

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

HABILITAČNÍ PRÁCE

Vědní obor: Hygiena a epidemiologie

**Karcinogenní riziko u horníků černouhelných hlubinných
dolů v České republice**

Ing. Hana Tomášková, Ph.D.

Praha, 2017



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Název habilitační práce: Karcinogenní riziko u horníků černouhelných
hlubinných dolů v České republice

Autor: Ing. Hana Tomášková, Ph.D.

Pracoviště autora: Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví
Lékařská fakulta, Ostravská univerzita
Syllabova 19, 703 00 Ostrava – Zábřeh

Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
Partyzánské nám. 7
702 00 Ostrava

Poděkování

Děkuji za odbornou i osobní podporu především prof. MUDr. Zdeňkovi Jirákovi, CSc., dále MUDr. Anně Šplíchalové, Ph.D. a Mgr. Haně Šlachtové, Ph.D. Dále bych chtěla poděkovat všem, kteří se podíleli na sběru dat, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout, jedná se o pracovníky hlásících center nemocí z povolání, pracovníky Národního registru nemocí z povolání, jeho vedoucímu panu doc. MUDr. Pavlu Urbanovi, CSc., dále pracovníkům Ústavu zdravotních informací a statistiky, panu řediteli Mgr. Jiřímu Holubovi a jeho nástupci doc. RNDr. Ladislavu Duškovi. A také děkuji rodině za osobní podporu.

Obsah

Seznam zkratk a použitých symbolů.....	5
Souhrn.....	6
Summary	8
1. Úvod.....	10
1.1. Karcinogenní účinek krystalické formy oxidu křemičitého.....	11
1.2. Výsledky epidemiologických studií.....	13
2. Studie I (2001–2003).....	19
2.1. Metodika	20
2.2. Výsledky	22
3. Studie II (2005-2009).....	30
3.1. Metodika	31
3.2. Výsledky	34
4. Studie III (2014-2018).....	39
4.1. Metodika	40
4.2. Výsledky	41
5. Diskuze	47
6. Závěr	52
Literatura.....	54
Seznam obrázků	61
Seznam tabulek.....	62
Seznam vlastních prezentací k tématu práce	63
Seznam vlastních publikací k tématu práce	67
Přílohy	69

Seznam zkratek a použitých symbolů

ČR	– Česká republika
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
EMG	– elektromyografie
HIS	– „Šetření zdravotního stavu české populace“ v roce 1999
HR	– Hazard Ratio
CHOPN	– chronická obstruktivní plicní nemoc (dg. J44)
IARC	– International Agency for Research on Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny)
ILO	– International Labour Organization (Mezinárodní organizace práce)
IS	– interval spolehlivosti
KDr	– kumulativní dávka respirabilní frakce prachu
KDrSiO ₂	– kumulativní dávka respirabilní frakce křemene
N, n	– celkový počet
NDS	– nemoci dýchací soustavy (dg. J00-J99)
NPE	– nejvyšší přípustná expozice
OKD	– Ostravsko–karvinské doly
OKR	– Ostravsko–karvinský revír
OR	– Odds Ratio (poměr šancí)
p	– p–hodnota získaná při statistickém testování hypotéz
PEL	– přípustný expoziční limit
PMF	– progresivní masivní fibróza
PN&TBC	– pneumokoniózou uhlokopů v kombinaci s aktivní tuberkulózou
PN0	– označení souboru horníků bez uhlokopské pneumokoniózy ve studii II
PN1	– označení souboru horníků s diagnostikovanou uhlokopskou pneumokoniózou ve studii II
PNU	– pneumokonióza uhlokopů, uhlokopská pneumokonióza
r	– Pearsonův korelační koeficient
RNS	– Reactive Nitrogen Species (reaktivní formy dusíku)
ROS	– Reactive Oxygen Species (reaktivní formy kyslíku)
sd	– směrodatná odchylka
SiO ₂	– Oxid křemičitý
SIR	– Standardized Incidence Ratio
SMR	– Standardized Mortality/Morbidity Ratio
TBC	– tuberkulóza
\bar{x}	– aritmetický průměr

Souhrn

Úvod: V rámci dvou grantových studií, realizovaných v letech 2001-2009, bylo sledováno karcinogenní riziko u černouhelných horníků, kteří jsou exponováni prachu s obsahem oxidu křemičitého. V první studii byli sledováni bývalí horníci, kteří byli vyřazeni z důvodů dosažení nejvyšší přípustné expozice. V tomto souboru bylo 10 % osob s diagnostikovanou pneumokoniózou uhlokopů (PNU). U tohoto souboru nebylo zjištěno zvýšené riziko rakoviny pro vybrané diagnózy (rakovina plic, žaludku, tlustého střeva, močového měchýře, ledvin) proti populaci mužů ČR. Ale z analýzy vyplynulo, že možným rizikovým faktorem pro karcinom plic může být pneumokonióza uhlokopů. Z toho důvodu se druhá studie zaměřila na horníky s uznanou nemocí z povolání - pneumokonióza uhlokopů.

Metodika: Analýza byla provedena na dvou souborech bývalých horníků. První kohorta zahrnovala horníky bez onemocnění PNU (N = 6 705) a soubor horníků s odškodněnou PNU (N = 2 504). Osobní data a informace o pracovní expozici byly spojeny s údaji v Národním registru obyvatel a Národním onkologickém registru za období 1992-2006. Karcinogenní riziko horníků obou souborů ve srovnání s kontrolní populací mužů ČR bylo hodnoceno výpočtem SIR (Standardized Incidence Ratio) a 95% intervalem spolehlivosti (IS).

Výsledky: Průměrný věk horníků souboru bez PNU byl 44,1 let. Průměrná kumulativní dávka SiO₂ u tohoto souboru činila 3,59 g. Průměrný věk horníků s PNU činil v době odškodnění nemoci z povolání 48,8 let. Individuální údaje o kumulativní dávce křemene u tohoto souboru nebyly k dispozici. Odhadované hodnoty podle závažnosti PNU se pohybovaly od 8,59 – 29,08 g. U tohoto souboru (bez ohledu na závažnost PNU) bylo zjištěno přibližně 2krát vyšší riziko rakoviny plic (SIR = 2,25; 95% IS: 1,82–2,75) proti populaci mužů ČR. Riziko se zvyšovalo podle závažnosti PNU od nevýznamných hodnot u horníků s iniciální formou PNU (SIR = 1,05; 95% IS: 0,33–2,54) k významným hodnotám u horníků s PNU s typickými rtg znaky (SIR = 2,04; 95% IS: 1,59–2,58). Nejvyšší riziko bylo zjištěno u komplikované PNU (SIR = 4,07; 95% IS: 2,14–7,08) a u horníků s PNU ve spojení s aktivní tuberkulózou (SIR = 5,56; 95% IS: 2,82–9,90). U horníků bez PNU nebylo zjištěno vyšší riziko rakoviny plic (SIR = 0,81; 95% IS: 0,70 – 1,06) proti neexponované populaci ČR. Statisticky významné zvýšení rizika u rakoviny žaludku, tlustého střeva, ledvin a močového měchýře nebylo zjištěno.

Závěr: Zjištěný odhad rizika rakoviny plic pro celý soubor horníků s odškodněnou PNU byl statisticky významně vyšší ve srovnání s populací mužů ČR. Riziko rakoviny plic se zvyšovalo v závislosti na závažnosti onemocnění PNU. U horníků bez PNU nebylo zjištěno zvýšené riziko rakoviny plic. U ostatních orgánů nebylo prokázáno zvýšené riziko rakoviny proti neexponované populaci ČR. Zjištěné výsledky byly také potvrzeny v navazující studii realizované v roce 2014-2017.

Summary

Introduction: In the framework of two grant projects carried out in the years 2001-2009 a cancer risk in black-coal miners exposed to coal dust containing crystalline silica was assessed. The first study was focused on analysis of cancer risk in the sample of ex-miners who were replaced from mines after they had achieved maximum permissible exposure. The study sample included 10 % of persons with diagnosed coalworkers' pneumoconiosis (CWP). No elevated risk of selected diseases – lung, stomach, colon, urinary bladder and kidney cancer – was found in the sample compared to population of man in the Czech Republic. But CWP was identified as a potential risk factor for lung cancer. Therefore the second study was focused on miners with the acknowledged occupational disease - coalworkers' pneumoconiosis.

Methods: The analysis was performed on two cohorts of ex-miners. The first cohort included the miners without CWP (N=6,705) and the other cohort included the miners who were compensated for CWP (N=2,504). Personal and occupational data was merged with the data in the National Population Register and the National Oncological Register for the period from 1992 to 2006. The cancer risk in miners of both cohorts in comparison with the control population of male in the Czech Republic was evaluated by SIR (Standardized Incidence Ratio) and 95% confidence interval (CI).

Results: The average age of miners without CWP was 44.1 years and the average cumulative dose of SiO₂ was 3.59 g. The average age of miners with CWP was 48.8 years at the time the compensation for occupational disease. The data on individual dose of SiO₂ was not available in this sample. Estimated cumulative dose of SiO₂ according a severity of CWP varied from 8.59 to 29.08 g. About twice as high risk of lung cancer regardless of the severity of CWP (SIR = 2.25; 95% CI 1.82–2.75) was found in miners with CWP comparing with the men population in the Czech Republic. The lung cancer risk increased with the severity of CWP from not significant values in miners with the initial form of CWP (SIR = 1.05; 95% IS: 0.33–2.54) to significant values in miners with the typical radiographic findings of CWP (SIR = 2.04; 95% IS: 1.59–2.58). The highest risk of lung cancer was identified in miners with progressive massive fibrosis (SIR = 4.07, 95% CI 2.14–7.08) and in miners with CWP in association with active tuberculosis (SIR = 5.56; 95% IS: 2.82–9.90). In miners without CWP was not confirmed a higher

lung cancer risk (SIR = 0.81; 95% IS: 0.70–1.06) in comparison with not exposed Czech population. No elevated risk of stomach, colon, kidney and urinary bladder cancer was found.

Conclusion: The risk of lung cancer found in miners with the compensated CWP was significantly higher comparing with the general male population of the Czech Republic. The lung cancer risk increased with the severity of CWP. In the ex-miners without CWP no elevated risk of lung cancer was confirmed. The risk of malignant neoplasm at the other selected sites was comparable with the risk in general not exposed male population of the Czech Republic. The findings were also confirmed in the follow-up study conducted in 2014-2017.

1. Úvod

Hlubinné dobývání uhlí patří odedávna k nejrizikovějším zaměstnáním jak z hlediska úrazovosti, tak z hlediska výskytu nemocí z povolání. Na výskytu nemocí z povolání v hlubinném hornictví se podílejí významnou měrou fyzikální faktory v pracovním prostředí a jimi podmíněná profesionální onemocnění uvedená v kapitole II seznamu nemocí z povolání platného v České republice (1) pod položkou 4 až 12. Patří sem diagnózy: porucha sluchu způsobená hlukem, nemoci cév rukou při práci s vibrujícími nástroji a zařízeními, nemoci periferních nervů horních končetin charakteru ischemických a úžinových neuropatií při práci s vibrujícími nástroji a zařízeními, nemoci kostí a kloubů rukou nebo zápěstí nebo loktů při práci s vibrujícími nástroji a zařízeními, nemoci šlach, šlachových pochev nebo úponů nebo svalů nebo kloubů končetin z dlouhodobého nadměrného jednostranného přetěžování, nemoci periferních nervů končetin charakteru úžinového syndromu z dlouhodobého nadměrného jednostranného přetěžování nebo z tlaku, tahu nebo torze, s klinickými iritačními a zánikovými příznaky a s patologickým nálezem v EMG vyšetření, nemoci tíhových váček z tlaku a poškození menisku.

Nejzávažnější nemocí z hlediska zdravotních následků však představují nemoci zařazené do kapitoly III pod položkou č. 1 (1). Do této položky jsou zařazeny mimo jiné pneumokoniózy způsobené prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého: silikóza a pneumokonióza uhlokopů ve spojení a) s typickými rtg znaky prашných změn od četností znaků p3, q2, r2 a výše a všechny formy komplikované pneumokoniózy (A, B, C) dle klasifikace ILO (2), b) ve spojení s aktivní tuberkulózou při četnosti znaků p1, q1, r1 a výše a c) s přihlédnutím k dynamice vývoje od četností znaků p2, q1, r1 a výše.

Od roku 2011 je do této kapitoly pod položku 12 zařazena rakovina plic ve spojení s pneumokoniózou způsobenou prachem s obsahem volného SiO₂.

1.1. Karcinogenní účinek krystalické formy oxidu křemičitého

Podkladem pro zařazení rakovina plic ve spojení s pneumokoniózou způsobenou prachem s obsahem volného SiO_2 byly výsledky četných studií. International Agency for Research on Cancer (IARC) vydala v roce 1987 monografii (3), ve které konstatovala, že je již dostatek důkazů svědčících pro karcinogenní účinek krystalické formy oxidu křemičitého v experimentálních studiích na zvířatech, ale zatím chyběly důkazy u lidí. Na základě toho byla krystalická forma oxidu křemičitého zařazena do skupiny pravděpodobných humánních karcinogenů, tedy skupiny 2A. Monografie z roku 1997 (4) již vycházela z výsledků jak studií na zvířatech, tak i epidemiologických dat a klasifikovala prach s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého a jeho tepelné modifikace kristobalit a tridimit jako karcinogen skupiny 1, tedy do skupiny prokázaných humánních karcinogenů. V r. 1998 byl prach s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého vyhlášen jako humánní karcinogen v USA (5) a v roce 1999 zařadila Německá vědecká společnost pro zkoušení zdravotní závadnosti látek respirabilní frakci prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého v jeho třech modifikacích – křemen, kristobalit a tridimit mezi prokázané humánní karcinogeny skupiny 1 (6). Na rozdíl od krystalických forem oxidu křemičitého jsou amorfní sloučeniny oxidu křemičitého klasifikovány podle IARC ve skupině 3, která zahrnuje látky, u nichž karcinogenní riziko nebylo prokázáno (4). Stejně i v případě onemocnění silikózou a uhlokopskou pneumokoniózou se odvozují patologické účinky SiO_2 od struktury a uspořádání krystalické mřížky nerostu. Pro krystalickou formu SiO_2 je charakteristická schopnost vytvářet modifikace krystalické mřížky v závislosti na teplotě. Při teplotě 573°C se vytváří β modifikace křemene (krystalizuje v šesterečné soustavě), při teplotě 870°C se mění na tridimit a teplota 1470°C dává vznik kristobalitu (7,8). Kristobalit může dále vznikat z některých amorfních forem oxidu křemičitého (např. křemeliny nebo rozsivkové zeminy) při nižších teplotách kolem 800°C . To je zvláště významné při žhání křemeliny nebo použití těchto materiálů jako součástí žáruvzdorných materiálů, kdy pak dochází ke vzniku kristobalitu z původně zdravotně nezávadné amorfní formy oxidu křemičitého (4,7).

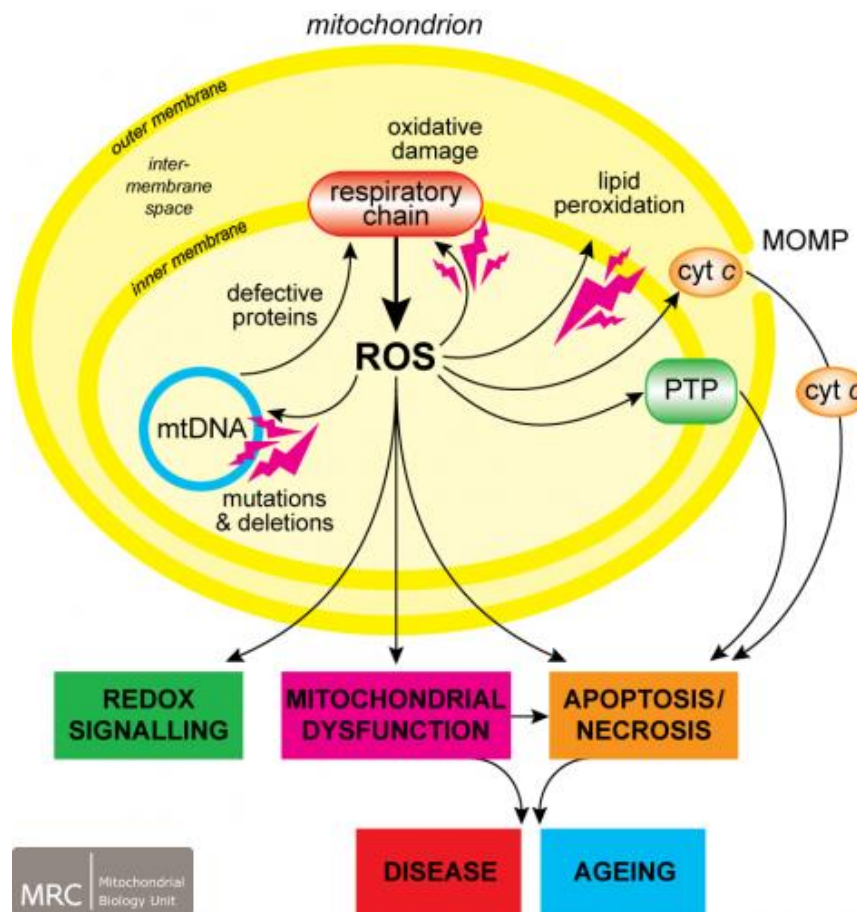
Chronická expozice prachům s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého může vyvolat fibrogenní efekt v plicích vedoucí k typické silikóze nebo v případě prachu uhelných dolů – uhlokopské pneumokonióze. Nicméně v posledních dvou desetiletích je v popředí vědeckého zájmu především genotoxický účinek SiO_2 , který bezprostředně souvisí s přímým

nebo nepřímým oxidativním poškozením buněčné DNA. Jedná se o důsledek tvorby a působení vysoce reaktivních volných kyslíkových nebo dusíkových sloučenin (ROS, RNS), navozujících na úrovni organizace buněčných struktur oxidativní stres (9,10). V procesu patobiologických změn vyvolaných působením prachových částic s obsahem SiO₂ na úrovni celulární i subcelulární se v zásadě uplatňují dva mechanismy genotoxicity – primární a sekundární.

Primární genotoxický účinek je vázán na tvorbu ROS a to v souvislosti s povrchovou strukturou částic (11). Podle některých údajů se může jednat o přímou vazbu krystalů SiO₂ na povrch makromolekul DNA s následným oxidativním poškozením (12). V případě primárního genotoxického účinku bylo jednoznačně prokázáno, že z hlediska hodnocení zdravotního rizika neexistuje prahová dávka.

Sekundární genotoxický účinek prachů s obsahem SiO₂ je vázán na zvýšenou tvorbu ROS v souvislosti se zánětlivým procesem v alveolech, především u alveolárních makrofágů (6,12). Zánětlivá reakce vede k produkci cytokinů, navozujících nefyziologické chování buněk v plicích vedoucí ke změně imunoreaktivity a produkci mediátorů ovlivňujících maligní transformaci buněk typu II. Cytokiny jsou produkovány především monocyty a lymfocyty jako důsledek antigenní stimulace. Mají zásadní vliv na průběh zánětlivé reakce a charakter imunitní odpovědi. Do uvedené skupiny imunitních faktorů se řadí: interleukiny, interferon, tumor nekrotizující faktor, transformační růstový faktor. Z tohoto pohledu má alveolární zánětlivá reakce v procesu karcinogeneze především epigenetický charakter a sehrává zde patrně také významnou úlohu polymorfismus v genech, produktem jejichž expresivity jsou cytokiny (13).

Na obrázku 1.1 je znázorněn mechanismus produkce ROS v mitochondriích.



MOMP - mitochondrial outer membrane permeabilisation,

PTP – permeability transition pore, cyt c – cytochrome c

Obrázek č. 1.1 Mechanismus produkce ROS v mitochondriích (zdroj: Murphy MP, 2009 (10))

1.2. Výsledky epidemiologických studií

Výsledky publikovaných epidemiologických studií potvrdily statisticky významné zvýšení rizika rakoviny plic u pracovníků exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého (dále křemene) z různých výrobních odvětvích především u pracovníků v kamenolomech, v rudných dolech, ve slévárnách a ocelárnách (14-18), méně často u dělníků v keramickém průmyslu, sklárnách, šterkovnách a pískovnách (14,19). Předmětem dlouholeté odborné diskuse je stále otázka vztahu rizika rakoviny plic a přítomnosti silikózy. Např. Checkoway (20) na základě výstupů své práce zastává názor, že přítomnost silikózy není nezbytnou podmínkou zvýšeného rizika rakoviny plic u osob profesionálně exponovaných prachu s obsahem křemene. Na druhé straně výsledky některých novějších studií i meta-analýz zaznamenaly zvýšené riziko rakoviny plic teprve až u osob s diagnostikovanou

silikózou (15,21-27). Kurihara (21) publikoval výsledky meta-analýzy epidemiologických studií z let 1966-2001, které prokázaly statisticky významné zvýšení rizika rakoviny plic u osob s potvrzenou silikózou (RR = 2,37) na rozdíl od pracovníků exponovaných prachu s obsahem křemene, ale bez silikózy, u nichž bylo riziko nevýznamné. Japonští autoři proto označují silikózu za významný rizikový faktor ovlivňující vznik rakoviny plic (21). Další rozsáhlou meta-analytickou studii zrealizovali italští autoři (23), kteří vybrali cca 50 prací publikovaných ve světovém odborném tisku v letech 1996 až 2005 sledujících vztah mezi profesionální expozicí prachu s obsahem křemene a rakovinou plic. Statisticky významné zvýšení rizika rakoviny plic bylo potvrzeno pouze u osob s potvrzenou silikózou s hodnotou relativního rizika 3,27 pro studie případů a kontrol a 1,69 pro kohortové studie. Pro osoby bez diagnostikované silikózy bylo riziko nevýznamné (23). V problematice vztahu silikózy a rakoviny plic dosud nepanuje jednotnost názorů odborníků a dokládají to např. i výsledky rozsáhlé meta-analýzy německých autorů (28), kteří svoji práci uzavírají otázkou, zda je silikóza skutečně nezbytnou podmínkou zvýšení rizika rakoviny plic u osob exponovaných prachu s obsahem křemene a zároveň doporučují v tomto směru i nadále pokračovat ve výzkumu.

I když hlavní pozornost u osob profesionálně exponovaných prachu s obsahem křemene byla zaměřena především na riziko rakoviny plic, četné práce v posledních letech upozornily na zvýšené riziko rakoviny i u některých mimoplicních orgánů. Zvýšené riziko u osob exponovaných prachu s obsahem křemene bylo prokázáno zejména u karcinomu žaludku (24,29,30), karcinomu jícnu (24), karcinomu ledvin (31) a karcinomu močového měchýře (31-33).

Zatím co prach s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého a jeho tepelných modifikací zařadila IARC v roce 1997 jako humánní karcinogen skupiny 1 (34), uhelný prach byl na základě výsledků epidemiologických studií zařazen do skupiny 3 - neklasifikovaný karcinogen pro člověka (34).

Dlouhodobé vdechování prachu uhelných dolů je spojeno s výskytem uhlokopské pneumokoniózy, případně dalších komplikací, navazujících především na těžší formy tohoto onemocnění. Na vzniku uhlokopské pneumokoniózy se podílí více činitelů než samotný uhelný prach. Vedle charakteru uhlí a obsahu křemene je to především prach hornin provázejících uhlí, jehož složení může fibrogenitu uhelných prachů zvyšovat nebo snižovat

(35). Křemen je obsažen v respirabilní frakci uhelných prachů nejčastěji ve 3 až 6 %, ale jeho obsah může kolísat v rozsahu 1 až 10 % v závislosti na důlní lokalitě a profesi (razič, rubač, ostatní). Řada autorů sledovala množství prachu a křemene v plicích zemřelých horníků (35,36,37,38). Uvedené studie prokázaly těsný vztah mezi množstvím prachu a křemene uloženého v plicích zemřelých horníků a závažností morfologických a rtg změn v plicní tkáni.

Zařazení krystalické formy oxidu křemičitého Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny v roce 1997 mezi humánní karcinogen skupiny 1 (34,39), bylo podnětem k řadě studií, zaměřených na zkoumání rizika rakoviny plic, případně i jiných orgánů u horníků exponovaných prachu černouhelných dolů. Polští autoři (40) sledovali příčiny úmrtností u kohorty 7 605 černouhelných horníků s diagnostikovanou pneumokoniózou a nezjistili zvýšené riziko úmrtí na rakovinu plic proti neexponované populaci ani v závislosti na závažnosti onemocnění pneumokoniózou. K obdobnému zjištění došli i američtí autoři (41), kteří 23 let sledovali kohortu 8 899 pracovníků hlubinných uhelných dolů a nezjistili zvýšenou úmrtnost na rakovinu plic ani rakovinu žaludku. Miller vyhodnotil příčiny úmrtí v kohortě 25 000 britských uhelných horníků sledovaných po dobu 22 let (42). Zjistil silnou asociaci mezi kouřením a rakovinou plic. Kuřáci měli asi 5,5krát vyšší riziko úmrtí na rakovinu plic proti nekuřákům. Neprokázal asociaci mezi rakovinou plic a závažností pneumokoniózy, byla však nalezena statisticky nevýznamně zvýšená úmrtnost na rakovinu zaživačského systému. V novější práci (43) našel pozitivní asociaci mezi rizikem rakoviny plic a expozicí křemene u kohorty 18 000 britských černouhelných horníků, tento vztah se projevil až po 15 letech.

Problematikou rizika rakoviny plic u horníků německých černouhelných dolů se zabývala řada studií (22, 44, 45). Latza (22) v roce 2000 uzavírá, že zvýšené riziko rakoviny plic u horníků německých černouhelných dolů bez nebo s uhlokopskou pneumokoniózou není možné podle současných znalostí jednoznačně potvrdit ani vyloučit. V roce 2003 Morfeld (45) prezentoval výsledky studie zabývající se úmrtností u souboru 4 581 černouhelných německých horníků, kteří pracovali v průměru 30,2 let v expozici prachu s přibližně 8% obsahem křemene. V sledovaném období 1980–1998 onemocnělo 23,5 % horníků uhlokopskou pneumokoniózou. U horníků s pneumokoniózou bylo zjištěno statisticky významné riziko úmrtí na rakovinu plic proti běžné populaci (SMR = 1,57), kdežto u horníků bez uhlokopské pneumokoniózy se riziko úmrtí na rakovinu plic nelišilo od běžné populace.

Morfeld toto zjištění uzavírá tím, že se jednalo o expozici prachu s vysokým obsahem křemene, takže nález uhlokopské pneumokoniózy se spíše podobal silikóze.

Na zvýšené riziko rakoviny zažívacího traktu u horníků exponovaných prachu uhelných dolů upozornily práce i některých dalších autorů. Harrison (46) našel u uhelných horníků ve srovnání s neexponovanou mužskou populací signifikantně více dyspeptických potíží, histologicky potvrzených případů akutní a chronické gastritidy a intestinálních metaplazií. Holandští autoři zjistili v kohortě 3 790 černouhelných horníků významně vyšší úmrtnost na rakovinu žaludku (47) proti běžné populaci, ale úmrtnost na rakovinu plic a ostatních sledovaných orgánů nebyla významně odlišná od úmrtnosti u běžné populace (47, 48). Coggon (29) našel u černouhelných horníků pozitivní asociaci mezi incidencí rakoviny žaludku a délkou zaměstnání v prašném prostředí, tento vztah ale nebyl statisticky významný.

Samanic (49) se zabýval vztahem mezi rizikem rakoviny močového měchýře a zaměstnáním ve Španělsku. Jednalo se o studii případů a nemocničních kontrol za období 1997-2000. Z celkového počtu 1219 případů se v 94 případech jednalo o černouhelné horníky, ale riziko ve srovnání s kontrolním souborem nebylo u tohoto podsouboru významné a ani nebyla zjištěna asociace s délkou zaměstnání.

V roce 2013 publikoval Jenkins et al. (50) přehledovou studii zahrnující analýzu 34 studií publikovaných v anglicky psané odborné literatuře od roku 1980. Analýza byla zaměřena na sledování vztahu mezi expozicí prachu z černouhelných dolů a zvýšeným karcinogenním rizikem (incidencí a úmrtím). Z 27 studií, zabývajících se rizikem rakoviny ve vztahu k profesionální expozici, bylo analyzováno 10 kohortových studií a 17 studií případů a kontrol. Z deseti kohortových studií v šesti případech byla zjištěna pozitivní asociace se zvýšeným rizikem onemocnění nebo úmrtím na rakovinu, z toho 3krát na rakovinu žaludku (42,44,47), 2krát rakovinu plic (43, 51) a 1krát rakovinu nosu (52). Ve čtyřech studiích nebylo zjištěno zvýšené riziko rakoviny (41,53-55). Ze 17 studií případů a kontrol v deseti studiích byla zjištěna pozitivní asociace a to 4krát rakovina žaludku (29,56-58), 3krát rakovina plic (59,60,61), 3krát rakovina močového měchýře (62-64) a 1krát celkově zvýšené riziko rakoviny (65). V šesti studiích nebylo zjištěno významné riziko rakoviny (66-71). Ze sedmi studií, sledujících riziko rakoviny u osob žijících v okolí uhelných dolů, ve třech studiích bylo zjištěno zvýšené riziko rakoviny plic (72-74), ve třech případech maligní nádorová onemocnění více

orgánů (75-77), z toho v jedné studii i karcinom plic (75). V jedné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko (78).

Výsledky epidemiologických studií mohou být ovlivněny dalšími látkami s karcinogenním účinkem, kterým mohou být horníci exponováni v pracovním prostředí nebo i mimo pracovní expozici. Mezi nejzávažnější faktory, které se mohou uplatnit jako zkreslující faktor, jsou kouření, výfukové plyny dieselových motorů, ionizující záření, případně plísně. Möhner et al. (79) po adjustaci na zkreslující faktory nezjistili u souboru 6 000 pracovníků v dolech na těžbu draselné soli žádnou významnou asociaci mezi expozicí výfukovým plynům dieselových motorů a rakovinou plic. Připouštějí ale určité riziko až po vysoké kumulativní dávce odpovídající expozici nad 20 let. Naopak Attfield et al. (80) zjistili u souboru 12 315 horníků nerudných dolů v závislosti na velikosti expozici výfukovým plynům dieselových motorů zvýšenou mortalitu pro rakovinu plic SIR = 1,26 (95% 1,09-1,44) a pro rakovinu jícnu SR = 1,83 (95% 1,16-2,75). Karcinogenním rizikem z výfukových plynů dieselových motorů v ostravsko-karvinských dolech se zabýval Dobiáš et al. (81). Zjistili, že zátěž horníků polyaromatickými uhlovodíky (PAU) se shoduje se zátěží neexponované ostravské populace. Koncentrace benzo(a)pyrenu v dolech (46 celosměnových měření) činila 5,3 ng/m³, proti 3,9 ng/m³ u městské ostravské populace. Rovněž průměrná hodnota 1-hydroxypyrenu v moči (0,19 ± 0,11 μmol/ml kreatininu) byla prakticky shodná s hodnotami zjištěnými u neexponované ostravské populace (0,17 μmol/ml kreatininu). Na karcinogenní riziko v souvislosti s výskytem plísní v slovenských rudných dolech upozornil Dobiáš et al. (82). V podmínkách OKD bylo možné na základě četných měření provedených hygienickou službou riziko plísní i ionizujícího záření vyloučit.

Výsledky epidemiologických studií ukazují na úzkou souvislost mezi fibrotickými procesy v plicní tkáni a karcinogenitou. Pneumokonióza uhlokopů je chronické zánětlivé a fibrotické onemocnění. Chronický zánět byl v poslední době přijat jako klíčový faktor v patogeneze nádorového onemocnění (83). Chronický zánět nabízí dynamické prostředí pro oxidační stres a tvorbu volných radikálů. Interakce reaktivních forem kyslíku (ROS) s DNA zvyšuje pravděpodobnost DNA strukturální a transkripční chyby. Patogeneze nádorového bujení vyvolaného chemickými a fyzikálními karcinogeny představuje složitý mnohostupňový proces, v němž hrají roli mutace genů cílových buněk ve všech stádiích vývoje (83). Pokud jde o křemenný prach, ke genetické alteraci DNA může docházet

působením různých činitelů, mezi nimiž jsou významné kyslíkové radikály (ROS). Ty působí na cílové buňky jednak přímo, neboť se vyskytují na povrchu křemenných částic, jednak nepřímo, buněčné ROS, vznikající ve vodném prostředí interakcí křemenných částic s fagocytujícími buňkami, zejména makrofágy a neurofilními granulocyty (superoxidový radikál O_2^- , hydroxylový radikál OH, peroxid vodíku H_2O_2) (85). Částice křemene mohou vyvolat i lipoperoxidaci vedoucí ke vzniku vysoce reaktivních lipidových radikálů vedoucích k poškození DNA (86). Rozhodující pro posouzení vzniku neoplasie jsou otázky, kdy a za jakých okolností dojde k přetížení obranných mechanismů a porušení složitě vzájemně vázaných rovnováh až k jejich nevratnému zhroucení. Ukazuje se, že v procesu karcinogeneze se uplatňují nejen faktory exogenní, vázané přímo na účinek křemene, nýbrž velmi významně i faktory endogenní, a to jak genetické, tak individuální v užším slova smyslu (zejména výživa, životní návyky, kouření) ovlivňující celou řadu mechanismů a úroveň dynamické rovnováhy oxidantů a antioxidantů (87). Ulker et al. (83) sledovali frekvenci výměny sesterských chromatid a mikronodulus test u skupiny horníků s PNU, horníků bez PNU a kontrolní skupiny. Skupina s PNU měla významně vyšší hodnoty obou testů než kontrolní skupina a horníci bez PNU. Mezi horníky bez PNU a kontrolní skupinou nebyly rozdíly. Věk, kouření a délka expozice neměly vliv na výsledky obou testů. Zvýšené hodnoty výměny sesterských chromozomů a mikronodulus test lymfocytů v periferní krvi u souboru 39 horníků bituminózních uhelných dolů proti kontrolní neexponované skupině udává rovněž Donbak et al. (88). U horníků korelovaly hodnoty obou testů pozitivně s délkou expozice, nikoliv s kouřením. U kontrol byla nalezena pozitivní korelace obou testů s věkem a kouřením. Dobias et al. (89) sledovali chromozomové aberace u souboru kameníků exponovaných prachu s obsahem křemene v hornině do 30 % (průměrná koncentrace respirabilní frakce prachu 0,18-2,16 mg/m³) a souboru horníků ostravsko-karvinských uhelných dolů pracujících v rubání při průměrné koncentraci respirabilní frakce prachu 2,68 mg/m³ a průměrném obsahu křemene 3 %. Úroveň chromozomových aberací u obou skupin byla statisticky významně vyšší na 1% hladině významnosti ve srovnání s referenční kontrolní hodnotou pro Českou republiku pro skupinové hodnocení dospělých osob ve věku 20-59 let.

Na základě dosavadních výsledků jak epidemiologických studií, tak cytogenetických vyšetření, nelze karcinogenní účinky prachu uhelných dolů jednoznačně potvrdit, ale ani vyvrátit. Cílem realizovaných studií bylo přispět k objasnění této problematiky.

2. Studie I (2001–2003)

V rámci studie IGA MZ ČR č. 6578-3: „Karcinogenní riziko zaměstnanců exponovaných prachu s obsahem oxidu křemičitého“ (2001-2003) byl analyzován soubor černouhelných horníků Ostravsko-karvinského revíru (OKR).

Cílem studie bylo:

1. Na souboru horníků černouhelných dolů s naplněnou nejvyšší přípustnou expozicí ověřit karcinogenní účinek důlních prachů s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého, a to zejména se zaměřením na rakovinu plic, žaludku a tlustého střeva.

2. Ověřit vliv přítomnosti diagnózy pneumokonióza, délky expozice, věku, profese (razič, rubač, ostatní) a kouření na vznik onemocnění rakovinou plic u horníků černouhelných dolů ostravsko-karvinského revíru.

Výzkumná hypotéza I:

Karcinogenní účinek oxidu křemičitého by se měl projevit u horníků černouhelných dolů OKR zvýšeným výskytem maligních nádorových onemocnění, zejména rakoviny plic, proti stejně staré neexponované populaci České republiky.

Výzkumná hypotéza II:

Předpokládaný vliv jednotlivých faktorů:

- Pneumokonióza: podle literárních údajů je popisováno vyšší riziko rakoviny plic u osob s diagnostikovanou silikózou než u osob exponovaných prachu s obsahem oxidu křemičitého, ale bez silikózy.

- Délka expozice: délka expozice koreluje s celkovým množstvím prachu a křemene vdechnutého do plic (kumulativní dávka prachu a křemene) a dobou, po kterou může prach působit na plicní tkáň. Lze předpokládat vyšší výskyt nádorových onemocnění u osob s delší expozicí.

- Profese: v podmínkách OKR obsahuje respirabilní frakce prachu v raženích cca dvojnásobné množství křemene než prach v rubáních. Lze proto předpokládat vyšší riziko rakoviny plic u razičů než u rubačů.

- Kouření: kouření je známý rizikový faktor, který významně zvyšuje riziko rakoviny plic u kuřáků i ex-kuřáků. Lze předpokládat i možnost sumace nebo potenciace vlivu kouření u kuřáků exponovaných prachu s obsahem oxidu křemičitého (např. u osob exponovaných azbestu zvyšuje kouření riziko 10x proti exponovaným nekuřákům).

- Věk: s věkem klesá schopnost imunitního systému ničit mutované a nádorově změněné buňky a zvyšuje se riziko nádorových onemocnění. Lze předpokládat, že výskyt nádorových onemocnění se bude s věkem zvyšovat – přirozený rizikový faktor.

Výsledky této studie byly prezentovány v publikacích v příloze 1-6. Výsledky této práce byly oceněny za nejlepší posterovou prezentaci na konferenci First Central and Eastern European Environmental Health Conference v roce 2004 – příloha 7.

2.1. Metodika

V rámci kohortové studie byl sledován soubor 7 772 bývalých horníků OKD, kteří nastoupili do práce v podzemí v letech 1950 až 1987 a dosáhli minimálně 70 % nejvyšší přípustné expozice (NPE). NPE byla stanovena na základě rozsáhlé epidemiologické studie (38,90,91) a vyjadřuje kumulativní dávku respirabilní frakce prachu, která je spojená s pravděpodobností onemocnění lehkou formou pneumokoniózy u 5 % exponovaných horníků. Kumulativní dávka prachu respirabilní frakce se vypočítává podle vzorce:

$$KD_r = V \cdot t \cdot k_r \text{ (mg)}$$

Kde: KD_r = kumulativní dávka respirabilní frakce prachu (mg)

V = ventilace plic ($m^2 \cdot h^{-1}$) (průměrná hodnota $V = 1,44 m^2 \cdot h^{-1}$)

t = doba práce v podzemí (h) (směna = 7,5 h)

k_r = koncentrace respirabilní frakce prachu ($mg \cdot m^{-3}$)

Nejvyšší přípustná kumulativní dávka respirabilní frakce prachu se pohybovala v závislosti na rizikovosti jednotlivých dolů v rubáních od 99 g do 169 g, v ražbách v rozsahu 58 až 91 g. Tomu odpovídala nejvyšší přípustná kumulativní dávka křemene pro oba typy důlních pracovišť 1,5 až 3,6 g. Průměrná koncentrace respirabilní frakce prachu v rubáních i raženích na všech dolech OKR se pohybovala kolem dvojnásobku přípustných hodnot. V rubáních činila v průměru $4,32 mg \cdot m^{-3}$ při průměrném obsahu křemene $1,9 \pm 0,8 \%$, v raženích $2,2 mg \cdot m^{-3}$ při průměrném obsahu křemene $3,8 \pm 2,2 \%$. Na jednotlivých pracovištích však prašnost dosahovala až šestinásobku přípustných hodnot. Nejvyšší přípustné koncentrace respirabilní frakce prachu, podle nové terminologie „přípustný expoziční limit“ (PEL), pro prach z rubání v OKR byl stanoven na úrovni $2,0 mg \cdot m^{-3}$, pro prach

z ražení na úrovni $1,0 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (90, 91). NPE dosahovali raziči a rubači v průměru po odpracování cca 3 500 směn, to je po cca 17,5 letech práce. Na vysoce rizikových pracovištích, kde prašnost překračovala několikanásobek PEL pro respirabilní frakci prachu, však může být NPE kratší než 10 let.

U všech sledovaných osob byly evidovány údaje z oddělení pracovního lékařství - datum narození, převažující profese, rok nástupu a rok ukončení práce v podzemí, údaje o kouření (nekuřák, kuřák, ex-kuřák) a přítomnost onemocnění pneumokoniózou. Údaje o výskytu nádorových onemocnění, druhu nádoru, datu diagnózy a datu úmrtí byly doplněny z Regionálního registru nádorových onemocnění. Z Registru obyvatel byly doplněny údaje - datum úmrtí a diagnóza, která byla příčinou úmrtí.

Srovnání incidence maligních nádorových onemocnění u horníků a u neexponované populace ČR bylo provedeno výpočtem SMR (Standardized Morbidity Ratio) s 95% intervaly spolehlivosti (IS) pro věkové skupiny za období 1990–2003. SMR bylo vypočteno pro karcinom žaludku, tlustého střeva, plic a pro všechna maligní nádorová onemocnění. Údaje o zdravotním stavu populace ČR v jednotlivých letech byly získány ze Zdravotnických ročenek (92,93).

Vztah mezi nádorovým onemocněním, rakovinou plic a rizikovými faktory (onemocnění pneumokoniózou, kouření, profese, délka expozice, věk) byl vyjádřen nejprve pomocí hrubého OR a χ^2 testem. Pro analýzu vzájemného působení všech faktorů na vznik rakoviny plic byla použita kondicionální logistická regrese a Coxův regresní model.

Před použitím kondicionální logistické regrese byla data z kohortové studie transformována na data studie nested case-control tak, že ke každému případu (osobě s rakovinou plic) bylo vybráno 5 kontrol (osoby bez rakoviny plic). Kritériem pro výběr byl shodný rok narození.

V Coxově regresním modelu pro cenzorovaná data byly označeny jako správně cenzorované osoby ty, které v průběhu sledovaného období zemřely nebo onemocněly na jinou diagnózu než rakovinu plic nebo v roce 2003 ještě žily. Doba přežití byla definována jako věk v době zjištění rakoviny plic, úmrtí nebo věk v době ukončení studie (rok 2003). Jako rizikové faktory byly zařazeny - přítomnost onemocnění pneumokoniózou, délka práce v podzemí, kouření (nekuřák, ex-kuřák, kuřák) a druh profese (rubač, razič, ostatní).

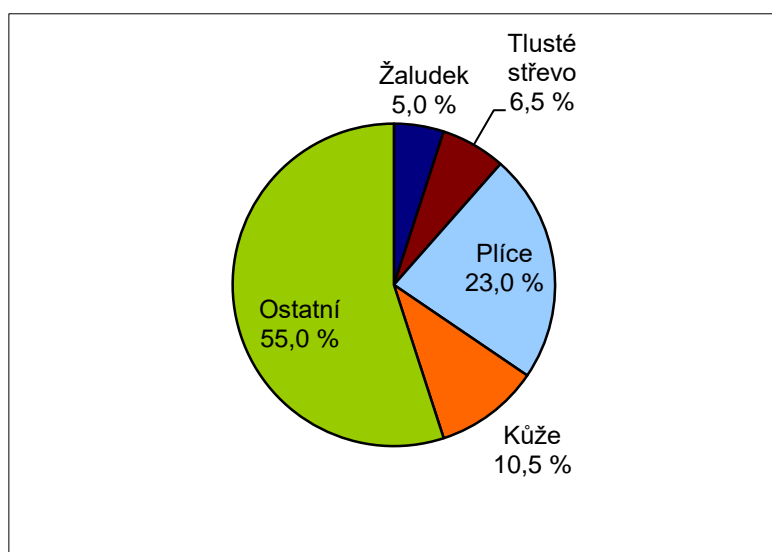
Pro zpracování a analýzu dat byl použit program Stata, verze 8 (94).

2.2. Výsledky

Průměrný věk v době nástupu do práce v dolech u souboru 7 772 horníků byl $20,0 \pm 3,4$ let, průměrný věk v době odchodu $42,9 \pm 5,9$ a průměrná délka práce $22,9 \pm 5,9$ let. Celkem bylo v souboru 55 % kuřáků, 14 % ex-kuřáků a 31 % nekuřáků. U 10 % osob ($n = 751$) byla diagnostikována uhlokopská pneumokonióza (PNU). V souboru bylo 40 % horníků, kteří pracovali převážně v profesi rubač, 24 % převážně v profesi razič, u 36 % nebyla určena převažující profese.

Ve sledovaném souboru do konce roku 2003 onemocnělo celkem 398 pracovníků maligním nádorovým onemocněním a zemřelo 629 osob, z toho u 30 % bylo diagnostikováno jako příčina úmrtí maligní nádorové onemocnění. Relativní počty maligních nádorových onemocnění podle lokalizace jsou uvedeny na obrázku č. 2.1.

Základní charakteristiky (věk v době zjištění onemocnění a celková délka práce v dole) u horníků, u nichž bylo zjištěno maligní nádorové onemocnění, jsou uvedeny v tabulka č. 2.1.



Obrázek č. 2.1 Rozdělení maligních nádorových onemocnění podle lokalizace

Srovnání incidence maligních nádorových onemocnění u horníků proti populaci ČR

Incidence maligních nádorových onemocnění u horníků je srovnatelná s incidencí maligních nádorových onemocnění u populace ČR. Hodnoty souboru horníků jsou nižší než 1, kromě tří případů (tabulka č. 2.2), ale ani v těchto případech se nejedná o statisticky významné zvýšení.

Tabulka č. 2.1 Základní charakteristiky podle druhu maligního nádorového onemocnění

Charakteristika	Lokalizace	počet	\bar{x}	sd	min.	max.
Věk (roky)	Žaludek	19	53,5	6,4	42	65
	Tlusté střevo	26	55,1	6,8	41	67
	Plíce	92	54,4	7,0	36	67
	Kůže	42	51,5	7,4	35	64
	Ostatní	219	52,9	7,0	29	68
Délka práce (roky)	Žaludek	19	25,7	5,1	14	36
	Tlusté střevo	26	26,8	5,3	15	36
	Plíce	92	26,8	5,6	10	38
	Kůže	42	25,6	6,4	8	39
	Ostatní	219	25,9	5,5	11	38

\bar{x} – aritmetický průměr, sd – směrodatná odchylka

Tabulka č. 2.2 SMR pro nádorová onemocnění u souboru horníků proti české populaci (muži) dle věkových skupin

Věk (roky)	SMR (95% IS) podle lokalizace			
	Žaludek	Tl. Střevo	Plíce	Všechna
25–29	-	-	-	-
30–34	-	-	-	0,59 (0,15–2,35)
35–39	-	-	1,34 (0,19–9,53)	0,61 (0,27–1,35)
40–44	1,97 (0,49–7,89)	-	0,54 (0,14–2,18)	0,57 (0,35–0,93)
45–49	0,83 (0,21–3,34)	0,30 (0,04–2,12)	1,16 (0,69–1,96)	0,76 (0,58–1,01)
50–54	0,91 (0,29–2,83)	0,49 (0,16–1,53)	0,52 (0,30–0,92)	0,68 (0,55–0,87)
55–59	0,89 (0,29–2,76)	0,64 (0,24–1,71)	0,51 (0,29–0,90)	0,70 (0,57–0,91)
60–64	0,69 (0,10–4,88)	0,35 (0,05–2,47)	0,75 (0,36–1,57)	0,64 (0,44–0,94)
65–69	-	-	-	0,30 (0,05–1,30)

- u horníků se v dané věkové skupině sledované onemocnění nevyskytlo

SMR – Standardized morbidity ratio, IS – interval spolehlivosti

Vyhodnocení rizikových faktorů

Vztah mezi jednotlivými rizikovými faktory a celkovým výskytem nádorových onemocnění je vyjádřen pomocí hrubého OR a χ^2 -testem v tabulce 2.3. Nádorové onemocnění se vyskytuje 1,51krát častěji u osob s pneumokoniózou, tento vztah je statisticky významný. Nádorové onemocnění se významně více vyskytuje u osob s delší dobou práce proti osobám s dobou práce do 20 let. Proporce nádorových onemocnění u jednotlivých profesí se neliší. Výskyt nádorových onemocnění je statisticky významně častější u ex-kuřáků a kuřáků proti nekuřákům. Nejčetnější výskyt nádorových onemocnění je u osob ve věku 46–50 let.

Tabulka č. 2.3 Nádorová onemocnění a rizikové faktory

Rizikový faktor		Nádorová onemocnění		Hrubé OR (95% IS)	χ^2 test (p-hodnota)
		ano	ne		
Pneumokonióza	ne	335	6 525	1 ⁺	0,006
	ano	54	697	1,51 (1,12–2,03)	
Doba práce (roky)	8–19	49	2 411	1 ⁺	<0,001
	20–25	119	2 484	2,36 (1,68–3,30)	
	26 a více	230	2 479	4,56 (3,34–6,25)	
Profese	ostatní	153	2 595	1 ⁺	0,417
	rubač	154	2 978	0,88 (0,70–1,10)	
	razič	91	1 797	0,86 (0,66–1,12)	
Kouření	nekuřák	92	2 298	1 ⁺	0,003
	ex-kuřák	64	1 027	1,56 (1,12–2,16)	
	kuřák	241	4 034	1,49 (1,17–1,91)	
Věk (roky)	do 45 včetně	49	1 318	1 ⁺	0,001
	46–50	87	1 226	1,91 (1,33–2,73)	
	50–55	91	1 718	1,42 (0,99–2,03)	
	56–60	111	1 739	1,72 (1,22–2,42)	
	61 a více	60	1 373	1,18 (0,80–1,73)	

⁺ základní kategorie, červeně vyznačené hodnoty vypovídají o statisticky významném vztahu na hladině významnosti 5 %, OR – poměr šancí, IS – interval spolehlivosti

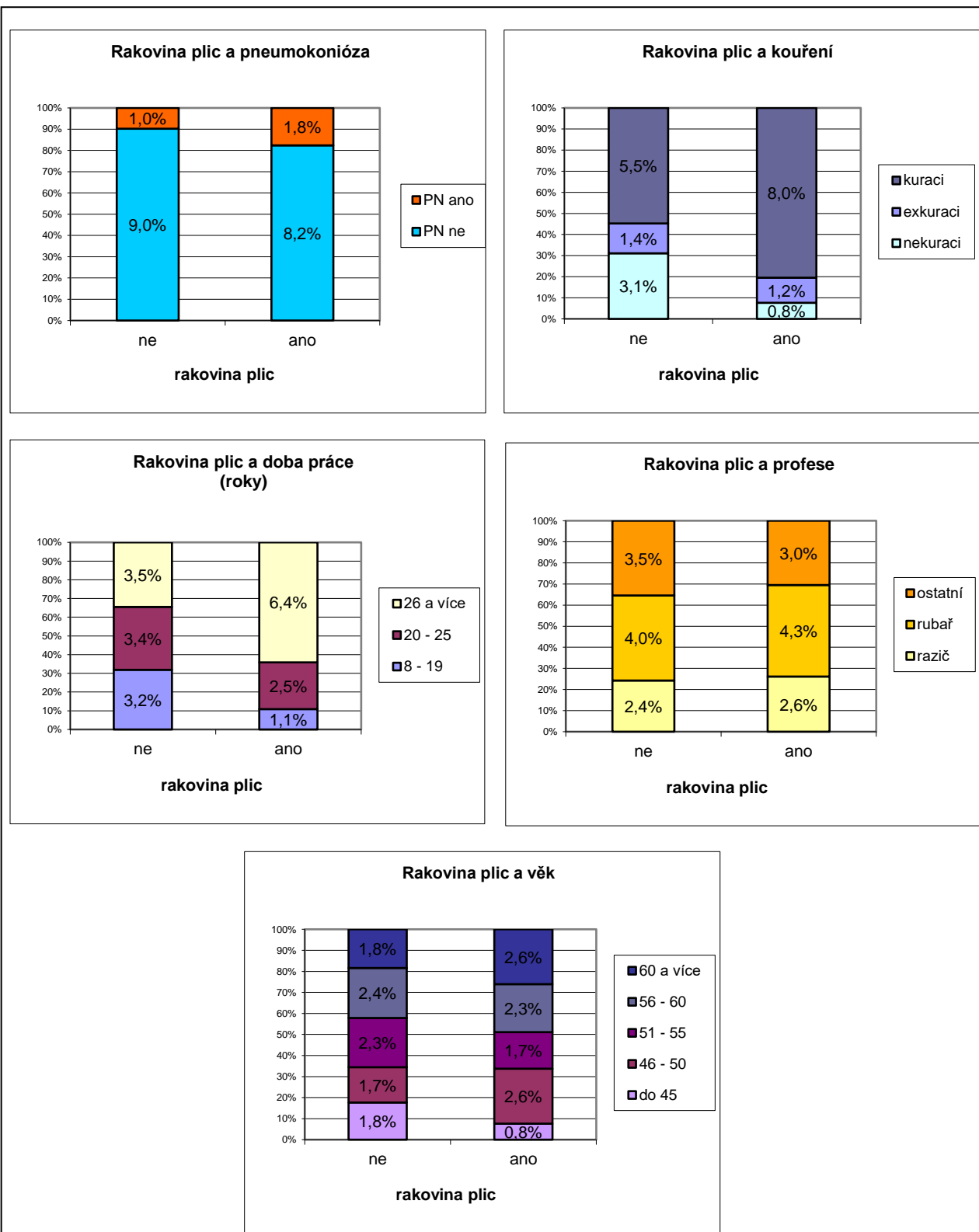
Horníci a rakovina plic

Ve sledovaném souboru horníků onemocnělo 92 osob rakovinou plic, z toho u 17,6 % byla diagnostikována pneumokonióza. U osob s rakovinou plic byla průměrná délka práce v podzemí 26,8 let (95% IS: 25,7–28,0), z toho 80 % bylo kuřáků. U osob bez rakoviny plic byla průměrná délka práce v podzemí 22,9 let (95% IS: 22,8–23,1), z toho 55 % osob kouřilo.

Vztah mezi jednotlivými rizikovými faktory a výskytem rakoviny plic je vyjádřen na grafech (obrázek č. 2.2) a hodnoty hrubého OR a výsledky χ^2 -testu jsou popsány v tabulce 2.4. Rakovina plic se významně častěji (OR = 1,97) vyskytuje u osob s pneumokoniózou a u osob s delší dobou práce proti osobám s dobou práce do 20 let. Proporce osob s rakovinou plic v jednotlivých profesích se neliší. Výskyt rakoviny plic je statisticky významně častější u ex-kuřáků (OR = 3,47) a kuřáků (OR = 6,0) proti nekuřákům. Významně častější výskyt rakoviny plic je u osob ve věku 46–50 let a u osob nad 60 let proti osobám mladším (do 46 let).

V tabulce 2.5 jsou uvedeny výsledky kondicionální logistické regrese. Jedná se o logistickou regresi pro skupinová data podle roku narození, kdy ke každému případu (osoba s rakovinou plic) je přiřazeno 5 kontrol, tím byl odstraněn efekt věku. V tomto modelu byla provedena adjustace na zbývající rizikové faktory (onemocnění pneumokoniózou, doba práce, kouření) mimo druh profese. Druh profese do modelu nebyl vzhledem k předchozí analýze zařazen, protože proporce výskytu rakoviny plic byla ve všech profesích přibližně stejná.

Z výsledků logistického modelu v tabulce č. 2.5 vyplývá, že dominantní faktor ze sledovaných faktorů, který ovlivňuje vznik rakoviny plic, je kouření. Kuřáci mají 6,09 krát větší šanci onemocnět rakovinou plic než nekuřáci. U ex-kuřáků je tato šance 2,27; ale nejedná se o statisticky významný vztah. Delší doba práce a výskyt onemocnění pneumokoniózou se v tomto modelu neprokázaly jako významný rizikový faktor.



Obrázek č. 2.2 Rakovina plic a rizikové faktory

Tabulka č. 2.4 Rakovina plic a rizikové faktory

Rizikový faktor	Rakovina plic		Hrubé OR (95% IS)	χ^2 – test (p-hodnota)	
	ano	ne			
Pneumokonióza	ne	75	6 785	1 ⁺	0,013
	ano	16	735	1,97 (1,14–3,40)	
Doba práce (roky)	8–19	10	2 450	1 ⁺	<0,001
	20–25	23	2 580	2,18 (1,04–4,60)	
	26 a více	59	2 650	5,45 (2,78–10,69)	
Profese	ostatní	28	2 720	1 ⁺	0,608
	rubač	40	3 092	1,26 (0,77–2,04)	
	razič	24	1 864	1,25 (0,72–2,16)	
Kouření	nekuřák	7	2 383	1 ⁺	<0,001
	ex-kuřák	11	1 080	3,47 (1,34–8,97)	
	kuřák	74	4 201	6,00 (2,76–13,03)	
Věk (roky)	do 45 včetně	7	1 360	1 ⁺	0,006
	46–50	24	1 289	3,62 (1,55–8,42)	
	50–55	16	1 793	1,73 (0,71–4,23)	
	56–60	21	1 829	2,23 (0,95–5,26)	
	61 a více	24	1 409	3,31 (1,42–7,71)	

⁺ základní kategorie, červeně vyznačené hodnoty vypovídají o statisticky významném vztahu na hladině významnosti 5 %, OR – poměr šancí, IS – interval spolehlivosti

Tabulka č. 2.5 Výsledek kondicionální logistické regrese – rakovina plic a rizikové faktory

Faktor	OR	95% IS	p-hodnota	
Pneumokonióza	ne	1 ⁺		
	ano	1,12	0,58–2,19	0,725
Doba práce (roky)	do 20 let	1 ⁺		
	20–25 let	0,44	0,14–1,43	0,174
	26 a více let	0,95	0,27–3,30	0,930
Kouření	nekuřák	1 ⁺		
	ex-kuřák	2,27	0,81–6,36	0,119
	kuřák	6,09	2,55–14,6	<0,001

⁺ základní kategorie, červeně vyznačené hodnoty vypovídají o statisticky významném vztahu na hladině významnosti 5 %, OR – poměr šancí, IS – interval spolehlivosti

Výsledky Coxova regresního modelu jsou uvedeny v tabulce č. 2.6. V tomto byly označeny jako správně cenzorované osoby ty, které v průběhu sledovaného období zemřely nebo onemocněly na jinou diagnózu než rakovinu plic nebo v roce 2003 ještě žily. Doba přežití byla definována jako věk v době zjištění rakoviny plic, úmrtí nebo věk v době ukončení studie. Jako rizikové faktory byly zařazeny - přítomnost onemocnění pneumokoniózou, délka práce v podzemí a kouření (nekuřák, ex-kuřák, kuřák). Faktor druh profese opět nebyl zařazen. Výsledky Coxova regresního modelu jsou v podstatě shodné s výsledky kondicionální regrese uvedené výše. Interpretace hazard ratio (HR) je obdobná jako interpretace OR u logistické regrese, tzn. že kouření je ve vztahu k rakovině plic statisticky významný rizikový faktor na základě srovnání s nekuřáky (HR = 6,11). Na obrázku 2.3 jsou znázorněny křivky přežití pro kuřáky a nekuřáky. Na obrázku 2.4 jsou znázorněny křivky přežití pro osoby s pneumokoniózou a bez tohoto onemocnění. Křivky přežití vychází z výše uvedeného modelu, jehož výsledky prokázaly, že u osob s pneumokoniózou je riziko rakoviny plic přibližně 1,4krát větší než u osob bez pneumokoniózy, ale tento vztah není statisticky významný.

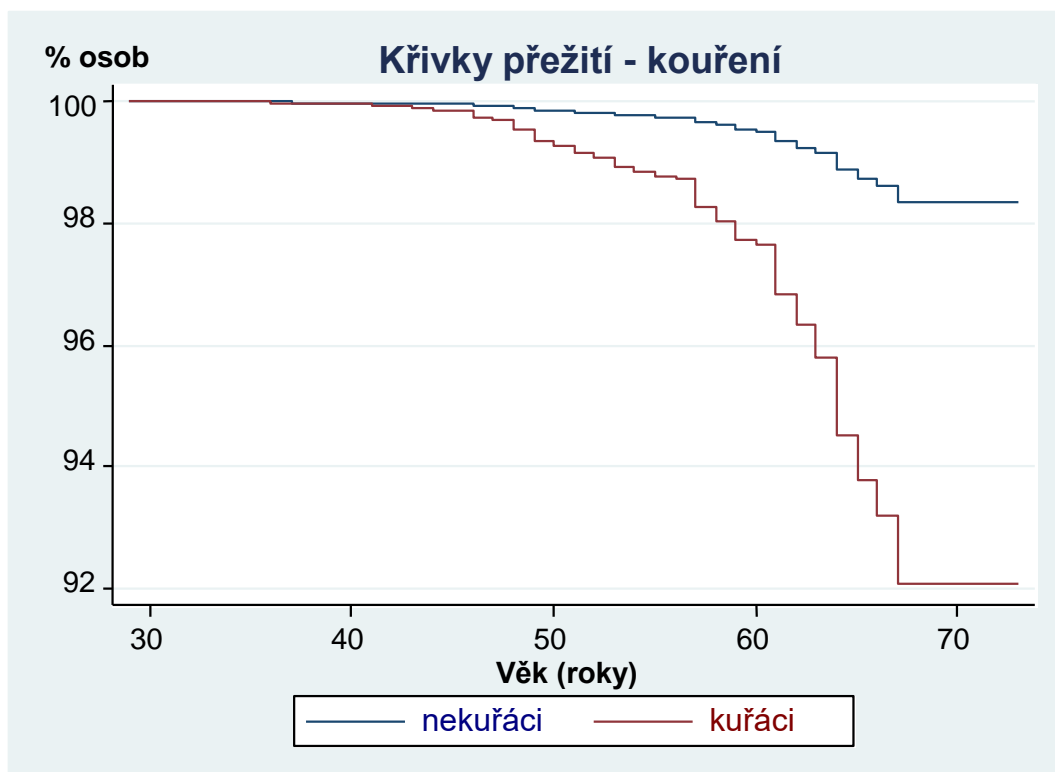
Tabulka č. 2.6 Výsledek Coxova regresního modelu – rakovina plic a rizikové faktory

Faktor		HR	95% IS	p-hodnota
Pneumokonióza	ne	1 ⁺		
	ano	1,40	0,81 – 2,40	0,224
Doba práce (roky)	do 20 let	1 ⁺		
	20 – 25 let	0,78	0,37 – 1,65	0,513
	26 a více let	0,79	0,38 – 1,63	0,525
Kouření	nekuřák	1 ⁺		
	ex-kuřák	2,29	0,89 – 5,92	0,087
	kuřák	6,11	2,81 – 13,30	<0,001

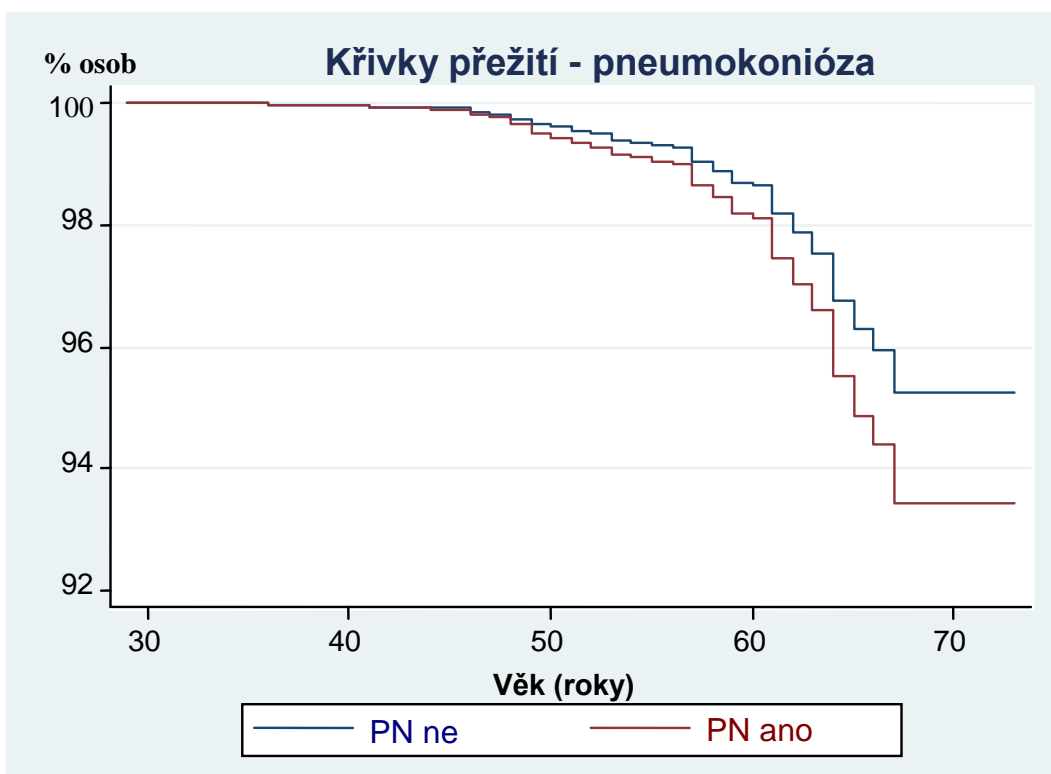
Model – $p < 0,001$, základní předpoklad modelu byl splněn $p = 0,81$

HR –Hazard Ratio, IS – interval spolehlivosti

+ základní kategorie, červeně vyznačené hodnoty vypovídají o statisticky významném vztahu na hladině významnosti 5 %



Obrázek č. 2.3 Křivky přežití – kouření



Obrázek č. 2.4 Křivky přežití – pneumokonióza

(PN ne – osoby bez pneumokoniózy, PN ano – osoby s pneumokoniózou)

3. Studie II (2005-2009)

Na základě výsledků první studie byla realizována grantová studie IGA MZ ČR: č. 8556-5: „Longitudinální prospektivní studie rizika nádorových onemocnění u pracovníků exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého v České republice“ (2005-2009), která analyzovala soubor 2 504 osob s přiznanou nemocí z povolání uhlokopskou pneumokoniózou (PNU).

Cílem studie zaměřené na osoby s přiznanou nemocí z povolání uhlokopskou pneumokoniózou bylo:

1. Ověřit na souboru osob, u nichž byla v letech 1992 až 2001 přiznána nemoc z povolání – uhlokopská pneumokonióza, nakolik expozice prachu uhelných dolů s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého ovlivňuje míru rizika rakoviny plic, žaludku, případně jiných orgánů ve srovnání s neexponovanou populací České republiky a kontrolní skupinou horníků bez PNU.

2. Ověřit vliv závažnosti rtg nálezu a délky expozice na karcinogenní riziko u osob s přiznanou nemocí z povolání – uhlokopskou pneumokoniózou.

Výzkumná hypotéza I:

Karcinogenní účinek oxidu křemičitého by se měl projevit u černouhelných horníků s přiznanou nemocí uhlokopskou pneumokoniózou zvýšeným výskytem maligních nádorových onemocnění, zejména rakoviny plic, proti stejně staré neexponované populaci České republiky i proti kontrolnímu souboru horníků bez uhlokopské pneumokoniózy.

Výzkumná hypotéza II:

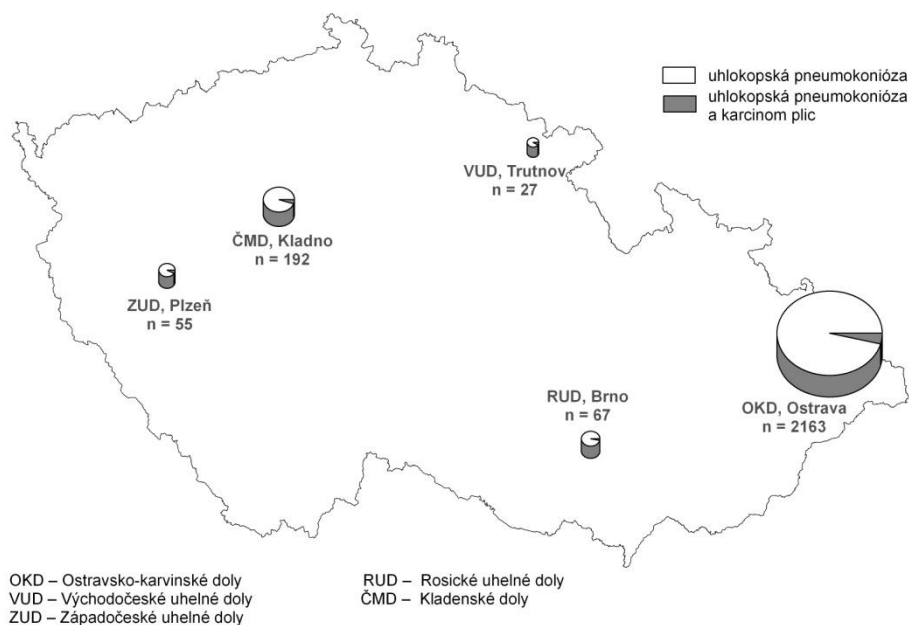
Se závažností rtg nálezu a délkou expozice se bude zvyšovat riziko maligních nádorových onemocnění.

Výsledky této studie byly prezentovány v publikacích v příloze 8-11. Výsledky z této studie byl oceněny jako nejlepší přednesené sdělení v lékařské sekci na Symposiu pracovního lékařství s mezinárodní účastí v roce 2010 – Příloha 12.

3.1. Metodika

V rámci této studie byl analyzován soubor osob s PNU (PN1) a kontrolní soubor osob bez PNU (PN0).

Soubor osob s PNU zahrnoval 2 504 bývalých zaměstnanců černouhelných dolů, kteří byli vedeni v Národním registru nemocí z povolání s odškodněnou formou uhlokopské pneumokoniózy uznanou v letech 1992-2001. Horníci pocházeli z pěti lokalit na území České republiky (obrázek č. 3.1). Základní informace o individuální profesionální expozici byly získány z Národního registru nemocí z povolání. Podrobnější data o expozici (koncentrace prachu a obsah krystalické formy oxidu křemičitého v prachu, výskyt látek s karcinogenním účinkem v pracovním ovzduší) byly získány z dokumentace příslušných krajských hygienických stanic. Individuální informace o kouření sledovaných osob poskytly kliniky (oddělení) nemocí z povolání, které uhlokopskou pneumokoniózu diagnostikovaly. Individuální údaje o kumulativní dávce křemene u tohoto souboru nebyly k dispozici. Pro odhad kumulativní dávky křemene u jednotlivých kategorií PNU byly využity rovnice, vyjadřující vztah mezi velikostí retence a kumulativní dávkou prachu a křemene na jedné straně a morfologickým a radiologickým nálezem na straně druhé. Rovnice byly získány z dřívější práce (91) na základě rozboru nekrotického materiálu plic 111 horníků OKR, kteří zemřeli v letech 1980 až 1990. Množství prachu, křemene a popelovin retinovaného v plicích zemřelých horníků bylo stanoveno upravenou metodou podle Einbrodta (95). Radiologické plicní nálezy od vstupu do hornictví až do smrti horníka byly hodnoceny v souladu s mezinárodní rtg klasifikací ILO 1980 (2).



Obrázek č. 3.1 Lokality černouhelných dolů na území České republiky

Horníci souboru PN0 byli vybráni z původní databáze 7 772 bývalých horníků Ostravsko-karvinského revíru (OKR) vytvořené v rámci studie realizované v letech 2001 - 2003 (96). Soubor PN0 zahrnoval 6 705 přežívajících horníků bez PNU, kteří před zahájením sledování (rok 1992) neonemocněli rakovinou plic. Horníci nastoupili do práce v podzemí v letech 1950 až 1987 a pracovali v dole minimálně 8 let. U sledovaných osob byly k dispozici údaje o datu narození, kouření (nekuřák, kuřák, ex-kuřák), roku nástupu a ukončení práce v podzemí a převažující profesi, ve které horník pracoval. Individuální prašná expozice byla hodnocena na základě dosažené nejvyšší přípustné expozice (NPE) (91). Horníci zařazení do tohoto souboru byli vyřazeni převážně z důvodů dosažení 100 % NPE v letech 1986 až 1999. NPE byla vyjádřena jako kumulativní dávka respirabilní frakce prachu (KD_r) a křemene (KD_rSiO_2). Dosažení 100% NPE je spojeno s pravděpodobností, že při jejím dosažení onemocní maximálně 5 % horníků iniciální formou pneumokoniózy (nález malých opacit p, q, r počínaje četností 1/1 podle ILO 1980). Dosažená hodnota 100 % NPE pro doly OKR ve sledovaném období byla stanovena na úrovni $KD_rSiO_2 = 3,03$ g; čemuž odpovídá retence křemene v plicích 0,117 g a limitní hodnota koncentrace respirabilní frakce křemene v pracovním ovzduší pro 35letou expozici (7 000 směn) $0,04$ mg.m⁻³.

Osobní a pracovní údaje všech horníků obou souborů byly propojeny s údaji v Národním registru obyvatel (datum a diagnóza úmrtí) a Národním onkologickém registru (datum a diagnóza onemocnění) za období 1992 až 2006. Propojení údajů bylo provedeno prostřednictvím Národního registru nemocí z povolání.

Údaje o procentuálním zastoupení kuřáků, ex-kuřáků a nekuřáků v obou souborech horníků byly srovnány s údaji o kouření v neexponované populaci mužů ČR. Informace o kouření v populaci mužů ČR byly získány ze studie „Šetření zdravotního stavu české populace“ v roce 1999 (HIS) (97). Pro hodnocení byl použit χ^2 test na hladině významnosti 5 %.

Karcinogenní riziko horníků obou souborů ve srovnání s kontrolní populací mužů ČR bylo hodnoceno výpočtem SIR (Standardized Incidence Ratio) (98) a 95% intervalem spolehlivosti (IS). Výpočet očekávaných počtů případů vycházel z údajů o incidenci rakoviny sledovaných orgánů v pětiletých věkových skupinách (30 – 85 a více let) v jednotlivých letech 1992 – 2006 a počtech sledovaných horníků v příslušném roce. Informace o incidenci rakoviny u mužů ČR vycházely z údajů z Národního zdravotnického informačního systému (92,93,99). Analýza dat byla provedena programem Stata v. 9 (100).

Výpočet SIR (Standardized Incidence Ratio):

$$SIR = \frac{\sum_{i,j} a_{ij}}{\sum_{i,j} N_{1ij} (b_{ij} / N_{0ij})}$$

i - sledované roky (1992 – 2006)

j - věková skupina (30 – 34, 35 – 40, ..., 85 a více)

a_{ij} – počet nových onemocnění ca plic v daném roce a věkové skupině ve sledovaném souboru

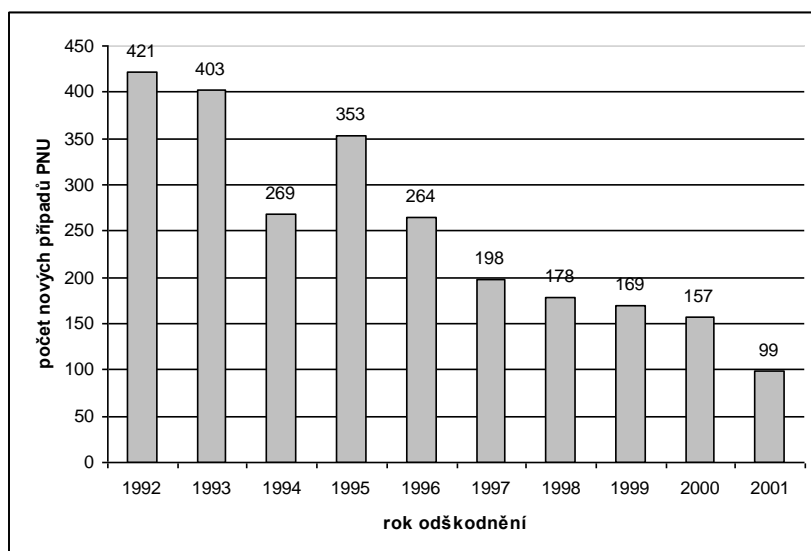
N_{1ij} – počet osob v daném roce a věkové skupině ve sledovaném souboru

b_{ij} – počet nových onemocnění ca plic v daném roce a věkové skupině v neexponované populaci

N_{0ij} – počet osob v daném roce a věkové skupině v neexponované populaci

3.2. Výsledky

Průměrný věk horníků souboru PN0 zařazených do sledování byl 44,1 let (SD = 6,2) a v podzemí odpracovali v průměru 22,9 let (SD = 5,9). Do souboru PN1 byli zařazeni horníci z pěti důlních lokalit v ČR (obrázek č. 3.1). Největší podíl (86 %) tvořili horníci z OKR. Počty ročně nově hlášených případů s odškodněnou formou PNU v průběhu sledovaného období klesaly z 421 v roce 1992 na 99 případů v roce 2001 (obrázek č. 3.2). Průměrný věk horníků činil v době odškodnění nemoci z povolání 48,8 let a průměrná délka expozice v důlní profesi byla 21,1 let (tabulka č. 3.1). Údaje o délce expozici se podařilo získat jen u 76,5 % souboru (tabulka č. 3.1). Podle závažnosti PNU byli horníci tohoto souboru rozděleni do 4 kategorií dle seznamu nemocí z povolání platného v ČR (tabulka č. 3.1). Nejpočetnější skupinu tvořili horníci s pneumokoniózou uhlokopů s typickými rtg znaky prašných změn (kategorie 2). Na druhém místě co do četnosti byli horníci, u nichž byla nemoc z povolání přiznána „s přihlédnutím k dynamice vývoje onemocnění“ (kategorie 1). Méně častá byla komplikovaná forma PN (kategorie 3) a PN ve spojení s aktivní tuberkulózou (kategorie 4). Byl zjištěn statistický významný vztah mezi závažností PN a délkou expozice ($p < 0,001$) a věkem v době hlášení ($p < 0,001$) (tabulka č. 3.1). Specifickou skupinu tvořili horníci s diagnózou PNU ve spojení s aktivní tuberkulózou, u niž je rozhodující podmínkou pro přiznání nemoci z povolání aktivní tuberkulóza za přítomnosti i počínajících známek pneumokoniózy (malé okrouhlé opacitý počínaje znaky p1, q1, r1 a výše).



Obrázek č. 3.2 Počty nových případů pneumokoniózy uhlokopů u horníků odškodněných v letech 1992 – 2001

U souboru PN0 byly dostupné individuální údaje o procentu plnění NPE u 88 % horníků. Průměrná hodnota NPE v době ukončení práce v podzemí byla 118 % NPE (SD = 33 %), tomu odpovídající průměrná KD_rSiO_2 činila 3,59 g (SD = 0,94) a průměrné množství křemene retinovaného v plicích 0,139 g (SD = 0,036) (tabulka č. 3.2). Odhadnuté průměrné hodnoty KD_rSiO_2 i retence křemene v plicích u jednotlivých kategorií PN souboru PN1, se zvyšovaly v závislosti na závažnosti rtg nálezu. Prašná zátěž u všech kategorií souboru PN1 byla statisticky významně vyšší (počínaje kategorií 1) proti hodnotám souboru PN0. Nejvyšší průměrná hodnota KD_rSiO_2 29,08 g (retence křemene v plicích = 0,921) je odhadována pro komplikovanou PNU s ložisky typu C. U kategorie PNU ve spojení s aktivní TBC nebylo možné provést odhad jak KD_rSiO_2 , tak množství křemene retinovaného v plicích horníků s ohledem na rozdílnou závažnost prašných změn u této kategorie.

Tabulka č. 3.1 Rozdělení horníků podle závažnosti pneumokoniózy (soubor PN1)

Kategorie	Specifikace dle ILO	Počet (%)	Věk (roky) \bar{x} (sd)	Expozice (roky) \bar{x} (sd)
1 (iniciální)	Pneumokonióza uhlokopů s přihlédnutím k dynamice vývoje onemocnění (p2, q1, r1)	544 (21,7)	40,9 (7,0)	18,5 (6,3)
2 (prostá)	Pneumokonióza uhlokopů s typickými rtg znaky prašných změn (p3, q2, r2, q3, r3)	1707 (68,2)	50,3 (12,4)	22,3 (8,1)
3 (kombinovaná)	Pneumokonióza uhlokopů komplikovaná (A, B, C)	118 (4,7)	62,1 (13,2)	24,3 (9,0)
4 (PNU&TBC)	Pneumokonióza uhlokopů ve spojení s aktivní tuberkulózou (všechny velikosti opacit počínaje p1, q1, r1 a výše)	135 (5,4)	49,6 (13,9)	18,3 (8,1)
Celkem		2 504 (100)	48,8 (12,6)	21,1 (7,9)

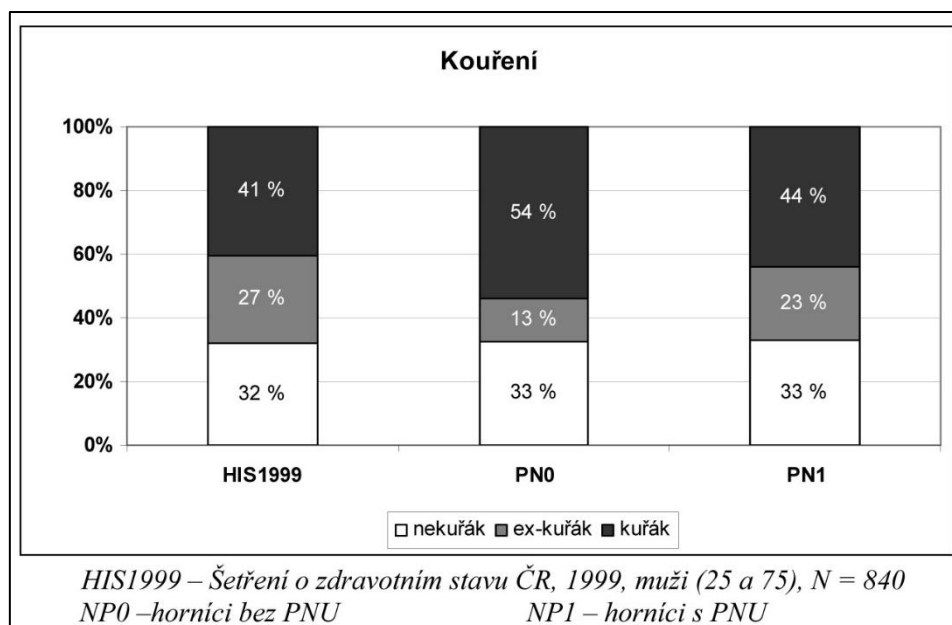
\bar{x} – aritmetický průměr, sd – směrodatná odchylka

Tabulka č. 3.2 Odhad kumulativní dávky křemene (KD_rSiO_2) a retence křemene v plicích

Soubor	Kategorie PNU	KD_rSiO_2 (g)	Retence křemene v plicích (g)
PN0		3,59	0,139
Ar. průměr (95% IS)	bez PNU	(3,57 – 3,62)	(0,138 – 0,140)
PN1 Odhad Rozpětí	1 (iniciální)	8,59	0,331
	2 (prostá)	12,69-16,34	0,449 - 0,567
	3 (komplikovaná)	20,88-29,08	0,685 – 0,921
	4 (PNU&TBC)	-	-

PNU – pneumokonióza uhlokopů (popis kategorií je uveden v tabulka č. 3.1), PN0 – horníci bez PNU, PN1 – horníci s PNU, IS – interval spolehlivosti

Údaje o kouření u souboru PN0 byly zjištěny u 99,8 % horníků (obrázek č. 3.3), u souboru PN1 se podařilo údaje zjistit jen u 73 % souboru. Podíl kuřáků a ex-kuřáků u souboru PN1 s ověřeným údajem o kouření činil obdobně jako u souboru PN0 67 %. Ze srovnání na obrázku 3.3 vyplývá, že není významný rozdíl ($p = 0,921$) v zastoupení nekuřáků u obou souborů horníků a u vzorku mužů ČR (HIS1999). V souboru PN0 byl zjištěn větší podíl kuřáků a zároveň nižší podíl ex-kuřáků jak ve srovnání se souborem PN1, tak ve srovnání s vzorkem HIS1999 (obrázek č. 3.3).



Obrázek č. 3.3 Podíl nekuřáků, ex-kuřáků a kuřáků u souborů horníků a souboru populace mužů ČR

Ve sledovaném období 1992–2006 bylo maligní nádorové onemocnění zjištěno celkem u 7 % (N = 464) horníků souboru PN0 a u 11 % (N = 278) horníků souboru PN1. Nejčastějším nádorovým onemocněním u obou souborů byla rakovina plic.

V souboru PN0 onemocnělo rakovinou plic 93 horníků v průměrném věku 57,8 let (SD = 6,9 let). Riziko rakoviny plic u souboru PN0 se nelišilo od rizika u populace mužů ČR (tabulka č. 3.3). Podíl kuřáků u horníků s karcinomem plic byl statisticky významně vyšší proti skupině horníků bez karcinomu plic (tabulka č. 3.4).

V souboru PN1 onemocnělo karcinomem plic 91 horníků v průměrném věku 63,9 let (SD = 9,3 let). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v podílu horníků s karcinomem plic podle lokality dolů ($p = 0,233$). U tohoto souboru bylo zjištěno přibližně 2krát vyšší riziko rakoviny plic (bez ohledu na závažnost PNU) proti populaci mužů ČR (tabulka č. 3.3).

Tabulka č. 3.3 Počet maligních nádorových onemocnění a Standardized Incidence Ratio pro vybrané diagnózy v období 1992 – 2006

Soubor Maligní nádorové onemocnění (MKN-10)	Horníci bez PNU (PN0)			Horníci s PN (PN1)		
	N (%)	SIR	95% IS	N (%)	SIR	95% IS
Žaludek (C16)	20 (4,3 %)	1,15	0,72 – 1,74	9 (3,2 %)	1,10	0,53– 2,01
Tlusté střevo (C18)	35 (7,5 %)	0,88	0,62 – 1,20	18 (6,5 %)	0,93	0,57 – 1,44
Plíce (C34)	93 (20,0 %)	0,87	0,70 – 1,06	91 (32,7 %)	2,25	1,82 – 2,75
Ledviny (C64)	24 (5,2 %)	0,66	0,43 – 0,97	13 (4,7 %)	0,97	0,54 – 1,62
Močový měchýř (C67)	19 (4,1 %)	0,72	0,44 – 1,10	15 (5,4 %)	1,18	0,69 – 1,90

N – absolutní počet, SIR – Standardized Incidence Ratio, IS – interval spolehlivosti

Podíl kuřáků mezi horníky s karcinomem plic a bez něj se u souboru PN1 významně nelišil (tabulka 3.4), ale toto zjištění bylo oslabeno faktem, že u 53 % horníků s rakovinou plic chyběly informace o kouření. Riziko rakoviny plic v tomto souboru bylo dále analyzováno v závislosti na závažnosti onemocnění PNU (obrázek č. 3.4). U horníků s pneumokoniózou uhlokopů s přihlédnutím k dynamice vývoje onemocnění bylo riziko rakoviny plic srovnatelné s mužskou neexponovanou populací ČR (SIR = 1,05; 95% IS 0,33–2,54). V dalších kategoriích bylo riziko statisticky významně vyšší, a to zejména u komplikované PNU (SIR = 4,07; 95% IS 2,14–7,08) a u PNU ve spojení s aktivní tuberkulózou (SIR = 5,56; 95% IS 2,82 – 9,90).

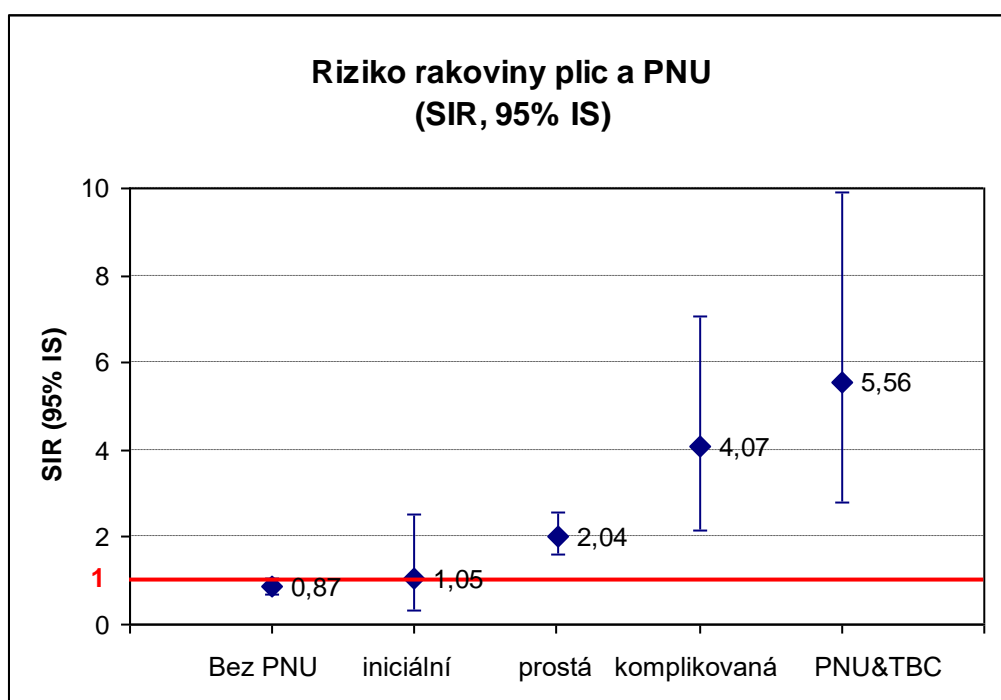
Tabulka č. 3.4 Vztah mezi kouřením a incidencí rakoviny plic u horníků

Soubor	Horníci bez PNU (PN0)		Horníci s PNU (PN1)	
	Ne N (%)	Ano N (%)	Ne N (%)	Ano N (%)
Rakovina plic				
Nekuřáci	2 179 (33 %)	8 (8 %)	587 (33 %)	12 (28 %)
Ex-kuřáci	895 (14 %)	10 (11 %)	418 (23 %)	7 (17 %)
Kuřáci	3 525 (53 %)	75 (81 %)	780 (44 %)	24 (55 %)
χ^2 test, p-hodnota	<0,001		0,267	
Chybějící údaje – N (% z celku)	13 (0,2 %)	0	628 (26 %)	43 (53 %)
Celkem	6 612 (100 %)	93 (100 %)	2 413 (100 %)	91 (100 %)

PNU – pneumokonióza uhlokopů, N – absolutní počet

U ostatních sledovaných orgánů souboru PN0, podobně jako u rakoviny plic, nebylo zjištěno statisticky významné karcinogenní riziko proti neexponované mužské populaci ČR (tabulka 3.3). U rakoviny žaludku byla zjištěna jen nevýznamně vyšší hodnota SIR.

U soboru PN1 bylo zjištěno mírně, ale statisticky nevýznamně, zvýšené riziko u rakoviny žaludku a močového měchýře (tabulka 3.3). Riziko rakoviny tlustého střeva a ledvin bylo srovnatelné s rizikem v neexponované mužské populaci ČR (tabulka č. 3.3).



Obrázek č. 3.4 Vztah mezi rizikem rakoviny plic a závažností pneumokoniózy uhlokopů

PNU – pneumokonióza uhlokopů, SIR – Standardized Incidence Ratio, IS – interval spolehlivosti

4. Studie III (2014-2018)

Na základě podpory „Research Support Foundation, Vaduz“ je od roku 2014 realizována studie „Evaluation of cancer risk of dust in black coal mines – cohort study“, jejímž cílem je ověření výsledků předchozích dvou studií. Studie III vychází z dat studie I a II doplněných o nově hlášené případy uhlokopské pneumokoniózy v Národním registru nemocí z povolání do roku 2013.

Jedním z cílů studie bylo vyhodnocení celkové a specifické úmrtnosti se zaměřením na rakovinu plic.

Dílčí cíle:

1. Srovnání celkové a specifické úmrtnosti u horníků s a bez PNU s úmrtností mužů ČR za období 1992 až 2013.
2. Srovnání celkové a specifické úmrtnosti u horníků s PNU v závislosti na závažnosti rtg nálezu s úmrtností mužů ČR za období 1992 až 2013.

Výzkumná hypotéza I:

Celková a specifická úmrtnost u horníků bez PNU, kteří byli z práce v podzemí vyřazeni při dosažení 100% NPE, by neměla být významně vyšší než u běžné populace mužů v ČR.

U horníků s PNU se dá očekávat, že bude zvýšena jak celková úmrtnost, tak také specifické úmrtnosti, především úmrtnost na rakovinu plic a nemoci dýchací soustavy proti populaci mužů ČR.

Výzkumná hypotéza II:

U horníků s PNU se se závažností rtg nálezu bude zvyšovat celková i specifická úmrtnost proti úmrtnosti mužů ČR.

Výsledky této studie byly prezentovány v publikacích v příloze 13-14.

4.1. Metodika

Soubor horníků s PNU tvořilo 3 476 bývalých černouhelných horníků, kteří byli v období 1992-2013 evidováni v Národním registru nemocí z povolání pro diagnózu PNU. Tento soubor vycházel ze souboru studie II a byl doplněn o nově hlášené případy PNU od roku 2002 do roku 2013.

Druhý soubor tvořili horníci ze studie I bez PNU, jednalo se o 6 687 černouhelných horníků, kteří do roku 2013 neonemocněli PNU.

Osobní údaje (datum narození, status kouření) a údaje o pracovní expozici (délka expozice, NPE – jen u souboru bez PNU) byly propojeny s údaji v Národním registru obyvatel (datum a diagnóza úmrtí dle MKN- 9 a MKN-10) za období 1992-2013.

U obou souborů byla sledována celková úmrtnost (diagnózy (dg.) A00-Y98 dle MKN-10) a specifické úmrtnosti – zhoubné novotvary (dg. C00-C97, dále MN), zhoubné novotvary – bronchu a plic (dg. C34, dále rakovina plic), nemoci dýchací soustavy (dg. J00-J99, dále NDS), chronická obstruktivní plicní nemoc (dg. J44 dále CHOPN) a pneumokonióza uhlokopů (dg. J60). Dále byla sledována úmrtnost na nemoci oběhové soustavy (dg. I00-I99) a nemoci trávicí soustavy (dg. K00-K93).

Riziko úmrtí u obou souborů a u horníků s PNU také dle závažnosti PNU bylo srovnáno s úmrtností mužů ČR výpočtem SMR (Standardized Mortality Ratio) a 95 % intervalu spolehlivosti (IS). Očekávané počty byly vypočteny na základě celkové a specifické úmrtnosti v pětiletých věkových skupinách (30-85 a více než 85 let) za jednotlivé roky 1992-2013 u populace mužů ČR.

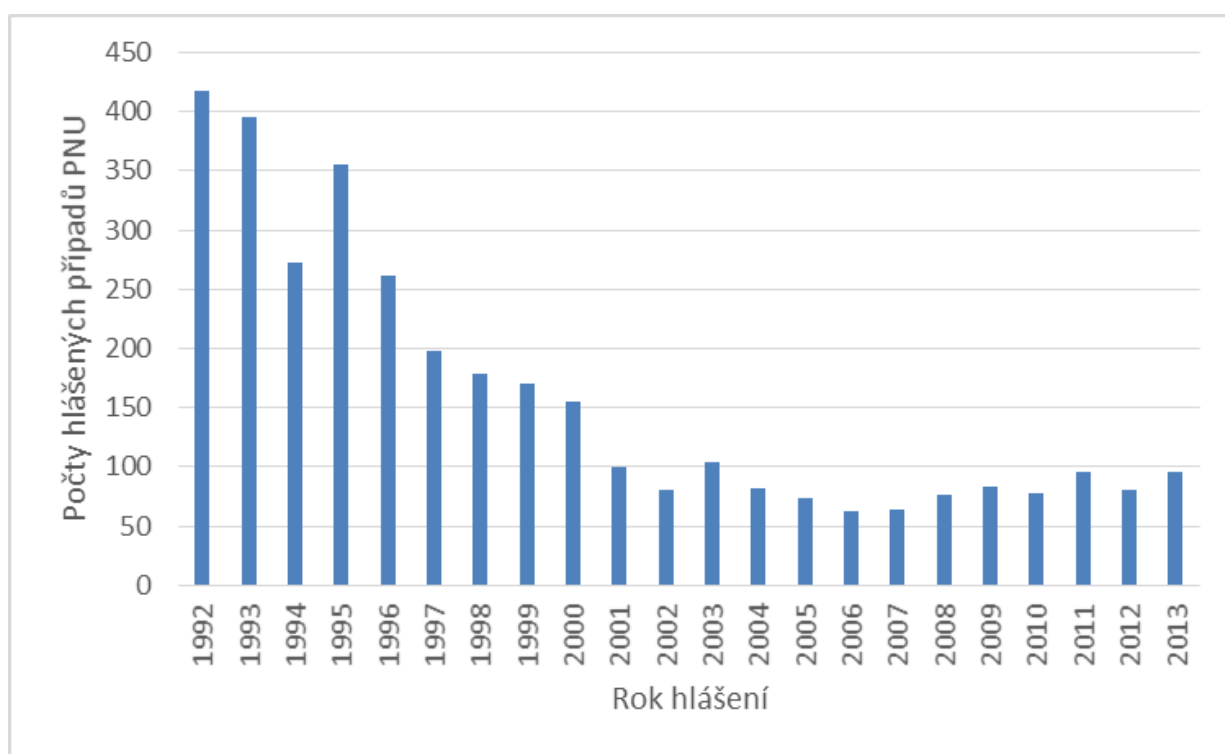
Informace o úmrtnosti vycházely z údajů v Národním zdravotnickém informačním systému. Pro statistickou analýzu osobních a pracovních údajů byla použita analýza rozptylu (ANOVA) a Bonferroniho test, χ^2 test. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Analýza dat byla provedena programem Stata v. 14.

4.2. Výsledky

Popis souboru horníků s PNU

Soubor horníků s PNU (N = 3 476) tvořili horníci z pěti důlních lokalit v ČR (Ostravsko-karvinské doly - OKD, Východočeské uhelné doly, Západočeské uhelné doly, Rosické uhelné doly a Kladenské doly). Největší podíl (60 %) tvořili horníci z OKD.

Počty ročně nově hlášených případů s odškodněnou formou PNU v průběhu sledovaného období klesly z 418 v roce 1992 na 62-104 případů v letech 2001-2013 (obrázek č. 4.1).



Obrázek č. 4.1 Počty nových případů pneumokoniózy uhlokopů (PNU) v jednotlivých letech

Průměrný věk horníků v době uznání nemoci z povolání činil $49,7 \pm 12,4$ let (aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka (sd)) a průměrná délka expozice v důlní profesi byla $20,7 \pm 7,8$ let. Údaje o expozici byly uvedeny u 94,5 % osob. Údaje o kouření byly zjištěny u 77,6 % osob. Podíl kuřáků a ex-kuřáků u souboru horníků, u nichž byly k dispozici údaje o kouření, činil 66,6 % (44,8 % kuřáků, 21,8 % ex-kuřáku).

Dle závažnosti PNU největší podíl tvořili horníci s PNU prostou (Pneumokonióza uhlokopů s typickými rtg znaky prášných změn (p₃, q₂, r₂, q₃, r₃)). Dle formy PNU byly zjištěny

statisticky významné rozdíly ve věku přiznání PNU, délce expozice a podílu kuřáků (tabulka č. 4.1).

Nejvyšší věk a délka expozice byly zjištěny u horníků s PNU komplikovanou (Pneumokonióza uhlokopů komplikovaná (A, B, C)), nejvíce kuřáků a ex-kuřáků bylo zjištěno ve skupině PNU&TBC (Pneumokonióza uhlokopů ve spojení s aktivní tuberkulózou (všechny velikosti opacit počínaje p1, q1, r1 a výše)).

Tabulka č. 4.1. Popis souboru s a ben pneumokoniózy uhlokopů (PNU) dle závažnosti PNU

Kategorie PNU	Počet	%	Věk v době zařazení do studie ¹⁾ (roky)		Délka expozice (roky)		Proporce kuřáků ²⁾
			\bar{x}	sd	\bar{x}	sd	%
			<i>p</i> -hodnota ³⁾		<i>p</i> < 0,001		<i>p</i> < 0,001
bez PNU	6687	100%	44,0	6,3	22,9	5,9	67,3%
s PNU	3476	100%	49,7	12,39	20,7	7,80	66,6%
Iniciální PNU	606	17%	40,4	6,92	18,1	6,21	65,3%
Prostá PNU	2465	71%	50,9	11,88	21,3	7,86	66,7%
Komplikovaná PNU	233	7%	59,9	13,58	22,5	9,00	62,4%
PNU & TBC	172	5%	50,2	14,13	18,8	8,20	77,0%

¹⁾ Věk horníků bez PNU v roce 1992 nebo věk v době ukončení práce v dole, u horníků s PNU se jedná o věk přiznání PNU; ²⁾ kuřáci a ex-kuřáci, \bar{x} – aritmetický průměr, sd - směrodatná odchylka, ³⁾*p*-hodnota výsledku statistického testování uvnitř skupiny horníků s PNU dle závažnosti PNU.

V období 1992-2013 zemřelo v souboru s PNU 889 osob (25,6 % ze souboru s PNU). Nejčastější příčina úmrtí bylo onemocnění oběhové soustavy a maligní nádorové onemocnění (tabulka č. 4.2). Nejčastějším maligním onemocněním byla rakovina plic, která představovala 13 % všech úmrtí. Nemaligní nemoci dýchací soustavy byly v pořadí třetí nečastější příčinou a z nich PNU byla uvedena jako příčina úmrtí u 4,2 % a CHOPN u 5,2 % zemřelých horníků.

Horníci, kteří zemřeli na onemocnění trávicí soustavy a na poranění, otravy nebo jiné vnější příčiny (S00-T98), zemřeli ve významně nižší věku ve srovnání s dalšími uvedenými příčinami, což také odpovídalo kratší délce expozice.

Tabulka č. 4.2. Příčiny úmrtí u souboru horníků s a bez pneumokoniózy uhlokopů (PNU)

Příčina úmrtí	Horníci s PNU			Horníci bez PNU		
	úmrtí	věk (roky)	expoziční (roky)	úmrtí	věk (roky)	expoziční (roky)
(MKN-10)	N (%)	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	N (%)	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$
Zhoubné novotvary (C00–C97)	284 (32%)	66,7 ± 10,5	23,9 ± 9,2	437 (33%)	61,1 ± 7,4	26,0 ± 5,5
Nemoci oběhové soustavy (I00–I99)	332 (37%)	70,2 ± 11,4	24,7 ± 8,5	473 (36%)	60,9 ± 7,3	25,7 ± 5,5
Nemoci dýchací soustavy (J00–J99)	122 (14%)	70,5 ± 10,9	24,3 ± 9,3	77 (6%)	61,1 ± 8,5	26,8 ± 5,5
Nemoci trávicí soustavy (K00–K93)	56 (6%)	59,0 ± 10,8	20,4 ± 8,4	126 (9%)	57,5 ± 7,8	24,7 ± 4,9
Poranění, otravy a některé jiné následky vnějších příčin (S00–T98)	51 (6%)	56,4 ± 14,1	18,4 ± 7,4	130 (10%)	53,4 ± 9,1	23,1 ± 6,1
Ostatní příčiny	44 (5%)	67,0 ± 11,2	22,9 ± 8,9	77 (6%)	60,9 ± 7,8	25,1 ± 5,7
<i>p</i> -hodnota (analýza rozptylu ANOVA)		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001

MKN - Mezinárodní klasifikace nemocí, N - počet, \bar{x} - aritmetický průměr, sd - směrodatná odchylka

Popis souboru horníků bez PNU a srovnání obou souborů

Základní charakteristiky souboru horníků bez PNU jsou uvedeny v tabulce č. 4.1. Soubor horníků bez PNU (N = 6 687) byl tvořen horníky z OKD a střední hodnota NPE byla 100 % (interkvartilové rozpětí 25.-72. percentil bylo 98 %-133 %). Průměrný věk v době zařazení do studie (v roce 1992 nebo při vyřazení z dolu v případě odchodu z dolu po roce 1992) byl významně nižší ($p < 0,001$) než u horníků s PNU (o 5,7 let). Délka expozice v dole byla významně delší ($p < 0,001$). Údaje o profesní expozici byly zjištěny u všech horníků bez PNU, údaje o kouření byly zjištěny u 99,8 % horníků bez PNU. Proporce kuřáků a ex-kuřáků (67,3 %) byla srovnatelná s proporcí kuřáků a ex-kuřáků u horníků s PNU ($p = 0,508$), ale v souboru horníků bez PNU byl vyšší podíl kuřáků (58,8 %) a nižší podíl ex-kuřáků (15,5 %) ($p < 0,001$). V období 1992-2013 zemřelo v souboru bez PNU 1 320 osob (19,7 %). Průměrný věk v době úmrtí byl $59,9 \pm 8,0$ let, věk úmrtí koreloval s věkem vstupu do studie ($r = 0,71$). Podobně jako u horníků s PNU, byly nejčastější příčinou úmrtí onemocnění oběhové soustavy a zhoubné

novotvary (tabulka č. 4.2). Rakovina plic byla příčinou úmrtí u 11 % osob (tabulka č. 3). Třetí nejčastější příčina úmrtí bylo u horníků bez PNU poranění, otravy nebo jiné vnější příčiny (S00-T98) (10 %). U těchto příčin byl také zjištěn nejnižší věk v době úmrtí ($p < 0,001$). Nemoci dýchací soustavy představovaly 6 % úmrtí. Ve 14 případech (1,1 %) byla uvedena PNU jako příčina úmrtí (Tyto osoby nebyly evidovány v Národním registru NzP pro PNU, je otázka proč, případně jak byla tato diagnóza stanovena.). Mezi soubory byl zjištěn statisticky významný rozdíl v proporcí kuřáků a ex-kuřáků u zemřelých osob ($p < 0,001$). V souboru horníků s PNU byla proporce kuřáků 45,5 % a ex-kuřáků 23,4 %, v souboru horníků bez PNU byla proporce kuřáků vyšší (65 %) a proporce ex-kuřáků nižší (14,6 %) (tabulka č. 4.3).

Tabulka č. 4.3 Srovnání celkové a specifické úmrtnosti u černouhelných horníků s a bez PNU s úmrtností u populace mužů ČR za období 1992-2013

Soubor	Horníci s PNU (N = 3 476)			Horníci bez PNU (N = 6 687)		
	Nz	SMR	95% IS	Nz	SMR	95% IS
Příčina úmrtí (MKN-10)						
Celková úmrtnost (A00–Y98)	889	1,10 **	1,02–1,17	1 320	0,86 ***	0,82–0,91
Zhoubné novotvary (C00–C97)	284	1,16 *	1,03–1,30	437	0,80 ***	0,73–0,88
Zhoubné novotvary – bronchu a plicí (C34)	116	1,70 ***	1,41–2,04	143	0,83 ***	0,70–0,98
Nemoci oběhové soustavy (I00–I99)	332	0,88 *	0,80–0,99	473	0,74 ***	0,77–0,92
Nemoci dýchací soustavy (J00–J99)	122	2,78 ***	2,32–3,31	77	1,08	0,85–1,35
Chronická obstruktivní plicní nemoc (J44)	46	2,94 ***	2,15–3,92	22	0,82	0,51–1,23
Pneumokonióza uhlokopů (J60)	37	-	-	14	-	-
Nemoci trávicí soustavy (K00–K93)	56	1,30	0,98–1,69	126	1,12	0,93–1,33
Věk -vstupu do studie (roky) (\bar{x} , sd)		58,9 (13,1)			47,3 (5,50)	
Věk - úmrtí (roky) (\bar{x} , sd)		67,4 (11,8)			59,9 (8,0)	
Délka expozice (roky) (\bar{x} , sd)		23,6 (8,9)			25,5 (5,6)	
Proporce kuřáků a ex-kuřáků (%)		68,9 %			79,4 %	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, SMR - Standardized Mortality Ratio; IS - interval spolehlivosti, \bar{x} - aritmetický průměr; sd - směrodatná odchylka; N - počet osob; Nz - počet zemřelých osob

Celková a specifická úmrtnost

U horníků s PNU byla zjištěna statisticky významně zvýšená celková úmrtnost ve srovnání s úmrtností u populace mužů ČR (tabulka č. 4.3). Na této zvýšené úmrtnosti se podílela především úmrtnost na rakovinu plic (SMR = 1,70) a nemaligní onemocnění dýchací

soustavy (SMR = 2,78). Z nemaligních NDS se jednalo především o CHOPN a PNU. Také byla zjištěna vyšší úmrtnost na nemoci trávicí soustavy (SMR = 1,30), ale nejednalo se o statisticky významné zvýšení. Naopak úmrtnost na nemoci oběhové soustavy byla statisticky významně nižší než u populace mužů ČR (tabulka č. 4.3).

U horníků bez PNU celková úmrtnost, úmrtnost na zhoubné novotvary včetně rakoviny plic a úmrtnost na nemoci oběhové soustavy byla statisticky významně nižší než u populace mužů ČR. Mírně zvýšená, ale ne statisticky významně, byla zjištěna úmrtnost na nemoci dýchací soustavy a nemoci trávicí soustavy (tabulka č. 4.3).

Celková a specifická úmrtnost v závislosti na závažnost PNU

Z tabulky č. 4.4 je vidět, že celková i specifické úmrtnosti u horníků s iniciální PNU jsou srovnatelné s úmrtnostmi u populace mužů ČR. Ve skupině horníků s prostou PNU je celková úmrtnost také srovnatelná s populací mužů ČR. Ale úmrtnost na rakovinu plic a také úmrtnost na nemoci dýchací soustavy včetně úmrtnosti na CHOPN je statisticky významně vyšší proti populaci mužů ČR. Ve skupině horníků s komplikovanou PNU byly zjištěny podobné výsledky jako u skupiny horníků s prostou PNU, ale navíc již byla zjištěna významně vyšší celková úmrtnost na zhoubné novotvary a hodnoty SMR byly vyšší ve srovnání s horníky s prostou PNU. Nejvyšší hodnoty SMR byly zjištěny u skupiny PNU&TBC, zde všechny hodnoty SMR, mimo úmrtnost na nemoci zažívací soustavy, byly statisticky významně vyšší ve srovnání s úmrtností mužů ČR (tabulka č. 4.4).

CHOPN byla uvedena jako příčina úmrtí ve 46 případech u horníků s PNU. Ve skupině horníků s iniciální PNU byla CHOPN uvedena jako příčina úmrtí jen u dvou osob, úmrtnost byla sice vyšší ve srovnání s úmrtností mužů ČR, ale nejednalo se o statisticky významný vztah. V ostatních kategoriích byla zjištěna statisticky významně vyšší úmrtnost na CHOPN proti populaci mužů ČR (tabulka č. 4.4). Závažnost PNU byla asociována s věkem v době úmrtí ($p < 0,001$) a průměrnou délkou expozice ($p = 0,013$) u zemřelých horníků. Významná závislost byla zjištěna mezi věkem úmrtí a vstupem do studie ($r = 0,88$). Naopak byla zjištěna slabá korelace mezi věkem úmrtí a délkou expozice ($r = 0,35$). Údaje o expozici chyběly u 14.6 % zemřelých horníků s PNU. Údaje o kouření byly dostupné u 67,7 % zemřelých horníků s PNU. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn mezi proporcí nekuřáků a kuřáků (včetně ex-

kuřáků) v závislosti na závažnosti PNU ($p = 0,015$). Nejvyšší prevalence kouření byla zjištěna ve skupině PNU&TBC a nejnižší ve skupině horníků s komplikovanou PNU.

Tabulka č. 4.4. Srovnání celkové a specifické úmrtnosti u horníků s pneumokoniózou uhlokopů (PNU) a úmrtnosti u populace mužů ČR za období 1992-2013 dle závažnosti PNU

Příčiny úmrtí (MKN-10)	Kategorie PNU							
	Iniciální PNU (N = 606)		Prostá PNU (N = 2 465)		Komplikovaná (N = 233)		PNU & TBC (N = 172)	
	Nz	SMR (95% IS)	Nz	SMR (95% IS)	Nz	SMR (95% IS)	Nz	SMR (95% IS)
Celková úmrtnost (A00–Y98)	63	0,85 (0,65–1,09)	653	1,01 (0,93–1,09)	96	1,22 (0,99–1,49)	77	2,00 *** (1,58–2,50)
Zhoubné novotvary (C00–C97)	18	0,75 (0,44–1,18)	215	1,09 (0,95–1,25)	33	1,60 * (1,10–2,25)	18	1,70 * (1,01–2,68)
Zhoubné novotvary – bronchu a plicí (C34)	3	0,43 (0,09–1,26)	89	1,60 *** (1,29–1,98)	14	2,74 ** (1,50–4,59)	10	3,63 ** (1,74–6,66)
Nemoci oběhové soustavy (I00–I99)	17	0,68 (0,4–1,10)	259	0,86 * (0,76–0,97)	33	0,77 (0,53–1,08)	23	1,18 (0,75–1,77)
Nemoci dýchací soustavy (J00–J99)	5	1,48 (0,48–3,45)	78	2,22 *** (1,76–2,77)	22	4,62 *** (2,89–6,99)	17	8,02 *** (4,67–12,84)
Chronická obstruktivní plicní nemoc (J44)	2	1,77 (0,21–6,39)	26	2,05 ** (1,34–3,00)	11	6,59 *** (3,29–11,8)	7	10,31 *** (4,14–21,21)
Pneumokonióza uhlokopů (J60)	1	-	25	-	6	-	5	-
Nemoci trávicí soustavy (K00–K93)	10	1,55 (0,74–2,85)	39	1,18 (0,84–1,61)	2	0,72 (0,09–2,61)	5	2,68 (0,87–6,27)
Věk – PNU(roky)(\bar{x} , sd)		44,0 (9,0)		59,2 (12,4)		67,7 (10,1)		57,9 (14,7)
Věk – úmrtí (roky) (\bar{x} , sd)		54,6 (9,7)		68,1 (11,1)		73,4 (9,7)		64,9 (13,9)
Délka expozice (roky) (\bar{x} , sd)		21,3 (8,1)		24,0 (8,9)		25,3 (8,9)		20,4 (8,6)
Proporce kuřáků a ex-kuřáků		69,5 %		71,0 %		52,0 %		74,1 %

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; SMR - Standardized Mortality Ratio; IS - interval spolehlivosti, \bar{x} - aritmetický průměr; sd - směrodatná odchylka; N - počet osob; Nz - počet zemřelých osob

5. Diskuze

V rámci první studie byl vyšetřen soubor bývalých horníků OKR, kteří byli vyřazeni z práce v podzemí z preventivních důvodů, jelikož byla u nich naplněna nejvýše přípustná expozice prachu, případně odešli z dolu z jiných důvodů, ale dosáhli minimálně 70 % NPE. U tohoto souboru byla v 10 % diagnostikována lehká forma pneumokoniózy uhlokopů. Statistická analýza prokázala u osob s pneumokoniózou vyšší výskyt všech nádorových onemocnění včetně rakoviny plic proti osobám bez pneumokoniózy. Dále byly analyzovány rizikové faktory rakoviny plic, po adjustaci na všechny rizikové faktory byl jako statisticky významný rizikový faktor vyhodnocen vliv kouření. U osob s pneumokoniózou byl výskyt rakoviny plic asi 1,4 krát větší, ale tento vztah nedosahoval statistické významnosti.

Pro zodpovězení otázky, zda pneumokonióza uhlokopů představuje rizikový faktor pro rakovinu plic, případně rakovinu jiných orgánů, byla provedena druhá studie, která zahrnovala soubor 2 504 horníků s diagnostikovanou pneumokoniózou uhlokopů včetně nejtěžších forem představovaných komplikovanou (velkouzlovou) pneumokoniózou a pneumokoniózou v kombinaci s tuberkulózou (dále PNU&TBC).

Do souboru bez uhlokopské pneumokoniózy byli zařazeni horníci z první studie. Převážnou část souboru tvořili horníci, kteří dosáhli 100 % a více % NPE. Hlavním kritériem pro zařazení horníků do souboru PN0 bylo, že osoby nebyly evidovány v Národním registru nemocí z povolání pro PNU po celou dobu sledování. Preventivní přecházení horníků s dosaženou NPE bylo postupně zaváděno na dolech v ČR od roku 1986 a plně vešlo v platnost od roku 1991. To se projevilo tím, že mezi vyřazenými horníky souboru PN0 byl v počátečních letech značný podíl horníků, u nichž v době vyřazení prašná zátěž přesahovala 100 % NPE, což zvýšilo průměrné % NPE u souboru bez PNU na 118 %. Průměrná $KD_r \text{ SiO}_2$ u tohoto souboru činila 3,59 g, čemuž odpovídala průměrná retence křemene v plicích 0,139 g.

U souboru horníků s PNU nebyly k dispozici individuální údaje o prašné expozici, jelikož Národní registr nemocí z povolání tyto údaje neobsahoval a zpětné dohledání nebylo možné. Vzhledem k tomu, že na začátku sledovaného období bylo přiznáno nejvíce nemocí z povolání PNU u horníků souboru s PNU, lze soudit, že šlo převážně o horníky, kteří pracovali na vysoce rizikových pracovištích a v době zavedení NPE již měli tento limit značně překročen. Průměrné hodnoty retence prachu (22,1 až 27,8 g) a tomu odpovídající množství křemene retinovaného v plicích (0,69–0,92 g) pro kategorii horníků s PNU, vypočtené na

základě rovnic odvozených v dřívější práci (91), jsou v souladu s hodnotami udávanými jinými autory (101) s výjimkou práce Davis (102), který uvádí u britských horníků s PMF shodně retenci prachu 15 g, ale výrazně vyšší průměrnou hodnotu v plicích retinovaného křemene (5,0 g). Závažnost PNU u souboru horníků s PNU korelovala s věkem a délkou expozice, s výjimkou osob s PNU&TBC, u nichž hlavním kritériem pro přiznání nemoci z povolání byla přítomnost aktivní TBC bez ohledu na závažnost doprovázející PNU. Nejnižší věk a nejkratší doba expozice byly zjištěny u osob s iniciální PNU (PNU s přihlédnutím k dynamice vývoje onemocnění), kterým byla nemoc z povolání přiznána s ohledem na krátkou dobu expozice do vzniku iniciálních prашných změn a předpokládané vysoké riziko progresse PNU v případě dalšího setrvání v dole.

Za nejvýznamnější karcinogenní faktor pro vznik rakoviny plic je považováno kouření, které zvyšuje riziko rakoviny plic podle různých autorů 3 až 10krát (96, 103) v závislosti na počtu vykouřených cigaret, celkové době kouření a věku, kdy bylo s kouřením započato. Určitým nedostatkem prezentované studie je skutečnost, že se u horníků souboru PN1 nepodařilo získat údaje o kouření u 27 % osob celého souboru. Tento nedostatek byl způsoben jednak neúplností údajů v Národním registru nemocí z povolání, jednak odmítnutím spolupráce tří pracovišť, na kterých byla nemoc z povolání PNU uznána. Na druhé straně podíl nekuřáků u obou souborů horníků se nelišil od podílu nekuřáků v populaci. U souboru bez PNU byl poměr kuřáků a ex-kuřáků dokonce posunut významně ve prospěch kuřáků proti vzorku neexponované populace ČR, aniž by to ovlivnilo výskyt rakoviny plic u souboru horníků bez PNU. Je možné se domnívat, že neúplnost údajů o kouření u souboru horníků s PNU neovlivnila významně výsledky prezentované studie.

Z ostatních faktorů, které by mohly potencovat vznik rakoviny plic u horníků, je možno uvažovat o vlivu PAU obsažených ve výfukových plynech dieselových motorů, radonu a jeho dceřinných produktů a toxinogenních plísňích produkujících mykotoxiny. Riziko PAU bylo v podmínkách OKR sledováno u lokomotivářů (104). Zjištěná zátěž byla velmi nízká a nemohla ovlivnit v žádném případě karcinogenní riziko horníků v raženích a rubáních. Riziko toxinogenních plísní se vyskytuje především ve vlhkých dolech s dřevěnou výztuží (82,105). V podmínkách OKR a ostatních dolů nebyla tato problematika blíže studována. Úroveň ionizujícího záření, podle výsledků měření prováděných na dolech OKR ještě před rokem 1990, nebyla považována za významnou. Podíl dalších karcinogenů, které by mohly ovlivnit

riziko rakoviny plic u sledovaných horníků, jako je radon, polycyklické aromatické uhlovodíky a plísně, lze tedy na základě informací z hygienických stanic a výsledků epidemiologických studií (82) vyloučit.

Podle očekávání nebylo prokázáno zvýšené riziko rakoviny plic u souboru horníků bez PNU a u skupiny horníků s iniciální PNU. Na vysokém riziku rakoviny plic u skupiny horníků s PNU&TBC se pravděpodobně kromě životního stylu podílí samotná tuberkulóza, která je považována za rizikový faktor karcinomu plic (106). Na základě uvedených výsledků je možné soudit, že podobně jako silikóza (23,44,103), tak i těžší formy pneumokoniózy uhlokopů představují u kuřáků i nekuřáků zvýšené riziko rakoviny plic. Při chronickém zánětlivém procesu je uvolňována celá řada biologicky aktivních látek s genotoxickým a proliferaci stimulujícím účinkem jako kyslíkové nebo dusíkové radikály, cyklooxygenázy, cytokiny, chemokiny a růstové faktory, které se mohou podílet na rozvoji nádorového bujení (107,108,109). Nález zvýšeného rizika rakoviny plic u horníků s komplikovanou PNU ukazuje na společný mechanismus změn probíhajících v plicních tkáních u osob se silikózou i pneumokoniózou uhlokopů, který nakonec u některých jedinců může vyústit až v nádorové bujení. Z uvedených výsledků vyplývá, že prevence PNU může u uhelných horníků snížit riziko rakoviny plic. Správnost NPE, stanovené v roce 1990 pro doly v ČR na úrovni KD_rSiO_2 a jí odpovídající 5% nejvyšší přípustná koncentrace křemene v ovzduší pracovišť $0,04 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, byla ověřena s čtyřletým odstupem nezávislou studií (110) na dolech OKR, která prokázala, že před dovršením 100 % NPE neonemocnělo iniciální formou PNU na žádném důlním podniku více než 5 % aktivních horníků. Účinnost preventivního přerazování horníků s dovršenou NPE se projevila poklesem nově hlášených případů s odškodněnou formou PNU v průběhu realizace studie. Na tomto poklesu se částečně podílelo i omezení těžby v ostravské části revíru. Na rozdíl od jiných autorů (29,43,47) bylo zjištěno jen nevýznamně zvýšené riziko rakoviny žaludku a to jak u souboru horníků bez PNU, tak s PNU. U souboru horníků bez PNU bylo zjištěno riziko rakoviny u sledovaných orgánů mimo rakovinu žaludku nižší než v běžné neexponované populaci mužů ČR, což je možné přičíst, podobně jak to vysvětlují i jiní autoři, „healthy worker effect“ (41,43). U souboru horníků s PNU bylo zjištěno nepatrně zvýšené riziko rakoviny močového měchýře, ale tento vztah nebyl statisticky významný, podobně jako ve studii Samanic (49). U ostatních orgánů bylo riziko rakoviny shodné s rizikem v neexponované populaci mužů ČR, podobně jako ve studii Swaen (42).

Studie III navázala na předchozí studie a jejím cílem bylo ověřit zjištění z přechozích studií na rozšířeném souboru černouhelných horníků s PNU za období 1992-2013, jedná se o období od založení Národního registru nemoci z povolání až do současnosti. Kontrolní skupinu tvořili opět horníci bez PNU z OKD. Vzhledem k tomu, že převážně všechny publikované studie, které se zabývají karcinogenním rizikem u černouhelných horníků, analyzují úmrtnost, byla v rámci studie III v první fázi analyzována celková a specifická úmrtnost se zaměřením na zhoubné novotvary včetně rakoviny plic, nemocí oběhové, dýchací a trávicí soustavy. Vyhodnocení úmrtnosti u horníků s a bez PNU umožnilo také vyhodnocení efektivnosti zavedení opatření NPE i vzhledem k úmrtnosti.

SMR bylo vypočteno pro oba soubory na základě úmrtnosti v populaci mužů ČR. Úmrtnost u horníků s PNU byla statisticky významně vyšší proti populaci mužů ČR (SMR = 1,10; 95% IS: 1,02-1,17). Na tomto zvýšení se podílela především úmrtnost na rakovinu plic a úmrtnost na nemoci dýchací soustavy (především CHOPN a PNU). V závislosti na závažnosti PNU se riziko úmrtnosti u horníků proti populaci mužů ČR zvyšovalo. U horníků s iniciální formou PNU byla celková úmrtnost srovnatelná se populací mužů ČR, nejvyšší (dvojnásobné) riziko bylo zjištěno u horníků s PNU&TBC. Celková úmrtnost u horníků bez PNU byla statisticky významně nižší než úmrtnost v populaci mužů ČR (SMR = 0,86; 95% IS: 0,82-0,91).

Na základě srovnání úmrtnosti horníků bez PNU a s PNU (včetně všech forem závažnosti PNU) s úmrtností mužů ČR, můžeme předpokládat, že zavedení NPE se také příznivě projevilo i na úmrtnosti černouhelných horníků. Preventivní opatření NPE snížilo počet případů PNU, případně došlo jen k iniciální formě onemocnění, a tím byla také redukována úmrtnost u černouhelných horníků na stejnou úroveň jako u mužů ČR.

Studiem úmrtnosti u černouhelných horníků s PNU se zabývaly dvě studie (Starzyński a kol. (40) a Meijers a kol. (111)). V obou studiích byla zjištěna statisticky významně vyšší celková úmrtnost, v polské studii (40) SMR = 1,05 (95% IS: 1,00-1,10), v německé studii (111) SMR = 1,27 ($p < 0,05$). Ostatní publikované studie se zabývaly úmrtností černouhelných horníků bez ohledu na PNU. Studie analyzující kohortu amerických horníků nezjistila zvýšenou úmrtnost proti běžné populaci (41, 55, 112). Ve velké studii britských horníků (42, 43) byla zjištěna zvýšená úmrtnost proti běžné populaci, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný (SMR = 1,009; 95% IS: 0,990-1,029). Podobné výsledky byly zjištěny i v dalších studiích (61, 113).

Epidemiologické studie zjistily, že PNU a CHOPN jsou hlavní příčinou zvýšené úmrtnosti na nemaligní onemocnění dýchací soustavy u černouhelných horníků. Riziko obou nemocí stoupá s délkou expozice a kumulativní dávkou prachu (43, 111, 114, 115).

Riziko úmrtí na nemaligní onemocnění dýchací soustavy u souboru horníků s PNU se zvyšovalo se závažností PNU, nejvyšší riziko bylo zjištěno u horníků s PNU&TBC (SMR = 8,02; 95% IS: 4,67-12,84), u nejpočetnější skupiny s prostou PNU bylo toto riziko více než dvojnásobné proti populaci mužů ČR (SMR = 2,22; 95% IS: 1,76-2,77). Zatímco u PNU je profesionální etiologie neoddiskutovatelná, CHOPN mohou osoby onemocnět i mimo expozici prachu. Boschetto a kol. (116) se domnívají, že přibližně 15 % CHOPN vznikne ve spojení s expozicí prachu. Ve sledovaném souboru horníků s PNU byla úmrtnost na CHOPN přibližně třikrát vyšší ve srovnání s populací mužů ČR. I přes relativně malé počty případů, riziko úmrtí na CHOPN se závažností PNU rostlo.

U horníků s PNU byla zjištěna statisticky významně vyšší úmrtnost na zhoubná nádorová onemocnění (SMR = 1,16; 95% IS: 1,03-1,30), na této zvýšené úmrtnosti se podílela především úmrtnost na rakovinu plic (SMR = 1,70; 95% IS: 1,41-2,04). Riziko úmrtnosti na rakovinu plic se zvyšovalo se závažností PNU, toto zjištění je v souladu s výsledky, které byly zjištěny v rámci studie II. V rámci studie II bylo zjištěno také zvýšené riziko onemocnění rakovinou žaludku, v rámci studie III bylo ale zjištěno jen 16 případů úmrtí na rakovinu žaludku, z toho důvodu nebyla úmrtnost na toto ani další zhoubná onemocnění detailně analyzována.

6. Závěr

Z výsledků první studie realizované v letech 2001-2003 bylo zjištěno, že riziko maligních nádorových onemocnění včetně rakoviny plic u souboru černouhelných horníků OKR bez PNU nebo jen s lehkou formou PNU (N = 7 772) je srovnatelné s výskytem těchto onemocnění v České republice u populace mužů. Kumulativní dávka respirabilní frakce prachu uhelných dolů, spojená s celkovým množstvím křemene vdechnutého do plic, 1,5 až 3,6 g, způsobila onemocnění převážně lehkou formou uhlokopské pneumokoniózy u 10 % osob sledovaného souboru horníků. V souboru bylo zjištěno 92 případů onemocnění rakovinou plic. Průměrný věk osob se pohyboval kolem 54 let (95% IS: 53,0 – 55,9) a od jejich nástupu do dolu uplynulo průměrně 34 let (95% IS: 32,9 – 35,8).

Z výsledků analýzy vztahu mezi jednotlivými rizikovými faktory a výskytem všech nádorových onemocnění a rakoviny plic vyplývá, že výskyt všech nádorových onemocnění i rakoviny plic byl častější u horníků s PNU proti horníkům bez PNU, u osob s dobou práce nad 20 let proti osobám s kratší dobou práce, u ex-kuřáků a kuřáků proti nekuřákům. Nejrizikovější se jeví skupina osob ve věku 46–50 let proti osobám do 45 let.

Ze statistického modelu adjustovaného na všechny rizikové faktory vyplývá, že dominantní vliv na výskyt rakoviny plic má kouření. Kuřáci mají přibližně 6krát větší pravděpodobnost, že onemocní rakovinou plic než nekuřáci. U ex-kuřáků je toto riziko přibližně dvojnásobné, ale není statisticky významné, také u osob s PNU je riziko výskytu rakoviny plic asi 1,4krát větší proti osobám bez tohoto onemocnění, ale tento vztah není statisticky významný. Ostatní faktory (délka expozice, druh profese) v tomto modelu nemají statisticky významný vliv na výskyt rakoviny plic.

V navazující studii (2005–2009) zaměřené na černouhelné horníky ČR evidované v Národním registru NzP pro PNU (N = 2 054) bylo zjištěno statisticky významně vyšší riziko rakoviny plic ve srovnání s neexponovanou populací mužů ČR. Riziko rakoviny plic se zvyšovalo v závislosti na závažnosti onemocnění PNU z hodnot nevýznamných u horníků s iniciační formou PNU až k více než 5 násobnému riziku u horníků s PNU ve spojení s aktivní tuberkulózou, u nichž se projevuje také vliv chronického zánětlivého procesu v souvislosti s infekcí tuberkulózou. U bývalých horníků bez PNU, kteří odešli z hornictví pro dosažení nejvyšší přípustné expozice, nebylo zjištěno zvýšené riziko rakoviny plic proti populaci mužů ČR. Zjištění, že zvýšené riziko rakoviny plic bylo prokázáno jen u horníků se střední až těžkou

formou PN, nasvědčuje tomu, že samotná expozice černouhelnému prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého nezvyšuje riziko rakoviny plic, ale ve spojení s pneumokoniózou uhlokopů se stává významným rizikovým faktorem rakoviny plic. Preventivní opatření, spočívající v přeřazování horníků s naplněnou NPE mimo riziko prachu, je současně účinným opatřením nejen z hlediska prevence onemocnění uhlokopskou pneumokoniózou, ale i rakovinou plic. U ostatních orgánů nebylo prokázáno zvýšené riziko maligních onemocnění u černouhelných horníků proti populaci mužů ČR.

Výsledky této práce přispěly k rozšíření seznamu nemocí z povolání v ČR (1) v kapitole III, o položku 12 - rakovina plic ve spojení s pneumokoniózou způsobenou prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého s typickými rtg znaky prашných změn od četnosti znaků p 3/3, q 2/2, r 2/2 a výše dle Mezinárodní organizace práce a všemi formami komplikované pneumokoniózy (A, B, C dle Mezinárodní organizace práce).

Cílem studie III (2014 až 2017) bylo ověřit zjištěné výsledky v rámci předchozích studií. U horníků s PNU (N = 3 476) byla zjištěna statisticky významně vyšší celková úmrtnost, úmrtnost na zhoubné novotvary a úmrtnosti na nemoci dýchací soustavy. V rámci zhoubných novotvarů se jednalo především o rakovinu plic, u nezhoubných onemocnění dýchací soustavy o PNU a CHOPN.

Se závažností PNU se celková i specifické úmrtnosti ve srovnání s populací mužů ČR zvyšovaly. U horníků bez PNU nebyla zjištěna statisticky zvýšená jak celková úmrtnost, tak sledované specifické úmrtnosti. Výsledky studie III potvrdily výsledky předchozích studií.

Literatura

1. Seznam nemocí z povolání. Nařízení vlády č. 168/2014 Sb. ze dne 6. srpna 2014, kterým se upravuje původní seznam nemocí z povolání.
2. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Geneva: International Labor Office; 1980:48.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 42, Silica and some silicates. Lyon: IARC, 1987.
4. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Vol. 68. IARC, Lyon 1997.
5. National Institut of environmental Health Sciences (NIEHS): 9th report of Carcinogens Rocks the Boat. Environ Hlth Scix 107 (1999) A 17.
6. Woitowitz HJ. Carcinogenic effect of respirable dust with content of silica. *Arbeitsmed. Sozialmed.Umweltmed.* 34, 1999, 12, p. 524-532.
7. Kohout J. Karcinom plic při pneumokonióze. *Praktický lékař* 66, 1986, 3, s. 86-88.
8. Medenbach O, Sussiecková-Fornefeldová C. Minerály. Knižní klub Praha 1995,s. 106
9. Novotná B, Mareš J. Vývojová biologie pro mediky. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2005. ISBN 80-246-1023-X.
10. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* Jan 1, 2009; 417(Pt 1): 1–13.
11. Topinka J. Úloha zánětlivých procesů v možné genotoxicitě vláken a částic. Předneseno na tématickém kurzu č. 171/226 IDVPZ Brno – Nové poznatky v genetické toxikologii a 22. Pracovních dnech Společnosti pro mutagenезu v zevním prostředí, Československé společnosti biologické, 19.-21.5.1999, Brno.
12. Saffiotti U, Stinson SF. Lung cancer induction by crystalline silica: Relationship to granulomatous: Reactions and host factors. *Envir. Carcino. Revs. (J. Envir. Sci. Hlth) C6 (2).* 1988, p. 197-222. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10590508809373350>
13. Yucesoy B, et al. Polymorfismus of the IL-1 gene complex in coal miners with silicosis. *Amer. J. Ind. Med.*, 39. 2001, p. 286-291.
14. Moshammer H, Neuberger M. Lung cancer and dust exposure: results of a prospective cohort study following 3260 workers for 50 years. *Occup Environ Med.* 2004; 61:157-162.
15. Partanen T, Jaakkola J, Tech L, Tossavainen A, Tech D. Silica, silicosis and cancer in Finland. *Scand J Work Environ Health.* 1995; 21(Suppl 2):84-6.
16. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-Aanalysis of studies of lung cancer among Silicotics. *Epidemiology.* 1995;6:617-624.
17. Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, et. al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control.* 2001;12(9):773-84.
18. Ulm K, Ehnes H, Guldner K, Kieser D, Gerein P, Eigenthaler J, Steinig O, Specht W, Nuss H, Zoppelli L, Schmidt B. Exposure to respirable dust with content of silica, silicosis and lung cancer – exposure data. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed.* 2001;36:273-278.
19. Lynge E, Kurppa K, Kristopersen L, Malker H, Sauli H. Occupational groups potentially exposed to silica dust: a comparative analysis of cancer mortality and incidence based on the Nordic occupational mortality and cancer incidence registers. Lyon: IARC, 1990.

20. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax*. 1999; 54:56-59.
21. Kurihara N, Wada O. Silicosis and Smoking Strongly Increase Lung Cancer Risk in Silica-Exposed Workers. *Industrial Health*. 2004;42:303-314.
22. Latza U, Degens P, Baur X. Lungenkrebsrisiko bei Quarz- und Kohlengrubenstaubexposition. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed*. 2000;35: 424-438.
23. Pelucci C, Pira E, Piolatto G, Coggiola M, Carta P, La Vecchia C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005. *Annals of Oncology*. 2006;17(7):1039-1050.
24. Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemi J, Otsu T, Yamamoto E. A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer. *Am J Ind Med*. 2001;39(1):52-7.
25. Ulm K, Gerein P, Eigenthaler J, Schmidt S, Ehnes H. Silica, silicosis and lung-cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77:313-318.
26. Ulm K, Waschulzig B, Ehnes H, Guldner K, Thomasson B, Schwebig A, Nuss H. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax*. 1999;54:347-351.
27. Woitowitz HJ. Carcinogenic effect of respirable dust with content of silica. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed*. 1999;34:524-532.
28. Errent TC, Glende CB, Morfeld P, Piekarski C. Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82:997-1004.
29. Coggon D, Barker DJ, Cole RB. Stomach cancer and work in dusty industries. *Br J Ind Med*. 1990 May;47(5):298-301.
30. Murray MF. Does occupational exposure to dust prevent colorectal cancer? *Occup Environ Med*. 1995;(52):145-149.
31. McDonald JC, McDonald AD, Hughes JM, Rando RJ, Weill H. Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update. *Ann Occup Hyg*. 2005; 49(5): 367-73.
32. Dryson E, Mannelje A, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N. Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer*, 2008;122(6): 1340-6.
33. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;Suppl. Sep;(218): 64-78.
34. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Vol. 68. IARC; Lyon, 1997.
35. Rossiter CE. Relation between content and composition of coalworkers' lungs and radiological appearances. *Br J Ind Med*. 1972;29(1):31-44.
36. Einbrodt HJ. Quantitative and qualitative studies on dust retention in the human lung. *Beitr Silikoseforsch*. 1965;87:1-105.
37. Fisher ER, Watkins G, Lam NV, Tsuda H, Hermann C, Johal J, Liu H. Objective pathological diagnosis of coal worker's pneumoconiosis. *JAMA*. 1981 May 8;245(18):1829-34.

38. Jirak Z. Epidemiology of silicosis and coal-workers' pneumoconiosis. *Proceedings Eighth Interantional Conference on Occupational Lung Diseases*. ILO. Prague: Agentura Karolina. 1992;1:40-77.
39. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. 2009;10(5): 453-454.
40. Starzyński Z, Marek K, Kujawska A, Szynczak W. Mortality among coal miners with pneumoconiosis in Poland. *Int J Occup Med Environ Health*. 1996;9(4):279-289.
41. Attfield MD, Kuempel ED. Mortality among U.S. underground coal miners: a 23-year follow-up. *Am J Ind Med*. 2008; 51: 231-45.
42. Miller BG, Jacobsen M. Dust exposure, pneumoconiosis, and mortality of coalminers. *Br J Ind Med*. 1985 Nov;42(11):723-733.
43. Miller BG, MacCalman L. Cause-specific mortality in British coal workers and exposure to respirable dust and quartz. *Occup Environ Med*. 2010; 67: 270-6.
44. Morfeld P, Lampert K, Emmerich M, Reishig HL, Klinker HG, Bauer HD, Stegmaier CH, Ziegler H, Dhom G, Piekarski C. Lungenkrebsrisiken im Steinkohlenbergbau: Eine Mortalitätsstudie unter Berücksichtigung von Quarzstaubexposition und Pneumokonioseentwicklung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed*. 2003; 38(3):44.
45. Morfeld P, Lampert K, Ziegler H, Stegmaier C, Dhom G, Piekarski C. Coal mine dust exposure and cancer mortality in German coal miners. *Appl Occup Environ Hyg*. 1997;12:909-914.
46. Harrison JD, Morris DL, Hardcastle JD. Screening for gastric carcinoma in coal miners. *Gut*. 1993;Apr;34(4):494-8.
47. Swaen GM, Meijers JM, Slangern JJ. Risk of gastric cancer in pneumoconiotic coal miners and the effect of respiratory impairment. *Occup Environ Med*. 1995;52(9):606-610.
48. Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ, van Vliet K, Sturmans F. Long-term mortality in miners with coal workers' pneumoconiosis in The Netherlands: a pilot study. *Am J Ind Med*. 1991;19(1):43-50.
49. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardón A, Serra C, Malats N, Real FX, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Rothman N, Dosemeci M. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med*. 2008 May;65(5):347-53.
50. Jenkins WD, Christian WJ, Mueller G, Robbins KT. Population Cancer Risks Associated with Coal Mining: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e71312. doi:10.1371/journal.pone.0071312.
51. Tomaskova H, Jirak Z, Splichalova A, Urban P. Cancer incidence in Czech black coal miners in association with coalworkers' pneumoconiosis. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012; 25: 137-44.
52. Acheson ED, Cowdell RH, Rang EH. Nasal cancer in England and Wales: an occupational survey. *Br J Ind Med*. 1981; 38: 218-24.
53. Atuhaire LK, Campbell MJ, Cochrane AL, Jones M, Moore F. Gastric cancer in a south Wales valley. *Br J Ind Med*. 1986; 43: 350-2.
54. Brown AM, Christie D, Taylor R, Secombe MA, Coates MS. The occurrence of cancer in a cohort of New South Wales coal miners. *Aust N Z J Public Health*. 1997; 21: 29-32.
55. Kuempel ED, Stayner LT, Attfield MD, Buncher CR. Exposure-response analysis of mortality among coal miners in the United States. *Am J Ind Med*. 1995; 28: 167-84.

56. Ames RG. Gastric cancer and coal mine dust exposure. A case-control study. *Cancer*. 1983; 52: 1346–50.
57. Ames RG, Gamble JF. Lung cancer, stomach cancer, and smoking status among coal miners. A preliminary test of a hypothesis. *Scand J Work Environ Health*. 1983; 9: 443–8.
58. González CA, Sanz M, Marcos G, Pita S, Brullet E, et al. Occupation and gastric cancer in Spain. *Scand J Work Environ Health*. 1991; 17: 240–7.
59. Hosgood HD 3rd, Chapman RS, Wei H, He X, Tian L, et al. (2012) Coal mining is associated with lung cancer risk in Xuanwei, China. *Am J Ind Med*. 2012; 55: 5–10.
60. Swanson GM, Lin CS, Burns PB. Diversity in the association between occupation and lung cancer among black and white men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993; 2: 313–20.
61. Une H, Esaki H, Osajima K, Ikui H, Kodama K, et al. A prospective study on mortality among Japanese coal miners. *Ind Health*. 1995; 33: 67–76.
62. Cordier S, Clavel J, Limasset JC, Boccon-Gibod L, Le Moual N, et al. Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol*. 1993; 22: 403–11.
63. Golka K, Bandel T, Schlaefke S, Reich SE, Reckwitz T, et al. Urothelial cancer of the bladder in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany: a case-control study. *Int J Occup Environ Health*. 1998; 4: 79–84.
64. Schiffers E, Jamart J, Renard V. Tobacco and occupation as risk factors in bladder cancer: a case-control study in southern Belgium. *Int J Cancer*. 1987; 39: 287–92.
65. Goldberg P, Leclerc A, Luce D, Morcet JF, Brugère J. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: results of a case control-study. *Occup Environ Med*. 1997; 54: 477–82.
66. Ames RG, Amandus H, Attfield M, Green FY, Vallyathan V. Does coal mine dust present a risk for lung cancer? A case-control study of U.S. coal miners. *Arch Environ Health*. 1983; 38: 331–3.
67. Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol*. 1998; 27: 549–60.
68. Lloyd OL, Ireland E, Tyrrell H, Williams F. Respiratory cancer in a Scottish industrial community: a retrospective case-control study. *J Soc Occup Med*. 1986; 36: 2–8.
69. Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ, van Vliet C. Lung cancer among Dutch coal miners: a case-control study. *Am J Ind Med*. 1988; 14: 597–604.
70. Swaen GM, Aerdts CW, Slangen JJ. Gastric cancer in coalminers: final report. *Br J Ind Med*. 1987; 44: 777–9.
71. Weinberg GB, Kuller LH, Stehr PA. A case-control study of stomach cancer in a coal mining region of Pennsylvania. *Cancer*. 1985; 56: 703–13.
72. Christian WJ, Huang B, Rinehart J, Hopenhayn C. Exploring geographic variation in lung cancer incidence in Kentucky using a spatial scan statistic: elevated risk in the Appalachian coal-mining region. *Public Health Rep*. 2011; 126: 789–96.
73. Hendryx M, O'Donnell K, Horn K. Lung cancer mortality is elevated in coal-mining areas of Appalachia. *Lung Cancer*. 2008; 62: 1–7.
74. Minowa M, Stone BJ, Blot WJ. Geographic pattern of lung cancer in Japan and its environmental correlations. *Jpn J Cancer Res*. 1988; 79: 1017–23.
75. Fernández-Navarro P, García-Pérez J, Ramis R, Boldo E, López-Abente G. Proximity to mining industry and cancer mortality. *Sci Total Environ*. 2012; 435–436: 66–73.

76. Hendryx M, Fedorko E, Anesetti-Rothermel A. A geographical information system-based analysis of cancer mortality and population exposure to coal mining activities in West Virginia, United States of America. *Geospat Health*. 2010; 4: 243–56.
77. Hendryx M, Wolfe L, Luo J, Webb B. Self-reported cancer rates in two rural areas of West Virginia with and without mountaintop coal mining. *J Community Health*. 2012; 37: 320–7.
78. Davies JM. Stomach cancer mortality in Worksop and other Nottinghamshire mining town. *Br J Can*. 1980; 41: 438–45.
79. Möhner M, Kersten N, Gellissen J. Diesel motor exhaust and lung cancer mortality: reanalysis of cohort study in potash miners. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):159-68. doi: 10.1007/s10654-013-9784-0. Epub 2013 Feb 19.
80. Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Silverman DT. The diesel exhaust in miners study: A cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1–15.
81. Dobiáš L., Williams R., Walsh D. et al.: Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: ambient air of the industrial city (Program Silesia-Ostrava, 30-day personal study). 28th Annual Meeting, EEMS, Salzburg (Austria), September 7-11, 1998, p. 194.
82. Dobiáš L, Gajdošová D., Šrám R.J., Janča L., Roda Š.: Risk associated with inhalation of fungal metabolites. In *Proceeding of the Internat. Conf. on Genetic Toxicology of Complex Mixtures*, Washington D.C., 1989, s.37.
83. Ulker OC, Ustundag A, Duydu Y, Yucesoy B, Karakaya A. Cytogenetic monitoring of coal workers and patients with coal workers' pneumoconiosis in Turkey. *Environ Mol Mutagen*. 2008 Apr;49(3):232-7. doi: 10.1002/em.20377.
84. Sugimura T. Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective. *Science*. 1992 Oct 23;258(5082):603-7.
85. Shi X., Castranova V., Halliwell B., Vallyathan V.: Reactive oxygen species and silica- induced carcinogenesis. *J.Toxicol. Environ. Health*, 27, 1998: 435-454.
86. Shi X., Dalal N.S., Hu X.N., Vallyathan V.: The chemical properties of silica particle surface in relation to silica-cell interactions. *J.Toxicol. Environ. Health*, Pt B, 1, 1998, 181-197.
87. Horáček J, Holuša R. Současný pohled na otázku karcinogenity křemenných prachů (z hlediska patogeneze a experimentu) (*Present view of the question of carcinogenicity of silica dusts (From the standpoint of pathogenesis and experiment)*). *České pracovní lékařství* č.4, 2003, s. 194-197
88. Donbak L, Rencuzogullari E, Yavuz A, Topaktas M. The genotoxic risk of underground coal miners from Turkey. *Mutat Res*. 2005 Dec 30;588(2):82-7.
89. Dobiáš L., Lehocká H., Závacká I., Adamu T., Tomášková H.: Využití biomarkerů expozice a účinku ve vztahu ke karcinogennímu riziku skupin pracovníků v aktivním pracovním procesu, profesionálně exponovaných krystalickými formami oxidu křemičitého. IN: IGA MZ ČR NJ 6578-3: Karcinogenní riziko zaměstnanců exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého, Ostrava 2001 – 2003.
90. Jiráček Z, Karpíšek L, Škoda B. Maximum Allowable Concentration of Dust in the Coal Mines and a Recommendation of Medical and Organizational Measures from the Standpoint of Pneumoconiosis Prevention in Miners of the Ostrava-Karviná Coal Mines (in Czech). *Pracov. Lék*. 1994; 46: 115-122.
91. Jiráček Z, Škoda B, Holuša R, Karpíšek L, Jiráčková D, Jiráčková H, Tvrdík J. The Maximum Allowable Concentration of Respirable Fraction of the Dust from Mining of the Ostrava-Karviná Coal Miners Determined on the Basis Analysis the Lung Deceased Miners (in Czech). *Pracov. Lék*, 1995; 47: 252-261.

92. Zdravotnická ročenka ČSFR 1991, ÚZIS Praha.
93. Zdravotnické ročenky České republiky 1992 - 2003, ÚZIS ČR.
94. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation. 2003.
95. Einbrodt HJ. Quantitative and qualitative studies on dust retention in the human lung. *Beitr Silikoseforsch.* 1965;87:1-105.
96. Tomaskova H, Jirak Z, Menzlova M, Beska F, Zavdilova V, Cimova K, Buzga M. Dusts Containing Quartz and Carcinogenicity Risk in Mines: Epidemiological Study In: Donnelly KC, Cizmas LH, eds. *Environmental Health in Central and Eastern Europe*. Netherlands: Springer, 2006:181–187.
97. Sample survey of the health status of the Czech population 1999, 2002. Prague 2001, 2004. http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&mnu_id=5300&lng=en
98. Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Oxford; 2004.
99. Zdravotnické ročenky České republiky 2004 - 20013, ÚZIS ČR
100. Stata (Stata Statistical Software: Release 9.0) [computer program]. Stata Corporation; 2009.
101. Borm PJ, Tran L. From quartz hazard to quartz risk: the coal mines revisited. *Ann Occup Hyg.* 2002 Jan;46(1):25-32.
102. Davis JMG, Ottery J, LE Roux A. The effects of quartz and other non-coal dusts in coal workers' pneumoconiosis. II. Lung autopsy study. In Walton WH, editor. *Inhaled particles IV*. Oxford: Pergamon Press; 1977:691-702.
103. Kurihara N, Wada O. Silicosis and Smoking Strongly Increase Lung Cancer Risk in Silica-Exposed Workers. *Industrial Health.* 2004;42:303-314.
104. Scheepers PT, Micka V, Muzyka V, Anzion R, Dahmann D, Poole J, Bos RP. Exposure to dust and particle-associated 1-nitropyrene of drivers of diesel-powered equipment in underground mining. *Ann. Occup. Hyg.* 2003; 47: 379-388.
105. Šrám RJ, Dobiáš L, Rössner P, Veselá D, Rakusová R, Řeřicha V. Monitoring genotoxic exposure in uranium mines. *Environm. Health Perspectives*. Vol. 101, 1993; (Suppl. 3): 155-158.
106. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, Zhou BS. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer.* 2009 Dec 15;125(12):2936-2944.
107. Cocco P, Dosemeci M, Rice C. Lung cancer among silica-exposed workers: the quest for truth between chance and necessity. *Med Lav.* 2007 Jan-Feb;98(1):3-17. 9.
108. Hamilton RF Jr, Thakura SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(7):1246-1258.
109. O'byrne KJ, Dalgleisch AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer.* 2001; 85:473-483.
110. Kubina J, Urbanec J, Chobotová E, Janko P. Evaluation of preventive replacement of miners after achieving the highest acceptable exposure on decreasing of number of occupational diseases – pneumoconioses. *Pracov Lék.* 1997;49(4):172-176.
111. Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ. Mortality of Dutch coal miners in relation to pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, and lung function. *Occup. Environ. Med.* 1997, 54, 708–713.

112. Graber JM, Stayner LT, Cohen RA, Conroy LM, Attfield MD. Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up. *Occup. Environ. Med.* 2014, 71, 30–39.
113. Rockette HE. Cause specific mortality of coal miners. *J. Occup. Med.* 1977, 19, 795–801.
114. Naidoo, R.N.; Robins, T.G.; Murray, J. Respiratory outcomes among South African coal miners at autopsy. *Am. J. Ind. Med.* 2005, 48, 217–224.
115. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E., Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic overview of the evidence. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 148, 38–48.
116. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Lo Cascio N, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2006, 7, 1–11.

Seznam obrázků

Obrázek č. 1.1 Mechanismus produkce ROS v mitochondriích (zdroj: Murphy MP, 2009 (10))

Obrázek č. 2.1 Rozdělení maligních nádorových onemocnění podle lokalizace

Obrázek č. 2.2 Rakovina plic a rizikové faktory

Obrázek č. 2.3 Křivky přežití – kouření

Obrázek č. 2.4 Křivky přežití – pneumokonióza

Obrázek č. 3.1 Lokality černouhelných dolů na území České republiky

Obrázek č. 3.2 Počty nových případů pneumokoniózy uhlokopů u horníků odškodněných
v letech 1992 – 2001

Obrázek č. 3.3 Podíl nekuřáků, ex-kuřáků a kuřáků u souborů horníků a souboru populace mužů ČR

Obrázek č. 3.4 Vztah mezi rizikem rakoviny plic a závažností pneumokoniózy uhlokopů

Obrázek č. 4.1 Počty nových případů pneumokoniózy uhlokopů (PNU) v jednotlivých letech

Seznam tabulek

Tabulka č. 2.1 Základní charakteristiky podle druhu maligního nádorového onemocnění

Tabulka č. 2.2 SMR pro nádorová onemocnění u souboru horníků proti české populaci (muži) dle věkových skupin

Tabulka č. 2.3 Nádorová onemocnění a rizikové faktory

Tabulka č. 2.4 Rakovina plic a rizikové faktory

Tabulka č. 2.5 Výsledek kondicionální logistické regrese – rakovina plic a rizikové faktory

Tabulka č. 2.6 Výsledek Coxova regresního modelu – rakovina plic a rizikové faktory

Tabulka č. 3.1 Rozdělení horníků podle závažnosti pneumokoniózy (soubor PN1)

Tabulka č. 3.2 Odhad kumulativní dávky křemene (KD_7SiO_2) a retence křemene v plicích

Tabulka č. 3.3 Počet maligních nádorových onemocnění a Standardized Incidence Ratio (SIR) s 95% intervaly spolehlivosti (IS) pro vybrané orgány v období 1992 – 2006

Tabulka č. 3.4 Vztah mezi kouřením a incidencí rakoviny plic u horníků

Tabulka č. 4.1. Popis souboru s a ben pneumokoniózy uhlokopů (PNU) dle závažnosti PNU

Tabulka č. 4.2. Příčiny úmrtí u souboru horníků s a bez pneumokoniózy uhlokopů (PNU)

Tabulka č. 4.3 Srovnání celkové a specifické úmrtnosti u černouhelných horníků s a bez PNU s úmrtností u populace mužů ČR za období 1992-2013

Tabulka č. 4.4. Srovnání celkové a specifické úmrtnosti u horníků s pneumokoniózou uhlokopů (PNU) a úmrtnosti u populace mužů ČR za období 1992-2013 dle závažnosti PNU

Seznam vlastních prezentací k tématu práce

1. Tomášková H., Jirák Z., Menzlová M., Beška F., Zavadilová V., Címová K., Bužga M.: **Výskyt nádorových onemocnění a posouzení míry karcinogenního rizika u horníků kamenouhelných dolů – epidemiologická studie.** Sborník abstrakt – Slezské dny preventivní medicíny, 5. ročník, Karviná, Lazně Darkov, 9.-11.2.2005, s. 56
2. Tomášková H., Jirák Z., Menzlová M., Beška F., Zavadilová V., Címová K., Bužga M.: **Carcinogenity risk in black-coal miners – epidemiological study.** Abstracts, Epidemiology, vol 16, 2005, No 5, Suppl: S 63-64. 17th ISEE Conference for Environmental Epidemiology. South Africa, Johannesburg 13-16 September 2005
3. Jirák Z., Dobiáš L., Tomášková H., Šplíchalová A., Lehocká H.: **Karcinogenní riziko průmyslových prachů s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého.** III. Kongres nemocí z povolání, Luhačovice, 3.-4. 11. 2006. Souhrny, Pracovní lékařství, 58, 2006, No. 3, s. 116.
4. Šplíchalová A., Tomášková H., Jirák Z., Lehocká H., Zavadilová V.: **Riziko nádorových onemocnění u pracovníků exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého – přehledová studie.** Zborník vedeckých prác. Životné podmienky a zdravie, vedecká konferencie s medzinárodnou účasťou, Štrbské Pleso, Slovenská republika, 3.-5.10.2007, s.248-253.
http://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/user_upload/editors/ustavy/hygiena/ZPaZ2008.pdf
5. Tomášková H., Jirák Z., Šplíchalová A., Lehocká H., Zavadilová V.: **Riziko nádorových onemocnění u pracovníků exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého v České republice.** Zborník vedeckých prác. Životné podmienky a zdravie, vedecká konferencie s medzinárodnou účasťou, Štrbské Pleso, Slovenská republika, 3.-5.10.2007, s.254-258.
http://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/user_upload/editors/ustavy/hygiena/ZPaZ2008.pdf
6. Tomášková H., Jirák Z., Šplíchalová A., Lehocká H., Zavadilová V.: **Lung Cancer Risk in Workers Exposed to Silica in the Czech Republic.** Central European Journal of Public Health. Supplement, vol 15 (JHEMI vol 51) 2007, S2. (International Conference and Meeting of the Central and Eastern European Chapter: „Young vision and expert know-how in environmental epidemiology“, Celadna, Czech Republic, 26-29 November 2007.
7. Šplíchalová A., Tomášková H., Jirák Z., Lehocká H., Zavadilová V.: **Problematika karcinomu plic u osob profesionálně exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého v epidemiologických studiích.** Sborník abstrakt - 8. Konference Slezské dny preventivní medicíny 2008; Karviná – Darkov; 6.-8.2.2008; s. 65; Vydavatel: Ostravská univerzita v Ostravě, ISBN 978-80-7368-467-9.
8. Tomášková H., Jirák Z., Šplíchalová A., Lehocká H., Zavadilová V.: **Riziko rakoviny plic u pracovníků exponovaných prachu s obsahem krystalické formy oxidu křemičitého v České republice.** Sborník abstrakt - 8. Konference Slezské dny preventivní medicíny 2008; Karviná – Darkov; 6.-8.2.2008; s. 66; Vydavatel: Ostravská univerzita v Ostravě, ISBN 978-80-7368-467-9.

9. Tomášková H., Jiráček Z., Šplíchalová A., Lehocká H., Urban P., Holub J. **Riziko karcinomu plic u pracovníků s odškodnitelnou formou uhlokopské pneumokoniózy a silikózy v České republice.** Sborník abstrakt - 31. pracovní dny České a slovenské společnosti pro metagenézi v zevním prostředí, Československé biologické společnosti NCO NZO Brno, 12.-14.5.2008, s. 73, ISBN 978-80-7013-474-0.
10. Jiráček Z., Tomášková H., Šplíchalová A., Urban P., Holub J., Gromnica R., Hajduková Z., Landecká I., Machartová V., Korolová E. **Riziko karcinomu plic u horníků uhelných dolů s odškodnitelnou formou uhlokopské pneumokoniózy v České republice.** Sborník souhrnů z celostátní konference XXXIII. Pachnerovy dny pracovního lékařství, Rožnov p. Radhoštěm, 21.-23.5.2008. ISBN 978-80-7368-505-8, s. 8-9.
11. Tomaskova, H., Jirak, Z., Splichalova, A., Urban, P., Holub, J., Gromnica, R., Hajdukova, Z., Landecká, I., Machartova, V., Korolova, E. **Lung Cancer Risk in Black-coal Miners with Pneumoconiosis in the Czech Republic.** Epidemiology, 19, 2008, No 6, Suppl: S 172-173. (ISEE 2008 Joint Annual Conference, Exposure and Health in a Global Environment, Pasadena, Kalifornie, USA, 9.- 21.10.2008) (IF = 5,283)
12. Tomaskova, H., Jirak, Z., Splichalova, A., Urban, P., Holub, J., Gromnica, R., Hajdukova, Z., Landecká, I., Machartova, V., Korolova, E. **Carcinogenic risk in black-coal miners with pneumoconiosis in the Czech Republic.** Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2008; 14 (1): 106-107. HU ISSN 1219-1221 (The 3rd Central and Eastern Europe Conference on Health and the Environment, Cluj-Napoca, Romania, 19. – 22.10. 2008).
13. Jiráček Z., Tomášková H., Šplíchalová A., Urban P., Holub J., Gromnica R., Hajduková Z., Landecká I., Machartová V., Korolová E. **Srovnání rizika karcinomu plic u horníků s odškodnitelnou formou pneumokoniózy a u neexponované populace v České republice.** Pracov. Lék., 60, 2008, No.3, p. 132. (IV. Kongres nemocí z povolání s mezinárodní účastí, Luhačovice, 24. – 25.10.2008).
14. Jiráček Z., Tomášková H., Šplíchalová A., Urban P., Holub J., Gromnica R., Hajduková Z., Landecká I., Machartova V., Korolova E. **Pneumokonióza a karcinom plic u černouhelných horníků v České republice.** Sborník abstrakt - 9. Konference Slezské dny preventivní medicíny 2009; Karviná – Darkov; 11.-12.2.2009; s. 48. Vydavatel: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, ISBN 978-80-7368-609-3.
15. Tomaskova, H., Jirak, Z., Splichalova, A., Urban, P., ZAVADILOVA, V.: **Carcinogenic risk in black-coal miners without pneumoconiosis in the Czech Republic.** Eur J Epidemiol, 2009, Vol. 24, Suppl.1, p.51. (IEA-EEF European Congress of Epidemiology 2009, Epidemiology for Clinical Medicine and Public Health, Warsaw, Poland, 26. – 29.9.2 (IF = 2,572)
16. Tomaskova H., Jirak Z., Splichalova, A., Urban P., Holub J., Gromnica R., Hajduková Z., Landecká I., Machartova V., Korolova E. **Pneumoconiosis and carcinogenic risk in the Czech black-coal miners.** Eur J Epidemiol, 2009, Vol. 24, Suppl.1, p.53. (IEA-EEF European Congress of Epidemiology 2009, Epidemiology for Clinical Medicine and Public Health, Warsaw, Poland, 26. – 29.9.2009) (IF = 2,572)

17. Tomaskova H., Jirak Z., Splichalova A., Urban P., Zavadilova V. **Occupational exposure to crystalline silica and carcinogenic risk in the Czech black-coal miners without pneumoconiosis longitudinal study (1992-2006)**. National Cancer Conference 2009, Birgmingham, UK, 4.-7.10. 2009
<http://www.ncri.org.uk/ncriconference/2009abstracts/abstracts/B99.htm>
18. Tomaskova H., Jirak Z., Splichalova A., Urban P., Holub J., Gromnica R., Hajdukova Z., Landecka I., Machartova V., Korolova E. **Occupational exposure to crystalline silica and carcinogenic risk in the Czech black-coal miners with Pneumoconiosis**. National Cancer Conference 2009, Birgmingham, UK, 4.-7.10. 2009
<http://www.ncri.org.uk/ncriconference/2009abstracts/abstracts/B100.htm>
19. Tomášková H., Jiráček Z., Šplíchalová A., Urban P., Holub J., Gromnica R., Hajduková Z., Landecká I., Machartová V., Korolová E., Zavadilová V. **Karcinogenní riziko u černouhelných horníků v závislosti na onemocnění pneumokoniózou v ČR**. Vedecko-odborna konferencia s medzinárodnou účasťou: Životné podmienky a zdravie, 21. - 23. 9. 2009 - hotel Sorea Baník, Štrbské Pleso, s. 364-371.
https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sucasti/Teoreticke_ustavy/Ustav_hygieny/Webpic/Zborniky/ZPaZ2010_upr.pdf
20. Tomášková H., Jiráček Z., Šplíchalová A. **Analýza úmrtnosti u černouhelných horníků v ČR v závislosti na diagnóze pneumokonióza uhlokopů**. Vedecko-odborna konferencia s medzinárodnou účasťou: Životné podmienky a zdravie, 20. - 22. 9. 2010, Štrbské Pleso, s. 378-386.
https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sucasti/Teoreticke_ustavy/Ustav_hygieny/Webpic/Zborniky/ZPaZ_2011.pdf
21. Tomášková H., Jiráček H., Šplíchalová A. **Úmrtnost u černouhelných horníků v ČR v závislosti na onemocnění pneumokoniózou uhlokopů**. Slezské dny preventivní medicíny, Sborník konference s mezinárodní účastí 11. ročník, Karviná, 1. - 2.3.2011 (CD).
22. Tomášková H., Jiráček Z., Šplíchalová A. **Úmrtnost u černouhelných horníků**. Konference Globální problémy veřejného zdravotnictví 2011, Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, 2011. ISBN 978-80-7368-824-0. s. 46
23. Tomášková H., Jiráček Z., Šplíchalová A., Šlachťová H. **Riziko karcinomu plic z prachu černouhelných dolů**. XX. Dny RAPPL aneb dny rinologie, alergologie, pneumologie, praktického lékařství, lázeňství. Karlova Studánka 15. – 17. ledna 2015.
24. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachťová H., Urban P., Jiráček Z. **Analýza úmrtnosti u černouhelných horníků za období 1992-2013**. Slezské dny preventivní medicíny, 9.-11.3.2016, Ostravice. Sborník příspěvků (CD).
25. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachťová H., Urban P., Jiráček Z. **Analysis of mortality in miners with coal-workers' pneumoconiosis in the Czech Republic in the period 1992-2013**. Central and Eastern European Conference on Health and Environment, 10.-14.2016, Prague. Program and Abstract Book, s. 160.

26. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachtová H., Urban P., Jiráček Z. **Analýza úmrtnosti u černouhelných horníků za období 1992-2013.** Životné podmienky a zdravie, 26.-28.9.2016, Nový Smokovec, Slovensko.
27. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachtová H., Urban P., Horáček J., Jiráček Z. **Zkreslení karcinogenního rizika u černouhelných horníků v případě vyhodnocení úmrtnosti.** Slezské dny preventivní medicíny, 9.-11.3.2017, Ostravice. Sborník (CD). ISBN 978-80-270-1412-5.
28. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachtová H., Urban P., Jiráček Z. **Vyhodnocení karcinogenního rizika u černouhelných horníků s pneumokoniózou uhlokopů za období 1992-2013.** Sborník XLI. brněnské onkologické dny, 26.-28. 4. 2017, Brno, Klinická onkologie, 3,2017. Sup. S34.
29. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachtová H., Urban P., Horáček J., Jiráček Z. **Zkreslení karcinogenního rizika u černouhelných horníků v případě vyhodnocení úmrtnosti.** Životné podmienky a zdravie, 18.-20.9.2017, Nový Smokovec, Slovensko.
30. Tomášková H., Šplíchalová A., Šlachtová H., Urban P., Jiráček Z. Cancer incidence in Czech black coal miners in association with coal workers' pneumoconiosis in the period 1992-2013. World Cancer 2017, October 19-21, 2017, Roma. J Cancer Sci Ther. 2017; 9(9) (Suppl), p.53. (*Zvaná přednáška*).

Seznam vlastních publikací k tématu práce

1. Jirák Z, Tomášková H, Lehocká H, Dobiáš L, Horáček J. Exposure to Dusts Containing Quartz and Human Carcinogenicity. In: Human Monitoring for Genetic Effects, A. Cebulka-Wasukewska et al (Eds.), ISO Press, 2003, p. 263 – 266.
2. Kusova J, Dobiáš L, Adamčík M, Havránková J, Mikulenková I, Adamus T, Burdová J, Kubačková J, Tomášková H. Metallurgical Technologies and Genotoxic Risk In: Human Monitoring for Genetic Effects, A. Cebulka-Wasukewska et al (Eds.), ISO Press, 2003, p. 125 – 131.
3. Tomášková H, Jirák Z, Menzlová M, Beška F, Zavadilová V, Címová K, Bužga M. Výskyt nádorových onemocnění a posouzení míry karcinogenního rizika u horníků kamenouhelných dolů – epidemiologická studie. Pracov. Lék., Ročník 6, č. 4, 2005, s. 198 – 202.
4. Tomaskova H, Jirak Z, Menzlova M, Beska F, Zavadilova V, Cimova K, Buzga M: Dusts Containing Quartz and Carcinogenicity Risk in Mines: Epidemiological study, (Chap. 22). In: Donnelly, K.C.; Cizmas, Leslie H. (Eds.) Environmental Health in Central and Eastern Europe, Springer, 2006, Netherlands, 249 p., 181 – 187 p. ISBN 978-1-4020-4844-9.
5. Dobiáš L, Lehocká H, Závacká I, Kúsová J, Adamus T, Tomášková H. The Karcinogen Risk of Occupational Exposure to quartz Dust: Biomonitoring Results, (Chap. 14). In: Donnelly, K.C.; Cizmas, Leslie H. (Eds.) Environmental Health in Central and Eastern Europe, Springer, 2006, Netherlands, 249 p., 111 – 114 p. ISBN 978-1-4020-4844-9.
6. Tomaskova H, Jirak Z, Menzlova M, Beska F, Zavadilova V, Cimova K, Buzga M. Dust containing qurtz and carcinigenity risk in mines: Epidemiological study. Abstracts, First Central and Eastern European Environmental Health Conference, Prague, October 24-27, 2004, p. 36.
7. Jirák Z, Tomášková H, Šplíchalová A, Urban P, Holub J, Gromnica R, Hajduková Z, Landecká I, Machartová V, Korolová E, Zavadilová V. Riziko rakoviny plic u černouhelných horníků v závislosti na onemocnění pneumokoniózou v České republice. Pracov. Lék., 62, 2010, No.1, s.6-12.
8. Jirák Z, Tomášková H, Šplíchalová A. Analýza úmrtnosti na zhoubná a nezhooubná onemocnění dýchacího systému u horníků s pneumokoniózou uhlokopů v České republice. Pracov. Lék.2010;62(4):164-169.
9. Tomaskova H, Jirak Z, Splichalova A, Urban P. Cancer incidence in Czech black-coal miners in association with coalworkers' pneumoconiosis. Int J Occup Med Environ Health. 2012;25(2):137-144. (IF = 1,057)
10. Jirák Z, Tomášková H, Šplíchalová A. Příčiny úmrtnosti u černouhelných horníků v ČR v závislosti na onemocnění pneumokoniózou uhlokopů. In: I. Symposium nemocí z povolání s mezinárodní účastí. Pracov. Lék. 2010;62(3):141.

11. Tomášková H, Šplíchalová A, Jiráček Z. Risk of the dust containing silica in coal miners - A review [Karcinogenní riziko prachu s obsahem křemene u černouhelných horníků - Přehledová studie] (2015). Pracov. Lek. 2015; 67 (1):18-24.
12. Tomášková H, Šplíchalová A, Šlachťová H, Urban P, Hajduková Z, Landecká I, Gromnica R, Brhel P, Pelclová D, Jiráček Z. Mortality in Miners with Coal-Workers' Pneumoconiosis in the Czech Republic in the Period 1992–2013. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2017;14,269.(IF = 2,035)

Plné znění uvedených publikací a prezentací je v příloze 1-12.

Přílohy

Příloha 1-6

Studie I. - vlastní publikace a oceněný poster k tématu práce

Příloha 7-10

Studie II. - vlastní publikace a oceněná prezentace k tématu práce

Příloha 11-12

Studie III. - vlastní publikace k tématu práce