



KOLEKTIV AUTORŮ

MANUÁL
PREVENENCE

a
ČASNÉ DETEKCE
nádorových
onemocnění



PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VE 21. STOLETÍ
NÁRODNÍ PROGRAM ZDRAVÍ

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

MANUÁL PREVENCE A ČASNÉ DETEKCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

BARTOŇKOVÁ H., HOLÍK J., HRUBÁ D.
HRUBÁ M., FIALA J., FORETOVÁ L.
KALÁBOVÁ R., NAVRÁTILOVÁ M.
ŠACHLOVÁ M., VYZULA R., ŽALOUDÍK J.



PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VE 21. STOLETÍ
NÁRODNÍ PROGRAM ZDRAVÍ

MANUÁL PREVENCE A ČASNÉ DETEKCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

PROJEKT PODPORY ZDRAVÍ Č. V 151/2002

„PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VE 21. STOLETÍ“

KOLEKTIV AUTORŮ

VYDAL MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ŽLUTÝ KOPEC 7, 656 53 BRNO

ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: PRIM. MUDR. LENKA FORETOVÁ

RECENZE: PRIM. MUDR. PAVEL VODVÁŘKA, PHD.

ZHOTOVILO GAD STUDIO S.R.O., HYBEŠOVA 42, 602 00 BRNO

GRAFICKÁ ÚPRAVA: ALEŠ SEIDL

FOTOGRAFIE: ZDENĚK HANÁK

1. VYDÁNÍ, BRNO 2002

NEPRODEJNÉ

ISBN 80-238-9513-3

I.	PREVENCE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ S OHLEDEM NA POPULAČNÍ RIZIKA	7
	ŽALOUĐÍK J., VYZULA R.	
II.	PREVENCE NÁDORŮ V RUKOU PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ	17
	HOLÍK J.	
III.	DOSAVADNÍ SCREENINGOVÉ PROGRAMY	25
	I. MAMÁRNÍ SCREENING	27
	BARTOŇKOVÁ H.	
	II. MOŽNOSTI PREVENCE A ČASNÉ DETEKCE GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT	33
	KALÁBOVÁ R.	
	III. SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	39
	ŠACHLOVÁ M.	
IV.	RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK NÁDORŮ	47
	I. PRIMÁRNÍ PREVENCE VE VZTAHU K VÝŽIVĚ	49
	FIALA J.	
	II. PRIMÁRNÍ PREVENCE VE VZTAHU KE KOUŘENÍ	63
	HRUBÁ D	
	III. VYUŽITÍ GENETIKY PRO PREVENCI A ČASNOU DETEKCI NÁDORŮ	71
	FORETOVÁ L., NAVRÁTILOVÁ M., HRUBÁ M.	
V.	PŘÍLOHY	83

Jsme zemí, která se může pyšnit různými prvenstvími. Mezi ta smutná patří prvenství v incidenci některých typů nádorů a vzrůstající trend jejich výskytu. Vynakládáme nemalé částky na onkologickou léčbu, léčíme většinou pozdní stadia onemocnění a málo se zamýšlíme nad tím, jak celkovou situaci zvrátit. Jsou různé možnosti, žádné nejsou jednoduché a levné. I změna myšlení lidí je mnohdy složitá, dlouhodobá a drahá.

Pojem preventivní onkologie se objevuje čím dál tím více na stránkách odborných časopisů, nikdo však dosud neobjasnil, co by vše měla obsahovat a jak hodnotit její účinnost v praxi. Země s omezenými finančními prostředky a neblahými zdravotními ukazateli by se měla zajímat o prevenci a její neefektivnější metody.

Obyvatelstvo naší země se liší různým stupněm vzdělání, movitostí, přístupem ke svému zdraví a návyky. Většina má podobný přístup k lékařské péči, i když se může regionálně lišit, rozdíly nebudou markantní. Pokud by se podařilo určité metody prevence prosadit na celém území republiky, pokud by se podařilo najít správný způsob motivace naší laické i lékařské veřejnosti k prevenci nádorů, mohli bychom jistě v budoucnu ztratit naše neblahá prvenství a radovat se společně z ušetřených peněz i životů. Jedná se o životy čím dál tím mladších lidí, kteří mají pracovat, živit rodiny, vychovávat mnohdy malé děti. Nádory se stále více přesouvají do mladších věkových kategorií, a to je alarmující pro celou společnost.

V rámci preventivní onkologie je nutné mluvit jak o primární prevenci a výchově obyvatelstva k ochraně zdraví, tak o sekundární prevenci a našich možnostech zachytit nádory včas. Primární prevence nádorů má široké pole působnosti a měla by být založena na potřebě maximálně informovat celou naši veřejnost o hrozbě nádorů, o možnostech jim předcházet a o škodlivosti některých životních zvyklostí. Změna přístupu lidí ke svému zdraví od čisté konzumace zdravotní léčebné péče po vlastní ochranu zdraví bude vyžadovat dlouhodobou kampaň na mnoha různých liniích. Hledání nejúčinnějších prostředků k šíření informací, zapojení atraktivních postupů, ovlivnění nejširších vrstev obyvatelstva, ovlivnění dospívající generace znamená nutnost vytvoření spolupracujících center, programů, jejich financování a kontrolu účinnosti.

Tato publikace by měla objasnit situaci v oblasti nádorové prevence, naše možnosti v současné době, jejich využívání, přínos i nedostatky programů existujících a návrh na jejich možné úpravy a změny. Zvýšení osobní zodpovědnosti každého občana této země za své zdraví musí stát v popředí našeho snažení. Ani sebelepší program preventivní péče nebude přínosný bez aktivní účasti co největší části populace. Chybí nám informovanost jak v populaci tak i v řadách lékařů. Pokud bychom dokázali maximálně využít nabízené preventivní programy, bylo by možné pomalu zlepšovat nepříznivé onkologické ukazatele v České republice, tj. časnost záchytu nádorů a přežívání pacientů. Při spojení účinné primární prevence s programy sekundární prevence bude možné ovlivnit i vzrůstající trend nádorové incidence. Vyhledávání vysoce rizikové části populace a její preventivní podchycení může pozitivně ovlivnit životy mnoha mladých lidí v produktivním věku.

MUDr. Lenka Foretová

I. PREVENCE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ S OHLEDEM NA POPULAČNÍ RIZIKA

ŽALOUDÍK J., VYZULA R.



MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV
A
UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM V BRNĚ

Úvod

Časně zachycená nádorová onemocnění jsou vyléčitelná, pokročilá obvykle nikoli. Léčba časných stadií stojí mnohem méně než léčba stadií pokročilých. V léčbě časných fází solidních nádorů převládají prosté lokální chirurgické metody, pokročilé onemocnění vyžaduje kombinovanou léčbu a náročnou cytotoxickou chemoterapii. Léčba časně nádorové choroby neinvalidizuje, nemutiluje, nemá dlouhodobé důsledky, léčba pokročilých stadií často následky má, invalidizuje, nezřídka mutiluje.

Rakovina je onemocněním z poruch genomu. Jako takovou ji nelze v dohledné době ze života eliminovat a už vůbec ne zázračnými léky. Jako bytosti trvale spjaté s informačním kódem DNA, k jehož podstatě patří také chyby a změny, tedy mutace, translokace, delece, amplifikace nebo nedostatečné reparace získaných genových defektů, nemáme pro praxi jinou možnost, než vzniklé zhoubné nádory alespoň včas lokalizovat a likvidovat co nejdříve s minimem důsledků i nákladů.

Sekundární prevencí je míněn záchyt zhoubných nádorů a předrakovinových stavů v časných stadiích onemocnění, která jsou zcela vyléčitelná, a to obvykle chirurgickým odstraněním, případně místně zajištěnou radioterapií. Sekundární prevence čili časná diagnostika nádorů v období zcela bez příznaků nebo s minimem příznaků vytváří podmínky jak pro úspěšné vyléčení jedince, tak i pro snižování úmrtnosti na zhoubné nádory v populaci.

Je věcí sociálně-politických postojů, zda jsou zdravotní rizika včetně onkologických pojímána pouze jako **problém svéprávného jedince, nebo problém společnosti** a závazek státu vůči občanům. Proti přirozenému pojetí osobní svobody a individuální odpovědnosti za vlastní zdraví stojí v praxi interference zájmů jedince a společnosti v pozitivním i negativním smyslu. S ohledem na způsoby čerpání zdravotního pojištění aktuálně potřebným, nezaviněně rozdíly v míře tohoto čerpání a uplatňování principů solidarity zdravých s nemocnými není ani v zájmu velmi samostatného jednotlivce být od společenského chápání zdravotní péče izolován zcela.

V rozporu se svým zájmem na pevném zdraví může být jedinec totiž vystavován negativním zdravotním vlivům společenského konání, jako jsou znečišťování životního prostředí společenskou výrobou, kontaminace potravních zdrojů okolím, důsledky ekologických havárií plynoucích ze života společnosti, nezdravý životní styl, který ač individuálně nepřijatý, je diktovaný většinovými zájmy společnosti a podobně. Tyto vazby vedou k převažujícímu názoru, že také preventivní medicína včetně preventivních onkologických prohlídek je v podstatě v rukou organizátorů zdravotní péče a odrazem státní zdravotní politiky v praxi, že je tedy jakýmsi závazkem státu nebo společnosti vůči jednotlivci.

Stát je však málokdy ve svých opatřeních důkladný, cílevědomý a důsledný, což bývá omlouváno nedostatkem finančních prostředků nebo posuny v koncepcích střídajících se vládních garnitur. Obecně řečeno, každá nová vojensko-politická doktrína, mezinárodně-politický posun ve strategických cílech, nenadálé změny cen surovin a energií nebo pouhý vnitropolitický skandál překryjí během pár dnů či hodin dlouhodobé koncepce a záměry preventivní zdravotní péče, střetnou-li se zájmy v oblasti financování toho či onoho programu nebo dojde-li k výměně odpovědných činitelů. Problémy s tímto faktem mají i zavedené a stabilní demokracie, natožpak naše republika vyznačující se hysterickým hledáním nových priorit každé čtyři roky, občas i v kratších intervalech. Vzato do důsledku, nemohl by se jednatel od státu vlastně nikdy dočkat celistvého a trvalého pojetí preventivní péče. Přitom prodleva několika let v zavedení nebo změně určitých norem zdravotní péče není z hlediska státní politiky mnoho. O měsíce či rok opožděná diagnostika nádorového onemocnění naproti tomu obvykle znamená ztrátu naděje jednotlivce na vyléčení. Víze, přísliby a futurologické programy státní zdravotní politiky jsou ve světle mnoha tisíc občanů umírajících každoročně na pozdě rozpoznané nádorové onemocnění vysoce neaktuální pro jakoukoli implementaci preventivní onkologie v praxi, zejména pak pro občany ve věkových kategoriích s vysokým onkologickým rizikem.

Oproti spoléhání na opatření státního zdravotnictví je možno v prevenci spolehlivěji uplatnit **princip osobní odpovědnosti**, který samozřejmě také využívá již schválené či zavedené dílčí programy a opatření státu, ale nespo-léhá pouze na ně. Je ostatně věcí každého občana jak přistupuje ke svému zdraví i v jiných oblastech a nelze očekávat, že individuální postoje budou v oblasti onkologické prevence významně odlišné. Princip osobní odpovědnosti však

nelze zužovat pouze na občana, laika či klienta, ale musí být také provázen stejným principem odpovědnosti každého praktikujícího lékaře v rámci jeho odbornosti i jako obecně vzdělaného zdravotníka.

Odbornost, stavovská čest i etika by měly medicíně diktovat, aby poskytovala veřejnosti důsledně alespoň **potřebnou informační nabídku**, respektive obecně přístupné odpovědi na následující otázky:

- 1) jaká jsou věkově specifická rizika onkologických onemocnění (viz tab. 1 a 2)
- 2) jaké je individuální riziko s přihlédnutím k faktorům rodinné, pracovní a osobní zátěže
- 3) jaká vyšetření lze provést k vyloučení přítomnosti nádoru nebo jeho záchytu v časném stadiu (viz tab. 3 a 4)
- 4) která z těchto vyšetření a za jakých podmínek jsou momentálně hrazena z prostředků zdravotního pojištění a která z vyšetření je nutno hradit individuálně (viz tab. 3 a 4)
- 5) jaký je proporcionální přínos každého provedeného vyšetření a celého panelu vyšetření pro nabytí jistoty o nepřítomnosti nádoru (viz tab. 1-4)
- 6) která pracoviště preventivní onkologické prohlídky nabízejí a jaká je struktura sítě onkopreventivní péče
- 7) jaké léčebné výkony nebo opatření lze při časném záchytu nádorů a prekanceróz provést

Odpovědi na některé z těchto bodů nalzáme v **údajích Národního onkologického registru** (viz riziko daného nádoru v daném věku – tab. 1 a 2) , jiné jsou předmětem **obecného medicínského vzdělání** (např. příslušná vyšetřovací metoda pro vyloučení nádoru, vhodná terapie časného nádorového onemocnění), další odpovědi pak vyplývají ze **stavu řízení a organizace zdravotní péče ve státě, daném regionu či nemocnici** (naplňování vyhlášky o preventivních prohlídkách, dostupnost a provázanost preventivních vyšetření specialisty apod.).

Praktikující lékař, který nemá o těchto otázkách sám jasno, může jen stěží nabízet kvalifikovanou radu či preventivní služby, byť by byl vynikajícím odborníkem pro léčbu rozvinutých onemocnění. Ví pouze, jak „požár“ hasit a jak shořelé objekty konzervovat či odklidit, nemůže však pomoci v předcházení a včasné lokalizaci „požáru“. Tento **stav ignorance preventivní složky medicínských činností je bohužel častý** a má podíl na vysokých nákladech vynakládaných na léčbu při stále vysoké mortalitě na zhoubná onemocnění. Problém včasnosti záchytu se u nás ročně dotýká bezmála šedesáti tisíc občanů s onkologickou diagnózou a částky 12 miliard korun pro onkologii, což je asi osm procent prostředků vynakládaných na zdravotní péči ročně.

Opakované konkrétní informace o postavení a možnostech sekundární onkologické prevence vstupující do povědomí vychovávají, a to nejen laickou veřejnost, ale i lékaře a manažery zdravotní péče samotné. Ve vědomí všech tří uvedených kategorií občanů má preventivní pojetí onkologie bohaté rezervy. Ty plynou především z neinformovanosti, nepojmenování problému a způsobů řešení, nízké motivace, a teprve na posledním místě, a spíše výjimečně, z aktivního odmítání.

Motivace k sekundární onkologické prevenci je v laické veřejnosti, kromě individuálních osobnostních rysů, ovlivněna především mírou finanční účasti na preventivních vyšetřeních. Lidí s tak vysokou motivací pro ochranu vlastního zdraví, aby si preventivní vyšetření platili sami, bude vždy jen malá menšina. Již **stávající vyhlášky o preventivních prohlídkách a některé nově podporované screeningové programy** však umožňují, aby se občan mohl domáhat pojišťovnamí hrazených vyšetření, která nyní **pokrývají více než dvě třetiny hlavních onkologických diagnóz** (viz kategorie A v tabulkách 3 a 4, orámováno plnou čarou). Jde pouze o to, aby tato vyšetření byla provedena kvalitně, s plnou zodpovědností za vyslovení negativního nálezu a cílevědomě, tedy i s vědomím potřeby opakování a kontinuity preventivních prohlídek v následujících letech. Přínos preventivní diagnostiky se

totiž zhodnocuje až s časem a jakákoli kampaňovitost či nesystematičnost efektivitu i důvěryhodnost preventivních prohlídek značně snižují.

Dalších deset procent onkologického rizika lze pokrýt ultrazvukovým vyšetřením ledvin, jater, žlučových cest a slinivky břišní (viz kategorie B tab. 3 a 4, orámováno čárkovaně). Tato vyšetření nejsou v preventivním provedení pojišťovnami proplácena a je třeba je uhradit individuálně přímou platbou. Lze však očekávat, že při jisté informovanosti a vyčíslení přínosu vzroste tlak na proplácení těchto vyšetření u menších pojišťoven, případně zaměstnavatelů v rámci různých programů zaměstnanecké péče, nebo budou prostě přímé platby klienty akceptovány. Tato vyšetření totiž nepátrají pouze po nádoru, ale také dalších častých patologických stavech, jako jsou žlučové či močové kameny nebo různé degenerativní změny. Také o těchto patologických nálezech je dobré vědět dříve, než se projeví akutními klinickými příznaky nebo komplikacemi.

Posledních asi šest procent jistoty mohou přidat specializovaná vyšetření uvedená v tab. 3 a 4 jako kategorie C tabulek. Zčásti jde o vyšetření invazivní nebo poněkud náročnější, která nejsou běžně poskytována jako preventivní. Je však třeba k nim přikročit ihned, jakmile se dostaví první příznaky či potíže. Poruchy polykání, opakovaná nevolnost, bolesti v nadbříšku, černá stolice jsou spojeny s onemocněními jícnu a žaludku, problémy s hlasem, chrapt, pocit překážky v aerodigestivních cestách či kašel mohou svědčit pro nádory ORL oblasti, přítomnost krve v moči či jiné urologické problémy mohou být sdruženy s nádory močového měchýře, bolesti hlavy a neurologické poruchy pak souviset i s nádory mozku. Zde však už nepůjde o klientem placenou prevenci, ale o pojišťovnou hrazené vyšetřování pacienta s časnými příznaky onemocnění. Ve skutečnosti nelze v této kategorii provádět screening a masové preventivní vyšetřování zcela zdravých klientů. Lze spíše jen usilovat o co nejčasnější diagnostiku již při prvních potížích s nadějí, že onemocnění takto bude zachyceno dříve a v lépe léčitelné fázi, než kdyby byly potíže neřešeny a včasné vyšetření odkládáno či odmítáno.

Při správném **pochopení věkově specifických rizik** uvedených v tabulkách 1 a 2 a s možností, které nabízí medicína technologicky i současná zdravotní legislativa v platbách (viz tab. 3-4), tedy při pochopení jak klientem, tak zejména lékaři, lze v sekundární onkologické prevenci značně pokročit, aniž by muselo dojít k podstatnému zvyšování nákladů nebo novým organizačním změnám. Jde ostatně pouze o redistribuci prakticky fixního objemu prostředků zdravotního pojištění ve prospěch prevence a rovnováhu mezi tou či onou kategorií léčebné péče. Časně zachycená stadia nádorů nevyžadují léčbu cytostatiky, obvykle ani zářením, což jsou ty nákladnější metody v onkologii. Od zvýšení časného zachytu a včasného lokálního odstranění minimálních nádorů lze ostatně očekávat pokles úmrtnosti na nádory v populaci spíše než od sebelepší chemoterapie a nákladné kombinované léčby pokročilejších stadií.

Věkově specifická rizika nádorových onemocnění u žen (tabulka 1) a mužů (tabulka 2)

Údaje Národního onkologického registru 1998 (ÚZIS 2001)

Tab. 1:

Ženy	věk:	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
		<i>údaje v %</i>	ri 16 ai 60 risk 1	ri 45 ai 200 risk 3x	ri 113 ai 416 risk 7x	ri 167 ai 574 risk 10x	ri 215 ai 681 risk 13x	ri 320 ai 1206 risk 20x
nádory kůže		8	11	8	11	14	17	17
nádory prsu			2	2	7	15	25	26
nádory hrdla dělohy			45	68	57	45	25	13
nádory děložního těla				1	2	4	5	
nádory vaječníků		5	5	1	5	4	6	7
nádory plic						1	2	3
nádory kolorekta		5	2	2	2	3	4	7
nádory jícnu-žaludku					1	1	1	2
nádory slinivky					1		1	1
nádory žluč. cest							1	1
nádory jater							1	1
nádory ledvin						1	1	3
nádory moč. měchýře						1	1	1
nádory krve a uzlin		37	15	6	4	4	4	3
nádory štítné žlázy		8	4	4	3	2	2	3
nádory orofaciální								1
nádory ORL								1
nádory mozku		5	6	1	2	2	1	1
<i>jistota po vyšetřeních*</i>		68	90	92	94	95	96	96
		50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80 a více
		ri 615	ri 791	ri 1064	ri 1413	ri 1765	ri 2155	ri 2748
		ai 2397	ai 2331	ai 2610	ai 3738	ai 4403	ai 3971	ai 2355
		risk 40x	risk 50x	risk 70x	risk 90x	risk 110x	risk 130x	risk 150x
nádory kůže		17	19	18	21	25	27	26
nádory prsu		26	22	18	17	14	12	11
nádory hrdla dělohy		8	5	4	3	2	2	1
nádory děložního těla		8	9	9	8	6	5	2
nádory vaječníků		6	5	5	4	3	3	2
nádory plic		5	6	6	5	5	4	4
nádory kolorekta		8	11	11	13	13	14	15
nádory jícnu-žaludku		2	2	3	2	3	4	7
nádory slinivky		2	2	3	3	4	4	4
nádory žluč. cest		1	1	3	3	3	4	5
nádory jater		1	1	1	1	1	2	2
nádory ledvin		3	3	4	3	4	3	2
nádory moč. měchýře		1	1	2	2	2	2	2
nádory krve a uzlin		3	3	4	5	4	5	5
nádory štítné žlázy		2	1	1	1	1	1	1
nádory orofaciální		1	1	1	1	1	1	1
nádory ORL		1	1	1	1	1	1	1
nádory mozku		1	1	1	1	1	1	1
<i>jistota po vyšetřeních*</i>		96	94	95	94	93	95	92

Tab. 2:

Muži	věk:	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
		<i>údaje v %</i>	ri 21 ai 81 risk 1	ri 32 ai 147 risk 1,5x	ri 46 ai 177 risk 2x	ri 58 ai 207 risk 2,5x	ri 89 ai 290 risk 4x	ri 170 ai 646 risk 8x
nádory kůže			13	12	23	24	22	19
nádory plic			1	3	2	8	10	16
nádory kolorekta			3	5	6	8	10	12
nádory prostaty							1	1
nádory varlat	19	29	38	25	21	5	2	
nádory jícnu-žaludku				3	4	6	7	
nádory slinivky					1	2	4	
nádory žluč. cest								
nádory jater				1		1	2	
nádory ledvin		1	1	1	5	7	7	
nádory moč. měchýře		1	2	2	2	3	4	
nádory krve a uzlin	42	25	18	12	9	10	6	
nádory štítné žlázy			2	2	2	1	1	
nádory orofaciální				1	4	5	5	
nádory ORL					2	4	6	
nádory mozku	11	11	6	6	4	3	2	
<i>jistota po vyšetřeních*</i>	72	84	87	84	94	90	94	
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80 a více	
	ri 651	ri 1087	ri 1607	ri 2423	ri 3223	ri 3917	ri 4687	
	ai 2442	ai 2949	ai 3358	ai 4939	ai 5215	ai 4000	ai 1492	
	risk 32x	risk 50x	risk 75x	risk 115x	risk 150x	risk 190x	risk 220x	
nádory kůže	18	17	19	21	22	24	30	
nádory plic	20	23	21	19	16	13	8	
nádory kolorekta	14	15	14	15	15	15	15	
nádory prostaty	2	4	8	11	14	15	15	
nádory varlat	1							
nádory jícnu-žaludku	6	5	5	5	4	5	7	
nádory slinivky	3	3	3	3	3	3	3	
nádory žluč. cest	1	1	1	1	1	1	2	
nádory jater	2	2	1	2	2	2	1	
nádory ledvin	7	6	7	5	4	4	4	
nádory moč. měchýře	4	5	5	5	6	5	5	
nádory krve a uzlin	5	5	5	4	4	4	5	
nádory štítné žlázy	1							
nádory orofaciální	4	3	2	1	1	1	1	
nádory ORL	5	4	2	1	1	1		
nádory mozku	2	1	1	1	1	1		
<i>jistota po vyšetřeních*</i>	95	94	94	94	94	94	96	

Vysvětlivky :

risk = celkové riziko onkologického onemocnění

ai = absolutní incidence – počet případů v ČR ročně

ri = relativní incidence – počet případů na 100 000 obyv.

* jistota po vyšetřeních – viz vysvětlivky k tab.3-4

Tab. 3: Statistická míra jistoty o nepřítomnosti nádorového onemocnění po orgánově zaměřených preventivních vyšetřeních dospělých žen (bez věkové specifikace)

- proporce jsou stanoveny na základě dat NOR 1998 (ÚZIS 2001)

	*Jistota po neg. vyš. v %	Kumulativní jistota (%)	Dostupnost
<i>Bez vyšetření</i>	0	0	A
Podrobné vyšetření kůže (pohledem)	21,2	21,2	
Vyšetření prsu (pohmatem a mamografií, dle potřeby ultrazvukem)	15,9	37,1	
Gynekologická vyšetření			
vulvy a vaginy	0,8	37,9	
čípku děložního (kolposkopie, cytologie)	3,7	41,6	
těla děložního (ultrazvuk, dle potřeby abraze)	5,7	47,3	
vaječníků (ultrazvuk a CA125)	4,2	51,5	
Vyšetření tlustého střeva a konečníku (Haemocult, kolonoskopie, event. CEA a CA19-9)	10,9	62,4	
Vyšetření plic (rtg, dle potřeby CT)	4,4	66,8	
Vyšetření krve a mízních uzlin (uzliny pohmatem, rtg hrudníku, vyšetření krve)			
Vyšetření štítné žlázy (pohmat, ultrazvuk)	1,2	72,7	
Vyšetření dutiny ústní (pohledem)	0,2	72,9	
Vyšetření jater a podjaterní krajiny (ultrazvuk, AFP, CEA)	3,5	76,4	
Vyšetření ledvin – ultrazvuk	3,2	79,6	
Vyšetření slinivky břišní (ultrazvuk, CEA a CA19-9)	2,7	82,3	
Vyšetření jícnu a žaludku (gastroskopie)	3,0	85,3	C
Vyšetření močového měchýře (vyšetření moč. sedimentu, cystoskopie)	1,8	87,1	
Vyšetření hltanu a hrtanu (ORL)	0,3	88,5	

Tab. 4: Statistická míra jistoty o nepřítomnosti nádorového onemocnění po orgánově zaměřených preventivních vyšetřeních dospělých mužů (bez věkové specifikace)

proporce stanoveny na základě dat NOR 1998 (ÚZIS 2001)

	Jistota po neg. vyš. v %	Kumulativní jistota (%)	Dostupnost
<i>Bez vyšetření</i>	0	0	A
Podrobné vyšetření kůže (pohledem)	21,3	21,3	
Vyšetření plic (rtg, dle potřeby CT)	16,3	37,6	
Vyšetření tlustého střeva a konečníku (Haemocult, kolonoskopie, event. CEA a CA19-9)	14,2	51,8	
Vyšetření prostaty (pohmat, PSA, ultrazvuk)	9,7	61,5	
Vyšetření krve a mízních uzlin (uzliny pohmatem, rtg hrudníku, vyšetření krve)	5,4	66,9	
Vyšetření dutiny ústní (pohledem)	1,3	68,2	
Vyšetření štítné žlázy (pohmat, ultrazvuk)	0,3	68,5	
Vyšetření prsu u muže (pohmatem + ultrazvukem)	0,1	68,6	
Vyšetření ledvin – ultrazvuk	4,8	73,4	
Vyšetření jater a podjaterní krajiny (ultrazvuk, AFP, CEA)	2,9	76,3	
Vyšetření slinivky břišní (ultrazvuk+CEA,CA19-9)	2,7	79,0	
Vyšetření jícnu a žaludku (gastroskopie)	5,0	84,0	C
Vyšetření močového měchýře (vyšetření moč. sed., cystoskopie)	4,9	88,9	
Vyšetření hltanu a hrtanu (ORL)	1,5	90,4	
Vyšetření mozku (CT)	1,2	91,6	

Vysvětlivky k tab. 3 a 4: Dostupnost – kategorie A: vyšetření dostupná již v současné legislativě jako součást preventivních prohlídek, hrazená pojišťovnami jsou jen ve vymezených věkových kategoriích,

kategorie B: vyšetření v prevenci pojišťovnami nehrazená, k úhradě klientem,

kategorie C: vyšetření, která jsou obvykle indikována až na podkladě příznaků, pak i hrazená v rámci diagnosticko-léčebné péče, pozn.: uvedená kategorizace je stavem v ČR k 31. 8. 2002

* **Jistotou po negativním vyšetření** je míněna statisticky určená procentuální hodnota, která udává o kolik snižuje dané vyšetření pravděpodobnost přítomnosti nádorového onemocnění. Bez jakéhokoli vyšetření je taková jistota 0%, po absolvování všech proveditelných vyšetření dosahuje až 90-95%, teoreticky až 100% - stoprocentní jistoty však nelze v praxi dosáhnout. Každé provedené vyšetření jednotlivého orgánu však přispívá určitou hodnotou, která odráží pravděpodobnost výskytu zhoubného nádoru v tomto orgánu v dané věkové kategorii. Je-li vyšetření negativní, pak se o tuto pravděpodobnostní hodnotu zvyšuje jistota, že orgán není nádorem postižen a součet těchto jistot po jednotlivých vyšetřeních udává celkovou kumulativní jistotu, že vyšetřený netrpí nádorovým onemocněním.

Ke komplexní informaci o preventivních onkologických prohlídkách patří také **orientace ve spektru léčebných výkonů**, které připadají v úvahu při časném záchytu nádorů a prekanceróz v jednotlivých orgánových lokalizacích. Vyšetřovanému klientovi musí být taková informace samozřejmě poskytnuta, byl-li preventivní prohlídkou nádor nalezen. Nezřídká však klienti požadují tuto informaci, byť jen v teoretické rovině již před vyšetřením. Popis léčebných postupů pro časně zachycené nádory patří již k primární informaci o preventivních prohlídkách, protože může k prevenci motivovat, zvláště jsou-li vhodně dány do kontrastu metody léčby, které si vyžadují pozdě zachycená a pokročilá nádorová onemocnění. Obvyklý je příklad obav žen ze ztráty prsu při zjištěném zhoubném nádoru. Je nezbytné opakovaně vysvětlovat, že operace prsu pro časně zachycený nádor může být minimální a prs bude zachován. Navíc lze aplikovat také šetrnější postup biopsie sentinelové uzliny v axile bez nutnosti odstraňování všech uzlin ve většině časných případů. Pravidelnými návštěvami preventivních prohlídek tak může přispět i k jednodušší a kosmeticky přijatelnější léčbě žena samotná svým přístupem, aniž se musí obávat ztráty prsu a další náročné a zatěžující léčby cytostatiky. Podobně lze motivovat uváděním kontrastních příkladů endoskopické polypektomie ve srovnání s velkými operacemi pokročilého kolorektálního karcinomu, vyžadujícími případně i střešní vývod.

Tab. 5: Léčebné postupy u časně zachycených zhoubných nádorů a prekanceróz.

Časně zachycené nádory	Léčebná metoda
kůže	prostá excise, u basaliomů případně jen kryodestrukce nebo radioterapie, ambulantně u vyššího stupně invaze biopsie sentinelové uzliny bez disekce
kolorekta	u stopkatých adenomů jen endoskopická polypektomie, u časných karcinomů omezené resekce bez chemoadjuvance, v oblasti anorekta případně i excise bez nutnosti stomie
prsu	lumpektomie či segmentální resekce, operace zachovávající prs, biopsie sentinelové axilární uzliny bez disekce axily; u progredientních prekanceróz (ADH, ALH) a mutací BRCA1,2 lze navrhnout subkutánní mastektomii s implantáty nebo jiným plastickým řešením
plic	resekce plicního laloku, často bez následné radioterapie či chemoterapie
hrdla děložního	různé formy koagulací a konizace u prekanceróz, odstranění dělohy u časného invazivního nádoru bez radioterapie či chemoterapie
těla děložního	odstranění dělohy bez následné radioterapie či chemoterapie
vaječníků	odstranění dělohy a adnex bez chemoterapie
prostaty	odstranění prostaty nebo ozařování, někdy jen hormonální léčba a sledování bez kombinovaných léčebných metod
varlete	odstranění varlete s nádorem bez další náročné chemoterapie a bez břišní operace na uzlinách
dutiny ústní	excise nádoru bez nutnosti další léčby
ledviny	často je možná resekce nádoru se zachováním části ledviny, případně odstranění celé ledviny, ale bez další léčby

jater	úplné odstranění nádoru, které již u pokročilejších forem provést nelze, někdy jen excise nebo radiofrekvenční ablace malého ložiska
žlučníku a žlučových cest	úplné odstranění nádoru, které již u pokročilejších forem provést nelze
slinivky břišní	úplné odstranění nádoru, které již u pokročilejších forem provést nelze
jícnu	úplné odstranění nádoru, které již u pokročilejších forem provést nelze
žaludku	omezená resekce žaludku
močového měchýře	endoskopická nebo částečná resekce zachovávající měchýř
ORL oblasti	excise nádoru zachovávající funkce aerodigestivních cest bez ozařování
mozku	úplné odstranění nádoru, které již u pokročilejších forem provést nelze

Z uvedeného výčtu mimo jiné vyplývá také **zásadní úloha chirurgických metod při léčbě všech časných stadií solidních zhoubných nádorů**. Operační výkon může být u malých a dobře dostupných nádorů minimalizován, je proveditelný často jen endoskopicky, mnohdy jen ambulantně. Na hůře dostupných vnitřních orgánech jako je jícen, žaludek, slinivka břišní, žlučové cesty, ledvina či mozek se standardnímu operačnímu výkonu sice nevyhneme, ale jde o operaci, která přináší vysokou míru jistoty o odstranění celého nádoru a trvalém vyléčení nemocného. V pokročilejších případech již je obvykle radikalita operace pochybná nebo zcela vyloučena, operace musí být kombinována s následným ozařením a chemoterapií nebo má dokonce jen odlehčovací a paliativní význam bez naděje na vyléčení.

Význam chirurgické léčby a chirurgických oborů bude v onkologii se zlepšující se situací v časnosti diagnostiky nádorů narůstat. Skutečnost, že operace představuje jen lokální výkon a spíše mechanické pojetí léčby nádorů, na rozdíl od systémového přístupu, který je onkology často zdůrazňován u pokročilejších a mikroskopicky či makroskopicky diseminovaných nádorů, se v časných stadiích dostává do zcela jiného světla. Jde totiž o rozhodující a obvykle i dostačující léčebný výkon. Chirurgická léčba je navíc nejlevnější léčebnou modalitou v onkologii. Při započtení vysoké pořizovací ceny i provozních nákladů je radioterapie až o řád dražší a chemoterapie nezřídka i o dva řády. Další postupy kombinující metody, zařazující růstové faktory, cytokiny a biopreparáty se dostávají na ceny léčby ještě vyšší. Klíčem k redukci nádorové mortality nejsou postupy spojené se zvyšováním nákladů kombinovanými přístupy intenzivní onkoterapie, nýbrž časná diagnostika a vyšší účast kurativní chirurgické léčby v časných stadiích. Cesty k tomuto cíli spočívají také v sekundární prevenci, rozvíjené především na základě osobní odpovědnosti informovaných občanů i praktikujících lékařů, ovšem stát a zdravotní pojišťovny by tento trend měly maximálně podpořit, nebo mu alespoň neklást překážky.

II. PREVENCE NÁDORŮ V RUKOU PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ

HOLÍK J.



KLINIKA GERIATRIE, OŠETŘOVATELSTVÍ
A PRAKTICKÉHO LÉKAŘSTVÍ LF MU V BRNĚ

Úvod

Onkologická onemocnění jsou po nemocech srdce a cév nejčastější příčinou smrti v naší republice, což nutí k úvahám, jakým způsobem tento nepříznivý stav ovlivnit. I když péče o onkologicky nemocné je multidisciplinární záležitostí, praktický lékař bývá ve velké většině tím prvním, ke kterému příznaky onemocnění nebo obavy z něho přivedou. Je také vstupní branou k dalším potřebným vyšetřením, která vyústí ve stanovení správné diagnózy jako předpokladu vhodně zaměřené a úspěšné léčby. Bohužel je velké procento těch, kteří přicházejí ke svému lékaři až tehdy, kdy je onemocnění v pokročilém stadiu, a tím jsou možnosti léčby omezené. Tento stav zvýrazňuje význam prevence pro zabránění vzniku nemoci a včasnou diagnostikou závažných nádorových onemocnění. Vědecké výzkumy ukazují, že vysoké procento nádorů průdušek a plic, nádorů gynekologických, nádorů prsu, prostaty nebo hrtanu lze těmito preventivními opatřeními významně snížit.

V první linii, u praktických lékařů pro dospělé a praktických lékařů pro děti a dorost, má v tomto ohledu základní důležitost **onkologická preventivní prohlídka** jako **součást komplexních preventivních prohlídek**, které praktický lékař u svých klientů provádí. Tyto prohlídky jsou stanoveny vyhláškou MZ ČR z března 1997 ve znění vyhlášky 183/2000 Sb.; ta také stanoví rozsah a časové rozmezí preventivních prohlídek jak u praktického lékaře pro dospělé, tak u pediatra, u gynekologa i stomatologa (viz tab. č.1).

Tab. 1:

Vyhláška ministerstva zdravotnictví ze dne 13. března 1997, kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek ve znění vyhlášky 183/2000 Sb.
Obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek v oboru praktický lékař pro dospělé.
Preventivní prohlídka se provádí od doby dovršení 18 let věku vždy jednou za dva roky, nejdříve však 23 měsíce po provedení poslední preventivní prohlídky. Obsahem preventivní prohlídky je
a) doplnění anamnézy se zaměřením na změny, rizikové faktory a profesní rizika; v rodinné anamnéze je zvláštní důraz kladen na výskyt kardiovaskulárních onemocnění, výskyt hypertenze, diabetes mellitus, poruchy metabolismu tuků a nádorových onemocnění
b) kontrola očkování proti tetanu
c) kompletní fyzikální vyšetření interního charakteru včetně orientačního vyšetření zraku a sluchu, změřením krevního tlaku a změřením hmotnosti; povinnou součástí preventivní prohlídky je onkologická prevence včetně vyšetření kůže, vyšetření per rectum a vyšetření testes a prsou spolu s poučením o nutnosti a způsobu samovyšetřování ; vyšetření EKG se provádí u osob od 40 let věku ve čtyřletých intervalech, při zjištění hypertenze, pro kterou není pacient dispenzarizován, vždy
d) laboratorní vyšetření, jehož obsahem je:
<ol style="list-style-type: none"> 1. orientační chemické vyšetření moče 2. vyšetření plasmatického cholesterolu celkového a plasmatických lipoproteinů včetně triacylglycerolů (LDL+HDL) v rámci první preventivní prohlídky u praktického lékaře v 18 letech a dále ve 40, 50 a 60 letech věku. 3. vyšetření glykemie od 45 let věku ve dvouletých intervalech 4. stanovení okultního krvácení ve stolici standardizovaným testem u osob od 50 let věku ve dvouletých intervalech

V anamnestické části preventivní prohlídky se praktiční lékaři zaměřují na informace o rodinném výskytu nádorů a familiárních přednádorových syndromů; v osobní anamnéze zjišťují prodělanou léčbu nádorových onemocnění nebo prekancerózních stavů, kdy si uvědomují zvýšené riziko onemocnění jiným typem nádoru, informují se o poruchách imunity nebo o déletrvajícím imunosupresivní léčbě, o chronických zánětech, o chronických nemocech nenádorové povahy, které by mohly mít souvislost s možným vznikem nádoru (M. Crohn, ulcerosní proctocolitis, chronická hepatitis B, C, jaterní cirhóza, infekční mononukleóza, hypacidita, perniciózní anemie aj.). Berou v úvahu také údaje o dlouhodobém užívání některých léků, jako jsou analgetika s fenacetinem, steroidní anabolika, perorální kontraceptiva, imunosupresiva, estrogény). Samozřejmostí jsou dotazy na gynekologické problémy (včetně informace o absolvování gynekologických prohlídek) stejně jako na profesionální zátěž, jako je expozice ionizačnímu záření, dehtovým látkám, asbestu a dalším. Patří sem i dotazy na kouření (jak dlouho, kolik cigaret, případně kdy pacient s kouřením přestal), na pití alkoholu, na jeho stravování, na případné problémy s vyprazdňováním; odpovědi jsou důležité k následnému rozhovoru o potřebných změnách v životě.

Doplnění preventivní prohlídky dalšími vyšetřeními (sedimentace erytrocytů, krevní obraz, další biochemická vyšetření, vyšetření rentgenové, endoskopické a další) včetně odeslání k vyšetření u specialisty následuje při každém sebemenším podezření na nádorové onemocnění.

V poslední době se podařilo rozšířit **komplexní preventivní prohlídky u praktických lékařů pro dospělé** (po mnohaleté snaze Společnosti všeobecného lékařství a Gastroenterologické společnosti za účinné podpory Nadace Vize 97 Dagmar a Václava Havlových) o **stanovení okultního krvácení (OK) ve stolici u osob od 50 let věku** ve dvouletých intervalech; svou roli určitě sehrálo i světové prvenství České republiky ve výskytu kolorektálního karcinomu. Potěšitelným faktem je, že od letošního roku se mezi preventivní onkologické prohlídky zařazuje **u žen i vyšetření mamografické**. K tomuto preventivnímu vyšetření odesílá lékař ženu od 45 let věku ve dvouletých intervalech. Za úvahu stojí vyšetření prostatického specifického antigenu u mužů nad 50 let i dříve, v závislosti na anamnestických údajích. Je otázkou, zda interval dvou let není u některých vyšetření (stolice na OK u osob nad 50 let, vyš. per rectum, vyš. prostaty, mamografie u žen nad 50 let) příliš dlouhý.

Nedílnou součástí komplexní preventivní prohlídky je rozhovor s klientem včetně poskytnutí dostatečných informací, jeho **edukace** o vyšetřování prsu u žen a varlat u mužů, individuální zdravotní výchova a psychologický rozhovor. Prohlídka je ukončena **pohovorem lékaře s klientem o závěrech vyšetření, o potřebném dalším vyšetření, o případném potřebném sledování, dispenzarizaci a o návrhu léčby**. Zde je také místo pro informování o významu preventivních prohlídek a na dotazy ohledně zdravotního stavu rodinných příslušníků. Je známou zkušeností, že je u nás sklon podceňovat potíže a bagatelizovat vliv rizikových faktorů. Postavení ČR ve spotřebě alkoholu, v kouření a v nevhodné životě mluví samo za sebe. Vhodným způsobem vedený rozhovor se znalostí povahy klienta může být prospěšný (tab. č. 2). Taktičtí poučení o případném výskytu varovných známek zhoubného nádoru v rámci tohoto rozhovoru je také na místě (tab. č. 3). Prohlídky musí být prováděny v klidné atmosféře vzájemné důvěry.

Tab. 2:

SOUČÁSTI PREVENTIVNÍ PROHLÍDKY
- poskytnutí odpovídajících informací nemocnému či rodině
- individuální edukace
- psychologický rozhovor
- věnovat dostatek času rozhovoru o onkologické prevenci

Tab. 3:

ČASNÉ SYMPTOMY
Sedm varovných známek maligního nádoru
<i>Ca kůže, prsu, plic, laryngu, genitálu, GIT</i>
- neobvyklé krvácení, neobvyklá sekrece (výtoky)
- hmatná ložiska či rezistence v prsu, v břiše aj.
- vlekklé poruchy trávení, poruchy polykání
- změna vyprazdňovacích zvyklostí (střevo, močový měchýř)
- přetrvávající kašel, chraptot
- neobvyklé bolesti
- změny névů, nehojící se kožní defekty

včasná detekce a nutná další podrobná vyšetření !

Znalost **sociálního a pracovního prostředí**, ve kterém pacient žije, jeho psychického stavu a založení, vazeb a podrobná znalost jeho rodinné, osobní a pracovní anamnézy činí praktické lékaře nezastupitelnými v prevenci onkologických onemocnění. Praktický lékař je ke svému pacientovi, který je u něj zaregistrován, nejbližší, stejně jako k jeho rodině; je jeho průvodcem obdobími nemocí, ale i zdraví, a rádcem, požívajícím jeho důvěry. Zná také situaci v komunitě, kde žije, je informován o možných nepříznivých vlivech. To vše mu umožňuje uvažovat i cíleně o možnosti postižení některých orgánů a pomoci je včas detekovat (tab. č. 4).

Tab. 4:

POŘADÍ VÝSKYTU MALIGNÍCH NÁDORŮ V ČR	
MUŽI	ŽENY
- Ca kůže	- Ca kůže
- Ca plic	- Ca prsu
- Ca prostaty	- Ca tlustého střeva
- Ca tlustého střeva	- Ca děložního těla
- Ca močového měchýře	- Ca vaječníků
- Ca ledvin	- Ca plic
- Ca konečníku	- Ca děložního hrdla

Nejzávažnějšími rizikovými faktory, které se podílejí na úmrtnosti na zhoubné nádory až v 70 %, jsou nevyvážená strava a kouření. Velký význam ve smyslu **primární prevence** mají již preventivní prohlídky u praktických lékařů pro děti a dorost. Při nich je třeba zdůrazňovat důležitost zdravého způsobu života a upozornit na velká rizika nevhodných návyků, ať jde o skladbu stravy, kouření, drogy, alkohol nebo třeba obezitu. Zatím je velmi málo využívána role praktických lékařů při ovlivňování rizikového chování. Smutným příkladem je boj o zákaz reklamy tabákových výrobků (udává se, že až 90 % kuřáků začíná kouřit před dosažením dospělosti pod tlakem masivní a dezinformující tabákové reklamy) a netečnost k pití alkoholu u mladistvých i dospělých, ke kouření ve veřejných prostorách či laxnost k užívání

některých drog. **Naprostou nezbytností je podporovat zájem každého člověka o jeho zdraví a inspirovat jej v potřebě do něj investovat vůli, čas i peníze.**

Praktický lékař se podle vyhlášky MZČR ze dne 13. 3. 1997 **podílí také na dispenzární péči**; toto aktivní sledování pacientů s definovanými chorobami umožňuje včas zachytit případnou změnu, jejíž příčinou může být onkologické onemocnění (tab. č. 5).

Tab. 5:

DISPENZÁRNÍ PÉČE dle vyhlášky MZ ČR ze dne 13. 3. 1997 ÚČAST PRAKTICKÉHO LÉKAŘE (VÝBĚR)
- hypertenzní choroba
- CHICHS
- dyslipidemie (familiární)
- diabetes mellitus, zejména II. typu
- eufunkční struma
- vředová choroba gastroduodena
- chronické virové hepatitidy (B, C, D)
- chronická pankreatitida
- chronická zánětlivá onemocnění plic a průdušek
- riziko vzniku zhoubného nádoru
- osoby s familiárním a genetickým výskytem nádorů

Důležitou součástí onkologicky zaměřené preventivní činnosti praktického lékaře je úzký kontakt s ambulantními odborníky a s nemocnicemi, s odděleními genetiky, s odděleními hygieny nebo onkologickými informační centry pro veřejnost.

ÚLOHA SESTRY V NÁDOROVÉ PREVENCI

Zdravotní sestra, která je nejbližší spolupracovnicí praktického lékaře, bývá jak s pacientem, tak s jeho rodinou v podstatně užším kontaktu. Bohužel, v protikladu k situaci ve vyspělých zemích, nahrazuje u nás často vysoce odborně erudovaná sestra nekvalifikovanou administrativní pracovníci, a to na úkor své vlastní odbornosti. Zejména v preventivní činnosti, kdy se podílí na informování lékaře o nádorových rizicích u pacientů, ale i na instruování pacientů, pokud jde o správnou životosprávu a zvládání nezdravých návyků, o upozorňování na varovné příznaky vzniku nádorových onemocnění, hraje svou nezastupitelnou roli. Organizuje ve spolupráci s praktickým lékařem komplexní preventivní prohlídky, podílí se v rámci své kompetence na potřebném dalším vyšetřování, na sledování pacientů a na edukaci, zaměřené na příznivé ovlivnění jejich zdravotního stavu. V rámci sekundární prevence sestra upozorňuje lékaře na výskyt varovných známek onkologických onemocnění u pacientů nebo členů jejich rodiny a podílí se na zajišťování všech potřebných vyšetření (tab. č. 6).

Tab. 6:

ROLE ZDRAVOTNÍ SESTRY V PRIMÁRNÍ PREVENCI
- výhody: úzký kontakt s pacientem a jeho rodinou, důvěrná znalost prostředí, ve kterém žije
- edukace klientů a jejich rodinných příslušníků o rizicích a možnostech jejich omezení
-- kouření
-- nevyvážená strava
-- alkohol, jiné toxikomanie
-- tělesná hmotnost
-- nedostatečná pohybová aktivita
-- stres
-- sluneční záření
-- rizikové sexuální chování
-- expozice karcinogenům v zaměstnání
- spoluúčast na instrukcích ohledně samovyšetřování
-- prsy
-- kůže
-- ústní dutina
- informace a poučení o screeningových vyšetřeních
-- vyšetření stolice na OK
-- mamografické vyšetření
-- scr. vyš. v rámci gynekologického vyšetření
- vysvětlování zásad zdravého životního stylu
- administrativní činnost (zvaní k preventivním a dispensárním prohlídkám, sledování termínů, vydávání vhodného informačního materiálu)

PROBLÉMY NÁDOROVÉ PREVENCE

Problémem zůstává **účast obyvatelstva na preventivních prohlídkách**. V zemích, kde je preventivní program realizován, se udává, že se vyšetří jen malé procento populace (např. screeningovým vyšetřením na kolorektální karcinom se podrobuje jen 12-30 % cílové populace); podobná situace je i u nás.

Komplexní preventivní prohlídky, jejichž součástí je prohlídka onkologická, **jsou hrazeny zdravotními pojišťovnami mimo kapitační platbu** (kdy je zdravotní péče o každého registrovaného klienta hrazena měsíčním paušálem, zvyšujícím se v závislosti na věku) a je ohodnocena 169 body (v současnosti je hodnota 1 bodu 1 Kč). Protože jsou komplexní preventivní prohlídky časově náročné (počítá se na jednu prohlídku 40 minut), má většina praktických lékařů pro ně vyhrazen čas mimo běžnou pracovní dobu. Bohužel se zatím zdá, že **tyto prohlídky jsou využívány málo jak pacienty, tak i praktickými lékaři**. Seznamování s významem preventivních prohlídek u praktických lékařů, ale i s možnostmi využívat další instituce včetně onkologických informačních center, onkologických preventivních prohlídek na onkologických odděleních a možností návštěvy příslušných oddělení hygienických stanic zaměřených na prevenci, patří k potřebným informacím. Masivnější informační kampaň o možnostech, dostupnosti a významu prevence a zároveň

i lepší bodové ohodnocení časově náročné prohlídky by pravděpodobně pomohlo zvýšit zájem o preventivní kontroly mezi obyvateli i lékaři.

ZÁVĚR:

Onkologické preventivní prohlídky jsou součástí komplexních preventivních prohlídek, zaměřených zejména na prevenci nejčastěji se vyskytujících a nejvíce ohrožujících nemocí, mezi něž patří nejen onemocnění kardiovaskulární, diabetes mellitus a další, ale pochopitelně i onemocnění onkologická. Jde při nich nejen o snahu o ovlivnění životního stylu s vyloučením nepříznivých vlivů, ale i o zjištění počínajících změn zdravotního stavu, které mohou v budoucnosti dospět k závažnému onemocnění. **Praktický lékař musí být integrujícím činitelem při všech preventivních činnostech**, protože je svým pacientům a jejich rodinám nejbližší a má o nich nejvíce potřebných informací. Svou autoritou a aktivním přístupem má jedinečnou možnost zlepšit zájem lidí o péči o své zdraví a ovlivňovat je pozitivním směrem. Jeho činnost (stejně jako všech dalších zdravotníků), pokud jde o prevenci nádorových onemocnění, musí být ale v souladu a s podporou státní správy, ať jde o potřebná opatření v oblasti životního prostředí, pracovních rizik, potravin, ale i všech dalších sfér, které mají vliv na zdraví obyvatelstva.

Literatura:

Novotvary 1999 ČR, ÚZIS ČR 2002

Macháček J.: Současnost a možnosti onkologické prevence, Zdravotnické noviny, 51, 2002, č.36, příloha Lékařské Listy, str. 15-16

Skála B.: Problematika základní prevence a screeningu nádorového onemocnění v praxi praktického lékaře, Praktický lékař, 82, 2002, č. 5, str. 348-351

Vyhláška MZ ČR č. 183/2000 Sb. o obsahu preventivních prohlídek

Vyhláška MZ ČR č. 60/1997 Sb. o dispenzární péči

III. DOSAVADNÍ SCREENINGOVÉ PROGRAMY



III.I. MAMÁRNÍ SCREENING

BARTOŇKOVÁ H.



MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

I. ZÁMĚR A CÍL SCREENINGU NÁDORŮ PRSU

Screeningem je míněno organizované, kontinuální a vyhodnocované úsilí o časný záchyt zhoubných nádorů prsu prováděním preventivních vyšetření psů v populaci asymptomatických žen, tedy takových, které nepociťují žádné přímé známky přítomnosti nádorového onemocnění prsu.

Záměrem screeningu je nabídnout ženám v České republice kvalifikovaná preventivní vyšetření prsu na pracovištích naplňujících kritéria moderní specializované a integrované mamární diagnostiky.

Cílem screeningu je **zvýšit časnost záchytu zhoubných nádorů prsu a přednádorových stavů, a tím snížit úmrtnost na rakovinu prsu** v České republice. Paralelním produktem úspěšně vedeného screeningu a zvýšení podílu časných stadií rakoviny prsu na úkor stadií pokročilých může být také redukce ablačních operací, vyšší podíl operací prs zachovávajících, širší uplatnění cílených operací na lymfatických uzlinách zachovávajících lymfatickou drenáž horní končetiny i redukce aplikací a intenzity cytotoxické chemoterapie.

Záměr i cíle screeningového programu odpovídají požadavkům evropských žen uvedeným v Bruselské deklaraci v září 2000 s ohledem na výsledky epidemiologických studií i ekonomických možností státu.

Screening nádorů prsu je nutno vnímat i provádět v kontextu s komplexními preventivními prohlídkami žen a pouze jako dílčí sekundární prevenci včasné odhalitelných zhoubných nádorů, k nimž patří u žen také rakovina čípku děložního, případně těla děložního, rakovina tlustého střeva a konečníku, kůže a plic, případně další nádory s ohledem na genetickou zátěž v rodině, životní styl, profesionální zátěž a další specifická rizika.

Primární prevence, zdravotní výchova a poskytování průběžných informací o síti a výsledcích screeningových pracovišť jsou nedílnou součástí screeningu nádorů prsu, který se má na dlouhá léta stát součástí civilizačních vymožeností žen v České republice.

II. ORGANIZACE SCREENINGOVÉHO PROGRAMU NA RADIODIAGNOSTICKÝCH PRACOVIŠTÍCH

Pravidla pro vstup a účast radiodiagnostických pracovišť do screeningového programu jsou stanovena v konsensu členů *Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR* (dále také **KSNP**) a *Komise odborníků pro mamární diagnostiku* Radiologické společnosti ČLS JEP a Sdružení nestátních ambulantních radiologů (dále také **KOMD**).

Soustředění screeningu nádorů prsu na specializovaná pracoviště, splňující určité definované podmínky (které můžeme obecně nazvat „akreditačními“ podmínkami), zajišťuje kvalitu, kontinuitu a hodnotitelnost výsledků, což odpovídá zájmu žen i doporučením evropských organizací a institucí zabývajících se programy onkologické prevence.

Zdravotní pojišťovny mají tato kritéria respektovat v dohodách o proplácení kódu screeningové mamografie (kód 89 221) a dalších souvisejících plateb lékařských výkonů. Účast pracovišť ve screeningu v zájmu kvality, kontinuity a hodnotitelnosti výsledků mimo stanovená kritéria nelze vynucovat ani akceptovat na základě udělování výjimek z přijatých pravidel.

Mamární screening mohou v ČR provádět jen mamodiagnostická pracoviště vyhovující požadavkům na vyšetřování asymptomatických žen. Z tohoto důvodu zavádí KOMD systém udělování **Osvědčení o způsobilosti k provádění mamárního screeningu (dále jen Osvědčení)**.

Na základě doporučení a udělení **Osvědčení rozhodne pak Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR o zařazení pracoviště mezi ta, která mohou v České republice provádět mamografický screening**. Žádost o zařazení do mamárního screeningu podává statutární zástupce zdravotnického zařízení v písemné formě na MZ ČR přímo. Identifikační údaje o mamografickém pracovišti podává žádající mamografické pracoviště prostřednictvím KOMD, viz informace na webových stránkách mamární sekce radiologické společnosti (www.crs.cz).

Výsledek řízení bude oznámen písemnou formou nejpozději do 2 kalendářních měsíců od data, kdy KSNP obdrží vyjádření KOMD. V případě, že žádost nebude vyřízena kladně, může se statutární zástupce zdravotnického zařízení odvolat proti rozhodnutí na MZ ČR.

Pracoviště se při podání žádosti o udělení Osvědčení zaváže předat výsledky své činnosti, zkoušek provozní stability a dlouhodobé stability na vyžádání KOMD a případně i KSNP k provedení kontroly (inspekce).

Podmínky k získání Osvědčení stanovuje KOMD. KOMD také posuzuje a kontroluje dodržování akreditačních podmínek na mamodiagnostických centrech, zařazených do screeningu, a výsledky kontrol předkládá Komisi pro časný záchyt nádorů prsu MZ ČR.

AKREDITAČNÍ PODMÍNKY JSOU NÁSLEDUJÍCÍ:

1. integrace diagnostického procesu na jednom pracovišti
2. délka trvání diagnostického procesu
3. kvalifikace radiodiagnostiků (radiologů)
4. počty provedených vyšetření
5. kvalita přístrojového vybavení
6. zabezpečování jakosti v mamografii ve smyslu č. 18/1997 Sb. (Atomového zákona)
7. návaznost péče při zjištění nádoru prsu
8. kontinuita screeningu nádorů prsu
9. vedení datového auditu screeningového programu
10. aktivní spolupráce v programech predikce rizika mamárního karcinomu.

III. SPOLUPRÁCE S GYNEKOLOGY A PRAKTICKÝMI LÉKAŘI

Mamografický screening v ČR bude **hrazen z prostředků zdravotního pojištění podle právních předpisů, zejména podle novely vyhlášky 183/2000 Sb. (56/1997 Sb.)**. Vyhláška hovoří o obsahu a četnosti preventivních prohlídek. V § 1 (určeném praktickým lékařům) a v § 4 (určeném gynekologům) je zde uvedeno, že preventivní mamografické vyšetření se bude provádět v ČR u žen ve věku od 45 let do věku 69 let v pravidelných dvouletých intervalech.

Podmínkou hrazení je odeslání praktickým lékařem nebo gynekologem v zájmu zajištění co nejvyšší účasti žen určeného věku a komplexního přístupu k preventivní péči.

Předpokládá se proto, že většina screenovaných žen (= asymptomatických žen) bude odesílána z ambulancí gynekologů a praktických lékařů, kteří těmto ženám vystaví rentgenovou žádanku s dg. Z (např. Z 12.3 tj. preventivní mamografické vyšetření, Z 01.6, Z 80.3 atd.). Ženy se objednají k vyšetření do některého ze schválených screeningových mamodiagnostických center a bude jim provedena screeningová mamografie (MG), případně doplněn i ultrazvuk (UZ) prsu nebo i jiné vyšetření, pokud to bude nezbytně potřeba k vyloučení či potvrzení nádorového onemocnění. Aktuální seznam schválených MG center bude na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR (www.mzcr.cz - sekce Zdravotní péče) a webových stránkách Radiologické společnosti ČLS JEP (www.crs.cz - sekce Mamografický screening).

Součástí screeningové mamografie je tzv. **Dotazník rizikových faktorů** (je uveden s možností tisku na webových stránkách Radiologické společnosti: www.crs.cz - Mamografický screening - Dotazník). Žena tento dotazník vyplňuje buď přímo v mamografickém centru před nebo po vyšetření screeningovou mamografií, nebo může tento dotazník získat od lékaře, který ji ke screeningové mamografii odesílá, a vyplněný přinést s sebou na mamodiagnostické centrum. Dotazník zůstává v písemné podobě součástí nálezů klientky na screeningovém mamodiagnostickém centru.

Kromě indikace z titulu věku existuje v současné době návrh, aby screeningové vyšetření prsu v mamodiagnostickém centru mohlo být **doporučeno lékařem také z důvodu zvýšeného rizika**. Není však dosud rozhodnuto, zda tzv. rizikové klientky budou kontrolovány v rámci screeningu nebo mimo něj, tj. zařazeny k dispenzarizaci a kontrolovány diagnostickými mamografiemi nebo i jinými klinickými a zobrazovacími metodami. Lékař (gynekolog, praktický lékař, radiolog, onkolog atd.) při indikaci k zařazení do rizikové skupiny vychází zejména z informací o rodinné anamnéze, výsledcích genetického vyšetření, výsledcích předchozích mamografických kontrol a prodělané terapii.

Při posuzování rizika rodinné anamnézy, a tím určení skupiny tzv. rizikových klientek s dědičnou dispozicí, se vychází primárně z Clausových tabulek. V případě, že i rizikové klientky budou sledovány v rámci screeningu, je navrženo, aby vyšší rizika (II. a III. stupně) byla hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění včetně kontrol, které však mohou být provedeny dříve, než ukládá screeningový protokol.

Do skupiny rizikových pacientek byly navrženy:

- a) ženy s potvrzenou dědičnou dispozicí (nosičky mutace genu BRCA 1 a 2, nebo jiného genu), nebo ženy s velice suspektní dědičnou dispozicí (nepotvrzenou testováním) – riziko III. stupně
- b) ženy s pozitivní RA, kde není indikace ke genetickému testování (výskyt C50 u příbuzné) – riziko I. až II. stupně, stanovení empirického rizika dle Clausových tabulek
- c) ženy s histologicky prokázaným rizikovým parenchymem mléčné žlázy – riziko II. st.
- d) ženy s nehodnotitelným nebo velmi obtížně hodnotitelným mamografickým obrazem – riziko I. stupně
- e) ženy-pacientky po radioterapii na oblast hrudníku – riziko II. stupně
- f) kombinace skupin – stanovení rizika podle nejvyššího ve skupině

U rizikových skupin, které mají riziko zhodnoceno stupněm I. (tj. nejnižším stupněm), bylo doporučeno hradit vyšetření jednou za dva roky od věku 45 let do věku 69 let z prostředků zdravotního pojištění, tak jak odpovídá screeningovému protokolu. U případných meziročních a jiných kontrol, doporučených buď radiologem nebo indikujícím gynekologem či praktikem, návrh předpokládá, že si ženy budou hradit tato meziroční vyšetření jako samoplátyně.

Je žádoucí, aby indikující praktický lékař nebo gynekolog odesílal klientku na screeningovou mamografii pouze na screeningové mamocentrum, neboť tato mamografie **není zahrnuta do tzv. vyžádané (indukované) péče**, na rozdíl od diagnostické mamografie - diagnózy např. N 609, N 604, N 644 atd.

(Pozn.: na jiném MG pracovišti než screeningovém mamocentru by muselo MG pracoviště vykázat toto vyšetření pod jiným kódem diagnózy než Z..., protože screeningovou mamografii nebude mít nasmlouvanu s pojišťovnou. Změna diagnózy by znamenala, že vyšetření bude hrazeno z indukované péče indikujícího gynekologa nebo praktického lékaře).

Žena, která přichází ke screeningové mamografii, hrazené ze zdravotního pojištění, splňuje tedy tato kritéria :

- je bez klinických příznaků onemocnění nádorem prsu
- má věk od 45 do 69 let
- poslední provedenou mamografii před 2 lety
- má rtg žádanku na screeningovou mamografii s některou z diagnóz preventivního vyšetřování (nejčastěji se bude jednat o dg Z 12.3)

Screeningové vyšetření prsu mamograficky nebo ultrazvukem lze v mamodiagnostickém centru provést také dospělým ženám, které nenaplníují podmínky výše uvedených vyhlášek. Lze tedy provést preventivní MG nebo UZ prsů i ženám mladším než 45 let nebo ženám bez doporučení praktika či gynekologa. V těchto případech si však **žena**

hradí vyšetření sama – samoplátkyně. Zdravotní pojišťovny mohou pro své pojištěnkyně dohodnout s mamodiagnostickými centry úhradu péče i v takovýchto případech (například ze zvláštního fondu). Žena si také sama hradí **opakování vyšetření** v případě, že nález jednoho akreditovaného pracoviště hodlá konzultovat či ověřit na pracovišti stejného typu jinde v intervalu kratším, než byl doporučen screeningovým programem. Frekvence preventivního MG vyšetření by neměla být častější než 1x za rok, neboť jen taková expozice je zdůvodnitelná z hlediska diagnostiky i radiační ochrany.

Vhodnost provedení jednotlivých vyšetřovacích metod (MG, UZ) a jejich kombinace s ohledem na nález a věk ženy **určuje** výhradně **radiolog** mamodiagnostického centra, který také plně zodpovídá za kvalitu provedených vyšetření i diagnostického závěru preventivního vyšetření prsu.

V případě **palpačního nálezu** nebo jiného klinicky vážného **podezření na nádor prsu** se jedná o **symptomatickou** ženu a gynekolog, praktický nebo i jiný lékař odesílá ženu k vyšetření s jinou dg. než Z... V těchto případech mohou být ženy vyšetřovány na všech mamografických pracovištích v ČR. Také žena přicházející sama bez doporučení k MG vyšetření ale s podezřením, že se jedná o nádor prsu, je vyšetřena na jakémkoliv mamografickém pracovišti v ČR.

Screeningové vyšetření prsu tvoří **mamografie ve dvou projekcích**: v projekci **mediolaterální šikmé a kraniokaudální** se standardním označením snímků (označení při zevním okraji prsu v kraniokaudální projekci a horním okraji prsu v mediolaterální projekci). V případě nejednoznačného, podezřelého či pozitivního nálezu zahrnuje diagnostický proces další metody, zejména ultrasonografii, cílené klinické vyšetření, cílenou mamografii s bodovou kompresí, mamografii se zvětšením, cílenou punkční či otevřenou (operační) biopsií atd. Standardní součástí screeningu nemusí být klinické palpační vyšetření, přesto informace o palpačním nálezu někdy přispívá ke správnému hodnocení screeningové mamografie radiologem. V MG centrech se spíše bude klást důraz na cílené palpační vyšetření. Význam má i poučení klientky o tzv. samovyšetřování prsů. Tiskoviny s návodem, jak taková vyšetřování provádět, vydala Všeobecná zdravotní pojišťovna.

V České republice se mamografický screening týká cca 1,6 milionu žen – podle ÚZIS je to počet žen ve věkové kategorii 45 až 69 let. Ročně by tento počet při teoretické účasti 100 % žen představoval nutnost vyšetřit 800 000 žen. Podle zkušeností 16 zemí Evropy, které provádějí mamografický screening, se však mamografického screeningu účastní v průměru 60-70 % ženské populace, které se screeningu týká.

IV. VSTUP A ÚČAST ŽEN V PROGRAMU SCREENINGU NÁDORŮ PRSU

Na preventivní vyšetření prsů v mamodiagnostickém centru má právo každá dospělá žena ve věku 45 až 69 let ve dvouletém intervalu.

Je žádoucí, aby žena docházela stále na stejné mamodiagnostické centrum tak, aby všechny mamografické snímky zůstávaly stále na stejném místě a bylo možno ze starší MG dokumentace posoudit případnou změnu v obraze. V případě změny adresy klientky nebo z jiných závažných důvodů je povinno dřívější mamodiagnostické centrum snímky předat novému centru, kam žena přešla.

Žena nese plnou odpovědnost za důsledky pro své zdraví vyplývající z neúčasti z vlastní vůle v programu screeningu nádorů prsu, nebo z nedodržování intervalů kontrolních vyšetření, které jsou stanoveny screeningovým programem či byly zdůvodnitelně upraveny doporučením lékaře.

V. ŘÍZENÍ SCREENINGU

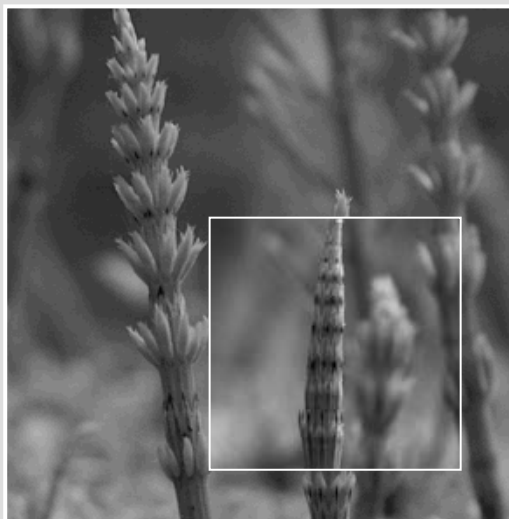
Screeningový proces na úrovni regionu řídí a organizuje v souladu s doporučeními a standardy radiodiagnostik – vedoucí lékař mamodiagnostického centra. Ten úzce spolupracuje především s ostatními lékaři dalších odborností, zajišťujícími návaznou péči a interdisciplinární spolupráci, s regionálními zdravotními orgány, zdravotními pojišťovnami, s KOMD, eventuálně dalšími orgány, které k řízení mamografického screeningu určí Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Literatura :

1. Komise pro screening nádorů prsu Ministerstva zdravotnictví ČR: „Program pro screening nádorů prsu v České republice“, 2002
2. Komise pro screening nádorů prsu Ministerstva zdravotnictví ČR: „Podmínky k udělení Osvědčení o způsobilosti k provádění mamárního screeningu“, 2002
3. Vyhláška 372 Ministerstva zdravotnictví ze dne 31. července 2002, kterou se mění vyhláška MZ č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek, ve znění vyhlášky 183/2000 Sb.

III.II. MOŽNOSTI PREVENCE A ČASNÉ DETEKCE GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT

KALÁBOVÁ R.



MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Úvod

Úspěšnost sekundární prevence a časné detekce malignit v gynekologii závisí na několika faktorech:

- znalost příčin vzniku onemocnění, vývoje prekanceros a raných fází nádorového procesu
- dostupnost vyšetření daná anatomickými poměry vyšetřované oblasti
- existence efektivních vyšetřovacích metod
- terapeutické možnosti likvidace suspektních změn
- organizační zajištění provedení preventivních opatření

Teoreticky je nevhodnější gynekologickou lokalitou k provádění preventivních vyšetření děložní čípek. Je to umožněno anatomickou lokalizací a přístupností ke klinickému a instrumentálnímu vyšetření. Reálná situace je však taková, že podle statistické zprávy EU byla v ČR v roce 1995 incidence výskytu cervikálního karcinomu dvojnásobná, než v ostatních sledovaných zemích EU. Udávaná incidence cervikálního karcinomu na 100 000 obyvatel v ČR byla v roce 1995 - 21,6, 1996 - 21,3, 1997 - 19,9 a poslední údaj z roku 1998 je 20,5.

Situace je výsledkem **neexistujícího organizovaného screeningového programu**, nejednotné koncepce screeningu, diagnostiky a postupů při zjištění prekanceros. Dalším uplatňujícím se faktem je kromě technických a organizačních momentů **neinformovanost a malá ochota především rizikových skupin žen dostavit se na gynekologické vyšetření**.

Organizace **prevence cervikálního karcinomu byla dříve rozpracována metodou dvoustupňového systému vyšetření uveřejněného v metodickém listu č. 1/1986 hlavního odborníka MZ pro obor gynekologie a porodnictví**. Podle tohoto dokumentu bylo povinností každého ženského lékaře dodržovat stanovený postup při vyšetření žen na všech ambulantních gynekologických pracovištích včetně povinnosti kolposkopického a cytologického vyšetření v graviditě. Ženy se suspektními nálezy byly předávány do péče druhého stupně do Center onkologické prevence. Pacientky byly zvány písemnými pozvánkami 1x ročně k pravidelným gynekologickým kontrolám, při nedostavení se byly zvány opakovaně, v některých místech dokonce osobně pověřenou porodní asistentkou.

Organizační změny v souvislosti s privatizací zdravotnických zařízení a vznik nestátních cytologických laboratoří byly rovněž jedním z faktorů, které způsobily současný nepříznivý stav.

I. ETIOLOGIE, RIZIKOVÉ FAKTORY A MOŽNOSTI PREVENCE V BĚŽNÉ POPULACI

CA CERVICIS UTERI

Etiologie a rizikové faktory

- infekce rizikovými kmeny humánních papilomavirů a faktory s touto infekcí spjaté (sexuální promiskuita)
- kouření
- imunodeprese
- opakované lacerace děložního čípku provázené metaplasíí oblasti junkčnické zony (snadná infekce této oblasti HPV viry především v mladém věku)
- genetická predispozice (adenokarcinomy)

Vyšetřovací metody: kolposkopie nativní a rozšířená, onkologická cytologie (OC)

bimanuální vyšetření

odběr biopsie - knips, excize, endocervikální nález - cervikoskopie,

hysteroskopie, abraze

Z podnětu onkogynekologické sekce se 17. 9. a 22. 10. 1999 sešla na pracovním setkání skupina odborníků zabývající se problematikou cervikálních patologií. Výsledkem jednání byl **návrh metod screeningových diagnostických a základních léčebných postupů u abnormálních cervikálních nálezů.**

Návrh screeningu pro běžnou populaci možno na základě tohoto doporučení rozdělit podle věkových kategorií na dvě hlavní skupiny.

A - na skupinu mladší 35 let, kde je základní screeningovou metodou OC.

První cytologie má být odebrána při první návštěvě gynekologa, interval vyšetření při negativitě cytologického vyšetření je doporučen 3 roky.

HPV-HR test není doporučen (test na rizikové kmeny lidského papilomaviru).

B - ve skupině žen ve věkové kategorii 35 a více je doporučovaným vyšetřením onkologická cytologie a HPV-HR vyšetření prováděné při negativitě **výsledků po 5 letech do 50 let věku** a dále pouze standardní gynekologické kontroly.

Doba organizovaného programu je tedy doporučována **15 let s dvakrát provedeným testováním HPV-HR a to ve 35. a 45. roce a čtyřikrát provedenou OC.** Nálezy jiné než negativní dále nutno dispenzarizovat s individuálním postupem podle charakteru nálezu. Návrh vychází z ekonomické nákladnosti vyšetření a věkové distribuce invazivních forem onemocnění.

KARCINOM TĚLA DĚLOŽNÍHO

Etiologie a rizikové faktory:

- obezita
- vysoký krevní tlak
- cukrovka
- nadměrná estrogenní stimulace
- nulligravidita
- postmenopauza
- genetická predispozice viz dále

Vyšetřovací metody a možnost cytologického odběru materiálu :

výška endometria určená UZ vaginální sondou, uterobrush s odběrem materiálu na cytologické vyšetření, laváž dutiny děložní na cytologické vyšetření, aspirace endometria - vakutáž

histologická verifikace - hysteroskopie s cílenou biopsií, abraze endometria

Celoplošný screening nebyl dosud propracován. Nověji se uvádí význam jeho provádění u vybrané skupiny vysoce rizikových pacientek (viz dále).

CA OVARIA:**Rizikové faktory**

- teorie stimulace ovaríí (poruchy ovariální funkce, indukce ovulace – IVF)
- lokální působení karcinogenů (talek)
- dietetické faktory (potrava s nadbytkem živočišných tuků)
- genetické faktory

Vyšetřovací metody: klinické palpační bimanuální vyšetření, UZ vaginální, vyšetření s barevným Dopplerem, vyšetření tumorových markerů

Odběr biopsie je možný pouze invazivními vyšetřovacími metodami.

Neznalost prekanceróz a omezené možnosti časně detekce jsou příčinou toho, že **celoplošný screening se s ohledem na obrovské ekonomické náklady a minimální výtěžnost nikdy neprováděl**. Význam preventivních opatření se v poslední době uznává pouze selektivně u skupiny žen s vysokým rizikem (viz dále nositelky genetické mutace).

CA VULVAE:**Rizikové faktory**

- HPV u mladších žen
- dystrofické změny vznikající v souvislosti s věkem

Vyšetřovací metody: aspekce, kolposkopie, onkologická cytologie

Biopsie – excize, kníps

Organizace screeningu nebyla z důvodu nízké frekvence onemocnění vypracována.

SOUHRN:

V běžné populaci žen je **nejvíce pozornosti věnováno problematice prevence cervikálního karcinomu**. Vyplyvá z to snadné dostupnosti vyšetření, značné výtěžnosti prebiopických metod a minimální zátěže pacientek při ambulantně prováděných vyšetřeních. Význam jejího provádění je dán epidemiologickými fakty. Tendence posunu výskytu tohoto onemocnění do stále mladších věkových skupin je všeobecně známá. **V ostatních lokalizacích jsou možnosti a výtěžnost prováděných screeningových vyšetření minimální, a proto nebyl všeobecně uznán a rozšířen.**

Obecně se stále uvádí **nutnost pravidelných gynekologických vyšetření v intervalu jeden až dva roky s individualizací podle nálezu a věku pacientky**. Pravidelné sledování je vhodné začít od 20 let věku. Gynekolog by měl pravidelně provádět i palpační kontrolu prsních žláz a při podezření na patologii odeslat ke specializovanému vyšetření. Ženy od věku 45 let mají být odesílány k pravidelnému preventivnímu mamografickému vyšetření po dvou letech. Jejich odeslání by měl zajistit buď praktický lékař, nebo gynekolog. Komplexní vyšetření gravidní pacientky s provedením kolposkopie a OC by rovněž mělo být v dnešní době samozřejmostí.

Každé preventivní vyšetření ženy by mělo být doplněno odebráním anamnestických údajů se zaměřením i na rodinnou anamnézu, která může upozornit na riziko dědičné dispozice ke gynekologickým nádorům, nutnost genetického vyšetření a individualizace preventivního sledování.

II. DOPORUČENÉ ZÁSADY GYNEKOLOGICKÉHO SCREENINGU VE SKUPINĚ ŽEN S VYSOKÝM RIZIKEM GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT

Do této skupiny začleňujeme ženy onkologicky nemocné a ženy klinicky zdravé, které jsou nositelkami v současnosti známých zárodečných mutací BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, STK1, event. p53 genů. Je potřeba do této skupiny zahrnout i ženy s předpokládanou dědičnou etiologií nádorů v rodině i bez prokázané mutace v uvedených genech. Ne ve všech rodinách je dnes možné mutaci v genu zjistit a testovat zdravé příbuzné.

Návrh na komplexní preventivní systém prohlídek je popsán v kapitole o dědičném riziku nádorů. Obecně je uznána vhodnost provádění screeningových vyšetření těchto žen od 20 let s určitou individualizací podle typu syndromu a charakteru rizika. Pro ženy mladší platí zásady běžné při vyšetření ve zdravé, rizikem nezatížené populaci.

Navrhovaná vyšetření v gynekologii

1. Věk zahájení sledování pacientek – 20 let
2. Interval klinického sledování
 - 20–30 let po roce
 - 30 let a více po půl roce
3. Doporučená vyšetření:
 - Komplexní gynekologické vyšetření
 - Ultrazvukové vyšetření vaginální sondou s barevným Dopplerem
 - Nádorový marker CA 125
4. Speciální opatření

Profylaktická adnexektomie a hysterektomie

Doporučovaný věk provedení 35–40 let, po ukončení reprodukční funkce, podle typu syndromu

V případě odmítnutí

- podpis informovaného souhlasu pacientkou
- provádění klinického vyšetření viz výše

Chemoprevence

Hormonální antikoncepce (HAK)

- Mladým ženám lze od 18 let doporučit HAK až do chtěného těhotenství, event. do 35 let

Ostatní preparáty jsou předmětem studia.

ZÁVĚR:

Problematika časného záchytu gynekologických prekancerós a malignit spočívá v řešení problémů v oblasti medicínské, ekonomické a organizační. Velkou roli zde hraje **informovanost pacientek a jejich zodpovědný přístup ke svému zdraví**. V současné době je informovanost lidí o nádorových chorobách natolik rozšířená, že by si každá i sebevíce pracovně exponovaná žena měla najít čas a zajít ke svému gynekologovi na pravidelnou kontrolu nejméně jednou za dva roky.

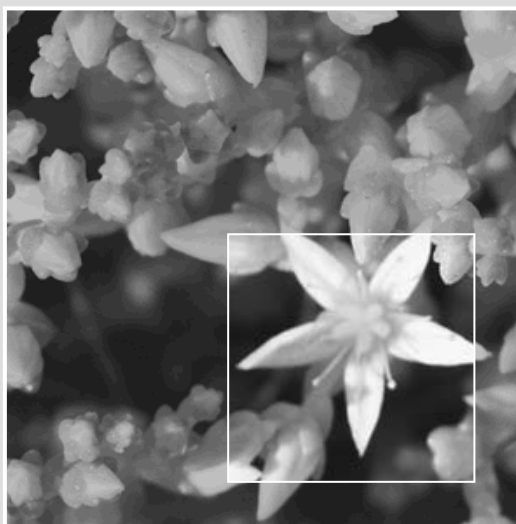
Pacientky s vysokým rizikem malignit vyžadují sledování ve specializovaných centrech, kde je jak zajištění technické a personální, tak zkušenost s problematikou vysoké dědičné rizikivosti.

Literatura:

1. <http://www.cbmi.cvut.cz/levret/postupy>
2. [http://www.cancer.gov/cancer information](http://www.cancer.gov/cancer-information)
3. Konsensus preventivní péče o ženy s hereditární predispozicí k nádorům prsu a ovaria. Pracovní skupina. Edukační sborník XXVI. BOD str. 53–59
4. Martius, G.: Gynekologie a porodnictví. 1. české vyd. Osveta, Martin, 1996. 648 s.
5. Novotvary ČR 1998, ÚZIZ ČR 2001

III.III. SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

ŠACHLOVÁ M.



MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Kolorektální karcinom (KR-CA) je nejčastějším nádorem trávicího traktu a druhým nejčastějším nádorovým onemocněním u obou pohlaví. Celosvětově je incidence KR-CA nejvyšší ve vyspělých civilizovaných státech. V roce 1989 dosáhla incidence v tehdejší Československu 54,8 na 100 000 obyvatel, čímž se naše republika zařadila na první místo v celosvětových statistikách. Poslední údaje jsou z roku 1999, kdy incidence dosáhla 75 na 100 000 obyvatel a 6300 lidí v důsledku KR-CA zemřelo. Příčinou vysoké úmrtnosti je především to, že většina nádorů je diagnostikována až v pokročilém stadiu. Současný stav diagnostiky a terapie symptomatického kolorektálního karcinomu je neuspokojivý. Výrazné zlepšení lze očekávat pouze od metod primární a sekundární prevence.

Mezi **zevní rizikové faktory** patří strava s vysokým obsahem živočišných tuků a červeného masa, nízký obsah vlákniny ve stravě, nadváha, konzumace alkoholu, nedostatečný příjem protektivních látek, např. vitamínu C a kyseliny listové.

Do skupiny s **familiárními a hereditárními faktory** řadíme familiární adenomovou polypózu (FAP), syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu (HNPCC), osoby s KR-CA v rodinné anamnéze. K rizikovým skupinám řadíme nespecifické střevní záněty a osoby po endoskopické polypektomii adenomových polypů.

Nejčastější je však tzv. **sporadický karcinom**, který představuje asi 80 % všech karcinomů, a nemá ani familiární, ani hereditární charakter. V populaci výrazně narůstá incidence KR-CA od 50 let věku a v každém dalším deceniu se incidence téměř zdvojnásobuje. Přibližně 80 % sporadických karcinomů vzniká na podkladě adenomových polypů, které jsou významnou prekancerózou. Za rizikové faktory pro vznik karcinomu se pokládá polyp větší než 1 cm, vícečetný výskyt, vilózní struktura a těžký stupeň cytologických a strukturálních nepravidelností. Maligní transformace adenomového polypu je pomalý proces, který probíhá během několika let (přibližně 8-10 let). Byl také pozorován vznik karcinomu bez předcházejícího adenomu, tedy de novo. Ačkoliv tyto nádory jsou většinou menší než 1 cm, vykazují již invazi do submukózy. Histologicky je patrný přechod mezi tkání zhoubnou a normální, aniž by byla přítomna adenomová struktura.

Časná diagnostika kolorektálního karcinomu je založena na **vyhledávání, screeningu, asymptomatických jedinců nad 50 let věku**. Základními parametry screeningových testů jsou jejich senzitivita a specifita. Zvýšená senzitivita se snížením specifity znamená zvýšení falešně pozitivních výsledků. Úspěch screeningové strategie vyžaduje **odbornou a organizační připravenost, ekonomické zajištění a „compliance“, tj. dodržování doporučeného intervalu vyšetření**.

Vyšetření stolice na okultní krvácení je založeno na tom, že převážná většina kolorektálních karcinomů a větších adenomů (nad 1 cm) ztrácí do stolice intermitentně malé množství krve, které lze testem detekovat. Testují se 3 po sobě následující stolice. Jako standardní souprava se používá **Haemocult test**, který má vysokou specifitu, je stabilní a standardizovaný, dává málo falešně pozitivních výsledků a dovoluje srovnání výsledků v jednotlivých národních programech. Je třeba upozornit, že KR-CA a polypy zjištěné v rámci depistáže u osob s pozitivním okultním krvácením byly do té doby asymptomatické. Principem testu je pseudoperoxidázová aktivita částečně enzymově degradovaného hemoglobinu, který katalyzuje přenos kyslíku z peroxidu vodíku na redukovanou formu guajakové pryskyřice, která se mění na formu oxidovanou, modře zbarvenou. Významnou podmínkou zůstává nutnost opakovat test v jednoletých nebo dvouletých intervalech.

V tehdejší Československu proběhl multicentrický screening v letech 1985-91 a v posledních letech tzv. Pražský projekt u 12 655 asymptomatických jedinců. U pozitivního testu (442 případů) se prováděla totální kolonoskopie (ve 304 případech). Výsledky prokázaly kolorektální karcinom v 8,6% a polypy v 33,9 %, karcinomy byly většinou (v 65,4 %) ve stadiu Dukes A a B, polypy většinou (v 69,1 %) menší než 1 cm. Těžká dysplazie byla nalezena jen v 9,5 %. Compliance byla 89 %.

Největší populační screening KR-CA v Evropě se konal, a částečně ještě pokračuje pomocí testování na okultní krvácení, v Německu, Francii, Dánsku, Švédsku a Anglii (mimo Německo jde o randomizované studie). Ve Švédsku byly srovnávány výsledky s rehydratovaným testem, který se liší senzitivitou a specifitou. Mimo švédskou studii používali ostatní jen nehydratovaný test, který má větší specifitu. Compliance byla maximálně 70 %, většinou 50-60 %. Hodnocení vyžaduje dlouhodobé provádění testu s rescreeningem.

Severoamerické screeningové studie (Minnesota) s ročním testováním na okultní krvácení prokázaly snížení incidence a úmrtnosti na kolorektální karcinom, avšak s podílem velkého počtu kolonoskopií při falešně pozitivních výsledcích testu a z toho plynoucích velkých nákladů. V zahraničí existují různé alternativní depistážní programy, z nichž např. za zmínku stojí Liebermannův návrh (USA): od 50 let každoročně test na okultní krvácení ve stolici a každých 5 let flexibilní sigmoideoskopie.

V Japonsku byl v r. 1992 přijat screeningový program s testováním imunochemickou metodou. Klinická pozorování typu case-control prokázala snížení mortality o 60 %. Podle japonských autorů měly imunochemické testy lepší rovnováhu mezi senzitivitou a specifitou.

Vyšetření stolice na okultní krvácení je nyní v ČR součástí preventivní prohlídky praktického lékaře, která je hrazena pro pojištěnce 1x za 2 roky u osob starších 50 let věku. Všem osobám s pozitivním testem na okultní krvácení je nutné provést **totální kolonoskopii**. Pokud z nějakých vážných důvodů je kolonoskopie neproveditelná, nahrazuje se rektoskopií a irigografií ve dvojnásobném kontrastu. Kolonoskopie je však zlatým standardem, protože současně je možné odebrat biotické vzorky a případné polypy odstranit metodou **endoskopické polypektomie**. Všichni pacienti po polypektomii jsou dispenzarizováni podle velikosti a histologické skladby polypu.

Díky technickému rozvoji můžeme použít při kolonoskopii některé nové techniky. Například se dnes používá tzv. tetováz k označení tuší patologického procesu nebo spodiny po polypektomii, dále výhodnou metodou je chromodiagnostika methylenovou modří nebo indigokarmínou k rozlišení slizničních abnormalit. Zavádí se také laserová fluorescenční spektroskopie.

V posledních letech jsme svědky nebyvalého rozmachu zobrazovacích metod. Objevují se práce, které dokládají vysokou senzitivitu a specifitu CT kolonografie. Zatím však CT a MR kolonografie nemůže nahradit dosud používané screeningové nebo diagnostické metody.

Do popředí zájmu se nyní dostává také tzv. **chemoprevence**. Je definována jako aplikace specifických chemických látek za účelem prevence, inhibice nebo ústupu karcinogeneze. Má působit maximálně na cílovou tkáň. Z klinického pohledu je důležité, že ji lze používat např. u jedinců s vysokým rizikem kolorektálního karcinomu. Dosavadní zkušenosti se opírají hlavně o epidemiologické studie. Podstatou protinádorového účinku **nesteroidních antiflogistik (NSA), zejména aspirinu a sulindacu**, je inhibice tvorby obou cyklooxygenáz. Oba enzymy COX 1 a COX 2 katalyzují syntézu prostaglandinů. Zvýšení exprese COX2 je prokazováno až u 90 % sporadických karcinomů a u 40 % adenomů tlustého střeva. Zvýšená hladina COX2 a prostaglandinů je u pacientů s FAP. V experimentu podávání NSA vede k 90 % snížení počtu adenomů a ke zmenšení zbylých o více než 50 %. Podobného výsledku lze dosáhnout odstraněním genu pro COX2. Zdá se, že NSA ovlivňují hlavně první fázi karcinogeneze, změnu normálního epitelu na hyperproliferativní. Zřejmě působí i na zpomalení dalšího vývoje. Pravděpodobně zvyšují apoptózu buněk a potlačují angiogenezi. Jsou možné i jiné mechanismy působení NSA. Úspěchy aspirinové profylaxe vedly ke studii, kdy bylo sledováno přes milion osob. Prokázaly, že dlouhodobé užívání snižuje riziko vzniku polypů a KR-CA o 40-50 %. Některé studie uvádí efekt až po 10 letech při dávce 325 mg aspirinu každý druhý den. Další studie byly se selektivním inhibitem COX2 celecoxibu. Zdá se však, že účinnost je jen dočasná a po vysazení léku se za několik měsíců obnovuje růst polypů.

V souvislosti s **konzumací ovoce a zeleniny** se dnes mluví nejen o vláknině, ale i o folátech. Statisticky významný efekt byl prokázán až po 10-15 letech. **Foláty** ovlivňují časnou fázi karcinogeneze. Zdá se, že účinnost kyseliny listové a jejích metabolitů závisí na genetické predispozici pacienta ke vzniku kolorektálního karcinomu (tj. je největší u predisponovaných osob).

Hodnocení pokusů na zvířatech naznačuje, že také **vápník** by se mohl uplatnit v nejčasnější fázi karcinogeneze. Dále např. **estrogeny** mohou působit tím, že snižují tvorbu sekundárních žlučových kyselin a tvorbu inzulínu podobného růstového faktoru I, nebo přímým působením na epitel střevní sliznice. Preventivní efekt je patrně omezen na období, kdy žena hormonální léčbu užívala více než 10 let. Riziko KR-CA je snižováno asi o 20% a uplatňuje se v pozdějších fázích karcinogeneze. V minulých letech se věnovala pozornost **antioxidantům a vitaminům**. Nejnovější studie neprokazují efekt. Zvažují se i další látky, např. **kyselina ursodeoxycholová**.

V klinické praxi je v popředí otázka, jak realizovat **celoplošný screening** kolorektálního karcinomu.

Prevence KR-CA s sebou nese řadu otázek:

- *Je vyhovující současný depistážní program?*
- *Jak zdokonalit testy, aby se zlepšil vztah mezi senzitivitou a specificitou?*
- *Bude možné docílit úpravy stravy a životního stylu u celé populace?*
- *Jak identifikovat asymptomatické jedince s vysokým genetickým rizikem dříve, než dojde k nápadné akumulaci nádorů v rodině?*
- *Potvrdí se v klinické praxi efekt chemoprevence (např. inhibitory cyklooxygenázy COX2)?*
- *Řada genetických defektů je spojena s různými klinickými projevy (lokalizace nádoru, jeho progresse, invaze a metastázy). Do jaké míry ovlivňuje molekulárně genetická odchylka klinický průběh a vnímavost na další zevní a vnitřní faktory?*

Závěrem lze říci, že kolorektální karcinom nemá jedinou příčinu, ale vzniká složitou interakcí mezi genetickou predispozicí a zevními faktory. Lze očekávat, že dojde k identifikaci dalších genových defektů pro různé formy klinického průběhu.

Pro úspěšnou léčbu nádorového onemocnění je zásadní včasná diagnostika. Včasný záchyt nádoru tlustého střeva je vždy týmovou záležitostí. Stejně jako screeningové programy jsou důležité i metody primární prevence a výchova obyvatel k odpovědnosti za své zdraví.

PŘÍLOHA

DISPENZÁRNÍ PROGRAM VYSOKORIZIKOVÝCH SKUPIN – PŘEHLED

Difuzní střevní polypózy

(familiární adenomová polypóza, Gardnerův sy, Turcotův sy)

- genetické poradenství a testování pro mutaci v APC genu
- celková kolonoskopie ve věku 10-12 let a následné flexibilní sigmoideoskopie 1x ročně
- při zjištění polypózy zvážit totální kolektomii (proktokolektomii)

Syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu – Lynch I, Lynch II

- sestavení rodokmenu
- genetické poradenství a testování na mutace v mismatch repair genech
- celková kolonoskopie každé 1-2 roky počínaje věkem 20 let, od 40 let věku každoročně

Kolorektální karcinom u příbuzných 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti)

- každoročně test na okultní krvácení ve stolici (HT) od 40 let věku (nebo začít 10 let před výskytem nádoru u příbuzného)
- zvláštní pozornost věnovat jedincům, u jejichž příbuzných 1. st. byl KR-CA před 55. rokem nebo adenomový polyp před 60. rokem

Adenomový polyp (riziko stoupá s velikostí, četností, vilózním charakterem a stupněm dysplazie)

- odstranění metodou EP

- histologické vyšetření - určení stupně diferencovanosti (grading), cílené vyšetření oblasti stopky, sledovat vztah k muscularis mucosae
- po odstranění polypu - kolonoskopie za 3 roky, je-li nález normální nebo malý tubulární adenom, další kolonoskopie za 5 let
- po odstranění velkých přisedlých polypů - individuální přístup - první kontrola za 6 týdnů, další kontroly za 6 měsíců až 1 rok
- po odstranění adenomu s intramukózním karcinomem, tj. s adenomem s těžkou fokální atypií podle WHO - kontrola spodiny po 6 týdnech, kolonoskopie 1x ročně po 5-6 let
- adenomy s invazivním karcinomem, u nichž byla polypektomie akceptována jako dostatečná - Morsonova kritéria (diferencovaný nádor, bezpečná zóna 2-3 mm mezi nádorem a linií řezu, nepřítomnost invaze do krevních a lymfatických cév, individuální zhodnocení rizika radikálního chirurgického výkonu) - spodina po 6 týdnech, další kolonoskopie za 6 měsíců a pak 1x ročně

Stav po kurativní resekci KR-CA

- pokud nedošlo k totální kolonoskopii před operací - provést ji co nejdříve do 3 měsíců až 1 roku k vyloučení synchronních tumorů
- pokud je první kolonoskopie negat., pak kolonoskopie za 3 roky, další za 5 let
frekvence rektoskopií po operaci karcinomu rekta se řídí v prvních dvou letech po výkonu potřebami chirurga

Stav po operaci karcinomu prsu, dělohy, ovaria, ureteroileostomii

- test na OK každoročně bez závislosti na věku
- v případě pozitivivity HT - totální kolonoskopie

Nespecifické střevní záněty - ulcerózní proktokolitida

- totální kolonoskopie každý 1-2 roky s odběrem vzorků (etážové biopsie) - zaměřit se na vyšetření dysplazie
- kolonoskopii zahájit 8 let po začátku choroby u pacientů s pankolitidou, nebo 15 let po začátku choroby u pacientů s levostrannou kolitidou

Nespecifické střevní záněty - Crohnova choroba

- pravidelná kolonoskopická dispenzarizace přináší technické problémy (stenózy, přišťele, deformace) - není obecně přijímána
- pozornost soustředit na osoby se začátkem onemocnění do 30 let
- nepřítomnost dysplazie u nespecifického střevního zánětu - etážové biopsie každé 2 roky (2 vzorky z každých 10 cm kolorekta)
- mírná dysplazie - kolonoskopie za 6 měsíců
- makroskopické změny (klkovitě uspořádaná sliznice, přisedlý polyp, nadzdvižená ložiska nepravidelného tvaru)
- zvážít kolektomii
- při těžké dysplazii (druhé čtení patologa, potvrzení i druhou kolonoskopií) - preventivní kolektomie

SCREENINGOVÁ STRATEGIE U ASYMPTOMATICKÝCH JEDINCŮ – PŘEHLED

TESTOVÁNÍ NA OKULTNÍ KREV VE STOLICI

Metoda: nejčastěji Haemocult - guajakový-peroxydázový test, ročně od 50 (45) let, roční nebo dvouleté intervaly

Výhoda: nenáročný, jednoduchý, málo nákladný, dobrá compliance

Problém: nemožňuje detekci všech polypů (zejména menších) a karcinomů,

Výhodnější je nehydratovaný test s vysokou specificitou a omezením falešně pozitivních výsledků, relativně nízká senzitivita

Výsledky: Evropa - nehydratovaný test jednou za 2 roky - snížení úmrtnosti o 15 %, ročně 25-30 %

Testy imunochemické jsou limitované pro screening - cena asi 5x dražší než Haemocult

Hem-porfyrinové testy - prokazují jakékoli formy hemu, detekce fluorescentní spektrofotometrií - nevhodné pro praxi

FLEXIBILNÍ SIGMOIDEOSKOPIE

Metoda: do 60 cm 1x za 3-5 let, od 50 (45) let

Výhoda: jednoduchá technika, snadný výcvik, relativně dobrá tolerance

Problémy: možnost detekce je limitována na distální tračník. Abnormální nález vyžaduje totální kolonoskopii. Nižší compliance. Náklady na 1 vyšetření nejsou zanedbatelné (okolo 100 dolarů)

Výsledky: snížení úmrtnosti v nerandomizovaných studiích. Diagnostikováno je 50-60 % všech tumorů

FLEXIBILNÍ SIGMOIDEOSKOPIE V KOMBINACI S TESTOVÁNÍM NA OKULTNÍ KREV

Metoda: roční testování na OK a sigmoideoskopie 1x za 5 let od 50 (45) let

Výhoda: zvýšení senzitivity, nižší compliance. Výhodou je i detekce drobných polypů při negativním testu na OK

Problémy: nutná totální kolonoskopie při pozitivním testu na OK a negativním nálezu flexibilní sigmoideoskopie

Výsledky: modelové snížení úmrtnosti na KR-CA

IRIGOGRAFIE DVOJÍM KONTRASTEM

Metoda: jednou za 5-10 let od 50 (45) let

Výhody: jednoduchá, snadno dostupná metoda, dobrá tolerance

Problémy: nerozpoznání menších polypů, obtížná interpretace nepřehledných míst, nemožnost biopsie a polypektomie, neurčitý nález vyžaduje kolonoskopii, senzitivitu zvyšuje doplnění sigmoideoskopie

Výsledky: senzitivita 50-80 % pro polypy menší než 1cm, a 55-85 % pro karcinomy Dukes A a B. Falešně pozitivní výsledky adheující stolicí nebo nenádorovou slizniční nepravidlostí

Kolonoskopie

Metoda: od 50 let jednou za 10 let nebo jednorázově v průběhu 6. dekády

Výhody: nejpřesnější a nejcitlivější metoda. Biopsie nálezů. Polypektomií lze zabránit maligní transformaci.

Problémy: náročné a nákladné vyšetření, vyžaduje kvalitní výcvik, dokonalou přípravu pacienta. Nižší compliance, nižší tolerance a s tím nutná analgosedace

Výsledky: studie k dispozici nejsou, simulační modely prokazují snížení úmrtnosti

Fekální analýzy - hodnocení přínosu ve screeningu je předčasné

Metody vyšetření: fekální albumin

fekální CEA

mutované geny - gen ras

Literatura:

1. Frič P. Dvořáková H.: Depistáž kolorektálních nádorů u asymptomatických jedinců. Česká zkušenost z let 1985-87. Prakt. lék., 69, 1989, s. 527-530
2. Frič P.: Sekundární prevence sporadického kolorektálního karcinomu, Endoskopie, 6, 1997, s.1-4
3. Lieberman D.: Colon cancer screening beyond efficacy. Gastroenterology, 106, 1994, s.803-812
4. Lieberman D.: Cost effectiveness of colon cancer screening, Gastroenterology, 119, 1995, s. 1781-1790
5. Hardcastle J.D., Thomas W.M., Chamberlain J., Shefful L. et al.: Randomized controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. Lancet, 1989, s. 1160-1169
6. Jablonská M. 1et a: Kolorektální karcinom, Grada 2000
7. Mařátka Z. a kol: Gastroenterologie, UK Praha, Karolinum
8. Roth Z.: An Adapted Program of Colorectal Cancer Sreening -7 years Experience and Cost-benefit Analysis, Hepato-gastroenterology 41,1994, s. 413-416
9. Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller R. et al.: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology, 112, 1997, s. 594-642
10. Zavoral M. et a: Kolorektální karcinom, screening, diagnostika, léčba, Č. a slov. gastroenterol. 54, 2, 2000, s. A11-19

IV. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK NÁDORŮ



IV.I. PRIMÁRNÍ PREVENCE VE VZTAHU K VÝŽIVĚ

FIALA J.



Ústav preventivního lékařství LF MU Brno

I. PRIMÁRNÍ PREVENCE

I.I. ZÁKLADNÍ VÝZNAM

Zevní vlivy představují v etiologii nádorů reálně nejvýznamnější skupinu faktorů. Podle příslušných epidemiologických údajů je odhadováno, že celkově způsobují vznik 80–90 % všech nádorových onemocnění. Jejich znalost je základním východiskem především pro primární prevenci. Z převážné většiny se jedná o ovlivnitelné faktory a nejvýznamnější z nich jsou prvky chování (faktory životního stylu), které tedy závisí hlavně na vůli jednotlivce.

I.II. PRINCIPY SPRÁVNÉHO VÝBĚRU A ČLENĚNÍ ZEVNÍCH FAKTORŮ

Zevní faktory s možným vztahem k nádorovému riziku dnes představují neobyčejně obsáhlý komplex mnoha identifikovaných prvků. Avšak význam může být velmi různý v závislosti nejen na jejich samotné etiologické síle, ale rovněž na reálném výskytu. Při výčtu a popisu jednotlivých faktorů je důležité brát v úvahu jejich skutečný význam, určený nejlépe tzv. populačním atributivním rizikem. Tento ukazatel vyjadřuje proporcii nádorů, jejichž vznik lze přisuzovat vlivu určité expozice či charakteristiky. Kombinuje informaci o relativním riziku (RR), spjatém s určitou expozicí, a o prevalenci této expozice v populaci. Odhaduje tedy rovněž proporcii nádorů v populaci, jejichž vzniku by mohlo být zabráněno, kdyby expozice byla redukována nebo eliminována. Tento pohled je mimořádně důležitý, u některých faktorů totiž může být třeba jasně prokázáný karcinogenní účinek, ale příslušné expozice se prakticky mohou vyskytovat relativně velmi zřídka, a (nebo) v dávkách výrazně nižších, než pro které byl efekt prokázán.

Vlastní členění je sice možné provést podle „klasických“ základních skupin faktorů (fyzikální, chemické a infekční), ale to nevystihuje reálné expozice adekvátním způsobem. Nejdůležitější faktory jsou totiž zpravidla jednak značně komplexní povahy a rovněž představují často spíše určitý prvek či důsledek chování. Příkladem může být kouření, výživa, pohybová aktivita či obezita. Proto je nutné hierarchii členění tomuto uzpůsobit.

Konečně, rizikovitost jednotlivých faktorů je sice možné vyjádřit v rámci celkového přehledu jako odhad jejich obecného „karcinogenního potenciálu“, ale je třeba dále posuzovat, jakými specifickými efekty a vztahy je takový celkový vliv daný a kterých nádorů se týká, neboť různá nádorová onemocnění (podle anatomické lokalizace) mají navzájem často velmi rozdílné rizikové faktory (někdy dokonce zcela opačně působící). Avšak na druhé straně současně platí, že řada rizik či ochranných faktorů je společná pro více různých nádorů.

I.III. PŘEHLED NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH ZEVNÍCH FAKTORŮ

Základní výčet podstatných skupin zevních etiologických faktorů nádorových onemocnění uvádí tabulka 1, spolu s kvantitativním odhadem jejich významu podle podílu, kterým podle dostupných epidemiologických dat přispívají k nádorové úmrtnosti.

Je zřejmé, že mírou významu výrazně vynikají dvě skupiny, a to vliv tabáku (zejména ve formě kouření cigaret) a skupina výživových faktorů. Vliv ostatních je již řádově nižší (což ale neznamená nevýznamný). Zvláště je ovšem třeba v tomto smyslu upozornit na relativně okrajový význam chemického znečištění životního prostředí, neboť právě této skupině faktorů bývá často mylně přisuzován podstatný vliv, zejména laickou veřejností, ale občas bohužel i lékaři, přičemž význam jiných bývá naopak podceňován a zanedbáván.

I.IV. VÝŽIVOVÉ FAKTORY

I.IV.I. SPECIFIKA A ČLENĚNÍ VÝŽIVOVÝCH FAKTORŮ

Vlivu výživových faktorů je přisuzován **podíl 35 % na celkové úmrtnosti způsobené nádorovými onemocněními**. Celkově je tedy etiologické přispění ještě vyšší než u tabáku, nicméně výživové faktory nelze definovat jako jednotlivou příčinu. Naopak, jedná se o složitý komplex poměrně velmi různorodých faktorů. Navíc výživové

faktory obecně mají několik podstatných specifických rysů, kterými se výrazně odlišují od většiny faktorů ostatních včetně tabáku. Hlavní specifika jsou: A) **Univerzálnost expozice** – týká se bez výjimky absolutně všech (všichni musíme jíst; např. u tabáku se expozice týká jen kuřáků, respektive pasivních kuřáků). B) **Mimořádná míra expozice** – denně přijímáme řádově kilogramy potravy a litry nápojů. C) **Variabilita a ovlivnitelnost** – výživové zvyklosti různých populačních skupin ale i jednotlivců se velmi liší a jsou obecně vysoce modifikovatelné. D) **Vysoký počet působících faktorů** – strava obsahuje tisíce nejrůznějších chemických látek (z podstatné části přírodního původu), z nichž mnohé dosud nejsou vůbec identifikovány a prozkoumány. E) **Současné působení rizikových a ochranných faktorů** – zatímco v tabákovém kouři jsou pouze škodliviny, ve výživě jde spíš o zajištění dostatečného přívodu látek s ochranným efektem; určité komponenty stravy ale rovněž působí rizikově a navíc, nedostatek protektivního faktoru lze označit za faktor rizikový. V každém případě je konečný efekt dán vzájemným poměrem rizikových a protektivních faktorů a složitými interakcemi.

Co se týče členění výživových faktorů, kromě obsahu nejrůznějších látek ve stravě je důležitá energetická bilance (tedy včetně obezity a pohybové aktivity); do výživových faktorů rovněž patří vliv konzumace alkoholických nápojů. Je možné (a nutné) posuzovat různé hierarchické jednotky – od dělení na elementární nutrienty (či látky nenutritivní povahy, v obojím případě však na úrovni jednotlivých chemických látek), až po mnohem komplexnější prvky ve formě potravin či dokonce celých potravinových skupin. Na ještě poněkud jiné úrovni jsou další faktory, například otázka vlivu skladování a různé úpravy potravin, ať již průmyslové při výrobě, či kuchyňské.

I.IV.II. ENERGETICKÁ BILANCE, OBEZITA, DALŠÍ ANTROPOMETRICKÉ CHARAKTERISTIKY

Energetická bilance zahrnuje několik faktorů, které jsou navzájem natolik spjaté, že se nedají oddělit a posuzovat zcela samostatně. Energetická bilance je určována jednak energetickým příjmem, ale současně i energetickým výdejem (zejména ve smyslu pohybové aktivity). Jako výsledek rovnováhy mezi těmito dvěma faktory potom vystupuje faktor tělesného složení, v případě pozitivní bilance jako nadbytek tělesného tuku ve formě obezity. Příjem energie a energetickou bilanci jsou ale ovlivňovány i další faktory mající význam vzhledem k nádorovému riziku, jako růst v dětství či věk menarche.

Obezita je považována za vysoce významný rizikový faktor s prokázaným rizikem pro nádory endometria, ledvin, prsu, žlučníku a pro kolorektální karcinom. Například pro nádory endometria je uváděno trojnásobné zvýšení rizika. Mechanismů účinku je zřejmě více, patří mezi ně ovlivnění metabolismu a hladin estrogenů, zvýšení hladin inzulínu a inzulínu podobných růstových faktorů (např. IGF-I), zvýšená nabídka energie ostatním buňkám a další.

Vysoký příjem energie se jeví i jako faktor s přímým rizikovým vlivem, což je dáno zřejmě tím, že nadbytek přívodu energie do buňky může zvýšit pohotovost k replikaci, a tím i nádorové riziko.

Nízká pohybová aktivita významně přispívá ke vzniku obezity, ale působí i jako samostatný rizikový faktor (uveďeno dále).

Vysoký příjem energie v dětství (spolu s nízkou pohybovou aktivitou) je jednou z příčin rychlého růstu v dětství, vyšší tělesné výšky v dospělosti a časně menarche. Všechny tyto faktory prokazatelně zvyšují riziko nádorů prsu.

I.IV.III. ELEMENTÁRNÍ SLOŽKY STRAVY

I.IV.III.I. VLÁKNINA

Vláknina stravy (představovaná skupinou tzv. neškrobových polysacharidů) patří mezi často uváděné faktory s protektivním efektem. Existuje skutečně řada epidemiologických údajů ukazujících na snížení rizika pro kolorektální karcinom, ale i další, jako nádory prsu a ovaríí. Výsledky ovšem nejsou zcela konzistentní. Navíc důkazy pocházely dosud pouze ze studií „případ-kontrola“, ale recentně provedené důležitější rozsáhlé prospektivní studie protektivní efekt zatím nepotvrdily. Vlákna stravy je poněkud nehomogenní skupina více látek, jejichž hlavním zdrojem jsou zelenina, ovoce a málo zpracované (celozrné) obiloviny. Kromě ostatních metodologických problémů je tedy rovněž nesnadné odlišit

samotný efekt vlákniny od efektu ostatních doprovodných látek, například v zelenině. Celkově ochranný vliv vlákniny v současnosti není možno označit za jednoznačně prokázáný. Z praktického hlediska to ale nijak neovlivňuje platnost doporučení ke konzumaci vlastních komplexních zdrojů vlákniny, pro které je ochranný účinek prokázán lépe.

I.IV.III.II. JEDNODUCHÉ CUKRY

Oproti složitým polysacharidům mají jednoduché cukry ve vztahu k nádorovému riziku v podstatě opačný účinek. Vliv na zvýšení rizika je popisován nejčastěji k nádorům kolorekta a týká se zejména rafinovaného cukru. Důkazy ale nejsou zcela přesvědčivé.

I.IV.III.III. Tuky

Podobně jako v případě vlákniny, tuky bývají často uváděny mezi významnými etiologickými faktory nádorových onemocnění, ale ve skutečnosti chybí dostatečně přesvědčivé důkazy. Data pocházející především z ekologických (korelačních) studií ukazují na souvislost mezi příjmem zejména živočišných tuků a zvýšeným rizikem nádorů různých lokalizací jako prsu, kolorekta, prostaty, endometria a plic. Analytické a zejména prospektivní studie ovšem kauzální vztah nepotvrdily. Metodologický problém spočívá v tom, že konzumace tuků je úzce spjatá s mnoha jinými faktory životního stylu a zejména živočišné tuky nebývají konzumovány samostatně, ale spíše jako součást potravin s rizikovým potenciálem (maso). Spíše než celkové množství tuku hraje větší roli zřejmě otázka jeho složení, obdobně jako v případě kardiovaskulárních onemocnění. Zatímco u živočišných tuků je skutečně možný rizikový efekt, u olejů rostlinného původu s vysokým obsahem mononenasyčených a polynenasycených mastných kyselin (polynenasycené jsou hojně obsaženy rovněž v mořských rybách) nálezy ukazují na snížení rizika (nádory prsu, kolorekta a prostaty). Otázka zůstává otevřená, celková data ohledně tuků nejsou natolik konzistentní a přesvědčivá, aby mohla sloužit jako podklad ke konkrétním doporučením. V souvislosti s tuky je ovšem třeba zmínit jejich význam jako silného energetického zdroje, tedy jejich souvislost s obezitou, a tím i zprostředkovaný etiologický vliv na nádorové riziko.

I.IV.III.IV. MIKRONUTRIENTY

Běžně konzumovaná strava obsahuje kromě základních makronutrientů (tvůřících hmotnostně či objemově nejvýraznější podíl) rovněž velké množství mikronutrientů, jako jsou vitamíny, minerální látky a další. Z hlediska nádorové etiologie mají tyto látky velký význam, zpravidla ve smyslu ochranného efektu. Efekt na snížení rizika byl dokumentován u řady vitaminů, zejména s antioxidačním potenciálem. Např. u beta-karotenu (jako prekursoru vitamínu A) výsledky ukázaly vliv na snížení rizika nádorů plic, dále jícnu, žaludku, kolorekta, prsu a cervixu. U vitamínu E byl popsán příznivý vliv na riziko nádorů plic a cervixu, u vitamínu C snížení rizika nádorů žaludku a dále úst, hltanu, jícnu plic, pankreatu a cervixu.

Je však třeba zdůraznit, že zpravidla se jednalo o hodnocení příjmu těchto látek cestou přírodních potravinových zdrojů (zejména zeleniny a ovoce), nikoliv cestou suplement ve formě preparátů. V případě suplementace v rámci prospektivních studií se výsledky potvrdily jen v některých případech (např. vliv umělé suplementace vitamínem E na snížení rizika nádorů prostaty), v části studií nebyl prokázán žádný efekt a v některých případech se dokonce neočekávaně objevil efekt zcela opačný, konkrétně suplementace beta-karotenem zvýšila významně výskyt nádorů plic u kuřáků. V těchto případech se zřejmě projevil efekt interakce s kouřením, ale obecně je hlavním problémem skutečnost, že je zásadní rozdíl mezi suplementací jednotlivými preparáty a příjmem cestou přírodních zdrojů. Zde jsou sledované vitamíny doprovázeny dalšími stovkami jiných látek, které mohou mít efekt výraznější než sledovaný vitamin, případně se uplatňují různé interakce a vzájemné vazby.

Uvedené chemické látky přírodního původu jsou obsaženy zejména v potravinách rostlinného původu (obzvláště zelenině a ovoci) a jsou označovány souborně jako „fytochemikálie“. Je jich známo obrovské množství (i to je ale zřejmě jen malá část celkově se vyskytujících) a zde je možno zmínit jen nevýznamnější skupiny. Patří mezi ně karotenoidy (přírodních zástupců se vyskytuje několik stovek), polyfenoly (zejm. deriváty kyseliny skořicové, flavanoly, flavanony,

katechiny, theaflaviny či resveratrol), fytoestrogeny (isoflavony a lignany), glukosinoláty, terpenoidy, indoly a mnohé další skupiny. U většiny těchto látek je předpokládán protinádorový účinek. Jeho doložení pro jednotlivé látky je komplikovanou záležitostí, spíše je reálné pro zdrojové potravinové celky. Rovněž k zajištění dostatečného příjmu pochopitelně neuvažujeme primárně suplementaci formou umělých preparátů, ale přirozené potravinové zdroje.

Z dalších látek jsou určité známky účinku vápníku (a vitamínu D) na snížení rizika kolorektálního karcinomu. Dosavadní výsledky však nejsou konzistentní.

I.IV.IV. POTRAVINY, POTRAVINOVÉ SKUPINY

I.IV.IV.I. ZELENINA A OVOCE

Konzumace zeleniny a ovoce má významný protektivní efekt vůči nádorům různých lokalizací. Důkazy pocházejí ze stovek studií a jsou konzistentní a přesvědčivé. Ve skutečnosti jsou ze všech faktorů nejpersvědčivější hned po tabáku (a nejméně významnější v rámci výživových faktorů). Výsledky dostatečně dokumentují snížení rizika pro nádory úst, hltanu, hrtanu, jícnu, plic, žaludku a kolorekta. Poměrně silné jsou i důkazy pro nádory prsu, pankreatu a močového měchýře; jako možný je protektivní efekt klasifikován pro nádory cervixu, ovarií, endometria, jater, prostaty a ledvin.

V některých případech se projevuje obecný efekt skupiny zeleniny a ovoce, v jiných je vázán více specificky na konkrétní druhy zeleniny či ovoce (a ve vztahu ke konkrétním nádorovým lokalizacím).

Z části je protektivní efekt zprostředkovaný poměrně dobře známými komponentami, jako jsou vitaminy, vláknina či minerální látky, ale jako podstatná se jeví zejména velmi rozsáhlá skupina fytochemikálií, zahrnující tisíce možných prvků. Přitom dochází k různým interakcím a vzájemně podmíněnému působení, takže se jedná o neobyčejně složitý komplex, nenahraditelný izolovanými preparáty. Zajištění dostatečné konzumace zeleniny a ovoce (alespoň 400 gramů denně, s druhovou rozmanitostí) tedy představuje jedno z hlavních doporučení jak v rámci dietních opatření, tak i v prevenci nádorů obecně.

I.IV.IV.II. Maso

Potravinová skupina masa je dnes ve vztahu k nádorovému riziku hodnocena jako druhá nejméně významnější z výživových faktorů, hned po skupině zeleniny a ovoce (nepočítáme-li zde obezitu a alkohol). Jsou poměrně přesvědčivé důkazy, že vysoká konzumace masa (zejména tzv. červeného) zvyšuje riziko vzniku nádorů kolorekta. Jsou určité údaje i o riziku dalších nádorů, jako pankreatu, prostaty a ledvin.

Oproti tomu konzumace ryb zřejmě riziko snižuje. Konzumace drůbeže není spojena se zvýšením rizika a je možné, že riziko snižuje.

I.IV.V. VÝROBA, SKLADOVÁNÍ, UCHOVÁVÁNÍ POTRAVIN, PŘÍPRAVA STRAVY

V celém řetězci výroby se do potravin dostává určité množství chemických znečišťujících látek z životního prostředí, označovaných jako kontaminanty (např. rezidua pesticidů). Nejsou žádné známky, že by tyto látky v reálných podmínkách přispívaly k riziku nádorů. Totéž platí i pro látky uměle přidávané do potravin, tzv. aditiva.

Oproti tomu při nesprávném skladování může dojít ke kontaminaci plísněmi, produkujícími aflatoxiny. Ty jsou prokázaným etiologickým faktorem hepatocelulárního karcinomu.

Konzumace konzervovaného masa a masných výrobků (zejména uzenin) je zřejmě spjata s rizikem nádorů kolorekta.

Potrava s vysokým obsahem soli zvyšuje riziko karcinomu žaludku. Kuchyňská příprava s využitím vysokých teplot (např. grilování, rožnění, smažení) zvyšuje riziko žaludečního a kolorektálního karcinomu.

I.IV.VI. ALKOHOL

Alkohol patří mezi reálně nejvýznamnější etiologické faktory nádorových onemocnění. Svědčí o tom i fakt, že alkoholické nápoje jsou obecně klasifikovány jako karcinogeny I. skupiny – tedy prokázané humánní karcinogeny. Konzumace alkoholických nápojů prokazatelně zvyšuje riziko nádorů úst, hltanu, hrtanu, jícnu, jater, kolorekta a prsu. Nepříznivý efekt se uplatňuje již při relativně nízkých a běžných expozicích. Např. konzumace jedné typické dávky piva, vína nebo lihoviny denně (přibližně 10 g etanolu) zvyšuje relativní riziko nádoru prsu na 1,4, zatímco 3 dávky denně již vedou k dvojnásobnému riziku.

I.V. POHYBOVÁ AKTIVITA

Pohybová aktivita působí proti vzniku nádorů dvojitou cestou – jednak nepřímo tím, že snižuje výskyt obezity jako významného rizikového faktoru, ale rovněž má nezávislý samostatný protektivní efekt. Ten se nejlépe projevuje a nejvýrazněji je prokázán pro kolorektální karcinom. Zatím poněkud méně konzistentní nálezy svědčí pro efekt i vůči dalším nádorům, zejména prsu a plic. Vzhledem k celkovému efektu se dostatečná pohybová aktivita řadí mezi hlavní prostředky primární prevence nádorů.

I.VI. INFEKCE

Infekční agens hrají v etiologii nádorových onemocnění významnou roli. Ve vyspělých zemích je etiologické přispění odhadováno celkově na 5 %. Jako reálně nejvýznamnější se ve vyspělých zemích jeví HPV – lidský papilomavirus, *Helicobacter pylori*, viry hepatitidy B a C a Epstein-Barr virus. Těmto agens je přisuzováno více než 80 % nádorů asociovaných s infekcemi. Podíl ostatních je z hlediska přispění k celkové nádorové úmrtnosti velmi nízký.

I.VI.I. HPV – LIDSKÝ PAPILOMAVIRUS

HPV má prokázanou etiologickou souvislost s rakovinou cervixu, pro niž představuje hlavní rizikový faktor. V současné době je identifikováno více než 60 subtypů HPV, které se vzájemně liší svým neoplastickým potenciálem. Například zatímco typy 6 a 11 jsou spojovány s mírnou dysplazií, typy 16, 18 a 31 mají za následek atypie těžšího stupně a snáze vedou ke vzniku nádoru. HPV patří mezi sexuálně přenosná onemocnění. Frekvence infekce – a tedy i riziko nádoru cervixu – stoupá s počtem sexuálních partnerů a má úzký vztah k sexuální hygieně. Protektivní účinek má používání bariérové antikoncepce.

I.VI.II. HELICOBACTER PYLORI

Infekce *Helicobacter pylori*, jež má obecně zřejmě vysokou prevalenci, je etiologicky spjata s karcinomem žaludku.

I.VI.III. VIRY HEPATITIDY B A C

Chronická infekce virem hepatitidy B nebo C je významným etiologickým faktorem hepatocelulárního karcinomu. Doba latence mezi infekcí a vznikem karcinomu je obvykle velmi dlouhá, 30-40 let. Preventivní strategie spočívá v prevenci virových hepatitid a současně v ovlivňování dalších etiologických faktorů hepatocelulárního karcinomu.

I.VI.IV. EPSTEIN-BARR VIRUS

Virus Epstein-Barr (původce infekční mononukleózy) je etiologicky dáván do souvislosti s nasofaryngeálním karcinomem, Hodgkinovou chorobou a Burkittovým lymfomem.

I.VII. PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE

Profesionální expozice jsou vysoce specifické – vázané na konkrétní typ látky s případným karcinogenním účinkem, používané na daném pracovišti, a na konkrétní relativně velmi malou populační skupinu exponovaných pracovníků. V současné době je do skupiny humánních karcinogenů zařazeno 13 průmyslových procesů (pracovních expozic), kromě toho ve skupině chemických látek je uvedeno 23 jako humánních karcinogenů. Ve vyspělých zemích je obvykle expozice natolik pod kontrolou, že reálné riziko je poměrně nízké.

I.VIII. REPRODUKČNÍ FAKTORY

Reprodukční faktory mohou ovlivnit poměrně významně riziko nádorů prsu a ženských reprodukčních orgánů. Zejména nuliparita zvyšuje riziko pro karcinom prsu, ovaria a endometria. Časná menstruace a pozdní přechod rovněž zvyšují riziko. Reprodukční faktory ale mají svoji vlastní dynamiku a jejich ovlivňování z hlediska prevence není příliš reálné.

I.IX. IONIZUJÍCÍ A UV ZÁŘENÍ

Ionizující záření má prokazatelně schopnost vyvolávat maligní onemocnění. Převážná část populační expozice ionizujícímu záření pochází z přirozených zdrojů radiačního pozadí, dalším významným zdrojem je lékařské využití, pro běžnou populaci zejména diagnostické. Nádorové lokalizace mohou být podle konkrétního typu záření a způsobu expozice různé, obvykle leukemie, ale i nádory plic (radon) či zvýšené riziko nádorů prsu jako důsledek medicínského použití. Ve srovnání s ostatními uvedenými zevními faktory je reálný význam ionizujícího záření relativně nízký.

UV záření má etiologickou souvislost s nádory kůže, ať již s melanomy, či se spinocelulárními a basocelulárními karcinomy. Zdrojem expozice je běžné sluneční záření, proto preventivní opatření směřují proti nadměrnému slunění a k používání ochranných prostředků.

II. PRIMÁRNÍ PREVENCE

II.I. HLAVNÍ ZÁSADY PRIMÁRNÍ PREVENCE

Podstatou a cílem primární prevence je redukce mortality cestou redukce incidence nádorů. To je zásadní rozdíl oproti sekundární prevenci, pro niž je cílem rovněž snížení mortality, ale cestou časného záchytu a následně efektivnější léčby (incidence není snižována, respektive při zlepšení záchytu se může naopak statisticky zvýšit). Incidenci lze v rámci primární prevence snižovat pouze ovlivněním faktorů působících na vznik nádorů. Jednoznačným východiskem pro primární prevenci je tedy znalost etiologie nádorů. Prakticky velmi důležitým prvkem je přitom reálná míra ovlivnitelnosti etiologických faktorů. Při ovlivňování jde jednak o redukcí rizikových faktorů, ale rovněž o zvýšení působení protektivních faktorů.

Z přehledu nejdůležitějších etiologických faktorů vyplývá, že podstatná a rozhodující část je v přímé souvislosti s chováním jednotlivců, tedy s prvky životního stylu. Praktická realizace primární prevence tedy spočívá z převážné části v ovlivňování životního stylu obyvatel žádoucím směrem. Základem jsou konkrétní doporučení, vypracovaná skupinami odborníků na základě dostatečných epidemiologických důkazů. Podkladem doporučení pro populaci mohou být pouze přesvědčivé a konzistentní důkazy, získané z vícero studií různých typů a uspořádání. Pro tyto účely existují systémy přísných konkrétních požadavků na příslušné důkazy.

Vlastní prosazení vhodných doporučení do praxe se potom ukazuje jako poměrně nesnadná záležitost, alespoň v dostatečně širokém měřítku. Přestože primární prevence je celospolečenskou záležitostí (a možnosti úspěšné realizace závisí značně například na určitých zákonných opatřeních, cenové respektive daňové politice, státní podpoře apod.), hlavní břemeno tohoto úkolu celkově spočívá na zdravotnických odbornících, zejména lékařích. Při praktické implementaci se v zásadě uplatňuje dvojitý působení, a to jednak širší, populační, jednak individuální při práci s jed-

notlivci. Optimální je kombinace obojího. Populační přístup (působení na větší skupiny osob, například pomocí sdělovacích prostředků a tiskovin, respektive cestou specifických projektů) dokáže dobře zvýšit informovanost a do jisté míry i motivaci, avšak individuální přístup umožňuje nejen upravit a akcentovat konkrétní doporučení podle výchozího profilu rizik jednotlivce, ale rovněž monitorovat a kontrolovat úroveň dosažených změn směřujících ke snížení rizika. V souvislosti s tím je u konkrétních doporučení důležité, aby byla kvantifikována vždy, je-li to možné. Například lepší než doporučení „jíst dostatek zeleniny“ je konkrétně specifikovat, jaké denní množství je považováno za dostatečné, podobně je důležitá kvantifikace u dalších složek stravy, ale i u alkoholu či pohybové aktivity. Tomu ovšem musí odpovídat i vyšetřovací metody, kdy pro zjišťování individuální úrovně faktorů životního stylu je třeba používat adekvátní nástroje, zpravidla dotazníkového typu, s kvantifikovanými výstupy. Obecné schéma implementace primární prevence na individuální úrovni znázorňuje obrázek 1.

II.II. PRIMÁRNÍ PREVENCE – VÝŽIVOVÉ A S VÝŽIVOU SPJATÉ FAKTORY

Na základě současných poznatků o etiologii nádorů je možno formulovat primárně-preventivní doporučení týkající se dalších faktorů životního stylu kromě kouření, zejména faktorů výživových a s výživou úzce spjatých (obezita, pohybová aktivita, alkohol). Je zřejmé, že tato skupina faktorů v sobě skrývá mimořádně velký potenciál. Podle analýzy dostupných dat je stanoveno, že výživovými prostředky by bylo možno celkově zabránit vzniku 35 % všech nádorů. Míra preventability se pochopitelně liší u různých nádorů podle jejich lokalizace (obrázek 2). U některých, typicky nádorů zažívacího traktu, přesahuje střední odhad míry preventability 70 %, ale například i u nádoru prsu je vyšší než 40 %.

Nejvýznamnější etiologické výživové faktory pro prevenci nádorových onemocnění v přehledu shrnuje obrázek 3. V uvedeném shrnutí byl kladen důraz na skutečně a dostatečně prokázaný kauzální efekt příslušných faktorů. (Je možné a pravděpodobné, že s výsledky dosud probíhajících studií, zejména prospektivních, budou důkazy o efektu uvedených i dalších faktorů doplňovány a upřesňovány.)

V tabulce 2 jsou uvedeny hlavní body výživových doporučení pro prevenci nádorových onemocnění. Je patrné, že uvedená doporučení jsou z podstatné části ve shodě s doporučeními koncipovanými vzhledem ke kardiovaskulárním onemocněním a rovněž vzhledem k obecným výživovým doporučením. To pochopitelně usnadňuje praktickou implementaci. Obecná výživová doporučení ve formě grafické potravinové pyramidy a s využitím kvantifikace pomocí denního doporučeného počtu porcí pro jednotlivé potravinové skupiny (obrázek 4) tedy představují základní nástroj i pro usměrňování výživy obyvatel v rámci nádorové prevence. Obrázek 5 potom ukazuje příklad konkrétního vyhodnocení výživové spotřeby jednotlivce, které lze bezprostředně využít při individuálním poradenství. Takové opakované vyšetření je žádoucí rovněž pro kontrolu efektu intervence, tj. zda dotyčná osoba skutečně upravila svoji výživu žádoucím směrem. Obrázek 6 podrobněji specifikuje doporučení pohybové aktivity.

Do oblasti primární prevence nádorových onemocnění patří i otázka chemoprevence, tedy podávání preparátů zdravým lidem za účelem snížení jejich rizika. Tyto možnosti jsou v současné době velmi intenzivně zkoumány a prověřovány. Látky s potenciálním využitím v tomto smyslu lze dělit do tří hlavních skupin, jmenovitě látky s antiestrogenním a antiandrogenním účinkem (např. tamoxifen, raloxifen, inhibitory 5-alfa reduktázy), protizánětlivé látky (kyselina acetylsalicylová, indomethacin) a deriváty nutričního původu (zejména vitaminy a další).

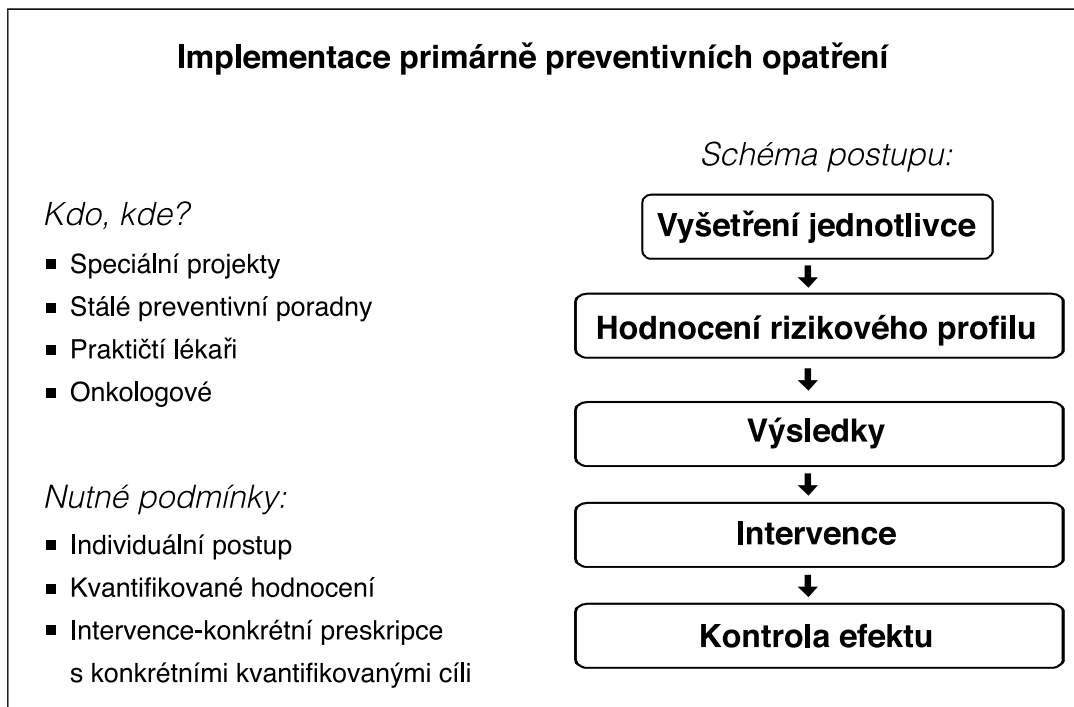
Přestože u některých byl prokázán významný efekt, nejsou výsledky celkově konzistentní, vyskytují se rovněž významné nežádoucí účinky a pro deriváty nutričního původu platí, že přirozené zdroje se jeví po všech stránkách jako podstatně lepší. V současnosti zatím tedy není odůvodněné doporučovat chemoprevenci v rámci primární prevence zhoubných nádorů.

Tab. 1: Podíl nádorové mortality (v rozvinutých zemích), přisuzovaný vlivu specifických faktorů nebo skupině faktorů

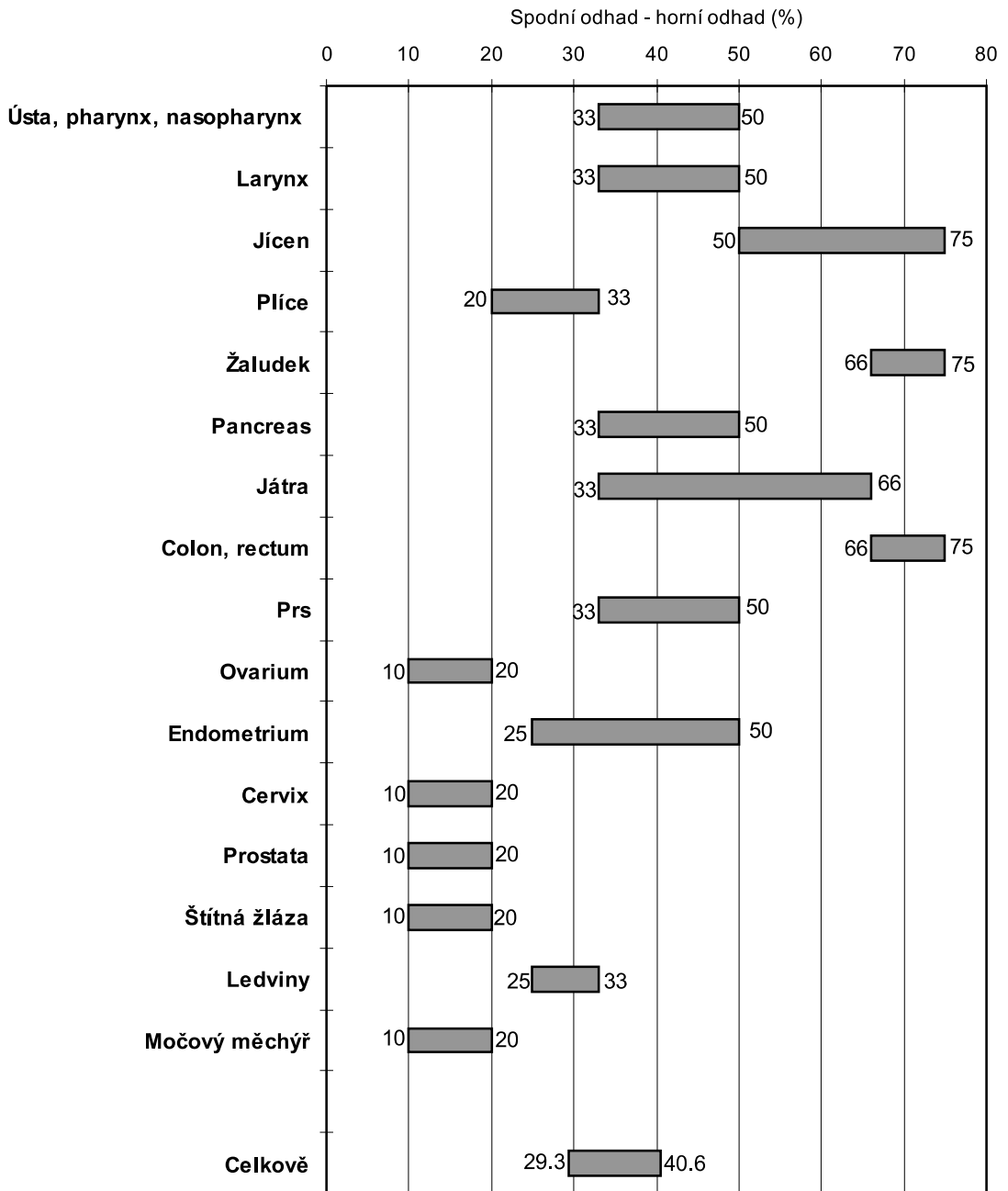
Faktor	Podíl na nádorové mortalitě (%)
Tabák	30
Strava a výživa včetně obezity	35
Alkohol	5
Nízká pohybová aktivita	5
Infekce	5
Profesionální expozice	3
Reprodukční faktory	3
Ionizující a UV záření	2
Znečištění životního prostředí	2
Lékařské procedury	1

* Zde vyjádřen pouze přímý efekt, bez příspěvku k obezitě

Obr. 1: Obecné schéma a hlavní zásady implementace primární prevence na individuální úrovni



Obr. 2: Míra preventability nádorů výživovými prostředky



Obr. 3: Přehled nejvýznamnějších výživových faktorů pro prevenci nádorů, vzhledem k jejich prokázanému efektu na riziko (konkrétních nádorů podle lokalizace)

**Nejvýznamnější výživové faktory v prevenci nádorů
(dle současné průkaznosti efektu)**

Zvýšení rizika	Snížení rizika
<p>Pozitivní energetická bilance, obezita:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Endometrium ■ Prs ■ Colon ■ Žlučník ■ Pankreas ■ Ledviny 	<p>Pohybová aktivita:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Colon ■ Prs ■ Plíce <p>(obecný nádorově - preventivní efekt)</p>
<p>Alkohol:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ústa, pharynx ■ Larynx ■ Jícen ■ Játra ■ Colon + rectum ■ Prs ■ Plíce 	<p>Zelenina, ovoce:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ústa, pharynx ■ Larynx ■ Jícen ■ Játra ■ Colon + rectum ■ Prs ■ Plíce
<p>Maso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Colon ■ Prostata 	

zatím ne zcela dostatečné potvrzení původních předpokladů: tuky, vláknina

Obr. 4: Výživová doporučení, založená na principech potravinové pyramidy



Obr. 5: Příklad grafického počítačového vyhodnocení individuální výživové spotřeby



Tab. 2: Výživová doporučení k prevenci nádorových onemocnění:

<p>1. Základní obecný výběr stravy</p> <p>Jíst pestrou a vyváženou stravu, založenou převážně na potravinách rostlinného původu.</p>
<p>2. Tělesná hmotnost</p> <p>Udržovat rovnováhu mezi příjmem energie a výdejem tak, aby se index tělesné hmoty BMI nacházel v rozmezí 18,5-25. Hmotnostní přírůstek během celé dospělosti (od 18 let) by neměl překročit 5 kg.</p>
<p>3. Pohybová aktivita</p> <p>Provozovat pravidelně rekreačně-sportovní aktivitu dostatečné intenzity, o délce nejméně 30 minut po většinu dní v týdnu.</p>
<p>4. Ovoce a zelenina</p> <p>Každodenně (a celoročně) konzumovat rozmanité druhy zeleniny a ovoce, minimálně v množství 5 porcí denně (alespoň 400 g denně).</p>
<p>5. Ostatní rostlinné potraviny</p> <p>Konzumovat velké množství potravin pocházejících z obilnin, zejména málo upravovaných (celozrnných) a rovněž luštěniny.</p>
<p>6. Alkohol</p> <p>Lidé, kteří pijí alkohol, by neměli překračovat množství 1 dávky denně pro ženy a 2 dávek denně pro muže.</p>
<p>7. Maso</p> <p>Konzumace červeného masa by měla být limitována na méně než 1 porci (< 80 g) denně. Červené maso (= vepřové, hovězí apod.) by mělo být nahrazeno spíše rybami a drůbeží.</p>

<p>8. Tuky</p> <p>Omezit konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu.</p>
<p>9. Sůl</p> <p>Celkový denní příjem soli ze všech zdrojů by měl být nižší než 6 g denně.</p>
<p>10. Skladování, uchovávání potravin</p> <p>Nekonzumovat potravu kontaminovanou plísní, hnilobou či jinak zkaženou. Potraviny podléhající zkáze uchovávat pomocí chlazení a zmrazování, přednostně oproti jiným způsobům konzervace.</p>
<p>11. Tepelná úprava</p> <p>Pro přípravu masa používat relativně nižší teploty. Upřednostňovat vaření a dušení. Nejíst spálené (zejm. zuhelnatělé maso). Pouze příležitostně grilované a rožněné maso (použití přímého ohně), konzervované maso a uzeniny.</p>
<p>12. Cizorodé chemické látky v potravinách (aditiva a rezidua)</p> <p>Látky uměle přidávané do potravin, či nacházející se zde jako zbytky: Pokud je hladina aditiv, kontaminant a ostatních reziduí řádně regulována a monitorována, není známo, že by měla škodlivé účinky.</p>
<p>13. Dietární suplementa (vitaminové a další preparáty)</p> <p>Při dodržování ostatních uvedených doporučení je užívání vitaminových a jiných preparátů pro snížení rizika rakoviny zbytečné a neposkytující žádný prospěch.</p>

Obr. 6: Doporučení pohybové aktivity - specifikace

Doporučení životního stylu v primární prevenci nádorů	
Pohybová aktivita	
■ Provozovat pravidelně rekreačně-sportovní aktivitu:	
<i>Frekvence:</i>	5 nebo více dní v týdnu
<i>Trvání 1 aktivity:</i>	30 min, lépe 45 min (děti a adolescenti 60 min)
<i>Intenzita:</i>	Střední (> 60 % max. SF)
■ Další cesty jak zvýšit aktivitu:	
■ Do schodů místo výtahu	■ Vytvořit plán aktivit, zaznamenávat
■ Do práce pěšky, na kole	■ Pořídit si a nosit krokoměr
■ Zacvičit si v pracovní přestávce	■ Jízda na rotopedu při sledování TV

IV.II. PRIMÁRNÍ PREVENCE VE VZTAHU KE KOUŘENÍ

HRUBÁ D.



Ústav preventivního lékařství LF MU Brno

Kouření je největším jednotlivým preventabilním rizikovým faktorem zhoubného bujení: přispívá 30 % k úmrtnosti na rakovinu. Zhoubné nádory související s kouřením se obvykle klinicky manifestují po 20 až 30leté době expozice, některé i po delší - až 40leté latenci (tlustého střeva, konečníku, prsu).

Za začátek moderního výzkumu vztahů kouření ke zhoubnému bujení jsou pokládány epidemiologické studie Dolla (1952) a Wyndera (1952), které nepochybnitným způsobem prokázaly souvislost rakoviny plic a bronchů s kouřením včetně vztahů dávky a účinku. Od té doby byly publikovány desítky tisíc epidemiologických, klinických i experimentálních prací, jejichž výsledky odkrývaly stále nové poznatky o zdravotních následcích kouření.

Epidemiologicky průkazné rozdíly v úmrtnosti nekuřáků a kuřáků jsou zjevné již od 40. roku jejich věku: začátky pravidelného kouření před dosažením plné tělesné zralosti (před 20. rokem života) riziko předčasné úmrtnosti na nádory výrazně zvyšují.

Kouření má nejtěsnější vztah k **rakovině plic a bronchů**, a to ke všem histologickým typům (tab. 1). Nikotin v cigaretovém tabáku se do vnitřního prostředí organismu vstřebává z plic, proto kuřáci cigaret jsou ohroženi více než kuřáci dýmek a doutníků, kteří kouř nevdechují a nikotin vstřebávají v dutině ústní.

Cigarety se sníženým obsahem dehtu a nikotinu bývají mylně pokládány za méně nebezpečné. Epidemiologie zhoubných nádorů plic však neprokázala redukcí incidence a mortality u dlouhodobých kuřáků light cigaret. Klinicko-toxikologické studie na dobrovolnících zjistily, že kuřáci závislí na nikotinu kouří cigarety „light“ odlišným způsobem: hlouběji a častěji vdechují, aby získali svoji obvyklou dávku nikotinu. Proto mohou dostávat dvakrát až třikrát větší dávky nikotinu, dehtu, oxidu uhelnatého, benzo/a/ pyrenu, specifických nitrosaminů a dalších škodlivin než deklaruje výrobce z testů na „kouřících strojích“. U kuřáků cigaret „light“ bývají častější plicní adenokarcinomy, u kuřáků běžných cigaret obvykle squamocelulární typy.

Rakovina plic se častěji vyskytuje i u tzv. pasivních kuřáků, tj. nekuřáků, kteří dlouhodobě pobývají v zakouřených interiérech domovů a pracovišť (tab.1). Koncentrace dráždivých, toxických a karcinogenních látek v kouři doutnajícího konce cigarety jsou vyšší než dávky, které vdechuje aktivní kuřák: vznikají nedokonalým spalováním při nízké teplotě a snížené přítomnosti kyslíku (tab. 3). I když se v prostředí ředí, dosahují v některých interiérech biologicky účinných hodnot (tab. 4). Aktivní kuřák je ovšem současně i pasivním kuřákem, protože se v zakouřeném prostředí pohybuje a dostává tak dávky xenobiotik z obou zdrojů.

Kouření je dominantní příčinou i u rakoviny **orofaciální oblasti** (tab. 1). Současná konzumace alkoholu dále 5krát až 10krát zvyšuje relativní riziko kouření ve srovnání s abstinujícími nekuřáky (RR 43 - 135).

V současné době nemáme pochybnosti o vztahu kouření k **rakovině tlustého střeva a konečníku** (tab.1). Latence klinické manifestace je u těchto lokalizací 35 až 40 let.

Podobně dlouhá latentní perioda se popisuje i u expozice, která se projeví **zhoubným bujením prsu**. Některé studie sice naznačují, že kouření by mohlo mít v tomto případě protektivní účinek (jeho anti-estrogenním působením). Jiné naopak kouření jako rizikový faktor pro rakovinu prsu odhalily (tab. 1). Zdá se, že nebezpečné je zejména kouření v období proliferace a aktivity prsní žlázy, tj. v pubertě, adolescenci, kojení.

Vysoký podíl kouření na úmrtnosti pro **rakovinu ledvin a močového měchýře** (tab.1) má biologickou podstatu jednak ve způsobu vylučování metabolicky aktivovaných karcinogenů z cigaretového kouře, jednak v přítomnosti chemických karcinogenů se specifickou afinitou k močovému ústrojí (4-aminobifenyl, 2-naftylamin).

Kouřící ženy trpí častěji rakovinou **děložního čípku**, což prokazují studie, které pečlivě standardizují ostatní dominantní rizikové faktory (promiskuitu, virové infekce).

Mnoho studií našlo vztah expozice cigaretovému kouři k nádorům manifestujícím se v dětství, zejména k některým typům **leukemie**. Za specifický etiologický faktor je v tomto vztahu pokládán benzen, jehož koncentrace bývají v zakouřených interiérech zvýšené až na biologicky významné hodnoty.

Kouření má ke zhoubnému bujení a k dalším typům poškození zdraví tak silné vztahy, že je tradiční epidemiologie dokázala přesvědčivě odhalit, přestože nemohla objasnit mechanismus v patogenezi rakoviny. Tato „černá skříňka“ začala být otevřena souborem nových metod analytické chemie, genetiky a genotoxicity.

Moderní chemické metody identifikovaly v cigaretovém kouří více než **4000 chemických látek**: jejich zdrojem je tabák, často uměle upravený pro zvýšené uvolňování nikotinu (kvůli rychlejšímu rozvoji závislosti), spalování papírku a přidávání různých chemických aditiv pro ovlivnění chuti a vůně kuřiva. Některé přidávané látky (např. mentol) mají tlumit dráždivé účinky cigaretového kouře a takové cigarety jsou proto určeny především dosud neadaptovaným začátečníkům jako „startovací“.

V cigaretovém kouří byla nalezena většina (42) z dosud identifikovaných 56 prokázaných či vysoce pravděpodobných **humánních karcinogenů**. Některé, např. tabákově specifické nitrosaminy, se jinde v životním či pracovním prostředí nevyskytují (tab. 5). Jiné jsou známé jen z průmyslového prostředí výroby a zpracování umělých hmot (4-aminobifenylyl, 2-naftylamin).

Od 80. let 20. století se na výzkumu kauzálních vlivů kouření u rakovinového bujení podílí rostoucí měrou **molekulární epidemiologie**, která využívá kombinace laboratorních a analytických epidemiologických metod. Dosavadní způsoby hodnocení vnitřní expozice chemickým látkám pomocí měření úrovně jejich hladin v tělesných tkáních a tekutinách byly obohaceny o měření vazeb biologicky významných mutagenů na makromolekuly v kritických orgánech (např. benzo-a-pyren /BaP/ na hemoglobin, buněčnou DNA) a na zjišťování časných biologických účinků těchto škodlivin (mutagenní a cytotoxická poškození). Rezidua nikotinu, jeho metabolitu kotininu a addukty BaP na buněčnou DNA jsou používány nejčastěji **jako biologické testy expozice**. Jsou nacházeny ve všech tělesných tkáních a tekutinách a dokazují významně vyšší expozici kuřáků nejen těmto, ale i mnoha dalším biologicky aktivním škodlivinám cigaretového kouře, které mají podobné fyzikálně-chemické vlastnosti, a proto pronikají do stejných, tedy všech míst v těle.

Také **biologické markery časných genotoxických účinků** (chromosomální aberace, mikronuklei, výměna sesterských chromatidů) v buňkách vstupních cest, krevních elementech nebo tkáních cílových orgánů jsou u kuřáků obvykle významně častější než u nekuřáků. Tyto ukazatele pokládáme za časně patologické stadium v procesu patogeneze rakovinového bujení a odůvodňujeme jimi přijímaná opatření na snížení expozice. Nadále se intenzivně studuje jejich kauzální role k predikci vzniku a průběhu rakovinového onemocnění.

Biologicky nevysvětlitelné případy dlouhověkosti některých silných kuřáků obrátily pozornost na studium **rozdílů ve vnímavosti** k toxinům a karcinogenům v cigaretovém kouří. V podstatě se jedná o geneticky podmíněnou schopnost každého jedince indukovat specifické enzymy katalyzující chemické reakce v 1. a 2. fázi metabolické přeměny xenobiotik. Některé chemické karcinogeny (především polycyklické aromatické uhlovodíky) se mohou v první metabolické fázi přeměnit na metabolity s ještě vyšší biologickou aktivitou (mutagenitou, karcinogenitou), než má mateřská látka. K bioaktivaci vedou jen některé z řady chemických reakcí a to, která reakce se uplatňuje dominantně, je ovlivněno přítomností katalyzujících enzymů. Ke zvýšení mutagenního a karcinogenního potenciálu vede nejčastěji oxidace, kterou katalyzují různé enzymy komplexu P-450 (tab. 6).

Druhá fáze metabolické transformace je detoxikační: rychlost, jakou se genotoxické metabolity upraví na formu schopnou eliminace (konjugací, acetylací), je rovněž podmíněna přítomností různých transferáz (nejlépe jsou prostudovány vlivy glutathion-S-transferáz a N-acetyltransferáz)(tab. 6).

Reakce organismu kuřáků na podobnou dávku škodlivin je prokazatelně ovlivněna jejich individuální schopností metabolismu: kuřáci s nejnevhodnější kombinací genetického polymorfismu (např. vysoká indukce enzymů cytochromu P-450 a současně nízká indukce glutathion-S-transferáz) mají několikanásobně zvýšené hodnoty markerů časných genotoxických následků expozice i vyšší nádorovou úmrtnost než stejně exponovaní kuřáci s lepší genetickou výbavou. Vyskytne-li se nevýhodná genetická predispozice u nekuřáků, reagují mnozí už na nízké expozice ubikvitárním kontaminantům v ovzduší (z dopravy, topenišť nebo kouření) podobně jako kuřáci, nejčastěji vývojem rakoviny plic.

Testování osobní vnímavosti na podkladě genetického polymorfismu umožňuje porozumět individuálním rozdílům v reakcích na podobnou expozici. Jeho dosavadní využití v epidemiologických studiích přineslo poznání, že kouření má vztah i k dalším typům nádorů, s nimiž jsme je dříve nespojovali. Týká se to např. nádorů prsu, děložního čípku, střev a konečníku, které jsou nacházeny významně častěji u těch kuřáků, kteří zdědili nevýhodnou kombinaci genů kontrolujících tvorbu mikrosomálních enzymů.

Význam geneticky podmíněných rozdílů v metabolismu xenobiotik není podstatný pro primární prevenci kouření. Závažné zdravotní následky kouření se manifestují širokou škálou dalších onemocnění, v jejichž patogenезi má mutagenní metabolická aktivace xenobiotik v cigaretovém kouří jen podružný význam. Také expozice karcinogenům je u kuřáků tak vysoká, že obranné mechanismy organismu i těch jedinců s vyšší zděděnou odolností nedostačují a nemoc se klinicky manifestuje.

PRIMÁRNÍ PREVENCE A LÉČBA KOUŘENÍ

Jedinou efektivní cestou je soustavné **omezování epidemie tabakismu**. Programy se soustřeďují jednak na primární prevenci kouření (zaměřenou na děti a mládež) a na odvykání kouření a léčbu závislosti na kouření. Účinnost programů se projeví v epidemiologii poklesem morbidity a mortality za 5-20 let (u působení na dospělé kuřáky), resp. za 30 až 50 let (u působení na mladistvé nekuřáky). Nejdříve nastane snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění (během 2-3 let). U epidemiologie zhoubného bujení je časový horizont o něco delší (tab. 7). Lehce zvýšené riziko odlišuje bývalé kuřáky od těch, kteří nikdy nekouřili, i po celý zbytek života. Nicméně šance, že dnes nejfrekventovanější zhoubné nádory by se mohly stát vzácnou raritou, je reálná.

Programy primární prevence kouření musí být komplexní a mají celospolečenský charakter. Děti a mladí lidé musí mít možnost žít v prostředí, které žádné drogy netoleruje, ale nabízí dostatečné alternativní možnosti dosáhnout příjemných až euforických účinků zdravějším způsobem. Účinné je ztížení dostupnosti kuřiva (omezováním míst prodeje, progresivním zvyšováním ceny), zábrana propagace kouření a rozšiřování míst zákazu kouření.

V programech pro odvykání kouření a léčbu závislosti je velká úloha pro lékaře a zdravotnické pracovníky. Rutinní součástí jejich práce musí být nejen **zjišťování kuřácké anamnézy** u každého pacienta, ale především též jednoznačně formulovaná **doporučení, aby přestal kouřit**. K vytvoření silného motivu, který by pacienta ovlivnil, využívá lékař znalostí o pacientově rodinné a osobní zdravotní anamnéze a jeho zdravotním stavu: prakticky vždy lze nalézt údaj, kterým lze vysvětlit pacientovi jeho možnou vyšší vnímavost ke škodlivým následkům kouření. V tomto ohledu je úloha lékaře naprosto nezastupitelná.

Čeští kuřáci mají v současné době dostatek vhodné literatury, v níž získají informace o zdravotních rizicích kouření, i fundamentální rady, proč a jak přestat. Lékař by měl tyto zdravotně výchovné materiály rámcově znát a kouřícími pacientům jejich studium doporučovat.

Abstinenci příznaky, které vznikají následkem závislosti na nikotinu i narušením sociálních vazeb kuřáka, je třeba pokládat za příznivý projev eliminace drogy z těla. Nikotin lze dočasně i dlouhodobě doplňovat **nikotinovými farmakologickými přípravky** (žvýkačky, náplasti, inhalátory, tablety), a to prakticky bez kontraindikací. Vasospastické účinky nikotinu, které pozorujeme při kouření, se při jeho pomalém uvolňování ze žvýkačky či náplasti do krevního oběhu nevyskytují. Lékař po otestování stupně závislosti a okolností kouření doporučí nejhodnější formu a kombinace náhradní nikotinové terapie a upozorní na způsob užívání či aplikace. Používání náhradní nikotinové terapie zmírní příznaky farmakologické závislosti a usnadní kuřákovi změnit způsob dosavadního kuřáckého chování na životní styl nekuřáka. Pokud dominují v abstinenci symptomatologii stavy deprese, je v současné terapii kouření doporučován **Zyban** (bupropion).

Při dalších návštěvách pacienta-kuřáka lékař sleduje úspěšnost protikuřáckého působení a **posiluje jeho úsilí** být nekuřákem. V individuálních případech mu doporučí intenzivnější péči v poradně pro odvykání kouření.

Závislost na nikotinu a kuřáckých rituálech je velmi silná. Kouření je řazeno mezi ostatní toxikomanie (dg. F 17). Motivaci a přípravu kuřáka na zanechání kouření nelze podceňovat, léčbě závislosti je třeba věnovat adekvátní pozornost.

Problematika kuřáctví a jeho léčby je již součástí curricula pregraduálního studia na všech moderních lékařských fakultách. Pro další vzdělávání lékařů je i dostatek odborné literatury. Je samozřejmé, že lékaři a ostatní zdravotničtí pracovníci si budou vědomi své etické odpovědnosti a budou před pacienty i před celou veřejností zásadně vystupovat jako nekuřáci.

Je to geniálně prosté, laciné. Obtížné, ale účinné. Chce to začít a vytrvat.

Tab. 1: Vztah kouření k úmrtnosti na vybrané zhoubné nádory

AR = atributivní riziko, tj. vyjádření, jakým podílem (%) přispívá kouření k úmrtnosti na daný typ nádoru

RR = relativní riziko, tj. vyjádření, koliknásobně jsou kuřáci ohroženi úmrtností na daný typ nádoru než nekuřáci

TYP NÁDORU	AR	RR
PLIC - MUŽI	90%	7,3 - 17,8
- ŽENY	75 - 80%	7,8 - 15,9
- PASIVNÍ KUŘÁCI	4%	1,2 - 1,5
ÚST, HLTANU, HRTANU	50 - 70%	9,9 - 12,4
PRSU		0,8 - 1,6
- SILNÉ KUŘAČKY (20+ CIG/DEN)		1,83
TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU	12%	2 - 3
LEDVIN A MOČOVNÉHO MĚCHÝŘE - MUŽI	50%	2 - 3
- ŽENY	30%	2 - 3
ČÍPKU DĚLOŽNÍHO	30%	1,7

Tab. 2: Rozdíly mezi deklarovanou a skutečnou expozicí při kouření cigaret „light“

PARAMETRY KOUŘENÍ	KUŘÁK	STROJ
OBJEM JEDNOHO VDECHU (ml)	44 - 48	35
INTERVALY MEZI VDECHY (sec)	18 - 21	58
OBJEM VZDUCHU		
- VDECHNUTÉHO Z 1 CIGARETY (ml)	520 - 620	280

Tab. 3: Rozdíly v uvolňování vybraných chemických látek do tzv. „hlavního proudu kouře“ (který vdechuje aktivní kuřák) a do tzv. „vedlejšího proudu kouře“ (který uniká z dýmajícího konce cigarety). Číselné údaje vyjadřují, kolikrát vyšší jsou koncentrace ve „vedlejšího proudu“ než v „hlavním proudu“.

LÁTKA	POMĚR
OXID UHELNATÝ	2,5 - 4,7
NIKOTIN	2,6 - 3,3
KADMIUM	7,2
POLONIUM 210	1 - 4
BENZEN	5 - 10
N-NITRODIMETYLAMIN	20 - 100

N-NITRODIETYLAMIN	40
N-NITROPYROLIDIN	6 - 30
NNK (4-(metylnitrosamin)-1-(3-pyridyl)-1-butanon)	1 - 4
BENZO/A/PYREN	2,5 - 3,5
DEHET	1,7
2-NAFTYLAMIN	30
4-AMINOBIFENYL	31

Tab. 4: Příklady koncentrací vybraných látek z cigaretového kouře naměřené v různých interiérech (ug/ m³):

1 = pracoviště, úřadovny, konferenční místnosti

2 = bary, restaurace

3 = domácnosti

4 = osobní automobily

LÁTKA	KONCENTRACE			
	1	2	3	4
NIKOTIN	20-39	20-30	7-11	40
NITROSAMINY	23	2-23	1-2	25
NNK	26	3 -25	2-3	29

Tab. 5: Hlavní karcinogeny v cigaretovém kouři

PROKÁZANÉ	PRAVDĚPODOBNÉ
4-AMINOBIFENYL	ANILIN
BENZEN	BENZANTRACEN
BENZO/A/PYREN	1,3 BUTADIEN
2-NAFTYLAMIN	FORMALDEHYD
NIKL	KADMIUM
NNK (4-(metylnitrosamin)-1-(3-pyridyl)-1-butanon)	N-NITRODIMETYLAMIN
POLONIUM 210	N-NITRODIMETANOLAMIN N-NITRODIETYLAMIN N-NITROPYROLIDIN

Tab. 6: Příklady mikrosomálních enzymů katalyzujících metabolismus vybraných látek

FÁZE	ENZYM	XENOBIOTIKUM/REAKCE
I.	CYP 1A1 CYP 2D6 CYP 2E1	BENZO-A-PYREN NNK NNK, NITROSAMINY
II.	GSTM 1 GSTM P1-1 GSTM A1-1 NAT-2	konjugace diolepidových metabolitů s glutathionem, tvorba glukuronidů acetylce

Tab. 7: Změny v úmrtnosti na vybrané typy nádorů po radikálním omezení epidemie kuřáctví

NÁDOR	SNÍŽENÍ ÚMRTNOSTI (%)	ZA DOBU
PLIC A BRONCHŮ	20 - 90 %	5 - 16 let
DUTINY ÚSTNÍ, HLTANU, HRTANU	70 %	10 let
LEDVIN A MOČOVÉHO MĚCHÝŘE	30 - 60 %	2 - 10 let

LITERATURA:

1. Boffetta,P.,Pershagen,G.,Jockel,K.H.,aj.: Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. JNCI, 91, 1999, s. 697-701
2. Djodjevic,M.V.,Stellman,S.D.,Zang,E.: Doses of nicotine and lung carcinogens delivered to cigarette smokers. JNCI, 92, 2000, s.106-111
3. Doll,R.,Hill,A.B.: Smoking and carcinoma of the lung. Br Med J, 2, 1950, s. 740-748
4. Doll,R.,Peto,R.,Wheatley,K.,Gray,R.,Sutherland,I.: Mortality in relation to smoking: 40 years _observations on male British doctors. BMJ, 309. 1994, s. 901-911
5. D_Enrico,A.,Taioloi,E.,Xiang,C.,Vineis,P.: Genetic metabolic polymorphism and the risk of cancer. A review of the literature. Biomarkers, 1, 1996, s. 174-177
6. Hagmar,L.,Brogger,A.,Hansteen,I.L. aj.: Cancer risk in human predicted by increasing levels of chromosomal aberrations in lymphocytes. Nordic study group on the health risk of chromosome damage. Cancer Res, 54, 1994, s. 2919-2922
7. International Agency for Research of Cancer: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Tobacco smoking. Vol.38, 1986, Lyon, France, WHO
8. Kjellbetg,L.,Hallmans,G.,Ahren,A.M.,aj.: Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. Br J Cancer, 82, 2000, s. 1332-1338
9. McMichael,A.J.: Molecular epidemiology: a new pathway or new travelling companion? Am.J.Epidemiol, 140, 1994, s. 1-11
10. McLaughlin,J.K.,Hrubec,Z.,Blott,W.J.,Fraumeni,J.F.Jr.: Smoking and cancer mortality among U.S.veterans: a 26-year follow-up study. Int J Cancer, 60, 1995, s. 190-193
11. Spivack,S.D.,Fasco,M.J.,Walker,V.E.,Kaminski,L.S.: The molecular epidemiology of lung cancer. Crit Rev Toxicol, 27, 1997. s. 319-365
12. Tang,D.,Philips,D.H.,Satampfer,M. aj.: Assotiation between carcinogen DNA adducts in white blood cells and lung cancer in the physicians health study. Cancer Res, 21, 2001, s. 6708-6712
13. U.S. Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking: cancer. A report of the Surgeon General. DHHS Publication No.(PHS 82-50179) Washington (DC), US Gov.Print Off, 1982
14. U.S.Department of Health and Human Services, U.S.Surgeon General Report: The health consequences of involuntary smoking. Washington,D.C., 1986
15. U.S. Department of Health and Human Services: Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. DHHS Publication No.(CDC 89-8411) Washington (DC), US Gov.Print Off, 1989
16. U.S. Department of Health and Human Services: The health benefith of smoking cessation. A report of the Surgeon General. DHHS Publication No.(CDC 90-8416) Washington (DC), US Gov.Print Off, 1990
17. Wynder,E.L.,Graham,E.A.: Tobacco smoking as a possible ethiologic factor in bronchogenic carcinoma. JAMA, 143, 1950, s.329-336
18. Zeegers,M.P.A.,Tan,F.E.S.,Dorant,E. aj.: The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk - A Meta analysis of epidemiologic studies. Cancer, 89, 2000, s. 630-639

IV.III. VYUŽITÍ GENETIKY PRO PREVENCI A ČASNOU DETEKCI NÁDORŮ

FORETOVÁ L.,
NAVRÁTILOVÁ M.,
HRUBÁ M.



MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Odlišení dědičných nádorů od běžných sporadických forem je důležité pro správně vedenou prevenci. Přestože jsou všechna nádorová onemocnění způsobena poškozením genetického vybavení buňky, pouze asi 10 % je dědičného původu. Většina nádorů vzniká jako náhodná událost v důsledku kumulace genetických změn v somatické buňce.

Existuje pouze málo rodin, kde se nádorová onemocnění nevyskytují. Ve většině rodin se objeví různé typy nádorů spíše ve vyšším věku jako **důsledek stárnutí organismu i důsledek expozice karcinogenům**. V rodinách s návykem kouření se mohou kombinovat nádory plic s jinými typy nádorů s prokázanou souvislostí s kuřáctvím. Mnohdy je možné zjistit vyšší spotřebu alkoholu i kuřáctví v rodinách s větším výskytem kolorektálního karcinomu a dalších nádorů zažívacího traktu.

V rodinách s **dědičnou dispozicí k nádorům** se většinou kombinují určité typy nádorového onemocnění převážně v mladším věku. Dědičnost dispozice je **autosomálně dominantní s neúplnou penetrancí**. Každý potomek má 50% riziko zdědit stejnou mutaci v genu, a tím i náchylnost k onemocnění. Zda se genetická dispozice skutečně projeví vznikem nádoru a v jakém věku, záleží na mnoha faktorech jak genetických, tak negenetických. Pravděpodobnost onemocnění je však extrémně vysoká, mnohdy se blíží 100 %.

Jak praktičtí lékaři, gynekologové, tak i onkologové by měli mít údaj o rodinné anamnéze u všech svých klientů nebo pacientů a pravidelně jej doplňovat při preventivních prohlídkách. Při podezření na dědičný syndrom je potřebné předat pacientovi základní informace o problematice a odeslat jej s doporučením ke genetické konzultaci na oddělení lékařské genetiky spádové nemocnice nebo na specializované pracoviště.

INDIKACE KE GENETICKÉ KONZULTACI

- opakovaný výskyt nádorů prsu a/nebo vaječníků v rodině (dva a více případů v linii)
- ženy s duplicitou nádoru prsu a vaječníků i bez rodinné zátěže
- výskyt nádoru prsu u muže, výskyt nádoru prsu u mladé ženy do 35 let
- opakovaný výskyt nádorů tlustého střeva a/nebo dělohy v rodině (dva a více případů v linii)
- nádor kolorekta u mladého pacienta do 35 let
- opakovaný výskyt jiných typů nádorů, kombinace různých nádorových onemocnění, obzvláště pokud se vyskytly v mladém věku

Důležité je zeptat se na věk při výskytu onemocnění. Čím mladší je věk při výskytu nádoru, tím je větší pravděpodobnost dědičné dispozice. U dědičných forem není výjimkou nádor prsu nebo kolorekta v 25 letech. Většinou se udává, že se vyskytují o 10 let dříve než v běžné populaci.

Je také důležité se ptát na životní styl nemocných, především na kuřáctví a alkohol. Někdy je opakování nádoru v rodině způsobeno především nevhodnými návyky a genetická konzultace není nutná. Je však potřebné poučení o primární prevenci.

POSTUP PŘI PODEZŘENÍ NA DĚDIČNOU ETIOLOGII NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V RODINĚ

- Zhodnocení rodinné anamnézy lékařem
- Předání základních informací o možné dědičnosti a nabídnutí genetické konzultace
- Doporučení ke genetické konzultaci, pacient se může sám objednat na udaném pracovišti

- Vyšetření na genetickém pracovišti:

Podrobný rozbor rodinné anamnézy a potvrzení údajů o chorobách v dokumentaci

Indikace genetického testování, pokud je to možné

Podpis informovaného souhlasu s testováním

Edukace o problematice

Po uzavření testování je předána pacientovi podrobná genetická zpráva s vysvětlením výsledků vyšetření

Vysvětlení potřebné primární a sekundární prevence a možností praktického zajištění

Vysvětlení rizik pro ostatní členy rodiny a nabídka testování

Nabídka konzultací se specialisty

Před genetickou konzultací je klient upozorněn, že bude tázán na minimálně tři až čtyři generace ze stran obou rodičů a že je dobré zjistit jména, data narození, bydliště, nádorovou diagnózu, věk při diagnóze a místo léčení u všech příbuzných s nádorem. Podle těchto údajů je možné zpětně ověřit diagnózu v dokumentaci. Některé údaje jsou totiž zkreslené a nesprávné a může to mít význam při diagnostice suspektního dědičného syndromu.

Ne ve všech případech je možné provedení testování genů. Pokud se nejedná o jasný syndrom, nebo pokud není znám zodpovědný gen, pokud zodpovědný gen není testován v České republice, nelze testování provést a je možné pouze stanovit empirická rizika onemocnění a doporučit vhodný typ prevence.

GENETICKÉ TESTOVÁNÍ

Při genetickém testování je nejdříve hledána mutace v kandidátních genech **u pacienta již léčeného s nádorem**.

Výsledky testování mohou být:

- **je nalezena patogenní mutace** a je **možné testovat ostatní příbuzné v riziku**
- **není nalezena mutace v některém z testovaných genů**, jedná se o neinformativní výsledek, dědičnost nebyla vyloučena, **není však možné testovat zdravé příbuzné**. Riziko onemocnění je pro ostatní příbuzné stanoveno empiricky a je doporučen typ preventivního sledování. Příčinou může být nedostatečně citlivá metoda vyšetření a nenalezení mutace, nebo mutace v jiném netestovaném nebo dosud neznámém genu

Testování není možné provádět bez **informovaného souhlasu** testované osoby nebo jejího právního zástupce. U většiny dědičných syndromů nádorových onemocnění se testuje až od 18 let. U familiární střevní polypózy se doporučuje testování již v dětství vzhledem k nutnosti časné prevence.

GENY DŮLEŽITÉ PRO VZNIK NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Pro normální funkci a dělení buňky jsou důležité geny ovlivňující buněčný cyklus a opravy chyb v DNA. **Onkogeny** jsou mutovanou formou protoonkogenů, které mají za úkol regulovat buněčné dělení a diferenciaci. Při mutaci v onkogenu je exprese genu zvýšená, což má za následek vyšší produkci různých růstových faktorů a rychlejší buněčné dělení. **Tumor supresorové geny** kontrolují buněčný cyklus a přerušují dělení buňky v případě poškození její DNA. To umožní opravu DNA a další dělení až tehdy, kdy je DNA v pořádku. Porucha této funkce se projeví v rychlejší buněčné kumulaci mutací. **Mutátorové geny (MMR, mismatch repair)** jsou potřebné k opravě spontánně vzniklých chyb v DNA. Poškození těchto genů vede k snadnému a rychlému nahromadění chyb v DNA.

Všechny tyto geny se mohou účastnit na vzniku a vývoji jak sporadického, tak hereditárně podmíněného nádoru (1,2).

U člověka s dědičnou dispozicí byla zděděna mutace určitého genu buď od otce, nebo od matky a je přítomna ve

všech buňkách těla. K další somatické mutaci na úrovni stejného genu může dojít s velkou pravděpodobností a nádory se objevují v mladém věku. Pravděpodobnost této somatické mutace mohou zvyšovat i rizika životního stylu. Po kompletní ztrátě funkce genu v buňce může dojít ke kumulaci dalších chyb v DNA a k rychlému přechodu do stadia maligního procesu.

NEJČASTĚJŠÍ HEREDITÁRNÍ FORMY NÁDORŮ

Jakýkoliv typ nádoru se může vyskytnout jako dědičná forma. Ne vždy známe zodpovědný gen a ne vždy jsme schopni testovat.

Nádory prsu, vaječníků a kolorekta jsou velmi časté v populaci. Jsou také nejčastější formou nádorů s hereditární dispozicí.

HEREDITÁRNÍ FORMA NÁDORŮ PRSU/OVARIÍ

Asi 80 % případů s hereditární dispozicí k nádorům prsu nebo ovaria je způsobeno zárodečnou mutací v genech BRCA1 nebo BRCA2 (3,4). Přibližně ve 20 % se nezjistí genová příčina a je možné, že se jedná o mutaci v jiném známém genu (asi v 1 % se může jednat o gen p53) nebo o mutaci v genu dosud neznámém.

Existují rodiny, kde se vyskytují pouze nádory prsu, rodiny pouze s nádory vaječníků a rodiny s kombinací obou nádorů. Patientky s nádorovou duplicitou karcinomu prsu a ovaria jsou ve většině případů nosičkami zárodečné mutace v genu BRCA1.

Některé dědičné syndromy s rizikem nádoru prsu

Gen	Syndrom	Nádorová onemocnění
BRCA1	Hereditární forma nádorů prsu/ovária	Karcinom prsu, ovaria, kolorekta, prostaty
BRCA2	Hereditární forma nádorů prsu/ovária	Karcinom prsu, ovaria, kolorekta, prostaty, žlučníku a žlučových cest, žaludku, slinivky, melanom
P53	Li-Fraumeni sy.	Sarkomy, hematologické malignity, karcinom prsu, nádory nadledvin, tumory CNS
ATM	Ataxia teleangiectatica	Hematologické malignity, karcinom prsu
STK11	Peutz-Jeghersův sy.	Karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom žaludku
PTEN	Cowdenův sy.	Karcinomy štítné žlázy (ne medulární), karcinom prsu, další karcinomy (plic, GIT), hamartomy kůže
MMR geny MLH1, MSH2 PMS1, PMS2, MLH6	Lynchův syndrom	karcinom prsu, kolorektální karcinom, nádory dělohy, hepatobiliárního a močového traktu, CNS, kůže

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA GENŮ BRCA1 A BRCA2

BRCA1 gen: lokalizován na chromosomu 17q21, má 24 exonů, kóduje protein o 1863 aminokyselinách

BRCA2 gen: lokalizován na chromosomu 13q12-q13, má 27 exonů, kóduje protein o 3418 aminokyselinách

CELOŽIVOTNÍ RIZIKA ONEMOCNĚNÍ PRO NOSIČE MUTACE:

BRCA1

1. 85 % pro nádor prsu
2. 60 % pro nádor vaječníků
3. 4x zvýšené pro nádor kolorekta
4. 3x vyšší pro nádor prostaty

BRCA2

1. 85 % pro nádor prsu
2. 20 % pro nádor vaječníků
3. 4x zvýšené pro nádor kolorekta
4. 2,5x vyšší pro nádor prostaty
5. 5x vyšší pro nádor žlučníku a žlučových cest
6. 3,5x pro nádor slinivky
7. 2,5x pro nádor žaludku
8. 2,5x pro maligní melanom
9. 6% riziko pro nádor prsu u muže

Vzhledem k těmto rizikům je nutné u zachycených přenašečů mutace začít s cíleným screeninem v časném věku (5,6).

ZÁSADY SEKUNDÁRNÍ PREVENCE:

1. samovyšetřování prsou každý měsíc po skončení menstruace od 20 let
2. kontroly prsou lékařem každoročně od 20 let
3. kontroly prsou ultrazvukem ročně od 20 do 30 let, později kontroly prsou mamograficky každoročně
4. gynekologické kontroly včetně vaginálního UZ a markeru CA125 od 20 do 30 let každoročně, později každého půl roku
5. další vhodná vyšetření – vyšetření okultního krvácení ve stolici od 45 let každoročně, koloskopie od 45 let po 3-5 letech, UZ břišních orgánů, kožní kontroly, kontroly prsou u mužů a kontroly prostaty (od 45 let) každoročně
6. Je vhodné doplnění nádorových markerů CA125, CEA, CA15.3 každoročně

Mezi primární prevencí je nutno počítat **preventivní chirurgické zákroky**. U žen s výraznou motivací je možné, aby byla provedena preventivní profylaktická mastektomie s rekonstrukcí a preventivní adnexektomie.

Preventivní mastektomie vyžaduje provedení ve specializovaném centru s maximální snahou o odstranění celé prsní žlázy. Podrobné histologické vyšetření obou prsních žláz je nutností. Riziko onemocnění nádorem prsu se odhaduje po zákroku na 1-5 %. Po rekonstrukci je nutné další klinické sledování prsou a uzlin ultrazvukem (7, 8).

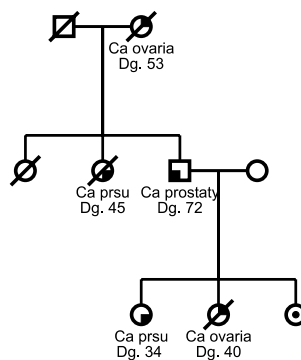
Preventivní adnexektomie je zákrok, který může snížit riziko onemocnění nádorem vaječníků na 5 %. V ojedinělých případech může i po ovarektomii dojít k bujení z peritoneálních buněk (9). Odstranění ovaríí je indikováno kolem 35.-40. roku věku nejenom v rodinách s výskytem dědičné formy nádorů vaječníků, ale i v rodinách s výskytem nádorů prsu. Odstranění ovaríí může permanentně snížit riziko nádorů prsu (10).

Vliv podávání antikoncepce v této rizikové skupině je stále studován (11). Hormonální antikoncepce by mohla snížit riziko nádoru ovaria u disponovaných žen do té doby, než je možné provést jejich chirurgické odstranění, tj. asi do 40. roku věku.

Podáváním některých léků je možné snížit riziko onemocnění nádorem prsu. Tamoxifen je lék, který je zkoušen u žen s dědičnou formou nádorů prsu. V klinické studii se zjistilo, že snižuje výskyt sekundárního nádoru prsu u ženy již dříve léčené. Jak bude působit v prevenci onemocnění nádorem prsu u zdravých žen s mutací v BRCA genu, zatím není známo (12).

Obrázek 1.

Rodina s hereditární formou nádorů prsu a ovaria. Dědičné riziko je přenášeno přes otce na své dcery. Testovaná žijící pacientka s Ca prsu měla zjištěnu mutaci v BRCA1 genu. Její zdravá sestra je přenašečkou mutace také a jsou nutné preventivní kontroly. U obou je vhodná preventivní adnexektomie. Preventivní mastektomie s rekonstrukcí prsou by mohla podstatně snížit riziko onemocnění u zdravé sestry.



HEREDITÁRNÍ NEPOLYPÓZNÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM (LYNCHŮV SYNDROM, HNPCC)

Lynchův syndrom je autosomálně dominantně dědičná forma kolorektálního karcinomu, která se projevuje nádory spíše v pravé části kolon (asi v 70 %) a malým množstvím polypů. Častý je výskyt metachronních a synchronních nádorů. V roce 1992 byl objeven první gen pro Lynchův syndrom. Od té doby bylo objeveno 5 genů, které patří do skupiny mutátorových (MMR) genů, opravujících chyby v DNA (13, 14, 15).

GENY ZODPOVĚDNÉ ZA HNPCC – MMR GENY:

MLH1	Chromosom 3p21
MSH2	Chromosom 2p16
MSH6	Chromosom 2p16
PMS1	Chromosom 2q31
PMS2	Chromosom 7p22

Klinicky se testují geny MLH1 a MSH2, které jsou zodpovědné za většinu geneticky prokázaných HNPCC.

RIZIKA ONEMOCNĚNÍ

- 75% riziko onemocnět nádorem kolorekta
- ženy mají 40 – 60 % riziko nádoru endometria
- zvýšené riziko může být i pro nádory ovaria, žaludku, tenkého střeva, močového a hepatobiliárního systému, mozku.

U syndromu Muir-Torre se vyskytují kožní sebaceózní nádory, u Turcotova syndromu nádory CNS. S primární i sekundární prevencí je důležité začít v mladém věku 20 let. Nádory se objevují velice časně (15).

ZÁSADY SEKUNDÁRNÍ PREVENCE:

1. koloskopické vyšetření po 1-2letech od 20-25 let a odstranění všech polypů nebo adenomů
2. každoročně Hemokult test
3. gastroduodenoskopie od 30 let v 1-2 letých intervalech
4. gynekologické vyšetření včetně vaginálního ultrazvuku nebo endometriální biopsie každoročně od 25 let
5. další vhodná vyšetření: mamologické včetně UZ, později mamogramu, UZ vyšetření břišních orgánů, kožní kontroly, vyšetření moče

Dodržování pravidelných koloskopických kontrol je velmi účinnou prevencí ve vzniku kolorektální malignity. Je však nutné neprodužovat intervaly a sledovat rizikového jedince komplexně pro možnost i dalších lokalizací nádorů.

PRIMÁRNÍ PREVENCE BY MĚLA ZDŮRAZNIT:

1. Zákaz kouření a požívání alkoholu
2. Strava s omezením tuků, kořeněných jídel
3. Omezení spotřeby masa, vyřadit tmavé maso, uzeniny
4. Hodně vlákniny - minimálně 4-5 dávek ovoce a zeleniny denně
5. Prevence stresu
6. Prevence nadměrného slunění
7. Pravidelná fyzická aktivita

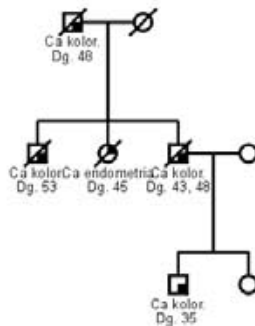
Vzhledem k vysokým rizikům onemocnění je možné v primární prevenci indikovat **profylaktickou operaci**. Je prováděna **profylaktická kolektomie** s ponecháním konečníku jak u bezpříznakových nosičů mutace, tak u pacientů po úspěšně odstraněném nádoru kolorekta s dobrou prognózou, neboť riziko sekundárního nádoru je vysoké.

Pro snížení rizika endometriálního a ovariálního karcinomu je vhodné uvažovat po ukončení plánovaných gravidit o **profylaktické hysterektomii s ovarektomií** (14).

Chemoprevence vzniku kolorektálního karcinomu je zatím prováděna v rámci studií (16).

Obrázek 2.

Příklad rodiny s Lynchovým syndromem, hereditární nepolypózní formou kolorektálního karcinomu. Testováním u žijícího pacienta byla zjištěna mutace v MLH1 genu. Jeho sestra nezdělila stejnou mutaci a nemá vysoké riziko onemocnění nádorem kolorekta a dělohy. Její riziko je stejné, jako má ostatní populace.

**DALŠÍ SYNDROMY S RIZIKEM VZNIKU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU****FAMILIÁRNÍ ADENOMATÓZNÍ POLYPÓZA**

Onemocnění je autosomálně dominantně dědičné. Zodpovídá asi za 1 % kolorektálních karcinomů. Gen APC je lokalizován na chromosomu 5q. *Mnohočetné polypy se objevují časně v distální oblasti tlustého střeva a v konečnicku.* Mohou růst i v tenkém střevu a v žaludku. Nádor tlustého střeva se objevuje mnohdy již v dospívání. Mohou vzniknout i *nádory tenkého střeva a žaludku.* Riziko i jiných nádorů může být zvýšené, například *papilárních nádorů štítnice, sarkomů, nádorů mozku.* **Gardnerova varianta** znamená výskyt *epidermoidních cyst kůže, osteomů čelisti, malformace zubů, kongenitální hypertrofie retiny.* U **Turcotova syndromu** se mohou objevit *nádory CNS.*

Screening je nutno začít v 10-12 letech pomocí sigmoidoskopie ročně, od 20 let koloskopie. Gastroduodenoskopie se provádí po roce po záchytu FAP. Preventivní sledování štítnice je doporučováno. Profylaktická subtotalní kolektomie s ileorektální anastomózou je nezbytným operačním zákrokem.

Genetické testování APC genu se provádí již od dětského věku vzhledem k časným rizikům (15).

JUVENILNÍ STŘEVNÍ POLYPÓZA

Toto onemocnění je dědičné autosomálně dominantně. Gen zodpovědný za polypózu je PTEN. Tvorba *difúzních hamartomatózních polypů tlustého střeva, někdy i tenkého střeva a žaludku* začíná brzy a riziko kolorektálního karcinomu je vysoké. Preventivní koloskopie je nutné provádět od 10-12 let a profylaktická subtotalní kolektomie by měla být provedena při potvrzení nemoci a prvních polypů. Genetické testování PTEN genu je vhodné, ale není prováděno v ČR (15).

PEUTZ-JEGHERSŮV SYNDROM

Gen STK11 je zodpovědný za vznik dominantně dědičného syndromu, jehož součástí je tvorba *polypů v žaludku, tenkém i tlustém střevu, které mohou malignizovat.* Zvyšuje se i riziko *nádorů čípku, ovarií a testes.* Výrazné pigmentace okolo rtů a na sliznicích jsou důležitým diagnostickým znakem. Koloskopie a gastroduodenoskopie je nutno začít v časně dospělosti. Preventivní subtotalní kolektomie je možná u mnohočetných polypů. Testování genu STK11 zatím není prováděno v ČR (15).

DALŠÍ VZÁCNÉ DĚDIČNÉ SYNDROMY S VYSOKÝM RIZIKEM NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

LI-FRAUMENI SYNDROM

Autosomálně dominantně dědičná dispozice k různým typům nádorů je u velké části případů způsobena zárodečnou mutací v p53 genu. V rodinách je vysoké riziko *leukemií, nádorů CNS, sarkomů, adrenokortikálních nádorů, nádorů prsu*. Některé nádory se objevují již v dětském věku. Komplexní onkologická prevence je nutná se zaměřením na známá rizika. Testování p53 genů v rodinách je možné v dospělosti (17).

COWDENŮV SYNDROM

Zárodečná mutace v PTEN genu způsobuje autosomálně dominantně dědičné riziko *intestinálních hamartomů a kožních změn jako faciální trichilemomy, papilomatozní papuly a akrální keratózy*. Asi u 50% případů může být přítomna makrocefalie a mentální subnormalita. Riziko některých nádorů může být zvýšené, nádorů *prsu, štítnice, především folikulárního typu, pravděpodobně i nádorů kolorekta, ledvin, ovaria, endometria a melanomu*. Testování PTEN genu se zatím v ČR neprovádí, je možné v zahraničí (18).

VON HIPPLE-LINDAU SYNDROM

Dědičná systémová porucha vedoucí ke vzniku *hemangioblastomů retiny, CNS a vysokému riziku vzniku nádorů ledvin, pheochromocytomů a nádorů slinivky*. VHL gen je tumor supresorový gen na chromosomu 3p a jeho testování je u podezření na syndrom možné (19).

MNOHOČETNÁ ENDOKRINNÍ NEOPLAZIE TYP 1 A 2.

Tyto syndromy dědičné dispozice k nádorům endokrinního systému jsou způsobeny různými geny. MEN 1 gen způsobuje syndrom stejného označení s kumulací *nádorů příštítných tělísek, endokrinních ostrůvků pankreatu, předního laloku hypofýzy a nadledvinek*.

MEN 2 syndrom je způsoben mutací v RET onkogenu a dělí se na:

- MEN2A : *medulární karcinom štítnice, hyperparathyreoidismus, feochromocytom,*
- MEN2B: *medulární karcinom štítnice, feochromocytom, ganglioneuromy GIT, neuromy sliznic,*
- *Familiární medulární karcinom štítnice*

Testování těchto syndromů je možné. Preventivní thyreoidektomie je indikována u MEN2 syndromu (20).

HEREDITÁRNÍ FORMA MALIGNÍHO MELANOMU

U tohoto syndromu se vyskytují mnohočetné dysplastické névy a *riziko vzniku maligního melanomu* v mladém věku je vysoké. Syndrom může být způsoben mutací v genu p16 i v jiném genu. Testování zatím v ČR neprobíhá. Prevence včetně odstraňování rizikových névů je nutná od mládí (20).

Existuje mnoho dalších syndromů a familiárních forem nádorů. Existují dědičné formy nádorů dětského věku jako Wilmsův nádor ledviny a retinoblastom. Existují rodiny s opakovaným výskytem nádorů prostaty, ledvin, slinivky, žlučových cest i jiných malignit. U některých je možné provadět genetické testování, u jiných zatím genetická podstata není známá. Je pravděpodobné, že některé z těchto familiárních forem budou monogenně dědičné, jiné budou způsobeny kombinací více genů.

Při suspektní dědičnosti je vhodné informovat všechny členy rodiny, kterých by se dispozice mohla týkat, o navrhovaném preventivním sledování.

ZÁVĚR:

Výskyt určitého nádoru u rodiče nebo sourozence již zvyšuje riziko možného onemocnění. Čím mladší byl příbuzný při detekci nádoru, tím je pravděpodobnost onemocnění u příbuzného vyšší. Již u případu s jediným příbuzným prvního stupně by měl lékař zvážit, zda běžný typ nádorové prevence je dostačující.

Obecně se doporučuje začít s nádorovou prevencí ve věku o 5-10 let mladším, než byl věk při diagnóze u příbuzného. Je nutné také zvážit životní styl a vyhnout se možným karcinogenům. Pouze u některých rodin bude skutečně potřebné indikovat genetické vyšetření a testování.

Možnosti testování u familiárních onkologických onemocnění se budou rozšiřovat. Je nutné, aby lékaři primární péče i specialisté byli seznámeni s možnostmi genetického vyšetření a byli schopni je správně indikovat. Jedná se pravděpodobně o 10 % pacientů s onkologickým onemocněním, kteří by vyžadovali genetickou konzultaci a testování. Jako preventivní obor má genetik v onkologii možnost směřovat prevenci do těch nejrizikovějších skupin populace.

Literatura:

1. Kinzler K., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 87, 1996, 159-170
2. Ivanovich JL., Reed TE., Ciske DJ. et al. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. *Am.J.Med* 107, 1999, 68-77
3. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 1994, 66-71
4. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378, 1995, 789-792
5. Ford D., Easton DF., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am.J.Hum.Genet.* 62,1998, 676-689
6. Easton DF., Bishop DT. Breast Cancer Linkage Consortium. 56, 1995, 265-271
7. Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten WLJ. et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N.Engl.J.Med.* 345,2001,159-163
8. Hughes K.S., Papa M.Z., Whitney T. et al. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer Supplement.* 86, 1999, 2502-2515
9. Berchuck A., Schildkraut JM., Marks JR. Et al. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer Supplement.* 86, 1999, 2517-2524
10. Rebbeck TR., Levin AM., Eisen A. et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J.Natl.Cancer Inst.* 91, 1999, 1475-1479
11. Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G. et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and non carriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N.Engl.J.Med.* 345, 2001, 235-240
12. Fisher B., Constantino JP., Wickerham DL. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1999, 1371-1388
13. Kinzler K., Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes: gatekeepers and caretakers. *Nature.* 386, 1997, 761-762
14. Lynch HT., Lynch J. Lynch syndrome:genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J. Clin. Oncol. Supplement* Nov 1., 18, 2000, 19-31
15. Lynch HT., de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J. Med. Genet.* 36, 1999, 801-818
16. Hawk E., Lubet R., Limburg P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Supplement.* 86, 1999, 2551-2560
17. Hisada M., Garber JE., Fung CY et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1998, 606-611
18. Liaw D., Marsh D., Li J. et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat. Genet.* 16, 1997, 64-67
19. Maher ER., Kaelin WG. Reviews in molecular genetics- von Hippel Lindau disease. *Medicine.* 76, 1997, 381-391
20. Lindor NM. et al. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. *J.Natl.Cancer Inst.* 90, 1998, 1039-1071

V. PŘÍLOHY



PŘÍLOHA Č.1:**CLAUSŮV MODEL k odhadu celoživotního kumulativního rizika vzniku nádorů prsu u žen s pozitivní rodinnou anamnézou.**

Tyto tabulky slouží k jednoduchému zhodnocení celoživotního rizika ženy pro vznik karcinomu prsu podle závažnosti její rodinné anamnézy. Clausovy tabulky neberou v úvahu další faktory, které mohou riziko malignity ovlivnit, například již preexistující benigní onemocnění prsu. Celoživotní kumulativní rizika jsou vyjádřena v procentech. Nalezenou hodnotu je nutné považovat za orientační a srovnat ji s udávaným rizikem žen v populaci. Toto riziko je pro běžnou populaci celoživotně asi 8 %.

TABULKA 1: Pravděpodobné kumulativní riziko (v %) karcinomu prsu pro ženu, která má příbuzného 1. stupně s diagnózou karcinomu prsu

věk ženy (roky)	Věk v době dg. příbuzného 1. stupně (roky)					
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	0,70	0,50	0,30	0,20	0,20	0,10
39	2,50	1,70	1,20	0,80	0,60	0,50
49	6,20	4,40	3,20	2,30	1,80	1,50
59	11,60	8,60	6,40	4,90	4,00	3,50
69	17,10	13,0	10,10	8,20	7,00	6,20
79	21,10	16,5	13,20	11,00	9,60	8,80

TABULKA 2: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má příbuzného 2. stupně s diagnózou karcinomu prsu

věk ženy (roky)	Věk v době dg. příbuzného 2. stupně (roky)					
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	0,40	0,30	0,20	0,10	0,10	0,10
39	1,40	1,00	0,70	0,60	0,50	0,40
49	3,50	2,70	2,10	1,70	1,70	1,30
59	7,00	5,60	4,50	3,80	3,80	3,20
69	11,00	9,00	7,60	6,70	6,70	5,80
79	14,20	12,00	10,40	9,40	9,40	8,30

TABULKA 3: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má 2 příbuzné 1. stupně s diagnózou karcinomu prsu

	Věk v době dg. 1. příbuzného 1. stupně (roky)										
	20 – 29						30 – 39				
věk ženy (roky)	Věk v době dg. 2. příbuzného 1. stupně (roky)										
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	2,10	2,00	1,80	1,60	1,40	1,20	1,80	1,60	1,40	1,20	0,90
39	6,90	6,60	6,10	5,50	4,80	4,10	6,20	5,60	4,80	4,00	3,20
49	16,60	15,70	14,60	13,30	11,70	9,90	14,80	13,40	11,60	9,60	7,70
59	29,50	27,90	26,10	23,80	21,00	17,90	26,50	23,90	20,90	17,50	14,30
69	41,20	39,10	36,60	33,50	29,70	25,80	37,10	33,70	29,60	25,10	20,70
79	48,40	46,00	43,40	39,70	35,40	30,80	43,70	39,90	35,30	30,20	25,20

	Věk v době dg. 1. příbuzného 1. stupně (roky)									
	40 – 49				50 – 59			60 – 69		70 – 79
věk ženy (roky)	Věk v době dg. 2. příbuzného 1. stupně (roky)									
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	50 – 59	60 – 69	70 – 79	60 – 69	70 – 79	70 – 79
29	1,40	1,20	0,90	0,70	0,90	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20
39	4,80	3,90	3,00	2,30	3,00	2,20	1,60	1,60	1,20	0,80
49	11,70	9,60	7,50	5,80	7,50	5,60	4,20	4,10	3,00	2,30
59	21,00	17,40	13,90	10,80	13,80	10,50	8,10	8,00	6,10	4,90
69	29,80	24,90	20,20	16,10	20,00	15,70	12,40	12,20	9,80	8,10
79	35,40	30,00	24,60	20,00	24,50	19,50	15,80	15,60	12,80	10,90

TABULKA 4: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má matku a její sestru s diagnózou karcinomu prsu

věk ženy (roky)	Věk matky v době dg. (roky)											
	20 – 29						30 – 39					
	věk sestry matky v době dg. (roky)											
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	1,90	1,80	1,70	1,60	1,40	1,20	1,80	1,70	1,60	1,40	1,10	0,90
39	6,40	6,20	5,80	5,40	4,70	4,00	6,10	5,80	5,30	4,60	3,90	3,10
49	15,30	14,80	14,10	12,90	11,50	9,80	14,70	13,90	12,80	11,20	9,40	7,60
59	27,30	26,50	25,10	23,20	20,60	17,80	26,20	24,90	22,90	20,30	17,20	14,00
69	38,20	37,10	35,30	32,70	29,30	25,40	36,70	35,00	32,30	28,70	24,60	20,40
79	45,00	43,70	41,70	38,80	34,90	30,50	43,30	41,40	38,30	34,30	29,60	24,80

věk ženy (roky)	Věk matky v době dg. (roky)											
	40 – 49						50 – 59					
	věk sestry matky v době dg. (roky)											
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	1,70	1,50	1,30	1,10	0,90	0,60	1,50	1,30	1,10	0,80	0,60	0,40
39	5,70	5,20	4,60	3,80	3,00	2,20	5,10	4,40	3,60	2,80	2,10	1,60
49	13,70	12,50	11,00	9,20	7,30	5,60	12,20	10,70	8,90	7,00	5,30	4,00
59	24,50	22,50	19,90	16,70	13,40	10,60	22,00	19,40	16,20	13,00	10,10	7,80
69	34,40	31,70	28,20	24,00	19,60	15,80	31,10	27,50	23,30	19,00	15,10	12,10
79	40,70	37,70	33,80	28,90	23,90	19,60	36,90	32,90	28,10	23,30	18,80	15,40

věk ženy (roky)	Věk matky v době dg. (roky)											
	60 – 69						70 – 79					
	věk sestry matky v době dg. (roky)											
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	1,30	1,00	0,80	0,60	0,40	0,30	1,00	0,80	0,60	0,40	0,30	0,20
39	4,30	3,50	2,70	2,00	1,50	1,10	3,40	2,60	1,90	1,40	1,00	0,80
49	10,40	8,60	6,70	5,10	3,80	2,90	8,20	6,50	4,90	3,60	2,70	2,10
59	18,70	15,70	12,50	9,60	7,50	5,90	15,10	12,10	9,30	7,10	0,56	0,46
69	26,70	22,60	18,30	14,50	11,60	0,94	21,80	17,80	14,10	11,00	9,00	7,70
79	32,00	27,40	22,50	18,20	14,80	12,40	26,40	21,90	17,70	14,30	12,00	10,50

TABULKA 5: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má matku a sestru otce s diagnózou karcinomu prsu

věk ženy (roky)	Věk matky v době dg. (roky)											
	20 – 29						30 – 39					
	věk sestry otce v době dg. (roky)											
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	1,00	0,90	0,80	0,80	0,70	0,70	0,80	0,70	0,60	0,50	0,50	0,50
39	3,30	3,00	2,80	2,60	2,50	2,50	2,60	2,30	2,10	1,90	1,80	1,80
49	8,00	7,30	6,80	6,50	6,30	6,20	6,40	5,70	5,20	4,80	4,60	4,50
59	14,80	13,60	12,70	12,10	11,70	11,50	11,90	10,80	9,70	9,20	8,90	8,60
69	21,40	19,80	18,60	17,80	17,30	17,00	17,60	16,00	14,80	14,00	13,40	13,10
79	26,00	24,10	22,80	21,90	21,40	21,00	25,70	18,50	18,00	17,60	17,00	16,60

věk ženy (roky)	Věk matky v době dg. (roky)											
	40 – 49						50 – 59					
	věk sestry otce v době dg. (roky)											
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	0,60	0,50	0,40	0,40	0,40	0,30	0,50	0,40	0,30	0,30	0,20	0,20
39	2,10	1,80	1,60	1,40	1,30	1,20	1,80	1,40	1,20	1,00	0,90	0,90
49	5,30	4,50	4,00	3,60	3,40	3,20	4,50	3,70	3,20	2,80	2,60	2,40
59	10,00	8,70	7,80	7,10	6,80	6,50	8,70	7,40	6,40	5,80	5,40	5,10
69	15,00	13,20	12,00	11,00	10,60	10,20	13,20	11,40	10,10	9,30	8,70	8,40
79	21,60	19,70	15,40	14,40	13,80	13,40	18,70	16,70	15,20	12,30	11,60	11,30

věk ženy (roky)	Věk matky v době dg. (roky)											
	60 – 69						70 – 79					
	věk sestry otce v době dg. (roky)											
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	0,40	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20	0,40	0,30	0,20	0,20	0,10	0,10
39	1,60	1,20	1,00	0,80	0,70	0,70	1,50	1,10	0,90	0,70	0,60	0,50
49	4,10	3,30	2,70	2,30	2,10	1,90	3,80	3,00	2,40	2,00	1,80	1,60
59	7,90	6,50	5,50	4,90	4,20	4,20	7,40	6,00	5,00	4,40	3,90	3,70
69	12,10	10,30	9,00	8,10	7,60	7,20	11,60	9,70	8,30	7,40	6,80	6,50
79	16,80	14,70	13,20	12,20	10,30	10,00	14,80	12,70	11,20	10,10	9,50	9,20

TABULKA 6: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má příbuzné 2. stupně ze strany matky i otce s diagnózou karcinomu prsu

	Věk v době dg. 1. příbuzného 2. stupně (roky)										
	20 – 29						30 – 39				
věk ženy (roky)	Věk v době dg. 2. příbuzného 2. stupně (roky)										
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	0,70	0,60	0,50	0,40	0,40	0,40	0,50	0,40	0,30	0,30	0,30
39	2,30	2,00	1,70	1,60	1,50	1,40	1,60	1,40	1,20	1,10	1,00
49	5,70	5,00	4,40	4,00	3,80	3,70	4,20	3,60	3,20	3,00	2,90
59	10,80	9,50	8,50	7,90	7,50	7,30	8,10	7,10	6,50	6,10	5,80
69	16,00	14,30	13,00	12,10	11,60	11,30	12,40	11,10	10,20	9,70	9,40
79	19,90	17,90	16,40	15,50	14,90	14,50	17,90	14,40	13,40	12,80	12,40

	Věk v době dg. 1. příbuzného 2. stupně (roky)									
	40 – 49				50 – 59			60 – 69		70 – 79
věk ženy (roky)	Věk v době dg. 2. příbuzného 2. stupně (roky)									
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	50 – 59	60 – 69	70 – 79	60 – 69	70 – 79	70 – 79
29	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10
39	1,10	1,00	0,90	0,80	0,80	0,70	0,60	0,60	0,50	0,50
49	3,00	2,60	2,40	2,30	2,20	2,00	1,90	1,80	1,60	1,50
59	6,10	5,50	5,00	4,80	4,80	4,40	4,10	3,90	3,70	3,40
69	9,80	8,90	8,30	8,00	8,00	7,40	7,10	6,80	6,50	6,20
79	12,80	11,80	11,20	10,80	10,80	10,20	9,80	9,50	0,91	8,70

TABULKA 7: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má oba příbuzné 2. stupně buď ze strany matky, nebo otce s diagnózou karcinomu prsu

	Věk v době dg. 1. příbuzného 2. stupně (roky)										
	20 – 29						30 – 39				
věk ženy (roky)	Věk v době dg. 2. příbuzného 2. stupně (roky)										
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
29	1,00	0,90	0,90	0,80	0,70	0,60	1,80	1,60	1,40	1,20	0,90
39	3,30	3,20	3,00	2,80	2,50	2,10	6,20	5,60	4,80	4,00	3,20
49	8,10	7,90	7,50	6,90	6,20	5,40	14,80	13,40	11,60	9,60	7,70
59	14,90	14,50	13,80	12,90	11,60	10,20	26,50	23,90	20,90	17,50	14,30
69	21,60	21,00	20,10	18,80	17,10	15,20	37,10	33,70	29,60	25,10	20,70
79	26,20	25,60	24,50	23,10	21,10	18,90	43,70	39,90	35,30	30,20	25,20

	Věk v době dg. 1. příbuzného 2. stupně (roky)									
	40 – 49				50 – 59			60 – 69		70 – 79
věk ženy (roky)	Věk v době dg. 2. příbuzného 2. stupně (roky)									
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	50 – 59	60 – 69	70 – 79	60 – 69	70 – 79	70 – 79
29	0,70	0,60	0,50	0,40	0,50	0,30	0,30	0,20	0,20	0,10
39	2,40	2,00	1,60	1,30	1,60	1,20	1,00	0,90	0,70	0,60
49	6,10	5,20	4,20	3,40	5,20	4,20	3,30	2,60	2,00	1,70
59	11,40	9,80	8,20	6,70	8,10	6,60	5,40	5,30	4,40	3,80
69	16,90	14,70	12,40	10,50	12,40	10,40	8,80	8,70	7,50	6,70
79	20,90	18,40	15,90	13,70	15,80	13,50	11,70	11,60	10,30	9,40

TABULKA 8: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má jednu nebo dvě příbuzné 1. stupně s diagnózou karcinomu vaječníku

věk ženy (roky)	1 příbuzná s dg. karcinomu vaječníku	2 příbuzné s dg. karcinomu vaječníku
29	0,20	1,10
39	1,00	3,70
49	2,60	9,00
59	5,40	16,40
69	8,80	23,60
79	11,70	28,50
89	13,50	30,80

TABULKA 9: Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má jednu příbuznou 1. stupně s dg. karcinomu vaječníku a jednu příbuznou 1. stupně s dg. karcinomu prsu

věk ženy (roky)	příbuzných (roky)						
	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 – 89
29	1,70	1,50	1,30	1,00	0,70	0,50	0,40
39	5,70	5,00	4,20	3,40	2,50	1,90	1,40
49	13,60	12,20	10,30	8,20	6,30	4,80	3,60
59	24,40	21,90	18,60	15,10	11,80	9,10	7,20
69	34,30	30,90	26,60	21,80	17,40	13,80	11,20
79	40,60	36,70	31,90	26,50	21,40	17,40	14,40
89	43,40	39,40	34,40	28,80	23,60	19,30	16,30

PŘÍLOHA Č.2:**SEZNAM GENETICKÝCH PRACOVIŠŤ, KTERÁ MOHOU POSKYTNOUT GENETICKÉ PORADENSTVÍ PŘI PODEŽŘENÍ NA HEREDITÁRNÍ FORMU NÁDORŮ**

V seznamu je uveden vedoucí lékář oddělení a jeho e-mailová adresa

JIŽNÍ MORAVA

- 1. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav**, Žlutý kopec 7, Masarykova čtvrt', 656 53 Brno, MUDr. Lenka Foretová, foretova@mou.cz. Tel. k objednání: 543 136 900, 907, 901
- 2. Oddělení lékařské genetiky FN Brno - Dětská nemocnice**, Černopolní 9, 662 63 Brno, MUDr. Renata Gaillyová, gaillyova@fnbrno.cz. Tel. k objednání: 545 122 489, 490

SEVERNÍ MORAVA

- 1. Genetická ambulance**, Kafkova 8, Ostrava 1, 702 00, MUDr. Jan Všetická, jan.vseticka@worldonline.cz. Tel. k objednání: 596 618 917
- 2. Oddělení lékařské genetiky FN sP**, 17. Listopadu 1790, Ostrava-Poruba, 708 56, MUDr. Eva Šilhánová, eva.silhanova@fnspo.cz. Tel. k objednání: 596 982 212
- 3. Genetická poradna, Nemocnice Jihlava**, Vrchlického 59, MUDr. Věra Hořínová, vbrys@med.muni.cz. Tel. k objednání: 604 415 649
- 4. Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP**, I. P. Pavlova 6, Olomouc, 775 20, Prof. MUDr. J. Šantavý, santavy@risc.upol.cz. Tel. k objednání: 585 854 454, 464

PRAHA

- 1. Oddělení lékařské genetiky, Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol**, V úvalu 84, Praha 5 - Motol, 151 12, Prof. MUDr. P. Goetz Csc., petr.goetz@lfmotol.cuni.cz. Tel. k objednání na čísle: 224 433 564
- 2. Oddělení lékařské genetiky FTN**, Vídeňská 800, Praha 4, 140 59, MUDr. Vladimír Gregor, vladimir.gregor@ftn.cz. Tel. k objednání: 261 083 760 (soukromá genetická ambulance Ohmova 271, Praha 10, Tel.: 271 961 183)
- 3. Oddělení lékařské genetiky, Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN Praha**, Karlovo náměstí 32, Praha 2, 121 11, prim. MUDr. Jana Židovská, jana.zidovska@vfn.cz. Tel. k objednání: 224 967 171-2
- 4. Gennet s.r.o.**, Klimentská 20, Praha 1, 110 00, MUDr. David Stejskal, david.stejskal@gennet.cz. Tel. k objednání: 222 313 000, 118

ZÁPADNÍ A JIŽNÍ ČECHY

- 1. Centrum lékařské genetiky**, Poliklinika Jih, ul. Matice Školské 17, České Budějovice, 371 02, MUDr. Karel Čutka, cutka@medipont.cz. Tel. k objednání: 387 730 407
- 2. Ústav lékařské genetiky FN a LF UK Plzeň**, E. Beneše 13, Plzeň, 305 99, prim. MUDr. Ivan Šubrt, subrt@fnplzen.cz. Tel. k objednání: 377 490 534

3. Oddělení lékařské genetiky, Nemocnice Č. Budějovice, B. Němcové 54, České Budějovice, 370 87, MUDr. E. Kantorová, ekant@nemcb.cz. Tel. k objednání: 387 873 000

4. Soukromá genetická ambulance s laboratoří, Nepomucká 259/A, Plzeň, 326 00, Doc. MUDr. František Lošan Csc., losan@post.cz. Tel. k objednání: 377 241 529, 021

SEVERNÍ A VÝCHODNÍ ČECHY

1. Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové, 500 05, Sokolská 470, prim. MUDr. Věra Jüttnerová, juttnerova@fnhk.cz. Tel. k objednání: 495 832 553

2. Oddělení lékařské genetiky Masarykovy nemocnice, Sociální péče 66, Ústí nad Labem, 401 13, prim. MUDr. Josef Kofer, josef.kofer@mnul.cz. Tel. k objednání: 475 682 473, 475

PŘÍLOHA Č.3:**ADRESÁŘ ONKOLOGICKÝCH OBČANSKÝCH SDRUŽENÍ**

Klub	Adresa	PSČ	Město	Telefon
Alen - sdružení žen	Vratislavova 22	128 00	Praha 2	221 900 127, 224 916 216
ARCUS - ŽIVOT	Lidická 52	370 01	České Budějovice	386 359 464
Arcus Onko-centrum	nám. Osvobození 451	470 01	Česká Lípa	Tel.: 487 825 802
ARCUS SOP	Šimáčkova 451	460 01	Liberec 12	485 227 491, 485 122 842
BENKON	Husova 653	256 01	Benešov	317 724 560, 724 094 601
Centrum nezávislého života	Sv. Čecha 889	506 01	Jičín	493 522 018
Českolipská Vesna	Okružní 2673	470 01	Česká Lípa	487 521 140
FIT - ILCO ČR	Bouřilova 1102	198 00	Praha 9 - Černý Most	281 860 210
ILCO Tábor	Husinecká 940	390 02	Tábor	381 257 006
JAKOP	Na výšině 15	466 01	Jablonec n. Nisou	483 320 533
Klub DIANA	MOÚ Žlutý kopec 7	656 53	Brno	543 131 313
Klub INNA	Erbenova 5	736 01	Havířov	596 812 300, 604 162 900
Klub MARIE	Lidická 547	739 61	Třinec	558 333 374
Klub Naděje	Třebíčská 56a	594 01	Velké Meziříčí	566 521 308
Klub ONKO DUHA	Družstevní 1169	755 01	Vsetín	571 414 508
Klub Zvonek	Plzeňská 104	267 01	Králův Dvůr u Berouna	311 637 780, 311 637 651
Klub Žab	Kladrubská 305	199 00	Praha 9 - Letňany	283 920 891, 284 687 825
KON Pardubice	Husitská 621	530 06	Pardubice	607 679 123
Liga proti rakovině Praha	Na Slupi 6	128 42	Praha 2	224 919 732
LPR - LUH	U Světovaru 37	326 00	Plzeň - Slovany	377 457 326
LPR Brno	MOÚ Žlutý kopec 7	656 53	Brno	543 136 205
LPR Hradec Králové	E. Beneše 1594	500 02	Hradec Králové	495 270 121
LPR Náchod	Kamenice 132	547 01	Náchod	491 433 666
LPR Šumperk	Nám. Republiky 4	787 01	Šumperk	583 213 873
MAMMA HELP	U Vinohradské nem. 4	130 00	Praha 3	272 731 000, 272 732 691
NADĚJE	Kolaříkova 653	738 02	Frydek - Místek	558 431 889
ONKO - NIKE Krnov	Zámecké nám. 4	794 01	Krnov	554 605 173, 554 617 270
ONKO AMAZONKY	Verdunská 9	702 00	Ostrava	596 139 371
ONKO DIANA	Dolní 26	796 01	Prostějov	582 351 440, 605 955 383
ONKO KLUB AREA	Dr. M. Horákové 16	568 02	Svitavy	461 535 325

Onko klub Slunečnice	Kateřinská 9	772 00	Olomouc	553 734 109, 553 718 549
Onko klub Tachov	Bělojarská 1541	347 01	Tachov	374 728 474
ONKO Zlín	Dlouhá 164	760 01	Zlín	577 226 676
OS OÁZA Zlín	Tomáše Bati 2132	760 01	Zlín	577 225 129
FORTUS Teplice	Baarova 1287/5	415 01	Teplice	417 534 073, 604 916 943
REHA ONKO	V kameni 25	326 00	Plzeň - Slovany	377 242 091
REZONANCE	Horova 962/7	400 01	Ústí nad Labem	475 201 430
Slezský klub stomiků Ostrava	Francouzská 6015	708 00	Ostrava 4	596 962 494, 596 994 175
Ústecký ARCUS	Klíšská 123	400 01	Ústí nad Labem	475 207 794
Victoria - LPR	Purkyňova 4	412 01	Litoměřice	416 733 560
ZO ONKO HYGIE	Vítězná 56	360 09	Karlovy Vary	353 568 772
Žít s radostí	Karlovo nám. 14 (Zlatý Kříž)	674 01	Třebíč	603 518 491



MANUÁL PREVENCE A ČASNÉ DETEKCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ
ISBN 80-238-9513-3