

Ewa Jassem¹, Amelia Szymanowska¹, Alicja Siemińska¹, Jacek Jassem²

¹Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Palenie tytoniu a rak płuca

Smoking and lung cancer

Abstract

In this review we presented a relation between cigarette smoking and lung cancer. We characterized molecular alterations resulting from carcinogens present in the cigarette smoke and presented the constitutive genetic profiles related to the increased risk of lung cancer. We also discussed a possible use of these profiles in the selection of high risk groups among the heavy smokers. Finally, a positive impact of quitting smoking in lung cancer patients, including those who have undergone curative resection, was presented.

Key words: cigarette smoking, lung cancer, gene polymorphism, risk of lung cancer, screening

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 469–473

Streszczenie

W pracy omówiono związek między paleniem tytoniu a rakiem płuca. Scharakteryzowano molekularne zaburzenia powstające pod wpływem czynników rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym oraz konstytutywne profile genetyczne zwiększające ryzyko zachorowania na ten nowotwór. Przedstawiono potencjalne możliwości zastosowania testów molekularnych w wyodrębnianiu grup szczególnego ryzyka wśród nałogowych palaczy papierosów. Podkreślono także korzystny wpływ zerwania z nałogiem palenia tytoniu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym także po zakończeniu radykalnego leczenia.

Słowa kluczowe: palenie papierosów, rak płuca, polimorfizm genowy, ryzyko zachorowania, badania przesiewowe

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 469–473

Wprowadzenie

W krajach rozwiniętych rak płuca jest najczęstszym nowotworem, obciążonym szczególnie niepomyślnym rokowaniem [1, 2]. Na początku XX wieku zachorowania na ten nowotwór należały do rzadkości. W latach dwudziestych ubiegłego stulecia rozpoczął się, początkowo stopniowy, a później dramatyczny, wzrost spożycia tytoniu. Zjawisku temu towarzyszył wzrost liczby zachorowań na raka płuca. W połowie wieku dwa badawcze zespoły, niezależnie od siebie, udowodniły związek między paleniem tytoniu a ryzykiem zachoro-

wania na raka płuca. Zależność ta potwierdziła się w następnych latach w licznych badaniach epidemiologicznych i doświadczalnych [3–6].

Pomimo szerokiej wiedzy na temat szkodliwości papierosów, badanie przeprowadzone w Polsce w 2004 roku wśród 1005 osób wykazało, że 35% osób powyżej 15. rż. pali tytoń [7].

Kancerogeneza

Dym tytoniowy zawiera około 4000 toksycznych substancji, z których kilkadziesiąt ma udowodnione kancerogenne działanie [8]. Kanceroge-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem, Klinika Alergologii UM w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, tel./faks: (058) 349 16 26, e-mail: ejassem@amg.gda.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.03.2009 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

ny zawarte w papierosach mogą działać przez aktywne cząstki powstające podczas ich metabolizowania w komórkach błony śluzowej oskrzeli lub przez bezpośrednie wiązanie się z receptorami i aktywowanie białek regulujących takie procesy, jak apoptoza czy angiogeneza [9]. Drażniące działanie dymu tytoniowego, zwiększona skłonność do zakażeń dróg oddechowych i osłabienie miejscowych reakcji obronnych mogą dodatkowo promować nowotworzenie [10].

Niekorzystne następstwa związane z metabolizmem składników dymu tytoniowego zostały najlepiej poznane w odniesieniu do benzopirenu. Pośrednie metabolity tego związku mogą się łączyć z DNA, z reguły w pozycji guaniny, zwiększając ryzyko powstawania kancerogennych mutacji w tym regionie [11]. U osób palących, w błonie śluzowej dróg oddechowych, zwłaszcza w okolicy rozwidleń dużych oskrzeli, stwierdza się tak zwane pola kancerogenezy (*fields of cancerisation*). Wieloogniskowość zmian może po części tłumaczyć zwiększone ryzyko rozwoju drugiego pierwotnego guza płuca u osób po doszczętnym leczeniu chirurgicznym. Z reguły ogniska kancerogenezy morfologicznie odpowiadają metaplastji lub dysplazji nabłonka i zawierają mutacje genów ważnych dla życia komórki, takich jak geny supresorowe i onkogeny [12, 13]. Uważa się, że u wielu osób zaprzestanie palenia tytoniu pozwala na „wygojenie się” tych przednowotworowych zmian [14]. Trwanie w nałogu prowadzi natomiast do dalszych etapów kancerogenezy — kumulacji genetycznych i epigenetycznych zaburzeń, pobudzenia angiogenezy, miejscowej progresji nowotworu (naciekanie podścieliska), a w końcu do formowania przerzutów [15].

Niestabilność genomu, rearanżacje chromosomalne oraz utraty fragmentów DNA, zwłaszcza w obszarach występowania genów supresorowych, należą do najwcześniejszych etapów nowotworzenia [16]. Istotnym elementem tego procesu jest także wzrost aktywności telomerazy, umożliwiający w praktyce nieograniczone podziały zmutowanych komórek drzewa oskrzelowego [17, 18].

Spośród licznych mutacji występujących pod wpływem dymu tytoniowego mutacje genu *P53* należą do najczęstszych — stwierdza się je w 80–90% raków drobnokomórkowych [19] i 20–60% raków niedrobnokomórkowych [13, 20]. Najwięcej mutacji (około 30%) dotyczy kodonów 175, 248 i 273, są to tak zwane *hot spots*. Z reguły obejmują one transwersje zasad G→T, rzadziej zamiany G→A. Uważa się, że pierwszy rodzaj zaburzeń jest zależny przede wszystkim od wpływu czynników rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym, na przykład benzopirenu, natomiast drugi — od in-

nych egzogennych kancerogenów lub od czynników endogennych. Innym genem, w którym często dochodzi do mutacji, jest gen *K-RAS* [21]. Mutacja tego genu jest silnie związana z kancerogenami zawartymi w dymie tytoniowym, a profil zaburzeń genowych w raku płuca z mutacją *K-RAS* jest znacząco różny niż u chorych niepalących, u których występuje mutacja genu *EGFR* [22]. Występowanie obu wymienionych mutacji jednocześnie należy do wyjątków. W badaniach doświadczalnych wykazano, że ekspozycja na dym tytoniowy prowadzi do częstych zaburzeń metylacji genów ważnych dla życia [23]. Późniejsze badania potwierdziły, że te zaburzenia mogą także u ludzi w istotny sposób przyczyniać się do postępu nowotworzenia [24, 25]. Ostatnie doniesienia wskazują, że w komórkach raka płuca nawet do 5% promotorowych sekwencji może ulegać nieprawidłowej metylacji [26]. Bezpośrednie działanie na receptory komórkowe kancerogenów zawartych w dymie tytoniowym, zwłaszcza z grupy nitrozamin, może ponadto prowadzić do aktywacji szlaków komórkowych odpowiedzialnych za regulację proliferacji, angiogenezy i apoptozy [27, 28]. Ostatnio wykazano natomiast, że profil zmian genetycznych w komórkach raka płuca u osób palących jest odmienny w porównaniu do niepalących [29]. Co więcej, na podstawie badania wycinków pobranych ze zdrowych części płuca wysnuto hipotezę, iż u niepalących osób podłożem raka mogą być inne niż u palących predyspozycje genetyczne [30]. Może to stanowić potwierdzenie wcześniejszych obserwacji epidemiologicznych. Ponadto wyeliminowanie narażenia na dym tytoniowy w ostatniej grupie pozwoliłoby najpewniej zapobiec powstaniu nowotworu, podczas gdy inne środowiskowe kancerogeny, na które „reagują” chorzy niepalący, są trudne do uniknięcia.

Określenie ryzyka zachorowania na raka płuca

Odsetek palących wśród chorych na raka płuca wynosi około 80–90% [21]. Uważa się, że ryzyko zachorowania wzrasta wraz z liczbą wypalonych papierosów i czasem palenia, wyrażonych w tak zwanych paczkoletach. Ostatnie badania wskazują ponadto na znaczenie dodatkowych czynników, takich jak sposób wdychania dymu tytoniowego, a także cechy demograficzne oraz genetyczne, zwłaszcza warunkujące metabolizm nikotyny [31, 32].

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na wszystkie typy raka płuca, jakkolwiek zależność ta jest najsilniej wyrażona w odniesieniu do raka drobnokomórkowego i płaskonabłonkowego.

Od dawna wiadomo, że niektórzy palący papierosy są bardziej wrażliwi na składniki dymu tytoniowego i mają wyższe ryzyko zachorowania na raka płuca niż inni. Wiąże się to najpewniej z występowaniem wariantowych form (polimorfizmów) genów, które są istotne dla podstawowych czynności komórki, takich jak gen TP53 lub MDM2 [33, 34], genów metabolizujących ksenobiotyki [35–37] oraz genów naprawczych [36, 38, 39]. W ostatnich latach poszerzyła się zwłaszcza wiedza dotycząca roli polimorficznych form genów naprawczych, należących do różnych systemów naprawy DNA. Wiele polimorfizmów w tej grupie wydaje się mieć związek z ryzykiem zachorowania na raka płuca. Na przykład wariant Ser326Cys genu hOGG1, badany w polskiej populacji, jest związany z trzykrotnie wyższym ryzykiem zachorowania na NDRP w porównaniu z sytuacją, kiedy seryna występuje w obu allelach w pozycji 326 [39]. Gen hOGG1 należy do systemu BER (*base excision repair*) i koduje enzym zdolny do rozpoznania oraz usunięcia miejsc, w których w pozycji guaniny powstaje 8-oxoguanina. To wysoce mutagenne uszkodzenie jest z reguły wynikiem działania reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), zawartych między innymi w dymie tytoniowym. Podobne zależności wykazano także w odniesieniu do wariantowych form genów należących do innych systemów. Gen XPA koduje białko niezbędne do naprawy DNA przez wycięcie nukleotydu (NER, *nucleotide excision repair*) i pełni ważną rolę w procesie rozpoznawania uszkodzenia DNA. Wykazano funkcjonalną zależność między polimorfizmem G23A genu XPA a zmniejszoną zdolnością do naprawy DNA (DRC, *DNA repair capacity*) [40], a w jednym z badań stwierdzono, że występowanie genotypu GG jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuca [41]. Inne badania nie wykazały jednak opisanych zależności. Wydaje się, że określenie genetycznego profilu SNP (*single nucleotide polymorphism*) pozwoliłoby na bardziej jednoznaczne określenie grup ryzyka [42].

Istotnym zagadnieniem pozostaje ryzyko zachorowania na raka płuca związane z tak zwanym biernym paleniem. Dotyczy to zwłaszcza niepalących współmałżonków wieloletnich palaczy tytoniu, jakkolwiek wydaje się, że każda sytuacja związana z długotrwałą bierną ekspozycją na dym tytoniowy (np. w miejscu pracy) zwiększa ryzyko zachorowania [43–45]. Niedawne badania molekularne przeprowadzone u chorych na gruczolakoraka płuca, którzy nigdy nie byli czynnymi palaczami tytoniu, potwierdziły, że środowiskowe narażenie na kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym mogą stanowić przyczynę uszkodzeń drzewa oskrzelowego [46].

Zerwanie z nałogiem pozwala na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka płuca, jakkolwiek proces ten trwa kilkanaście lat [47]. Podkreśla się przy tym, że najlepszy efekt osiąga się w grupie osób z niedużą liczbą paczkołat w wywiadzie [48].

Farmakologiczna profilaktyka

Farmakologiczną profilaktykę (FP, *chemoprevention*) w odniesieniu do raka płuca definiuje się jako farmakologiczne postępowanie mające na celu odwrócenie niekorzystnego wpływu palenia tytoniu na nabłonek drzewa oskrzelowego i zapobiegnięcie zachorowaniu. W praktyce stosuje się FP pierwotną, drugo- i trzeciorzędową. Pierwszy typ działań skierowany jest do osób, które nie są chore, ale jako palący papierosy znajdują się w grupie ryzyka. Drugorzędowa FP obejmuje palaczy tytoniu, u których stwierdzono przednowotworowe ogniska w nabłonku oskrzelowym lub cechy atypii komórkowej w płwocinie. Trzeciorzędowe działania prewencyjne dotyczą chorych leczonych z powodu raka płuca, u których FP ma zapobiec rozwojowi kolejnego pierwotnego nowotworu.

Celem stosowania FP, podobnie jak przeprowadzania badań przesiewowych, jest zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z powodu raka płuca. Pomimo intensywnych badań, obejmujących przede wszystkim witaminę A i E, retinoidy, N-acetylocysteinę, kwas salicylowy i oltipraz, nie udało się udowodnić korzystnego działania FP. Niektóre z wymienionych preparatów wręcz zwiększały ryzyko zachorowania u osób, które nie zerwały z nałogiem [49–53]. Obecnie zainteresowanie budzą leki skierowane przeciw molekularnym zaburzeniom występującym w przebiegu kancerogenezy, w tym inhibitory COX-2, 5-LOX i PKC. Ocena roli tych preparatów wymaga jednak dobrze zaplanowanych badań klinicznych z udziałem dużej liczby badanych.

Badania przesiewowe

W odróżnieniu od innych częstych nowotworów złośliwych, takich jak rak piersi, jelita grubego lub szyjki macicy, w raku płuca dotychczas nie wykazano skuteczności badań przesiewowych [54]. Zaproponowane w ostatnich latach metody, w szczególności spiralne tomokomputerowe badanie klatki piersiowej, mają ograniczoną wartość nawet w odniesieniu do grup o istotnie podwyższonym ryzyku zachorowania (mężczyźni, powyżej 50 rż., palący powyżej 20 paczkołat) [55, 56].

W ostatniej dekadzie ukazało się wiele doniesień na temat roli przesiewowych badań molekularnych

larnych. W wielu analizach potwierdzono występowanie charakterystycznych zaburzeń genetycznych w komórkach zawartych w ślinie oraz obecność zmutowanego DNA lub RNA we krwi chorych. Szczególnie interesujące wydają się badania dotyczące oceny profilu zaburzeń ekspresji genów i molekularnej oceny wydychanego powietrza [57, 58].

Obecnie realizuje się projekty obejmujące duże populacje palaczy papierosów, oceniające rolę badań tomokomputerowych połączonych z oceną molekularną markerów wczesnego wykrywania raka płuca. Przykładem może być rozpoczęty projekt Liverpool zaproponowany w 2002 roku [59].

Interesujące jest także opublikowane niedawno populacyjne badanie obejmujące ocenę ryzyka rozwoju nowotworu u osób przyjmujących statyny [60]. Analiza ta wykazała zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuca u kobiet leczonych lekami z wymienionej grupy, efekt ten jednak, przynajmniej częściowo, związany był z paleniem papierosów.

Rokowanie u chorych na raka płuca w zależności od palenia tytoniu

Leczeniem z wyboru w przypadku rozpoznania raka płuca jest doszczętna resekcja miąższu płucnego. Postępowanie takie jest jednak możliwe jedynie u niewielkiej części chorych z ograniczonym zasięgiem zmian w klatce piersiowej i bez odległych przerzutów [61]. Nawet jednak w tej wyselekcjonowanej grupie pięcioletnie przeżycie nie przekracza 30% [61].

Poszukiwanie czynników pozwalających przewidzieć losy chorych po leczeniu chirurgicznym jest od wielu lat przedmiotem intensywnych badań. Wiele doniesień wskazuje, że poza tradycyjnymi czynnikami (stopień zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania lub postać histopatologiczna) oraz nowszymi, takimi jak molekularne markery, rokowanie u chorych na raka płuca zależy od kontynuacji nałogu palenia tytoniu po leczeniu. Oznacza to, że rezygnacja z nałogu po leczeniu chirurgicznym zmniejsza ryzyko zarówno miejscowego nawrotu raka płuca, jak i następnych pierwotnych nowotworów tego narządu, a także może wydłużać przeżycie [51, 62, 63].

Podsumowanie

Obecnie wydaje się oczywiste, że najlepszą formą pierwotnej profilaktyki raka płuca jest niepodjęcie nałogu palenia tytoniu oraz ograniczenie środowiskowego narażenia na dym tytoniowy. Najskuteczniejszą wtórną i trzeciorzędową

prewencją w odniesieniu do tego nowotworu jest również rezygnacja z palenia na każdym etapie choroby.

Piśmiennictwo

- Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57: 43–66.
- Didkowska J., Manczuk M., McNeill A. i wsp. Lung cancer mortality at ages 35–54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ* 2005; 331: 189–191.
- Doll R., Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctor. *Br. Med. J.* 1976; 2: 1525–1536.
- Higgins I.T. Epidemiology of lung cancer in the United States. *IARC Sci. Publ.* 1977; 16: 191–203.
- Little J.B., Kennedy A.R., McGrandy R.B. Lung cancer induced in hamster by low doses of alpha radiation from polonium-210. *Science* 1975; 188: 737–738.
- Kushinsky R., Louis C.J. The effect of cigarette smoking on aryl hydrocarbon hydroxylase activity and cytochrome P450 content in rat liver and lung microsomes. *Oncology* 1976; 33: 197–200.
- West R., Zatoński W., Przewoźniak K., Jarvis M.J. Can we trust national smoking prevalence figures? Discrepancies between biochemically assessed and self-reported smoking rates in three countries. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 820–822.
- Gray N., Boyle P., Zatonski W. Tar concentration in cigarettes and carcinogen content. *Lancet* 1998; 352: 787–788.
- Hecht S.S. Tobacco carcinogens, their biomarkers, and tobacco-induced cancer. *Nature Rev. Cancer* 2003; 3: 733–744.
- Wogan G.N., Hecht S.S., Felton J.S. i wsp. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2004; 14: 473–486.
- Dennissenko M.F., Pao A., Tang M. i wsp. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hot spots on P53. *Science* 1996; 274: 430–432.
- Nikliński J., Hirsch F. Molecular approaches to lung cancer evaluation. *Lung Cancer* 2002; 38 (supl. 3): 81–85.
- Jassem J., Jassem E., Jakóbkiewicz-Banecka J. i wsp. P53 i K-ras mutations are frequent events in microscopically negative surgical margins from patients with non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 1951–1960.
- Agapitos E., Mollo F., Tomatis L. i wsp. Epithelial, possibly precancerous, lesions of the lung in relation to smoking, passive smoking, and socio-demographic variables. *Scand. J. Soc. Med.* 1996; 24: 259–263.
- Wistuba I.I., Behrens C., Milchgrub S. i wsp. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene* 1999; 18: 643–650.
- Ogiwara H., Kohno T., Nakanishi H. i wsp. Unbalanced translocation, a major chromosome alteration causing loss of heterozygosity in human lung cancer. *Oncogene* 2008; 27: 4788–4797.
- Soria J.C., Xu X., Liu D.D. i wsp. Retinoic acid receptor beta and telomerase catalytic subunit expression in bronchial epithelium of heavy smokers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2003; 95: 165–168.
- Capkova L., Kalinova M., Kraskova L. i wsp. Loss of heterozygosity and human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in bronchial mucosa of heavy smokers. *Cancer* 2007; 109: 2299–2307.
- Salgia R., Skarin A.T. Molecular abnormalities in lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 18: 1207–1217.
- Greenblatt M.S., Bennett W.P., Holstein M. i wsp. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.* 1994; 54: 4855–4858.
- Ahrendt S.A., Decker P.A., Alawi E.A. i wsp. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001; 91: 1525–1530.
- Blons H., Pallier K., Le Corre D. i wsp. Genome wide SNP comparative analysis between EGFR and KRAS mutated NSCLC and characterization of two models of oncogenic cooperation in non-small cell lung carcinoma. *BMC Med. Genom.* 2008; 1: 25–38.
- Belinsky S.A., Nikula K.J., Palmisano W.A. i wsp. Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and the potential biomarker for early diagnosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 11891–11896.
- Zochbauer-Muller S., Fong K.M., Virmani A.K. i wsp. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res.* 2001; 61: 249–255.

25. Belinsky S.A., Palmisano W.A., Gilliland F.D. i wsp. Abberant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers. *Cancer Res.* 2002; 62: 2370–2377.
26. Brena R.M., Morrison C., Liyanarachchi S. i wsp. Aberrant DNA methylation of OLIG1, a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. *PLoS Med.* 2007; 4: e108.
27. West K.A., Linnoila I.R., Brognard J. i wsp. Tobacco carcinogen-induced cellular transformation increases Akt activation in vitro and in vivo. *Chest* 2004; 125: 101–102.
28. Hope B.T., Nagarkar D., Leonard S., Wise R.A. Long-term up-regulation of protein kinase A and adenylate cyclase levels in human smokers. *J. Neurosci.* 2007; 27: 1964–1972.
29. Szymanowska A., Jassem E., Skrzypski M. i wsp. Gene expression profiles in woman with lung adenocarcinoma according to cigarette smoking history. *JTO* 2008 (supl. 6): A 777.
30. Powell C.A., Spira A., Dert A. i wsp. Gene expression in lung adenocarcinomas of smokers and nonsmokers. *Am. J. Respir. Cell Molecular Biol.* 2003; 29: 157–162.
31. Lubin J.H., Caporaso N.E. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 517–523.
32. Siemińska A., Buczkowski K., Jassem E., Tkacz E. Lack of association between serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study. *BMC Med. Genet.* 2008; 9: 76–84.
33. Szymanowska A., Jassem E., Dziadziszko R. i wsp. Increased risk of non-small cell lung cancer and frequency of somatic TP53 gene mutation in Pro72 carriers of TP53 Arg72Pro polymorphism. *Lung Cancer* 2006; 52: 9–14.
34. Zhang X., Miao X., Guo Y. i wsp. Genetic polymorphisms in cell cycle genes MDM2 and TP53 are associated with susceptibility to lung cancer. *Hum. Mutat.* 2006; 27: 110–117.
35. Szymanowska A., Jassem E., Borg K. i wsp. TP53 Arg72Pro, GSTM1, GSTP1 Ile105Val and GST1 gene polymorphisms as predisposing factors for non-small cell lung cancer (NSCLC) development. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (supl. 50): 326.
36. Lu C., Spitz M.R., Zhao H. i wsp. Association between glutathione S-transferase pi polymorphisms and survival in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 441–447.
37. Skuladottir H., Autrup H., Autrup J. i wsp. Polymorphisms in genes involved in xenobiotic metabolism and lung cancer risk under the age of 60 years. A pooled study of lung cancer patients in Denmark and Norway. *Lung Cancer* 2005; 48: 187–199.
38. Zhou W., Liu G., Park S. i wsp. Gene-smoking interaction associations for the ERCC1 polymorphism in the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 491–496.
39. Drozdowska A., Szymanowska A., Jassem E. i wsp. Occurrence and clinical significance of hOGG1 Ser32Cys polymorphism in NSCLC patients from Northern Poland. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: A 01.
40. Wu X., Zhao H., Wei Q. i wsp. XPA polymorphism associated with reduced lung cancer risk and a modulating effect on nucleotide excision repair capacity. *Carcinogenesis* 2003; 24: 505–509.
41. Zienolddiny S., Campa D., Lind H. i wsp. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Mutat. Res.* 2004; 546: 65.
42. Rudd M., Webb E., Matakidou A. i wsp. Variants in GH-IGF axis confer susceptibility to lung cancer. *Genome Res.* 2006; 16: 693–701.
43. Wong L.S., Green H.M., Feugate J.E. i wsp. Effect of “second-hand” smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodeling. *BMC Cell Biol.* 2004; 5: 13.
44. Nyberg F., Aquado A., Boffetta P. i wsp. A European validation study of smoking and environmental tobacco smoke exposure in nonsmoking lung cancer cases and controls. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 173–182.
45. Fontham E.T., Correa P., Reynolds P. i wsp. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking woman. A multicenter study. *JAMA* 1995; 273: 519–520.
46. Divine K.K., Pulling L.C., Marron-Terada P.G. i wsp. Multiplicity of abnormal promoter methylation in lung adenocarcinoma from smokers and never smokers. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 400–405.
47. Halpern M.T., Gillespie B.W., Warner K.E. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 457–464.
48. Sobue T., Suzuki T., Fujimoto I. i wsp. Lung cancer risk among exsmokers. *Jpn. J. Cancer Res.* 1991; 82: 273–279.
49. Lee I.M., Cok N.R., Zaziano J.M. i wsp. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular and cancer: the Women’s Health Study; a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56–65.
50. Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D. i wsp. Effect of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1150–1155.
51. van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U. i wsp. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer: for the European Organization for Research and Treatment of cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 977–986.
52. Peto R., Gray R., Collins R. i wsp. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313–316.
53. Pendyala L., Schwarz G., Bolanowska-Higdon W. i wsp. Phase I/pharmacodynamic study of N-acetylcysteine/oltpiraz in smokers: early termination due to excessive toxicity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; 10: 299–272.
54. Bach P.B., Kelley M.J., Tate R.C. i wsp. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003; supl. 123: 72–82.
55. Hunt L., Siva M., Southon R., Treasure T. Does lung cancer screening with low-dose computerized tomography (LDCT) improve disease-free survival. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 612–615.
56. Black C., Baqust A., Boland A. i wsp. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic review. *Health Technol. Assess.* 2006; 10: 1–90.
57. Zhong L., Hidalgo G.E., Strombeg A.J. i wsp. Using protein microarray as a diagnostic assay for non-small cell lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1308–1314.
58. Machado R.F., Laskowski D., Deffenderfer O. i wsp. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1286–1291.
59. Field J.K., Youngson J.H. The Liverpool Lung Project: a molecular epidemiological study of early lung detection. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 464–479.
60. Friedman G.D., Flick E.D., Udaltsova N. i wsp. Screening stains for possible carcinogenic risk: up to 9 years o follow-up of 361 859 recipients. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17: 27–36.
61. Jassem J. Nowotwory płuc i opłucnej. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005; 603–615.
62. Richardson G.E., Tucker M.A., Venzon D.J. i wsp. Smoking cessation after successful treatment of non small cell lung cancer is associated with fewer smoking related second primary cancers. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 383–390.
63. Gritz E.R., Nisenbaum R., Elashoff I. i wsp. Smoking behavior following diagnosis in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 105–112.