

Multifaktorová epidemiologická analýza rizikových faktorů karcinomu pankreatu u žen

Azeem K.¹, Horáková D.¹, Tomášková H.², Ševčíková J.¹, Vlčková J.¹, Pastucha D.³, Procházka V.⁴, Shonová O.⁵, Martínek A.⁶, Janout V.¹, Žídková V.¹, Kollárová H.¹

¹Ústav preventivního lékařství, LF Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU v Ostravě

³Ústav rehabilitace LF, OU v Ostravě

⁴II. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická, FN Olomouc

⁵Gastroenterologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

⁶Interní klinika FN Ostrava

SOUHRN

Cíl práce: Multifaktorová analýza rizikových faktorů karcinomu pankreatu u žen.

Materiál a metodiky: Studie probíhala jako studie případů a kontrol v letech 2006–2009 ve třech centrech, a to v Olomouci, Ostravě a v Českých Budějovicích. Do studie bylo zařazeno celkem 226 žen, z toho 129 s karcinomem pankreatu a 97 v kontrolní skupině. Statistické vyhodnocení bylo provedeno výpočtem hrubého OR a logistickou regresí na hladině významnosti 5 %.

Výsledky: Statisticky významná inverzní asociace byla nalezena u žen, které užívaly perorální antikoncepci (OR 0,21; 95% IS: 0,07 – 0,69). Těhotenství a jejich počet, stejně tak

jako gynekologické operace se ve vztahu ke karcinomu pankreatu neprojevily. Žádný významný rozdíl nebyl zjištěn ani u počátku menstruačního cyklu ve skupině žen s karcinomem pankreatu a v kontrolním souboru.

Závěry: Výsledky studie ukazují inverzní asociaci u užívání perorální antikoncepce (OR 0,21; 95% IS: 0,07 – 0,69), kontrolované konzumace alkoholu (OR 0,26; 95% IS: 0,12–0,55) a užívání protizánětlivých léků (OR 0,10; 95% IS: 0,02–0,41).

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom pankreatu – rizikový faktor – multifaktorová analýza – odds ratio

ABSTRACT

Azeem K., Horáková D., Tomášková H., Ševčíková J., Vlčková J., Pastucha D., Procházka V., Shonová O., Martínek A., Janout V., Žídková V., Kollárová H.: A multifactor epidemiological analysis of risk factors for pancreatic cancer in women

Study objective: A multifactor analysis of risk factors for pancreas cancer in women.

Material and methods: A case-control study was conducted in three centres in the Czech Republic (Olomouc, Ostrava, and České Budějovice) in 2006–2009. In total, 226 women (129 pancreas cancer cases, 97 controls) were included in the study. Statistical analysis was performed, the crude odds ratio (OR) was calculated, and logistic regression analysis was used at a 5% level of statistical significance.

Results: A statistically significant inverse association was found between pancreatic cancer and oral contraceptives

(OR 0.21; 95% CI: 0.07–0.69). Pregnancy and number of pregnancies or gynecological surgical procedures did not show any association with pancreatic cancer. No significant difference in the first menstrual period was found between pancreatic cancer patients and controls.

Conclusions: The study results showed inverse association between pancreatic cancer and oral contraceptives (OR 0.21; 95% CI: 0.07–0.69), controlled alcohol consumption (OR 0.26; 95% CI: 0.12–0.55), and anti-inflammatory drug use (OR 0.10; 95% CI: 0.02–0.41).

KEYWORDS

pancreatic cancer – risk factor – multifactor analysis – odds ratio

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 64, 2015, č. 1, s. 34–40

ÚVOD

Nádorová onemocnění jsou na celém světě jednou z nejčastějších nemocí a také příčinou úmrtí, zejména ve vyšším věku. Trend nádorových onemocnění je nepříznivý a dochází k neustálému nárůstu. U žen se kromě nádorů spojených výhradně (nádory dělohy, vaječníků, děložního čípku) nebo převážně se ženským pohlavím (nádory prsu) se vyskytují i nádorová onemocnění, která

se v různém poměru vyskytují u obou pohlaví a k těmto nádorům patří i karcinom pankreatu.

V roce 2012 byla incidence všech nádorových onemocnění ve světě u žen 6 663 001 a ve stejném roce byla úmrtnost na nádorová onemocnění u žen 3 547 898 [1]. Z toho karcinomem pankreatu v roce 2012 onemocnělo 159 711 (Age-standardised rate (ASR) 3,6/100 000) žen a zemřelo 156 560 (ASR 3,4/100 000) žen. Karcinom pankreatu patří

k nejzávažnějším a nejrychleji se šířícím nádorovým onemocněním. Při srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa v přepočtu na světový standard jsou ženy v České republice na 2. místě na světě za Arménií a v mortalitě na místě 4. za Uruguayí, Izraelem a Finskem. V České republice není ve výskytu mezi muži a ženami rozdíl [2]. O závažnosti karcinomu pankreatu vypovídají i hodnoty o přežívání [3], které u tohoto onemocnění patří k nejkratším a také stoupající trend, kdy od roku 1977 do současnosti došlo k dvojnásobnému nárůstu incidence [2].

K rizikovým faktorům dávaným do souvislosti s karcinomem pankreatu patří faktory neovlivnitelné, jako věk, pohlaví, hereditární faktory a urbanizace a jedná faktory ovlivnitelné, jako kouření, výživové faktory, zejména nadměrný energetický přísun a s tím související obezita, konzumace alkoholu, faktory pracovního prostředí a zdravotní stav, zejména chronická pankreatitida, cholelithiáza, diabetes mellitus a nízká pohybová aktivita [4-6]. U žen je třeba přihlížet i ke specifickým vlivům, které souvisí s daným pohlavím, a to menstruační cyklus, počet těhotenství a vliv hormonálních látek (perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie) [7]. Významným problémem u tohoto nádorového onemocnění, které souvisí s omezenými možnostmi prevence, je fakt, že v současnosti neexistuje screeningový program, který by umožnil včasný záchyt onemocnění a také neúplná znalost etiologie.

Předkládaná analýza je zaměřená na posouzení vztahu mezi vybranými studovanými faktory a rizikem vzniku karcinomu pankreatu u žen.

MATERIÁL A METODY

Studie probíhala jako studie případů a kontrol v letech 2006-2009 v rámci projektu IGA (NR 9029-4/2006) ve třech centrech, a to v Olomouci, Ostravě a v Českých Budějovicích. Do studie bylo zařazeno celkem 529 mužů a žen, z toho 303 mužů a 226 žen. V souboru žen bylo 129 s karcinomem pankreatu a 97 z kontrolní skupiny. Případy byly vybírány v nemocnicích v jednotlivých centrech (Fakultní nemocnice Olomouc, Fakultní nemocnice Ostrava a Nemocnice České Budějovice, a. s.) z žen, u kterých byl nově diagnostikován karcinom pankreatu a které žily v příslušném regionu. Kontrolní skupina byla získána ve spolupráci s vybranými praktickými lékaři pro dospělé a jedná se o populační kontrolní skupinu. Kontrolní skupina pocházela ze stejných regionů jako skupina případů, aby se předešlo možným zkreslujícím vlivům. Vzhledem ke složitosti získávání populačních kontrol byl jejich počet celkově nižší než osob s karcinomem pankreatu. Informace byly získávány od zúčastněných osob přímo, formou rozhovoru s vyškoleným tazatelem a byly zaznamenávány do standardizovaného dotazníku vypracovaného ve spolupráci s Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC). Dotazník obsahoval otázky vztahující se k životnímu stylu (antropometrické hodnoty pro výpočet BMI, konzumace alkoholu, kouření, kdy kuřák vykouřil min. 100 cigaret za život, pohybová aktivita), k výši vzdělání a otázky související se zdravotním stavem a užíváním protizánětlivých léků. Pohybová činnost ve volném čase byla definována jako pohyb alespoň v rozsahu 26 hodin za rok, což je 30 minut za týden v průběhu 1 roku, nebo například 2 hodiny za týden po dobu 3 měsíců. Součástí dotazníku byly i otázky

ky vztahující se pouze k ženskému pohlaví, těhotenství a jejich počet, počátek a konec menstruačního cyklu, gynekologické operace, užívání antikoncepce a délka užívání a užívání hormonální substituční terapie.

Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice v Olomouci. Informovaný souhlas byl získán od všech zúčastněných osob před jejich zařazením do studie.

Pro popis dat byla použita základní popisná statistika (absolutní a relativní počty, aritmetický průměr, směrodatná odchylka). Do vlastní analýzy byly zařazeny zejména charakteristiky, u kterých byl nalezen ve výskytu statisticky významný rozdíl. Analýza demografických a případných rizikových faktorů u skupiny případů a kontrol, byla provedena s použitím chí kvadrát testu, v případě nesplnění podmínky dostatečných četností byl použit Fisherův exaktní test, a dále výpočet hrubého OR (odds ratio) s 95% intervaly spolehlivosti. Multifaktorová analýza byla vyhodnocena pomocí logistické regrese. Statistické testy byly vyhodnoceny na hladině významnosti 5 %. Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí programu STATA v. 13.

VÝSLEDKY

Rozdělení sledovaných charakteristik ukazuje tabulka 1. Nejvyšší výskyt karcinomu pankreatu byl ve věkové skupině od 60 let, která z celkového počtu nemocných žen zahrnovala 68 % případů.

Hodnoty BMI byly sledovány od 20 let až po dobu stanovení diagnózy karcinomu pankreatu. Během sledovaného období nebyl zjištěn rozdíl v hodnotách BMI mezi skupinou žen s karcinomem pankreatu a kontrolní skupinou, pouze aktuální hodnoty BMI byly rozdílné, kdy ženy s karcinomem pankreatu měly nižší hodnoty než ženy v kontrolní skupině a dá se předpokládat, že zjištěný rozdíl již souvisel se sledovaným nádorovým onemocněním. Hodnoty BMI zjišťované 2 roky před zařazením do studie byly použity pro další analýzu. Aktuální hodnoty BMI a BMI 2 roky před zařazením do studie jsou shrnuty v tabulce 2. Vztah mezi nadváhou a obezitou byl analyzován pomocí hrubého i adjustovaného OR (OR 1,22; 95% IS: 0,64-2,33 a OR 1,52; 95% IS: 0,79-2,94, respektive po adjustaci 1,37; 95% IS: 0,63-2,97 a 2,01; 95% IS: 0,80-5,04), a ačkoliv zejména u obezity po adjustaci byla naznačena středně silná asociace, výsledky nebyly statisticky významné (tab. 3).

I když kouření je považováno za kauzální rizikový faktor pro vznik karcinomu pankreatu, v předkládané studii se tato asociace nepotvrdila (hrubé OR 1,08; 95% IS: 0,64-1,84, adjustované OR 0,99; 95% IS: 0,49-2,00).

Celkem 68 žen (39 s karcinomem pankreatu a 29 v kontrolní skupině) uvedlo, že příležitostně konzumují alkoholické nápoje. Při vlastní analýze byla nalezena inverzní asociace a výsledek byl statisticky významný (OR 0,44; 95% IS: 0,25-0,79, respektive 0,26; 95% IS: 0,12-0,55) - viz tabulka 3.

Ochranný efekt byl nalezen i u žen se středoškolským vzděláním, kdy nalezené hrubé OR bylo 0,41; 95% IS: 0,21-0,82 a výsledek byl statisticky významný, po adjustaci ostatním sledovaným faktorům však již inverzní asociace potvrzena nebyla - viz tabulka 3.

Pozitivní asociace, tedy zvýšené riziko, nebyla nalezena u diabetes mellitus, a dokonce ani u chronické pankreatitidy. Průměrná doba trvání diabetu před stanovením

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

Tabulka 1. Vybrané charakteristiky žen

Table 1. Selected characteristics of study subjects

Sledovaný znak (Np/Nk) ¹	Kategorie	Počet celkem	Karcinom pankreatu		p-hodnota
			případy	kontroly	
Věk (roky) (129/97)	≤49	12 (5 %)	6 (5 %)	6 (6 %)	0,935 (chi kvadrát test)
	50–64,9	60 (27 %)	35 (27 %)	25 (26 %)	
	65–74,9	82 (36 %)	48 (37 %)	34 (35 %)	
	≥75	72 (32 %)	40 (31 %)	32 (33 %)	
BMI - 2 roky před nemocí (kg/m ²) (126/97)	<25,0	72 (32 %)	37 (29 %)	35 (36 %)	0,460 (chi kvadrát test)
	25,0–29,9	78 (35 %)	44 (35 %)	34 (35 %)	
	≥30,0	73 (33 %)	45 (36 %)	28 (29 %)	
Kouření (126/96)	Ne	109 (49 %)	61 (48 %)	48 (50 %)	0,815 (chi kvadrát test)
	ano	113 (51 %)	66 (52 %)	48 (50 %)	
Alkohol (125/97)	ne	155 (70 %)	97 (78 %)	58 (60 %)	0,004 (chi kvadrát test)
	ano	68 (30 %)	29 (22 %)	39 (40 %)	
Vzdělání (129/97)	základní	69 (31 %)	46 (36 %)	23 (24 %)	0,068 (chi kvadrát test)
	vyučen	61 (27 %)	37 (29 %)	24 (25 %)	
	středoškolské	75 (33 %)	34 (26 %)	41 (42 %)	
	vysokoškolské	21 (9 %)	12 (9 %)	9 (9 %)	
Diabetes mellitus (125/97)	ne	167 (75 %)	90 (72 %)	77 (79 %)	0,206 (chi kvadrát test)
	ano	55 (25%)	35 (28 %)	20 (21 %)	
Orální antikoncepce (127/96)	ne	198 (89 %)	118 (93 %)	80 (83 %)	0,025 (chi kvadrát test)
	ano	25 (11 %)	9 (7 %)	16 (17 %)	
Pankreatitida (126/96)	ne	210 (95 %)	117 (93 %)	93 (97 %)	0,240 (Fisherův exaktní test)
	ano	12 (5 %)	9 (7 %)	3 (3 %)	
Fyzická aktivita (119/91)	ne	127 (60 %)	73 (61 %)	54 (59 %)	0,769 (chi kvadrát test)
	ano	83 (40 %)	46 (39 %)	37 (41 %)	
Aspirin (129/97)	ne	198 (88 %)	117 (91 %)	81 (84 %)	0,104 (chi kvadrát test)
	ano	28 (12 %)	12 (9 %)	16 (16 %)	
Protizánětlivé léky (127/97)	ne	206 (92 %)	124 (98 %)	82 (85 %)	<0,001 (Fisherův exaktní test)
	ano	18 (8 %)	3 (2 %)	15 (15 %)	
Těhotenství (122/97)	ne	18 (8 %)	10 (8 %)	8 (8 %)	0,989 (chi kvadrát test)
	ano	201	112 (92 %)	89 (92 %)	
Počet těhotenství (111/88)	1	31 (16 %)	19 (17 %)	12 (13 %)	0,060 (chi kvadrát test)
	2	101 (51 %)	47 (42 %)	54 (61 %)	
	3	42 (21 %)	28 (25 %)	14 (16 %)	
	4 a více	25 (13 %)	17 (15 %)	8 (9 %)	
Operace dělohy (114/96)	ne	163 (78 %)	87 (76 %)	76 (79 %)	0,621 (chi kvadrát test)
	ano	47 (22 %)	27 (24 %)	20 (21 %)	
Operace vaječníků (93/85)	ne	143 (80 %)	71 (76 %)	72 (85 %)	0,373 (Fisherův exaktní test)
	jeden	8 (4 %)	5 (5 %)	3 (4 %)	
	dva	27 (15 %)	17 (18 %)	10 (12 %)	
Hormonální substituční terapie (125/95)	ne	198 (90 %)	113 (90 %)	85 (89 %)	0,821 (chi kvadrát test)
	ano	22 (10 %)	12 (10 %)	10 (11 %)	

počet případů Np = 129, počet populačních kontrol Nk = 97

¹U některých znaků ženy neuvědy sledované údaje, proto jsou v závorce u každého znaku počty případů (Np) a počty kontrol (Nk), které slouží k výpočtu sloupcových procent, celkový počet pro daný znak je součet Np + Nk.

(No of cases = 129, No of controls = 97)

¹In some questions, women have opted not to enter, therefore, the number of cases (Np) and the number of controls (Nk) is displayed in brackets. Overall percents in column can be calculated as the sum of Np + Nk.

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

Tabulka 2. Body mass index u žen ve studii případů a kontrol

Table 2. Body mass index of females in the case-control study

Čas hodnocení	Skupina	BMI (kg/m ²)					p-hod. (chí kvadrát test)
		< 18,5	18,5–24,9	25,0–29,9	30	Celkem	
Aktuální	případy	7 (6 %)	51 (43 %)	43 (36 %)	18 (15 %)	119 (100%)	0,0931
	kontroly	0	38 (39 %)	33 (34 %)	26 (27 %)	97 (100 %)	
Před 2 lety	případy	0	37 (29 %)	44 (35 %)	45 (36 %)	126 (100 %)	0,460 ¹
	kontroly	1 (1 %)	34 (35 %)	34 (35 %)	28 (29 %)	97 (100 %)	

¹pro hodnocení byly sloučeny skupiny s nulovými počty

¹for evaluation, groups with non-zero values were merged

diagnózy karcinomu pankreatu byla 10,5 let. Zjištěné hodnoty sice naznačují možný vztah, ale výsledky nebyly statisticky významné.

V rámci studie byla zjišťována gynekologická anamnéza (počet a věk těhotenství, počátek menstruačního cyklu, menopauza, gynekologické operace – dělohy či vaječníků,

také užívání hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie). Průměrný věk u žen ve studii případů a kontrol uvádí tabulka 4.

Ve sledovaném souboru celkem 25 žen uvedlo, že užívalo perorální antikoncepci a 22 žen užívalo hormonální sub-

Tabulka 3. Multifaktorová analýza rizikových faktorů pro karcinom pankreatu u žen

Table 3. Multifactor analysis of risk factors for pancreatic cancer in females

Rizikový faktor	Kategorie	Hrubé OR	95% IS	Adjustované OR	95% IS
Věk	≤ 49	1+		1+	
	50–64,9	1,4	0,40–4,85	1,76	0,33–9,54
	65–74,9	1,41	0,42–4,75	1,76	0,31–9,86
	≥ 75	1,25	0,37–4,25	1,12	0,19–6,52
BMI	≥ 18,5 < 25 kg/m ²	1+		1+	
	≥ 25 < 30 kg/m ²	1,22	0,64–2,33	1,37	0,63–2,97
	≥ 30 kg/m ²	1,52	0,79–2,94	2,01	0,80–5,04
Kouření	ne	1+		1+	
	ano	1,08	0,64–1,84	0,99	0,49–2,00
Alkohol	ne	1+		1+	
	ano	0,44*	0,25–0,79	0,26*	0,12–0,55
Vzdělání	základní	1+		1+	
	vyučen	0,77	0,38–1,58	0,75	0,32–1,76
	středoškolské	0,41*	0,21–0,82	0,69	0,30–1,76
	vysokoškolské	0,67	0,25–1,81	1,47	0,43–5,04
Diabetes mellitus	ne	1+		1+	
	ano	1,50	0,80–2,81	1,63	0,70–3,79
Orální antikoncepce	ne	1+		1+	
	ano	0,38*	0,16–0,91	0,21*	0,07–0,69
Pankreatitida	ne	1+		1+	
	ano	2,38	0,63–9,06	1,98	0,40–3,79
Fyzická aktivita	ne	1+		1+	
	ano	0,92	0,53–1,61	1,44	0,70–2,93
Aspirin	ne	1+		1+	
	ano	0,52	0,23–1,16	0,40	0,14–1,11
Protizánětlivé léky	ne	1+		1+	
	ano	0,13*	0,04–0,47	0,10*	0,02–0,41

1+základní kategorie, *statisticky významné hodnoty

1+basic category, *statistically significant results

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

Tabulka 4. Gynekologická anamnéza – průměrný věk u žen ve studii případů a kontrol**Table 4.** Gynaecological history – average age of females in the case-control study

Sledované charakteristiky	Karcinom	Počet	Věk (roky)		p-hodnota (t-test)
			aritmetický průměr	směrodatná odchylka	
Počátek menstruačního cyklu	ano	124	13,7	1,5	0,6221
	ne	97	13,8	1,2	
Nástup menopauzy	ano	113	49,8	4,5	0,2799
	ne	90	50,3	4,2	
Operace dělohy	ano	26	52,0	10,4	0,3793
	ne	20	49,4	9,4	
Operace vaječníků	ano	20	51,2	10,4	0,1582
	ne	20	46,7	6,1	
Začátek užívání antikoncepce	ano	9	30,1	10,5	0,7561
	ne	15	31,4	9,3	
Ukončení užívání antikoncepce	ano	5	33,0	11,5	0,7559
	ne	12	34,7	9,2	
Začátek užívání HRT	ano	10	49,6	4,9	0,5635
	ne	10	50,7	3,3	
Ukončení užívání HRT	ano	8	52,6	5,9	0,2118
	ne	6	56,0	3,3	

stiuční terapii. Do vlastní analýzy bylo zařazeno pouze užívání perorální antikoncepce. Při vyhodnocení podle frekvence užívání orální antikoncepce byl nalezen statisticky významný rozdíl. Při vlastní analýze byla zjištěna inverzní asociace a výsledek byl potvrzen i po adjustaci. Nalezené OR bylo 0,38; 95% IS: 0,16–0,91, respektive po adjustaci 0,21; 95% IS: 0,07–0,69 a výsledek byl statisticky významný (viz tab. 3).

U užívání protizánětlivých léků byla zjištěna statisticky významná inverzní asociace. Hodnoty hrubého a adjustovaného OR byly 0,13; 95% IS: 0,04–0,47, respektive 0,10; 95% IS: 0,02–0,41 a výsledky byly statisticky významné. U užívání aspirinu byla inverzní asociace naznačena, ale výsledek nebyl statisticky významný. Důvodem užívání protizánětlivých léků byly nejčastěji bolesti zad, kloubů a hlavy. Nejčastěji užívanými preparáty byly Ibalgin a Ibuprofen.

Ani u fyzické aktivity ve volném čase nebyl zjištěn žádný vztah. Výsledky shrnuje analytická tabulka 3. Těhotenství a jejich počet, stejně tak jako gynekologické operace se ve vztahu ke karcinomu pankreatu neprojeví. Žádný významný rozdíl nebyl zjištěn ani u počátku menstruačního cyklu ve skupině žen s karcinomem pankreatu a v kontrolním souboru. Tabulka 4 shrnuje průměrný věk žen ve studii případů a kontrol.

DISKUSE

I když karcinom pankreatu je ve výskytu až za nádorovými onemocněními spojenými s ženským pohlavím, patří k nejzávažnějším nádorovým onemocněním s nepříznivým trendem, vysokou úmrtností a krátkou dobou přežívání. Významným rizikovým faktorem pro vznik karcinomu pankreatu je věk. Věkový medián u karcinomu pankreatu je 72 let, pouze do 10 % nemocných je mladších než 50 let [6]. Průměrný věk žen ve sledovaném

souboru byl 68,9 let a byl nižší, než je celorepublikově zjištěný nejvyšší výskyt karcinomu pankreatu, což je 75–79 let [2].

Obezita je považována za kauzální rizikový faktor, i když výsledky nejsou jednoznačné a nalezené riziko se pohybuje od 1,1 do 2,8 [8–12]. Mechanismy vlivu obezity mohou být různé – od zvýšené nabídky energie, hromadění karcinogenů v tukové tkáni až po metabolismus a produkci hormonů u hormonálně závislých nádorových onemocnění. K potvrzeným mechanismům účinku obezity patří zánětlivé a hormonální vlivy tukové tkáně, energetická dysbalance a zvýšená expozice karcinogenním látkám kvůli zvýšené spotřebě potravin a také snížená fyzická aktivita. Viscerální tuková tkáň není jenom zásobárnou tuku a energie, ale je také aktivním endokrinním orgánem. Tuková tkáň hraje zásadní úlohu v lipidovém a glukózovém metabolismu a produkuje řadu hormonů a cytokinů, které mají klíčovou úlohu v zánětlivém procesu a zvýšená peroxidace lipidů je spojená s vyšší tvorbou DNA aduktů. Tuková tkáň jakožto důležitý endokrinní a metabolický orgán se stává prostředníkem ve vztahu mezi obezitou a zhoubnými nádory. Vedlejší účinky obezity mohou ve skutečnosti být zodpovědné za zvýšené riziko rozvoje nádoru na tomto podkladě. Základní mechanismy, které mohou hrát roli v patogenezi nádoru, jsou spatřovány v regulaci lipidů, zánětlivé reakci, inzulinové signalizaci a adipokinech. Inzulinová rezistence je doprovázena zvýšenými hladinami inzulinu. U obézních jedinců s inzulinovou rezistencí jsou tkáně vystaveny vysokým hladinám cirkulujícího inzulinu a poruchám inzulinové senzitivity. Kromě inzulinu dochází k syntéze inzulinu podobným růstovým faktorům IGF-1 a IGF-2, které také mohou negativně ovlivňovat inzulinovou signální kaskádu. Signalizace těchto drah je často aktivována v lidských nádorech, kde indu-

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

kuje proliferaci buněk. Obezita může mít vliv na aktivaci onkogenních signálních drah a proliferačních účinků na nádorové buňky [13]. V předkládané studii je sice až dvojnásobné riziko naznačené, ale výsledky nejsou statisticky významné. Důvodem může být velikost souboru, která pro nalezení statisticky významné asociace není dostatečná, ale zejména vysoká prevalence žen s nadváhou a obezitou v kontrolním souboru, kdy pouze 36 % žen v kontrolním souboru mělo hodnoty BMI v rozmezí $\geq 18,5 < 25 \text{ kg/m}^2$ a 64 % žen bylo už v kategorii nadváhy a obezity. U skupiny žen s karcinomem pankreatu to bylo 29 % s normální hmotností a 71 % s nadváhou a obezitou. Nadváha a obezita v rané dospělosti také může zvyšovat riziko vzniku karcinomu pankreatu [14].

I když kouření je uváděno jako jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro vznik karcinomu pankreatu, ve sledovaném souboru se vztah mezi vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu u kuřáků nepotvrdil. I přesto, že kontrolní skupina byla vybírána z běžné populace žen, kde bývá prevalence kouření nižší než u hospitalizovaných osob, bylo zastoupení kuřáček vysoké a tvořilo 51 %, ačkoliv prevalence kuřáctví v České republice je kolem 30 % [6, 15].

Střídmá konzumace alkoholu nezvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu. V předkládaném souboru byla nalezena inverzní asociace a výsledek je konzistentní s publikovanými údaji [10]. Konzumace se u sledovaného souboru pohybovala z více jak 90 % do 20 g čistého alkoholu za den.

Také úroveň nejvyššího dosaženého vzdělání významně ovlivňuje socioekonomické postavení jednotlivců i celých rodin a hierarchii jejich hodnot a chování. Výsledky studie ukazují ochranný vliv vyššího vzdělání, kdy ženy se středoškolským vzděláním měly riziko nižší až o 59 %. V rámci zdravotního stavu se sledoval vztah mezi diabetem mellitus a pankreatitidou v anamnéze a vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Zejména diabetes mellitus a pankreatitida vykazují silnou asociaci v celé řadě provedených epidemiologických studií a metaanalýz, kdy nejsilnější asociace je pozorována u osob, u kterých byl diabetes diagnostikován do 2 let před vznikem karcinomu pankreatu a kdy nalezené riziko bylo až trojnásobné [10], ale kauzální vztah zatím jasně stanoven nebyl [16], i když diabetes je přítomen u 60–80 % pacientů s karcinomem pankreatu [17–19]. Vyšší riziko pro osoby s diabetem diagnostikovaným do 2 let před vznikem karcinomu pankreatu pravděpodobně souvisí již se změnami v pankreatu a tím se studovaným nádorovým onemocněním [20, 10]. Ve sledovaném souboru bylo OR pro ženy s diabetem 1,50; 95% IS: 0,80–2,81 a 1,63; 95% IS: 0,70–3,79, ale výsledek nebyl statisticky významný.

Steroidní hormony hrají roli v normální funkci pankreatu a mohou tedy i modifikovat pankreatickou kancerogenezi. Lee ve své rozsáhlé studii nalezl pozitivní asociaci mezi užíváním perorální antikoncepce a vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu, a to s ohledem na dobu užívání. Při užívání delším než 10 let nalezl střední riziko, kdy riziko bylo ve srovnání s těmi, které antikoncepci nikdy neužívaly vyšší o 72 % [7]. Při krátkodobějším užívání kombinovaných preparátů nebyla nalezena žádná asociace a užívání pouze estrogenové terapie působilo dokonce ochranně. V předkládané studii bylo nalezené OR 0,38; 95% IS: 0,16–0,91, respektive po adjustaci 0,21; 95% IS: 0,07–0,69 pro ženy, které antikoncepci užívaly.

Deset a více let užívaly antikoncepci pouze 3 ženy (12 %) a průměrná doba užívání perorální antikoncepce byla kolem 6 let. Jako nejčastěji užívaný preparát byl udáván Antigest a Biogest, které do konce 80. let minulého století převládaly.

Skutečná prevalence chronické pankreatitidy zatím není známa, odhaduje se, že se pohybuje mezi 0,04 % a 5 % normální zdravé populace [21]. Hypotéza, že chronická pankreatitida souvisí s vyšším rizikem karcinomu pankreatu, byla ověřována v řadě epidemiologických studií a již historická multicentrická studie z roku 1993 nalezla vysokou signifikantní asociaci [22]. Pankreatitida je jednak rizikovým faktorem pro vznik karcinomu pankreatu a také může být časným diagnostickým indikátorem. Riziko se může pohybovat od 3,6–24,3, také v závislosti na délce sledování, výživě, konzumaci alkoholu a dalších faktorech [11]. Celková prevalence pankreatitidy v populaci není příliš vysoká a také ve sledovaném souboru pouze 12 žen toto onemocnění uvedlo v anamnéze, z toho 3 s karcinomem pankreatu a 9 v kontrolním souboru. Při analýze pomocí hrubého OR a přizpůsobení pankreatitidy i ostatním sledovaným faktorům, bylo nalezeno OR 2,38; 95% IS: 0,63–9,06 a 1,98; 95% IS: 0,40–3,79, ale výsledek nebyl statisticky významný. Počet žen s tímto onemocněním byl ve sledovaném souboru velmi nízký a nestačil na případné prokázání asociace, i když při analýze celého souboru tedy mužů i žen byla nalezena velmi silná pozitivní asociace (OR adjust. 4,10; 95% IS: 1,43–11,81) [23]. S pankreatitidou souvisí i nadváha a obezita, které zároveň ovlivňují i vznik diabetu mellitus. Působení rizikových i protektivních faktorů současně může jednotlivé vlivy potencovat a ovlivňovat.

Fyzická aktivita má prokázáný příznivý účinek na metabolické procesy, neboť snižuje glykémii, zvyšuje využití glukózy v organismu, upravuje lipidové spektrum, příznivě ovlivňuje krevní tlak a snižuje podíl tělesného tuku v organismu [24]. Pravidelná pohybová aktivita je nejsilnějším preventivním faktorem vzniku obezity a diabetu u osob s porušenou glukózovou tolerancí. V předkládané studii se protektivní účinek fyzické aktivity ve volném čase nepotvrdil.

Schernhammer et al. ve své multivariabilní analýze nedává užívání aspirinu a jiných protizánětlivých léků do souvislosti s karcinomem pankreatu a užívání těchto léků má jen okrajový význam [25]. Britská studie (nested case-control) sledovala užívání nesteroidních protizánětlivých léků. Nesteroidní protizánětlivé léky užívané po 2 roky před diagnózou karcinomu pankreatu vedly ke snížení rizika (OR 0,75; 95% IS: 0,62–0,97) [26]. V předkládané práci byla zjištěna inverzní statisticky významná asociace u užívání protizánětlivých léků a OR bylo snižené o 87–90 % a tyto výsledky jsou konzistentní s publikovanými údaji. U užívání aspirinu nebyly zjištěné signifikantní výsledky.

ZÁVĚRY

Vznik nádorových onemocnění je proces multifaktoriální a dá se předpokládat, že i u karcinomu pankreatu se jednotlivé vlivy shlukují (clustering) a navzájem modifikují. Síla vlivu jednotlivých faktorů na vznik karcinomu pankreatu se různí. A právě znalost těchto vlivů i jejich vzájemného působení je důležitá, což je významné také proto, že specifická prevence v podobě efektivního screeningového programu neexistuje. Výsledky studie uka-

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ • PŮVODNÍ PRÁCE • KAZUISTIKY

zují inverzní asociaci u užívání perorální antikoncepce a inverzní vztah u kontrolované konzumace alkoholu, vyššího vzdělání a užívání protizánětlivých léků. I když výsledky analýzy mohou být ovlivněny velikostí souboru i vlastním designem (studie případů a kontrol), její validitu zvyšuje použití populační kontrolní skupiny, která lépe vystihuje sledované charakteristiky v běžné populaci, použití metody logistické regrese a také možnost dalších použití v rámci metaanalýz.

Práce byla podpořena grantem „Effectivity of secondary prevention for cancer in a general practitioner's office“. Research Support Foundation, Vaduz.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [on line]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;2013. Dostupný na www: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 27/3/2014.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [on line]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2014-3-27]. Dostupný na www: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.
3. Kollárová H, Janoutová G, Foretova L, Martínek A, Shonová O, Procházka V, Horáková D, Čížek L, Janout V. *Epidemiologie karcinomu pankreatu* [Pancreas cancer epidemiology]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2007;56(1):38-43.
4. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*, 2011;47(13):1928-1937.
5. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol*, 2013;107(1):1-7.
6. Pandol S, Gukovskaya A, Edderkaoui M, Dawson D et al. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012;27, (2):127-134.
7. Lee E, Horn-Ross PL, Rull RP, Neuhausen SL et al. Reproductive factors, exogenous hormones, and pancreatic cancer risk in the CTS. *Am J Epidemiol*, 2013;178(9):1403-1413.
8. Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog*, 2012;51(1):53-63.
9. Urayama KY, Holcatova I, Janout V, Foretova L et al. Body mass index and body size in early adulthood and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control study. *Int J Cancer*, 2011;129(12):2875-1284.
10. Olson SH. Selected medical conditions and risk of pancreatic cancer. *Mol Carcinog*, 2012;51(1):75-97.
11. Pandol S, Gukovskaya A, Edderkaoui M, Dawson D et al. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012; Suppl 2:127-134.
12. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, 2009;301(24):2553-2562.
13. Louie SM, Roberts LS, Nomura DK. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2013;1831(10):1499-1508.
14. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer*, 2011;129(7):1708-1717.
15. Sovinová H, Csemy L, Warren CW, Lee J, Lea V. Changes in tobacco use among 13-15-year-olds in the Czech Republic--2002 and 2007. *Cent Eur J Public Health*, 2008;16(4):199-204.
16. Hsu C, Saif MW. Diabetes and pancreatic cancer. Highlights from the „2011 ASCO Annual Meeting“. Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. *JOP*, 2011;12(4):330-333.
17. DiMaggio EP. Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol*, 1999;10(Suppl 4):140-142.
18. Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med*, 1994;330(5):313-318.
19. Schwartz SS, Zeidler A, Moossa AR, Kuku SF, Rubenstein AH. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Dig Dis*, 1978;23(12):1107-1114.
20. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol*, 2009;10(1):88-95.
21. Tsirambidis JV, Conwell DL, Zuccaro G. Chronic pancreatitis. *Med Gen Med*, 2003;5(1):17.
22. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, 1993;328(20):1433-1437.
23. Kollárová H, Azeem K, Tomášková H, Procházka V et al. Zdravotní stav a karcinom pankreatu. *Gastroent Hepatol*, 2013;67(2):154-161.
24. Pastucha D, Horáková D, Janoutová G, Malinciková J, Janout V. Epidemiology of the metabolic syndrome and possibility for its prevention by physical activities. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2007;56(4):181-185.
25. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, Michaud DS et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst*, 2004;96(1):22-28.
26. Bradley MC, Hughes CM, Cantwell MM, Napolitano G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Br J Cancer*, 2010;102(9):1415-1421.

Do redakce došlo dne 24. 4. 2014.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Helena Kollárová, Ph.D.

Ústav preventivního lékařství LF UPOL
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: helena.kollarova@upol.cz