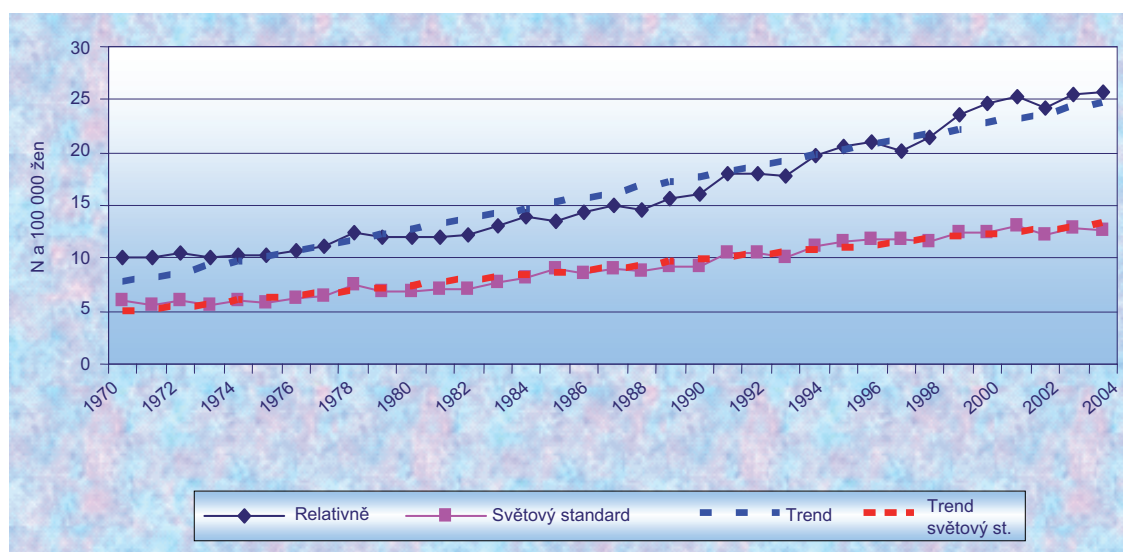
Obrázek 9 Incidence zhoubného novotvaru plic v České republice 1985–2004 [215]



Obrázek 10 Mortalita na zhoubný novotvar plic v České republice 1931–2004 [215]



Obrázek 11 Mortalita na zhoubný novotvar plic v České republice 1970–2004 – muži [215]



Obrázek 12 Mortalita na zhoubný novotvar plic v České republice 1970–2004 – ženy [215]

1.2 Historické aspekty plicní rakoviny

Na začátku minulého století byla plicní rakovina vzácnou nemocí, ale postupně se během 20. století až do dnešní doby stala pohromou a to hlavně díky kouření cigaret a zásadní změně životního stylu. Ačkoliv se tabák kouřil i dříve, teprve průmyslová výroba cigaret způsobila pandemii plicní rakoviny díky přítomnosti celé řady kancerogenů. O negativním vlivu kouření a rakoviny plic se dlouho spekulovalo, ale teprve od 50. let minulého století byla provedena řada epidemiologických studií (studie případů a kontrol a kohortové studie ve Velké Británii a USA), které prokázaly vztah kouření a rizika vzniku plicní rakoviny [12–15, 18–20]. Pokud sledujeme dále vývoj incidence a mortality, pak vzestupy a poklesy paralelně kopírovaly trendy spotřeby cigaret [15]. V 60. letech již bylo dostatek důkazů o tom, že kouření cigaret způsobuje plicní rakovinu [16]. V roce 1964 US Surgeon General dospěl k závěru, že kouření cigaret způsobuje plicní rakovinu [21]. The Royal College of Physicians vyslovila tento závěr již o dva roky dříve [22]. Tyto epidemiologické důkazy a následné pochopení respirační karcinogeneze podpořily závěr, že kouření cigaret způsobuje plicní rakovinu. Počátkem 20. století vzrostlo podezření, že radon je zodpovědný za vznik rakoviny plic u horníků a nakonec byl uznán jako první respirační profesionální kancerogen [25]. Nyní je radon v domácím prostředí druhou nejčastější příčinou plicní rakoviny v USA [26]. V rozvojovém světě se navíc uplatňují jako rizikové faktory produkty nedokonalého spalování a odlišné formy přípravy jídla. Od počátku 70. let se objevovaly práce na téma asociací dietních faktorů jako rizik plicní rakoviny, a stopových prvků, které mohou modifikovat ostatní rizikové faktory.

Ačkoliv bylo téma epidemiologie plicní rakoviny intenzivně zkoumáno po více než 50 let, stále zůstává řada nezodpovězených otázek, kterými je třeba se zabývat. Zajímavým tématem zůstává i určitá rozdílnost údajů podle pohlaví a relativní nedostatek dat o působení rizik plicní rakoviny u žen.

1.3 Klasifikace plicní rakoviny

Bronchogenní karcinomy můžeme rozlišovat podle histologického typu a podle rozsahu onemocnění. Pro běžnou praxi je nejužitečnější dělení na nemalobuněčné karcinomy a malobuněčný karcinom. Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy (epidermoidní, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom) představují 75–80 % bronchogenních karcinomů a jsou charakterizovány pomalým růstem, pozdějším metastazováním a malou citlivostí k radioterapii a chemoterapii. Malobuněčný karcinom představuje 20–25 % a vyznačuje se rychlým růstem, výrazným sklonem k metastazování a citlivostí k radioterapii i chemoterapii.

Uvedená klasifikace je zjednodušená, avšak pro základní orientaci v problematice je dostačující. Bronchioloalveolární karcinom je podtypem adenokarcinomu. Malobuněčný a epidermoidní karcinom jsou častěji lokalizovány centrálně, zatímco pro adenokarcinom a velkobuněčný karcinom je charakteristická periferní forma.

Během posledních desetiletí došlo v řadě rozvinutých zemích ke změně zastoupení jednotlivých buněčných typů plicní rakoviny u obou pohlaví [65]. Podíl rakoviny plic žen stále narůstá a adenokarcinom plic je už nyní nejběžnějším typem [185,186], brzy se stane hlavním typem i v Austrálii, na Novém Zélandě a západní Evropě [187].

Kouření cigaret je spojeno se všemi typy plicní rakoviny, nicméně se zdá, že má nejsilnější vliv na malobuněčný [66–68] a dlaždicobuněčný karcinom a nejmenší účinek na adenokarcinom [188]. Není tedy moc překvapující fakt, že je právě adenokarcinom nejběžnějším typem u nekuřáků u obou pohlaví a narůstající doba od ukončení kouření jeho incidenci příliš neovlivňuje [189]. Proto se zdá, že za vznikem adenokarcinomu (na rozdíl od ostatních typů plicní rakoviny) stojí i jiné rizikové faktory [190]. Variabilitu mezi samotným kouřením a typem rakoviny rovněž ovlivňuje kouření tzv. lehkých cigaret [187,191], lokalizace nádoru, genetický profil jedince, pracovní a enviromentální expozice a také pasivní kouření [188]. Tyto faktory také různě působí v odlišných geografických a socioekonomických podmínkách.

U amerických žen byla provedena v rámci programu National Cancer Institute studie [15], ve které byly analyzovány údaje z let 1973–1996. Tento průzkum potvrdil, že incidence dlaždicobuněčného karcinomu u žen dosáhla plateau, zatímco počty adenokarcinomů trvale rostou. Zajímavou hypotézou pro narůstající incidenci adenokarcinomů je měnící se skladba cigaret a změna v chování při kouření, zvyšuje se objem nádechu kuřáka z cigarety, mění se zastoupení kancerogenů, které se při hlubším nádechu dostávají mnohem více do periferie, do alveolů [69]. Takzvané light cigarety (s nižším obsahem dehtu) jsou asociovány také s větší pravděpodobností vzniku periferního tumoru (adenokarcinomu) než centrálního tumoru [70].

1.4 Pohlaví a plicní rakovina

Plicní rakovina byla na počátku minulého století velmi vzácnou nemocí. Ke vzestupu došlo kolem roku 1930 a trend růstu pokračoval do poloviny minulého století, kdy byla plicní rakovina hlavní příčinou úmrtnosti mezi muži [28]. Epidemie rakoviny u žen začala později a prudký vzestup byl zaznamenán od 60. let a trvá dosud, kdy i u žen začala být rakovina plic nejčastější příčinou mortality ze všech karcinomů [28]. Ačkoliv u mužů vidíme v současnosti klesající trend, u žen toto zatím pozorovat nemůžeme [29]. Rozdíly v mortalitě mezi ženami a muži se zmenšují. Tyto historické rozdíly souvisí s odlišnými kuřáckými návyky mezi oběma pohlavími, u žen se rozšířilo kouření asi o dvě desetiletí později [30–31]. Kouření cigaret je zodpovědné za hlavní podíl plicní rakoviny, méně důkazů je u nádorů, která vznikají u nekuřáků. Z provedených studií American Cancer Society Cancer Prevention Study (CPS) I a II je zřejmé, že se počty úmrtí u mužů nekuřáků nemění, zatímco je pozorován vzestup karcinomů plic, zvláště u žen nekuřáček, často v pozdějším věku [31].

1.5 Rasa a etnické skupiny

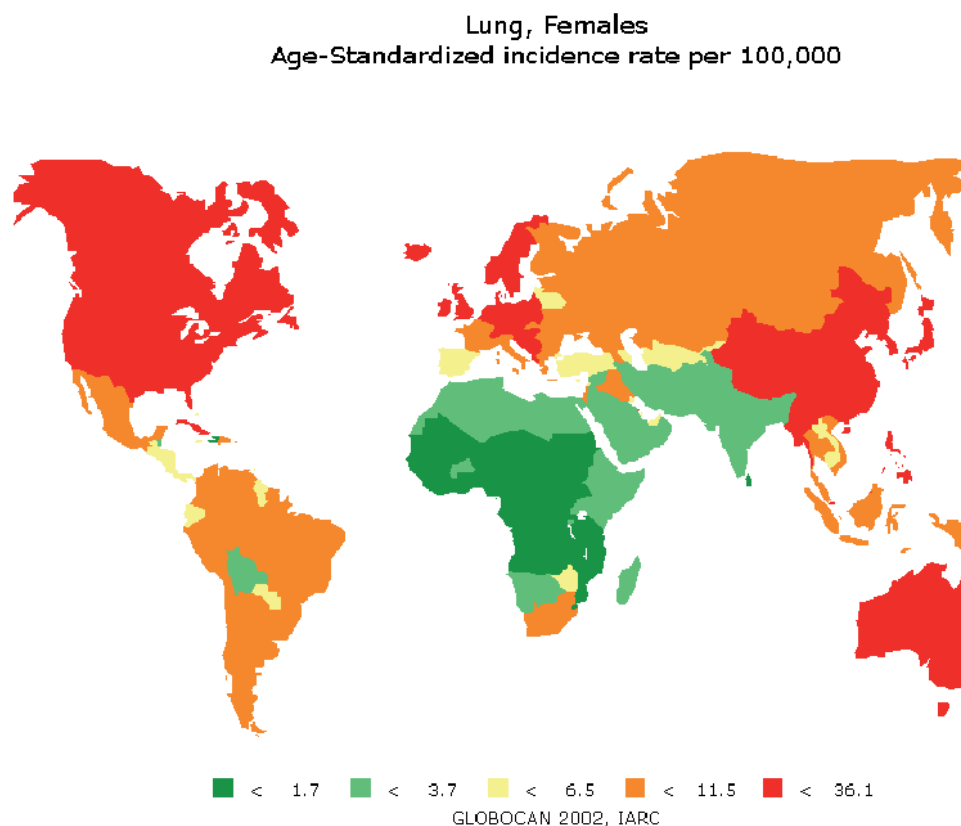
Incidence plicní rakoviny je podobná u bílých žen a afro-amerických žen, zatímco u afro-amerických mužů je o 45 % vyšší [29]. Vysvětlením může být vyšší citlivost Afro-američanů ke kouření a indukci kancerogeneze [32]. Rovněž pětileté přežívání je o 13 % nižší u Afro-američanů oproti mužům bílé rasy (zjištěno za období 1995–2001) [29].

1.6 Socioekonomický stav

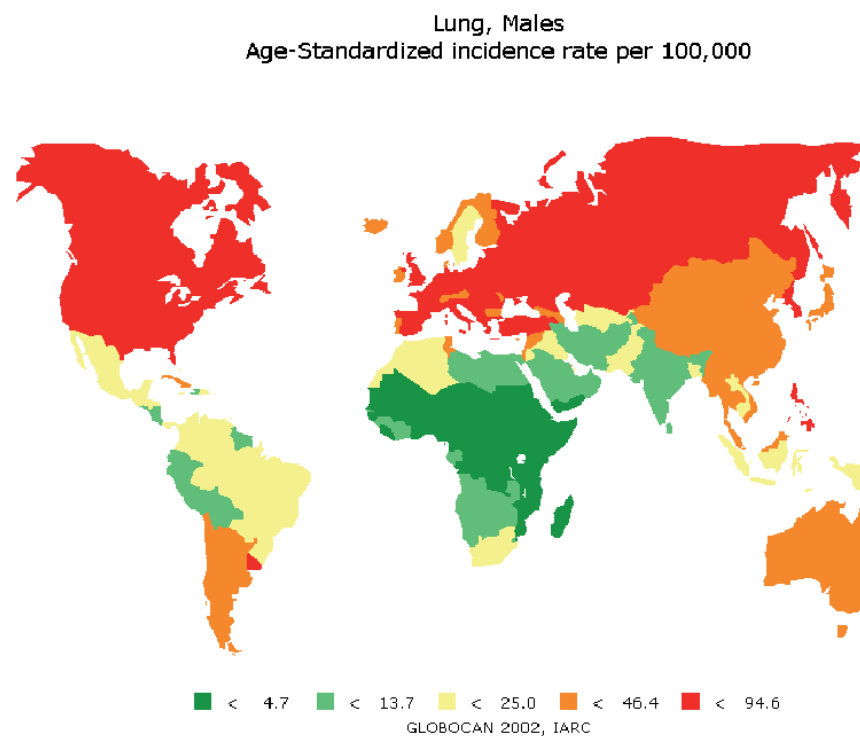
Plicní rakovina je častější u chudších a méně vzdělaných lidí. Například v Kanadě byla zjištěna inverzní asociace rizika vzniku rakoviny plic s finančním příjmem, úrovní vzdělání a sociálního postavení po standardizaci na kouření, a to pro obě pohlaví [33]. V Číně bylo zjištěno šestinásobné riziko rakoviny u osob s nejnižšími příjmy v porovnání s občany vysokopříjmovými [34]. Nižší socioekonomický stav je spojen i s pozdní diagnózou nemoci a tedy vyšším počtem pokročilých stadií [35]. Vyšší zastoupení rakoviny plic u lidí na nižší sociálně-ekonomické úrovni je komplexní, spolupůsobí a vzájemně se zde ovlivňují různé faktory (kouření cigaret, dietní návyky, expozice inhalačním kancerogenům v pracovním prostředí apod.).

1.7 Geografické rozdíly

Plicní rakovina patří ve světě mezi nejčastěji diagnostikované rakoviny [36]. Na obrázcích z GLOBOCANU 2002 (obrázky 13–14) je patrná regionální variabilita (věkově standardizovaná), jak pro muže, tak pro ženy [37]. Do jisté míry data závisí i na kvalitě sběru v jednotlivých světových regionech. Plicní rakovina je běžná v Severní Americe a Evropě a méně častá v rozvojovém světě, zvláště v Africe a Jižní Americe. Nízká incidence v Africe je podobná číslům v USA v 30. letech, kdy počty případů byly < 5/100 000 pro obě pohlaví [38]. Naopak incidence plicní rakoviny u Afro-američanů je jedna z největších na světě.



Obrázek 13 Incidence plicní rakoviny u žen – věkově standardizovaná v roce 2002. Zdroj: IARC, GLOBOCAN 2002 [www-dep.iarc.fr]



Obrázek 14 Incidence plicní rakoviny u mužů – věkově standardizovaná v roce 2002. Zdroj: IARC, GLOBOCAN 2002 [www-dep.iarc.fr]

1.8 Multifaktoriální původ plicní rakoviny

Riziko vzniku plicní rakoviny záleží především na faktorech vnějšího prostředí, druhým předpokladem vzniku nemoci je individuální citlivost k respiračním karcergenům. Etiologie plicní rakoviny je multifaktoriální, na rozvoj nemoci mají vliv i vzájemné, často synergistické interakce jednotlivých rizik, např. spolupůsobení kouření cigaret a expozice azbestu [39]. Nové objevy v oblasti genetiky rakoviny zřejmě odhalí další vzájemné působení mezi endogenními a exogenními faktory. V USA je aktivní kouření odpovědné za vznik rakoviny plic asi v 90 %, profesionální expozice karcergenům mezi 9–15 %, radon v 10 %, znečištěné ovzduší asi v 1–2 % [40]. Role nutričních faktorů není dosud přesně prostudována a jejich funkce a úloha je široká a zasluhuje další výzkum [41].

1.8.1 Kouření cigaret

Kouření cigaret je hlavní příčina vzniku plicní rakoviny, v USA odpovídá za cca 90 % případů, a to platí i pro ostatní státy, kde je běžné kouření cigaret [42]. Ve srovnání s nekuřáky mají kuřáci, kteří kouřili bez přestávky přibližně 20 let, dvacetinásobné riziko vzniku plicní rakoviny. Proto také počty případů plicní rakoviny souvisí s kuřáckým návykem v daném čase [43]. Vztah mezi kouřením cigaret a plicní rakovinou je v odborné literatuře bohatě dokumentován [44]. Rovněž kouření doutníků je rizikem pro vznik rakoviny plic [45], ale toto riziko je ve srovnání s kouřením cigaret menší z důvodu nižší frekvence kouření a hloubky inhalace. Podobné závěry platí i pro

kouření dýmky [46]. Nedávno byla zjišťována i role kouření marihuany. Publikované práce na téma marihuany po standardizaci na kouření cigaret zatím nejsou jednoznačné [47].

Riziko u kuřáků cigaret rovněž roste s dobou trvání kouření a počtem vykouřených cigaret za den [48]. Tato skutečnost byla ověřena řadou kohortových studií a studií případů a kontrol. Byly navrženy i určité kvantifikující modely, bohatě citovanou analýzou je práce Doll a Peto. Tento model zdůraznil, že doba kouření má větší význam než počet vykouřených cigaret za den. Trojnásobné zvýšení počtu cigaret za den trojnásobně zvyšuje riziko, zatímco trojnásobná celková doba kouření zvyšuje riziko stokrát [49]. Toto zjištění má značný význam, protože dnes často začínají s kouřením velmi mladí lidé. Ti, kteří začnou kouřit dříve, mají větší pravděpodobnost, že se stanou silnými a hlavně dlouhodobými kuřáky [50]. Pro kuřáky je vždy prospěšné, pokud přestanou kouřit, a to kdykoliv během svého života. Přestat kouřit znamená snížit riziko vzniku rakoviny plic [51]. Čím je doba od ukončení kouření delší, tím se riziko prudce snižuje [51]. Nicméně i v případech více jak čtyřicetileté abstinence je riziko u bývalých kuřáků větší než u nekuřáků (51,53). Riziko po ukončení kouření se snižuje nezávisle na pohlaví, typu cigaret a morfologii plicní rakoviny [52].

Složení cigaret se v porovnání s cigaretou z 50. let výrazně změnilo. Nyní jsou na trhu převážně cigarety s filtrem. V USA se používají filtry z celulózy, v Japonsku a některých jiných zemích jsou na bázi uhlí [54]. Změnil se i papír, přidávají se různá aditiva, v USA obsahují více čpavku [54]. Objevily se cigarety s nižším obsahem dehtu a nikotinu [55]. Dehet je složitá komplexní směs mnoha chemických látek, z nichž celá řada působí jako přímé nebo nepřímé kancerogeny. Kuřáci ale kompenzují nižší obsah nikotinu daleko vyšším počtem vykouřených cigaret, častějším a hlubším nádechem z cigarety. Dosud nebylo prokázáno snížení rizika vzniku plicní rakoviny při kouření tzv. light cigaret. Ve zprávě US Surgeon General z roku 2004 stojí, že ačkoliv se charakteristika cigaret za posledních 50 let výrazně změnila a obsah dehtu a nikotinu je nižší, riziko plicní rakoviny u kuřáků nekleslo [56]. Výsledky některých studií případů a kontrol a některých screeningových studií vedly k hypotéze o možném vyšším riziku pro vznik plicní rakoviny zapříčiněné kouřením u žen, tedy vyšší citlivostí oproti mužům. Metodologické problémy byly příčinou nejednoznačných závěrů a z prospektivních kohortových studií nebyla prokázána odlišná citlivost ve vazbě na pohlaví.

Některé studie naznačily, že například cigarety s obsahem mentholu, které kouří převážně ženy a Afro-američané [57–59], jsou zatíženy větším rizikem vzniku rakoviny plic. Molekulární mechanismy vysvětlující tento jev jsou známy jen částečně. Je pravděpodobné, že menthol inhibuje metabolismus nikotinu, takže kuřáci mají větší zátěž nikotinem při stejné úrovni kouření. Menthol inhibuje mikrosomální oxidaci nikotinu na kotinin [60]. Jiné studie však tuto hypotézu nepotvrdily a mentholové cigarety nejsou vysvětlením, proč mají Afro-američané vyšší incidenci rakoviny plic.

1.8.2 Pasivní kouření

Pasivní kuřák inhaluje kouř tzv. z druhé ruky, což znamená směs různých látek. V odborné literatuře se setkáváme s anglickým termínem environmental tobacco smoke (ETS). Pasivní kouření bylo označeno jako možný rizikový faktor plicní rakoviny v roce 1981, kdy byly publikovány dvě

studie popisující zvýšené riziko plicní rakoviny mezi ženami nekuřáčkami, které se provdaly za muže kuřáky. Byla to japonská kohortová studie Hirayamy [61] a studie případů a kontrol provedená v Aténách Trichopolousem a kol. [62]. V roce 1986 US Surgeon General potvrdil, že pasivní kouření je příčinou plicní rakoviny [23]. US Environmental Protection Agency klasifikuje ETS jako známý humánní karcergen třídy A [24]. Odhaduje se, že ročně zemře na plicní karcinom způsobený ETS asi 3000 lidí [24]. Riziko pasivního kouření je ovšem menší než riziko u aktivního kuřáka. Metaanalýza Boffety [63] z roku 2002 prokázala 25% zvýšení rizika vzniku plicní rakoviny spojené s manželstvím jednoho kuřáka. To bylo potvrzeno i v práci Taylora [64], který došel k podobnému závěru, který platí jak pro západní, tak i ostatní státy. Expozice ETS v pracovním prostředí podle metaanalýzy Boffety [63] zvyšuje riziko plicní rakoviny o 17 %.

1.8.3 *Strava a riziko plicní rakoviny*

Možný vliv stravy jako faktoru modifikující rizika vzniku plicní rakoviny se stal předmětem intenzivního výzkumu a započal již před téměř třiceti lety. Nejprve to byla pouze představa, že určité specifické stopové prvky mohou mít antikancerogenní aktivitu. Hlavními studovanými komoditami se stala zelenina, ovoce a specifické stopové prvky s antioxidačním působením, které se běžně nacházejí v zelenině a ovoci. Výzkum měl ověřit hypotézu, že strava bohatá na antioxidanty sníží oxidativní poškození DNA, a tím zabrání vzniku rakoviny [71]. Výsledky řady studií případů a kontrol a prospektivních kohortových studií napovídají, že jedinci s vysokým příjmem ovoce nebo zeleniny mají nižší riziko vzniku rakoviny plic oproti těm, kdo příjem zeleniny a ovoce mají minimální [72]. Tento názor byl podpořen i důkazy z kohortových studií publikovaných od roku 2000 [73–77]. Ve studii European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study [78] byla zjištěna velmi významná protektivní funkce ovoce, ale ne zeleniny. Rovněž silnější ochranný účinek ovoce (větší než u zeleniny) byl prokázán analýzou sedmi kohortových studií [79]. Pro lepší pochopení této protektivní asociace byly dále zkoumány jednotlivé skupiny ovoce a zeleniny, např. rajčata nebo košťálová zelenina [80–82], které snižují riziko rakoviny v řadě studií přinejmenším v kategorii vysoké spotřeby. Otázkou zůstává, zda tento ochranný účinek je výsledkem skupinového působení, nebo jde o vliv nějaké specifické biochemické molekuly přítomné v konkrétním druhu ovoce či zeleniny. Ovoce a zelenina jsou hlavním zdrojem antioxidačních stopových prvků. Hodnotit jejich vztah k ovlivnění rizika plicní rakoviny je možný analýzou podrobných strukturovaných dotazníků, hodnotících hlavně frekvenci příjmu, nebo přímým měřením těchto prvků v cirkulaci. Tato rozdílná měření mohou přinést zcela odlišné výsledky. Například metaanalýzou [83] týkající se selenu hodnocenou formou dotazníku nebyla prokázána žádná asociace, zatímco přímým měřením koncentrace v nehtech nebo séru byla zjištěna protektivní role selenu. Studie se rovněž zabývaly karotenoidy, a to jak ve stravě [84–87], tak přímým měřením v séru [88–89], a ukazují opět jejich protektivní roli. Data o vitamínu C jsou zatím nedostatečná, u vitamínu A protekce nebyla nalezena [90]. Zajímavé je, že sumární analýza sedmi kohortových studií [86] neprokázala silnou protektivní asociaci u karotenoidů, kromě beta-kryptoxantinu. Nedávno se studie zabývaly i tzv. rostlinnými chemickými látkami (fytochemikáliemi), jako jsou flavonoidy a isothiokyanatany. Tyto fytochemikálie jsou

nízkomolekulární látky produkované rostlinami. Ve vztahu k plicní rakovině byly studovány hlavně fytoestrogeny, flavonoidy a glukosinoidy. Fytoestrogeny mohou blokovat účinek steroidních hormonů podporující tumory. Sojové boby jsou hlavním zdrojem specifické třídy fytoestrogenů známé jako isoflavonoidy. Flavonoidy mají značný antioxidační účinek. Isothiokyanatany blokují kancerogeny indukci například glutathion-S-transferázy. Košťálová zelenina, jako např. květák a brokolice mají vysoké koncentrace glukosinolátů, to pak vede k vyšší endogenní koncentraci isothiokyanatanů, které je možné stanovovat i v moči. Pozitivní vliv isothiokyanatanů byl studován v kombinaci s běžným polymorfismem genu GSTM1. Protektivní účinek isothiokyanatanů byl zvláště zvýrazněn u lidí s GSTM1 null genotypem [91–93]. To je pravděpodobně příklad jedné z interakcí mezi geny a prvky stravy, která může být důležitá v plicní kancerogenezi.

Studie se zabývaly rovněž alkoholem, v metaanalýze bylo prokázáno, že vysoká konzumace alkoholu je sdružená s vyšším rizikem plicní rakoviny [94]. Ve studiích byly zkoumány i antropometrické parametry, např. body-mass index (BMI). Lidé s nižším BMI mají větší riziko plicní rakoviny (95,96). Často je obtížné odlišit účinek alkoholu a nízkého BMI od konkomitantního účinku kouření. Cigaretový kouř může rovněž působit snížení hladin antioxidantů v séru [97]. Jednoznačně je možné tvrdit, že vztah mezi stravou a plicní rakovinou je mnohem slabší než vztahy kouření cigaret a vznikem plicní rakoviny.

1.8.4 Chemopreventivní klinické studie

Experimentální data přinesla důkazy o možné chemoprevenci betakarotenů a retinoidů. Data z pozorovacích studií podporovala hypotézu, že betakaroteny a retinoidy mohou mít chemopreventivní účinek [71]. Byly provedeny tři randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie, které neprokázaly protektivní asociaci betakarotenů na plicní rakovinu (98–100). Navíc se dokonce prokázalo zvýšené riziko plicní rakoviny mezi těžkými kuřáky, kteří byli suplementováni betakaroteny ve studii Alpha-Tocopherol beta-Carotene Cancer Prevention Study [98] a u kuřáků a pracovníků, kteří byli v kontaktu s azbestem ve studii Carotene and Retinol Efficacy Trial [100].

1.8.5 Fyzická aktivita

Několik studií [101–103] prokázalo, že lidé s určitou fyzickou aktivitou mají nižší riziko pro karcinom plic oproti těm, kteří mají sedavý způsob života, a to po standardizaci na kouření cigaret.

1.8.6 Expozice v pracovním prostředí

V pracovním prostředí se vyskytuje řada chemických látek a fyzikálních jevů, které působí kancerogenně. Mezi rakovinami v oblasti pracovních rizik zaujímá bronchogenní karcinom hlavní místo [104]. Ze studií případů a kontrol se odhaduje, že pracovní prostředí se uplatňuje na vývoji plicní rakoviny v rozmezí 9–15 % [105–111]. Cigaretový kouř potencuje kancerogenní účinek některých známých kancerogenů z pracovního prostředí [40]. Dělníci, kteří jsou v kontaktu s dehtem a sazemi (benzpyreny), např. v koksárnách [112–113], kde koncentrace těchto látek

vysoce převyšují běžné koncentrace ve vzduchu [114], jsou ve zvýšeném riziku plicní rakoviny. Nebyla nalezena zásadní asociace rizika mezi zplodinami výfukových plynů naftových motorů a plicní rakovinou [115], ačkoliv automobilová doprava v řadě evropských zemí stále narůstá. Závěry bohužel často zkresluje nadměrná spotřeba cigaret v těchto zemích.

Plicní rakovinu rovněž způsobuje pracovní expozice řadě kovů včetně arsenu, chromu a niklu [116].

Otázkou zůstává, zda je rizikem pro plicní rakovinu křemičitý prach [117–119]. Metaanalýza [120] prokázala dvojnásobné riziko plicní rakoviny u nemocných se silikózou. V řadě studií ale bohužel nebyly dostatečně eliminovány efekty kouření cigaret. V roce 1997 IARC klasifikovalo krystalický oxid křemičitý jako lidský kancerogen [121]. Někteří vědci však stále váhají v otázce, zda pouhá expozice oxidem křemičitým působí kancerogenně vůči těm osobám, kteří již mají silikózu [122].

Azbest je dobře prokázaný kancerogen pracovního prostředí způsobující plicní rakovinu. Práce Dolla a kol. mezi prvními prokázala, že azbest u dělníků v textilní továrně ve Velké Británii desetinásobně zvyšuje riziko plicní rakoviny [123]. Sedminásobné riziko bylo následně prokázáno i u dělníků pracujících s izolacemi v USA [124,125]. Zda působí azbest přímo jako kancerogen, nebo nepřímým mechanismem (např. přes chronický zánět, který vede k rozvoji rakoviny), zůstává nejasné [126,127]. Azbest a cigaretový kouř jsou nezávislé rizikové faktory, které však společně působí synergisticky a prudce zvyšují riziko plicní rakoviny násobícím účinkem [128]. Cigaretový kouř může způsobit zvýšené riziko plicní rakoviny i tak, že zvyšuje retenci azbestových vláken v plicích [129].

Epidemiologické studie prokázaly, že také ionizující záření ve vysokých dávkách způsobuje plicní rakovinu [130]. V moderním světě působí často tzv. nízkodávková záření, která působí jak v pracovním, tak i běžném životě, a někdy je velmi těžké tato záření charakterizovat. Podle velkých kohortových studií z Japonska, které se zabývaly osobami, které přežily následky atomové bomby, se ukazuje, že i nízkodávkové ionizující záření je rizikem [131,132].

Významným rizikem plicní rakoviny je rovněž radon, jak prokázaly epidemiologické studie u pracovníků v hornictví, hlavně uranovém [134,135]. Kouření cigaret a radon rovněž působí synergně a zvyšují riziko plicní rakoviny [134]. Relativně častá je expozice radonu v bytovém prostředí [135,136].

1.8.7 Znečištění zevního prostředí

I v ovzduší jsou přítomny v malých dávkách kancerogeny. Ukázalo se, že znečištěné ovzduší může být příčinou rakoviny plic. Kancerogeny jsou generovány spalováním pohonných hmot a jiných paliv [137]. Jsou to polycyklické aromatické uhlovodíky a kovy, jako arsen, nikl a chrom [116]. Znečištění vzduchu bylo hodnoceno jako rizikový faktor v také ve studiích případů a kontrol a v kohortových studiích, které tento fakt potvrzují. Ve studii šesti amerických měst (Study of six US cities) [138] bylo po standardizaci zjištěno, že vysoká koncentrace jemných částí zvyšuje riziko plicní rakoviny 1,4krát. Naopak ve zjištění American Cancer Society CPS I cohort znečištění vzduchu nebylo s rizikem plicní rakoviny asociováno [139]. Rovněž bylo zjištěna vyšší

incidence karcinomu plic kolem továren a hutí zpracovávajících neželezný materiál (např. zinek) po standardizaci na kouření [140–142]. Další studie toto však nepotvrdily [143,144]. Doll a Peto v roce 1981 ve svém přehledném článku odhadují, že znečištění ovzduší je odpovědné za plicní karcinom v 1–2 % [104]. I podle nedávných zjištění se zdá, že jde o dobrý odhad [145].

Celková expozice jednotlivce ovšem závisí jak na zevním znečištění, tak na znečištění ve vnitřním prostředí. Vnitřní bytové znečištění pochází jednak ze zevního prostředí, jednak z cigaretového kouře, bytového materiálu (azbest), různých plynů, produktů domácnosti, vaření, pečení spalování [146,148]. Jedině dobré větrání a ventilace dokáže zlepšit kvalitu domácího vzduchu [147].

1.8.8 Genetické a biologické faktory

Vnímavost k plicní rakovině je geneticky předurčena. Faktory vnějšího prostředí, tedy i kouření cigaret, vyvolá plicní rakovinu jen u menšiny exponovaných. Epidemiologické studie [149] ukazují, že rodinná anamnéza plicní rakoviny zvyšuje riziko plicní rakoviny u daného jedince, což dále podporuje důležitost genetické komponenty. Na téma genetické citlivosti a vzniku plicní rakoviny nacházíme v literatuře řadu přehledných článků [150–154]. Mohou za to pravděpodobně i geny CYP1A1 a CYP1B1, které jsou zapojeny do metabolismu estrogenů a jsou rovněž exprimovány v plicích. Jsou odpovědné například za aktivaci polycyklických aromatických uhlovodíků, které další cestou vyvolávají rozvoj karcinomu. U žen fungují nedostatečně opravné mechanismy DNA. Jiným rozdílem mezi pohlavími je vyšší exprese gastrin-releasing peptide receptoru (GRPR) u žen, což způsobuje i vyšší citlivost žen ke vzniku rakoviny plic. U žen je také více mutací genu p53 a vyšší koncentrace kancerogenních produktů v plicní tkáni než u mužů, i když byla u žen nižší celoživotní nálož cigaret. Studium genetických a biologických faktorů není předmětem této disertační práce.

1.8.9 Komorbidita s jinou plicní nemocí

Zvýšené riziko vzniku plicní rakoviny představují i jiná plicní onemocnění. Řadíme sem dvě skupiny plicních nemocí:

- obstrukční nemoce jako CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc)
- fibrotická onemocnění s restriční ventilační poruchou, např. pneumokoniózy [155]

CHOPN nebo porušená plicní funkce je spojena s výskytem rakoviny plic [156]. Kouření cigaret je společným rizikem jak pro CHOPN, tak pro plicní rakovinu [157]. Zdá se, že i po standardizaci efektu kouření je CHOPN nezávislým rizikovým faktorem pro plicní rakovinu. Několik studií našlo inverzní asociaci mezi astmatem a plicní rakovinou [158–161], nicméně metaanalýza, která vyloučila efekt kouření, prokázala vazbu mezi astmatem a plicní rakovinou (kromě adenokarcinomů) [162]. Rovněž studie Second National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study (r. 1976–1992) objevila asociaci mezi mortalitou na plicní rakovinu a astmatem [163]. Vysvětlením tohoto zjištění může být mukociliární dysfunkce s nahromaděním toxinů a plicních kancerogenů v dýchacích cestách a volné radikály poškozující DNA, vedoucí k mutacím. Je však zapotřebí dalších studií k potvrzení, zda astma může, a jakým způsobem,

způsobit rakovinu plic. Co se týče azbestu, není zcela jasné, zda způsobuje plicní rakovinu přímo, nebo rakovina plic vzniká až jako následek azbestózy [164]. Rovněž tak zůstává otázkou, zda oxid křemičitý nebo přímo silikóza zvyšuje riziko plicní rakoviny [165,166]. Fibrózy nejsou homogenní skupinou a velmi záleží na vlastnostech jednotlivých minerálních vláken. Mezi další rizika patří idiopatická plicní fibróza a systémová sklerodermie [167]. Ukazuje se, že za zvýšeným rizikem může stát i používání imunosupresivních léčiv [167].

1.9 Závěr k přehledu problematiky

V současnosti je plicní rakovina do značné míry preventabilní nemocí. Nezačít kouřit může zachránit řadu životů. I přestože byl hlavní rizikový faktor odhalen, stále v rozvinutých zemích narůstá prevalence kouřících žen ve srovnání s muži. V rozvojovém světě díky intenzivnímu propagačnímu marketingu tabákových firem je tento vzestup přímo raketový. Latence dvou až tří dekad způsobí v této části světa enormní nárůst rakoviny plic. Víme o řadě dalších faktorů vnějšího prostředí, včetně účinků pasivního kouření, faktorů výživy a tělesné aktivity, které mohou působit přímo jako rizika, kofaktory, nebo naopak jako protektivní faktory u rakoviny plic. Tato práce má alespoň zčásti odpovědět, zda kromě kouření existují i jiná rizika či ochranné faktory pro toto závažné, prozatím nevléčitelné onemocnění.

2 VLASTNÍ PRÁCE

2.1 Cíle

V práci byly definovány dva základní cíle. Stanovit rizika a protektivní faktory plicní rakoviny u žen a dále stanovit rizika adenokarcinomu plic u žen v porovnání s jinými histologickými typy plicní rakoviny. Oba tyto cíle jsou hodnoceny samostatně.

2.2 Stanovení rizikových a protektivních faktorů plicní rakoviny u žen

2.2.1 Typ studie a charakteristika souboru

Byla zvolena studie případů a kontrol. Studie byla provedena ve Fakultní nemocnici Na Bulovce, na Klinice pneumologie a hrudní chirurgie. Do studie byly zařazeny ženy s novou diagnózou cytologicky verifikovaného bronchogenního karcinomu. Kontroly byly rovněž ženy (manželky, příbuzné, přítelkyně jiných pacientů, které byly vyšetřovány na klinice s nemocemi nezávislými na kouření cigaret). Jak případy, tak kontroly měly obdobné věkové rozmezí 25–89 let. Jejich bydliště bylo spádové pro FN Na Bulovce (severovýchod Prahy a přilehlé oblasti Středočeského kraje). Bylo vyplněno 569 dotazníků (91 % vhodných z celkově 625 dotazovaných případů) u žen s karcinomem a 2120 kontrol (návratnost 82 %), a to v letech 1998–2005. U všech dotázaných byl předem vyplněn informovaný souhlas. Dotazníky byly vyplňovány standardizovaně s cílem minimalizace tazatelské variability (stejně osoby). Důvody nevyplnění dotazníku u části z 625 vhodných případů byla nespolupráce a těžká fyzická a mentální nedostatečnost (36 pacientů, 5,8 %), 5 pacientů (0,8 %) odmítlo vyplnit dotazník krátce po přijetí do nemocnice zemřelo 15 pacientů (2,4 %). Nedostatečné vyplnění dotazníků u kontrol bylo způsobeno hlavně nedostatkem času pro vyplňování (271 žen, 10,5 %), odmítnutím (184 žen, 7,1 %) a jazykovou bariérou nebo mentální nedostatečností (10 osob, 0,4 %).

2.2.2 Dotazník

Dotazník ve své úvodní části zahrnuje základní demografické charakteristiky, bydliště, zaměstnání a kompletní kuřáckou anamnézu.

Vyšetřované byly definovány jako *současné kuřáčky*, jestliže v době šetření kouřily denně nebo příležitostně. Pravidelná (denní) kuřačka je ta, která kouří minimálně jednu cigaretu denně nejméně po dobu 3 měsíců, tedy cca 100 a více cigaret. Příležitostná kuřačka v době šetření kouří, ale méně než jednu cigaretu denně. *Nekuřačka* nikdy nekouřila nebo nevykouřila 100 a více cigaret během života. *Bývalý kuřačka* kouřila (během života vykouřila 100 a více cigaret), ale v době šetření nekouří už minimálně 6 měsíců. U bývalých kuřáček byla hodnocena i doba, od které dotyčná přestala kouřit. Kromě celkového hodnocení subjektů byla v této práci stanovena

skupina 1 a skupina 2, a to jak u případů, tak kontrol. Do skupiny 1 – tzv. *nekuřáčky* – byly zařazeny skutečné nekuřáčky a bývalé kuřáčky (nekuřící více jak 20 let) a do skupiny 2 – tzv. *kuřáčky* – současné kuřáčky a bývalé kuřáčky, které přestaly kouřit před méně než 10 lety. Dotazník dále obsahoval sekci o pasivním kouření, fyzické zátěži (v hodinách týdně), předchozích plicních nemocech a rakovinách (diagnostikovaných lékařem), rodinnou anamnézu karcinomů mezi příbuzenstvem prvního stupně (rodiče, sourozenci) a gynekologickou anamnézu (menstruace, těhotenskou anamnézu). Z hlediska stravy byly zjišťovány tyto potraviny: červené maso, drůbež, mléko a mléčné výrobky, zelenina, jablka, citrusové plody, jiné ovoce, 3 nealkoholické nápoje (černý čaj, zelený čaj a káva), z alkoholických nápojů pivo, víno a destiláty. Vyšetřované byly pečlivě dotazovány na období konzumace v posledních 10 letech. Z hlediska *frekvence* šlo o čtyři kategorie: nikdy; měsíčně nebo méně; týdně nebo méně, ale více jak jednou do měsíce; denně nebo několikrát do týdne. Po ukončení rozhovoru byly vyšetřované změřeny a zváženy, tak aby mohl být počítán i BMI (body-mass index).

2.2.3 Statistické hodnocení

K základní charakteristice studijní populace bylo využito deskriptivní statistiky. Statistické analýzy byly provedeny s použitím standardní metody nepodmíněné logistické regrese, která poskytuje údaje ve formě standardizovaných odds ratio (OR). Protože kontroly nebyly párovány s případy, standardizace byla provedena na věk (do 5letých kategorií), bydliště a vzdělání (tab. 3) a tam, kde to bylo vhodné byla provedena standardizace i na pack-years (balíčkoroky). Všechny standardizované proměnné byly dále hodnoceny logistickou regresí jako multiplikační a kategoriální faktory. Testy pro lineární trendy v tabulkách byly provedeny při ekvidistantních úrovních kategorií, dokonce i pro číselné proměnné (např. pack-years). Porovnání relativních rizik mezi kuřáčkami (OR2) a nekuřáčkami (OR1) poskytlo tzv. interakce relativních rizik. Pro statistické účely byly interakce kvantitativně vyjádřeny:

$$LR = \ln (OR2/OR1) \text{ se standardní chybou (SE)}$$

$$SE(LR) = \sqrt{\{SE(\ln(OR2))^2 + SE(\ln(OR1))^2\}}$$

Statistický test pro nulovou interakci ($LR=0$) a jejich intervaly spolehlivosti (CI) byly vyjádřeny veličinou $z = LR/SE(LR)$ s přibližně normální distribucí.

Tabulka 1 Kuřácké návyky a riziko plicní rakoviny					
Případy/Kontroly 569/2120	Všechny dotazované				
	Nekuřáčka	Bývalá kuřáčka ≥ 20 let	Bývalá kuřáčka 10–19 let	Bývalá kuřáčka <10 roků	Současná kuřáčka
Případy/kontroly	140/1166	24/112	36/149	131/197	238/496
OR ^a	1,00	1,78	2,42	7,91	7,16
95% CI ^b	Referenční 1,08–2,93		1,57–3,74	5,77–10,85 5,45–9,42	
Studijní skupiny	Skupina 1, „Nekuřáčky“			Skupina 2, „Kuřáčky“	
Případy/kontroly	164/1278			369/693	
OR ^a	1,00			6,96	
95% CI ^b	Referenční			5,45–8,88	

^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště a vzdělání; ^bCI – interval spolehlivosti

Tabulka 2 Rozdělení případů a kontrol podle kuřáckého návyku, věkových skupin a typů rakoviny

	Všechny dotazované		Skupina 1 „Nekuřačky“		Skupina 2 „Kuřačky“	
	Případy	Kontroly	Případy	Kontroly	Případy	Kontroly
<i>Proměnné</i>						
<i>Populace</i>	569	2120	164	1278	369	693
<i>Průměrný věk (SD^a)</i>	63,0 (10,1)	57,2 (12,4)	66,7 (9,9)	59,4 (12,9)	61,3 (9,7)	53,0 (10,6)
<i>Věk (roky)</i>	%	%	%	%	%	%
25–44	3,7	14,4	2,4	12,1	4,1	18,5
45–64	47,8	56,8	29,9	51,0	56,6	68,4
65–89	48,5	28,8	67,7	36,9	39,3	13,1
<i>Buněčné typy</i>	n (%)		n (%)		n (%)	
Adenokarcinom	201 (35,3)		81 (49,4)		107 (29,0)	
Dlaždicobuněčný ca	142 (25,0)		34 (20,7)		98 (26,5)	
Malobuněčný ca	128(22,5)		16 (9,8)		104 (28,2)	
Velkobuněčný ca	30 (5,3)		8 (4,9)		21 (5,7)	
Karcinom NOS ^b	68 (11,9)		25 (15,2)		39 (10,6)	
Mikroskopicky ověřen	569 (100,0)		164 (100,0)		369 (100,0)	

^a SD – směrodatná odchylka, ^b NOS – nespecifikovaný (not otherwise specified)

2.2.4 Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny rozdíly rizik plicní rakoviny podle kuřáckého návyku. Po standardizaci pro věk, bydliště a vzdělání bylo zjištěno OR = 7,16 u současných kuřaček, 7,91 u bývalých kuřaček, které přestaly kouřit před méně než deseti lety, 2,42 je hodnota pro bývalé kuřačky, které přestaly mezi 10 a 19 lety. U těch, které přestaly kouřit před více než 20 lety bylo OR = 1,78. Vše bylo porovnáno vůči nekuřačkám. U bývalých kuřaček je patrné, že s přibývajícím dobou od ukončení kuřáctví klesá i riziko. Vysoké riziko plicní rakoviny je u současných kuřaček a u bývalých kuřaček do 10 let, na rozdíl od těch, které nekouří již více než 20 let. V této práci byly navíc dotazované rozděleny na dvě skupiny. Skupina 1 – tzv. nekuřačky – byly ženy, které nikdy nekouřily nebo ty, co přestaly kouřit před více jak 20 lety. Skupina tzv. kuřaček byly současné kuřačky a ty, které přestaly kouřit před méně než 10 lety. Riziko pro kuřačky OR bylo 6,96 a vysoce kontrastovalo s nekuřačkami s OR 1. Skupina bývalých kuřaček mezi 10 a 19 lety byla obsažena v celkovém hodnocení a nebyla dále zahrnuta do těchto dvou podskupin. Průměrný věk nekuřaček byl vyšší než u kuřaček, jak u případů, tak i u kontrol (tab 2). Podle očekávání byl mezi 164 případy nekuřaček adenokarcinom hlavním buněčným typem (49,9 %) následovaný dlaždicobuněčným karcinomem (20,7 %) a malobuněčným karcinomem (9,8 %). Mezi 369 případy kuřaček byl adenokarcinom zastoupen ve 29 %, malobuněčný karcinom ve 28,2 % a dlaždicobuněčný karcinom v 26,5 % (tab. 2).

Po věkové standardizaci se zdá, že je zvýšené riziko pro ženy žijící na venkově, a to jak pro kuřačky, tak pro nekuřačky. Se stoupající úrovní vzdělání klesá riziko plicní rakoviny pro všechny hodnocené dohromady a dále u podskupiny kuřaček, u podskupiny nekuřaček nebylo klesající riziko zjištěno (tab. 3).

Tabulka 3 Sociodemografické proměnné a riziko plicní rakoviny podle kuřácké anamnézy									
Proměnné	Všechny dotazované skupiny			Skupina 1 „Nekuřáčky“			Skupina 2 „Kuřáčky“		
	Případy/ Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy/ Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy/ Kontroly	OR ^a	95% CI ^b
<i>Bydliště</i>									
Vesnické (≤ 100 000)	259/662	1,00	Referenční	90/428	1,00	Referenční	152/199	1,00	Referenční
Městské (> 100 000)	310/1458	0,50	0,41–0,61	74/850	0,36	0,26–0,51	217/494	0,45	0,33–0,60
<i>Vzdělání</i>									
Základní	155/374	1,00	Referenční	37/225	1,00	Referenční	107/121	1,00	Referenční
Střední bez mat.	215/687	0,82	0,64–1,06	71/397	1,28	0,82–1,99	135/240	0,66	0,46–0,95
Střední s mat.	165/832	0,59	0,45–0,76	45/496	0,84	0,52–1,37	107/279	0,51	0,35–0,73
Vysokoškolské	34/227	0,46	0,30–0,70	11/160	0,72	0,35–1,49	20/53	0,41	0,22–0,76
Trend			P < 0,001			P = 0,175			P < 0,001

^aOR – odds ratio, věková standardizace; ^bCI – interval spolehlivosti, mat. – maturita

Odhad relativního rizika vzhledem k položkám stravy a nápojům je shrnut v tabulce č. 4 pro všechny dohromady (kuřáčky a nekuřáčky). Po standardizaci na věk, bydliště, vzdělání a balíčkoroky byl zjištěn protektivní účinek u vína (OR = 0,74, 95% CI 0,59–0,93). Pouze 15 % všech případů (86/569) a pouze 18 % kontrol (381/2120) udalo konzumaci destilátů. Konzumace destilátů má pravděpodobně protektivní účinek na rozdíl od těch, kteří nikdy destiláty nekonzumovali (OR = 0,71, 95% CI 0,52–0,96). Fyzická zátěž (více jak 1 hodina denně) má rovněž protektivní účinek a snižuje riziko plicní rakoviny (OR = 0,67, 95% CI 0,52–0,86).

Tabulka č. 5 ukazuje vztahy rizika studovaných položek stravy a fyzické zátěže, a to odděleně pro podskupiny kuřáček a nekuřáček a jejich interakce. U nekuřáček byl prokázán protektivní účinek černého čaje s častějším pitím (denně nebo několikrát do týdne) (OR = 0,66, 95% CI 0,47–0,94). Mezi kuřáčkami byl ochranný účinek zjištěn pro častější příjem mléka a mléčných výrobků (OR = 0,57, 95% CI 0,35–0,94), zeleninu (OR = 0,60, 95% CI 0,40–0,91), jablka (OR = 0,69, 95% CI 0,51–0,92) a pro fyzickou zátěž (více než 1 hodina denně) OR = 0,59, 95% CI 0,42–0,83. U kuřáček byl hraniční protektivní efekt prokázán i u konzumace vína (OR = 0,77, 95% CI 0,58–1,04).

Byly zjišťovány i interakce položek stravy a fyzické aktivity a vlastním kuřáckým návykem (kuřáčky versus nekuřáčky). Byl zjištěn modifikující účinek černého čaje (P = 0,005), mléka a mléčných výrobků (P = 0,047) a hraniční nález pro fyzickou aktivitu (P = 0,077).

2.2.5 Diskuse

Koncept interakcí v epidemiologii je všeobecně vztažen k analýze multifaktoriální etiologie řady chronických onemocnění a kvantifikaci [168] společného působení dvou a více rizik najednou. Někdy se používá terminologie jako synergismus a antagonismus. V naší analýze jsme provedli šetření těchto interakcí jako efektu modifikace. Modifikace relativního rizika (ve studiích případů a kontrol) je ekvivalentní multiplikativnímu modelu, ovšem aby bylo možné hodnotit interakce, je zapotřebí minimálně 4násobku velikosti vzorku [169].

Tabulka 4 Dieta, spotřeba alkoholu, fyzická zátěž a riziko plicní rakoviny

Všechny dotazované (569 případů, 2120 kontrol)						
Standardizace :			věk, bydl., vzd. ^a		věk, bydl., vzd., br. ^b	
Proměnné	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^c	OR ^b	95% CI ^c
Maso červené ^d	263	912	1,32	1,08–1,61	1,20	0,97–1,49
Drůbež ^d	343	1312	0,94	0,77–1,15	0,93	0,75–1,15
Mléko a mléčné výrobky ^d	523	1983	0,70	0,49–1,01	0,80	0,54–1,20
Zelenina ^d	479	1903	0,62	0,46–0,82	0,76	0,56–1,05
Jablka ^d	386	1635	0,62	0,50–0,76	0,81	0,64–1,03
Citrusy ^d	350	1309	1,01	0,83–1,24	1,11	0,89–1,38
Jiné ovoce ^d	338	1315	0,97	0,79–1,18	1,01	0,81–1,25
Černý čaj ^d	263	1022	0,93	0,76–1,13	0,99	0,80–1,23
Zelený čaj ^f	188	805	0,84	0,68–1,03	0,92	0,73–1,15
Káva ^d	466	1726	1,18	0,92–1,52	0,85	0,64–1,12
Pivo ^f	254	944	0,96	0,79–1,17	1,01	0,82–1,25
Víno ^f	192	917	0,79	0,64–0,97	0,74	0,59–0,93
Destiláty ^f	86	381	0,94	0,72–1,23	0,71	0,52–0,96
Fyzická zátěž, sport nebo chůze ^g	420	1747	0,61	0,48–0,77	0,67	0,52–0,86

^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště a vzdělání; ^bOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště, vzdělání a balíčkoroky; ^cCI – interval spolehlivosti; ^dDenně nebo několikrát za týden; ^eTýdně nebo méně, ale více než jednou za měsíc/denně nebo několikrát týdně; ^fMěsíčně nebo méně/Týdně nebo méně/Denně nebo několikrát za týden; ^gFyzická aktivita, sport, procházky, více jak 1 hodinu za týden

Tato práce přináší výsledky studie případů a kontrol provedené v nemocnici a hodnotí vztahy mezi stravou, fyzickou aktivitou, kouřením cigaret a rizikem vzniku plicní rakoviny u českých žen. Samozřejmě i zde mohou být určitá omezení limitace, neboť data o rizicích jsou udávány samotnými vyšetřovanými. Faktory životního stylu mohou být ovlivněny jinými faktory a v epidemiologických studiích to mohou být i vlivy kouření cigaret díky ne zcela dokonalé kuřácké anamnéze. Je známo, že kouření cigaret souvisí s příjmem méně zdravé stravy [170]. Na rozdíl od kouření je vlastní strava pravděpodobně velmi slabým faktorem ovlivňujícím vznik plicní rakoviny. Často pak bývá velmi složité oddělit efekt stravy od účinků kouření [171]. Rovněž tak je zapotřebí si uvědomovat rozdílnou citlivost k účinkům kouření jednotlivců. V této práci byly všechny hodnocené vztahy standardizovány věkem, vzděláním a bydlištěm, a kde to bylo důležité i na kouření cigaret, které je hlavním faktorem, který může výsledky zkreslit. Zde jsme hodnotili spotřebu cigaret jako balíčkoroky a dále ji kvantifikovali do čtyř kategorií. Proto předpokládáme, že byl zavádějící efekt kouření zcela minimální.

V této studii byl nalezen protektivní účinek pro příjem mléka nebo mléčných výrobků (denně nebo několikrát za týden), a to pouze pro podskupinu kuřáček (OR = 0,57, 95% CI 0,35–0,94), nicméně ne pro podskupinu nekuřáček, hodnota P pro test interakcí byla statisticky významná (P = 0,047). Neměli jsme dostupné informace, zda šlo o mléko polotučné nebo nízkotučné. Ve studii případů a kontrol v Buffalu, kde bylo zkoumáno 569 případů plicní rakoviny (z toho 214 žen) a 569 kontrol, vyšetřovaní, kteří udávali spotřebu plnotučného mléka tři- a vícekrát za den, měli dvojnásobně větší riziko vzniku plicní rakoviny v porovnání s těmi, kdo nikdy plnotučné mléko nepili. Naopak stejné množství nízkotučného mléka bylo spojeno se statisticky významným protektivním účinkem [172]. Ve studii případů a kontrol u nekuřáků provedené v New Yorku bylo zjištěno, že příjem zeleniny, čerstvého ovoce a sýra je spojeno se snížením plicní rakoviny

Tabulka 5 Strava, spotřeba alkoholu a riziko plicní rakoviny podle kuřácké anamnézy. Test interakcí

Proměnné	Skupina 1 „Nekuřáčky“				Skupina 2 „Kuřáčky“				Test interakce		
	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Poměr OR2/OR1	95% CI ^b	P ^c
Červené maso ^d	69	529	1,24	0,88-1,77	176	315	1,26	0,95-1,67	1,02	0,65-1,59	0,943
Drůbež ^d	91	771	0,84	0,59-1,19	229	434	1,03	0,77-1,39	1,23	0,78-1,94	0,374
Mléko, mléčné produkty ^d	157	1204	1,48	0,65-3,38	332	638	0,57	0,35-0,94	0,39	0,15-1,01	0,047
Zelenina ^d	146	1146	0,97	0,56-1,68	300	619	0,60	0,40-0,91	0,62	0,31-1,23	0,161
Jablka ^d	128	1010	0,87	0,57-1,32	227	507	0,69	0,51-0,92	0,79	0,47-1,32	0,366
Citrusové ovoce ^d	106	812	1,06	0,74-1,52	218	413	1,06	0,79-1,41	1,00	0,63-1,59	1,000
Jiné ovoce ^d	98	797	0,99	0,69-1,40	215	433	0,96	0,72-1,28	0,97	0,61-1,53	0,893
Černý čaj ^d	69	665	0,66	0,47-0,94	174	286	1,24	0,93-1,65	1,88	1,20-2,95	0,005
Zelený čaj ^f	58	503	0,90	0,63-1,30	117	231	1,02	0,75-1,38	1,13	0,71-1,82	0,597
Káva ^d	117	974	0,86	0,59-1,26	319	629	0,76	0,49-1,19	0,88	0,49-1,58	0,672
Pivo ^f	78	582	1,01	0,72-1,42	167	291	1,17	0,88-1,55	1,16	0,74-1,80	0,506
Víno ^f	54	520	0,89	0,61-1,30	127	320	0,77	0,58-1,04	0,87	0,54-1,40	0,544
Alkohol ^f	18	206	0,81	0,47-1,40	65	140	0,84	0,58-1,21	1,18	0,75-1,87	0,455
Fyzická zátěž ^g	133	1061	0,97	0,62-1,52	263	559	0,59	0,42-0,83	0,61	0,35-1,07	0,077

^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště, vzdělání; ^bCI – interval spolehlivosti; ^cP – P-hodnota (test interakcí); ^dDenně nebo několikrát do týdne; ^eTýdně nebo méně, ale více než jedenkrát do měsíce/denně nebo několikrát do týdne; ^fMěsíčně nebo méně/týdně nebo méně/Denně nebo několikrát do týdne; ^gFyzická zátěž, sport, nebo procházky, více jak 1 hodinu za týden

v závislosti na dávce příjmu těchto komodit. Naopak i zde příjem plnotučného mléka opět v závislosti na dávce zvyšuje riziko plicní rakoviny [173]. V jiné studii případů a kontrol 982 případů plicní rakoviny (z toho 315 žen) a 1486 kontrol, Darby et al. zjistili zvýšené riziko u plnotučného mléka, ale ne u polotučného. Ve stejné studii nebyla prokázána asociace rizika plicní rakoviny a příjmem sýrů [174]. Naopak v německé studii byl u 234 nekuřáček s plicní rakovinou a 535 kontrol zjištěn protektivní účinek vysokého příjmu sýrů, mléka a jiných mléčných produktů, výsledky byly u sýrů vysoce statisticky významné [175].

Rovněž byl pozorován pozitivní účinek černého čaje inhibující tumorigenezi a to v řadě studií. Soudí se, že by tento vliv mohly mít některé flavonoidy, zvláště quercetin, který je rovněž přítomen v česneku a jablkách. Tento flavonoid byl zjištěn až v 75 % z celkového příjmu flavonoidů [176]. V naší studii jsme prokázali snížené riziko plicní rakoviny u žen v podskupině 1 – nekuřáček, které pily čaj denně nebo několikrát do týdne (OR = 0,66, 95% CI 0,47–0,94), zatímco tato asociace nebyla nalezena v podskupině kuřáček (OR = 1,24, 95% CI 0,93–1,65). Test pro interakce byl statisticky významný P = 0,005 (tab. 5). V odborné literatuře nacházíme jen velmi omezená data týkající se rizika plicní rakoviny mezi osobami často pijícími čaj. V přehledu epidemiologických studií Blot a autoři [177] citovali tři studie případů a kontrol, nicméně ve dvou z nich nebyl nalezen žádný vztah. Jedna z prací (kohortová studie britských mužů) ukazuje rostoucí riziko plicní rakoviny v případě zvýšené spotřeby čaje [178]. Většina těchto asociací může být ovlivněna a zkruslena efektem kouření. Ve studii případů a kontrol mezi nekuřáčkami v osmi kanadských provinciích (161 případů a 483 kontrol) byla nalezena statisticky inverzní asociace mezi spotřebou čaje a rizikem plicní rakoviny [179]. Ve studii případů a kontrol mezi ženami v Šanghaji v Číně (649 případů a 675 kontrol) byla spotřeba zeleného čaje spojena s nižším rizikem plicní rakoviny mezi nekuřáčkami

(OR = 0,65, 95% CI 0,45–0,93), a riziko dále klesalo s jeho zvýšenou spotřebou, naopak velmi malá asociace byla zjištěna u žen, které kouřily (OR = 0,94, 95% CI 0,40–2,22) [180].

Podíváme-li se na přehled studií v souhrnné práci Friedenreicha a Orensteina [181], které se zabývaly fyzickou aktivitou a plicní rakovinou, pak osm z těchto studií prokazuje její protektivní účinek. Ve zprávě IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies [182] bylo obsaženo pět kohortových studií a dvě studie případů a kontrol. Ve všech kohortových studiích byl prokázán protektivní efekt fyzické aktivity na riziko plicní rakoviny. Největší studie byly Harvard Health Alumni Study [183] a kohortová studie z Norska [184]. Norští vědci posuzovali rekreační a pracovní aktivitu a našli 30% snížení rizika, pokud byly tyto aktivity kombinovány do jedné celkové aktivity, a to pouze u mužů (toto snížení rizika nebylo prokázáno u žen). V naší studii byla nalezen inverzní vztah mezi rizikem plicní rakoviny a časem (hodiny/týden) věnovaným fyzické aktivitě mezi kouřícími ženami (OR = 0,59, 95% CI 0,42–0,83), zatímco snížení rizika nebylo prokázáno mezi nekuřačkami. Hodnota P pro test interakcí byla 0,077 (tab. 5). Hodnotíme-li v naší studii všechny vyšetřované dohromady (569 případů, 2120 kontrol), pak i zde nacházíme statisticky významné snížení rizika plicní rakoviny u fyzické aktivity (OR = 0,67, 95% CI 0,52–0,86) (tab. 4).

2.2.6 Závěr

Naše nálezy podporují názor, že strava a fyzická aktivita jsou důležitými faktory přispívajícími k ovlivnění rizika plicní rakoviny u žen v České republice. Jejich důležitost se mění ve vztahu ke kuřáckému návyku. V této studii byl nalezen protektivní účinek u černého čaje u žen-nekuřaček. Mezi ženami-kuřačkami se ukázalo, že existuje protekce v případě mléka a mléčných výrobků, zeleniny, jablek a fyzické aktivity, zatímco u vína nebyla nalezena statisticky významná protekce. Je zapotřebí dalších studií, které odpoví na otázku dalších vzájemných interakcí (modifikujících faktorů) na různé úrovni kuřáckého návyku.

2.3 Stanovení rizikových faktorů adenokarcinomu plic u žen

2.3.1 Typ studie a charakteristika souboru

Studie případů a kontrol u žen s plicní rakovinou byla provedena ve Fakultní nemocnici Na Bulovce, Klinice pneumologie a hrudní chirurgie. Jako případ byly do studie zařazeny ženy s plicní rakovinou, u kterých byl mikroskopicky prokázán adenokarcinom plic. Analyzovány byly ženy přijaté mezi dubnem 1998 a červencem 2002. Věk žen byl mezi 25 a 89 lety a bydliště všech bylo podobné, šlo o spádovou oblast Fakultní nemocnice, hlavně severovýchod Prahy a přilehlé oblasti Středočeského kraje. Byly vyplněny osobní dotazníky celkem u 145 žen s plicním adenokarcinomem (92 % vhodných), dotazníky byly strukturované a standardizované. Všechny osoby odebírající data dotazníků byly proškoleny, tak aby se minimalizovala interpersonální variabilita. Spolu s tím byla odebrána data i u ostatních hlavních typů plicní rakoviny u 102 pacientek s dlaždicobuněčným karcinomem (89 % bylo akceptováno), u 93 žen s malobuněčným karcinomem (86 % akceptabilních) a 26 žen s velkobuněčným karcinomem (86 %). Všechny kontroly byly ženy a šlo o manželky, příbuzné či přítelkyně jiných pacientů hospitalizovaných

na naší klinice. Všechny ženy byly seznámeny s dotazníkem a podepsaly informovaný souhlas. Dotazníky byly vyplněny celkem u 1624 kontrol (78 % akceptabilních).

2.3.2 Dotazník

Dotazník zahrnuje základní demografické charakteristiky, bydliště, zaměstnání, kompletní kuřáckou anamnézu.

Vyšetřované byly definovány jako *současné kuřáčky*, jestliže v době šetření kouřily denně nebo příležitostně. Pravidelná (denní) kuřáčka je ta, která kouří minimálně jednu cigaretu denně nejméně po dobu 3 měsíců, tedy cca 100 a více cigaret. Příležitostná kuřáčka v době šetření kouří, ale méně než jednu cigaretu denně. *Nekuřáčka* nikdy nekouřila nebo nevykouřila 100 a více cigaret během života. *Bývalá kuřáčka* kouřila (během života vykouřila 100 a více cigaret), ale v době šetření nekouří minimálně už 6 měsíců. Dotazník dále obsahoval sekci o pasivním kouření v dospělosti a dětství, fyzické zátěži (v hodinách týdně), předchozích plicních nemocech a rakovinách (diagnostikovaných lékařem), rodinnou anamnézu karcinomů mezi příbuzenstvem prvního stupně (rodiče, sourozenci) a gynekologickou anamnézu (menstruace, těhotenskou anamnézu). Z hlediska stravy byly zjišťovány tyto potraviny (celkem 9 položek): červené maso, drůbež, ryby, mléko a mléčné výrobky, tučná strava, zelenina, jablka, citrusové plody, jiné ovoce; čtyři nealkoholické nápoje (černý čaj, zelený čaj, bylinný čaj a káva) a tři alkoholické nápoje (pivo, víno, destiláty). Vyšetřované byly pečlivě dotazovány na období konzumace v posledních 10 letech. Z hlediska četnosti *frekvence* šlo o čtyři kategorie: nikdy; měsíčně; týdně; denně nebo několikrát do týdne. Po ukončení rozhovoru byly vyšetřované změřeny a zváženy, tak aby mohl být počítán i BMI (body-mass index).

2.3.3 Statistické hodnocení

K základní charakteristice studijní populace bylo použito deskriptivní statistiky. Statistické analýzy byly provedeny s užitím nepodmíněné logistické regrese, která poskytuje výsledky ve formě standardizovaných odds ratio (OR). Vzhledem k tomu, že kontroly nebyly vyváženy s případy, byla provedena věková standardizace (desetileté kategorie), standardizace na bydliště, vzdělání a balíčkoroky. Všechny proměnné byly po standardizaci statisticky vyhodnoceny logistickou regresí jako multiplikativní a kategoriální faktory. Testy pro lineární trendy v tabulkách byly provedeny při ekvidistantních úrovních kategorií, dokonce i pro číselné proměnné.

2.3.4 Výsledky

Průměrný věk žen s adenokarcinomem byl 62 let, u dlaždicobuněčného 63,3, malobuněčného 63,3 a velkobuněčného karcinomu 63,5 let. Průměrný věk kontrol byl 57,0 let (tab. 6). Nejpočetnější věkovou skupinou žen mezi adenokarcinomy bylo rozpětí 55–64 let, mezi ženami s dlaždicobuněčným, malo- a velkobuněčným karcinomem dohromady to bylo 56–74 let a mezi kontrolami 45–54 let.

Kuřácké návyky plicní rakoviny byly různé v závislosti na buněčném typu (tab. 6). Mezi nemocnými s adenokarcinomem byla jedna třetina (34,5 %) nekuřáček a 29,7 % bylo současných kuřáček. Naopak u ostatních karcinomů bylo více současných kuřáček, 39,2 % u žen s dlaždicobuněčným karcinomem, 51,6 % s malobuněčným karcinomem a 38,5 % s velkobuněčným karcinomem. Mezi kontrolami kouřilo v době šetření 23,7 % žen, zatímco 54,7 % nikdy nekouřilo.

Tabulka 6 Rozdělení případů a kontrol podle věkových skupin, kuřáckého návyku a typů plicní rakoviny

Parametry	Adeno-karcinom	Dlaždicobuněčný karcinom	Malobuněčný karcinom	Velkobuněčný karcinom	Všechny případy	Kontroly
Populace	145,0	102,0	93,0	26,0	366,0	1 624,0
Průměrný věk	62,0	63,4	63,3	63,5	62,8	57,0
SD	10,8	9,9	9,5	8,8	10,1	13,0
<i>Věk (roky)</i>	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
25–34	1,4	–	–	–	0,6	5,0
35–44	4,1	3,9	4,3	–	3,8	11,1
45–54	18,6	18,6	16,1	19,2	18,0	28,9
55–64	33,8	28,5	30,1	23,1	30,6	25,3
65–74	29,0	38,2	35,5	50,0	34,7	18,9
75–84	13,1	10,8	14,0	7,7	12,3	9,8
85–/89	–	–	–	–	–	1,0
<i>Kuřácký návyk</i>	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Nekuřačka	34,5	19,6	8,6	23,1	23,0	54,7
Bývalá kuřačka: > 10 roků	12,4	10,8	12,9	7,7	11,7	12,1
Bývalá kuřačka: < 10 roků	23,4	30,4	26,9	30,8	26,8	9,5
Současná kuřačka	29,7	39,2	51,6	38,5	38,5	23,7

Czech Women's Lung Cancer Study

Tabulka 7 Kuřácký návyk, bydliště, vzdělání a riziko vzniku plicní rakoviny podle buněčných typů

Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico + malo + velkobuněčný karcinom			
	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b
<i>Kuřácký návyk</i>								
Nekuřačka	50	889	1,00		34	889	1,00	
Bývalá kuřačka: ≥ 10 roků	18	196	1,86	1,04–3,31	25	196	3,36	1,92–5,86
Bývalá kuřačka < 10 roků	34	154	5,51	3,34–9,12	64	154	14,94	9,17–24,36
Současná kuřačka	43	385	3,43	2,13–5,52	98	385	11,74	7,48–18,58
<i>Balíčky</i>								
0	50	889	1,00		103	889	1,00	
1–15	34	424	2,07	1,28–3,34	87	424	2,69	1,92–3,76
16–30	33	205	4,27	2,57–7,09	110	205	7,02	4,97–9,92
> 30	28	106	6,11	3,54–10,53	121	106	12,43	8,63–17,90
<i>Bydliště</i>								
Vesnické (< 100 000)	71	510	1,00		87	510	1,00	
Městské (> 100 000)	74	1114	0,44	0,31–0,62	134	1114	0,65	0,48–0,88
<i>Vzdělání</i>								
Základní	40	312	1,00		67	312	1,00	
Střední bez maturity (ordinary)	59	512	0,99	0,64–1,52	80	512	0,78	0,54–1,11
Střední s maturitou	35	626	0,53	0,33–0,87	64	626	0,59	0,40–0,87
Vysokoškolské	11	174	0,65	0,32–1,31	10	174	0,37	0,18–0,74
Trend				P = 0,011				P = 0,001

Czech Women's Lung Cancer Study; ^aOR – odds ratio, věková standardizace; ^bCI – interval spolehlivosti

Kouření cigaret bylo asociováno statisticky významně jak s adenokarcinomem, tak s ostatními typy hodnocenými dohromady (tab. 7). Nicméně riziko pro adenokarcinom (OR) bylo nižší. Je třeba zdůraznit, že rizika pro krátkodobé bývalé kuřáčky (do 10 let) a současné kuřáčky byla větší než u těch žen, které přestaly kouřit před více jak 10 lety. Po standardizaci na věk se zdá, že je větší riziko pro vesnické ženy než u žen žijících ve městech, byla nalezena inverzní asociace s úrovní vzdělání (tab. 7).

Mezi dospělými ženami, které nikdy nekouřily, byla expozice pasivnímu kouření v dětství (před 16. rokem života) spojena s vyšším rizikem pro dlaždico-, malo- a velkobuněčný karcinom (dohromady hodnoceno) s OR = 2,10, 95% CI 1,02–4,33, ale ne s adenokarcinomem (OR = 1,35,

Tabulka 8 Expozice ETS (pasivní kouření) mezi nekuřáčkami a riziko vzniku rakoviny plic buněčných typů

Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico + malo + velkobuněčný karcinom			
	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b
Pasivní kouření v dospělosti ^c								
Ne	47	734	1,00		30	734	1,00	
Ano	3	155	0,36	0,11–1,22	4	155	0,66	0,22–1,96
Pasivní kouření v dětství ^d								
Ne	24	495	1,00		14	495	1,00	
Ano	26	394	1,35	0,75–2,45	20	394	2,10	1,02–4,33

^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště a vzdělání; ^bCI – interval spolehlivosti; ^cExpozice pasivnímu kouření >3 h/den, dospělost; ^dExpozice pasivnímu kouření v dětství (před 16. rokem života)

Tabulka 9 Anamnéza předchozích plicních onemocnění nebo rakoviny, rodinná anamnéza rakoviny a riziko vzniku plicní rakoviny podle buněčných typů

Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico + malo + velkobuněčný karcinom			
	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b
Chronický kašel	40	219	2,22	1,47–3,35	81	219	3,34	2,33–4,80
Chronická expektorace	26	114	2,44	1,49–3,99	44	114	2,47	1,58–3,87
Chronická expektorace < 2 roků	17	39	5,55	2,89–10,68	23	39	4,90	2,58–9,31
Chronická expektorace ≥ 2 roky	9	75	1,14	0,54–2,42	21	75	1,48	0,82–2,69
Dušnost ^d	48	309	1,34	0,90–2,00	91	309	1,85	1,32–2,60
Akutní dušnost ^e	9	128	0,84	0,41–1,73	23	128	1,48	0,86–2,54
Tuberkulóza	7	54	1,41	0,60–3,31	13	54	2,05	0,99–4,24
Pneumonie	45	477	1,03	0,70–1,51	77	477	1,04	0,74–1,45
Osobní anamnéza předchozí rakoviny	16	82	2,15	1,17–3,94	23	82	1,98	1,13–3,47
Radioterapie pro nádorové onemocnění v osobní anamnéze	12	65	2,08	1,06–4,08	23	65	2,58	1,45–4,59
Plicní rakovina v rodině ^f	22	142	1,62	0,97–2,70	31	142	1,29	0,80–2,07
Rodinná anamnéza jiných rakovin ^g	58	551	1,21	0,84–1,75	72	551	0,77	0,55–1,08

Czech Women's Lung Cancer Study; ^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště, vzdělání a balíčekoroky; ^bCI – interval spolehlivosti; ^c≥3 měsíce/rok; ^dPonáhlová dušnost ve srovnání s ostatními lidmi za stejných podmínek; ^eAtaky dušnosti s pískoty na hrudi; ^fRakoviny v příbuzenstvu prvního stupně (rodiče a sourozenci); ^gKromě plicní rakoviny

95% CI 0,75–1,22). OR pro pasivní kouření v dospělém věku nebylo statisticky rozdílné od hodnoty 1, ovšem odhady relativního rizika byly založeny na malých číslech (tab. 8).

Chronický kašel a chronická expektorace sputa jsou asociovány s vyššími OR, jak u adenokarcinomů, tak u ostatních buněčných typů (tab. 9), zdá se, že tyto příznaky jsou spíše časnou manifestací nemoci a ne vlastními rizikovými faktory, zvláště tehdy, když se objevily do dvou let před diagnózou plicní rakoviny. Podobně ponámahová dušnost je spojena s vyšším rizikem pro dlaždico-, malo- a velkobuněčné karcinomy dohromady (OR = 1,85, 95% CI 1,32–2,60), ale ne s adenokarcinomem (OR = 1,34, 95% CI 0,90–2,00), a může být rovněž příznakem časné manifestace karcinomu a ne jeho příčinou.

Určité zvýšení rizika pro dlaždico-, malo- a velkobuněčné karcinomy dohromady bylo zaznamenáno u žen s osobní anamnézou tuberkulózy (OR = 2,05, 95% CI 0,99–4,24) a adenokarcinomů u žen s rodinnou anamnézou plicní rakoviny (OR = 1,62, 95% CI 0,97–2,70), ačkoliv nebyly tyto nálezy statisticky významné. Zvýšené riziko pro adenokarcinom (OR = 2,15) a ostatní typy dohromady (OR = 1,98) bylo prokázáno u žen s osobní anamnézou jiné rakoviny. Osobní údaj o předchozí rakovině léčené radioterapií zvýšil následné riziko jak adenokarcinomu (OR = 2,08), tak i ostatních dohromady hodnocených plicních karcinomů (OR = 2,58).

Častý (denně nebo několikrát za týden) příjem červeného masa zvyšuje riziko dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu (dohromady) (OR = 1,81, 95% CI 1,04–3,18), ale ne adenokarcinomu (OR = 1,21) (tab. 10). Riziko dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu snižuje častý (denní nebo několikrát za týden) příjem zeleniny (OR = 0,69, 95% CI 0,44–1,08) nebo mléka a mléčných výrobků (OR = 0,63, 95% CI 0,37–1,07), ale tyto výsledky v této práci nebyly statisticky významné. Pití vína ve vyšší frekvenci (více jak jedenkrát za měsíc) snižuje riziko adenokarcinomu (OR = 0,46, 95% CI 0,23–0,92), nicméně toto nebylo prokázáno pro ostatní buněčné typy (OR = 0,77, 95% CI 0,47–1,28).

Riziko dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu dohromady snižuje velikost menstruace (kvantita) (OR = 0,63, 95% CI 0,40–0,99) a bolesti a menstruační tenze ve vztahu k menses (OR = 0,61, 95% CI 0,42–0,89) (tab. 11).

2.3.5 Diskuse

Celkové riziko plicní rakoviny můžeme všeobecně chápat jako spojený následek vzájemných expozic, vzájemného působení rizikových (nebo protektivních) faktorů a individuální citlivosti k těmto faktorům [192]. Tabák je nejsilnější epidemiologický rizikový faktor plicní rakoviny. Změny v designu cigaret a změny kuřáckého návyku jsou pravděpodobnou příčinou změny měnicí se skladby plicní rakoviny podle buněčného zastoupení [187,193]. Nedávno byl tento měnicí se obraz souhrnně popsán v práci Hansena [194] a dvou přehledných článcích autorů Janssen-Heijnen a Coebergha [187] a Alberga a Sameta [192]. Autoři poukazují na to, že kouření cigaret je více spojeno s dlaždicobuněčným a malobuněčným karcinomem a méně s adenokarcinomem. Tyto nálezy byly zaznamenány jak u mužů, tak i u žen, a to při různých kuřáckých expozicích [192,195]. Rovněž tak v naší práci jsme objevili nižší riziko adenokarcinomu (OR = 3,43) pro aktivní současné kuřačky než pro pacientky s dlaždico- a malobuněčným karcinomem, hodnocenými dohromady (OR = 11,74). Hlavní podíl mezi ženami

Tabulka 10 Dieta, spotřeba alkoholu a riziko rakoviny plic dle buněčných typů – pokračování

Parametry	Adenokarcinom				Dlažďico + malo + velkobuněčný ca			
	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b
Červené maso								
Nikdy/měsíčně ^d	18	214	1,00		21	214	1,00	
Týdně ^e	61	726	0,89	0,50-1,58	101	726	1,54	0,89-2,67
Denně ^f	66	684	1,21	0,68-2,15	99	684	1,81	1,04-3,18
Trendy				P = 0,240				P = 0,042
Drůbež								
Nikdy/měsíčně ^d	8	53	1,00		6	53	1,00	
Týdně ^e	59	678	0,73	0,32-1,68	102	678	2,14	0,80-5,71
Denně ^f	78	893	0,80	0,35-1,83	113	893	1,74	0,65-4,64
Trendy				P = 0,959				P = 0,709
Ryby								
Nikdy/měsíčně ^d	41	515	1,00		68	515	1,00	
Týdně ^e	74	833	1,28	0,84-1,94	111	833	1,21	0,84-1,74
Denně ^f	30	276	1,59	0,94-2,67	42	276	1,26	0,79-2,02
Trendy				P = 0,077				P = 0,287
Mléko, mléčné výrobky								
Nikdy/měsíčně ^d /týdně ^e	11	118	1,00		23	118	1,00	
Denně ^f	134	1506	0,94	0,48-1,84	198	1506	0,63	0,37-1,07
Trendy				P = 0,867				P = 0,096
Tučná jídla/Fat-rich foods								
Nikdy/měsíčně ^d /týdně ^e	80	783	1,00		111	783	1,00	
Denně ^f	65	841	0,76	0,52-1,09	110	841	0,84	0,61-1,16
Trendy				P = 0,134				P = 0,299
Zelenina								
Nikdy/měsíčně ^d /týdně ^e 20		177	1,00		40	177	1,00	
Denně ^f	125	1447	0,93	0,54-1,59	181	1447	0,69	0,44-1,08
Trendy				P = 0,787				P = 0,109
Jablka								
Nikdy/měsíčně ^d	16	153	1,00		35	153	1,00	
Týdně ^e	21	181	1,29	0,63-2,65	39	181	1,14	0,63-2,05
Denně ^f	108	1290	1,05	0,59-1,87	147	1290	0,79	0,50-1,26
Trendy				P = 0,909				P = 0,172
Citrusové ovoce								
Nikdy/měsíčně ^d	16	164	1,00		24	164	1,00	
Týdně ^e	23	394	0,62	0,31-1,25	59	394	1,30	0,73-2,31
Denně ^f	106	1066	1,14	0,63-2,03	138	1066	1,07	0,63-1,82
Trendy				P = 0,130				P = 0,811
Jiné ovoce								
Nikdy/měsíčně ^d	10	103	1,00		22	103	1,00	
Týdně ^e	37	462	0,88	0,41-1,87	65	462	0,83	0,45-1,50
Denně ^f	98	1059	1,13	0,56-2,30	134	1059	0,71	0,41-1,25
Trendy				P = 0,332				P = 0,196

Tabulka 10 Dieta, spotřeba alkoholu a riziko rakoviny plic dle buněčných typů – pokračování								
Parametry	Adenokarcinom				Dlažďico + malo + velkobuněčný ca			
	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b
Vitaminové preparáty								
Nikdy	76	779	1,00		132	779	1,00	
Měsíčně ^d	23	270	1,11	0,66-1,85	27	270	0,74	0,45-1,21
Týdně ^e	15	176	1,22	0,66-2,25	19	176	0,88	0,50-1,57
Denně ^f	31	399	0,94	0,59-1,48	43	399	0,73	0,48-1,10
Trendy				P = 0,923				P = 0,132
Černý čaj								
Nikdy	60	590	1,00		81	590	1,00	
Měsíčně ^d /týdně ^e	14	224	0,65	0,35-1,21	28	224	0,96	0,58-1,60
Denně ^f	71	810	1,00	0,68-1,45	112	810	1,23	0,87-1,74
Trendy				P = 0,972				P = 0,221
Zelený čaj								
Nikdy	100	1077	1,00		158	1077	1,00	
Měsíčně ^d /týdně ^e	19	239	0,86	0,50-1,47	26	239	0,72	0,44-1,18
Denně ^f	26	308	1,15	0,71-1,85	37	308	1,07	0,69-1,65
Trendy				P = 0,720				P = 0,925
Bylinné čaje								
Nikdy	42	362	1,00		45	362	1,00	
Měsíčně ^d /týdně ^e	12	246	0,36	0,18-0,72	37	246	1,18	0,70-2,01
Denně ^f	91	1016	0,76	0,50-1,15	139	1016	1,21	0,81-1,81
Trendy				P = 0,451				P = 0,376
Káva								
Nikdy	18	187	1,00		25	187	1,00	
Měsíčně ^d /týdně ^e	14	135	1,07	0,50-2,30	16	135	0,88	0,41-1,88
Denně ^f	113	1302	0,88	0,50-1,53	180	1302	0,73	0,44-1,21
Trendy				P = 0,555				P = 0,206
Pivo								
Nikdy	95	1008	1,00		137	1008	1,00	
Měsíčně ^d	12	204	0,57	0,30-1,08	25	204	1,01	0,61-0,67
Týdně ^e	20	238	0,95	0,56-1,60	24	238	0,82	0,49-1,37
Denně ^f	18	174	1,06	0,61-1,84	35	174	1,32	0,83-2,09
Trendy				P = 0,917				P = 0,531
Víno								
Nikdy	110	1034	1,00		162	1034	1,00	
Měsíčně ^d	25	371	0,70	0,44-1,12	33	371	0,66	0,43-1,03
Týdně ^e /denně ^f	10	219	0,46	0,23-0,92	26	219	0,77	0,47-1,28
Trendy				P = 0,009				P = 0,114
Destiláty								
Nikdy	130	1399	1,00		192	1399	1,00	
Měsíčně ^d /týdně ^e /denně ^f	15	225	0,70	0,39-1,25	29	225	0,85	0,53-1,37
Test pro rozdíl				P = 0,212				P = 0,498

Tabulka 10 Dieta, spotřeba alkoholu a riziko rakoviny plic dle buněčných typů – pokračování

Pivo, vino, alkohol								
Nikdy	80	762	1,00		113	762	1,00	
Měsíčně ^d /týdně ^e	45	643	0,70	0,47-1,05	66	643	0,78	0,54-1,12
Denně ^f	20	219	0,88	0,52-1,51	42	219	1,18	0,76-1,84
Trend				P = 0,285				P = 0,839

Czech Women's Lung Cancer Study; ^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště, vzdělání a balíčky; ^bCI – interval spolehlivosti; ^cNikdy; ^dMěsíčně, jedenkrát měsíčně nebo méně; ^eTýdně, jedenkrát za týden nebo méně, ale více než jednou měsíčně; ^fDenně nebo několikrát za týden

nekuřáčkami představoval adenokarcinom plic (34,3 %), dlaždicobuněčný karcinom byl u nekuřáček zastoupen v 19,6 %, malobuněčný v 8,6 % a velkobuněčný ve 23,1 % (viz tab. 6).

Řada prací rovněž ukázala, že pasivní kouření (ETS) je příčinou vzniku rakoviny plic [196,197]. Ve většině studií, které se zabývaly pasivním kouřením a vznikem jednotlivých histologických typů plicní rakoviny, je popsáno menší riziko pro adenokarcinom, než pro dlaždicobuněčný nebo malobuněčné karcinomy, kde je pasivní kouření větším rizikem [198–200]. V multicentrické studii případů a kontrol zahrnující celkově 650 nekuřících pacientů s plicní rakovinou (z toho 509 žen) a 1542 kontrol ze 12 center sedmi evropských zemí bylo celkové OR pro ETS v dětství překvapivě 0,78 (95%CI 0,64–0,96), zatímco OR pro pasivní kouření jako takové bylo 1,16 (95%CI 0,93–1,44) a vztah mezi pasivním kouřením v pracovním prostředí byl podobný [196].

U českých nekuřáček jsme našli asociaci mezi pasivním kouřením v dětství (před 16. rokem) a rizikem vzniku rakoviny plic (dlaždico-, malo- a velkobuněčné karcinomy hodnoceny dohromady) s OR = 2,10, 95% CI 1,02–4,33, ale ne pro adenokarcinom (OR = 1,35, 95% CI 0,75–2,45). V naší studii nebylo prokázáno riziko adenokarcinomu a ostatních typů plicní rakoviny při expozici ETS v dospělosti (více jak 3 hodiny expozice za den, hodnocena expozice doma, pracovní prostředí a ostatní expozice dohromady), ale tento odhad byl bohužel hodnocen z malých čísel.

Ve studii případů a kontrol provedené rovněž v nemocnici mezi polskými ženami (54 případů, nekuřáčky) bylo prokázáno, že pasivní kouření v dětství (před 18. rokem) statisticky významně zvyšuje riziko dlaždicobuněčného, malobuněčného a adenokarcinomu a také všech dohromady studovaných případů plicní rakoviny [201]. Boffeta a autoři [200] zdůraznili, že výsledky dostupných evropských studií týkající se pasivního kouření v dětství a rizika plicní rakoviny jsou rozporné a výsledky z 12 evropských center týkající se pasivního kouření v dětství mohou být interpretovány jako kolísání výsledků kolem relativního rizika 1 (tedy žádný efekt).

Ačkoliv se zdálo, že by chronický kašel a chronická expektorace sputa mohly být rizikovými faktory, budou pravděpodobně vysvětlitelné tím, že jde o časnou manifestaci karcinomu plic, zvláště pokud jsou tyto příznaky nové (do 2 let před diagnózou karcinomu). V nedávné studii případů a kontrol, která se zabývala chronickými plicními komorbiditami a rizikem plicní rakoviny mezi ženami v Missouri, autoři Brownson a Alavanja [202] posouvají tuto hranici nad 3 roky, tak aby zabránili dezinterpretacím výsledků (časné symptomy plicní rakoviny). Pokud byly závěry dále hodnoceny s ohledem na tyto výhrady, ukázalo se, že OR zůstává statisticky významně zvýšené jen pro plicní rozedmu, zatímco bez tohoto omezení je zvýšené riziko u chronické bronchitidy, rozedmy a i u pneumonií. Ve studii případů a kontrol u 234 nekuřáček s plicní rakovinou a 535 kontrol, provedené v Německu, osobní anamnéza předchozí rakoviny

Tabulka 11 Těhotenství a gynekologická anamnéza jako riziko pro plicní rakovinu podle buněčných typů								
Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico+malo+ velkobuněčný ca			
	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	Kontroly	OR ^a	95% CI ^b
<i>Počet porodů</i>								
Žádný	16	150	1,00		26	150	1,00	
≥ 1	129	1474	0,58	0,32-1,04	194	1474	0,59	0,35-1,00
<i>Počet potratů</i>								
Žádný	75	848	1,00		109	848	1,00	
≥ 1	70	776	1,08	0,75-1,55	111	776	0,99	0,71-1,37
<i>Věk menarche</i>								
< 15 years	100	1235	1,00		162	1235	1,00	
≥ 15 years	45	389	1,16	0,78-1,71	58	389	0,92	0,64-1,32
<i>Cykly (opakujících se) menses</i>								
< 27 dní	14	202	1,00		14	202	1,00	
27-29 dní	116	1169	1,18	0,65-2,13	182	1169	1,65	0,90-3,04
> 29 dní	15	253	0,79	0,36-1,71	24	253	1,10	0,52-2,31
Trend				P = 0,479				P = 0,086
<i>Trvání menstruace</i>								
< 5 dní	42	489	1,00		72	489	1,00	
≥ 5 dní	103	1135	1,11	0,75-1,16	148	1135	0,87	0,62-1,23
<i>Kvantita menstruace</i>								
Malá, střední	125	1326	1,00		190	1326	1,00	
Velká	20	298	0,66	0,40-1,10	30	298	0,63	0,40-0,99
<i>Začátek menopauzy</i>								
Dosud není	23	596			36	596		
< 49 roků	57	378	1,00		85	378	1,00	
≥ 49 roků	65	650	0,69	0,46-1,04	99	650	0,79	0,55-1,15
<i>Psychická tenze nebo bolest ve vztahu k menses</i>								
Žádné	114	1180	1,00		173	1180	1,00	
Přítomny	31	444	0,66	0,43-1,01	47	444	0,61	0,42-0,89

Czech Women's Lung Cancer Study; ^aOR – odds ratio, standardizace – věk, bydliště, vzdělání a balíčkové; ^bCI – interval spolehlivosti

^aBez příslušné anamnézy (gynekologické a porodní) u jednoho případu, v podskupině dlaždico + malo + velkobuněčné rakoviny

statisticky významně zvýšila riziko plicní rakoviny (OR = 2,1, 95% CI 1,25–3,45), tato hodnota se snížila na OR = 1,6, 95% CI 0,81–3,86 po standardizaci na ty předchozí rakoviny, které byly léčeny radioterapií [203]. Podobně i v naší studii zjišťujeme statisticky významně zvýšené riziko pro adenokarcinom (OR = 2,15, 95% CI 1,17–3,94) a pro společnou skupinu dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu (OR = 1,98, 95% CI 1,13–3,47) pro ženy s osobní anamnézou předchozího nádoru, po standardizaci na předchozí nádory léčené radioterapií se riziko snižuje na OR = 1,80, 95% CI 0,79–4,07 pro adenokarcinom a na OR = 1,15, 95% CI 0,52–2,51 pro ostatní dohromady hodnocené buněčné typy.

Velmi kolísavé výsledky byly publikovány na téma role konzumace červeného masa a plicní rakoviny. Některé studie poukazují na vztah mezi spotřebou červeného masa a plicní rakovinou [204], zatímco ostatní ne [205]. My nacházíme zvýšené riziko u žen pro společnou skupinu dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu při časté konzumaci červeného masa (denně nebo několikrát za týden) s OR = 1,81, 95% CI 1,04–3,18. Neprokazujeme tento vztah s adenokarcinomem. V německé studii případů a kontrol (234 nekouřících žen s plicní rakovinou

a 535 kontrol) bylo prokázáno vyšší statisticky nevýznamné riziko u denní konzumace červeného masa (OR = 1,61, 95% CI 0,90–2,89) [203]. V relativně nedávné studii případů a kontrol bylo u 200 mužů s plicním adenokarcinomem (případy) a 600 kontrol v Uruguayi prokázáno zvýšené riziko pro adenokarcinom u těch, kteří měli vysoký příjem masa (OR = 1,92, 95% CI 1,27–2,90), ale tento vztah nebyl prokázán v případě bílého masa (např. pro drůbež a ryby), kde bylo OR = 0,91, 95% CI 0,60–1,39 [206]. V japonské studii [207] případů a kontrol (240 žen s adenokarcinomem a 1198 kontrol) byl častý příjem vařených nebo syrových ryb spojen se snížením rizika OR pro adenokarcinom (OR = 0,48, 95% CI 0,24–0,94) a to samé platilo i pro muže (OR = 0,51, 95% CI 0,31–0,84). V naší studii neprokazujeme snížené riziko adenokarcinomu žen, které konzumují ryby denně nebo několikrát do týdne ve srovnání s ženami bez příjmu ryb (OR = 1,59, 95% CI 0,94–2,67). Tuto rozporuplnost ve studiích na rozdílných kontinentech lze také vysvětlit rozdílnými metodami přípravy jídla. V západních zemích a i u nás je tradicí ryby smažit a připravovat ve vysokých teplotách, zatímco v Japonsku se jedí ryby syrové nebo vařené.

V naší studii nacházíme statisticky nevýznamný protektivní účinek častého (denně nebo několikrát za týden) příjmu mléka a mléčných výrobků pro společnou skupinu dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu (OR = 0,63, 95% CI 0,37–1,07) a pro zeleninu (OR = 0,69, 95% CI 0,44–1,08), ale žádné vztahy nebyly nalezeny pro adenokarcinom. V německé studii [203] případů a kontrol (234 žen nekuřáček s plicní rakovinou a 535 kontrol) byl nalezen protektivní účinek u častého příjmu sýrů, mléka a ostatních mléčných výrobků. Informace o typu mléka nebyly v německé studii k dispozici. Ve studii případů a kontrol (569 případů plicní rakoviny, z toho 214 žen a 569 kontrol) v Buffalu měli, ti kdo pili plnotučné mléko třikrát a vícekrát za den dvojnásobně vyšší riziko plicní rakoviny oproti těm, kdo nikdy mléko nepili. Naopak příjem stejného množství nízkotučného mléka snížil riziko statisticky významně [172].

Vztah mezi příjmem ovoce a zeleniny a plicní rakovinou představuje již poměrně dostatečně rozpracovanou kapitolu nutriční epidemiologie [208]. V uruguayské studii [206] případů a kontrol (200 mužů s plicním adenokarcinomem a 600 kontrol) zelenina a ovoce dohromady snížily silně riziko adenokarcinomu (OR = 0,50, 95% CI 0,33–0,75). V naší studii (pokud jsme hodnotili ovoce a zeleninu jako jednu kategorii) většina vyšetřovaných přijímá nejméně jeden typ ovoce nebo zeleniny denně nebo několikrát do týdne. Pouze čtyři pacientky s adenokarcinomem a 15 případů ostatních typů plicní rakoviny udalo nižší příjem ovoce nebo zeleniny. Neprokázali jsme statisticky významné snížení rizika pro adenokarcinom ani pro skupinu ostatních typů při příjmu ovoce nebo zeleniny denně nebo několikrát za týden (OR = 1,90, 95% CI 0,62–5,80 a OR = 0,66, 95% CI 0,33–1,30) v porovnání s nízkou frekvencí příjmu ovoce a zeleniny.

U žen se navíc zdá, že v genezi plicní rakoviny hrají roli i endokrinní faktory, jak bylo popsáno i v souhrnných pracích Kabata [209] a Brownsona et al. [210].

Ve studii případů a kontrol provedené v nemocnici u 176 čínských žen v Singapuru, které nikdy nekouřily, a 663 kontrol, byla nalezena inverzní asociace mezi třemi a více porody (OR = 0,65, 95% CI 0,44–0,96) a délkou menstruačního cyklu nad 30 dní (OR = 0,46, 95% CI 0,25–0,84) [211]. V naší studii nacházíme statisticky významný ochranný účinek pro snížení rizika u skupiny dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu v případě kvantitativně větší menstruace (OR = 0,63, 95% CI 0,40–0,99) a přítomností bolestí a většího duševního napětí ve vztahu k menses

(OR = 0,61, 95% CI 0,42–0,89) u českých žen. Gao et al. [212] našel vztah mezi krátkým menstruačním cyklem a pozdním začátkem menopauzy a rizikem vzniku adenokarcinomu plic u čínských žen v Šanghaji. V přehledném článku dr. Siegfriedové [213] o možných rizicích plicní rakoviny se uvádí, že estrogény jsou uznanými rizikovými faktory pro plicní rakovinu u žen. Taioli a Wynder [214] poskytují důkazy, že exogenní a endogenní estrogény mohou být zapojeny do vzniku plicní rakoviny, zvláště adenokarcinomu u žen, a to na bázi nádorových promotorů přes receptorové mechanismy. V práci Kabata [209] je se ale zdůrazňuje, že role hormonů při vývoji adenokarcinomu plic je omezená a zatím nepřímo dokazatelná. Jsou nutné další studie, které odhalí do hloubky, jaká je role reprodukčních a endokrinních faktorů ve vývoji plicní rakoviny.

2.3.6 Závěr

V naší studii prokazujeme, že kouření cigaret je hlavním rizikem pro všechny buněčné typy plicní rakoviny u českých žen, ale tento účinek je nejslabší pro adenokarcinom, na rozdíl od dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu. Pasivní kouření v dětství nezvyšuje riziko adenokarcinomu, ale naše výsledky naznačují zvýšené riziko pro ostatní typy. Zvýšené riziko spojené s příjmem červeného masa a statisticky nevýznamné protektivní účinky zeleniny a ovoce a mléka a mléčných výrobků byly prokázány u skupiny dlaždico-, malo- a velkobuněčných karcinomů, ale nebyly prokázány pro adenokarcinom. Ochranný účinek pro adenokarcinom prokazujeme u pití vína ve vyšší frekvenci, tedy vyšší než jedenkrát za měsíc.

3 LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer.* 2001;94(2):153–6.
3. Kubík A, Reissigová J. Vývoj úmrtnosti na plicní rakovinu v krajích České republiky. *Stud. Pneumol. Phtiseol.* 1994;54:405–10.
4. Kubík A, Zatloukal P. Vzestup úmrtnosti na plicní rakovinu u žen a možnosti prevence. *Stud. Pneumol. Phtiseol.* 1999;59:176–80.
5. Kubík A, Zatloukal P, Kříž J. Vývoj úmrtnosti na plicní rakovinu v České republice v letech 1950–1995 a predikce do roku 2009. *Cas Lek Cesk.* 1999;138:310–5.
6. Zatloukal P, Kubík A, Petruzelka L. Current and future trends in lung cancer mortality in the Czech Republic. *Lung Cancer.* 1998;21:S2–3.
7. Travis WD, Lubin J, Ries I, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer.* 1996;77:2464–70.
8. Ernster VL. Female lung cancer. *Annu Rev Public Health.* 1996;17:97–114.
9. Brownson RC, Alavanja MCR, Caporaso N, Simoes EJ, Chang JC. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epid Rev.* 1998;20:218–36.
10. Saracci R, Boffetta P. Interactions of tobacco smoking with other causes of lung cancer. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of Lung Cancer.* New York: Dekker; 1994. p. 465–93.
11. Kabat GC. Aspects of epidemiology of lung cancer in smokers and non-smokers in the United States. *Lung Cancer.* 1996;15:1–20.
12. White C. Research on smoking and lung cancer: a landmark in the history of chronic disease epidemiology. *Yale J Biol Med.* 1990;63:29–46.
13. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *BMJ.* 1954;1:1451–5.
14. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking: a second report on the mortality of British doctors. *BMJ.* 1956;2:1071–81.
15. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:675–90.
16. Rosen G. *A history of public health: expanded edition.* Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1993.
17. Proctor R. *The Nazi war on cancer.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 1999.
18. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *BMJ.* 1950;2:739–48.
19. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950;143:329–36.
20. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking; a preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1950;143:336–8.
21. *Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General.* Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health Education and Welfare; 1964. publication No. 1103.
22. *Smoking and health: summary of a report of the Royal College of Physicians of London on smoking in relation to cancer of the lung and other diseases.* London, UK: Pitman Medical Publishing; 1962. p. S2–S70.
23. *The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General.* Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services; 1986. publication 87–8398.
24. *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders.* Washington, DC: US Government Printing Office, US Environmental Protection Agency; 1992. publication EPA/600/600F.
25. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:745–57.
26. *Health effects of exposure to radon (BEIR VI).* Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences; 1999.
27. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clin Chest Med.* 1992;13:341–54.
28. *Cancer facts and figures.* Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006.
29. Ries L, Eisner M, Kosary C, editors. *Cancer statistics review, 1975–2002.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2005.
30. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, et al. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer.* 2003;105:101–7.
31. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:691–9.
32. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:333–42.
33. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol.* 2001;30:809–17.
34. Li K, Yu S. Economic status, smoking, occupational exposure to rubber, and lung cancer: a case-cohort study. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2002;20:21–8.
35. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, et al. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control.* 2003;14:761–6.
36. *World cancer report.* Lyon, France: IARC Press, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2003.
37. *International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2002.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.
38. Gordon T, Crittenden M, Haenszel W. End results and mortality trends in cancer: II. Cancer mortality trends in the United States, 1930–1955. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961;6:133–350.
39. Saracci R, Boffetta P. Interactions of tobacco smoking and other causes of lung cancer. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer.* New York, NY: Marcel Dekker; 1994. p. 465–93.
40. Samet JM, Cohen AJ. Air pollution and lung cancer. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, editors. *Air pollution and health.* San Diego, CA: Academic Press; 1999. p. 841–64.
41. Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environ Health Perspect.* 1995;103(suppl 8):165–70.
42. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press; 1994.
43. Samet JM. Lung cancer. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, editors. *Cancer prevention and control.* New York, NY: Marcel Dekker; 1995. p. 561–84.

44. Zaridze D, Peto R. Tobacco: a major international health hazard. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1986.
45. Smoking and tobacco control monograph 9. Cigars: health effects and trends. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1998. Publication 98-4302.
46. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:697-701.
47. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166:1359-67.
48. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health.* 1978;32:303-13.
49. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. In: Zaridze D, Peto R, editors. Tobacco: a major international health hazard; proceedings of an international meeting, June 4-6, 1985, Moscow. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1986; IARC Science Publication 74:23-33.
50. Smoking and health: a national status report. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1987.
51. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90-8416.
52. Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer.* New York, NY: Marcel Dekker; 1994. p. 71-108.
53. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. In: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, editors. *Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control.* Bethesda, MD: US Government Printing Office; 1997. p. 501-30.
54. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue; a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol.* 2001;14:767-90.
55. The health consequences of smoking: the changing cigarette; a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1981.
56. The health effects of active smoking: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 2004.
57. Cummings KM, Giovino G, Mendicino AJ. Cigarette advertising and black-white differences in brand preference. *Public Health Rep.* 1987;102:698-701.
58. Gardiner PS. The African Americanization of menthol cigarette use in the United States. *Nicotine Tob Res.* 2004;6(suppl): S55-S65.
59. Giovino GA, Sidney S, Gfroerer JC, et al. Epidemiology of menthol cigarette use. *Nicotine Tob Res.* 2004;6(suppl): S67-S81.
60. MacDougall JM, Fandrick K, Zhang X, et al. Inhibition of human liver microsomal (S)-nicotine oxidation by (-)- menthol and analogues. *Chem Res Toxicol.* 2003;16:988-93.
61. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed).* 1981;282:183-5.
62. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, et al. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer.* 1981;27:1-4.
63. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28(suppl):30-40.
64. Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZ J Public Health.* 2001;25:203-11.
65. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer.* 1995;75:191-202.
66. Jeremy George P, Banerjee A, Read CA, et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax.* 2007;62:43-50.
67. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31:139-48.
68. Churg A. Lung cancer cell type and occupational exposure. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer.* New York, NY: Marcel Dekker. 1994;413-36.
69. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health.* 1997;50:307-64.
70. Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, et al. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:576-81.
71. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature.* 1981;290:201-8.
72. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Sadler MJ, Caballero B, Strain JJ, editors. *Encyclopedia of human nutrition.* London, UK: Academic Press. 2005;272-84.
73. Skuladottir H, Tjoenneland A, Overvad K, et al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer? *Lung Cancer.* 2004;45:1-10.
74. Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, et al. Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control.* 2003;14:85-96.
75. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:536-47.
76. Neuhauser ML, Patterson RE, Thornquist MD, et al. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:350-8.
77. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1812-23.
78. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2004;108:269-76.
79. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2003;107:1001-11.
80. Bond GG, Thompson FE, Cook RR. Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. *Nutr Cancer.* 1987;9:109-21.
81. Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control.* 2000;11:49-58.
82. Hu J, Mao Y, Dryer D, et al. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev.* 2002;26:129-38.

83. Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:771–8.
84. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, et al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer.* 2002;35:43–51.
85. Knekt P, Jarvinen R, Teppo L, et al. Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:182–4.
86. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:40–8.
87. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol.* 2004;160:68–76.
88. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxyl radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:907–16.
89. Yuan JM, Ross RK, Chu XD, et al. Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:767–73.
90. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997.
91. Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA, et al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:1017–20.
92. Zhao B, Seow A, Lee EJ, et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1063–7.
93. London SJ, Yuan JM, Chung FL, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet.* 2000;356:724–9.
94. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, et al. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2002;155:496–506.
95. Knekt P, Heliövaara M, Rissanen A, et al. Leanness and lung-cancer risk. *Int J Cancer.* 1991;49:208–13.
96. Olson JE, Yang P, Schmitz K, et al. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol.* 2002;156:606–15.
97. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology.* 2002;180:121–37.
98. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers: the Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:1029–35.
99. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1145–9.
100. 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.
101. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol.* 1999;28:620–5.
102. Mao Y, Pan S, Wen SW, et al. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol.* 2003;158:564–75.
103. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung-cancer risk: a prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer.* 1997;70:57–62.
104. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66:1191–308.
105. Dave SK, Edling C, Jacobsson P, et al. Occupation, smoking, and lung cancer. *Br J Ind Med.* 1988;45:790–92.
106. Kvale G, Bjelke E, Heuch I. Occupational exposure and lung cancer risk. *Int J Cancer.* 1986;37:185–93.
107. Damber LA, Larsson LG. Occupation and male lung cancer: a case-control study in northern Sweden. *Br J Ind Med.* 1987;44:446–53.
108. Lerchen ML, Wiggins CL, Samet JM. Lung cancer and occupation in New Mexico. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:639–45.
109. Schoenberg JB, Stenham A, Mason TJ, et al. Occupation and lung cancer risk among New Jersey white males. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:13–21.
110. Vineis P, Thomas T, Hayes RB, et al. Proportion of lung cancers in males, due to occupation, in different areas of the USA. *Int J Cancer.* 1988;42:851–6.
111. Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the workplace. Boston, MA: CRC Press; 1991.
112. Doll R, Fisher RE, Gammon EJ, et al. Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med.* 1965;22:1–12.
113. Lloyd JW. Long-term mortality study of steelworkers: Respiratory cancer in coke plant workers. *J Occup Med.* 1971;13:53–68.
114. Lawther PJ, Commins BT, Waller RE. A study of the concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in gas works retort houses. *Br J Ind Med.* 1965;22:13–20.
115. Cohen AJ, Higgins MWP. Health effects of diesel exhaust: epidemiology. In: Diesel exhaust: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects; a special report of the Institute's Working Group. Cambridge, MA: Health Effects Institute 1995;251–92.
116. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med.* 2002;2:779–801.
117. Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? *Am J Ind Med.* 1982;3:423–40.
118. Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and carcinoma of the lung. *Am J Ind Med.* 1985;7:285–94.
119. McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. *Br J Ind Med.* 1989;46:289–91.
120. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995;6:617–24.
121. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: volume 68; Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1997.
122. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med* 2000;42:704–20.
123. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med.* 1955;12:81–6.
124. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA.* 1964;188:22–6.
125. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann NY Acad Sci.* 1979;330:91–116.
126. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1666–80.
127. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1–2.
128. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci.* 1979;330:473–90.

129. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1409–13.
130. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. *JAMA.* 1990;264:622–3.
131. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors: report 13; solid cancer and noncancer disease mortality; 1950–1997. *Radiat Res.* 2003;160:381–407.
132. Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2003;159:511–20.
133. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, 1988.
134. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:817–27.
135. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology.* 2005;16:137–45.
136. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005;330:223.
137. Epidemiology and air pollution. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Commission on Life Sciences, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Committee on the Epidemiology of Air Pollutants, 1985;1–224.
138. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med.* 1993;329:1753–9.
139. Speizer FE. Assessment of the epidemiological data relating lung cancer to air pollution. *Environ Health Perspect.* 1983;47:33–42.
140. Brown LM, Pottern LM, Blot WJ. Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res.* 1984;34:250–61.
141. Pershagen G. Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Am J Epidemiol.* 1985;122:684–94.
142. Xu ZY, Blot WJ, Xiao HP, et al. Smoking, air pollution, and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1800–6.
143. Greaves WW, Rom WN, Lyon JL, et al. Relationship between lung cancer and distance of residence from nonferrous smelter stack effluent. *Am J Ind Med.* 1981;2:15–23.
144. Rom WN, Varley G, Lyon JL, et al. Lung cancer mortality among residents living near the El Paso smelter. *Br J Ind Med.* 1982;39:269–72.
145. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A.* 2005;68:1301–7.
146. Spengler JD. Sources and concentrations of indoor air pollution. In: Samet JM, Spengler JD, editors. *Indoor air pollution: a health perspective.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1991. p. 33–67.
147. Harrie D. Building dynamics and indoor air quality. In: Samet JM, Spengler JD, editors. *Indoor air pollution: a health perspective.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1991. p. 68–81.
148. Asbestos in public and commercial buildings: a literature review and a synthesis of current knowledge. Cambridge, MA: Health Effects Institute, Asbestos Research Committee, Literature Review Panel, 1991.
149. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;93:825–33.
150. Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect.* 1995;103:156–60.
151. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene.* 2002;21:6870–6.
152. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, et al. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:689–98.
153. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest.* 2004;125(suppl):86S–89S.
154. Liu G, Zhou W, Christiani DC. Molecular epidemiology of non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:265–72.
155. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease: 5th ed.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.
156. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer.* New York, NY: Marcel Dekker; 1994. p.397–412.
157. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease; a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1984.
158. Gabriel R, Dudley BM, Alexander WD. Lung cancer and allergy. *Br J Clin Pract.* 1972;26:202–4.
159. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet.* 1974;2:1475–7.
160. Markowe HL, Bulpitt CJ, Shipley MJ, et al. Prognosis in adult asthma: a national study. *BMJ (Clin Res Ed).* 1987;295:949–52.
161. Eriksson NE, Holmen A, Hogstedt B, et al. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy.* 1995;50:718–22.
162. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2003;14:327–34.
163. Brown DW, Young KE, Anda RF, et al. Asthma and risk of death from lung cancer: NHANES II mortality study. *J Asthma.* 2005;42:597–600.
164. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1666–80.
165. Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23:752–5.
166. Pairen JC, Brochard P, Jaurand MC, et al. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J.* 1991;4:730–44.
167. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:431–7.
168. Kupper LL, Hogan MD. Interactions in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1978;108:447–53.
169. Smith P, Day NE. The design of case-control studies: The influence of confounding and interactions effects. *Int J Epidemiol.* 1984;13:356–65.
170. Morabia A, Wynder EL. Dietary habits of smokers, people who never smoked, and exsmokers. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:933–7.
171. Ekberg-Aronsson M, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Socio-economic status and lung cancer risk including histologic subtyping – A longitudinal study. *Lung Cancer.* 2006; 51:21–9.
172. Mettlin C. Milk drinking, other beverage habits and lung cancer risk. *Int J Cancer.* 1989;43:608–12.
173. Mayne ST, Janerich DT, Greenwald P, et al. Dietary beta carotene and lung cancer risk in U.S. nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:33–8.
174. Darby S, Whitley E, Doll R, et al. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1800 controls in South-West England. *Br J Cancer.* 2001;84:728–35.

175. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, et al. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer*. 2002;100:706–13.
176. Hertog MGI, Hollman PCH, Krombhoust D. Determination of potentially anticarcinogenic flavonoids in foods and preliminary results of daily intake in the Netherlands. In: Waldron KW, Johnson IT, Fenwick GR, editors. *Food and cancer prevention: chemical and biological aspects*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 1993. p.198–202.
177. Blot WJ, Chow WH, McLaughlin JK. Tea and cancer: a review of the epidemiological evidence. *Eur J Cancer Prevention*. 1996;5:425–38.
178. Kinlen LJ, Willows AN, Goldblatt P, et al. Tea consumption and cancer. *Br J Cancer* 58:397–401.
179. Hu J, Mao Y, Dryer D, et al. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev*. 2002;26:129–38.
180. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, et al. A population-based case-control study of lung cancer and green tea consumption among women living in Shanghai, China. *Epidemiology*. 2001;12:695–700.
181. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002;132(11Suppl):3456S–64S.
182. IARC Working Group on the Evaluation of Preventive Strategies. *Weight Control and Physical Activity*. International Agency for Research on Cancer Handbooks of Cancer Prevention Volume 6. Lyon: IARC Press, 2002.
183. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol*. 1999;28:620–5.
184. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung cancer risk. A prospective study. *Int J Cancer* 1997; 70: 57-62.
185. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
186. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
187. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001;31 :123-37.
188. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31 :139-48.
189. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120:1577-83.
190. Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 1 0(Suppl 5):S3-6.
191. Osann KE, Lowery JT, Schell MJ. Small cell lung cancer in women: risk associated with smoking, prior respiratory disease, and occupation. *Lung Cancer* 2000;28:1-10.
192. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S- 49S.
193. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1 997;80:382- 8.
194. Hansen HH. Lung cancer—a changing picture. *Curr Oncol Rep* 2002;4:97- 8.
195. Wu-Williams AH, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer*. New York: Marcel Dekker, 1994:71- 108.
196. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J* 1 997;31 5:980- 8.
197. Zhong L, Goldberg MS, Parent M-E, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;27:3- 18.
198. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg S, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *J Am Med Assoc* 1994;271:1752- 9.
199. Boffetta P, Ahrens W, Nyberg F, Mukeria A, Brukske-Hohlfeld I, Forte C, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of adenocarcinoma of the lung. *Int J Cancer* 1 999;83:635- 9.
200. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1440- 50.
201. Rachtan J. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer* 2002;35:129- 36.
202. Brownson RC, Alavanja MC. Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States). *Cancer Causes Control* 2000;1 1:853- 8.
203. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer* 2002;100:706- 13.
204. Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, Brown CC, Alavanja MCR, Swanson CA. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:621- 30.
205. Axelsson G, Liljeqvist T, Andersson L, Bergman B, Rylander R. Dietary factors and lung cancer among men in west Sweden. *Int J Epidemiol* 1996;25:32- 9.
206. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, et al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2002;35:43- 51.
207. Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima A, Yatabe Y, Mitsudomi T, et al. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2001;84[9]:1199- 206.
208. Willett W. *Nutritional epidemiology*, 2nd ed.. New York: Oxford University Press, 1998.
209. Kabat GC. Aspects of the epidemiology of lung cancer in smokers and nonsmokers in the United States. *Lung Cancer* 1996;15:1- 20.
210. Brownson RC, Alavanja MCR, Caporaso N, Simoes EJ, Chang JC. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev* 1998;20:218- 36.
211. Seow A, Poh WT, Teh M, et al. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers. *Int J Cancer* 2002;97:365- 71.
212. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Ershow AG, Hsu CW, Levin LI, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987;40:604- 9.
213. Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001 ;2:506- 13.
214. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 84:869-70.
215. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2004.
216. Globocan 2002.

4 PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÁ ČINNOST AUTORA V SOUVISLOSTI S DISERTACÍ

Publikace v souvislosti s disertací

- » Pauk N, Kubík A, Zatloukal P, Křepela E. Lung cancer in women. Review. Lung Cancer. 2005;48:1–9. IF 3,554
- » Zatloukal P, Kubík A, Pauk N, Tomasek L, Petruželka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. Lung Cancer. 2003;41(3):283–93. IF 3,554
- » Kubík A, Zatloukal P, Tomášek L, Pauk N, Petruželka L, Pleško I. Lung cancer risk among nonsmoking women in relation to diet and physical activity. Neoplasma. 2004;51(2):136–43. IF 0,131
- » Kubík AK, Zatloukal P, Tomášek L, Pauk N, Havel L, Křepela E, et al. Dietary habits and lung cancer risk among non-smoking women. Eur J Cancer Prev. 2004;13:471–80. IF 1,673
- » Kubík A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Havel L, et al. Interactions between smoking and other exposures associated with lung cancer risk in women: diet and physical activity. Neoplasma. 2007;54(1):83–8. IF 0,131

Publikovaná abstrakta v souvislosti s disertací (časopisy s impact faktorem)

- » Kubík A, Zatloukal P, Tomášek L, Pauk N, Petruželka L. Lung Cancer risk among women. Lung Cancer. 2002;37(Suppl 1):S1. IF 3,554
- » Kubík A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Petruželka L. Cofactors and lung cancer risk among nonsmoking and smoking women. Lung Cancer. 2003;Suppl 2(41). IF 3,554
- » Kubík A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Havel L. Prior lung disease and risk of lung cancer in women. Eur Respir J. 2005;26(Suppl 49):598. IF 5,076
- » Kubík A., Zatloukal P., Tomášek L., Pauk N., Havel L., and Křepela E. Interaction of lung cancer risk factors in women. Lung Cancer. 2005;49(Suppl 2):S192. IF 3,554
- » Kubík A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Havel L, Dolezal J. Interactions of smoking with other lung cancer risk factors in women. Eur Respir J. 2006; Suppl. IF 5,076
- » Pauk N, Kubík A, Zatloukal P, Tomasek L, Havel L. Importance of smoking, diet and physical exercise for the risk of lung cancer. Volume 175. Abstracts Issue, April 2007. AJRCCM. IF 2,006

Publikace bez vztahu k tématu disertace

- » Pauk N. CHOPN a exacerbace. Respirace. 2004;1.
- » Pauk N. Inhalační kortikosteroidy u CHOPN. Remedia. 2004;3:255–8.
- » Pauk N. Strategie moderní léčby chronické obstrukční plicní nemoci. Farmakoterapie. 2005;1:67–75.
- » Pauk N. Moderní postavení dlouhodobě působících bronchodilatancií v léčbě stabilní CHOPN. Farmakoterapie. 2005;4:379–84.
- » Pauk N. Fixní kombinace fluticason/salmeterol. Farmakoterapie. 2006;1:47–52.
- » Pauk N. Moderní přístup k infekcím dolních dýchacích cest u dospělých. Medicina pro praxi. 2006;5:214–6.
- » Pauk N, Zatloukal P. Současná farmakoterapie asthma bronchiale u dospělých. Remedia. 2002;3:186–92.
- » Pauk N, Zatloukal P. Současná léčba chronické obstrukční plicní nemoci. Remedia. 2002;4:253–62.
- » Pauk N. Průduškové astma dospělých. Postgraduální medicína. 2003;5(7):737–45.
- » Pauk N. Současný pohled na chronickou obstrukční plicní nemoc, Lékařské listy. 2003;42:12–7.
- » Pauk N. Současná farmakoterapie stabilizované CHOPN. Farmakoterapie. 2008;1:75–82.

Publikovaná abstrakta (časopisy s impact faktorem) bez vztahu k disertaci

- » Johansen B, Pauk N. Comparison between and repeatability of gas transfer indices measured with breath holding and the slow exhalation method. Eur Respir J. 1999; 14 (Suppl.), poster ERS Annual Congress, Madrid, Spain. IF 5,076

Kapitoly v monografii

- » Widimský P, Špaček R, Gregor P, Zatloukal P, Pauk N, editors. Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii. Praha: Triton; 2004.
- » Zatloukal P, Pauk N. Kašel a hemoptýza. Bronchogenní karcinom. In: Widimský P, Špaček R, Gregor P, Zatloukal P, Pauk N, editors. Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii. Praha: Triton; 2004. p. 112–25.
- » Zatloukal P, Pauk N. Obstrukční plicní onemocnění. Respirační insuficience. In: Widimský P, Špaček R, Gregor P, Zatloukal P, Pauk N, editors. Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii. Praha: Triton; 2004. p. 126–47.
- » Zatloukal P, Pauk N. Restriktivní ní plicní onemocnění. Spirometrie. Krevní plyny. Cyanóza. In: Widimský P, Špaček R, Gregor P, Zatloukal P, Pauk N, editors. Základní klinické problémy v kardiologii a pneumologii. Praha: Triton; 2004. p. 148–61.

Přednášky

- » Pauk N, Johansen B. Reproducibility of pulmonary blood flow measured by the slow exhalation technique. Internationa Symposium, Pulmonary Circulation VII, June 27–30, 1999, Prague.
- » Pauk N, Zatloukal P, Kubik A, Tomášek L, Petruželka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet, and menstrual and pregnancy history. (Oceněno Cestovním grantem Prezidenta 10. Světové konference o plicní rakovině v roce 2003 ve Vancouveru v Kanadě).
- » Pauk N. Vliv kouření na kortikosteroidní léčbu u astmatiků. Seminář středočeských pneumologů, 10. 3. 2004, Brandýs nad Labem.
- » Pauk N. Alergická onemocnění dýchacích cest- jak na ně? Kurz s tematikou alergologie a imunologie pro praktické lékaře. 27. 3. 2004, Teplice v Čechách.
- » Pauk N. Fixní kombinace u CHOPN – co nového? Pneumologické sympozium o CHOPN. 22. 11. 2004, Ostrava.
- » Pauk N. Fixní kombinace u CHOPN – co nového? Pneumologické sympozium o CHOPN. 29. 11. 2004, Pražský Hrad – Praha.
- » Pauk N. Fixní kombinace u CHOPN – co nového? Pneumologické sympozium o CHOPN. 1. 12. 2004, Brno.
- » Pauk N. Interaktivní round-table o astmatu. Symbicort Word Asthma meeting. 5–6. 11. 2004, Atény, Řecko.
- » Pauk N. Přístup k léčbě komunitních pneumonií. Seminář pro západočeské praktické lékaře. 27. 10. 2004, Karlovy Vary.
- » Pauk N. Přístup k léčbě komunitních pneumonií. Seminář pro praktické lékaře. 1. 11. 2004, Liberec.
- » Pauk N. Makrolidy, imunomodulační a protizánětlivý efekt v léčbě respiračních infekcí. Seminář pro praktické lékaře. 6. 12. 2004, Praha.
- » Pauk N. COPD: New Evidence for more life today and tomorrow, interaktivní sympozium. 3.–4. 12. 2004, Madrid, Španělsko.
- » Pauk N. Intersticiální plicní procesy a idiopatická plicní fibróza. Seminář středočeských pneumologů. 24. 11. 2004, Budyně nad Ohří.
- » Pauk N. Chronická obstrukční plicní nemoc – přednáška konaná v rámci konference Dýchání, krev a tělesné tekutiny. 14. 3. 2005, 3. LF UK Praha.
- » Pauk N. Chronic obstructive pulmonary disease. Conference of respiration, blood and body fluids. 15. 3. 2005, 3. LF UK Praha.
- » Pauk N. CHOPN. Přednáška pro IPVZ, inovační kurs v posudkovém lékařství. 31. 3. 2005.
- » Pauk N. Pokrok ve flexibilním dávkování – výsledky klinických studií. Seminář v rámci Hledání univerzálního přístupu k léčbě variabilní nemoci. Národní dům na Smíchově. 7. 4. 2005.
- » Pauk N. Jak může Symbicort ovlivnit exacerbace v CHOPN? AstraZeneca CHOPN turné 2005. 12. 4. 2005, Český Krumlov.
- » Pauk N. Jak může Symbicort ovlivnit exacerbace v CHOPN? AstraZeneca CHOPN turné 2005. 19. 4. 2005, Praha.
- » Pauk N. Jak může Symbicort ovlivnit exacerbace v CHOPN? AstraZeneca CHOPN turné 2005. 26. 4. 2005, Brno.
- » Pauk N. Jak může Symbicort ovlivnit exacerbace v CHOPN? AstraZeneca CHOPN turné 2005. 3. 5. 2005, Pardubice.
- » Pauk N. CHOPN, přednáška v rámci Kurzu CHOPN a respirační insuficience, IPVZ. 6. 5. 2005.
- » Pauk N. Jak může Symbicort ovlivnit exacerbace v CHOPN? AstraZeneca CHOPN turné 2005. 10. 5. 2005, Ústí nad Labem.
- » Pauk N. Chronická obstrukční plicní nemoc a asthma bronchiale. IPVZ Specializační kurs v interním lékařství před atestací II. stupně. 17. 5. 2005, Praha.
- » Pauk N. Kurz – CHOPN a respirační insuficience, IPVZ. 6. 5. 2005, Praha.
- » Pauk N. Astma bronchiale – novinky. Přednáška pro ČFS Spolek farmaceutů v Praze a Pražské sdružení lékárníků. Akce v rámci kontinuálního vzdělávání ČLK. 18.5.2005, Praha.
- » Pauk N. COPD: New treatment strategy, přednáška na European Respiratory Network of Excellence Meeting. 5.–6. 6. 2005, Paris.
- » Pauk N. CHOPN a astma, pneumonie – přednášky v rámci Farmakologického dne pro revizní lékaře 13. 9. 2005.
- » Pauk N. Exacerbace CHOPN. Přednáška na Česko-Slovenském diskusním soustředění v oboru TRN. IPVZ. 23. 6. 2005, Praha.
- » Pauk N. Infekce dolních dýchacích cest – přednáška (pořádáno Katedrou vzdělávání lékařů a jiných vysokoškoláků. NCO NZO). 27. 9. 2005, Praha.

- » Pauk N. Systémové projevy CHOPN. Přednáška v rámci odborného workshopu pro pneumology Včasný zásah pro život, 1. 10. 2005, Praha.
- » Pauk N. Aktivní účast diskuzního round-table na European Respiratory Network of Excellence Meeting. 2.–3. 10. 2005, Brusel, Belgie.
- » Pauk N. Asthma bronchiale- vedoucí kurzu IPVZ, 12. 10. 2005, KPHCH FN Na Bulovce Praha.
- » Pauk N. Astma a infekce – přednáška na Konferenci sester (pořadatel ČIPA) 25.–26. 11.2005, Praha 4.
- » Pauk N. CHOPN a astma bronchiale. Přednáška v rámci specializačního kurzu v oboru TRN. 16. 11. 2005, Praha.
- » Pauk N. Léčba infekcí dolních cest dýchacích. Přednáška na XXIV. Výroční konferenci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. 11. 11. 2005, Brno.
- » X. dny profesora Vladimíra Staška – 4.-5.3.2005, Praha
- » Pauk N. Kurz – Asthma bronchiale, vedoucí kurzu., 6hodinová komplexní přednáška o astmatu. 17. 1. 2006, Praha.
- » Pauk N. Astma bronchiale a CHOPN, kurz před Atestační zkouškou v oboru TRN, IPVZ. 13. 2. 2006, Praha.
- » Pauk N. Moderní pohled na CHOPN. Přednáška na Setkání pneumologů Středočeského kraje. 15. 2. 2006, Žatec.
- » Pauk N. Astma, CHOPN. Přednáška v rámci Specializačního kurzu – Posudkové zásady v hlavních klinických oborech, 2.část. 6. 3. 2006, Praha.
- » Pauk N. Chronická obstrukční plicní nemoc. Přednáška v rámci Konference Modul 1.A Dýchání, krev a tělesné tekutiny. 13. 3. 2006, 3.LF UK Praha.
- » Pauk N. Chronic obstructive pulmonary disease. Lecture in Coference Module I.A, Respiration, blood and body fluids. 3.LF UK Praha.
- » Pauk N. Současné trendy v terapii asthma bronchiale. Přednáškové odpoledne Spolek lékařů ČLS JEP Beroun. 29. 3. 2006, Beroun.
- » Pauk N. Systémové účinky CHOPN, přednáška na XIII. kongresu České a Slovenské pneumologické a fytzeologické společnosti. 16. 6. 2006, Hradec Králové.
- » Pauk N. Systémové projevy CHOPN. Sympozium na téma Ovlivnění mortality u pacientů s CHOPN. 9. 11.2006, Praha.
- » Pauk N. CHOPN. Kurz – Novinky revizního lékařství, IPVZ. 15. 11. 2006, Praha.
- » Pauk N. Je měření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu užitečné pro praxi? Pneumologický seminář. 8. 11.2006, Louny.
- » Pauk N. Rizikové faktory karcinomu plic. Fakultní vědecká konference pro studenty PhD. 8. 11. 2006, 3. LF UK, Praha.
- » Pauk N. Nové směry v diagnostice a léčbě asthma bronchiale. Kurz pro pneumology internisty a alergology IPVZ. 12. 12. 2006, Praha.
- » Pauk N. CHOPN a astma bronchiale. Specializační kurz v oboru TRN, IPVZ. 8. 11. 2006, Praha.
- » Pauk N. Je měření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu užitečné pro praxi? Pneumologický seminář. 13. 12. 2006, Plzeň.
- » Pauk N. Systémové projevy CHOPN. Sympozium na téma Ovlivnění mortality u pacientů s CHOPN. 13.11.2006, Ostrava.
- » Pauk N. CHOPN – cesta od nihilismu k evidence-based optimismu. Fórum CHOPN. 19. 4. 2007, Praha.
- » Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Havel L. Importance of Smoking, Diet and Physical Exercise for the Risk of Lung Cancer. Diskutovaný poster na American Thoracic Society. květen 2007, San Francisco, USA.



5 SEZNAM OBRAZOVÝCH PŘÍLOH

Obrázek 1	Nové zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – muži [216]	6
Obrázek 2	Nové zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – ženy [216]	6
Obrázek 3	Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – muži [216]	7
Obrázek 4	Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti ve světě v roce 2002 – ženy [216]	7
Obrázek 5	Nové zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – muži [215]	8
Obrázek 6	Nové zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – ženy [215]	8
Obrázek 7	Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – muži [215]	9
Obrázek 8	Zemřelí na zhoubné novotvary podle četnosti v České republice v roce 2004 – ženy [215]	9
Obrázek 9	Incidence zhoubného novotvaru plic v České republice 1985–2004 [215]	10
Obrázek 10	Mortalita na zhoubný novotvar plic v České republice 1931–2004 [215]	10
Obrázek 11	Mortalita na zhoubný novotvar plic v České republice 1970–2004 – muži [215]	11
Obrázek 12	Mortalita na zhoubný novotvar plic v České republice 1970–2004 – ženy [215]	11
Obrázek 13	Incidence plicní rakoviny u žen – věkově standardizovaná v roce 2002. Zdroj: IARC, GLOBOCAN 2002 (www-dep.iarc.fr)	14
Obrázek 14	Incidence plicní rakoviny u mužů – věkově standardizovaná v roce 2002. Zdroj: IARC, GLOBOCAN 2002 (www-dep.iarc.fr)	15





6 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1	Kuřácké návyky a riziko plicní rakoviny	23
Tabulka 2	Rozdělení případů a kontrol podle kuřáckého návyku, věkových skupin a typů rakoviny	24
Tabulka 3	Sociodemografické proměnné a riziko plicní rakoviny podle kuřácké anamnézy	25
Tabulka 4	Dieta, spotřeba alkoholu, fyzická zátěž a riziko plicní rakoviny	26
Tabulka 5	Strava, spotřeba alkoholu a riziko plicní rakoviny podle kuřácké anamnézy. Test interakcí	27
Tabulka 6	Rozdělení případů a kontrol podle věkových skupin, kuřáckého návyku a typů plicní rakoviny	30
Tabulka 7	Kuřácký návyk, bydliště, vzdělání a riziko vzniku plicní rakoviny podle buněčných typů	30
Tabulka 8	Expozice ETS (pasivní kouření) mezi nekuřáčkami a riziko vzniku rakoviny plic buněčných typů	31
Tabulka 9	Anamnéza předchozích plicních onemocnění nebo rakoviny, rodinná anamnéza rakoviny a riziko vzniku plicní rakoviny podle buněčných typů	31
Tabulka 10	Dieta, spotřeba alkoholu a riziko rakoviny plic dle buněčných typů – pokračování	33–35
Tabulka 11	Těhotenství a gynekologická anamnéza jako riziko pro plicní rakovinu podle buněčných typů	36

