



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

RIZIKOVÉ FAKTORY KARCINOMU PLIC

MUDr. Norbert Pauk

2008

Obor, předseda oborové rady:
Preventivní medicína

Prof. MUDr. Kamil Provazník, CSc.

Školící pracoviště:
Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK Praha

Autor:

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.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:.....

Obhajoba se koná dne: 24.6.2008 v..... hod, na 3. LF UK v Praze. S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. LF Univerzity Karlovy

SOUHRN

V první části disertační práce bylo cílem zhodnocení rizikových a protektivních faktorů plicní rakoviny u žen se zaměřením na účinky stravy a fyzické aktivity (a to jak u kuřáček, tak nekuřáček) a zjištění vzájemného působení rizik s ohledem na kuřáckou anamnézu. Šlo o studii případů a kontrol provedenou v nemocnici, data byla získána pomocí dotazníků od 569 žen s plicní rakovinou a od 2120 kontrol. Získaná data byla dále hodnocena pomocí nepodmíněné logistické regrese. Protektivní účinky byly zjištěny u mléka a mléčných výrobků (OR = 0,57, 95%CI 0,35–0,94), zeleniny (OR = 0,60, 95%CI 0,40–0,91), jablek (OR = 0,69), vína (OR = 0,77) a fyzické aktivity (OR = 0,59, 95%CI 0,42–0,83) pouze u kuřáček, zatímco žádné podobné účinky nebyly zjištěny u nekuřáček. Naopak u černého čaje byl zjištěn ochranný účinek pouze u nekuřáček (OR = 0,66, 95%CI 0,47–0,94). Položky stravy a fyzická zátěž ve vztahu k riziku plicní rakoviny byly dále porovnány mezi kuřáčkami a nekuřáčkami a byly zjištěny statisticky významné účinky modifikace pro černý čaj (P = 0,005), mléko a mléčné výrobky (P = 0,047). Hraniční efekt se projevil i u fyzické aktivity (P = 0,077). Tyto výsledky ukazují existenci určitých ochranných faktorů zdravé výživy a fyzické aktivity u kuřáček a ochranný účinek černého čaje u nekuřáček. Zjištěné interakce černého čaje, mléka a mléčných výrobků a fyzické aktivity na riziko plicní rakoviny u žen na různém stupni kuřáckého návyku zasluhují provedení dalších studií. Druhou částí disertační práce je studie případů a kontrol u českých žen, studující roli kouření a jiných známých nebo podezřelých faktorů ovlivňujících riziko vzniku adenokarcinomu plic s porovnáním s ostatními buněčnými typy plicní rakoviny (dlaždicobuněčný, malobuněčný a velkobuněčný karcinom). Údaje byly získávány pomocí dotazníků, vyšetřeno bylo tímto způsobem 145 žen s adenokarcinomem plic, 221 žen s ostatními typy plicní rakoviny a 1624 kontrol, data byla analyzována nepodmíněnou logistickou regresí. Kouření cigaret bylo hlavním rizikem pro všechny typy plicní rakoviny u českých žen, ale účinek kouření byl slabší u adenokarcinomů v porovnání s ostatními buněčnými typy. Mezi nekuřáčkami (které nikdy nekouřily) nezvyšovalo pasivní kouření v dětství (před 16. rokem života) statisticky významně riziko adenokarcinomu (OR = 1,35, 95%CI 0,75–2,45), na rozdíl od zvýšeného rizika pro ostatní typy (OR = 2,10, 95%CI 1,02–4,33). Zvýšené riziko spojené se zvýšeným příjmem červeného masa (denně nebo několikrát do týdne) bylo prokázáno jen u společné skupiny (dlaždico-, malo- a velkobuněčného karcinomu) (OR = 1,81, 95%CI 1,04–3,18). Častější pití vína (více než jedenkrát za měsíc) snižuje riziko adenokarcinomu plic (OR = 0,46, 95%CI 0,23–0,92), ale ne u společné skupiny ostatních buněčných typů (OR = 0,77, 95%CI 0,47–1,28). Riziko pro dlaždico-, malo- a velkobuněčný karcinom (hodnoceno jako jedna skupina karcinomů dohromady) je sníženo u žen s větším objemem menstruace (OR = 0,63, 95%CI 0,40–0,99) a u žen s přítomností bolestí a psychického napětí ve vztahu k menses (OR = 0,61, 95%CI 0,42–0,89).

SUMMARY

The objective of the first part of the thesis was to estimate risk and protective factors on lung cancer risk in females, especially to study the differences in the impact of diet and physical exercise on lung cancer risk in female nonsmokers vs. smokers, and reveal interactions, if any. In a hospital based case-control study, data collected by in-person interviews from 569 female lung cancer cases and 2120 controls were analyzed using unconditional logistic regression stratifying by appropriate factors. Protective effects were observed for intake of milk/dairy products (OR = 0.57, 95%CI 0.35-0.94), vegetables (OR = 0.60, 95%CI 0.40-0.91), apples (OR = 0.69), wine (OR = 0.77), and physical exercise (OR = 0.59, 95%CI 0.42-0.83) among smokers only, while no similar effects were found among nonsmokers. In contrast, the intake of black tea was associated with a protective effect (OR = 0.66, 95%CI 0.47-0.94) among nonsmokers only. Comparing the effects of dietary items and physical activity on lung cancer risk among nonsmokers versus smokers, statistically significant effect modifications were found for black tea (P 0.005), and milk/dairy products (P 0.047). Borderline effect modifications emerged for physical exercise (P 0.077). These results indicate protective effects of some components of healthful diet and physical exercise among smokers, and of the intake of black tea among nonsmokers. The observed interactions of the impact of black tea, milk/dairy products and physical activity upon lung cancer risk in women at different levels of the smoking habit deserve further studies. To investigate the role of tobacco and some other known or suspected factors responsible for the risk of developing adenocarcinoma of the lung, and to compare with other cell types (squamous-, small- and large-cell cancers) in Czech women, we conducted a case-control study, this is described as a second part of the thesis. Data collected by personal interviews from 145 cases of adenocarcinoma of the lung, 221 lung cancer cases of other cell types, and 1624 controls were analyzed using unconditional logistic regression. Cigarette smoking was the main determinant of all major cell types of lung cancer among Czech women, its effect was weaker on adenocarcinoma than on squamous-, small- and large-cell cancers. Among never smokers, passive smoking in childhood (before age 16) did not significantly increase the risk of adenocarcinoma (OR = 1.35, 95%CI 0.75-2.45), contrasting with an elevation in the risk of squamous-, small- and large-cell cancers combined (OR = 2.10, 95%CI 1.02-4.33). Excess risk associated with consumption of red meat daily or several times per week (OR = 1.81, 95%CI 1.04-3.18) was restricted to squamous-, small- and large-cell cancers combined. Wine drinking, at higher frequency than once per month, was inversely associated with the risk of adenocarcinoma (OR = 0.46, 95%CI 0.23-0.92), however, not with squamous-, small- and large-cell cancers combined (OR = 0.77, 95%CI 0.47-1.28). Inverse associations with the risk of squamous-, small- and large-cell cancers combined emerged for the quantity of menstrual flow (OR = 0.63, 95%CI 0.40-0.99), and pains or mental tension related to menses (OR = 0.61, 95%CI 0.42-0.89).

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 a tatínka, který se obhajoby mé práce nedožil.

OBSAH

Souhrn	3
Summary	4
Poděkování	5
Obsah	6
1 Stručný přehled problematiky	8
2 Vlastní práce	11
2.1 Cíle	11
2.2 Stanovení rizikových a protektivních faktorů plicní rakoviny u žen	11
2.2.1 Typ studie a charakteristika souboru	11
2.2.2 Dotazník	12
2.2.3 Statistické hodnocení	12
2.2.4 Výsledky	13
2.2.5 Diskuse	16
2.2.6 Závěr	19
2.3 Stanovení rizikových faktorů adenokarcinomu plic u žen	20
2.3.1 Typ studie a charakteristika souboru	20
2.3.2 Dotazník	20
2.3.3 Statistické hodnocení	21
2.3.4 Výsledky	21
2.3.5 Diskuse	30
2.3.6 Závěr	33
3 Literatura k autoreferátu	35
4 Seznam publikací doktoranda	38
Publikace v souvislosti s disertací	38
Publikovaná abstrakta v souvislosti s disertací (časopisy s impact faktorem)	38
Publikace bez vztahu k tématu disertace	39
Publikovaná abstrakta (časopisy s impact faktorem) bez vztahu k disertaci	39
Kapitoly v monografii	39

1 STRUČNÝ PŘEHLED PROBLEMATIKY

Zhoubný novotvar plic je nemoc, která je v současné době celosvětově rozšířená. 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 samozřejmě ukončení kouření všemi dostupnými medicínskými způsoby.

V roce 2002 to bylo na celém světě 1,35 milionů nových případů [1], což znamená 12,4 % ze všech nádorů, a současně byla plicní rakovina příčinou 1,18 milionů úmrtí [1] (mortalita je podobná incidenci). Incidence 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 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 narůstá 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 [72]. Nemocní s karcinomem plic mají jen 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. 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, poslední epidemiologické studie ukazují na určitou roli i ostatních rizikových faktorů působících buď jako nezávislé rizikové faktory, nebo jako kofaktory společně s kouřením [8–11]. Jde o celou řadu faktorů vnějšího prostředí. 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. Genetické faktory rovněž odpovídají za citlivost jedince ke kouření cigaret.

Na začátku minulého století byla plicní rakovina vzácnou nemocí, ale během 20. století se stala tato nemoc 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 vzhledem k přítomnosti řady kancerogenů. Epidemiologické důkazy a následné pochopení respirační kancerogeneze podpořily závěr, že kouření cigaret způsobuje plicní rakovinu. Rovněž nedobrovolné pasivní kouření cigaret nekuřáky způsobuje plicní rakovinu [23–24]. Kromě kouření jsou nyní známy i ostatní rizikové faktory, které zvyšují riziko rakoviny plic, někdy často i synergisticky s kouřením. Počátkem 20. století vzrostlo podezření, že radon je zodpovědný za vznik rakoviny plic u horníků a byl poté uznán jako první respirační kancerogen [25]. Nyní je radon v domácím prostředí druhou nejčastější příčinou plicní rakoviny ve Spojených státech [26]. Mezi ostatní profesionální příčiny rakoviny plic patří i arsen, azbest, nikl, polycyklické aromatické uhlovodíky, chromany aj. [27]. Znečištění zevního prostředí obsahující produkty spalování, které jsou rovněž kancerogenní, přispívá ke vzniku plicní rakoviny v městských oblastech. I ve vnitřním prostředí se vyskytuje řada respiračních kancerogenů (radon, azbest, kouř z cigaret). V rozvojovém světě se navíc jako rizikové faktory uplatňují 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 jak padesát let, stále zůstává řada nezodpovězených otázek, kterými je třeba se zabývat. Zajímavým tématem je plicní rakovina u žen.

Během posledních desetiletí došlo v řadě rozvinutých zemích ke změně zastoupení jednotlivých buněčných typů plicní rakoviny u obou pohlaví. Ve Spojených státech došlo ke snížení incidence rakoviny plic mužů a zvýšení incidence u žen po věkové standardizaci. V roce 2003 byl počet nových případů rakoviny plic u žen 12 % z celkového počtu všech rakovin u žen [28]. Adenokarcinom plic je v USA nyní nejběžnějším typem [29] a brzy se stane hlavním typem i v Austrálii, na Novém Zélandě a západní Evropě [30].

Kouření cigaret je spojeno se všemi typy plicní rakoviny, nicméně se zdá, že má nejsilnější vliv na malobuněčný a dlaždicobuněčný karcinom a nejmenší účinek na adenokarcinom [31]. 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 [32]. Proto se zdá, že za vznikem adenokarcinomu (na rozdíl od ostatních typů plicní rakoviny) stojí i jiné rizikové faktory, které je potřeba dále studovat [33].

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*

Pro studium možných rizikových a protektivních faktorů plicní rakoviny žen byla použita 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, přátelé jiných pacientů, kteří byly vyšetřováni 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 (návrstnost 82 %), a to v letech 1998 – 2005. U všech dotázaných byl předem vyplněn informovaný souhlas. Dotazníky byly vyplňovány standardizovaně s cílem minimalizace variability (stejně osoby). Důvody nevyplnění dotazníku u části z 625 vhodných případů byly nespolutpráce, těžká fyzická a mentální nedostatečnost (36 pacientů, 5,8 %), 5 pacientů (0,8 %) odmítlo vyplnit dotazník, nebo zemřeli krátce po přijetí do nemocnice (15 pacientů, 2,4 %). Nedostatečné vyplňování dotazníků u kontrol bylo způsobeno hlavně nedostatkem času pro vyplňování (271 žen, 10,5 %), odmítnutí (184 žen, 7,1 %) a jazyková bariéra nebo mentální nedostatečnost (10 osob, 0,4 %).

2.2.2 Dotazník

Dotazník zahrnuje základní demografické charakteristiky, bydliště, zaměstnání, kompletní kuřáckou anamnézu. Vyšetřované byly definovány jako *současné kuřačky*, 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. *Bývalá kuřačka* kouřila (během života vykouřila 100 a více cigaret), ale v době šetření nekouří minimálně už 6 měsíců. U bývalých kuřaček 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. *nekuřačky* – byly zařazeny skutečné nekuřačky a bývalé kuřačky (nekouřící více jak 20 let) a do skupiny 2 – tzv. *kuřačky* – současné kuřačky a bývalé kuřačky, 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, destiláty. Vyšetřované byly pečlivě dotazovány na období konzumace všech položek za 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, byla provedena věková standardizace (do 5letých kategorií), standardizace na 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 multiplikatívni 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 kuřačkami (OR2) a nekuřačkami (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.

2.2.4 Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny rozdíly rizik plicní rakoviny podle kuřáckého návyku. Po věkové standardizaci a standardizaci na 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 jak 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, co nekouří již více jak 20 let. V této práci byly navíc dotazované rozděleny na 2 skupiny. Skupina 1 – tzv. nekuřačky –

Tabulka 1 Kuřácké návyky a riziko plicní rakoviny

Případy/Kontroly 569/2120	Všechny dotazované				
	Nekuřačka	Bývalá kuřačka ≥ 20 let	Bývalá kuřačka 10–19 let	Bývalá kuřačka <10 roků	Současná kuřačka
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 „Nekuřačky“		Skupina 2 „Kuřačky“		
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

Proměnné	Všechny dotazované		Skupina 1 „Nekuřáčky“		Skupina 2 „Kuřáčky“	
	Případy	Kontroly	Případy	Kontroly	Případy	Kontroly
Populace	569	2120	164	1278	369	693
Průměrný věk (SD ^a)	63,0 (10,1)	57,2 (12,4)	66,7 (9,9)	59,4 (12,9)	61,3 (9,7)	53,0 (10,6)
Věk (roky)	%	%	%	%	%	%
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
Buněčné typy	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 – nespécifikovaný (not otherwise specified)

byly ženy, které nikdy nekouřily nebo ty, co přestaly kouřit před více než 20 lety. Skupina 2 – tzv. kuřáčky – byly současné kuřáčky a ty, co přestaly kouřit před méně než 10 lety. Riziko pro kuřáčky OR bylo 6,96 a vysoce kontrastovalo s nekuřáčkami s OR 1. Skupina bývalých kuřáček mezi 10 a 19 lety byla obsažena v celkovém hodnocení a nebyla dále zahrnuta mezi tyto dvě podskupiny. Průměrný věk nekuřáček byl vyšší než u kuřáček, jak u případů, tak i u kontrol (tab. 2). Podle očekávání byl mezi 164 případy nekuřáček adenokarcinom hlavním buněčným typem (49,9 %), následovaný dlaždicobuněčným karcinomem (20,7 %) a malobuněčným karcinomem (9,8 %). Mezi 369 případy kuřáček 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 občany žijící na venkově, a to jak pro kuřáčky, tak pro nekuřáčky. Se stoupající úrovní vzdělání klesá riziko plicní rakoviny pro všechny hodnocené dohromady a dále u podskupiny kuřáček, u podskupiny nekuřáček 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 tekutinám je shrnut v tabulce 4 pro všechny dohromady (kuřáčky a nekuřáčky). Po věkové standardizaci, standardizaci na bydliště, vzdělání a balíčkoroky, byl zjištěn protektivní účinek vína na riziko plicní rakoviny (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 než 1 hodina denně) má rovněž protektivní účinek a snižuje riziko plicní rakoviny (OR = 0,67, 95% CI 0,52–0,86).

Tabulka 5 přehledně ukazuje vztahy rizika studovaných dietních položek a fyzické zátěže, a to odděleně pro podskupiny kuřáček a nekuřáček, a jejich interakce. U nekuřáček byl prokázán protektivní účinek černého čaje s častějším požíváním (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).

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

Všechny dotazované (569 případů, 2120 kontrol)						
Adjustace :			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 zátěž, sport, procházky, více jak 1 hodinu za týden

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

2.2.5 Diskuse

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, neboť data o rizicích jsou udávána samotnými vyšetřovanými. Faktory životního stylu mohou být ovlivněny jinými faktory a v epidemiologických studiích to mohou být i vlivy kouření cigaret. Pro kouření cigaret samotné je známo, že samo o sobě souvisí s příjmem méně zdravé stravy [34]. Na rozdíl od kouření je vlastní strava pravděpodobně velmi slabým faktorem ovlivňujícím vznik plicní rakoviny. Často pak bývá

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

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 interakce); ^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

velmi složité oddělit efekt stravy od účinků kouření [35]. Rovněž tak je zapotřebí si uvědomovat rozdílnou citlivost k účinkům kouření jednotlivců. V této práci byly všechny hodnocené vztahy standardizovány (věk, vzdělání, bydliště, a tam, kde to bylo důležité, i kouření cigaret, které je hlavním faktorem, který může výsledky zkreslit). Zde jsme hodnotili spotřebu cigaret jako balíčkoroky a dále jsme tuto spotřebu kvantifikovali do čtyř kategorií. Proto předpokládáme, že byl zavádějící efekt kouření zcela minimální.

Ve 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 interakce 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, vyšetřování, 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 [36]. Ve studii případů a kontrol u nekuřáků provedené v New Yorku bylo zjištěno, že příjem zeleniny, čerstvého ovoce a sýra je spojeno se snížením rizika plicní rakoviny v závislosti na dávce příjmu těchto komodit. Naopak i zde příjem plnotučného mléka, opět v závislosti na dávce, zvyšuje riziko plicní rakoviny [37]. 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 [38]. 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 [39].

Rovněž byl pozorován pozitivní účinek černého čaje, inhibující tumorigenezi, a to v řadě studií. Usuzuje se, že by tento vliv mohly mít některé flavonoidy, zvláště quercetin, který je rovněž přítomen v česneku a jablkách, a bylo zjištěno, že tvoří až v 75 % z celkového příjmu flavonoidů [40]. 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 et al. [41] citovali tři studie případů a kontrol, nicméně ve dvou z nich nebyl nalezen žádný vztah. Jedna ze statisticky významných prací (kohortová studie britských mužů) ukázala rostoucí riziko plicní rakoviny v případě zvýšené spotřeby čaje [42]. Většina těchto asociací může být ovlivněna a zkreslena efektem kouření. Ve studii případů a kontrol mezi nikdy nekuřícími ženami v osmi kanadských provinciích (161 případů a 483 kontrol) byla nalezena statisticky inverzní asociace mezi spotřebou čaje a rizikem plicní rakoviny [43]. 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 nekuřícími ženami (OR = 0,65, 95% CI 0,45–0,93), a riziko dále klesalo s jeho zvýšenou spotřebou, ale pouze velmi malá asociace byla zjištěna u žen, které kouřily (OR = 0,94, 95% CI 0,40–2,22) [44].

Podíváme-li se na přehled studií v souhrnné práci Friedenreicha a Orensteina [45], 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 [46] 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 [47] a kohortová studie z Norska [48]. Norští vědci posuzovali jak rekreační, tak i pracovní aktivitu, a našli 30% snížení rizika, pokud byly tyto aktivity kombinovány do jedné celkové aktivity, a to pouze u mužů. Snížení rizika u žen nebylo prokázáno. V naší studii byl 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 nekuřáčkami. 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 aktivit (OR = 0,67, 95% CI 0,52–0,86) (tab. 4).

2.2.6 Závěr

Naše nálezy podporují názor, že strava a fyzická zátěž jsou důležitými faktory přispívajícími k ovlivnění rizika plicní rakoviny mezi ženami v České republice. Jejich důležitost se mění ve vztahu ke kuřáckému návyku. V této studii byl nalezen protektivní účinek u černého čaje u žen-nekuřáček. Mezi ženami-kuřáčkami 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 až 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, těhotenská anamnéza).

Z hlediska stravy byly zjišťovány tyto potraviny (celkem devět 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). Vyšetřovaná byla pečlivě dotazována na období konzumace v posledních deseti letech. Z hlediska *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, žen s dlaždicobuněčným karcinomem 63,3 let, s malobuněčným karcinomem 63,3 let a s velkobuněčným karcinomem 63,5 let. Průměrný věk kontrol byl 57,0 let (tab. 1). Nejpočetnější věkovou skupinou žen s adenokarcinomy bylo věkové rozpětí 55–64 let, mezi ženami s dlaždico-, 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 %, zatímco 54,7 % nikdy nekouřily.

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

Parametry	Rozdělení případů a kontrol podle věkových skupin, kuřáckého návyku a typů plicní rakoviny					
	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
Věk (roky)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
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
Kuřácký návyk	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
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

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 stopkuřačky (do 10 let) a současné kuřačky byla větší než u těch, co přestaly kouřit před více jak 10 lety. Po věkové standardizaci se zdá, že je větší riziko pro vesnické občany než pro lidi žijící ve městech, byla nalezena inverzní asociace s úrovní vzdělání (tab. 7).

Mezi dospělými ženami, které nikdy nekouřily, expozice pasivnímu kouření v dětství (před 16 rokem života) byla 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, 95% CI 0,75–1,22). OR pro pasivní kouření v dospělém věku nebylo statisticky rozdílné od 1, ovšem odhady relativního rizika byly založeny na malých číslech (tab. 8).

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>Balíčkoroky</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

Tabulka 8 Expozice ETS (pasivní kouření) mezi nekuřačkami 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
<i>Pasivní kouření v dospělosti^c</i>								
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
<i>Pasivní kouření v dětství^d</i>								
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 ^c kašel	40	219	2,22	1,47–3,35	81	219	3,34	2,33–4,80
Chronická ^c 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 balíčkoroky; ^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

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 byly časnou manifestací nemoci a ne rizikovými faktory, zvláště tam, kde se objevily před méně než 2 roky před diagnózou plicní rakoviny. Podobně ponáhlová dušnost je spjata 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 také příznakem časně 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

plícní 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).

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

Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico + 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

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

Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico + malo + velkobuněčný ca			
	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b
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				Dlaždico + 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

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

Parametry	Adenokarcinom				Dlaždico + malo + velkobuněčný karcinom			
	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b	Případy	kontroly	OR ^a	95% CI ^b
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
Pivo, víno, 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 balíčkoroky; ^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

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).

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
Počet porodů								
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
Počet potratů								
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
Věk menarche								
< 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
Cykly (opakujících se) menses								
< 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
Trvání menstruace								
< 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
Kvantita menstruace								
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
Začátek menopauzy								
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
Psychická tenze nebo bolest ve vztahu k menses								
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 balíčkoroky; ^bCI – interval spolehlivosti
^cBez příslušné anamnézy (gynekologické a porodní) u jednoho případu, v podskupině dlaždico + malo + velkobuněčné rakoviny

2.3.5 Diskuse

Riziko vzniku plicní rakoviny můžeme všeobecně chápat jako spojený následek vzájemných expozic, vzájemného působení rizikových (nebo protektivních) faktorů a individuální citlivosti k těmto faktorům [49]. Tabák je nejsilnější epidemiologický rizikový faktor rozvoje plicní rakoviny. Změny v designu cigaret a změny kuřáckého návyku jsou pravděpodobnou příčinou měnící se skladby plicní rakoviny podle buněčného zastoupení [50]. Nedávno byl tento měnící se obraz shrnut v práci Hansena [51] a dvou přehledných článcích autorů Janssen-Heijnen a Coebergha [30] a Alberga a Sameta [49]. Autoři poukazují na to, že kouření cigaret je více spjato 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 (49, 52). Rovněž tak v naší práci jsme objevili nižší riziko adenokarcinomu (OR = 3,43) pro aktivní současné kuřáčky, než bylo riziko dlaždicobuněčného a malobuněčného karcinomu, hodnocených dohromady (OR = 11,74). Hlavní podíl mezi ženami nekuřačkami měl adenokarcinom plic (34,3 %), dlaždicobuněčný karcinom byl u nekuřících žen 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 (53, 54). Ve většině studií, které se zabývaly pasivním kouřením a vznikem jednotlivých histologických typů plicní rakoviny, je popsáno menší riziko pro adenokarcinom než pro dlaždicobuněčné nebo malobuněčné karcinomy, kde je pasivní kouření větším rizikem (55–57). 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 [53].

U nekuřících českých žen 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, které nekouřily) 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 [58]. Boffeta a autoři [57] 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, 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 [59] posouvají tuto hranici nad 3 roky, tak aby zabránili dezinterpretacím výsledků (časné symptomy plicní rakoviny). Pokud byly závěry dále hodnoceny s ohledem na tyto výhody, ukázalo se, že OR zůstává statisticky významně zvýšené jen pro plicní rozedmu, zatímco bez tohoto omezení je zvýšené riziko i 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 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 [60]. Podobně i v naší studii zjišťujeme statisticky významně zvýšené riziko jak 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 rakoviny [61], zatímco ostatní ne [62]. 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 nekuřících žen s plicní rakovinou a 535 kontrol) bylo prokázáno vyšší riziko statisticky nevýznamné u denní konzumace červeného masa s OR = 1,61, 95% CI 0,90–2,89 [60]. 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) [63]. V japonské studii [64] 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 na 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 [60] 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 [36].

Vztah mezi příjmem ovoce a zeleniny a plicní rakovinou představuje již poměrně dostatečně rozpracovanou kapitolu nutriční epidemiologie [65]. Ve uruguayské studii [63] 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. V naší studii jsme neprokázali 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 již bylo popsáno v souhrnných pracích Kabata [66] a Brownsona et al. [67].

Ve studii případů a kontrol provedené v nemocnici u 176 čínských žen v Singapuru, které nikdy nekuřily, 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) [68]. 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. [69] našel vztah mezi krátkým menstruačním cyklem a pozdním začátkem menopauzy a rizikem vzniku adenokarcinomu plic u čínských žen v Šanghaji. V přehledném článku dr. Siegriedové [70] o možných rizicích plicní rakoviny se uvádí, že estrogény jsou uznanými rizikovými faktory pro plicní rakovinu u žen. Taioli a Wynder [71] poskytují důkazy, že exogenní a endogenní estrogény mohou být zapojeny do vzniku plicní rakoviny, zvláště adenokarcinomu u žen, a to na bázi nádorových promoterů přes receptorové mechanismy. Ačkoliv v práci Kabata [66] je zdůrazněno, že role hormonů při vývoji adenokarcinomu plic je omezená a zatím nepřímá a dokazatelná. Budou 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 na 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, ovoce, 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 K AUTOREFERÁTU

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. *Čas Lek Cesk.* 1999;138:310–5.
6. Zatloukal P, Kubík A, Petruželka 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, Boffeta 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.
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.
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. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:5–26.
29. 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.
30. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. 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.
31. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31:139–48.
32. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest.* 2001;120:1577–83.
33. Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol.* 1999;10(Suppl 5):S3–6.
34. Morabia A, Wynder EL. Dietary habits of smokers, people who never smoked, and exsmokers. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:933–7.
35. 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.
36. Mettlin C. Milk drinking, other beverage habits and lung cancer risk. *Int J Cancer.* 1989;43:608–12.
37. Mayne ST, Janerich DT, Greenwald P, et al. Dietary beta carotene and lung cancer risk in U.S. non-smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:33–8.
38. 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.
39. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, et al. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer.* 2002;100:706–13.
40. Hertog MGI, Hollman PCH, Krombhou 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.
41. Blot WJ, Chow WH, McLaughlin JK. Tea and cancer: a review of the epidemiological evidence. *Eur J Cancer Prevention.* 1996;5:425–38.
42. Kinlen LJ, Willows AN, Goldblatt P, et al. Tea consumption and cancer. *Br J Cancer* 58:397–401.
43. 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.
44. 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.
45. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr.* 2002;132(11Suppl):3456S–64S.
46. 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.
47. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol.* 1999;28:620–5.
48. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung cancer risk. A prospective study. *Int J Cancer.* 1997;70:57–62.
49. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:21S–49S.
50. 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.* 1997;80:382–8.
51. Hansen HH. Lung cancer - a changing picture. *Curr Oncol Rep.* 2002;4:97–8.
52. Wu-Williams AH, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, editor. *Epidemiology of lung cancer.* New York: Marcel Dekker; 1994. p. 71–108.
53. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J.* 1997;315:980–8.
54. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;27:3–18.
55. 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.
56. Boffetta P, Ahrens W, Nyberg F, Mukeria A, Bru'ske-Hohlfeld I, Forte C, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of adenocarcinoma of the lung. *Int J Cancer.* 1999;83:635–9.
57. 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.
58. Rachtan J. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer.* 2002;35:129–36.
59. Brownson RC, Alavanja MC. Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States). *Cancer Causes Control.* 2000;11:853–8.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Willett W. *Nutritional epidemiology.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
66. Kabat GC. Aspects of the epidemiology of lung cancer in smokers and nonsmokers in the United States. *Lung Cancer.* 1996;15:1–20.
67. Brownson RC, Alavanja MCR, Caporaso N, Simoes EJ, Chang JC. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev.* 1998;20:218–36.
68. 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.
69. 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.
70. Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol.* 2001;2:506–13.
71. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;84:869–70.
72. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2004.

4 SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

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 non-smoking 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 exposerers 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 bronchodilatancí 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. Medicína 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 monografi

- » 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.