

ONKOLOGICKÁ RIZIKA

KOLEKTIV AUTORŮ



PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VE 21. STOLETÍ
NÁRODNÍ PROGRAM ZDRAVÍ

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

ONKOLOGICKÁ RIZIKA

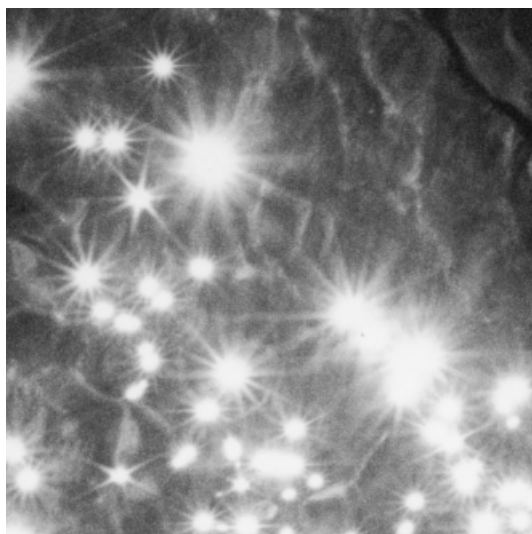
BEŇA F., BRÁZDOVÁ Z., ČADOVÁ L.

FIALA J., HOLOUBEK I., HRUBÁ D.

HRUBÁ M., FORETOVÁ L., KOLÁŘOVÁ L.

KOLÁŘOVÁ M., KOZÁK J. T., MAREČKOVÁ J.

NAVRÁTILOVÁ M., VÍT M., ZAVŘELOVÁ M.



PREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VE 21. STOLETÍ
NÁRODNÍ PROGRAM ZDRAVÍ

ONKOLOGICKÁ RIZIKA

Projekt podpory zdraví 151/2001
„Prevence nádorových onemocnění ve 21. století“

Kolektiv autorů

Podstatná část textů byla převzata z časopisu Klinická onkologie, zvláštní číslo 2000

Vydal:

Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
Odpovědný redaktor: prim. MUDr. Lenka Foretová
Recenze: doc. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

Nakladatel:

GAD STUDIO s.r.o., Hybešova 42, 602 00 Brno
Grafická úprava: Martina Čajková
Fotografie: Mgr. Václav Stávek

1. vydání, Brno 2001
Neprodejné

ISBN 80-238-7620-1

- 5 **1. Kouření a zhoubné bujení**
Hrubá D. (Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta MU Brno)
- 13 **2. Závislost na tabáku; důsledky a léčba**
Kozák J.T. (Česká komise EMASH - European Medical Association Smoking or Health)
- 21 **3. Výživové faktory v prevenci nádorových onemocnění**
Fiala J., Brázdová Z. (Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta MU Brno)
- 45 **4. Dědičnost jako rizikový faktor pro vznik nádorových onemocnění**
Foretová L., Hrubá M., Navrátilová M. (Masarykův onkologický ústav Brno)
- 55 **5. Kauzální asociace infekcí a nádorů; primární prevence**
Kolářová M., Zavřelová M., Beňa F. (Oddělení epidemiologie infekčních chorob LF MU Brno),
Kolářová L. (Klinika infekčních chorob FN Brno)
- 63 **6. Životní prostředí a zhoubné bujení**
Hrubá D. (Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta MU Brno)
- 71 **7. Perzistentní, bioakumulativní a toxické látky v prostředí**
Holoubek I. (RECETOX – Research centre for Environmental Chemistry and EcoTOXicology, Masarykova univerzita v Brně)
- 79 **8. Estrogeny v životním prostředí**
Holoubek I., Čadová L. (RECETOX (Research centre for Environmental Chemistry and EcoTOXicology), Masarykova univerzita v Brně)
- 91 **9. Sledování profesionální zátěže genotoxickými látkami u zdravotnických pracovníků pracujících s cytostatiky**
Marečková J., Kolářová M., Vít M. (Městská hygienická stanice Brno, Lékařská fakulta MU Brno,
Ministerstvo zdravotnictví – hlavní hygienik ČR, ředitel Státního zdravotního ústavu)

KOUŘENÍ A ZHOUBNÉ BUJENÍ

DRAHOSLAVA HRUBÁ



Úvod

Kouření je hlavní jednotlivou preventabilní příčinou zhoubného bujení: podle odborných hodnocení v posledních dvou dekádách přispívá 30 % k úmrtnosti na rakovinu (8) a má klíčovou úlohu ve stoupající incidenci zhoubných nádorů (9). Epidemiologické studie ze 40. a 50. let prokázaly, že kouření je odpovědné za dramatický nárůst úmrtnosti na rakovinu plic (7, 41). Poté tisíce vědeckých výzkumů potvrdily tyto výsledky a objevily další důkazy o tom, že kouření je příčinou mnoha dalších typů rakoviny. V r. 1986 byl tabákový kouř zařazen v seznamu IARC mezi prokázané humánní karcinogeny (15).

Tabákový kouř vyvolává zhoubné bujení jak ve tkáních, s nimiž je v přímém kontaktu, tak v orgánech vzdálených. U všech nádorů s kauzálním vztahem ke kouření byly zjištěny vztahy mezi dávkou a účinkem, a snížením rizika po zanechání kouření (tab. 1, 2).

Velikost rizika je ovlivněna typem tabáku, množstvím tabáku vykouřeného za den, dobou kouření, způsobem inhalace kouře a individuální vnímavostí. Pokud ženy kouří stejně jako muži, nejsou v relativním riziku mezi pohlavími rozdíly (38).

Účinky kouření mohou potencovat další faktory jako ionizující záření, azbest, alkohol (30). **Alkohol výrazně zvyšuje karcinogenní účinky cigaretového kouře u rakoviny v dutině ústní, hltanu, hrtanu a jícnu** (3).

Epidemiologie **nádorů plic** se několik desítek let soustřeďovala na muže, u nichž je úmrtnost na tento druh rakoviny doposud nejvyšší. U amerických žen, mezi nimiž se epidemie kuřáctví rozšířila dříve než mezi ženami v Evropě (v období druhé světové války), trend úmrtnosti na rakovinu plic trvale stoupá a od r. 1987 je rakovina plic nejčastější příčinou smrti na zhoubné nádory také v této populaci. Zatímco ve 30. letech byl v USA počet úmrtí na rakovinu plic 2,5/100 tisíc žen, v 60. letech 5/100 tisíc žen, v r. 1990 už více než 30/100 tisíc žen, tedy prakticky stejný jako u mužů (2).

Řada autorů popisuje, že za obdobných podmínek expozice kouření je relativní riziko rakoviny plic u žen 2-3 krát vyšší než u mužů (12, 27), zatímco jiní zjistili pravý opak (34). Kontroverzní výsledky mohou být důsledkem nesprávně hodnocené vnitřní expozice, možnými rozdíly v spolupůsobení ostatních rizikových faktorů (environmentálních, profesních, plicních onemocnění v anamnéze). Určitý vliv mohou mít i pohlavní hormony - estrogény, o nichž se soudí, že působí v promoční fázi procesu karcinogeneze. Tuto hypotézu podporuje vyšší zastoupení adenokarcinomatózních typů plicní rakoviny u žen (35 % vs. 29 % u mužů), zatímco u mužů dominuje squamocelulární typ (31 % vs. 21 % u žen). Estrogény jsou uznávaným rizikovým faktorem pro adenokarcinomy prsu, dělohy a vaječníků.

Vliv kouření na až pětinasobné zvýšení výskytu rakoviny **močového měchýře** byl opakovaně prokázán v různých zemích ve studiích, které standardizovaly ostatní možné rizikové faktory (profesní, socioekonomické, infekční) (42). Kromě vztahů dávkou - účinkem bylo relativní riziko vyšší u lidí, kteří začali pravidelně kouřit v pubertálním věku (21).

V posledních letech byly publikovány výsledky výzkumů, které nově naznačují vztah kouření k dalším typům zhoubných nádorů (tab. 3). U **primárního hepatocelulárního karcinomu** byly vlivy kouření prokázány opakovaně, i když studium komplikuje mnoho matoucích faktorů, které se u kuřáků obvykle vyskytují častěji (konzum alkoholu, virová hepatitis B, aflatoxiny), případně metastázy z jiných nádorů (15).

Etiologie nádorů **slinivky břišní** je stále ještě málo známá, ale kouření cigaret je nejčastěji citovaný rizikový faktor: vztah byl prokázán ve 29 publikovaných studiích, tedy ve většině prací, které se touto problematikou zabývaly. Přestože vztahy mezi dávkou a účinkem jsou opakovaně jen velmi volné, pro možnou kauzální souvislost svědčí fakt, že relativní riziko se významně snižuje u lidí, kteří zanechali kouření (31), a že se podařilo tento nádor vyvolat experimentálně u hlodavců podáním specifických tabákových nitrosaminů (28).

Mnoho badatelů popsalo pozitivní vztahy kouření ke **kolorektálním nádorům** u mužů (např. 24). V rozsáhlé prospektivní studii zahrnující téměř 250 tisíc amerických veteránů vietnamské války autoři potvrdili, že kouření je odpovědné za 16 % úmrtí pro karcinomy tlustého střeva a 22 % úmrtí pro rakovinu konečníku. Výsledky ukazovaly zřetelné vztahy mezi dávkou a účinkem a zvýšené riziko se vyskytlo i u uživatelů žvýkacího tabáku, kuřáků dýmky a doutníků (in 11). Později se potvrdilo, že kouření ovlivňuje riziko vzniku tohoto nádoru u žen stejným způsobem, ale má delší dobu latence (minimálně 35 let): už u středně silných kuřáček je incidence dvakrát vyšší než u nekuřících žen (11).

Již v r. 1977 vyslovil Winkelstein (39) hypotézu o kauzálním vztahu kouření ke **karcinomu děložního čípku** na základě vysoké korelace mezi geografickým výskytem tohoto nádoru a karcinomu plic, který naznačuje možnou expozici stejným faktorům v životním prostředí. Také histologická shodnost buněčného typu nádoru (squamocelulárního) tuto hypotézu podporovala. Následné epidemiologické studie tento předpoklad potvrdily (32) a vliv kouření byl prokázán i po standardizaci počtu sexuálních partnerů a přítomnosti infekce vyvolané humánními papilomaviry (HPV) (26, 40).

Bylo prokázáno, že nikotin se selektivně koncentruje v cervikální tkáni a jeho koncentrace v mukózním sekretu dosahují hodnot až 1000 ng/ml (ve srovnání s 15–50 ng/ml v krevním séru). Za těchto podmínek dochází ke zvýšené proliferaci všech typů cervikálních buněk, které při současně působícím zánětu vyvolaném HPV jsou vnímavější pro následné maligní degenerativní změny (36).

Rakovina prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen v mnoha rozvinutých zemích. Velké změny v incidenci rakoviny prsu v průběhu krátké doby a výsledky studií u migrující populace svědčí o tom, že výskyt tohoto nádoru je silně ovlivňován faktory zevního prostředí (19). Známé rizikové faktory – hereditární výskyt a reprodukční poměry ovlivňující celoživotní expozici endogenním estrogenům – vysvětlují jen asi 30 % případů (18).

Jedním z možných rizikových faktorů Ca prsu je **kouření**. V r. 1982 vyslovil Mac Mahon hypotézu, že kouření může snižovat vznik nádorů prsu. Tato hypotéza byla založena na dvou premisách: že rakovina prsu souvisí s hormonální hladinou estrogenů, přičemž kouření cigaret má antiestrogenní účinky (in 14).

V r. 1986 byla publikována a obhajována zcela opačná hypotéza o přímém karcinogenním působení tabákového kouře na tkáň prsu: karcinogeny přítomné v tabákovém kouři mohou převyšovat případný protektivní antiestrogenní účinek kouření (14). V epidemiologických studiích, které popsaly pozitivní vztahy mezi kouřením a rakovinou prsu, se zvýšení incidence tohoto nádoru u kuřáček pohybovalo mezi 23–30 % v porovnání s nekuřáčkami. Vztahy se ovšem ukázaly průkaznější po dodatečném vyloučení pasivních kuřáček z kontrolní, kouření neexponované skupiny, přičemž pozitivní vztah byl nalezen i mezi pasivní expozicí kouření a výskytem rakoviny prsu (22). Zatím jen omezený počet těchto studií sledoval věk začátku kouření postižených žen, přičemž jejich výsledky naznačily, že riziko vzniku nádorového onemocnění prsu je vyšší u žen, které začaly pravidelně kouřit v období dospívání, kdy epitel tkáně prsní žlázy proliferuje (17, 25, 29).

Několik studií z počátku 90. let popisuje kouření ve vztahu k **rakovině penisu** (4). V Indii, kde je tento druh nádoru relativně čtenější (2,9 na 100 tisíc obyvatel), našli zvýšené riziko squamocelulárního karcinomu nejen u kuřáků, ale rovněž u uživatelů tzv. bezdýmého tabáku (šňupacího, žvýkacího). Nalezené epidemiologické souvislosti vysvětlují účinky specifických tabákových nitrosaminů vylučovaných močí a jejich možné kumulaci ve smegmatu, inhibičním účinkem nikotinu na apoptosu a celkovou imunosupresi vyvolanou cigaretovým kouřem (13).

K obecně uznávaným rizikovým faktorům **leukemie** patří kromě ionizujícího záření, některých léků a průmyslových chemikálií i kouření, které zvyšuje incidenci zejména myeloidních typů (10). Za hlavní příčinu tohoto vztahu je pokládán benzen, který kuřáci nejen vdechují, ale i emitují do svého okolí.

Aktivní kuřák vdechující tzv. **hlavní proud tabákového kouře** je exponován většině prokázaných humánních karcinogenů zařazených do seznamů IARC a EPA: 4-aminobifenyl, arzen, benzen, benzidin, benzo(a)pyren, beryllium, kadmium, chrom, 2-naftylamin, nikl, specifické nitrosaminy, polonium 210, polycyklické aromatické uhlovodíky, vinylchlorid (33).

Tyto chemické látky jsou emitovány také do „**vedlejšího**“ proudu **cigaretového kouře**, který vzniká doutnáním zapáleného konce cigarety a je obohacován zbytky vydechovanými kuřákem. Koncentrace karcinogenů ve vedlejším proudu bývá až několikanásobně vyšší než v proudu hlavním, neboť směs vzniká nedokonalým spalováním při nízké teplotě.

U mnoha z citovaných chemických látek dochází při jejich metabolické transformaci ke zvýšení mutagenních a karcinogenních účinků. Mnoho škodlivých následků kouření je vyvoláno oxidativním poškozením cílových tkání a orgánů jednak působením oxidantů přítomných v cigaretovém kouři, ale také aktivací fagocytů, které produkují kyslíkové radikály (23).

Oxidanty z cigaretového kouře vytvářejí četné kovalentní vazby s DNA. V současné době se k hodnocení zvýšeného genotoxického rizika aktivních i pasivních kuřáků používá stanovení DNA adduktů benzo/a/pyrenu (v plicích), nitrosaminů, 4-aminobifenylu, 2-naftylaminu (v krvi, tkáni močového měchýře, děložního čípku) (35). Jsou již i důkazy o vyšší vnímavosti mladých osob ke karcinogenním následkům kouření: kouření během dospívání může vyvolávat změny, které vedou ke vzniku vyššího počtu perzistujících adduktů DNA (37). Tyto důkazy vysvětlují výsledky epidemiologických studií, které dokumentují vyšší relativní riziko zhoubných nádorů u osob, které začaly kouřit před dosažením plné biologické zralosti.

Metabolickou transformaci ovlivňují genetické rozdíly ve schopnosti aktivace enzymů, které katalyzují první a druhou fázi metabolismu xenobiotik. Genetický polymorfismus je v současné době nejvíce prozkoumán pro některé geny určující aktivaci enzymů cytochromu P 450, zapojených do I. fáze metabolismu polycyklických aromatických uhlovodíků (např. CYP1A1, CYP2D6) (5, 17). Ve druhé fázi genetický polymorfismus modifikuje vnímavost k účinkům polycyklických aromatických uhlovodíků (glutathion-S-transferáza) a aromatických aminů (N-acetyl transferáza 2) (1).

Vztahy mezi **genetickým polymorfismem** a kouřením se ukázaly jako velmi významné pro velikost rizika rozvoje rakoviny plic (5, 35), močového měchýře (6), tlustého střeva (16, 20), prsu (1).

ZÁVĚR

Omezit a postupně zcela vyloučit kouření ze životního stylu je neúčinnější intervencí pro snížení nemocnosti a úmrtnosti na zhoubné nádory. Druhy nádorů, které patří v současné době k nejčastějším, by se opět staly výjimečnými případy. Přesvědčit lidi, aby přestali kouřit, není snadný úkol. Navzdory tomu, že je všeobecně známo, že kouření vyvolává obávanou rakovinu plic i jiné formy zhoubných nádorů, že kuřáci mají častěji i další vážné zdravotní problémy, epidemie kuřáctví se šíří. Velmi znepokojivé jsou posuny začátků pravidelného kouření do stále nižších věkových skupin populace a hrozivý nárůst prevalence kouřících dívek a mladých žen. Na děti a mládež se cíleně zaměřuje přímá i nepřímá reklama tabákového průmyslu.

Lékaři mají v procesu redukce epidemie tabakismu výjimečnou a nezastupitelnou úlohu: zjišťovat kuřáctví, motivovat každého kuřáka k rozhodnutí zanechat kouření a doplnit radu cíleným poukázáním na možnost individuální vnímavosti k tragickým následkům kouření na základě jeho rodinné a osobní anamnézy a zdravotního stavu. Vzhledem k prokázané vyšší úrovni oxidativního stresu kuřáků by mělo být samozřejmostí i rutinní doporučování vyššího přívozu přirozených zdrojů antioxidantů, tj. ovoce a zeleniny. Přirozená autorita a společenská prestiž lékařů význam porady umocní, kuřáctví lékaře ji naopak zneváží.

NK=nekuřáci, EXK=bývalí kuřáci, K=kuřáci

NÁDOR	NK	EXK	K(CIG/DEN)				DÝMKA DOUTNÍK
			1-9	10-19	20-39	>40	
Plíce	1,0	5,0	4,6	11,5	22,4	30,0	7,0
Hltan	1,0	2,5	2,5	5,4	9,9	13,0	3,5
Jícen	1,0	2,0	1,8	3,4	5,9	7,7	3,0
Hrtan	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Ústa a jazyk	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
Slinivka břišní	1,0	1,0	1,2	1,6	2,1	2,5	1,0
Močový měchýř	1,0	1,5	1,5	2,5	4,0	5,0	1,5
Ledviny	1,0	1,0	1,2	1,5	1,9	2,2	1,0

Tab. 1: Relativní riziko nádorů, které mají kauzální vztah ke kouření

NÁDOR	AR	AR/1 CIG/DEN
Plíce	85-95%	0,73
Hltan	60-70%	0,30
Jícen	40-60%	0,17
Hrtan	40-50%	0,13
Ústa a jazyk	40-50%	0,13
Slinivka břišní	10-30%	0,04
Močový měchýř a trubice	30-60%	0,10
Ledviny	10-15%	0,03

Tab. 2: Atributivní riziko (AR) kouření pro úmrtnost na vybrané zhoubné nádory

NK = nekuřáci, K = kuřáci

NÁDOR	NK	K
Rty	1,0	2,0
Játra	1,0	1,5
Žaludek	1,0	1,5
Leukemie	1,0	1,3
Děložní čípek	1,0	2,0

Tab. 3: Relativní riziko nádorů, u nichž se předpokládá, že mají vztah ke kouření

LITERATURA:

1. Ambrosene, Ch.B., Freudenheim, Jo, L., Graham, S. aj.: Cigarette smoking, N-Acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA*, 276, 1996, s. 1494-1501
2. Baldini, E.H., Strauss, G.M.: Women and lung cancer. *Chest*, 112, 1997, s. 229S-234S
3. Baron, A.E., Franceschi, S., Barra, S., Talamini, R., La Vecchia, C.: A comparison of the joint effects of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2, 1993, s. 519-523
4. Bosch, F.X., Cardis, E.: Cancer incidence correlations: genital, urinary and some tobacco-related cancers. *Int J Cancer*, 46, 1990, s. 178-184
5. Bouchardy, Ch., Benhamou, S., Dayer, P.: The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res*, 56, 1996, s. 251-253
6. Cartwright, R.A., Glashan, R.W., Rogers, H.J. a j.: Role of N- acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis. *Lancet*, 1982, s. 842 - 845
7. Doll, R., Hill, A.B.: Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J*, ii 1950, s. 739-748
8. Doll, R., Peto, R.: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 88, 1981, s. 1193-1308
9. Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., Sutherland, I.: Mortality in relation to smoking: 40 year observation on male British doctors. *Br Med J*, 309, 1994, s. 901-911
10. Doll, R.: Cancer weakly related to smoking. *Br Med Bull*, 52, 1996, s. 35-49
11. Giovannucci, E., Colditz, G.A., Stampfer, M.J. aj.: A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. Women. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1994, s. 192 -199
12. Harris, R.E., Zang, E.A., Anderson, J.I. aj.: Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol*, 22, 1993, s. 592-599
13. Harish, K., Ravi, R.: The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol*, 75, 1995, s. 375-377
14. Hiat, R.A., Fireman, B.H.: Smoking, menopause, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 76, 1986, s. 833-838
15. IARC: Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol 30, Lyon, 1986
16. Ilett, K.F., David B.M., Detchon, P. a j.: Acetylation phenotype in colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 47, 1987, s. 1466 - 1469
17. Ishibe, N., Hankinson, S.E., Colditz, G.A. aj.: Cigarette smoking, Cytochrome P 450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *J Cancer Res*, 58, 1998, s. 667-671
18. Kelsey, J.F., Berkowitz, G.S.: Breast cancer epidemiology. *Cancer Res*, 48, 1988, s. 5615-5623
19. Kelsey, J.F., Horn-Ross, P.L.: Breast Cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidem. Rev.*, 15, 1993, s. 7-16
20. Lang, N.P.: Acetylation as an indicator of risk. *Environ Health Persp.*, 105, 1997, s. 763 - 766
21. Momas, I., Daures, J.P., Festy, B. aj.: Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. *Europ J Epidemiol*, 10, 1994, s. 599-604
22. Morabia, A., Bernstein, M., Hetizier, S., Khachatrin, N.: Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol*, 143, 1996, s. 918-928
23. Morrow, J.D., Frei, B., Longmire, A.W. aj.: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *New Engl J Med*, 332, 1995, s. 1198-1203
24. Olsen, J., Kronborg, O.: Coffee, tobacco and alcohol as risk factors for cancer and adenoma of the large intestine. *Int J Epidemiol*, 22, 1993, s. 398-402
25. Palmer, J.R., Rosenberg, L.: Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev.*, 15, 1993, s. 145 - 156
26. Phillips, A.N., Smith, G.D.: Cigarette smoking as a potential cause of cervical cancer. *Int J Epidemiol*, 23, 1994, s. 42-49
27. Risch, H.A., Howe, G.R., Jain, M. aj.: Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol*, 138, 1993, s. 281-293

28. Rivenson, A., Hoffmann, D., Prokopczyk, B.: Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F 344 rats by tobacco-specific and Areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res*, 48, 1988, s. 6912-6917
29. Russo, J., Tay, L.K., Russo, I.H.: Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogens. *Breast Cancer Res Treat*, 2, 1982, s. 5-73
30. Saracci, R.: The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer ethiology. *Epidemiol Rev*, 1987, 9, s. 175-193
31. Silverman, D.T., Dunn, J.A., Hoover, R.N. et al.: Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1994, (20), s. 1510-1516
32. Slattery, M.L., Robinson, L.M., Schuman, K.L. aj.: Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA*, 261, 1989, s. 1593-1644
33. Smith, C.J., Livingston, S.D., Doolittle, D.J.: An international literature survey of „IARC group I Carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke. *Food and Chemical Toxicol*, 35, 1997, s. 1107-1130
34. Surgeon General Report: Reducing the health consequences of smoking: 25 year of progress. DHHS Publications, No (CDC) 89-8411, 1989
35. Vineis, P., Caporaso, N.: Tobacco and cancer: Epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect*, 103, 1995, s. 156-160
36. Waggoner, S.E., Wang, X., Effect of nicotine on proliferation of normal, malignant and human papillomavirus-transformed human cervical cells. *Gynecologic Oncology*, 55, 1994, s. 91-95
37. Wiencke, J.K., Thurston, S.W., Kelsey, K.T. aj.: Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1999 (7), s. 614-619
38. Williams, A., Samet, J.: Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet, J. (ed): *Epidemiology of lung cancer*. New York, 1994, s. 71- 108
39. Winkelstein, W., Jr.: Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol*, 106, 1977, s. 257-259
40. Winkelstein, W., Jr.: Smoking and cervical cancer - current status: A review. *Am J Epidemiol*, 131, 1990, s. 945-957
41. Wynder, E.L., Graham, E.A.: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *J Am Med Assoc*, 143, 1950, s. 329-346
42. Wynder, E.L., Augustine, A., Kabat, G.C.: Effect of the type of cigarette smoke on bladder cancer risk. *Cancer*, 61, 1988, s. 622-627



ZÁVISLOST NA TABÁKU; DŮSLEDKY A LÉČBA

JIŘÍ T. KOZÁK



Motto:

Tobacco is the largest public health problem
on the planet which is still avoidable.

Nigel Gray, UICC and European Institute of Oncology, 1999

Úvod

Kouření tabáku chápe současný lékař jako nejzávažnější preventabilní příčinu nemocí, se kterou se ve svém profesionálním životě setkává (16). Měla by být proto jeho úloha při zvládnutí tohoto celosvětového nejmasovějšího zdravotního problému naprosto základní a nezastupitelná. Vždyť podstatnou část svého času v ordinaci věnuje lékař diagnostice a léčbě nemocí způsobených kouřením. Soudí se, že během roku totiž navštíví svého praktického lékaře kolem 70 % současných kuřáků právě s obtížemi a problémy způsobenými kouřením tabáku.

Tabák je nebezpečný v každé formě a v každém způsobu užívání. Neexistuje forma tabákového výrobku, která by byla méně nebezpečná. Svědčí pro to výskyt četných kardiovaskulárních, respiračních a onkologických onemocnění i vysoké riziko předčasných úmrtí kuřáků. Podle R. Peto a spol. (14) zemřelo v České republice v roce 1995 na nemoci z kouření 22 tisíc osob. Těmito úmrtími jsme se ve zmíněném roce zařadili ve skupině rozvinutých zemí v předčasně úmrtnosti mužů v produktivním věku 35 až 69 let na 5. místo: ze 32 tisíc všech úmrtí této věkové skupiny ročně, připadlo na nemoci z kouření 14 tisíc úmrtí. (Pro srovnání: v Rakousku s podobným životním stylem došlo ve stejném roce ke 3 600 úmrtí na nemoci z kouření z celkového počtu 13 000 úmrtí.) V *tabulce 1* jsou uvedena data o úmrtích v důsledku kouření v České republice v roce 1995 (4). Úmrtí na nádorová onemocnění způsobená kouřením představovala tedy 11,8 % všech úmrtí.

	Celkový počet úmrtí	Z toho v důsledku kouření	%
Všechny příčiny	66 162	19 525	30
Karcinomy celkem	16 761	7 829	47
- ca plic	5 141	4 872	95
- ca hor. cest dých. a hor. zažív. traktu	1 169	878	75
- ostatní ca	10 456	2 079	20
Chron. oboustr. plicní nemoci	1 623	1 275	79
Ost. respir. nemoci	936	230	25
Kardiovask. nemoci	33 367	8 677	26
Ostatní diagnózy	5 652	1 514	27

Tab. 1: Počet úmrtí v České republice v roce 1995, z toho úmrtí v důsledku kouření, dle skupin diagnóz, u mužů a žen (14)

Kouření tabáku, především cigaret, je jednou z hlavních příčin 10 lokalizací maligního bujení (14), jak je uvedeno v *tabulce 2*. Jejich výskyt je u nás, s výjimkou karcinomu žaludku, na předních místech mezi 16 vybranými evropskými státy (9).

Karcinom	Pořadí výskytu v ČR (9)	
	muži	ženy
- plic	3.	8.
- dutiny ústní	neudáno	neudáno
- jícnu	neudáno	neudáno
- žaludku	9.	10.
- pankreatu	2.	2.
- hrtanu	7.	7.
- močového měchýře	8.	8.
- ledvin	1.	1.
- jater	2.	3.
- prostaty	9.	-
Leukemie (především akutní myeloidní)	3.	5.

Tab. 2: Kouření jako příčina malignity

U karcinomu ledvin, nosní dutiny a myeloidní leukemie kouření již tak častou příčinou není. Může tomu však být u karcinomu nasofaryngu a rtu, a to především u kuřáků dýmek. U karcinomu žaludku a jater byl vliv kouření opět nedávno potvrzen v kohortové studii (12).

Již začátkem 60.let provedla American Cancer Society prospektivní studii, do které bylo zařazeno 1 078 894 mužů a žen (4). Tehdy bylo propočteno relativní riziko úmrtí na malignity u kuřáků ve srovnání s nekuřáky takto (tab.3.):

Karcinom	Relativní riziko u kuřáků	
	mužů	žen
- plic	7,84-11,56	3,58
- dutiny ústní, hrtanu, hltanu, jícnu	6,09-8,99	3,25
- močového měchýře	2,00-2,96	2,58
- pankreatu	2,69-2,17	1,42
- uterus, cervixu		1,18
- prostaty	1,04-1,01	
Celkem	2,14-1,76	1,21

Tab. 3: Relativní riziko úmrtnosti na malignity u kuřáků (4)

Je samozřejmé, že nelze nikdy říci, že příčinou určité malignity je ten či onen způsob pacientova chování (19). Jisté však je, že u poloviny kuřáků se nemoc z kouření vyvine a že 30 % nádorových onemocnění má příčinu v dlouhodobém kouření tabáku (16,19). Samozřejmě nelze opominout vliv pasivního kouření na vznik karcinomu plic (7, 11), a nejen na toto onemocnění. Vyčerpávající argumenty o důsledcích nedobrovolného kouření shromáždila Environmental Protection Agency (18): ve Spojených státech umírá ročně na karcinom plic v důsledku pasivního kou-

ření kolem 3 tisíc nekuřáků. Extrapolací tohoto údaje pro Českou republiku to představuje 120 úmrtí nekuřáků ročně na bronchogenní malignitu, a to jen proto, že byli nuceni žít nebo pracovat v zakouřeném prostředí. Nelze se proto divit, že tabákový průmysl vyvíjí maximální aktivitu a vynakládá značné finanční částky, aby vliv a účinky nedobrovolného kouření zpochybnil. Nedávný článek v The Lancet (13) je toho dokladem.

Na druhé straně vhodné preventivní zásahy a informovanost občanů dovedou snížit kupř. mortalitu na plicní karcinom až o 50 %, jako ve Finsku (6), nebo jejich absence naopak zvýšit z 50 na 295/100 000 mužů jako v Maďarsku (6).

Kouření tabáku je naučené chování, které se u většiny kuřáků komplikuje dříve nebo později fyzickou závislostí na nikotinu. Experimentování s kouřením začíná v dětství a v dospívání, a to nejčastěji ve věku 10 až 14 let a je ovlivněno sociálním prostředím. Medián věku začátku pravidelného kouření u kuřáků a kuřeček v České republice je 12 let. Fyzická, drogová závislost se vyvine obvykle v rozmezí několika týdnů či měsíců. Stane se tak u 85 až 90 % kuřáků (ve srovnání se 3-5 % osob závislých na alkoholu).

Podstata závislosti na nikotinu je i některým lékařům neznáma. Mnozí o kouření hovoří jako o zlovyku a odmítají přijmout skutečnost, že závislost na tabáku a na nikotinu je vlastně nemocí. V Mezinárodní klasifikaci nemocí a příčin smrti, MKN - 10. revizi, je zařazena v kapitole psychoaktivních látek pod kódem F17.2. Nikotin ovlivňuje náladu, výkonnost, snižuje pocit hladu a urychluje metabolismus. Kuřák snáze ovlivní svoji náladu jednou či dvěma cigaretami. Opakovaná expozice nikotinu vyvolává neuroadaptaci, jeho deprivace má za následek vznik abstinenčních příznaků (F17.3), jako jsou předrážděnost, neklid, obtíže se soustředěním, zhoršení výkonu, úzkost, pocit hladu, poruchy spánku, nutková touha po cigaretě a ospalost. Je proto žádoucí, aby závislost na nikotinu byla u každého kuřáka rutinně zjišťována a léčena. Kuřáci nejsou jednolitou skupinou osob, lze je diferencovat podle stupně závislosti. Nejvhodnějším testem je FTNZ, Fagerströmův dotazník nikotinové závislosti (tab. 4.), hlavně jeho dvě otázky: „Jak brzy po probuzení si zapálíte svou první cigaretu?“ a „Kolik cigaret kouříte?“, které rychle otestují, zda je pacient závislý či nikoli.

Otázka	Odpověď	Body
1. Jak brzy po probuzení si zapálíte první cigaretu?	Do 5 minut za 6-30 minut za 30-60 minut po 60 minutách	3 2 1 0
2. Je pro vás obtížné nekouřit tam, kde to není dovoleno?	ano ne	1 0
3. Které cigarety byste se nerad/a vzdal/a?	té první ráno kterékoli jiné	1 0
4. Kolik kouříte denně cigaret?	10 nebo méně 11-20 21-30 31 a více	0 1 2 3
5. Kouříte více v prvních hodinách po probuzení než v ostatním čase?	ano ne	1 0
6. Kouříte, i když jste nemocný/á tak, že trávíte většinu dne na lůžku?	ano ne	1 0

Po sečtení bodů lze závislost hodnotit takto:

0-1 bod

2-4 body

5 bodů

6-7 bodů

8-10 bodů

ŽÁDNÁ NEBO VELMI NÍZKÁ

NÍZKÁ

STŘEDNÍ

SILNÁ

VELMI SILNÁ

Tab. 4: Fagerströmův test nikotinové závislosti – FTNZ (Fagerström Test of Nicotine Dependence - FTND) (5)

S tabákovým kouřem inhalovaný nikotin se dostává během 7 až 10 sekund do centrálního nervového systému (CNS), kde se váže v mesolimbickém systému, převážně v nucleus accumbens, na acetylcholinové receptory (AChR) (1). Čím větší bolus nikotinu, tím rychleji dostává kuřák svou „odměnu“. Toho využívají výrobci cigaret přidáním aditiv, především amoniaku. Ten ovlivňuje pH tabákového kouře a zvyšuje tak účinek nikotinu. Vazbou na AChR se uvolňuje dopamin, podporující intenzivnější sekreci dalších působků ovlivňujících pohodu (norepinefrin, β -endorfin), snadnější řešení úkolů (acetylcholin – ACh, norepinefrin), či podporujících paměť (ACh, norepinefrin, vasopresin) (1, 15). Vedle těchto účinků (tzv. pozitivní posilování), tlumí nikotin i negativní projevy (negativní posilování): snižuje úzkost a tenzi (β -endorfin), práh bolestivosti (ACh, β -endorfin), pocit hladu (dopamin, norepinefrin, serotonin) a eliminuje abstinenci příznaky při jeho deprivaci (ACh, cortisol) (1, 15).

Na základě těchto skutečností lze kouření tabáku chápat jako činnost, která poskytuje psychoaktivní drogu. A tabákový výrobek – především cigaretu – lze chápat jako prostředek, nástroj, jak vhodně a co nejrychleji dopravit drogu do CNS. Navíc, jde o drogu legální, všeobecně rozšířenou, sociálně akceptovatelnou a u nás dosud akceptovanou a státem stále podporovanou.

Závislost na tabáku je nutné posuzovat jako závažné onemocnění, které by mělo být každým lékařem léčeno.

LÉKAŘ MÁ TOTIŽ JEDINEČNOU PŘÍLEŽITOST PACIENTOVI POMOCI RADOU I PŘÍKLADEM:

- Rada lékaře je podpořena zdravotními obtížemi pacienta.
- Nemocný je během návštěvy u lékaře přístupnější k přijetí rady kouření zanechat.
- Poradenství může lékař personalizovat ve vztahu ke zdravotnímu stavu i k rodinné anamnéze.
- Během roku navštíví svého lékaře téměř tři čtvrtiny kuřáků.
- Většina kuřáků má zdravotní obtíže a ráda by proto kouření zanechala; rada lékaře jak postupovat a jeho pomoc a zájem, jsou proto důležité.
- Finanční náklady kuřáctví nejsou rovněž zanedbatelné: kuřák kouřící denně 20 nejobvyklejších cigaret Petra, prokouří ročně více než 14 000,- Kč. Jedná se o jeden průměrný měsíční plat.

JAK TEDY POSTUPOVAT?

- Je potřebné znát kuřácké chování všech svých pacientů.
- Při každé návštěvě se znovu dotazovat, zda pacient ještě kouří.
- Opakovaně, při každé návštěvě, požadovat a podporovat zanechání kouření.
- Těm, kteří se rozhodli přestat, poskytnout krátkou radu, jak postupovat, a osobně předat leták s doporučením léčebného postupu.
- Pokud je to nutné – při závislosti na nikotinu podle FTNZ – doporučit náhradní léčbu nikotinem.
- Je účelné pacienta dostatečně dlouho sledovat a podporovat ho v trvalé abstinenci.
- Jedině trvalými projevy sympatií a podporou lze dosáhnout u svého pacienta dlouhodobé abstinence a zabránit relapsu.

Zanechání kouření znamená pro kuřáka změnu dosavadního životního stylu, změnu denního stereotypu.

JE PROTO NUTNÉ NAJÍT A POSÍLIT JEHO MOTIVACI K ABSTINENCI: PODLE FIORE ET AL. (3), JDE O „5R“:

- R1. RELEVANCE** — NAJÍT MOTIVACI RELEVANTNÍ ZDRAVOTNÍMU STAVU PACIENTA.
- R2. RISKS** — UPOZORNIT NA VŠECHNA AKUTNÍ A DLOUHODOBÁ RIZIKA KOUŘENÍ, DOPAD NA PROSTŘEDÍ A RIZIKO PRO NEKUŘÁKY.
- R3. REWARDS** — PROSPĚCH, KTERÝ PRO KUŘÁKA OSOBNĚ PLYNE ZE ZANECHÁNÍ KOUŘENÍ: ZLEPŠENÍ ZDRAVÍ, ZLEPŠENÍ CHUTI, ZLEPŠENÍ ČICHU, UŠETŘENÍ PENĚZ, ZLEPŠENÍ SEBEVĚDOMÍ, DOMOV, OŠACENÍ, VLASY, DECH JSOU BEZ ZÁPACHU, PŘÍKLAD DĚTEM APOD..
- R4. ROADBLOCKS** — IDENTIFIKACE PŘEKÁZEK BRÁNÍCÍCH ÚSPĚŠNÉ LÉČBĚ: ABSTINENČNÍ PŘÍZNAKY, STRACH ZE SELHÁNÍ, ZVÝŠENÍ HMOTNOSTI, NEDOSTATEK PODPORY, DEPRESE, ZTRÁTA POTĚŠENÍ Z KOUŘENÍ.
- R5. REPETITION** — ČASTÉ OPAKOVÁNÍ MOTIVAČNÍ INTERVENCE.

Osvědčená je tzv. „krátká intervence“. Nevyžaduje totiž více než 3 minuty času lékaře. Její efektivita je sice nízká, kolem 3 % dosažené dlouhodobé abstinence, ale v případě plošného použití, poskytuje velmi příznivé výsledky. Za předpokladu, že by jen polovina českých lékařů (15 tisíc) krátkodobou intervenci používala, je jimi ročně osloveno 875 tisíc kuřáků (70 % z poloviny současných kuřáků). Při 3 % efektivitě to znamená 26 tisíc nových bývalých kuřáků ročně.

JDE O METODU ZNÁMOU POD NÁZVEM „5A“ S TĚMITO KROKY:

A1. Ask — DOTÁZAT SE A DO DOKUMENTACE ZAPSAT, ZDA SE JEDNÁ O SOUČASNÉHO NEBO BÝVALÉHO KUŘÁKA ČI NEKUŘÁKA.

A2. Advise — JASNOU, DŮRAZNOU A PERSONALIZOVANOU RADOU VYSVĚTLIT NUTNOST ZANECHAT KOUŘENÍ.

A3. Assess — ZHODNOTIT OCHOTU PACIENTA KOUŘENÍ ZANECHAT: V Kladném případě nabídnout pomoc (A4), event. doporučit do poradny pro odvykání kouření; pokud nechce kouření zanechat, poskytnout motivační intervenci (A2); pokud jde o mladistvého, těhotnou či příslušníka etnické skupiny, poskytnout doplňující informace.

A4. Assist — POMOC PŘI ZANECHÁNÍ KOUŘENÍ: DOPORUČIT STANOVENÍ DNE ZANECHÁNÍ KOUŘENÍ; INFORMOVÁNÍ RODINY, PŘÁTEL, SPOLUPRACOVNÍKŮ; PRO PRVNÍ TÝDNY NALÉZT JINÉ ŘEŠENÍ SITUACÍ, KTERÉ BYLY DOSUD ŘEŠENY S POMOCÍ CIGARETY; ODSTRANĚNÍ CIGARET, POPELNÍKŮ, ZAPALOVAČŮ Z OKOLÍ (DOMOV, PRACOVISTĚ, VŮZ APOD.).

A5. Arrange follow-up — ZAJISTIT DLOUHODOBÉ SLEDOVÁNÍ PRVNÍ DVA, TŘI MĚSÍCE: BLAHOPŘÁT K ÚSPĚCHU; ZJISTIT PROBLÉMY A PORADIT, JAK SE S NIMI VYPOŘÁDAT; JE-LI NUTNÉ, POSKYTNOUT FARMAKOTERAPII, event. doporučit do poradny pro odvykání kouření.

V červnu 2001 publikovala Evropská úřadovna SZO „První doporučení léčby závislosti na tabáku“ (21), vypracované skupinou odborníků pod vedením M.Rawa. V publikaci jsou podrobně popsána doporučení pro krátkou intervenci, pro specialisty v odvykání kouření, doporučení účinné farmakoterapie, doporučení pro specifické skupiny a doporučení pro poskytovatele zdravotní péče a systémy. (Český překlad tohoto dokumentu je v současnosti připravován pro publikaci v nejrozšířenějším lékařském časopise.)

FARMAKOTERAPIE ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

NÁHRADNÍ LÉČBA NIKOTINEM

Princip náhradní léčby nikotinem spočívá v dodávání čistého nikotinu alternativní cestou, s cílem zabránit vzniku abstinenčních příznaků. Ty totiž obvykle donutí kuřáka vrátit se k cigaretě. Abstinenční příznaky, které kuřák pociťuje po deprivaci nikotinu, jsou jednak subjektivní (nutkavá potřeba kouřit, podrážděnost, deprese, obtížné soustředění na práci, intenzivnější pocit hladu, poruchy spánku), jednak objektivní (snížená tepová frekvence, zvýšení α -vln v EEG, zvýšená teplota kůže, zvýšení hmotnosti, pokles adrenalinu, zvýšení hladiny kortizolu apod.). Je potřebné, aby kuřák zanechal kouření naráz, současně v den zahájení terapie (toto však neplatí u bupropionu, viz dále). Ta musí být dostatečná, nepřerušovaná a dlouhodobá. Vlivem terapie nedojde k vedlejším projevům abstinence a kuřák má „relativní pohodu“ k řešení svých sociálních a psychických vzeb ke kouření, ke změně svého dosavadního životního stylu, svého naučeného stereotypu chování.

U nás jsou v současné době k dispozici tři formy alternativního podávání nikotinu: žvýkačka s nikotinem se 4 a 2 mg nikotinu a nikotinová náplast s 15, 10 a 5 mg nikotinu, aplikovaná po dobu 16 hodin, i se 21, 14 a 7 mg nikotinu, aplikovaná po dobu 24 hodin, a inhalátor s vložkami spongiózní hmoty obsahující 10 mg nikotinu. Jejich účinnost je zhruba stejná a dosahuje v průměru 30 % objektivizované, dlouhodobé (jednorocní) abstinence. Předpokladem úspěchu v abstinenci je správná aplikace preparátu v dostatečném množství a délce léčby. Metodika léčby byla popsána jinde (10, 17). V zahraničí jsou k dispozici ještě nikotinové tablety, pastilky a nosní spray. Poslední forma je vhodná především v kombinaci s náplastmi či žvýkačkami u silně závislých kuřáků.

Všechny preparáty NLN jsou k dostání v lékárnách bez lékařského předpisu a hradí je pacient.

TERAPIE BEZ NIKOTINU

Antidepressivum Zyban firmy Glaxo (bupropioni hydrochloridum), tlumí výrazně abstinenční příznaky, především touhu po cigaretě. Zanechat kouření se doporučuje po jednom či dvou týdnech aplikace, protože po této době mizí nutkání a touha po cigaretě. Při jeho aplikaci po dobu 9 týdnů ve formě tablet (týden 1x1, pak 2x1 tabl. po 150 mg), bylo dosaženo dlouhodobé abstinence ve 30,3 % (18). Zyban lze s úspěchem kombinovat s nikotinovými preparáty a v kombinaci kupř. s nikotinovou náplastí se zvýšila efektivita léčby na 35,5 % (8). Zyban byl v České republice registrován v roce 2001, je k dostání na lékařský předpis v lékárnách a hradí jej pacient.

Jak náhradní léčbu nikotinem, tak léčbu bupropionem, event. v jejich kombinaci, je nutné vždy kombinovat s behaviorální terapií, protože zanechat kouření znamená opustit dosavadní životní styl.

Akupunktura, hypnóza, různé „zaručené přípravky“, špičky se silicemi apod. mají jen placebový efekt. V éře před nikotinovou terapií přinášely jistý úspěch různé formy averzivní terapie, jako rychlé kouření, utajená senzitivace, chuťové nasycení, elektrické šoky, výplach úst roztokem argentinitrátu apod.. Samostatná behaviorální terapie a pozitivní posilování jako sebekontrola, kontrola stimulů, systémová desenzibilizace a relaxace měly rovněž svou hodnotu.

Generální ředitelka Světové zdravotnické organizace Dr. Gro Harlem Brundtlandová vyhlásila jako druhou prioritu činnosti SZO celosvětové snížení kuřáctví (první prioritou je kontrola malárie). V svolání ke Světovému dni bez tabáku v roce 1999 se vyjádřila: „Přestat kouřit není snadné. Víme, že nikotin je silně návykový... Vyzývám proto všechny kuřáky, učiňte onen rozhodný krok ke zlepšení zdraví - leave the pack behind.“ (20).

V současné době je SZO vypracováván komplexní dokument, Rámcová dohoda kontroly tabáku, Framework Convention on Tobacco Control - FCTC, která bude schválena všemi členskými státy v roce 2003. Bude to poprvé v historii SZO, co takovýto závažný zdravotní problém bude řešen globálně.

LITERATURA:

1. Balfour D.J.K., Fagerström K-O.: Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol. Ther.* XX, č. X, 1996, s. 1-30.
2. Doll R.: Cancers weakly related to smoking. *Brit. Med. Bulletin*, 52, 1996, 1; s. 35-49.
3. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J. et al.: Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical practice guideline. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000, s. 179.
4. Hammond, E.C., Seidman, H.: Smoking and cancer in the United States. *Preventive Medicine*. 9, 1980, 2, s. 169-173.
5. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K-O.: The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Brit. J. Addiction*, 86, 1991, s. 1119-1127.
6. Gray N.: The urgency of tobacco control. In: Together against tobacco. Proceedings INGCAT International NGO Mobilisation Meeting, Geneva, 15-16 May, 1999, s. 100.
7. Hirayama T.: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study in Japan. *Br. Med. J.*, 282, 1981, s. 183-185.
8. Jorenby D.E., Leishow S.J., Nides M.A. et al.: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England J. Med.*, 340, 1999, 9, s. 685-692.
9. Kolcová V., Geryk E., Jechová M.: Zhoubné novotvary. Česká republika a vybrané státy. Galén, 1999, s. 57.
10. Králíková E., Kozák J.T.: Odvykání kouření v denní praxi lékaře. Maxdorf-Jessenius, 1997, s. 32.
11. Lee Ch-H., Ko Y-Ch., Goggins W., Huang J-J., Huanmg M-S., Kao E-L., Wang H-Z.: Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Intern. J. Epid.*, 29, 2000, s. 224-231.
12. Miroue T., Tokui N., Nishisaka K., Nishisaka S-i., Ogimoto I., Ikeda M., Yoshimura T.: Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *Intern. J. Epid.*, 29, 2000, s. 232-237.
13. Ong E.K., Glantz S.A.: Tobacco industry efforts subverting International Agency for Research on Cancer's second-hand smoke study: *The Lancet*, 355; April 8, 2000.
14. Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thuin M., Health C.Jr.: Mortality from smoking in developed countries 1950 – 2000. Indirect estimates from national vital statistics. Oxford Univ. Press, 1994, s. 553.
15. Pomerleau O.F.: Nicotine dependence. In: Bolliger C.T., Fagerström K-O. (eds): *The Tobacco Epidemic*. Prog Respir Res., Basel, Karger, 1997, vol. 28, s. 122-131.
16. Simpson D.: Medicines big challenge. Doctors and tobacco. Tobacco Control Resource Centre, European Commission 2000, s. 60.
17. Remedica Compendium, 3. vydání, 1999, s. 772.
18. U.S. Environmental Protection Agency, 1993. Respiratory health effect of passive smoking: lung cancer and other disorders. Report of the U.S. Environmental Protection Agency, U.S. DHHS, U.S. EPA Smoking and Tobacco Control, Monograph 4., 1996, s. 346.
19. Vyzula R.: Existuje prevence maligního nádorového onemocnění? *Forum Medicinæ*, 1. 2000, s. 8-11.
20. WHO: World No-Tobacco Day 31 May 1999. Leave the pack behind, WHO, 1999, s. 55.
21. WHO, Regional Office for Europe: First WHO European Recommendations on the Treatment of tobacco Dependence. Evidence based core recommendations for health systems in Europe. World Health Organizations European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence.

VÝŽIVOVÉ FAKTORY V PREVENCI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

JINDŘICH FIALA
ZUZANA BRÁZDOVÁ



Úvod

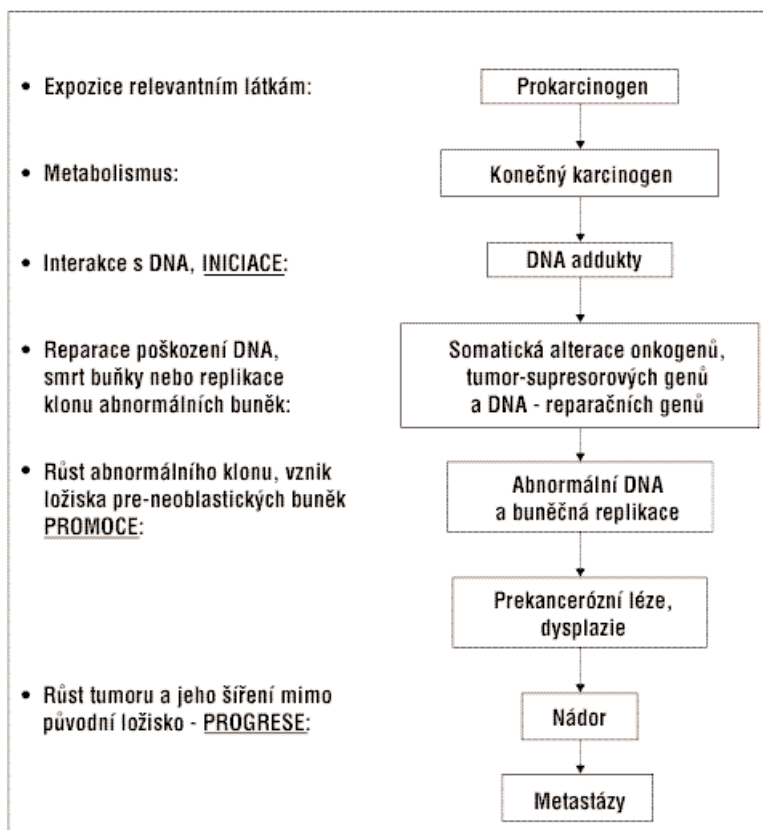
Význam výživy v souvislosti s nádorovými onemocněními je dnes z obecného hlediska nepochybně široce akceptován. Avšak znalosti konkrétních souvislostí a především jejich praktické využívání jsou celkově stále na nedosta- tečné úrovni, a to nejen u laické veřejnosti, ale i u lékařů, dokonce často i specialistů, alespoň co se týče primární prevence. Předpokládaný mohutný potenciál výživy v prevenci nádorů tak dosud zůstává z větší části nevyužit. Jedním z podstatných důvodů je komplikovanost vztahu výživy a rizika nádorových onemocnění, daná velkým množstvím konkrétních dietárních faktorů a jejich možným účinkem ve dvou protichůdných úrovních, jednak jako faktorů nepří- znivých, zvyšujících riziko, jednak jako faktorů protektivních. V posledních letech však došlo k významnému zdoko- nalení našich znalostí, v němž za velmi důležité lze považovat zkvalitnění posuzování epidemiologické průkaznosti, zejména ve smyslu rozlišování hypotéz a zprostředkovaných asociací od průkazů asociací takové síly, že opravňují k formulaci konkrétních doporučení. Tento článek se pokouší shrnout současné znalosti o vztahu dietárních faktorů k riziku nádorových onemocnění s vyústěním v konkrétně formulovaná doporučení.

HISTORICKÝ VÝVOJ HODNOCENÍ SOUVISLOSTÍ MEZI VÝŽIVOVÝMI FAKTORY A NÁDORY

Přestože zmínky o vztahu výživy a nádorů se průběžně vyskytují v historii i dříve, první seriózní práce se objevi- ly až ve 30. letech 20. století. Mezi nejstarší epidemiologické studie výživy a rakoviny patří ekologická studie orál- ních nádorů v Indii, kterou provedl Orr (121) a dále case-control studie nádorů v Anglii a Walesu, kterou provedl Stocks (151), kdy obě tyto práce identifikovaly mezi příčinami nedostatky ve výživě, zejména nízkou konzumaci zele- niny a ovoce. Další jsou práce Tannenbauma, který zkoumal efekt dietárních změn na vznik nádorů u laboratorních zvířat (157, 158). Přestože Tannenbaum spolu se Silverstonem později publikovali významnou práci upozorňující na roli jednotlivých makronutrientů při vzniku nádorů (159), s nástupem druhé poloviny 20. století byly teorie o die- tárním původu rakoviny přehlíženy a pozornost byla zaměřena především na vliv environmentálních specifických che- mických a fyzikálních karcinogenů na straně jedné a na genetickou podstatu karcinogeneze na straně druhé. Po delší pomlce teprve v 70. letech dochází k renesanci zájmu o dietární etiologii nádorů. Významným objevem byla zjištění z Afriky a Asie, že mykotoxiny v potravinách mohou způsobovat rakovinu jater (105). Začala být věnována pozornost studiu regionálních rozdílů výskytu nádorů a vlivu změny kulturního prostředí na migrující populace (150, 181), při- čemž výživa se ukázala jako jeden z pravděpodobných významných vysvětlujících faktorů pro zjištěné rozdíly. První vědecké sympozium o výživě ve vztahu k nádorům se konalo teprve r. 1975, a jeho závěry zatím postrádaly přesněj- ší kvantifikaci jak podílu výživy na etiologii nádorů, tak i formulovaných doporučení (1). Teprve v pozdějším review Wyndera a Goriho (180) se objevuje kvantifikovaný odhad, že výživa způsobuje 40 % všech nádorů u mužů a 60 % u žen. Dosud stále často citovaným kvantifikovaným odhadem podílu jednotlivých faktorů na etiologii nádorů je pře- hled Dolla a Peta z r. 1981 (30), ve kterém je výživě přisuzováno příspěvek ke 35 % všech nádorů, stanovené ovšem v širokém možném rozmezí 10-70 %. Doll a Peto rovněž došli k závěru, že alkohol způsobuje přibližně 3 % všech nádorů a environmentální karcinogeny jiné než tabák a dietární jsou relativně nedůležité. V roce 1982 vydala Národní americká akademie věd (NAS) první skutečně komplexní a specifickou vědeckou zprávu o výživě a nádorech (118). Multidisciplinární panel expertů poprvé provedl důkladnou analýzu a shrnutí všech dostupných epidemiolo- gických a experimentálních dat (více než 2000 citací) a závěrem byla rovněž první systematická formulace přísluš- ných doporučení. Od roku 1982 potom bylo publikováno velké množství studií a zpráv ohledně výživy a rakoviny. Stále dosud nejvýznamnější kritické shrnutí těchto poznatků představuje obsáhlá zpráva „Strava, výživa a prevence zhoubných nádorů. Globální perspektiva“ (177), vydaná v roce 1997 panelem expertů pod hlavičkou WCR a AICR (World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research). Publikace je založena na vyhodnocení více než 4500 studií a do značné míry posloužila rovněž jako zdroj informací pro vypracování tohoto článku a *obrázku 1*.

ZÁKLADNÍ PRINCIPY A ZPŮSOB VLIVU VÝŽIVY PŘI VZNIKU NÁDORŮ

Mechanismus karcinogeneze byl rozsáhle studován především na zvířecím modelu a byl kategorizován do tří základních stadií: iniciace, promoce a progrese (59, 128). Avšak zatímco v experimentálních systémech se jednotlivá stadia mohou jevit jako ohraničené diskrétní události navazující na sebe v daném pořadí, karcinogeneze v reálných nelaboratorních podmínkách, a u člověka je komplikovanější a méně přehledný kontinuální proces, během něhož se souběžně vyskytují nejružnější stadia dysplastických a neoplastických změn (177). Lidská karcinogeneze může být nahlížena jako série událostí a interakcí, zahrnující i tři původní stadia popsaná u zvířecího modelu. Základní schéma ukazuje *obrázek 1*. Dietární faktory do procesu karcinogeneze mohou zasahovat prakticky na všech stupních. Působí nejen formou jednotlivých specifických chemických látek, ale i komplexněji cestou potravin a celých potravinových skupin, a navíc v neustálé interakci s ostatními environmentálními faktory a v rámci individuálních genetických predispozic. To vše činí mechanismy působení výživy v karcinogenezi natolik složité a spletité, že jejich bližší popis přesahuje možnosti tohoto přehledu. Z hlediska preventability je výživa značně odlišná od ostatních významných environmentálních faktorů zejména nutnou mírou expozice a souběžnou přítomností faktorů protichůdných co do účinku. Zatímco například u kouření se expozice týká pouze kuřáků a je možné ji relativně jednoduše zcela eliminovat, expozice dietárními faktory je naprosto nevyhnutelným atributem života každého člověka, a to v mimořádném rozsahu (příjem řádově kilogramů potravy a tekutin denně). Například v cigaretovém kouři jsou pouze rizikové faktory; výživa sice může obsahovat také faktory škodlivé, podporující karcinogenezi, ale na druhé straně obsahuje látky protektivní (nedostatek protektivních agens pak funguje jako faktor rizikový). Celkový efekt tedy záleží na dosaženém stupni rovnováhy mezi těmito dvěma skupinami faktorů škodlivých a ochranných.



Obr. 1: Schéma lidské karcinogeneze

VLIV JEDNOTLIVÝCH VÝŽIVOVÝCH FAKTORŮ

Popis vlivu výživy na nádory je možné pojmout v zásadě dvojím způsobem: buď postupovat podle jednotlivých typů nádorových onemocnění (podle jejich lokalizace) a u každého hodnotit efekt všech faktorů, nebo naopak postupovat podle jednotlivých faktorů a u každého se zabývat jeho efektem na různé nádory. Pro tento přehled byla zvolena druhá varianta.

Komplexní kritické hodnocení vlivu dietárních faktorů bylo z větší části převzato z již zmíněné zprávy WCR/AICR (177), kde síla důkazů o souvislosti mezi faktorem a onemocněním byla posuzována podle přísných epidemiologic-ko-statistických kritérií. Pro každý faktor byly posuzovány všechny dostupné publikované studie a podle jejich kvality, počtu a výsledků byly důkazy o kauzální souvislosti zařazeny do některé z odstupňovaných kategorií:

1. Přesvědčivé - epidemiologické studie ukazují konzistentní kauzální asociaci; žádné nebo málo dokladů o opaku. Více než 20 kvalitních studií pro příslušný dietární parametr, asociace je biologicky věrohodná a vysvětlitelná. V následujících přehledových tabulkách o vlivu faktorů na riziko nádorů jsou faktory s prokázaným vlivem této kategorie označeny třemi hvězdičkami (***)
2. Pravděpodobné - studie nejsou tak konzistentní (větší proporce studií nepodporujících asociaci); jejich počet nebo typ není dostatečně přesvědčivý pro definitivní závěry. V tabulkách jsou faktory s prokázaným vlivem této kategorie označeny dvěma hvězdičkami (**).
3. Možné - epidemiologické studie celkově podporují hypotézu, ale jsou limitované co do kvantity, kvality nebo konzistence. Mohou být rovněž sice malá nebo žádná epidemiologická data, ale silně podporující důkazy jiného charakteru. V tabulkách jsou faktory s vlivem této kategorie značeny jednou hvězdičkou (*).
4. Nedostačující - pouze několik studií, celkově konzistentních, ale zpravidla pouze naznačují možnou asociaci; je třeba dalšího zkoumání. Do přehledových tabulek faktory této kategorie prokázanosti vlivu nebyly.

POPISOVANÉ NUTRIČNÍ FAKTORY LZE CELKOVĚ ČLENIT DO ČTYŘ SKUPIN, A TO:

I. ENERGIE A SOUVISEJÍCÍ FAKTORY, II. ZÁKLADNÍ NUTRIČNÍ SLOŽKY,
III. KOMPLEXNĚJŠÍ SLOŽKY VE FORMĚ POTRAVIN A NÁPOJŮ, IV. ZPRACOVÁNÍ, SKLADOVÁNÍ A PŘÍPRAVA POTRAVY.

I. ENERGIE A SOUVISEJÍCÍ FAKTORY

Kromě míry vlastního energetického příjmu jsou v této skupině zahrnuty i tzv. související faktory, jmenovitě hmotnost, výška, BMI (body mass index), fyzická aktivita a růst v dětství. Efekt celkového energetického příjmu nemůže totiž být posuzován odděleně od těchto faktorů a je mezi nimi navzájem velmi úzká souvislost. Vztah k riziku ukazuje v přehledu *tabulka 1*.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Vysoký BMI		Endometrium*** Prs** Ledviny** Žlučník* Colon*
Vysoký příjem energie		Pancreas*
Pohybová aktivita	Colon*** Prs* Plíce*	
Rychlý růst, větší výška		Prs***

Tab. 1: Energie a související faktory – vliv na nádorové riziko

Energetický příjem: Příliš vysoký příjem energie se ve svém důsledku zpravidla projeví vzrůstem BMI, zejména při spolupůsobení relativně nízkého energetického výdeje fyzickou aktivitou. Proto je většinou hodnocený spíše ve formě výsledného BMI, nebo přinejmenším v úzké souvislosti s uvedenými faktory. Při izolovaném hodnocení se projevuje vztah k nádorům pankreatu (65), mezinárodní korelační studie rovněž svědčí pro obecné zvýšení rizika nádorového onemocnění při vysokém energetickém příjmu (5). Možným mechanismem přímého vlivu energetického příjmu je, že nadbytek přívodu energie do buňky může zvýšit pohotovost k replikaci a tím i nádorové riziko (177).

BMI: Vysoká hodnota BMI (nadváha a obezita) zvyšuje riziko řady nádorů, nejprokazatelnější je to u endometria (6, 34, 94, 99, 103, 140, 152, 162, 163), dále u prsu (10, 69, 72, 98, 131), ledvin (87, 109, 112, 114, 115, 183), žlučníku (104, 187) a tlustého střeva (11, 42, 43, 54, 101, 119, 123, 126, 172, 173, 178). Mechanismy vlivu obezity mohou být různé, tukové zásoby mohou představovat zvýšenou nabídku energie ostatním buňkám (a tím i stimul k replikaci), v tělesném tuku se může hromadit více karcinogenů, v případě hormonálně závislých nádorů (prs, endometrium) je známý význam tukové tkáně v metabolismu a produkci hormonů (177). Příslušná doporučení ohledně BMI jsou jasně kvantifikována a představují rozmezí BMI 18,5-25 pro dospělé jedince a celkový váhový přírůstek během dospělosti (od 18 let) < 5 kg (177).

Pohybová aktivita: Vysoká pohybová aktivita se projevuje jako významný protektivní faktor proti nádorům, zejména tlustého střeva (9, 45, 48, 96, 135, 178), dále prsu (3, 13, 37, 122) a plic (3, 122, 135), ale předpokládá se

obecný anti-neoplastický efekt (3, 15, 122). Mechanismy účinku jsou komplexní a jsou dány jednak ovlivněním obezity, především však širokým ovlivněním charakteru celkového metabolismu včetně metabolismu krevních lipidů, glukózy a inzulínu. V případě nádorů tlustého střeva dochází k ovlivnění rychlosti pasáže, v případě hormonálně závislých nádorů je významný vliv na metabolismus steroidních hormonů (177). Příslušná doporučení jsou plně oprávněná i obecněji (zejména vzhledem ke kardiovaskulárnímu onemocnění) a konkrétně představují aktivní životní styl odpovídající dennímu nejméně 1,75 násobku bazálního metabolismu; doporučení ke konkrétnímu naplnění pak představuje 1 hodinu ostré chůze denně a dále alespoň 1 hodinu týdně (v součtu) intenzivního cvičení (177). Celkově by během dne mělo být věnováno 4 hodiny „non-sedentary“ aktivitám, tedy mimo židli a postel (71).

Rychlý růst a větší výška: Rychlý růst a větší výška v dospělosti, je-li následkem rychlého růstu v dětství, představují zvýšení rizika nádorů prsu (177), zároveň tyto faktory úzce souvisí s věkem menarche a rovněž s příjmem energie. Souvislost je jasně prokázána, z hlediska možné preventability je však význam tohoto zjištění omezený.

II. ZÁKLADNÍ NUTRIČNÍ SLOŽKY (SACHARIDY, TUKY, PROTEINY, VITAMINY, MINERÁLY)

Sacharidy: Skupinu sacharidů tvoří jednoduché cukry, polysacharidy typu škrobu a tzv. neškrobové polysacharidy (NSP), kam patří i vláknina. Vztah k nádorovému riziku ukazuje v přehledu *tabulka 2*.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
NSP / Vláknina	Colon, rectum* Pancreas* Prs*	
Jednoduché cukry		Colon, rectum*

Tab. 2: Sacharidy – vliv na nádorové riziko

Výsledky studií ukázaly možný protektivní efekt komplexních neškrobových polysacharidů proti nádorům tlustého střeva a konečníku (36, 65, 164), pankreatu (66) a prsu (64, 133, 184, 186). U ostatních nádorů zatím nejsou důkazy dostatečné. Protože komplexní polysacharidy se nacházejí zpravidla v potravinách, kde jsou i jiné protektivní látky (zelenina a ovoce, cereálie), je nesnadné hodnotit jejich efekt izolovaně. Naopak nepříznivý efekt zvýšením rizika se ukázal u vysoké konzumace jednoduchých cukrů, a to vzhledem k nádorům tlustého střeva a konečníku (11, 14, 26, 93, 165). Odvozená doporučení podporují konzumaci polysacharidů, zejména ve formě cereálií, zeleniny a ovoce, naopak rafinovaný cukr by měl tvořit méně než 10 % celkového energetického příjmu (177).

Tuky: Skupina tuků byla hodnocena ve smyslu celkového tuku, saturevaných/živočišných tuků, mono-nesaturevaných, poly-nesaturevaných/roslinných tuků a cholesterolu. Vztah k nádorovému riziku ukazuje v přehledu *tabulka 3*. Vysoká konzumace tuků se vesměs ukázala jako možný rizikový faktor – celkový tuk a saturevané / živočišné tuky vzhledem k nádorům plic (4, 25, 84, 52, 179), tlustého střeva (43, 89, 125, 130, 145), prsu (17, 64) a prostaty (19, 127), a cholesterol vzhledem k nádorům plic (52, 79, 136) a pankreatu (8, 63). Výsledky se týkají značného počtu nádorových lokalizací, nelze je však označit za bezvýhradně přesvědčivé a prokázána skutečně kauzální asociace je obvykle poměrně slabá. U tuků se ale projevuje i jejich významný nepřímý efekt, neboť jejich vysoká konzumace zvyšuje riziko obezity, která prokazatelně zvyšuje nádorové riziko. Celkově tedy data opravňují k doporučením (177), která jsou navíc plně v souladu s obecně-nutričními doporučeními. V obecném vyjádření hovoří o pouze limitované konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu, a o přednostním výběru monosaturevaných olejů s minimem hydrogenace. V kvantifikovaném vyjádření by tuky měly tvořit maximálně 30 % celkového energetického příjmu.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Celkový tuk		Plíce* Colon, rectum* Prs* Prostata*
Saturované / živočišné tuky		Plíce* Colon, rectum* Prs* Endometrium* Prostata*
Cholesterol		Plíce* Pancreas*

Tab. 3: Tuky – vliv na nádorové riziko

Proteiny: Nejsou žádné důkazy o tom, že by příjem proteinu, ať již celkového, či děleného podle rostlinného a živočišného původu, zvyšoval či naopak snižoval riziko onkologického onemocnění. Některé korelační studie sice přisuzují živočišným proteinům zvýšení rizika, zvláště vzhledem k nádorům prsu, ale efekt může být zprostředkován jinými látkami, které živočišné proteiny ve stravě doprovázejí; celkově jsou důkazy nedostatečné (177).

Vitaminy: Z hlediska možného efektu na riziko nádorového onemocnění byly v různých studiích hodnoceny karotenoidy (jako prekursory vitamínu A), retinol (vitamin A), vitamin C, vitamin E a vitamin B12. Byl hodnocen jednak příjem stravou, jednak ve formě suplementů. Vliv vitaminů obsažených ve stravě na riziko zobrazuje v přehledu *tabulka 4*.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Karotenoidy	Plíce** Jícen* Žaludek* Colon, rectum* Prs* Cervix*	
Vitamin C	Žaludek** Ústa a pharynx* Jícen* Plíce* Pancreas* Cervix*	
Vitamin E	Plíce* Cervix*	

Tab. 4: Vitaminy ve stravě – vliv na nádorové riziko

Vesměs se ukázaly jako mající protektivní efekt - karotenoidy proti nádorům plic (83, 137), jícnu (29, 55, 68, 167), žaludku (58, 74, 132, 189), tlustého střeva (35, 90, 173, 185), prsu (64, 70, 95, 186) a cervixu (91, 170, 190); vitamin C proti nádorům žaludku (189, 51, 58, 24), ústní dutiny a pharyngu (56, 113, 134), jícnu (22, 68, 166, 191), plic (83, 88, 139), pankreatu (66, 138) a cervixu (60, 144, 170); vitamin E proti nádorům plic (27, 108, 111) a cervixu (170).

Naopak vitaminy v purifikované formě suplement se jeví jako neúčinné a některé studie, mající původně ověřit protektivní efekt vitaminových preparátů, dokonce naopak zjistily zvýšení rizika rakoviny po podávání beta-karotenu (120, 159). Všechna uvedená zjištění mají velký praktický význam vzhledem k doporučením. Vitaminy s prokázaným příznivým efektem je třeba doporučovat, ale formou konzumace komplexnějších celků, potravin, ve kterých jsou obsaženy (zejména zelenina a ovoce). Naopak konzumace vitaminových preparátů ke snížení nádorů se nedoporučuje a je považována za přinejmenším neúčinnou (28, 71, 177). Užívání vitaminových tablet může být nebezpečné i tím, že vede k falešnému uspokojení a omezení snahy zajišťovat přísun vitaminů přirozenými zdroji, ve kterých je však mnohem širší spektrum prospěšných látek.

Minerály: Vzhledem k nádorům byly v různých studiích hodnoceny kalcium (spolu s vitaminem D), selen, jod a železo. Role ostatních minerálů a stopových prvků v onkogenezi je považována za nepodstatnou (177). Jediným průkazným dostatečně podloženým zjištěním je, že strava deficientní jódem pravděpodobně zvyšuje riziko nádorového onemocnění štítné žlázy (49, 86) a strava bohatá na selen snižuje riziko rakoviny plic (20, 160), *tabulka 5*. V obou případech je však možný významný spoleuefekt ostatních nutričních složek. Obsah obou látek ve stravě závisí především na jejich obsahu v půdě, ačkoliv suplementace je možná.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Jod (deficience)		Štítná žláza**
Selen	Plíce*	

Tab. 5: Minerály ve stravě – vliv na nádorové riziko

Ostatní bioaktivní sloučeniny: Potraviny rostlinného původu obsahují kromě běžně známých makronutrientů a mikronutrientů (vitaminů a minerálů) velké množství dalších bioaktivních látek, tzv. „fytochemikálií“. Zkoumání těchto látek je zatím v samém počátku, ale u značné části z nich se již nyní předpokládá významný antikarcinogenní účinek. Předpokládá se, že z podstatné části jsou odpovědné za již prokázaný silný komplexní antikarcinogenní efekt zeleniny a ovoce (viz dále); současně jsou pokládány za vysvětlení, proč u izolovaných vitaminů a minerálů ve formě tablet protektivní efekt nefunguje. Přestože u mnoha těchto látek již byly identifikovány věrohodné biologické mechanismy antikarcinogenního účinku, v současné době zatím není dostatek epidemiologických důkazů, s výjimkou efektu látek skupiny Allium na snížení rizika rakoviny žaludku (31, 32). Pro prevenci nádorových onemocnění však lze v těchto látkách spatřovat obrovský potenciál, a to především ve formě jejich přirozených potravinových mediátorů. Stručný přehled dosud známých skupin bioaktivních rostlinných látek ukazuje *tabulka 6*.

Skupina	Poznámka
Skupina Allium	Obsaženo v cibuli, česneku, pažitce apod. jsou odpovědné za charakteristické aroma a chuť. Obsahují síru.
Dithiolthiony	Obsaženy v zelenině skupiny „cruciferae“ (květák, kapusta, brokolice, zelí apod.). Rovněž obsahují síru.
Isothiocyanáty	Ve skupině „cruciferae“, dále ostatní zelenině, koření.
Terpenoidy (D-limonen, geraniol, menthol, carvon...)	Například v citrusech, ale řadě dalších rostlin. Silně aromatické.
Rostlinné steroly (fytoestrogeny) včetně isoflavonů a lignanů	V obilninách, luštěninách, zejm. sóji. Lignany též v semenech a bobulích
Flavonoidy (quercetin, kaempferol, myricetin, tangeretin, nobiletin, rutin ...)	Obsáhlé nacházené v ovoci, zelenině, kávě, čaji, kole a alkoholických nápojích. Quercetin zejm. v bobulích, rajčatech, bramborách, fazolích, brokolici a cibuli. Kaempferol - ředkvičky, ředkev, křen, kapusta. Tangeretin, nobiletin, rutin - v citrusových plodech.
Polyfenoly, další fenolové sloučeniny kyselina ellagová, ferulová ...)	V čerstvě sklizeném ovoci a zelenině, v čaji a víně. Ellagová kys. zejména v jahodách, malinách, ostružinách, vlašských ořechích.
Inhibitory proteázy	Zdrojem obzvláště cereálie a luštěniny.
Kyselina fytová (fosforový ester inositolu)	Zejména v cereáliích, ořechích, semenech a luštěninách.
Glukosoinoláty a indoly	Především ve skupině zeleniny „cruciferae“.
Saponiny	V rozličných potravinách rostlinného původu, zejména sója (5 % hmotnosti).
Kumariny	Např. v citrusech a některých bylinách.

Tab. 6: Ostatní bioaktivní sloučeniny – přehled skupin antikarcinogenních látek v rostlinných potravinách

III. POTRAVINY A NÁPOJE

Cereálie: Epidemiologická data o efektu skupiny cereálií jsou zatím z větší části nekonzistentní. Předpokládanou příčinou je skutečnost, že většina dosavadních studií nebrala v úvahu faktor míry zpracování cereálií (177). Vlákna, vitamíny, minerály a ostatní bioaktivní látky jsou totiž v cereáliích koncentrovány především ve slupce a jejich obsah tedy velmi závisí na stupni vymletí a dalších formách zpracování. Dosavadní důkazy svědčí zatím pouze o pravděpodobném efektu celozrnných cereálií na snížení rizika rakoviny žaludku (78), avšak související data (včetně efektu na riziko ostatních nemocí) a předpoklady opravňují k doporučení málo zpracovaných cereálií jako základního pilíře stravy. Měly by tvořit 45-60 % celkového energetického příjmu, denní konzumace by měla představovat 5-10 porcí, tj. 400-800 g (177).

Zelenina a ovoce: Jsou silné a konzistentní důkazy, že zelenina a ovoce snižují riziko mnoha typů nádorů a zřejmě onkologických onemocnění obecně. Důkazy o tomto efektu jsou vůbec nejrozsáhlejší a nepřesvědčivější ze všech dietárních faktorů. V současné době již existuje tolik studií, že je obtížné citovat je jednotlivě a spíše je možno odkázat na jejich přehledy (16, 147, 177). Obecnou sumarizaci výsledků celkem 217 studií uvádí *tabulka 7*.

Kategorie	Celkový součet studií	Počet studií prokazujících snížení rizika	% studií prokazujících snížení rizika
Zelenina	74	59	80
Ovoce	56	36	64
Syrová zelenina	46	40	87
Zelenina „Cruciferae“	55	38	69
Zelenina „Allium“	35	27	77
Zelená zelenina	88	68	77
Mrkev	73	59	81
Rajčata	51	36	71
Citrusy	42	27	66

Tab. 7: Efekt zeleniny a ovoce na riziko nádorového onemocnění – sumarizace výsledků 217 kohortových a „case-control“ studií. Volně podle dat AICR/WCRF (177).

Jestliže dosud publikované studie posoudíme celkově, pak 78 % ukázalo signifikantní snížení rizika jako následek vyššího příjmu alespoň jedné hodnocené kategorie zeleniny a/nebo ovoce (177). Prokázaný účinek na jednotlivé nádory dle lokalizace shrnuje *tabulka 8*. Nejpřesvědčivější jsou tyto výsledky pro nádory ústní dutiny a pharyngu, jícnu, plic, žaludku a tlustého střeva, poměrně silné jsou i pro nádory laryngu, prsu, pankreatu a močového měchýře; dále jako možný efekt jsou důkazy klasifikovány pro nádory cervixu, ovarií, endometria, štítné žlázy, jater, prostaty a ledvin. Za zprostředkovatele účinku zeleniny a ovoce lze považovat kombinaci jednak známých nutričních komponent jako vlákniny, vitamínů a minerálních látek, jednak velkého množství dosud málo prozkoumaných bioaktivních látek. Právě tento dosud těžko postižitelný komplex mnoha pozitivních faktorů působících souběžně a ve vzájemném ovlivňování je pro zeleninu a ovoce v přirozené formě jedinečný a nenahraditelný izolovanými preparáty. Významu prokázaného efektu odpovídají příslušná doporučení (177). Měla by být zajištěná celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující minimálně 7 % celkového příjmu energie. Denní konzumace by měla představovat minimálně 400 g denně (bez brambor a luštěnin), tj. alespoň 5 porcí.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Zelenina a ovoce	Ústa a pharynx*** Jícen*** Plíce*** Žaludek*** Colon, rectum*** Larynx** Prs** Pancreas** Močový měchýř** Cervix* Ovarium* Endometrium* Štítná žláza* Játra* Prostata* Ledviny*	

Tab. 8: Zelenina a ovoce – vliv na nádorové riziko

Maso, drůbež, ryby a vejce: Shrnutí vlivu této potravinové skupiny na riziko ukazuje *tabulka 9*. Jako relativně nepříznivé se jeví především tzv. červené maso (vepřové, hovězí, skopové). Dieta obsahující značné množství červeného masa pravděpodobně zvyšuje riziko kolorektálního karcinomu (11, 47, 50, 175, 176), možné je zvýšení rizika nádorů pankreatu (23, 188), prsu (38, 161, 169), prostaty (39, 100) a ledvin (61, 109, 175). Dieta s vysokým obsahem vajec může zvyšovat riziko kolorektálního karcinomu (12, 117, 148). Pro nepříznivé účinky drůbeže a ryb žádné známky nejsou. Interpretace zjištěných výsledků je poněkud komplikovaná, protože u masa prakticky vždy vstupuje do hry faktor přípravy a je tedy nesnadné odlišit tento efekt od vlivu vlastního substrátu. Dieta obsahující hojně masa je zpravidla rovněž bohatá na energii a tuk, což jsou další faktory ovlivňující riziko. Nicméně výše uvedené atributy jsou natolik neoddelitelné od běžné konzumace masa, že význam zjištěného efektu nesnižují. Je doporučeno omezit konzumaci červeného masa na méně než 80 g/denně (< 1 porce) a nahradit je spíše rybami a drůbeží. Maso (červené) by mělo poskytovat méně než 10 % celkové energie (177).

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Maso (červené)		Colon, rectum** Prs* Pancreas* Prostata* Ledviny*
Vejce		Colon, rectum*

Tab. 9: Maso, drůbež, ryby a vejce – vliv na nádorové riziko

Mléko a mléčné výrobky: Vlivu této potravinové skupiny bylo zatím věnováno relativně méně výzkumného zájmu. Dosavadní výsledky hovoří o možném zvýšení rizika pro nádory prostaty (92, 100, 155) a ledvin (61, 87, 154) při vysoké konzumaci. Data nepředstavují důvod ke specifickým doporučením, platí obecná dietární doporučení, respektive doporučení ve vztahu ke kardiovaskulárním nemocem, preferující konzumaci ménětučného mléka a mléčných výrobků.

Alkohol: Jsou přesvědčivé důkazy, že konzumace alkoholu zvyšuje riziko řady nádorů. Shrnutí ukazuje *tabulka 10*. Nejvýraznější potvrzení se týká ústní dutiny a faryngu (2, 73), laryngu (2, 141), jícnu (75) a jater (7, 75), přičemž u těchto lokalizací je riziko výrazně potencováno kombinací s kouřením, pravděpodobné je zvýšení rizika u kolorektálního karcinomu (46, 61, 67, 82, 116, 125, 149) a nádorů prsu (41, 62, 75, 102, 106, 107, 110), možné u nádorů plic (129). Obecně je riziko funkcí množství konzumovaného alkoholu a prakticky neexistuje bezpečná hranice. Zejména u nádorů prsu se riziko významně zvyšuje již při velmi nízké úrovni konzumace, např. již příjem 20 g etanolu denně zvyšuje riziko o 25-30 % (40, 107, 110, 146, 168). Riziko zvyšuje jakýkoliv alkoholický nápoj, bez ohledu na druh a koncentraci (177). Alkoholické nápoje byly klasifikovány jako karcinogeny první třídy - tj. karcinogenní pro člověka (75). Předpokládaný mechanismus účinku může být různorodý, zahrnující jak přímý efekt na specifické cílové tkáně či orgány, tak i nepřímý efekt systémový. Přímý efekt, který se zřejmě uplatňuje zejména u nádorů epitelového původu v zažívacím traktu, zahrnuje změnu permeability a metabolismu karcinogenů, dále i na obecnější úrovni tvorbu DNA-adduktů, volných radikálů, inhibici reparačních enzymů a další mechanismy. Nepřímý efekt zahrnuje změnu jaterních funkcí, změnu hladin estrogenů a případně některé nutriční deficiencie (177). Vzhledem ke zjištěným datům byla formulována poměrně striktní doporučení: Konzumace alkoholu se nedoporučuje vůbec; pro ty, kdo se přesto ke konzumaci rozhodnou, má být limitována na méně než 2 dávky/den pro muže a méně než 1 dávku/den pro ženy (177). Jedna dávka je definována jako 250 ml piva, sklenka 100 ml vína nebo 25 ml lihoviny. Zejména ženy ve vyšším riziku rakoviny prsu by se měly přiklonit k úplné abstinenci (177). Údaje o vlivu alkoholu na nádory jsou částečně konfliktní s údaji o preventivním účinku mírných dávek vzhledem ke kardiovaskulárním nemocem, kdy např. doporučení WHO (174) hovoří o „redukci koronárního rizika při 1 dávce alkoholu obden“; proto je akceptování konzumace a stanovení horních limitů považováno za kompromis, v neposlední řadě i vzhledem k těžké udržitelnosti výzvy ke kompletní abstinenci. I vzhledem k dřívějším doporučením ohledně nádorového rizika však lze pozorovat zpřísnění limitů, neboť např. známý „Evropský kód proti rakovině“ doporučoval pouze „umírněnou konzumaci“ nepřekračující 3 dávky denně pro muže a 2 pro ženy (18).

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Alkohol		Ústa a pharynx*** Larynx*** Jícen*** Játra*** Colon, rectum** Prs** Plíce*

Tab. 10: Alkohol – vliv na nádorové riziko

Káva, čaj: Ohledně kávy bylo provedeno značné množství studií, ale většina neukázala významný vztah k nádorovému riziku. Jedinou výjimkou je možný příspěvek ke zvýšení rizika rakoviny močového měchýře (76, 171), ale i v tomto případě zůstává nejistota a možnost vysvětlení přidruženými faktory, zejména kouřením. Možné riziko by se navíc týkalo poměrně vysoké konzumace, přesahující 5 šálků denně. V případě čaje jsou naopak očekávány spíše příznivé účinky. Jsou známky, že pravidelné pití zeleného čaje snižuje riziko rakoviny žaludku (81, 153, 182). V případě dalších nádorů však studie zatím spíše potvrzují, že podstatný vztah k riziku při běžné konzumaci není.

IV. ZPRACOVÁNÍ, UCHOVÁVÁNÍ A PŘÍPRAVA POTRAVY

Shrnutí vlivu této skupiny faktorů na riziko ukazuje *tabulka 11*.

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Kontaminace aflatoxiny		Játra**
Sůl		Žaludek** Nasopharynx*** (solené ryby)
Konzervované maso		Colon, rectum* Ledviny*
Zmrazování	Žaludek***	
Tepelná úprava - grilování, rožnění		Žaludek* Colon, rectum*

Tab. 11: Zpracování, uchování a příprava – vliv na nádorové riziko

Chemické kontaminanty: Do potravin se v průběhu celého potravního řetězce mohou dostávat nejrůznější znečišťující chemické látky. Patří mezi ně rezidua pesticidů, herbicidů, fertilizérů, veterinárních léků, průniky chemikálií z obalů, rezidua průmyslových chemikálií, těžké kovy a rovněž rezidua v pitné vodě. Přestože tyto látky poutají pozornost především nejrůznějších ekologických aktivit a zejména laická veřejnost jim přisuzuje značnou roli při vzniku nádorů, dosavadní vědecké důkazy hovoří o zcela marginálním významu. Neprokázalo se, že by jakákoliv kontaminační látka modifikovala riziko kteréhokoliv nádoru a nejsou dokonce ani žádné známky o pravděpodobném kauzálním vztahu (177). Současně je však třeba zdůraznit, že toto konstatování se týká pouze obvyklých kontaminačních koncentrací, tedy stavu normálního používání a kontroly těchto látek v souvislosti s obecně platnými předpisy pravidly ve vyspělých zemích. Vysoká kontaminace způsobená nesprávným použitím, zneužitím či průmyslovou havárií je zcela jinou situací a nepochybně může představovat zvýšení rizika.

Mikrobiální kontaminanty: Kromě chemických látek vznikajících lidskou činností mohou být potraviny kontaminovány mikroorganismy, respektive chemickými látkami vznikajícími jejich činností. Nejdůležitější formou je kontaminace různými typy mykotoxinů, což jsou metabolity plísní. Podle výsledků provedených studií je pravděpodobné, že aflatoxin, jeden z mykotoxinů, zvyšuje riziko primární rakoviny jater (77). Příslušné doporučení hovoří o skladování potravin způsobem minimalizujícím fungální kontaminaci, pro jednotlivce je potom důležité nekonzumovat potraviny plísní zasažené.

Aditiva: Aditiva jsou chemické látky, které jsou na rozdíl od kontaminantů přidávány do potravin úmyslně za účelem vylepšení vlastností či konzervace. Do této skupiny patří barviva, aroma, ochucovadla, rozpouštědla, umělá sla-

didla, náhražky tuku a dále řada konzervačních látek, jako antioxidanty, dusičnany, dusitaný a další. Situace je podobná jako u chemických kontaminantů, neboť nejsou žádné důkazy o tom, že by řádně regulované využívání těchto látek jakkoliv modifikovalo riziko nádorových onemocnění a nejsou ani známky nějakého pravděpodobného kauzálního vztahu (177).

Sůl: Dieta bohatá na sůl a slané potraviny pravděpodobně zvyšuje riziko rakoviny žaludku (53, 80, 97, 132). Příjem soli ze všech zdrojů by měl být nižší než 6 g/den u dospělých, u dětí méně než 3 g/1000 kcal. Formulace pro jedince doporučuje omezit konzumaci slaných potravin, používání soli při přípravě potravin a dosolování jídla na stole, k ochucování používat spíše koření a bylinky (177).

Zmrazování: Jsou přesvědčivé epidemiologické důkazy, že zmrazování potravin chrání proti rakovině žaludku (53, 57, 97). Pravděpodobným mechanismem je redukování potřeby soli jako konzervační látky a zvýšení celoroční dostupnosti zeleniny a ovoce. Chlazení a zmrazování se jeví vůbec jako nejvhodnější způsob uchovávání potravin podléhajících zkáze a mělo by být využíváno přednostně oproti jiným způsobům konzervace (177).

Konzervace a uzení: V rámci hodnocení tohoto faktoru byla posuzována konzervace zejména masa (respektive masných výrobků) a ryb uzením a přidáváním dusičnanů a dusitanů; v podstatě tedy byla posuzována skupina označovaná v našich podmínkách jako uzeniny. Podle získaných dat se jeví jako možné, že vysoká konzumace uzenin zvyšuje riziko kolorektálního karcinomu (14, 44, 125, 176). Uzeniny a jinak konzervované maso a masné výrobky by neměly být pravidelnou součástí stravy, akceptovatelná je pouze příležitostná konzumace (177).

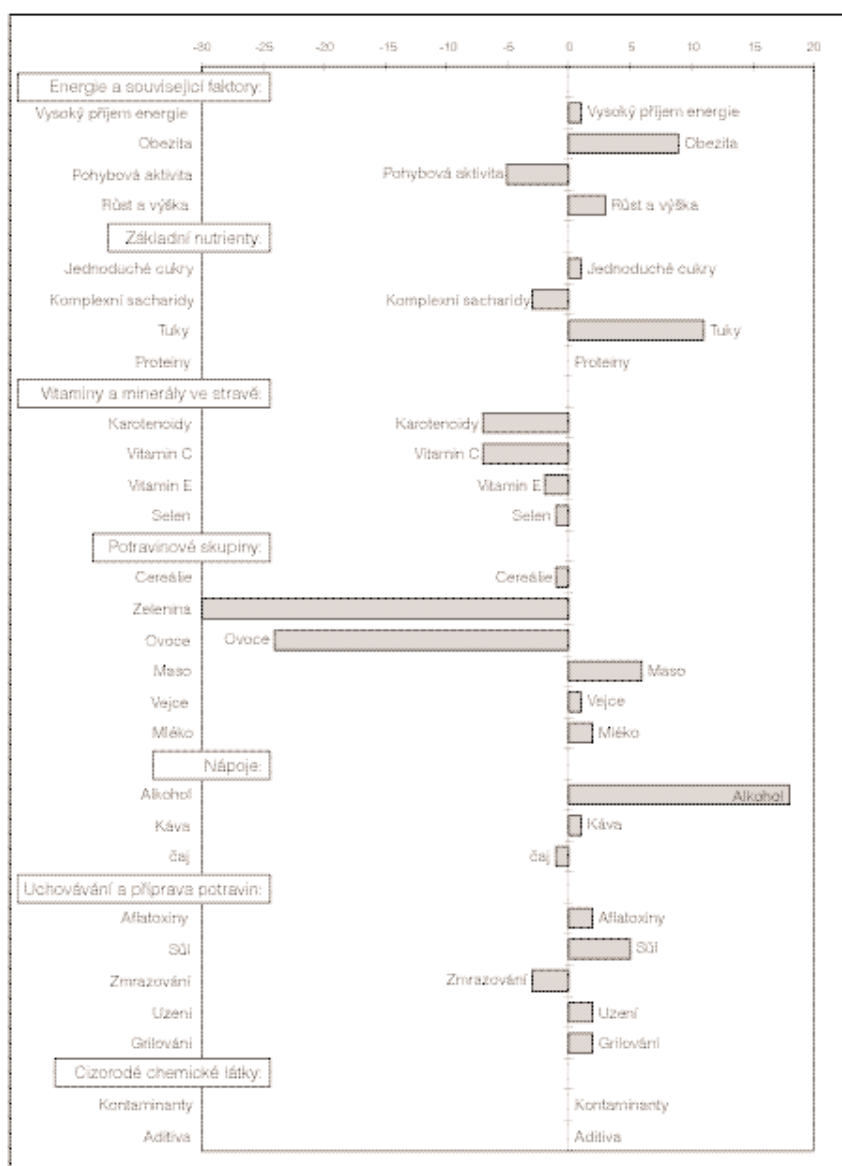
Tepelná úprava: Příprava potravy užitím velmi vysokých teplot, obzvláště v plameni, způsobuje tvorbu karcinogenních látek, jako například heterocyklických aminů. Dle provedených studií je nutno považovat za možné, že strava bohatá na maso upravované při vysokých teplotách, zvláště grilováním, zvyšuje riziko žaludečního a kolorektálního karcinomu (24, 44, 81, 85, 97, 142, 143). Při přípravě zejména masa a ryb by se měly používat relativně nižší teploty a mělo by být upřednostňováno vaření a dušení před grilováním či smažením (177).

ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ

Dosud publikované údaje dostatečně prokazují, že výživové faktory patří mezi vůbec nejvýznamnější determinanty rizika nádorových onemocnění. Celkový přehled míry prokazaného efektu jednotlivých dietárních faktorů shrnuje *obrázek 2*. Ukazuje se, že nejdůležitější je zajištění dostatečného příjmu protektivních látek v přirozené formě, obsažených především v zelenině a ovoci. Z dalších protektivních faktorů je velmi významná pohybová aktivita; naopak mezi rizikovými faktory dominuje alkohol, dále vysoká konzumace tuků, obezita a nadměrná konzumace červeného masa.

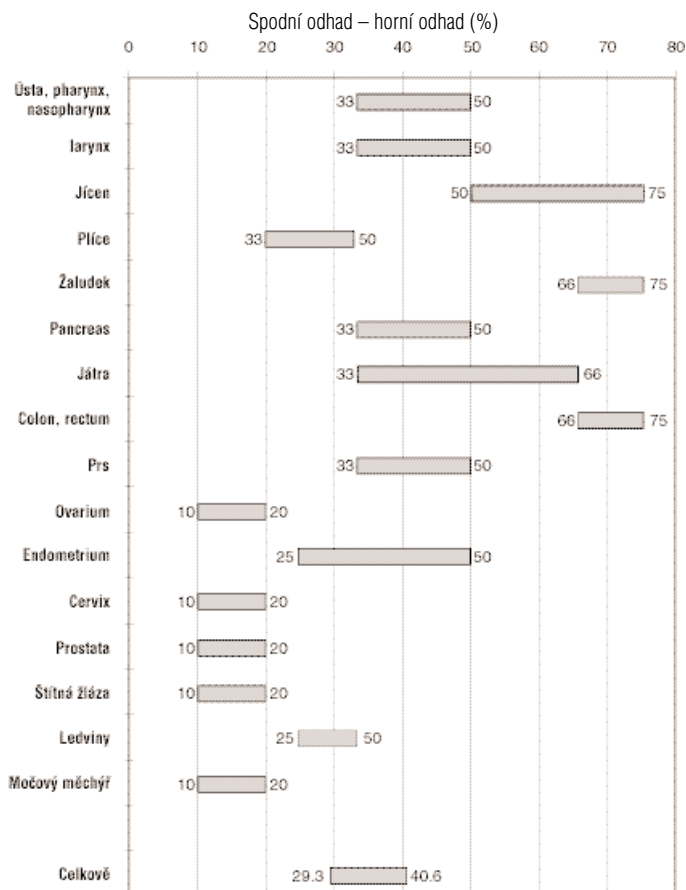
Na základě potvrzených důkazů bylo stanoveno, že v současné době je pouze výživovými faktory odvrátitelných 30–40 procent všech nádorů celkově, přičemž pochopitelně jsou velké rozdíly mezi jednotlivými typy nádorů podle jejich lokalizace. Kvantitativně odhadovanou preventabilitu specifických nádorů výživovými faktory blíže ukazuje *obrázek 3*.

Důkazy o kauzální souvislosti opravňují k odvození příslušných dietárních doporučení pro prevenci nádorů tak, jak je formuloval panel expertů WCRF/AICR a jak byly průběžně uvedeny v textu. V přehledu tato doporučení uvádí *tabulka 12*. Přestože jsou to doporučení odvozená cíleně pro prevenci specifického zdravotního problému – nádorových onemocnění, jsou z převážné části shodná s doporučeními vzhledem ke kardiovaskulárním i dalším nemocem s významnou dietární etiologií a jsou zcela konzistentní s obecně zaměřenými a platnými výživovými doporučeními pro naši populaci (21). Protože se jedná o doporučení zcela konkrétní a kvantifikovaná, je možné je nejen uplatňovat, ale jejich plnění i monitorovat a hodnotit jak na individuální, tak i populační úrovni. K tomuto účelu existují adekvátní metodologické nástroje, které umožňují kvantifikované hodnocení relativně snadným a rychlým dotazníkovým způsobem s bezprostředním počítačovým vyhodnocením (33). Je pochopitelné, že adekvátní efekt lze jen stěží očekávat od pouze obecně formulovaných doporučení a bez zpětné vazby. Je nutná evaluace skutečných výživových zvyklostí jedince, individualizovaná intervence a následná kontrola efektu. Zatím je však skutečná primární prevence nádorů odborníky ve zdravotnictví uplatňována většinou v nedostatečné míře, ať již jako důsledek neznalosti, či podceňování. Využití tohoto potenciálu v širším měřítku by nepochybně významně mohlo snížit incidenci nádorových onemocnění u naší populace.



Stanovení míry efektu: Vliv dietárního faktoru na konkrétní druh nádoru (podle lokalizace) byl podle přesvědčivosti důkazů hodnocen stupnicí 1–3, celkové hodnocení pak představuje součet za všechny nádory s prokázanou kauzální asociací.

Obr. 2: Celkový přehled míry prokázaného efektu jednotlivých výživových faktorů



Obr. 3: Míra preventability nádorů dietárními prostředky

Tab. 12: Dietární doporučení k prevenci nádorových onemocnění (AICR/WCRF)

I. (1–3) Výživa obecně a související faktory:	
1. Základní obecný výběr stravy	Nutričně adekvátní a pestrá dieta, založená převážně na potravinách rostlinného původu. Strava bohatá na různé druhy zeleniny a ovoce, luštěniny a minimálně zpracované škrobové potraviny (cereálie).
2. Tělesná hmotnost	BMI u dospělých jedinců v rozmezí 18,5–25 váhový přírůstek za dospělost < 5 kg.
3. Pohybová aktivita	- Aktivní životní styl odpovídající úrovni pohybové aktivity PAL (násobek bazálního metabolismu) více než 1,75. Způsob naplnění: 1 hodina ostré chůze denně. + alespoň 1 hodina týdně (v součtu) intenzivního cvičení (frekvence min. 3x/týdně, intenzivní = min. 65 % SFmax). 4 hodiny denně „non-sedentary“, tj. mimo postel a židli.

II. (4-8) Specifické potraviny a nápoje:	
4. Zelenina a ovoce	• Celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující min. 7 % celkového příjmu energie. • 400-800 g denně (5-10 porcí). <i>(Pozn.: Nejsou zde započítány brambory a luštěniny)</i>
5. Ostatní rostlinné potraviny	• Rozmanitost rostlinných potravin bohatých na škrob a proteiny - cereálie (obilniny), luštěniny, hlízy, poskytují cí min. 45-60 % celkového příjmu energie. • 600-800 g (min. 7 porcí) denně. • Limitovaná konzumace rafinovaného cukru - max. 10 % celk. energie.
6. Alkoholické nápoje	• Konzumace alkoholu se nedoporučuje. • Pro ty, kdo konzumují: omezit na méně než 2 jednotky/denně u mužů, a < 1 u žen. • Alkohol by neměl tvořit více než 5 % energ. příjmu pro muže a 2,5 % pro ženy.
7. Maso	• Limitovat konzumaci červeného masa na < 80 g / den (< 1 porce denně). • Nahradit spíše rybami, drůbeží nebo masem nedomestikovaných zvířat. • Maso (červené) by mělo poskytovat < 10 % celkové energie. <i>(Pozn.: Červené maso = vepřové, hovězí, jehněčí a produkty z těchto mas; nevztahuje se na ryby, drůbež a maso nedomestikovaných zvířat a ptáků).</i>
8. Tuhy	• Limitovat konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu. • Tuhy by měly poskytovat od 15 do max. 30 % celkové energie denně. • Vybírat v mírném množství rostlinné oleje (přednostně monosaturované s minimem hydrogenace).
III. (9-13) Zpracování potravin:	
9. Sůl a solení	• Příjem soli ze všech zdrojů by měl být < 6 g denně pro dospělé. • Omezte konzumaci slaných potravin a použití soli při vaření a dosolování na stole. • K ochucení potravy používejte koření a bylinky.
10. Skladování	• Potraviny podléhající zkáze skladovat způsobem minimalizujícím fungální kontaminaci. • Nekonzumovat potravu kontaminovanou plísní, hnilobou či jinak zkaženou.
11. Uchování, ochrana - zmrazování	• Potraviny podléhající zkáze uchovávat pomocí chlazení a zmrazování, přednostně oproti jiným způsobům konzervace.
12. Aditiva a rezidua	• Pokud je hladina aditiv, kontaminant a ostatních reziduí řádně regulována a monitorována, není známo, že by měly škodlivé účinky.
13. Tepelná úprava	• Pro přípravu masa a ryb používat relativně nízké teploty. Upřednostňovat vaření a dušení. • Nejíst spálené (zejm. zuhelnatělé maso), přepálenou štavu z masa <i>Pouze příležitostně:</i> • Grilované a rožněné maso (použití přímého ohně), konzervované maso a uzeniny.
IV. (14-15) Suplementa, tabák	
14. Dietární suplementa (vitaminové preparáty)	• Při dodržování ostatních uvedených doporučení je užívání dietárních suplement pro snížení rizika rakoviny zbytečné a neposkytující žádný prospěch.
15. Tabák	• Nekouřit, neužívat tabák ani v žádné jiné formě. <i>Důvod zařazení doporučení: Synergistický efekt s nepříznivými dietárními faktory.</i>

LITERATURA:

1. AACR (American Association for Cancer Research): Nutrition in the Causation of Cancer. Symposium organised by the American Cancer Society and National Cancer Institute. *Cancer Res* 35, 1975, 3221-3550.
2. Adami H O et al: Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control*, 3, 1992, 419-425.
3. Albanes D et al: Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. *Am J Public Health*, 79, 1989, 744-750.
4. Alevanja M C et al: Saturated fat intake and lung cancer risk among nonsmoking women in Missouri. *JNCI*, 85, 1993, 1906-1916.
5. Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practises. *Int J Cancer*, 15, 1975, 617-631.
6. Austin H et al: Endometrial cancer, obesity, body fat distribution. *Cancer Res*, 51, 1991, 568-572.
7. Austin H et al: The role of tobacco use and alcohol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma. In: *Etiology, pathology, and treatment of hepatocellular carcinoma in North America* (Ed E Tabor). Golf Publishing, Houston, 1991, 962-966.
8. Baghurst P A et al: A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol*, 134, 1991, 167-179.
9. Ballard-Barbash R et al: Physical activity and risk of large bowel cancer in the Framingham study. *Cancer Research*, 50, 1990, 3610-3613.
10. Barnes-Josiah D et al: Early body size and subsequent weight gain as predictors of breast cancer incidence (Iowa, US). *Cancer Causes Control*, 6, 1994, 112-118.
11. Benito E et al: A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors. *Int J Cancer*, 45, 1990, 69-76.
12. Benito E et al: Nutritional factors in colorectal cancer risk: A case-control study in Majorca. *Int J Cancer*, 49, 1991, 161-167.
13. Bernstein L et al: Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *JNCI*, 86, 1994, 1403-1408.
14. Bidoli E et al: Food consumption and cancer of the colon and rectum in north-eastern Italy. *Int J Cancer*, 50, 1992, 223-229.
15. Blair S N et al: Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA*, 262, 1989, 221-260.
16. Block G et al: Fruit, vegetables and cancer prevention: A review of the Epidemiological Evidence. *Nutrition and Cancer*, 18, 1992, 1-29.
17. Boyd N F et al: A metaanalysis of studies of dietary-fat and breast-cancer risk. *British J Cancer*, 68, 1993, 627-636.
18. Boyle P, et al: European Code Against Cancer. *Eur J Cancer*, 31A, 1995.
19. Boyle P, Zaridze D G: Risk factors for prostate and testicular cancer. *Eur J Cancer*, 29A, 1993, 1048-1055.
20. Bratakos M S et al: Selenium status of cancer patients in Greece. *Sci Total Environ*, 92, 1990, 207-222.
21. Brázdová Z, Fiala J: Dietary Guidelines in the Czech Republic. *Monografie Scripta Medica* 115, Masarykova Universita, Brno 1998, 247 s.
22. Brown L M et al: Environmental factors and high risk of esophageal cancers among men in coastal South Carolina. *JNCI*, 80, 1988, 1620-1625.
23. Bueno de Mesquita H B: Intake of foods and nutrients and exocrine carcinoma of the pancreas: A population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer*, 48, 1991, 540-549.
24. Buiatti E et al: A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. II. Association with nutrients. *Int J Cancer*, 45, 1990, 896-901.
25. Byers T E et al: Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. *Am J Epidemiol*, 125, 1987, 351-363.
26. Centonze S et al: Dietary habits and colorectal cancer in a low risk area. Results from a population-based case-control study in Southern Italy. *Nutr Cancer*, 21, 1994, 233-246.
27. Comstock G et al: Serum retinol, beta-carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer at specific sites. *Am J Epidem*, 135, 1992, 115-121.
28. Cummings J H, Bingham S A: Diet and the prevention of cancer. *BMJ*, 317, 1998, 1636-1640.
29. DeCarli A et al: Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr Cancer*, 10, 1987, 29-37.
30. Doll R, Peto R: The causes of human cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States, *J Natl Cancer Inst*, 66, 1981, 1192-1308.
31. Dorant E et al: Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology*, 110, 1996, 12-20.

32. Dorant E et al: Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical review. *Br J Cancer*, 67, 1993, 424-429.
33. Fiala J, Brázdová B, Kozina V: Nová metoda hodnocení výživových zvyklostí. *Hygiena*, 44, 1999, 1, 14-23.
34. Folsom A R et al: Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight, fat distribution in older women: early findings of the Iowa women's health study. *Cancer Res*, 49, 1989, 6828-6831.
35. Freudenheim J L et al: A case-control study of diet and rectal cancer in western New York. *Am J Epidemiol*, 131, 1990, 612-624.
36. Freundheim J L et al: Risks associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. *Cancer Res*, 50, 1990, 3295-3300.
37. Frish R E et al: Lower prevalence of breast cancer and cancers of reproductive system among former college athletes compared to nonathletes. *Br J Cancer*, 52, 1985, 885-891.
38. Gaard M et al: Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer*, 63, 1995, 13-17.
39. Gann P H et al: Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *JNCI*, 86, 1994, 281-286.
40. Gapstur S M et al: Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 136, 1992, 1221-1231.
41. Garfinkel L et al: Alcohol and breast cancer: a cohort study. *Prev Med* 17, 1988, 686-693.
42. Garland C et al: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19 year prospective study in men. *Lancet*, 1, 1985, 307-309.
43. Gerhardsson de Verdier M et al: Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study. *Int J Cancer*, 46, 1990, 832-838.
44. Gerhardsson de Verdier M et al: Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer*, 49, 1991, 520-525.
45. Gerhardsson M et al: Physical activity and colon cancer risk. *Int J Epidemiol*, 17, 1988, 743-746.
46. Giovannucci E et al: Alcohol, methyl-deficient diets and risk of colon cancer in men. *JNCI*, 87, 1995, 265-273.
47. Giovannucci E et al: Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Research* 54, 1994, 2930-2997.
48. Giovannucci E et al: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*, 122, 1995, 327-334.
49. Glatte E et al: Norwegian case-control study testing the hypothesis that seafood increases the risk of thyroid cancer. *Cancer Causes Control*, 4, 1993, 11-16.
50. Goldbohm R A et al: A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res*, 54, 1994, 718-723.
51. Gonzales C A et al: Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am J Epidemiol*, 139, 1994, 466-473.
52. Goodman M T et al: The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol*, 128, 1988, 1241-1255.
53. Graham S et al: Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr Cancer* 13, 1990, 19-34.
54. Graham S et al: Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Nat Cancer Inst*, 61, 1978, 709-714.
55. Graham S et al: Nutritional epidemiology of cancer of the esophagus. *Am J Epidemiol*, 131, 1990, 454-467.
56. Gridley G et al: Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. *Nutr Cancer*, 14, 1990, 219-225.
57. Hansson L E et al: Diet and risk of gastric cancer: A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*, 55, 1993, 181-189.
58. Hansson L E et al: Nutrients and risk of gastric cancer: A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*, 57, 1994, 638-644.
59. Harris C C: Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990's. *Cancer Res (Suppl)* 51, 1991, 5023s-5044s.
60. Herrero R et al: A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators. *Am J Epidemiol*, 134, 1991, 1335-1346.
61. Hirayama T: Association between alcohol consumption and cancer of the sigmoid colon: observations from a Japanese cohort study. *Lancet*, 1989, 725-727.
62. Holmberg L et al: Diet and breast cancer risk: results from a population-based, case-control study in Sweden. *Archives of Internal Medicine*, 154, 1994, 1805-1811.

63. Howe G R et al: A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the SEARCH program. *Int J Cancer*, 51, 1992, 365-372.
64. Howe G R et al: Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI*, 82, 1990, 561-569.
65. Howe G R et al: Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Canc Inst*, 84, 1992, 1887-1896.
66. Howe G R, Burch J D: Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes and control*, 7, 1996, 69-82.
67. Hu J et al: Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. *Int J Epidemiol*, 20, 1991, 362-367.
68. Hu J et al: Risk factors for oesophageal cancer in northeast China. *Int J Cancer*, 57, 1994, 38-46.
69. Huang Z et al: Body mass index, weight change and risk of breast cancer among women. *Am J Epidemiol*, 143, 1996, S85.
70. Hunter D J et al: A prospective study of intake of vitamin C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 329, 1993, 234-240.
71. Chávez M M, Chávez A: Diet that prevents cancer: Recommendations from the American institute for cancer research. *Int J Cancer*, 11, 1998, 85-89.
72. Chu S Y et al: The relationship between body mass and breast cancer among women enrolled in the Cancer and Steroid Hormone Study. *J Clin Epidemiol*, 44, 1991, 1197-1206.
73. Chyou P et al: Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men. *Int J Cancer*, 60, 1995, 616-621.
74. Chyou P H et al: A case-control study of diet and stomach cancer. *Cancer Res*, 50, 1990, 7501-7504.
75. IARC: Alcohol drinking. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, vol 44, Lyon 1988.
76. IARC: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 51: Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC, Lyon 1991.
77. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC, 1993, 245-395.
78. Jacobs D R et al: Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutr Cancer*, 24, 1995, 221-229.
79. Jain M et al: Dietary factors and risk of lung cancer: results from a case-control study, Toronto, 1981-1985. *Int J Cancer*, 45, 1990, 287-293.
80. Joossens J V et al: Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*, 25, 1996, 494-504.
81. Kato I et al: A comparative case-control analysis of stomach cancer and atrophic gastritis. *Cancer Res*, 50, 1990, 6559-6564.
82. Klatsky A L et al: The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol*, 128, 1988 1007-1525.
83. Knekt P et al: Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol*, 134, 1991, 471-479.
84. Knekt P et al: Dietary cholesterol, fatty acids, and the risk of lung cancer among men. *Nutr Cancer*, 16, 1991, 267-275.
85. Knize M G et al: Food heating and the formation of heterocyclic aromatic amine and polycyclic aromatic hydrocarbon mutagens/carcinogens. *Adv Exp Med Biol*, 459, 1999, 179-193.
86. Kolonel L N et al: An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control*, 1, 1990, 223-234.
87. Kreiger N et al: Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*, 4, 1993, 101-110.
88. Kromhout D: Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. *Am J Clin Nutr*, 45, 1987, 1361-1367.
89. Kune G A, Kune S: The nutritional causes of colorectal cancer: an introduction to the Melbourne study. *Nutr Cancer*, 9, 1987, 1-4.
90. LaVecchia C et al: A case-control study of diet and colo-rectal cancer in northern Italy. *Int J Cancer*, 41, 1988, 492-498.
91. LaVecchia C et al: Dietary vitamin A and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 30, 1988, 187-195.
92. LaVecchia C et al: Height and cancer risk in a network of case-control studies from northern Italy. *Int J Cancer*, 45, 1990, 275-279.
93. LaVecchia C et al: Refined sugar intake and the risk of colorectal cancer in humans. *Int Journal Cancer*, 55, 1993, 386-389.
94. LaVecchia F C et al: Anthropometric indicators of endometrial cancer risk. *Eur J Cancer*, 27, 1991, 487-490.

95. Lee H P et al: Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet*, 337, 1991, 1197-1200.
96. Lee I M et al: Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *JNCI*, 83, 1991, 1324-1329.
97. Lee J K et al: Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol*, 24, 1995, 33-41.
98. LeMarchand L et al: Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 128, 1988, 137-152.
99. LeMarchand L et al: Early age body size, adult weight gain, endometrial cancer risk. *Int J Cancer*, 48, 1991, 807-811.
100. LeMarchand L et al: Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiol*, 5, 1994, 276-282.
101. LeMarchand L et al: Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes and Control*, 3, 1994, 349-354.
102. Levi F et al: Dietary factors and breast cancer risk in Vaduz, Switzerland. *Nutr Cancer*, 19, 1993, 327-335.
103. Levi F et al: Dietary factors, the risk of endometrial cancer. *Cancer*, 71, 1993, 3575-3581.
104. Lew E A, Garfinkel I: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis*, 32, 1979, 563-576.
105. Linsell C A, Peers F G: Aflatoxin and liver cell cancer. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 71, 1977, 471-477.
106. Longnecker M P et al: Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*, 5, 1994, 73-82.
107. Longnecker M P et al: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *JNCI*, 87, 1995, 923-929.
108. Lopez S A et al: Vitamins A, C and E in relation to lung cancer incidence. *Am J Epidemiol*, 35, 1982, 851.
109. MacLure M, Willett W: A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology*, 1, 1990, 430-440.
110. Martin-Moreno J M et al: Alcoholic beverage consumption and risk of breast cancer in Spain. *Cancer Cause Control*, 4, 1993, 345-353.
111. Mayne S T et al: Dietary beta-carotene and lung cancer risk in US nonsmokers. *JNCI*, 86, 1994, 33-38.
112. McCredie M et al: Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control*, 3, 1992, 323-331.
113. McLaughlin J K et al: Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 80, 1988, 1237-1243.
114. McLaughlin J K et al: Risk factors for renal-cell cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer*, 52, 1992, 562-565.
115. Mellemgaard A et al: Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. Role of weight, physical activity and reproductive factors. *Int J Cancer*, 56, 1994, 66-71.
116. Meyer F, White E: Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol*, 138, 1993, 225-236.
117. Miller A B et al: Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer*, 32, 1983, 155-161.
118. NAS (US National Academy of Sciences): Diet, Nutrition and Cancer. National Academy Press, Washington 1982, 478 s.
119. Nomura A et al: Body mass index as a predictor of cancer in men. *JNCI*, 74, 1985, 319-323.
120. Omenn G S et al: Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 334, 1996, 1150-1155.
121. Orr I M: Oral cancer in betel nut chewers in Travancore: its aetiology, pathology and treatment. *Lancet* ii, 1933, 575-580.
122. Paffenbarger R S J et al: Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report. *Am J Clin Nutr*, 45 (Suppl), 1987, 312-317.
123. Peters R K et al: A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res*, 49, 1989, 5459-5468.
124. Peters R K et al: Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control*, 3, 1995, 121-130.
125. Peters R K et al: Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control*, 3, 1992, 457-473.
126. Philips R L, Snowdon D A: Dietary relationship with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. *JNCI*, 74, 1985, 307-317.
127. Pienta K J, Esper P S: Risk factors for prostate cancer. *Ann Int Med*, 118, 1993, 793-803.
128. Pitot H C, Dragan Y P: The multistage nature of chemically induced hepatocarcinogenesis in the rat. *Drug Metab Rev*, 26, 1994, 209-220.
129. Potter J D et al: Alcohol, beer, and lung cancer in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Ann Epidemiol*, 2, 1992, 587-595.

130. Potter J D, McMichael A J: Diet and cancer of the colon and rectum: A case-control study. *JNCI*, 76, 1986, 557-569.
131. Radimer K et al: Relation between anthropometric indicators and risk of breast cancer among australian women. *Am J Epidemiol*, 138, 1993, 77-89.
132. Ramon J M et al: Nutrient intake and gastric cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer*, 71, 1993, 1731-1735.
133. Rohan T E et al: Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*, 4, 1993, 29-37.
134. Rossing M A et al: Diet and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*, 44, 1989, 593-597.
135. Severson R K et al: A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol*, 130, 1989, 522-529
136. Shekelle R B et al: Dietary cholesterol and incidence of lung cancer: the Western Electric Study. *Am J Epidemiol*, 134, 1991, 480-484.
137. Shekelle R B et al: Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet*, 2, 1981, 1186-1190.
138. Shibata A et al: A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer*, 58, 1994, 46-49.
139. Shibata A et al: Dietary beta-carotene, cigarette smoking, and lung cancer in men. *Cancer Causes and Control*, 3, 1992, 207-214.
140. Shu X O et al: Relation of obesity, body fat distribution to endometrial cancer in Shanghai, China. *Cancer Res*, 52, 1992, 3865-3870.
141. Schmidt W et al: The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer*, 47, 1981, 1031-1041.
142. Sinha R, Rothman N: Role of well-done, grilled red meat, heterocyclic amines (HCAs) in the etiology of human cancer. *Cancer Lett*, 143, 1999, 189-194.
143. Skog K I et al: Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. *Food Chem Toxicol*, 36, 1998, 879-896.
144. Slattery M et al: Dietary vitamins A, C, and E and selenium as risk factors for cervical cancer. *Epidemiol*, 1, 1990, 8-15.
145. Slattery M L et al: Physical activity, diet and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol*, 128, 1988, 989-999.
146. Snelyd M J et al: Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 48, 1991, 812-815.
147. Steimetz K A, Potter J D: Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*, 96, 1996, 1027-1037.
148. Steinmetz K A, Potter J D: Food group consumption and colon cancer in the Adelaide Case-control Study. II. Meat, poultry, seafood, dairy foods, and eggs. *Int J Cancer*, 53, 1993, 720-727.
149. Stemmermann G N: Prospective study of alcohol intake and large bowel cancer. *Digest Dis Sci*, 35, 1990, 1414-1420.
150. Stocks P: Breast cancer anomalies. *Br J Cancer*, 24, 1970, 633-643.
151. Stocks P: Cancer incidence in North Wales and Liverpool region in relation to habits and environment. *British Empire Cancer Campaign 35th Ann Report, Suppl to Part 2*, 1933, 1-127.
152. Swanson C A: Relation of endometrial cancer risk to past, contemporary body size, body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers, Prevention*, 2, 1993, 321-327.
153. Tajima K, Tominaga S: Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res*, 76, 1985, 705-716.
154. Talamini R et al: A case-control study of risk factors for renal cell cancer in northern Italy. *Cancer Causes Control*, 1, 1990, 125-131.
155. Talamini, R et al: Diet and prostatic cancer: a case-control study in Northern Italy. *Nutr Cancer*, 18, 1992, 277-286.
156. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumours: I. Effects of caloric restriction per se. *Cancer Res*, 2, 1942, 460-467.
157. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumours: II. Effects of a high-fat diet. *Cancer Res*, 2, 1942, 468-474.
158. Tannenbaum A, Silverstone H: Nutrition and the genesis of tumours. In: Raven R W, ed, *Cancer*. London, Butterworth, 1957, 306-334.
159. The Alpha-Tocopherol, beta-Carotene Cancer Prevention Study Group: The Effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 330, 1994, 1029-1035.
160. Tominaga K et al: An evaluation of serum microelement concentrations in lung cancer and matched non-cancer patients to determine the risk of developing lung cancer: a preliminary study. *Jpn J Clin Oncol*, 22, 1992, 96-101.
161. Toniolo P et al: Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer - A prospective cohort study in New York. *Epidemiol*, 5, 1994, 391-397.
162. Tornberg S A, Carstensen J M: Relationship between Quetelet's index, cancer of breast, female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer*, 69, 1994, 358-361.

163. Tretli S, Magnus K: Height, weight in relation to uterine corpus cancer morbidity, mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer*, 46, 1990, 165-172.
164. Trock B et al: Dietary fiber, vegetables, and colon cancer, critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *JNCI*, 82, 1990, 650-661.
165. Tuyns A J et al: Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer*, 11, 1988, 189-204.
166. Tuyns A J: Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and non-drinking smokers. *Int J Cancer*, 32, 1983, 443-444.
167. Valsecchia M G et al: Modeling the relative risk of esophageal cancer in a case control study. *J Clin Epidemiol*, 45, 1992, 347-355.
168. Van den Brandt P A et al: Alcohol and breast cancer. results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 141, 1995, 907-915.
169. Vatten L J et al: Body mass index and risk of breast cancer. A prospective study of 23,826 Norwegian women. *Int J Cancer*, 45, 1990, 440-444.
170. Verreault R et al: A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 43, 1989, 1050-1054.
171. Viscoli C M et al: Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *Lancet*, 341, 1993, 1432-1437.
172. West D W et al: Dietary intake and colon cancer: Sex and anatomic site-specific associations. *Am J Epidemiol*, 130, 1989, 883-894.
173. Whittemore A S et al: Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *JNCI*, 82, 1990, 915-926.
174. WHO: The World Health Report. Geneva, 1997.
175. Willet W C et al: Relation of meat, fat and fibre intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*, 323, 1990, 1664-1672.
176. Wohlleb J C et al: Aromatic amine acetyltransferase as a marker for colorectal cancer: environmental and demographic associations. *Int J Cancer*, 46, 1990, 22-30.
177. World Cancer Research Fund - American Institute for Cancer Research: Food nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. WCR/AICR. Washington D.C., 1997.
178. Wu A H et al: Alcohol, physical activity, and other risk factors for colorectal cancer: A prospective study. *Br J Cancer*, 55, 1987, 687-694.
179. Wu Y et al: Dietary cholesterol, fat, and lung cancer incidence among older women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes and Control*, 5, 1994, 395-400.
180. Wynder E L, Gori G B: Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst*, 58, 1977, 825-832.
181. Wynder E L, Shigematsu T: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 20, 1967, 1520-1561.
182. Yu G P et al: Green-tea consumption and risk of stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control*, 6, 1995, 532-538.
183. Yu M C et al: Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal-cell carcinoma. *JNCI*, 77, 1986, 351-356.
184. Yuan J M et al: Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer*, 71, 1995, 1353-1358.
185. Zaridze D et al: Diet and colorectal cancer: results of two case-control studies in Russia. *Eur J Cancer*, 29A, 1993, 112-115.
186. Zaridze D et al: Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer*, 48, 1991, 493-501.
187. Zatonski W A et al: Risk factors for gallbladder cancer: a Polish case-control study. *Int J Cancer*, 51, 1992, 707-711.
188. Zheng W et al: A cohort study of smoking, alcohol and dietary factors for pancreatic cancer. *Cancer Causes and Control*, 4, 1993, 477-482.
189. Zheng W et al: Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 142, 1995, 955-960.
190. Ziegler R et al: Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. *Am J Epidemiol*, 132, 1990, 432-445.
191. Zigler R et al: Esophageal cancer among black men in Washington DC. II. Role of nutrition. *JNCI*, 67, 1981, 1199-1206.



DĚDIČNOST JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR PRO VZNIK NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

LENKA FORETOVÁ

MARCELA HRUBÁ

MARIE NAVRÁTILOVÁ

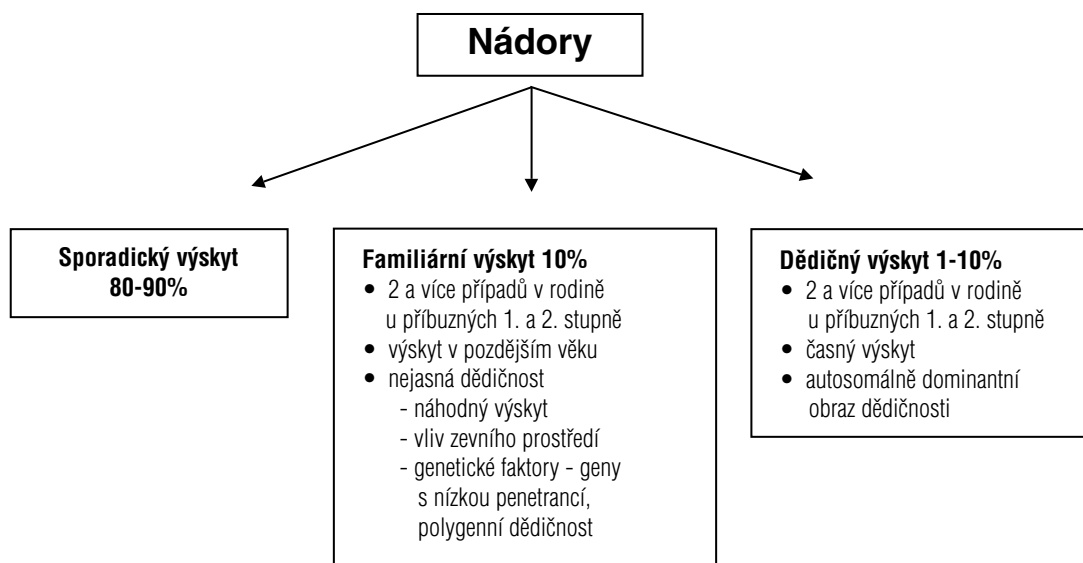


Úvod

Většina nádorů jsou nedědičná, sporadicky vzniklá onemocnění. Asi 5–10 % nádorů však může být hereditárního původu. V naší republice je ročně léčeno více než 40 tisíc lidí s nádorovým onemocněním. Jestliže 10 % z nich může mít dědičnou formu, jedná se o nejméně 4000 případů ročně. U některých typů nádorů je proporce dědičných forem poměrně vysoká a může dosahovat i více než 10 % (například u nádorů prsu, vaječníků a kolorekta). U jiných nádorů může být primární genetický faktor poměrně vzácný. Při dědičné formě je mutace jedné alely genu přítomna ve všech buňkách organismu. Je prvním krokem v řetězci dalších genových změn, vedoucích k nádorovému bujení. Rizika vzniku nádoru jsou mnohonásobně vyšší, než má běžná populace. Některé geny byly jednoznačně spojeny s výskytem určitých typů nádorů (např. BRCA1 a BRCA2 geny s nádory prsu a vaječníků, mutátorové geny s nádory kolorekta a dělohy), u jiných nádorových onemocnění je genová příčina dědičné dispozice zatím neznámá. Hlavní význam detekce dědičných forem nádorů spočívá v možnosti začít s včasnou primární a sekundární prevencí u osob s extrémně vysokým rizikem onemocnění.

U hereditárních forem nádorů je dědičná dispozice k nádorům přenášena jako autosomálně dominantní znak s vysokou penetrancí. Zda se zárodečná mutace genu projeví klinicky nádorovým onemocněním a v jakém věku, nelze s určitostí předvídat. Ze studií nádorových rodin byl vytvořen odhad kumulačního rizika onemocnění, které je mnohonásobně vyšší, než má ostatní populace.

Většina nádorových onemocnění je sporadických. Familiární výskyt nádorů může být způsoben náhodnou koincidencí, vlivem podobného stylu života, expozicí škodlivinám, typem imunitního a metabolického systému nebo genem s nízkou penetrancí.



Obr. 1: Formy výskytu nádorových onemocnění

GENY DŮLEŽITÉ PRO VZNIK NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

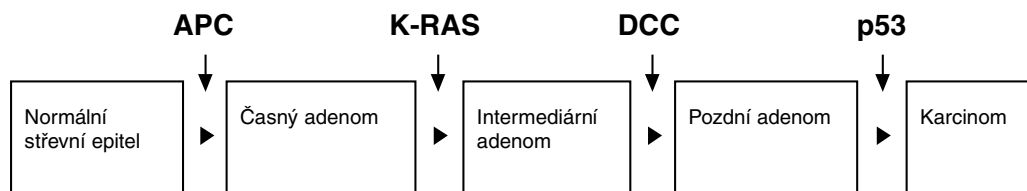
Pro normální funkci a dělení buňky jsou důležité geny ovlivňující buněčný cyklus a opravy chyb v DNA. **Onkogeny** jsou mutovanou formou protoonkogenů, které mají za úkol regulovat buněčné dělení a diferenciaci. Při mutaci v onkogeny je exprese genu zvýšená, což má za následek vyšší produkci různých 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 projevuje v rychlejší buněčné akumulaci 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.

Onkogeny	normální formy = protoonkogeny kontrolují buněčnou proliferaci způsoby aktivace protoonkogenu: bodová mutace chromozomová přestavba virová inserce amplifikace ke ztrátě funkce stačí jedna poškozená alela genu
Tumor supresorové geny	blokuji abnormální růst ke ztrátě funkce je nutná mutace na obou alelách genu
Mutátorové geny (MMR-mismatch repair)	korigují chyby v procesu replikace DNA a stabilizují DNA ke ztrátě funkce je nutná mutace na obou alelách genu

Obr. 2: Základní typy nádorových genů

MNOHASTUPŇOVÝ PROCES VZNIKU NÁDORŮ

Vznik nádorového onemocnění je vždy mnohastupňový proces kumulace mutačních změn genů, důležitých především pro regulaci buněčného cyklu a opravy chyb v DNA. Tento řetězec je většinou spuštěn naprosto náhodně, v důsledku stárnutí organismu a nedostatečnosti reparace spontánně vzniklých chyb DNA, v důsledku nadměrné expozice karcinogenům nebo v důsledku dalších neidentifikovaných faktorů. Některé geny bývají poškozeny již v počátečních fázích vývoje nádoru, jiné spíše až při přechodu do maligního stadia nebo při metastazování. Nejlépe je popsán sled mutačních **změn u kolorektálního karcinomu** (1, 2). Mezi geny, které jsou mutovány v časných stádiích vývoje sporadického karcinomu kolorekta, patří **APC gen** na chromozomu 5p21. Tento tumor supresorový gen bývá poškozen i v benigních nádorech a u 60 % sporadických nádorů kolorekta. Zárodečná mutace APC genu je příčinou familiární adenomatózní polypózy (FAP), dědičné střevní polypózy s vysokým rizikem malignizace polypů. **K-ras** je protoonkogen, který se účastní intracelulární signalizace. Jeho mutace jsou nacházeny již ve fázi malých adenomů. Při mutaci genu je zesílený přenos růstových signálů do jádra buňky. **Gen DCC** (deleted in colon cancer) na chromozomu 18q21 je tumor supresorový gen, který má vliv na mezibuněčný kontakt a zakotvení buněk. Pokud je mutován, kontaktní inhibice dělení je negativně ovlivněna. Mutace se objevují asi u 10 % adenomů a 75 % karcinomů. Somatické mutace **genu TP53** (chromozom 17p13) jsou časté ve všech typech nádorů a nacházejí se u 75 % kolorektálních karcinomů. Většinou je mutován v pozdějších fázích přechodu do maligního stadia. Jako tumor supresorový gen reguluje buněčný cyklus a zajišťuje zastavení dělení buňky při poškození DNA, aktivaci její opravy a pokud to není možné, může spustit apoptózu, tj. programovanou smrt buňky. Zárodečná mutace v genu TP53 je vzácná a způsobuje Li-Fraumeni syndrom, dědičné riziko predisponující k sarkomům, nádorům nadledvin, CNS, prsu a leukemiím. Existují ještě další geny, které se mohou podílet na transformaci buňky v nádorovou. Sled a typy genetických změn mohou být různé u různých typů nádorů.

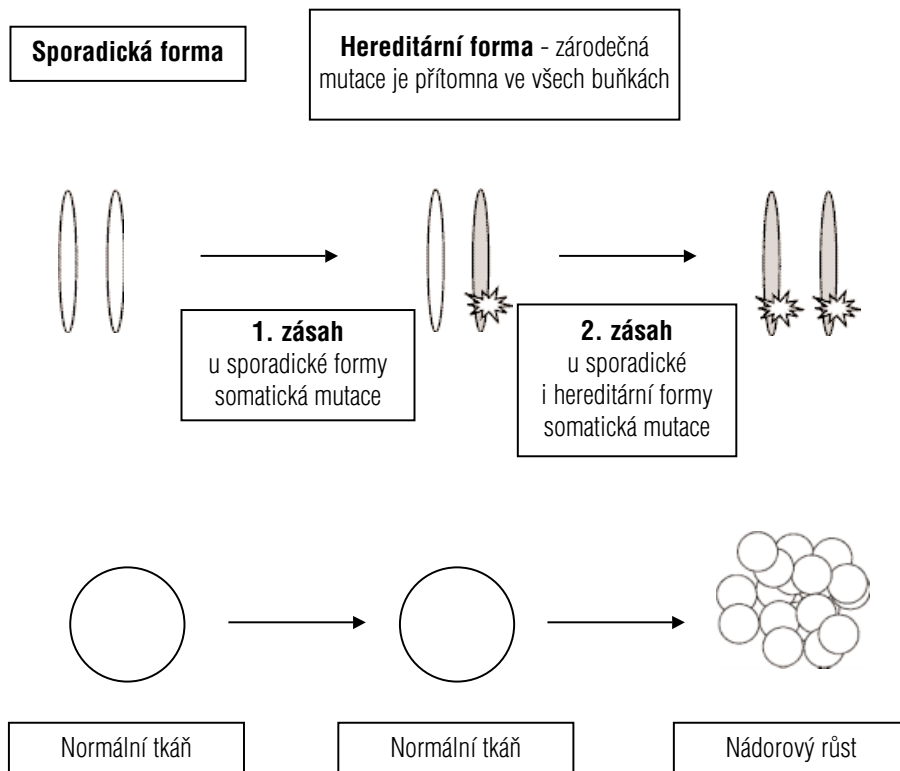


Obr. 3: Sekvence vývoje sporadického i dědičně podmíněného kolorektálního karcinomu

TEORIE DVOJÍHO ZÁSAHU

Mechanismus vzniku dědičné dispozice byl popsán v sedmdesátých letech prof. Knudsonem. **Zárodečná mutace jedné alely genu** je přítomna **ve všech buňkách jedince**. Druhá alela genu funguje normálně a klinicky se mutace neprojeví až do té doby, kdy je vyřazena somatickou mutací i druhá kopie stejného genu a je porušena regulace buněčného cyklu nebo oprava chyb v DNA. Dispozice k nádorovému bujení je tedy dána tou skutečností, že v každé buňce organismu stačí ke kompletnímu vyřazení genu pouze jediná somatická mutace. Pravděpodobnost této mutace je vysoká a věk při výskytu nádoru se posouvá do mladších věkových kategorií.

Princip vzniku sporadického nádoru je stejný, tj. kompletní vyřazení obou alel důležitého genu z funkce, nicméně k tomu je potřeba nikoliv jedné mutace, ale vznik dvou mutací v somatické buňce. Pravděpodobnost tohoto jevu je menší a nádory vznikají až ve vyšším věku.



Obr. 4: Mechanismus vzniku sporadické a dědičné formy nádorů

NEJČASTĚJŠÍ HEREDITÁRNÍ FORMY NÁDORŮ

Nádory prsu, vaječníků a kolorekta jsou velmi časté v populaci. Jestliže předpokládáme, že 10 % může být dědičného původu, jedná se o více než 400 žen s dědičnou formou nádorů prsu, které by mohly být ročně diagnostikovány, a více než 600 pacientů s nádory kolorekta s dědičnou etiologií. Jejich odhalení a zachycení rizikových příbuzných je významným preventivním krokem směřujícím k intervenci ve vysoce rizikové populaci.

HEREDITÁRNÍ FORMA NÁDORŮ PRSU/OVARIÍ

V roce 1994 a 1995 byly objeveny tumor supresorové geny BRCA1 (chromozom 17q) a BRCA2 (chromozom 13q), které jsou zodpovědné asi za 80 % dědičných forem nádorů prsu nebo vaječníků (3, 4). Předpokládá se existence ještě dalších genů, které jsou příčinou dědičné dispozice u zbývajících částí rodin.

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

Gen	Chromozom	Počet exonů	Mutace
BRCA1	17q21	24 (22 kodujících, exon 1 a 4 nekodujících)	všechny typy mutací; 87 % vede ke zkrácení proteinu nebo jeho absenci
BRCA2	13q12-13	27 (exon 1 nekodující)	všechny typy mutací; většina vede ke zkrácení proteinu

Tab. 1: Charakteristika genů BRCA1 a BRCA2

RIZIKA ONEMOCNĚNÍ

Nositelka zárodečné mutace v genu BRCA1 má až 85% celoživotní riziko onemocnět nádorem prsu a až 60% riziko onemocnět nádorem vaječníků. Riziko nádorů kolorekta je asi 4x zvýšené u obou pohlaví a riziko nádorů prostaty u mužů ve vyšším věku je až 3x vyšší.

Nositelka zárodečné mutace v BRCA2 genu má stejně vysoké riziko nádoru prsu, riziko nádoru vaječníků je až 20%. Kromě toho se u obou pohlaví zvyšuje riziko nádorů kolorekta 4x, žlučníku a žlučových cest 5x, slinivky 3,5x, žaludku 2,5x, melanomu 2,5x a u mužů prostaty 3x i prsu – 6% celoživotní riziko. Riziko vzniku sekundárního nádoru prsu je až 60 %. Vzhledem k těmto rizikům je nutné u zachycených rizikových přenašečů mutace začít s cíleným screeningem. (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 každoročně kontroly prsou mamograficky
4. gynekologické kontroly včetně 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 po 3–5 letech UZ břišních orgánů, kožní kontroly, kontroly prsou u mužů a kontroly prostaty

Neméně důležitá je primární prevence, která se snaží o maximální snížení rizika vzniku onemocnění.

ŽASADY PRIMÁRNÍ PREVENCE:

1. zvýšit obsah ovoce a zeleniny ve stravě na více než čtyři dávky denně
2. snížit obsah tuků, spotřebu masa a uzenin
3. dostatek pravidelné fyzické aktivity
4. omezit na minimum styk se škodlivinami (nekouřit, alkohol minimálně, ochrana před škodlivinami pracovního prostředí)
5. prevence nadměrného slunění

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 ovariectomie.

Preventivní mastektomie vyžaduje provedení ve specializovaném centru s maximální snahou o odstranění celé prsní žlázy. Podrobné histologické vyšetření obou prsních žláz je nutností. Rekonstrukce prsou má v rukou odborníka vynikající výsledky. Riziko onemocnění nádorem prsu se odhaduje po zákroku na 1 %. Je nutné další klinické sledování rizikové ženy ultrazvukem prsou a uzlin (7, 8).

Preventivní ovariectomie je zákrok, který může snížit riziko onemocnění nádorem vaječníků na 5 %. V ojedinělých případech může i po ovariectomii dojít k bujení z peritoneálních buněk (9). Odstranění ovarií je indikováno nejenom v rodinách s výskytem dědičné formy nádorů vaječníků, ale i v rodinách s výskytem nádorů prsu. Odstranění ovarií může permanentně snížit riziko nádoru prsu (10).

Vliv podávání hormonální antikoncepce na prevenci nádorů vaječníků v této rizikové skupině je stále studován (11).

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).

Syndrom	Chromozom a gen	Nádory
Li-Fraumeni syndrom	17p p53 gen	prsu, CNS, sarkomy, leukemie, adrenokortikální nádory
Ataxia teleangiectatica	11q, AT gen	prsu, leukemie, lymfomy
Cowdenův syndrom	10q, PTEN gen	prsu, štítné žlázy, kolorekta, hamartomy kůže
HNPCC-Lynchův syndrom	2p, MSH2 gen 3p, MLH1 2q, PMS1 7p, PMS2 2p, MSH6	prsu, kolorekta, dělohy, ovaria, hepatobiliárního a močového traktu, CNS, kůže

Tab. 2: Dědičná dispozice k nádorům prsu u jiných syndromů

HEREDITÁRNÍ NEPOLYPOZNÍ 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.

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

Tab. 3: Geny zodpovědné za HNPCC – MMR geny

Tyto geny jsou nazývány „**caretaker genes**“, neboť kontrolují integritu genomu korigováním spontánních mutací. Identifikují, odstraňují a opravují chyby DNA, které vznikají při replikaci. Jedná se o geny s vysokou penetrancí a výrazným rizikem k nádorovému zvratu (13). Předpokládá se existence ještě dalších genů predisponujících k HNPCC. V rodinách s familiárním výskytem ve vyšším věku mohou hrát roli geny s nízkou penetrancí, tzv. low-penetrance genes.

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

Nádory pacientů s HNPCC vykazují asi v 90 % mikrosatelitovou instabilitu – MSI (14). Mikrosatelity jsou repetitivní úseky DNA neznámé funkce nacházející se v průběhu celého genomu. Mohou být součástí genů i mimo ně. MSI je prokázána, pokud se délka repetitivních úseků DNA liší v tumoru a ve zdravé tkáni. Jedná se o fenotypický znak genetického defektu, tj. poruchy genů udržujících integritu DNA. Testování MSI je možné použít jako screeningový test ke zjištění suspektní heredity kolorektálního nádoru. Dále je možné použít imunohistochemické stanovení proteinů MLH1 a MSH2 v tumoru. Molekulárně genetické testování genů MLH1 a MSH2 se provádí pomocí screeningových metod k vyhledání úseku DNA se suspektní mutací a sekvenováním tohoto úseku.

Genetické poradenství je potřebné navrhnout všem rodinám s výskytem nádoru kolorekta/dělohy nejméně u dvou příbuzných prvního stupně. Genetické testování se provádí při výskytu dvou a více příbuzných s nádorem kolorekta/endometria, jeden z nich diagnostikován v mladém věku pod 50 let. Duplicita nádoru endometria a kolorekta je velmi suspektní pro Lynchův syndrom. Pacienti s nádorem kolorekta ve velmi mladém věku pod 35 let, především pravostranně uloženým, jsou také velmi suspektní pro HNPCC.

RIZIKA ONEMOCNĚNÍ

Přenašeč zárodečné mutace má až 75% riziko onemocnět nádorem kolorekta a 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 i 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 1-2 letech od 20-25 let a odstranění všech polypů nebo adenomů
2. gastroduodenoskopie od 30 let v 1-2letých intervalech
3. gynekologické vyšetření včetně vaginálního ultrazvuku nebo endometriální biopsie každoročně od 25 let
4. další vhodná vyšetření: mamologické včetně UZ, později mamogram, UZ vyšetření břišních orgánů, kožní kontroly, vyšetření moči

Při provádění preventivního screeningu je možné snížit incidenci nádorů kolorekta o 65 %.

PRIMÁRNÍ PREVENCE BY MĚLA ZDŮRAZNIT:

1. zákaz kouření a požívání alkoholu
2. stravu 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. prevenci stresu
6. prevenci nadměrného slunění
7. fyzickou aktivitu

Vzhledem k vysokým rizikům onemocnění je možné v primární prevenci indikovat **profylaktickou operaci**.

Je prováděna **profylaktická kolektomie** s ponecháním konečníku jak u bezpříznakových nositelů 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 ovariectomií** (14).

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

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 chromozomu 5q. Mnohočetné polypy se objevují časně v distální oblasti tlustého střeva a v konečníku. 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 sigmoideoskopie 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 difuzních 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 dědičné riziko intestinálních hamartomů a kožních změn jako faciální trichilemomy a akirální 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 HIPPEL-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 chromozomu 3p a jeho testování je u podezření na syndrom možné (19).

Existuje mnoho 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, endokrinních orgánů i melanomů. U některých je možné provádět genetické testování, u jiných zatím genetická podstata není známa. Je pravděpodobné, že některé z těchto familiárních forem budou monogenně dědičné, jiné budou způsobeny kombinací více genů.

GENETICKÉ PORADENSTVÍ A TESTOVÁNÍ

Rozpoznání familiárního výskytu nádorového onemocnění znamená možnost včasné prevence u nejbližších příbuzných pacienta. Výskyt nádoru u rodiče nebo sourozence zvyšuje riziko onemocnění. Genetické vyšetření je možné indikovat tam, kde je předpokládán monogenní podklad dědičnosti a kde je možné genetické testování a prevence. Genetické poradenství je prováděno na specializovaných onkologických pracovištích a na genetických odděleních větších nemocnic. K molekulárně genetickému testování je potřebný informovaný souhlas testované osoby a většínou začíná u pacienta s nádorovým onemocněním. Samotné genetické testování probíhá v několika stupních. Po odběru nesrážlivé krve je z bílých krvinek izolována DNA. Hledání mutace v genu je časově i technicky náročné a znamená postupně vyšetřit všechny části genu, které se přepisují do proteinu. K tomu existují různé screeningové metody. Pokud některý úsek genu signalizuje možnou mutaci, je nutné ji prokázat pomocí sekvenování DNA. Pokud je prokázáno, že daná chyba v genu zapříčiňuje poruchu tvorby bílkoviny, jedná se o patologickou mutaci. Byla nalezena příčina dědičné dispozice k nádorovému onemocnění a je možné testovat zdravé příbuzné.

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 genetika 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

KAUZÁLNÍ ASOCIACE INFEKČÍ A NÁDORŮ; PRIMÁRNÍ PREVENCE

MARIE KOLÁŘOVÁ
MIROSLAVA ZAVŘELOVÁ
FRANTIŠEK BEŇA
LENKA KOLÁŘOVÁ



Úvod

Koexistence různých biologických systémů je podmíněna řadou evolučních proměn. I soužití člověka s mikroorganismy je složitým stále se měnícím procesem vzájemného ovlivňování a adaptací. Empirické zkušenosti, ale i řady epidemiologických studií a mikrobiologických objevů stále přispívají k poznání těchto vzájemných vztahů a následně k definování preventivních opatření.

Bouřlivý rozvoj medicínských věd v posledních desetiletích prohloubil poznatky z oblasti epidemiologie infekčních nemocí, jejich patogenetických mechanismů, následků, terapie včetně možností prevence až eliminace infekcí. Epidemiologickým mezníkem se stal rok 1977, kdy se podařilo díky preventivní aktivní imunizaci celosvětově eradikovat variolu. Poslední člověk onemocněl variolou v epidemiologické souvislosti 26. října 1977. Tento proces je však nekonečný. V současné biokulturní éře se stále objevují noví původci (borelie, HIV, priony) nebo se mění vlastnosti mikroorganismů, např. stávají se rezistentní k antibiotikům.

Preventivní opatření snižující incidenci infekcí však představují ochranu osob nejen před infekčním procesem. V odborné literatuře se stále častěji objevují zprávy, ve kterých je přítomnost původců infekčních chorob etiopatogeneticky spojována např. s funkčním postižením kardiovaskulárního systému nebo jsou infekční agens považována za příčinu či rizikový faktor pro vznik maligních onemocnění.

Poprvé vyslovil tuto myšlenku Rous v roce 1911 (Parkin, 1999). Ve své práci o kuřecím sarkomu viru prokázal, že karcinom může být vyvolán infekčním původcem. Původně se zdál tento objev nepodstatný pro lidskou populaci.

Během posledních 20 let však byla v řadě epidemiologických studií prokázána účast některých infekčních agens, především virů, v etiologii lidských nádorů. Podle některých autorů vzniká více než 15 % maligních onemocnění jako následek po prodělaném infekčním onemocnění. Mezi důležité indukční mechanismy pro karcinogenezi patří: rozvoj chronického zánětu, transformace buněk po inzerci onkogenů, inhibice nádorové suprese a indukce imunosuprese. Obecnou charakteristikou této skupiny infekčních agens je jejich perzistence u hostitele, často jejich vysoká prevalence v populaci a integrace a rozvoj nádoru po dlouhé latenci.

Nejvíce ze všech infekčních agens s podílem na etiologii nádorů patří mezi **DNA nebo RNA viry**.

K onkogenním DNA virům, které jsou přímo nebo nepřímo spoluodpovědné v patogenezi lidských malignit, řadíme původce **virové hepatitidy typu B (VHB)**. Chronická infekce VHB je zřejmě etiologickým faktorem jednoho z deseti nejčastějších nádorů – **hepatocelulárního karcinomu (HCC)**. Onemocnění jater spojená s chronickou VHB infekcí včetně HCC způsobují více než 1 milion úmrtí ročně. Tento typ karcinomu se vyskytuje nejvíce v endemických oblastech a tam, kde se infekce vyskytuje již v raném věku, neboť interval mezi infekcí a vznikem karcinomu je 30–40 let.

Virus VHB po proběhlé infekci integruje do lidského genomu, ve skutečnosti může několik virových genomů vstoupit do jedné lidské buňky. Mezi běžné strukturální alterace po vstupu viru do buňky patří: delece v hostitelské DNA, translokace, invertovaná duplikace integrovaného viru a amplifikace hostitelské DNA (Robinson, 1999). Tyto přestavby probíhají buď v místě integrace viru, nebo i ve vzdálenějších místech, neboť inserce viru může vyvolat genetickou instabilitu (Hino, 1991).

Kromě VHB infekcí jsou jedním z kofaktorů vzniku nádorů např. současná dietní expozice karcinogenním aflatoxinům z fermentovaných nebo zaplísňených potravin (Sylla, 1999), konzumace alkoholu, dlouhodobé užívání některých orálních kontraceptiv a kouření.

V USA byly v letošním roce publikovány závěry, podle kterých i chronická a progresivní hepatitida C (VHC) může být příčinou jaterní cirhózy a karcinomu jater. (Baffis, 1999, Liang, 2000). Virus VHC má zřejmě přímý karcinogenní efekt; na rozdíl od viru VHB se neintegruje do lidského genomu.

Tak preventivní strategie akceptované v prevenci virových hepatitid snižují i incidenci hepatocelulárního karcinomu. Jedná se o screening HBsAg positivity u těhotných a následná pasivní a aktivní vakcinace novorozenců, zavedení imunizace proti VHB do pravidelného očkovacího kalendáře, zvláštní očkování pro zdravotníky a vybrané pacienty, osvěta a vakcinace i.v. narkomanů, adekvátní dezinfekce a sterilizace opakovaně používaných parenterálních pomůcek, screening dárců krevních přípravků a transplantátů a další.

Kauzální agens infekční mononukleózy – **Epstein-Barr virus (EBV)** je ubikvitární lidský (gamma) herpesvirus. S ostatními herpesviry je shodný morfologicky, ale liší se sérologicky – infikuje a transformuje B-lymfocyty, ale i epitelální buňky oronasopharyngu, kde dochází k replikaci.

Infekční mononukleóza je akutní onemocnění, které se může objevit v kterémkoliv věku (nejčastěji mezi 10.-35. rokem) buď v epidemiích, nebo jako sporadické případy. Virus je všeobecně rozšířen, je přenášen pravděpodobně slinami. Symptomy nemoci jsou různé, ale většinou zahrnují horečku, nesplývající, nehnisavé, mírně bolestivé zvětšené lymfatické uzliny. Přibližně asi polovina případů má splenomegalii. Nemoc trvá 1 až několik týdnů zřídka má fatální průběh. Komplikace sestávají obvykle ze sekundárních infekcí faryngu, nejčastěji streptokokové etiologie.

EB virové infekce mohou vzácně vyústit v **B-lymfocytární lymfomy**. Zvláštním případem je monoklonální tumor B-buněk tzv. **Burkittův lymfom (BL)** čelisti u afrických dětí, u kterého jsou obvykle prokazatelné EB virové antigeny, ale etiologická role EBV u tohoto nádoru není objasněna. Tumor se může také objevit u imuno-suprimovaných pacientů (po transplantaci orgánů, s familiární imunodeficiencí a nejčastěji u AIDS).

O VZTAHU MEZI EBV A BL SVĚDČÍ:

- a) vysoké titry IgG protilátek proti virovým kapsidovým antigenům EBV – zvyšují riziko vzniku BL 30x během 7-72 měsíců
- b) přítomnost EBV genomu ve všech nádorových buňkách
- c) in vitro EBV transformace B-buněk
- d) experimentální reprodukce „by EBV of a malignant lymphoma in cotton-top marmosets and owl monkeys“

U Burkittova lymfomu byla definovaná charakteristická cytogenetická odchylka translokace mezi dlouhými raménky chromozomů 8 a 14, 2 a 22. Protoonkogen c-myc je translokován ze své normální pozice na chromozomu 8 do oblasti genu pro těžký řetězec na 14. chromozomu. Buňky předurčené k B-diferenciaci mají pravděpodobnou zvýšenou expresi tohoto genu pro těžký řetězec a zdá se možné, že tato zvýšená exprese c-myc (v její nové abnormální pozici) je v příčinné souvislosti s maligní transformací.

Tumor se vyskytuje celosvětově s vyšší incidencí v malarických oblastech. Pro rozvoj BL je důležité prožití primární choroby v časném věku nebo později vzniklá imunosuprese a reaktivace EBV. Malárie je důležitý kofaktor v Africe a Papui-Nové Guinei. EBV a malárie jsou B-buněčné mitogeny a indukují polyklonální B-buněčnou proliferaci. Malárie oslabuje T-buněčnou kontrolu B-buněčné proliferace.

Inkubační doba je odhadovaná na 2-12 let (nejčastěji za 6 let) od primární EB infekce.

Vznik **Hodgkinova tumoru lymfatického systému** s různými histologickými obrazy je také spojován s předchozí infekcí EBV, a to z několika konkrétních důvodů. Např. v histologickém nálezu jsou vždy přítomny vysoce specifické tzv. Reed-Sternbergovy buňky, které jsou typické i pro infekční mononukleózu. Některé klinické projevy nemoci (noční pocení, horečka, lymphadenopatie) jsou v obou případech shodné. Nejdůležitější je PCR průkaz přítomnosti EBV genomu v Reed-Sternbergových buňkách s klonální integrací a produkcí specifických latentních fenotypů odlišných od Burkittova lymfomu. Přítomnost EBV v nádorových buňkách je odlišná v různých geografických oblastech. Nejčastěji je nalézán EBV při postižení pacienta s AIDS Hodgkinovou chorobou.

Inkubační doba je neznámá, vnímavost k tumoru všeobecná. Určitými rizikovými faktory jsou vyšší socioekonomická úroveň, prožití infekční mononukleózy, věk v době primární infekce a jiné. Mezi pacienty s AIDS, obzvláště se současnou i.v. aplikací drog, je signifikantně vyšší incidence Hodgkinovy choroby s nálezem EBV.

Prevence a způsoby ovlivnění incidence jsou neznámé.

Non-Hodgkinův lymfom je druhé nejčastější postižení mozku u HIV infikovaných jedinců a má tendenci být velmi agresivní. Malignity jsou obvykle původem z B-buněk a jsou charakterizovány jako difuzní rozsáhlé buněčné nádory. Přes 90 % malignit je extranodálních s tím, že CNS je jejich predilekčním místem.

Histologicky je asi 60 % lymfomů klasifikováno jako akutní imunoblastické, u kterých asi 30-40 % obsahuje EBV

genom v tumorózních buňkách. Asi 20-30 % jsou podobné Burkittově lymfomu včetně typických chromozomálních změn a aktivace c-myc onkogenu a EBV je přítomen ve 30 % buněk. U dalších 20 % lymfomů mozku byl také nalezen EBV genom, ale bez chromozomálních změn nebo onkogenních markerů.

Zda je EBV kausální faktor u těchto EBV-lymfomů u AIDS pacientů, nebo zda jednoduše vstupují do již vytvořených nádorových buněk, není jasné. Ale evidované kumulované výskyty tuto možnost podporují.

EB virus bývá u části nemocných asociován s patogenezí **nasofaryngeálního karcinomu**. Maligní tumor epitelálních buněk nasofaryngu se vyskytuje obvykle u dospělých mezi 20-40 lety ve všech populacích. Až 10x vyšší incidence postihuje některé skupiny obyvatel v Číně.

IgA proti kapsidovému antigenu EBV v séru i v nasofaryngeálním sekretu je charakteristický nález a je dokonce používán jako screeningový test.

Tumor je provázán s EBV infekcí, ale jeho kausalita není potvrzena. Serologická a virologická evidence je postavena na vysokém titru EBV protilátek a přítomnosti genomu v nádorových buňkách (Kaye, 1998).

Expozice nitrosaminům z některých potravin je důležitý kofaktor vzniku onemocnění stejně jako genetické faktory (např. čínský původ).

EBV genom byl identifikován také v **lymfoepiteliálních karcinomech slinných žláz, patra, thymu a parotid a také v některých případech plicních a žaludečních nádorů**. Nejčerstvější závěry předpokládají, že 6-10 % žaludečních nádorů obsahuje EBV genom v tumorózních buňkách, zejména u klasických nediferencovaných typů.

Snížení incidence post-EBV infekčních nádorových nemocí je postaveno především na včasné detekci jednotlivých typů nádorů. Určité zkušenosti jsou s prevencí EBV infekce v dětském věku a epidemiologickým dozorem nad malárií, které mohou redukovat incidenci Burkittova lymfomu v Africe a Papui-Nové Guinei.

Nově popsán lidský herpetický virus (Human Herpes virus-HHV 8 nebo také Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-KSHV) je spojován především se všemi formami Kaposiho sarkomu, ale i non-Hodgkinova B-lymfomu s vyšší prevalencí u imunokompromitovaných jedinců. K přenosu HHV 8 dochází sexuální kontaktem zejména mezi muži, i když je popsán přenos z matky na dítě. HHV 8 není ubikvitární v populaci, ale byl izolován především v subsaharské Africe.

Kolem HHV 8 je zatím mnoho nezodpovězených otázek, až další objasnění patogenetických mechanismů může vést ke specifickým terapeutickým rozvahám a formulaci preventivních opatření (Cathomas, 2000).

Ze skupiny Retrovirů je třeba uvést sférické a obalené C-oncoviry alterující T-buněčnou funkci tzv. **Human T-Cell Lymphotropic Viruses (HTLV) typ 1,2**.

HTLV-1 je na základě četných sérologických, virologických a epidemiologických studií spojován s T-buněčnou leukémií/lymfomem dospělých (ATLL). Onemocnění s vazbou na infekci HTLV-1 bylo poprvé popsáno v Japonsku v roce 1970 (Takatsuki, 1996). Protilátky proti HTLV-1 u zdravých dospělých jsou obecně čtenější v geografických oblastech, kde se uvedená malignita častěji vyskytuje – v jižním Japonsku a na Karibských ostrovech, kde promítnost obyvatel dosahuje až 30 %.

Virus byl izolován z napadených T-buněk, integrován v monoklonálních nádorových buňkách.

Zdrojem nákazy jsou osoby infikované HTLV. K parenterálnímu přenosu dochází nejčastěji při krevních transfuzích. Sérokonverze se objevuje u 48-82 % příjemců HTLV-1 kontaminovaných buněčných krevních produktů, ale riziko není spojováno s aplikací krevních faktorů nebo nebuněčných krevních derivátů. Skutečnost, že virus byl izolován od téměř 100 % zdravých HTLV-1 séropozitivních dárců, naznačuje, že asymptomaticí nositelé jsou potenciálně infekční.

Vysoká séropozitivita se vyskytuje u sexuálních partnerů, HTLV-1 infikovaných osob a i.v. narkomanů. Přenos HTLV-1 z matky na dítě při kojení přináší větší riziko rozvoje malignit v pozdějším věku než v předchozích případech.

HTLV-2 je méně prostudovaný než HTLV-1, způsobuje asymptomatické infekce v některých částech Afriky, i mezi americkými indiány a i.v. narkomany v USA (Parkin, 1999). HTLV-2 byl původně izolovaný ve 2 případech **leukemie z vlasatých buněk**, ale kausalita nebyla prokázána.

Interval mezi časnou infekcí HTLV a vznikem tumoru není znám. Maximální výskyt ATLL byl zaznamenán kolem 50. roku věku.

Preventivní opatření jsou uplatňována v zemích s vyšší incidencí HTLV infekcí.

Např. v Japonsku byl již v roce 1986 vypracován preventivní program zahrnující screeningové vyšetření krve dárců (s poklesem přenosu infekce o 16 %) a striktní zákaz kojení HTLV pozitivních matek. Podobná opatření byla zavedena v některých oblastech USA. Avšak přesný dopad těchto intervenčních postupů se zatím nepodařilo vyhodnotit.

Další ze skupiny **retrovirů – HIV** byl poprvé označen za karcinogenní pro člověka v roce 1996. Toto sdělení bylo postaveno na prokázaném vztahu mezi HIV infekcí a 2 typů nádorů: **Kaposiho sarkom (KS) a Non-Hodgkinův lymfom (NHL)** (Parkin, 1999).

Kaposiho sarkom – normálně vzácný karcinom, je relativně častou komplikací AIDS. I u těchto pacientů je jeho výskyt odlišný v různých rizikových skupinách – asi 21 % u homosexuálů ve srovnání např. s 2-3 % u heterosexuálů a i.v. narkomanů.

AIDS surveillance program registruje skutečnost, že NHL se manifestuje asi u 3 % případů AIDS v USA a v Evropě. Lymfom je relativně pozdní komplikací AIDS, vyskytuje se zejména u pacientů s prolongovanou imunosupresí.

Původně mezi sexuálně přenosné choroby patří infekce genitálního traktu etiologicky vázané k různým typům lidských **papilomavirů (Human Papilomavirus – HPV)**.

Současné znalosti potvrzují v souvislosti s infekcí HPV vyšší výskyt všech typů **cervikálních dysplazií a nádorů**. Známe více než 50 subtypů HPV, z nichž subtypy 6 a 11 jsou spojovány s mírnou dysplazií, zatímco typy 16, 18 a 31 mají za následek atypie těžšího stupně. Herpes simplex virus působí synergicky, nehraje však při vzniku nádorového onemocnění rozhodující úlohu.

Rakovina cervixu se téměř vůbec nevyskytuje u panen. Frekvence jejího výskytu stoupá s počtem partnerů a počtem partnerek těchto partnerů. Používání kondomů nebo diafragmy má protektivní účinek. Zvýšené riziko je ve srovnání s jinými způsoby antikoncepce při dlouhodobém užívání kontraceptiv. Zvýšenému riziku jsou vystaveni i kuřáci (Dillner, 1997).

V oblasti vulvy se sexuálně přenášený HPV podílí na vzniku charakteristických genitálních bradavic (Condylomata acuminata) na vulvě, perineu, poševní sliznici a cervixu. Těhotenství a imunosuprese infekci podporují. Výskyt těchto lézí je také spojován se vznikem dysplazií a cervikálního karcinomu. V současné době je papilomavirus (typ 6, 16, 18) uváděn i přímo v souvislosti s **karcinomem vulvy** (Gorbach, 1998).

Penilní HPV infekce a onemocnění jsou častá u sexuálně aktivních mužů v různých manifestačních formách. Subklinické formy mohou demonstrovat intraepiteliální neoplazii a neléčené mohou vzácně progredovat v invazivní nádory (Palefsky, 1996).

Léčení klinicky detekovatelných lézí je nutné i z důvodů snižování počtu zdrojů infekce pro další sexuální partnery.

Další preventivní opatření zahrnují pravidelný cytologický screening u sexuálně aktivních žen, omezení počtu sexuálních partnerů, protektivní používání kondomů nebo diafragmy, omezení kouření, časnou léčbu kondylomatózních genitálních afekcí u žen. Pokud je u ženy prokázána buněčná atypie, je třeba vysadit perorální antikoncepci a užívat některé z bariérových metod.

Jako možné preventivní řešení v budoucnosti se jeví práce na vývoji vakcíny proti HPV.

Ačkoliv u pacientů s epidermodysplasia verruciformis a s anogenitálními nebo laryngeálními papilomy může dojít ke vzniku maligních neoplazmů, většina HPV infekcí není premaligní.

Např. u 40 % pacientů po renální transplantaci dochází k rozvoji squamózních buněčných karcinomů v preexistujících bradavicích až 10 let po transplantaci. HPV bývá občas izolován u pacientů s normálním imunitním systémem u squamózních buněčných karcinomů, keratoacantózy, bradavičnatých karcinomů a aktinických keratóz. Souvislost však není statisticky prokázána.

HPV typ 16, který je prokazatelně považován za etiologické agens karcinomu cervixu, uvádí dánští autoři publikace z roku 1997 za sexuálně přenosnou infekci způsobující anální karcinom.

Hypotézu o epidemiologických souvislostech mezi infekcí **HELICOBACTER PYLORI** (*H. pylori*) a karcinomem žaludku poprvé vyslovil Marshall v roce 1983. O 11 let později byl zařazen tento původce v seznamu karcinogenů vydaném mezinárodní společností pro výzkum rakoviny při WHO (Forman, 1995). Takové rozhodnutí je založeno na bázi rozsáhlé epidemiologické evidence a statistiky významných údajů o účasti infekce *H. pylori* na etiologii gastrických karcinomů a gastrických lymfomů.

Karcinom žaludku byl v roce 1990 celosvětově druhým nejčastějším onkologickým onemocněním (za karcinomem plic) s přibližně 900 000 nově diagnostikovaných případů za každý rok. Některé atrofické gastritidy jako suspektní prekancerózy jsou spojovány dokonce ve dvou odlišných směrech s intragastrickou bakteriální kolonizací. **V obou případech se b a k t e r i e podílí na patogenезi multifokální gastritidy (Houben, 1995):**

a) typ A – postupující atrofická gastritida na těle a fundu žaludku. Achlorhydrie nebo hypochlorhydrie vedou k přerůstání aerobní i anaerobní flóry (původně z horních cest dýchacích a fekální mikroflóry), schopné konvertovat nitráty v nitrity a následně v N-nitroso sloučeniny. Vznikají tak známé potenciální karcinogeny indukující zejména intestinální typ karcinomu žaludku;

b) typ B – atrofická gastritida je lokalizována primárně do antra žaludku s možnou expanzí do těla žaludku (nikdy ne v místě gastroesophageálního spojení). Je spojena s normo- nebo hypersekrecí kyselin a s peptickou ulcerací. Nově objevený *H. pylori* je jednou z nejdůležitějších příčin chronické atrofické antrální gastritidy – důležitého prekurzora malignit.

Primární gastrický Non-Hodgkinův lymfom je řídké onemocnění, je evidováno pouze 7 případů na milion obyvatel ročně. V epidemiologických studiích zvyšuje přítomnost *H. pylori* riziko vzniku difuzního histiocytického lymphomu 6x. Zdá se, že právě infekce *H. pylori* umožňuje přítomnost lymfocytů v žaludku.

Zřetelná souvislost byla sledována mezi infekcí *H. pylori* a tzv. **Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma (MALT) lymphomem**.

Vývoj nádorových onemocnění žaludku ovlivňují i jiné faktory vázané na dietní zvyky (nitráty a soli zvyšují riziko, ovoce a zelenina snižují riziko), genetická propozice a infekce bakteriálními kmeny s produkcí cytotoxinů.

Exaktní preventivní způsoby ovlivnění a snížení incidence karcinomu žaludku nejsou známy. Monitoring HP infekcí (detekce achlorhydričních atrofických gastritid, redukce infekcí např. dokonalou deinfekcí gastrooskopů, pH elektrod a jiných nástrojů vstupujících do žaludku), eradikační přístupy nebo v budoucnu vakcinace představují významný potenciál v prevenci této důležité malignity. Nejdůležitější prevencí zůstává zlepšení diet a suplementace vitaminy.

Ze skupiny helmintóz jsou citovány v této souvislosti infekce krevními motolicemi **Schistosoma spp.** při bilharzióze.

Těmito parazity je celosvětově infikováno kolem 200 milionů osob. V jejich životním cyklu, který zahrnuje i člověka, žijí dospělí červi v terminálních venulách střeva nebo močového měchýře. Vajíčka jsou vylučována stolicí nebo močí do vody, kde se z nich uvolňují larvální stadia, schopná infikovat plže-mezihostitele. Vývoj je zakončen vznikem infekčních larev (cerkárií), které se vylučují z plžů do vody a pronikají kůží nebo mukózními sliznicemi do lidského těla. Po penetraci se cercárie mění ve schistosomuly, jež se dostávají do portálního oběhu jater, kde rychle dospívají.

Dospělí červi po několika týdnech kopulují a migrují převážně do terminálních venul, kde samičky kladou vajíčka. Následkem lytické sekrece se některá vajíčka dostávají do lumen střeva nebo močového měchýře a jsou vylučována stolicí nebo močí.

Jiná vajíčka zůstávají ve stěně střeva nebo močového měchýře, zatímco další se dostávají cirkulací do jater, plic, vzácně i jiných orgánů. Živí červi nevyvolávají léze a zřídka jsou původci symptomů. *S. haematobium* způsobuje tzv. urogenitální či egyptskou formu schistosomiázy a vyskytuje se na Středním východě a v Africe. Další *S. japonicum* je rozšířena v Číně a na Filipínách, v malých ohniscích v Indonésii a na Celebesu, v Japonsku byl životní cyklus parazita úspěšně přerušeno.

Participace schistosomií u maligních procesů je spojována s komplikacemi, které souvisí s chronickými průběhy za 6 měsíců až několik let po infekci. Mezi nejvýznamnější patologické dopady patří vedle jaterní fibrózy a portální hypertenze možná **kolorektální malignita v intestinální formě**, obstruktivní uropatie, infertilita (WHO, 1993).

Egyptská chronická schistosomosa bývá doprovázena **rakovinou močového měchýře**.

Do stejné skupiny infekcí se řadí i Clonorchiasis vyvolané čínskou motolicí jaterní (Clonorchis sinensis). Vyskytuje se endemicky v oblastech Japonska, Koreje, Číny, Tchaj-wanu a jihovýchodní Asie. Postiženo je více než 20 milionů osob.

K infekci určitých druhů vodních plžů dochází po požití vajíček, která jsou vylučována do vody lidskými nebo zvířecími fekáliemi. Plže opouštějí larvální stadia, která vyhledávají různé sladkovodní ryby, v jejichž svalovině se encystují v metacerkárii. K infekci člověka dochází při konzumaci syrových a tepelně nedostatečně upravených ryb. V duodenu se metacerkárie excystují, parazité stoupají žlučové cesty do středních a malých žlučových cest. Zde dospívají, prožívají celý život a kladou vajíčka do žluče. Během chronického stadia infekce dochází ke ztlustování stěn žlučových cest, periduktální fibróze, dilataci, měštnání žluče a sekundárním infekcím.

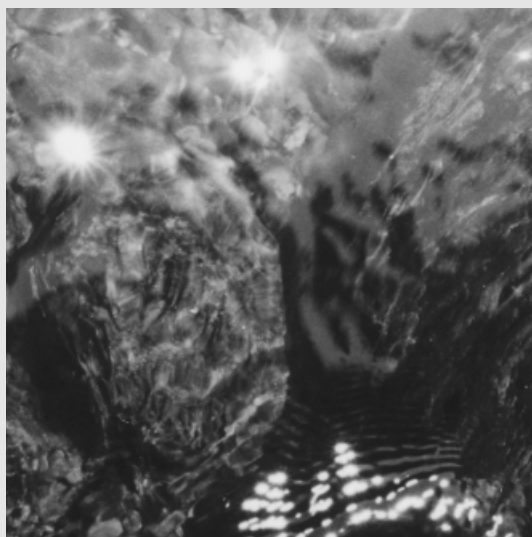
Motolice mohou také pronikat do pankreatických vývodů, způsobovat pankreatitidu a cholelithiázu. S prodlouženou infekcí bývá spojen **cholangiokarcinom**.

LITERATURA:

1. Baffis V., Shrier J., Sherker A.H., Szilagyi A.: Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* (United States) Nov 2, 1999, 131(9), pp.696-701
2. Bennett Lorber: Are All Diseases Infectious?, *Ann Intern Med.* 1996; 125: 844-851
3. Canthomas G.: Human herpes virus 8; a nevirus discloses its face.
Virchows Arch (2000) 436; 195-206
4. Dillner J. et al.: Prospective Seroepidemiologic Study of Human Pappillomavirus Infection as a Risk Factor for Invasive Cervical Cancer. *J Natl cancer Inst.* Vol 89, No 17, September 3, 1997
5. Chang M.,H. & col. Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocelular Carcinoma in Children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9
6. Forman D.: *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31 Suppl 220:23-6
7. Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R.: *Infectious Diseases*. Copyright 1998 by W. B. Saunders Company
8. Hino O., Tabata S., Hotta Y.: Evidence for increased in vitro recombination with insertion of human hepatitis B virus DNA. *Proc Natl Acad Asci USA* 1991; 88-9248
9. Houben Gmp., Stockbrugger R.W.: Bacteria in the Aetio-pathogenesis of Gastric Cancer: A Review. *Scand J Gastroenterol* 1995,30 Suppl 212:13-8
10. Kaye MK., Kieff E.: *Epstein-Barr Virus in: Infectious Diseases*, sec. ed., W. B. Saunders Company, 1998
11. Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B., Hoofnagle JH.: Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* (United States), Feb 15, 2000, 132(4), pp. 296-305
12. Manabu Muto & col.: Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: Implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract
Int.J.Cancer; 88,342-350 (2000)
13. Parkin D. M., Pisani P., Muñoz N, Ferlay J.: *The Global Health Burden of Infection Associated Cancers. Cancer Surveys* 1999, Volume 33:Infections and Human Cancer
14. Robinson W.S.: *Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma On: Parsonnet J, ed. Microbes and Malignancy. New York: Oxford University Press. 1999: pp. 232-66*
15. Sylla A., Diallo MS., Castegnaro J., Wild C.P.: Interactions between hepatitis B virus infection and exposure to aflatoxins in the development of hepatocellular carcinoma: a molecular epidemiological approach *Mutat Res* (Netherlands), Jul 16, 1999,428(1-2), pp. 187-96
16. Takatsuki K., Matsuoka M., Yamaguchi K.: Adult T-Cell Leukemia in Japan. *J. of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, Vol. 13, Suppl.1, 1996
17. WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis: disease and mortality.
Bulletin of the World Health Organization 71 (6): 657-662 (1993)

ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ A ZHOUBNÉ BUJENÍ

DRAHOSLAVA HRUBÁ



Úvod

Dvacáté století bývá označováno jako **století chemie**. Syntéza nových chemických látek nabyla nepředstavitelných rozměrů. V roce 1990 evidovali v Chemical Abstracts Services v katalogu 10 milionů chemicky definovatelných látek a uvádí se, že každoročně přibývá kolem 700 dalších. Více než půl milionu chemických látek je produkováno každoročně v tunových objemech a s těmi pak přichází do kontaktu většina lidské populace, často v toxikologicky významných dávkách po kumulaci v potravních řetězcích (22).

Zkoumání toxických účinků chemických látek má dlouhou historii, ale vědeckou systematickostí přineslo až 20. století. V jeho druhé polovině se započalo se zkoumáním dalších účinků chemických látek na živočišné organismy: jejich schopnost měnit základní kód desoxyribonukleinové kyseliny (DNA - mutagenita), vyvolat zhoubné bujení (karcinogenita) a nebo poškodit vývoj plodu v děloze (teratogenita). Výsledky prvních experimentů tohoto druhu vyvolaly bezprecedentní zájem veřejnosti o zdravotní účinky chemických látek (10). Vývoj laboratorních metod umožnil stanovení koncentrací chemických látek na úrovni ppm a poznání, že četné chemické kontaminanty jsou v životním prostředí ubikvitární.

Průmyslově užívané chemikálie a nově vyráběné syntetické chemické látky, které nekontrolovaně pronikly do životního prostředí, se staly příčinou **epidemií otrav**: nemoc Minamata vznikla po kontaminaci potravin v Japonsku organickými sloučeninami rtuť, nemoc ITAI-ITAI byla vyvolána expozicí kadmium, nemoci z rýžového oleje (Yusho a Yucheng) jsou v souvislosti s jeho kontaminací polychlorovanými bifenylly, nemoc Michiganská byla ovlivněna expozicí lidí polybromovaným bifenylům. Jsou známé havarijní úniky chemických látek do životního prostředí v italském Sevesu, i to, že američtí vojenští veteráni z Vietnamu spojují své obtíže s expozicí defoliantu Agent Orange: v obou případech působili polychlorované dioxiny.

Mezi lidmi, zvláště v průmyslově vyspělých zemích, se šíří hysterická obava z chemických látek - **chemofobie**. Více než účinků toxických se lidé obávají poškození teratogenních a karcinogenních. Panické reakce vyvolaly výsledky experimentálních testování pesticidu DDT, umělého sladidla SACHARINU, konzervační látky D-LIMONENU, impregnanu TRIS a jiných: všechny tyto látky byly v experimentech karcinogenní pro hlodavce. Obavy z exploze zhoubných nádorů mezi exponovanou populací však byly plané (1, 2, 19). Je nesporné, že určité chemické látky jsou skutečně spojeny s vývojem zhoubného bujení u člověka, a proto od poloviny 60. let je rozvíjen intenzivní **výzkumný screeningový program**, jehož výsledky jsou soustřeďovány do databází (16). K hodnocení karcinogenních účinků jsou používány experimenty na zvířatech, krátkodobé testy genotoxicity, klinická pozorování, epidemiologické studie, výzkum genetiky podmíněných rozdílů v metabolické transformaci, výzkum onkogenů a supresorových genů.

Klasický model testování účinků chemických látek je založen na experimentu se zvířaty, nejčastěji hlodavci: téměř všechny známé humánní karcinogeny jsou karcinogenní i pro hlodavce. Mnohé látky testované na hlodavcích předpověděly karcinogenní riziko pro člověka (vinylchlorid monomer, aflatoxin, 4-aminobifenyl, dietylstilbestrol).

Pokusy jsou založeny na aplikaci dávek, které nenarušují normální vývoj a růst zvířete, ale mohou vyvolat středně těžké projevy otrav (tzv. **maximální tolerovatelné dávky - MTD**). Model neodpovídá skutečné expozici člověka (s výjimkou případů průmyslových či ekologických havárií), umožňuje však použít minimální počet zvířat, tj. 50 samců a 50 samic (17). Z těchto testů vyplývá, že pozitivní chemické karcinogeny se mohou významně lišit svojí indukční potencí (16). Výsledky pokusů se pak podle teoretických matematických modelů – nejčastěji lineárních – extrapolují na obvykle nesrovnatelně nižší dávky, kterým je vystavena lidská populace. Poté jsou formulována politicko-technická opatření ve formě nejvyšše přípustných koncentrací látky v životním prostředí tak, aby po celoživotní expozici jednoho milionu lidí vznikl maximálně jeden přídatný zhoubný nádor (5, 22).

Tento postup, zdánlivě velmi bezpečný, má tu nevýhodu, že **navržená opatření** k dodržení takto stanovených hygienických limitů **jsou extrémně nákladná a současně odvádějí pozornost od reálných rizikových faktorů**. Proto se tento model testování chemických látek stal začátkem 90. let předmětem ostré kritiky skupiny významných toxikologů a genetiků (3, 4, 6, 7): tvrdí, že současné principy hodnocení karcinogenního rizika jsou založeny na filozofii 70. let. Tu je možno lapidárně vyjádřit postulátem „dávka dělá jed“ a teorií, že každá genetická mutace může za určitých okolností vyvolat klinický tumor.

ZÁKLadem KRITIKY JSOU TŘI HLAVNÍ ARGUMENTY:

- model nezohledňuje úlohu faktoru buněčné proliferace vyvolané subtoxickými dávkami při experimentálním testování
- jsou ignorována endogenně iniciovaná masivní mutagenní poškození DNA,
- mnohé přírodní chemické látky, které člověk přijímá v nesrovnatelně vyšších dávkách, zejména v potravinách, jsou v experimentech také mutagenní a karcinogenní.

Dnes je obecně uznáván význam chronické **mitogeneze a buněčné proliferace** u mnoha, ne-li většiny známých příčin rakoviny člověka. Faktory zvyšující mitogenesi jsou např.: hormony (u rakoviny prsu), virus hepatitidy B a alkohol (u primárních hepatomů), kuchařská sůl a kampylobakteriální infekce (u rakoviny žaludku), papiloma virus (u rakoviny děložního čípku), virus Epstein-Barrové (u lymfomů B-buněk), vysoký přívod živočišných tuků (u rakoviny tlustého střeva), azbest (u rakoviny plic). Nezdá se, že by mitogeneze měla dominantní úlohu ve všech případech zhoubného bujení (25): zatím nebyly popsány korelace mezi indexem mitogeneze a proliferace a incidencí rakoviny v konkrétních tkáních (20). Mitogeneze má spíše zásadní význam pro vznik první mutace (4) a zvyšuje šanci na účinnost každého dalšího mutagenního a karcinogenního kroku (7).

Zvýšená mitogeneze může být vyvolána především cytotoxickými dávkami chemických látek, které část buněk usmrtí a ve tkáni následně nastane reparační obnova. Ke zvýšené mitogenezi dochází také po chemicky indukovaném narušení mezibuněčné komunikace nebo po chemické aktivaci receptorů kontrolujících buněčné dělení. Tyto účinky bývají obvykle spojeny s vyšší expoziční dávkou, ale jsou i případy, kdy mitogeneze se projeví i při absolutní absenci cytotoxických účinků. Existují „superkarcinogeny“, které dokáží být účinné i v dávkách 100x nižších než MTD (např. 1,3 - butadien, cyklofosamid) (4, 7, 11, 24). Buněčná proliferace a mitogeneze je samostatný pozoruhodný jev, jehož znalost pomůže ozřejmit problém existence či absence **bezpečné prahové dávky** chemického karcinogenu. Je pravděpodobné, že genotoxické chemické látky nemají práh pro interakci s DNA, ale až při jejich vyšších dávkách se připojuje jejich synergní vliv na buněčnou proliferaci a teprve toto spojení se projeví následným epidemiologicky průkazným zvýšením klinicky se manifestujících tumorů. Cytotoxicita a mitogeneze se mohou uplatnit i u epigenetických chemických karcinogenů a také u nich podmiňovat existenci bezpečné podprahové expozice.

Je-li předpoklad o významu mitogeneze v procesu karcinogeneze správný, pak potlačování mitogeneze by mohlo přispět k prevenci zhoubných nádorů. Experimentální i klinická pozorování ukazují, že např. hladovění snižuje incidenci zhoubných nádorů. I když se tento jev nejčastěji vysvětluje příznivým snížením vzniku volných radikálů, lipidových peroxidáz a ovlivněním biochemických pochodů na buněčných membránách, není vyloučeno, že snížený přívod stravy také snižuje mitotickou a proliferační aktivitu buněk. V posledních letech se rozšířil mezi lidmi názor, že příroda je laskavá a poskytuje možnosti harmonického soužití s člověkem, které narušují věci uměle produkované. Všechny tyto nostalgické úvahy jsou povídáním o časech, které nikdy neexistovaly: ve skutečnosti byl život přírodních lidí špinavý, brutální, naplněný nemocemi a podvýživou. Celá historie zemědělství je provázána neustálým bojem s rostlinnými škůdci, který lidé prohrávají dokonce i v tomto století (1).

Přírodní svět představuje nesmírný objem chemických látek, patřících do mnoha chemických skupin. Rostliny produkují své vlastní toxiny, aby se ochránily před cizopasnými houbami, hmyzem a animálními predátory. Každý druh dosud analyzovaných plodin obsahuje své vlastní sety několika tuctů toxinů. Pokud jsou rostliny „ve stresu“, jak tomu bývá při hromadných atakách jejich škůdců, mohou významně zvyšovat hladiny svých přírodních pesticidů až na hodnoty, které mohou být toxické i pro člověka.

Odhaduje se, že v normální lidské stravě je obsaženo 5 až 10 tisíc různých přírodních chemických látek v koncentracích asi tisíckrát až stotisíckrát vyšších, než jsou rezidua syntetických pesticidů používaných v zemědělství. Některé z nich mají v testování na hlodavcích i karcinogenní účinky. Je pozoruhodné, že podíl pozitivních výsledků testování karcinogenity je pro přírodní i syntetické chemické látky téměř shodný – kolem 50 %.

Chemické látky vykazující karcinogenní účinky v pokusech na hlodavcích se vyskytují v koncentracích převyšujících 10 ppm v kořeni (anýz, kmín, bazalka, hřebíček, hořčice, pepř, kopr aj.), ovoci (jablka, hrušky, švestky, třešně, pomeranč, grapefruit, hroznové víno aj.), zelenině (celer, květák, mrkev, petržel, hlávkový salát, křen, zelí, brambory),

také v kávě, čaji, medu, houbách. Koncentrace o něco nižší jsou v četných dalších potravinách rostlinného původu, které jsou běžnou součástí našeho jídelníčku.

Podle údajů z USA přijme průměrně se živící obyvatel denně asi 1500 mg biologicky aktivních přírodních chemických látek (hlodavčích karcinogenů) a dalších asi 2000 mg látek vzniká při nevhodné kulinářské úpravě stravy (pečení, smažení, grilování, uzení). Ve srovnání s tímto kalkulovaným denním příjmem 3500 mg kontrastuje odhadovaný příjem zhruba 0,09 mg zbytků syntetických pesticidů, z nichž polovina vykazuje karcinogenní účinky v pokusu na hlodavcích. Jeden šálek kávy představuje zdroj chemických látek ekvivalentní celoročnímu přívodu syntetických chemických pesticidů (1, 3, 8, 14).

Obávané dioxiny uplatňují svůj vliv vazbou na Ah receptory a indukci mikrosomálních enzymů komplexu P 450, katalyzujících chemické pochody I. fáze metabolické transformace. Obdobnými mechanismy se uplatňují různé flavonoidy a další látky v rostlinných potravinách. I když je vazebná afinita i indukční potenciál těchto „přírodních dioxinů“ slabší než nejvýznamnější syntetické látky (tetrachlor-dibenzo-p-dioxin, TCDD), představuje např. jedna porce kvěťáku asi 20milionkrát větší potenciál než povolená femtogramová množství imisí TCDD. Nejsou známy žádné důvody, proč hodnotit stejné účinky (indukci mikrosomálních enzymů komplexu P 450) jednoznačně příznivě jako protirakovinovou ochranu v případě, že ji vyvolává přírodní exogenní zdroj (brokolice, kvěťák), a jednoznačně negativně jako kokarcinogenní působení syntetické látky (TCDD, PCB). Naopak je asi vhodné přijmout teorii, že mnohé chemické látky mohou být „situačními“ karcinogeny a vyvolávat zhoubné bujení za určitých okolností, a ne za jiných (26).

Někdy se vyskytují námitky, že rostlinné chemické látky byly **součástí evoluční adaptace člověka**, která se nemohla uplatnit při jeho kontaktu s novodobými syntetickými chemikáliemi. Ovšem řada přírodních látek si ponechala svoji karcinogenní potenci pro mnoho živočichů i člověka (mykotoxiny, těžké kovy), a to i v případech, kdy v nízkých koncentracích jsou esenciální (selen, chrom). S řadou potravních zdrojů, a tedy i přírodních chemických látek se lidé setkali z pohledu evolučních časových měřítek teprve nedávno: výživa lidí se dramaticky měnila v posledních několika stoletích (vlivem cestování, migrace, importu a exportu potravin). Je nepředstavitelné, že člověk jako species by si mohl v tak krátké době vyvinout specifickou ochranu proti široké škále chemických látek obsažených v osvojených potravních zdrojích.

Také poukazování na nízkou biodegradaci skupin syntetických látek a jejich následnou kumulaci v životním prostředí a v potravních řetězcích není plně opodstatněné, protože i některé přírodní toxiny se mohou kumulovat (např. solanin, solanidin a chaconin v bramborách).

Mylný je také názor, že syntetické polycyklické halogenované uhlovodíky nemají v přírodě obdobu: chemické analytické metody odhalují množství chlorovaných, jodovaných a bromovaných látek produkovaných v mořské i suchozemské flóře a fauně (15, 23). Ačkoliv lidé konzumují mnohem více přírodních než syntetických chemických látek, nebyly přírodní látky nikdy systematicky testovány. Nevíme, zda tato expozice má nějaký význam v tzv. spontánním výskytu zhoubných nádorů. Pokud by se příspěvek přírodních karcinogenů k incidenci rakoviny ukázal jako významný, pak by bylo vhodné přirozené pesticidy z potravin eliminovat, a především významně změnit technologii kulinářské úpravy (14).

EXPOZICE ČLOVĚKA CHEMICKÝM PŘÍRODNÍM LÁTKÁM BYLA SOUČÁSTÍ JEHO EVOLUČNÍ MINULOSTI A POMOHLA MU VYTVOŘIT ÚČINNÉ OBEČNÉ OBRANNÉ MECHANISMY:

- trvalé odumírání buněk na slizničním a kožním povrchu vstupních cest a jejich permanentní náhrada novou tkání vyrůstající z bazálních vrstev
- škála chemických detoxikačních pochodů
- obrovské reparační schopnosti DNA opravovat vzniklé mutagenní změny (1, 9)

Poté, co jsme se naučili identifikovat mutagenní buněčné změny, se vytvořilo zdání, že za mutace jsou odpovědné různé exogenní faktory, nejčastěji syntetické chemické látky. Pravda však je, že většina mutací vzniká vlivem endogenních procesů, jako jsou oxidace, depurinace, deaminace, metylace, chybná polymerace DNA. Tyto endogenní mutace se mohou projevit v takové frekvenci, která převyšuje reparace DNA, přestože u člověka je reparační kapacita

neobyčejně veliká. Následky těchto mutačních změn nejsou jen zhoubné nádory, ale obecně degenerativní onemocnění stárí, k nimž patří nemoci srdce a cév, dysfunkce mozku, poruchy vidění i sluchu, pravděpodobně i poškození tvorby a zrání spermií, vrozené vývojové vady.

Oxidativní poruchy DNA dnes umíme kvantitativně hodnotit, neboť poškození DNA se reparují pomocí enzymů, které jsou pak vylučovány močí (thyminglykol, thymidinylykol, hydroxymetylracil). Za normálních okolností člověk exkretuje asi 100 nmol těchto látek, což odpovídá asi 103 oxidovaným thyminovým adduktům pro každou ze 6×10^{13} buněk těla (1, 8, 9).

Pokud by jediná osamocená spontánní mutace mohla být základem klinického nádoru, pak by spontánní mutace produkovaly během života miliony rakovinových buněk. Alternativa, že ke vzniku klinického nádoru může dojít až za přítomnosti dvou dominantních mutací na různých genech stejné buňky, vytváří pravděpodobnost vzniku jednoho nádoru mezi 100 jedinci (18). Ve skutečnosti se nádor vyvíjí při současném výskytu kompletní sady kritických mutací, a ještě je významné, zda k nim dochází v onkogenech, nebo v supresorových genech (21). K tomu musí ještě přispět řada dalších okolností zasahujících do ostatních stadií karcinogeneze.

Dnes je již také dostatek důkazů o významu genetické výbavy každého jedince ovlivňující enzymatickou katalýzu metabolismu chemických látek s jejich následnou biologickou deaktivací nebo aktivací.

Zdrojem oxidativního stresu organismu je především naše běžná strava, zejména metabolismus přijatých živočišných tuků. Takto vzniklé poruchy DNA z endogenních zdrojů jsou tak četné, že zevní mutageny se mohou jen obtížně uplatnit významnějším podílem v celkovém objemu mutagenese. Výjimkou je kouření, profesionální expozice a nebo významné chemické havárie (13).

Obranu proti oxidativnímu poškození je možno cíleně podpořit: četní odborníci se vzácně shodují v tom, že potraviny s vysokým obsahem vitamínů A, E a C a některých minerálů (selen, zinek) mají významný ochranný účinek v prevenci nádorů plic, dutiny ústní, hltanu, jícnu, žaludku, střev a konečníku, slinivky břišní, děložního čípku, vaječníků a močového měchýře. Obdobný příznivý účinek má konzumace ovoce a zeleniny v prevenci nemocí srdce a cév a mozkové mrtvice (1, 8).

Výskyt přirozených i syntetických pesticidů v rostlinných potravinách, z nichž by snad některé mohly mít nepříznivé účinky, je bohatě vyvážen obsahem látek s antioxidantním účinkem. Ovoce a zelenina jsou v současnosti pokládány za nenahraditelné přírodní zdroje látek s protinádorovými a protidegenerativními účinky.

Pokud by hysterické kampaně proti používání syntetických prostředků ochrany rostlin vedly k politickým opatřením, jejichž důsledkem by byl plošný zákaz jejich používání, došlo by zákonitě ke snížení produkce těchto rostlinných potravin, zvýšení jejich cenové hladiny, a tím ke snížení jejich dostupnosti širokým vrstvám obyvatel. Důsledkem této politiky by mohl být další nárůst zhoubných nádorů i jiných degenerativních onemocnění.

Dosavadní výzkumy ukazují, že zdraví lidí ve vyspělých průmyslových zemích je ohroženo především způsobem jejich života: konzumací energeticky bohaté stravy, omezením rozmanitosti přijímaných potravin daném výživovými zvyklostmi a tradicemi, autoagresivními návyky (kouření, konzumace alkoholu), snížením tělesné aktivity (13).

Syntetické chemické látky kontaminující životní prostředí se podílejí na karcinogenezi asi 5 % (13). Stres vyvolaný z přehnané obavy z chemického rizika je v humánní patogenezi významným etiologickým faktorem u mnoha nemocí včetně rakoviny (12).

Životní prostředí je moderním člověkem skutečně plánovitě narušováno. Jestliže nás tyto změny dosud prokazatelně přímo neohrožují, neznamená to, že se neuplatňují vůbec. Průmyslově změněná krajina může vyvolávat lhotežnost, necitlivost až aroganci, kořistnictví a násilí. Tyto poruchy „sociálního zdraví“ nás provázejí na každém kroku a určitě se nemalou měrou podílejí na zdraví fyzickém, jehož zhoršenou kvalitu objektivně pozorujeme v oblastech s výraznějším narušením životního prostředí.

Vědecká bádání odhalují další poznatky a názory na vliv životního prostředí se budou dále vyvíjet. Dnes však bezpečně víme, že hlavní ovlivnitelné rizikové faktory ohrožující délku a kvalitu našeho života jsou ve způsobu, jak je žijeme. Ochranu a tvorbu životního prostředí považujeme za práci moudrého hospodáře, který zvažuje všechny známé vědecké poznatky a nepodléhá hysterickému strachu z neznámého a možná ani neexistujícího nebezpečí.

ZÁVĚR

Podle současných vědeckých poznatků jsou dietetická nerovnováha, představovaná na jedné straně metabolickými endogenními mutageny, na druhé straně nedostatečným přívodem antioxidantů, a kouření jako další významný zdroj oxidačního stresu hlavními příčinami rakoviny i ostatních degenerativních onemocnění vyššího věku, k nimž patří nemoci srdce a cév, katarakta, stárnutí. Ovoce a zelenina jsou nenahraditelným přirozeným zdrojem látek s protektivními protinádorovými účinky (indoly, flavony, aromatické thiocyanáty, vitaminové a minerálové antioxidanty), ale obsahují i látky, které jsou hlodavčími karcinogeny. Rezidua syntetických pesticidů jsou ve srovnání s kvanty přírodních látek zanedbatelná a zákaz jejich používání by mohl omezit dostupnost ovoce a zeleniny s následným zvýšením incidence zhoubných nádorů i jiných degenerativních onemocnění.

Pochopení a vědecké poznání těchto jevů by mělo být hlavní prioritou současného výzkumu.

LITERATURA:

1. Ames,B.N.: Mutagenesis and carcinogenesis - endogenous and exogenous factors. Environ Molecular Mutagenesis, 14, (Suppl. 16), 1989, s. 66-77
2. Ames,B.N.: Carcinogenesis debate. Science, 250, 1990, s. 1498-1499
3. Ames,B.N., Gold,L.S.: Too many rodent carcinogens. Science, 249, 1990 a, s. 970 - 971
4. Ames,B.N.,Gold,L.S.: Letters. Science, 250, 1990 b, s.1645-1646
5. Ames,B.N.: Carcinogenesis and human health - part 2. Science, 251, 1991, s. 12-13
6. Ames,B.N.,Gold,L.S.: Carcinogenesis and human health - part 3 Science, 251, 1991 a, s. 607-608
7. Ames,B.N.,Gold,L.S.: Carcinogenesis and human health - part 3 Science, 251, 1991 b, s. 902
8. Ames,B.N.: Pollution, pesticides and cancer. J AIAC International 75, 1992, s. 1-5
9. Ames,B.N., Motchnik,P., Fraga,C.G., Schigenaga, M.K.Hagen, T.M.: Antioxidant prevention of birth defects and cancer. Int Conference on male-mediated developmental toxicity, Sep., 1992, Pittsburgh (autorský výtisk referátu)
10. Burke,T.A.: Understanding environmental risk: the role of the laboratory in epidemiology, evaluation and policy setting. Clin Chem, 38, 1992, s. 1519-1522
11. Cohen,S.M., Ellwein, L.S.: Cell proliferation in carcinogenesis. Science, 249, 1990, s. 997-1011
12. Cohen, S.M.: Prevention versus chemophobia, a defence of rodent carcinogenicity test. Lancet, 337, 1991 s. 973 - 975
13. Doll, R, Peto,R.: The causes of cancer: quantitative estimates of a avoidable risk of cancer in the US today. JNCI, 66, 1981, s. 1191 - 1308
14. Gold, L.S., Slone, T.M., Stern, B.R., Manley, N.B., Ames, B.N.: Rodent carcinogens: setting priorities. Science, 253, 1992, s. 261-265
15. Gribble, G.W.: Interpreting cancer tests. Science, 251, 1991, s. 258
16. Huff,J., Haseman, J.: Long-term chemical carcinogenesis experiments for identifying potential human cancer hazards: collective database of the NCI and NTP, 1976-1991. Environ Health Persp, 96, 1991, s. 23-31
17. Kipen, H.M., Weinstein,I.B.: The role of environmental chemicals in human cancer causation: In: Principles and practices of environmental medicine. Ed. A.B.Tarcher, N.Y. 1992, s. 459-492
18. Loeb, L.A.: Endogenous carcinogenesis: molecular oncology into the twenty-first century. Cancer Res, 49, 1989, s. 5489-5496
19. Marx, J.: Animal carcinogen testing challenged. Science, 250, 1990, s. 743-745
20. Perera, F.P.,Rall, D.P., Weinstein, I.B.: Carcinogenesis mechanism. Science, 252, 1991, s. 903-904
21. Ponder, B.A.J.: Molecular genetics of cancer. BMJ, 304, 1992, s. 1234 - 1236
22. Rall, D.P.: Carcinogenesis and human health - part 2. Science, 251, 1991, s. 10-11
23. Tanabe, S.: Dioxin problems in the aquatic environment. Marine Pollution Bull, 19, 1988, s. 347-348
24. Trosko, J.E.: Towards understanding carcinogenic hazards: a crisis of paradigm. J Am College Toxicol, 8, 1989, s. 1121-1132
25. Weinstein, I.B.: Mitogenesis is only one factor in carcinogenesis. Science, 251, 1991, s. 387-388
26. Wilson, J.D.: Interpreting cancer tests. Science, 251, 1991, s. 257



PERZISTENTNÍ, BIOAKUMULATIVNÍ A TOXICKÉ LÁTKY V PROSTŘEDÍ

IVAN HOLOUBEK



Úvod

Organické chemické látky dnes můžeme najít rozšířené prakticky po celé planetě, a to i na místech tisíce kilometrů vzdálených od místa původního použití. Dostávají se do jednotlivých složek prostředí z různých zdrojů, a to jak přírodních, tak i antropogenních. Ve většině případů dnes dominují vstupy z různých antropogenních technologií. Látky mohou být transportovány ve složkách, kam byly primárně emitovány, mohou přecházet přes mezifázové rozhraní do dalších složek prostředí, během tohoto svého transportu mohou být chemicky transformovány a vytvářet sekundární znečištění. Mohou se také díky svým vlastnostem kumulovat jak v abiotických složkách prostředí, tak v živých organismech. Po vstupu do živých organismů se mohou projevit jejich negativní, škodlivé vlastnosti (1-4).

ŠKODLIVÉ CHEMICKÉ LÁTKY V PROSTŘEDÍ

Můžeme si definovat tzv. **environmentálně nebezpečné chemické látky** – chemický prvek nebo sloučeninu, které mohou být nebezpečné přírodnímu prostředí již v malých koncentracích, protože jsou toxické, mohou být odolné vůči různým formám rozkladu, mají tendenci ke kumulaci v abiotických i biotických složkách prostředí.

NEJPROBLEMATIČTĚJŠÍ VLASTNOSTI Z HLEDISKA MOŽNÉHO NEBEZPEČÍ PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ JSOU:

- toxicita
- perzistence
- schopnost kumulace a bioakumulace
- schopnost dálkového transportu
- produkce v určitém množství
- určitá environmentální hladina

DEFINUJME SI TYTO ZÁKLADNÍ POJMY (1, 2, 5-7, 8) :

PERZISTENCE je definována jako schopnost látky zůstat v prostředí po dlouhou dobu beze změny. Perzistentní látky jsou odolné vůči chemickému, fotochemickému, termickému i biochemickému rozkladu. To umožňuje jejich koloběh v prostředí a kumulaci v půdách, sedimentech i živých organismech.

BIOAKUMULACE (hromadění v živých organismech) je proces, během kterého živé organismy mohou zachytávat a koncentrovat chemické látky buď přímo z okolního prostředí, ve kterém žijí nebo nepřímo z jejich potravy.

Jako **TOXICITA** se definuje schopnost látky způsobovat poškození nebo smrt živých organismů. PBTs jsou toxické pro různé organismy. Některé z nich mohou způsobovat vznik rakoviny, jiné podporují její průběh, řada z nich způsobuje vznik imunologických, reprodukčních, vývojových a dalších poruch.

DÁLKOVÝ TRANSPORT je to schopnost látky cestovat od původního zdroje do oblastí vzdálených stovky až tisíce kilometrů, kde se nikdy nevyráběly a nepoužívaly (například Arktidy a Antarktidy).

POHYB LÁTEK V PROSTŘEDÍ, PŘECHODY MEZI SLOŽKAMI V PROSTŘEDÍ A REAKCE V PROSTŘEDÍ OZNAČUJEME JAKO OSUD CHEMICKÝCH LÁTEK V PROSTŘEDÍ. ZAHRAUJE:

- vstup do jednotlivých složek prostředí během produkce a spotřeby
- transport danou složkou prostředí, event. kumulace v této složce
- přechod do jiné složky prostředí přes mezifázové rozhraní
- transport novou složkou a další přechody – koloběh prostředím
- chemické, biochemické, fotochemické, termické reakce v prostředí, vznik metabolitů a reakčních produktů vedoucích k sekundárnímu znečištění

Výsledkem je distribuce chemické látky v prostředí, její koloběh prostředím, možný globální výskyt a možné vlivy na organismy, jejich populace, společenstva a ekosystémy.

CHEMICKÉ LÁTKY V PROSTŘEDÍ A MEZINÁRODNÍ KONVENCE

Pravděpodobně nejproblémovější skupinou organických sloučenin v prostředí jsou látky označované jako **semi-volatilní, perzistentní organické polutanty (SPOPs)**. Jsou definovány jako skupina organických sloučenin, jejichž dominantními fyzikálně-chemickými a environmentálně-chemickými vlastnostmi jsou odolnost vůči různým degradačním procesům, malá rozpustnost ve vodě, lipofilní charakter, z toho plynoucí výrazná tendence k bioakumulaci a polotěkavost umožňující globální atmosférický transport. Termín POPs je dnes nejčastěji používán v protokolu o perzistentních organických polutantech v rámci úmluvy o dálkovém, přeshraničním transportu látek znečišťujících ovzduší (The Convention on Long-range Transboundary Air Pollution) (5). Tato konvence je v působnosti Evropské hospodářské komise OSN (UN ECE) a zahrnuje Evropu, USA a Kanadu. V květnu 2001 byl podepsán další mezinárodní protokol zaměřený na tuto skupinu látek, v tomto případě globálního dosahu, a to protokol UNEP/IFCS (United Nation Environmental Programme/International Forum on Chemical Safety) (Stockholmská konvence) (6, 7)..

V současné době jsou tyto látky obecněji označovány jako perzistentní látky s tendencí k bioakumulaci a toxickými vlastnostmi – tzv. PBTs (Persistent, Bioaccumulative, Toxic) nebo se můžeme také setkat s pojmem perzistentní, toxické látky PTS (Persistent, Toxic Substances) (8).

OSUD CHEMICKÝCH LÁTEK V PROSTŘEDÍ

Vlastnosti PBT látek umožňují jejich cirkulaci mezi jednotlivými ekosystémy, přičemž ovzduší je hlavní složkou, kde k přenosu dochází. Vzhledem k převládajícímu charakteru globálního atmosférického proudění, semivolatilitě a jejich sklonu k postupnému znovu-vypařování, dochází k systematické migraci těchto látek do chladnějších zeměpisných oblastí bez ohledu na umístění původních zdrojů. Atmosférická depozice je pak převládající cestou mnoha těchto polutantů do moří a oceánů (1, 2, 5, 6, 8).

Rozsáhlá měření a data z modelů dálkového transportu a difuze ukazují, že PBTs jsou v globálním ekosystému všudypřítomné, podléhají dálkovému transportu ovzduším, řekami a oceánskými proudy a jsou trvale detekovány ve vzdálených oblastech, především v citlivých a zranitelných polárních ekosystémech (1, 2, 4, 5-7). Tedy na místech velmi vzdálených od místa původní produkce, užití či likvidace a na místech, kde se většinou nikdy nepoužívaly.

JAK JIŽ BYLO ŘEČENO, JE ATMOSFÉRA HLAVNÍM TRANSPORTNÍM MÉDIEM PBTs NA PLANETĚ. PBTs SE MOHOU V ATMOSFÉŘE VYSKYTOVAT V RŮZNÝCH PODOBÁCH:

- adsorbované na tuhých částicích
- v plynné fázi
- asociované s atmosférickými aerosoly

V POROVNÁNÍ S CELKOVÝM MNOŽSTVÍM PBTs JE SPECIFICKÁ ČÁST V ATMOSFÉŘE V DANÉM OKA-MŽIKU RELATIVNĚ MALÁ. VĚTŠÍ ČÁST PBTs V PLYNNÉ FÁZI SE VYSKYTUJE PŘEDEVŠÍM:

- ve vzdálených oblastech (koncentrace atmosférických tuhých částic jsou nízké)
- v oblastech s vysokými atmosférickými teplotami

ATMOSFÉRICKÝ TRANSPORT TĚCHTO LÁTEK JE ŘÍZEN JEJICH:

- fyzikálně-chemickými vlastnostmi jako jsou tenze par, rozpustnost ve vodě
- chemickou stabilitou za environmentálních podmínek (zejména resistencí k fotolytické, hydrolytické či oxidativní degradaci)

I když fotochemická oxidace může přispívat k degradaci PBTs, rychlosti degradace nejsou příliš známy. Doba zdržení PBTs v ovzduší je ovlivněna zejména mokrou atmosférickou depozicí, suchou atmosférickou depozicí na tuhých částicích a výměnou plynů na rozhraní ovzduší - zemský povrch. Rychlost depozice na povrch a emise z povrchu se velmi liší pro plyny a pro částice.

PBTs MOHOU VSTUPOVAT DO ATMOSFÉRY:**přímo**

- rozprašováním
- průmyslovými emisemi
- ze spalovacích procesů

nepřímo

- vypařováním
- větrnou erozí
- jemnými částicemi

Pohyb PBTs v atmosféře se děje jak ve vertikálním, tak i horizontálním směru. Vertikální mísení mezi atmosférickými vrstvami je relativně pomalý proces ve srovnání s horizontálním pohybem. Vstupy do atmosféry mají největší význam pro následnou distribuci v terestrických a akvatických ekosystémech.

Dálkový transport z místních a regionálních zdrojů je řízen prostorovým rozložením a strukturou atmosférických, globálních toků a je zodpovědný za pohyb PBTs ze zdrojů do vzdálených oblastí.

VÝZNAMNOU ROLI V DISTRIBUCI A REDISTRIBUCI PBTs HRAJÍ:

- hlavní směry atmosférické cirkulace vzdušných mas
- koncentrace aerosolů a jejich složení
- teplotní gradienty

Pohyb vzdušných mas je velmi rychlý, rychlost větru může dosahovat až 500 km/hod⁻¹.

GLOBÁLNÍ ATMOSFÉRICKÁ CÍRKULACE MÁ NÁSLEDUJÍCÍ CHARAKTER:

- kompletní hemisférické mísení: ~ 1 měsíce (vzdušné masy ze střední Evropy mohou díky tomu během jednoho roku „oběhnou“ zeměkouli 8 – 10krát)
- výměna vzdušných mas mezi hemisférami: ~ 1 – 2 roky.

Hlavní roli v atmosférických transportních procesech mají oblasti nízkého a vysokého tlaku s jejich cyklonálními a anticyklonálními vzdušnými toky.

DOMINANTNÍ GLOBÁLNÍ POHYBY VZDUŠNÝCH MAS PROBÍHAJÍ:

1. ve středních zeměpisných šířkách (mezi 30 oN a 60 oN) - ze západu na východ
2. v rovníkových regionech:
 - ze severu na východ (severní hemisféra)
 - z jihu na východ (jižní hemisféra)
 - jako výsledek hlavních větrných proudů z východu na západ

Troposférické vzdušné masy se mohou pohybovat dále na sever v letním období díky rozšíření jihovýchodních větrů přes rovník na sever. K tomu přistupují hlavní směry větrů ze severního Pacifiku a severního Atlantiku do Arktidy. V zimním období dochází k pohybu silných vzdušných mas z euroasijského kontinentu do Arktidy a přes ni potom do Severní Ameriky.

Doba setrvání PBTs v atmosféře závisí na rozdělení mezi plynnou fází a tuhé částice a na době zdržení tuhých částic. Doba zdržení chemické látky v atmosféře je řízena chemickými transformacemi, které vedou ke vzniku různých reakčních metabolitů a tím ke vzniku xenobiotik druhé a třetí generace.

Lze rozlišit jednak transport vzdušným prouděním z oblastí městských a průmyslových aglomerací, jednak resuspendaci a transport kontaminovaných sedimentů ze znečištěných oblastí. PBTs primárně emitované do atmosféry

z různých zdrojů podléhají v atmosféře transformačním reakcím a mohou být transportovány na značné vzdálenosti, především sorbované na tuhé částice. Z atmosféry jsou odstraňovány suchou a mokrou atmosférickou depozicí, její pomocí se dostávají do vody a půdy. Oceány představují velké rezervoáry PBTs s jejich rovnovážnými koncentracemi v mořské vodě tisíckrát až desettisíckrát vyššími než jsou koncentrace v ovzduší. Teplotní závislost fyzikálně-chemického stavu PBTs podporuje jejich transport a kumulaci v oblastech s nižšími teplotami a v polárních oblastech. Oceány jako médium přímo spojené s vodními zdroji mohou být důležité v časovém měřítku jednoho až dvou let, avšak jsou pravděpodobně důležitější jako rezervoáry PBTs, jež do nich vstupují atmosférickou depozicí.

Vodním sloupcem se postupně dostávají do sedimentů. Atmosférickou depozicí, vodou či půdou se mohou dostat do živých organismů všech typů a v nich se významně kumulovat. Například bioakumulační faktor pro vodní organismy se pohybuje v rozmezí stovek až milionů. V řadě vodních i terestrických organismů může docházet k jejich biodegradaci.

Půda je těmito látkami znečišťována především v důsledku aplikací pesticidů v zemědělství, dále pak suchou a mokrou depozicí z atmosféry. Dalším zdrojem znečišťování půd mohou být i zavlážování a použití kalů z čištění odpadních vod v zemědělství, dále úniky z úložišť popílku a skládek apod. PBTs se poměrně silně váží na půdní organickou hmotu, a to tím více, čím je půda bohatší na humus. Proto se poměrně zřídka dostávají průsaky půdními vrstvami do podzemních vod. Výjimkou jsou pouze písčité půdy. Poločas života v půdě se v případě některých pesticidů pohybuje mezi roky až desítkami roků. Odbourávání PBTs v půdách způsobují hlavně mikroorganismy, částečně jsou odnášeny větrem z povrchu, mohou se z půdy vypařovat, na povrchu půdy může docházet k rozkladu slunečním zářením, mohou být splachovány dešťovou vodou a v menší míře i přijímány vegetací.

Rostliny nejsou schopné ve významné míře koncentrovat PBTs nacházející se v půdách. Přenos do nadzemních částí kořenovou soustavou u většiny druhů není významný. Nadzemní části rostlin (listy, plody) však mohou být znečištěny půdou, depozicí z ovzduší, případně postřikovými přípravky obsahujícími PBTs. Protože plody a listy rostlin mají povrchovou voskovou vrstvu, PBTs z ovzduší se v ní rozpouštějí. Pokud se plody nacházejí v půdě, jejich povrchové části obsahují PBTs, většinou však toto znečištění není významně vyšší, než jsou obsahy v půdách.

Kontaminace zvířat nastává konzumací znečištěného krmiva, případně vdechováním. Jatečná zvířata přijímají PBTs převážně z rostlinných krmiv, konzumací rybí moučky, ale také půdy, kterou s krmivem požírají při pastvě. Podobně vodní živočichové mohou ve svých organismech zakonzentrovávat PBTs přítomné ve vodě nebo sedimentech.

Významná je i postupně se zvyšující koncentrace těchto látek v potravních řetězcích. Dravci představující nejvyšší články těchto přírodních vztahů mezi organismy, obsahují ve svých tělech často významně vyšší hladiny PBTs než konzumované oběti.

Ovzduší je tedy často prvotní složkou vstupu PBTs do prostředí, odtud se mohou dostávat do dalších složek prostředí a kontaminovat potravní řetězce včetně potravních řetězců člověka. Tyto látky mají v prostředí ustálený koloběh, který vede k expozici různých živých organismů včetně člověka.

Transport a distribuce PBTs v prostředí jsou určeny řadou fyzikálně-chemických vlastností a to se odráží v hodnotách charakteristik, jako jsou rozpustnost ve vodě, tenze par, konstanta Henryho zákona, rozdělovací koeficient n-oktanol-voda (K_{ow}) nebo sorpční koeficient pro organickou složku půdy či sedimentu (K_{oc}).

HLAVNÍ SKUPINY PBT LÁTEK:

Mezi perzistentní organické látky patří řada organických sloučenin, či lépe skupin organických sloučenin, jako jsou polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs), řada chlorovaných pesticidů (OCPs), polychlorované bifenylly (PCBs), naftaleny (PCNs), terfenylly (PCTs), polychlorované dibenzo-p-dioxiny a dibenzofurany (PCDDs/Fs) (1, 2, 5, 6, 8).

VYSKYTUJÍ SE JAKO JEDINÁ CHEMICKÁ LÁTKA NEBO JAKO SMĚS CHEMICKÝCH LÁTEK, KTERÉ TVOŘÍ SPECIFICKOU SKUPINU TÍM, ŽE:

- mají podobné vlastnosti a dostávají se do životního prostředí společně
- tvoří směs, která je dostupná jako určitý technický přípravek

TOXICKÉ ÚČINKY

Laboratorní i terénní experimenty publikované v odborné literatuře potvrzují fakt, že řada perzistentních organických polutantů má škodlivé účinky na lidské zdraví (1, 8). Mnohé z nich mohou poškozovat vnitřní orgány (játra, ledviny, žaludek), mohou porušovat imunitní, nervový a dýchací systém, působí na hladiny jaterních enzymů, způsobují reprodukční poruchy (například poškození plodu, jeho sníženou hmotnost, spontánní potraty), narušují hormonální rovnováhu. Některé z nich také vyvolávaly u experimentálních zvířat vznik zhoubných nádorů.

Vysoké dávky dioxinů, furanů a PCBs (profesionální expozice, konzumace potravin náhodně kontaminovaných vysokými hladinami těchto látek) vedou ke vzniku znetvořujících, těžko léčitelných vyrážek, tzv. chlorakné.

Neexistují přímé důkazy o poškození zdraví běžné lidské populace při expozici obvyklými denními dávkami PBTs, i když existují předpoklady vycházející z dlouhodobých studií, že odpovědnost například za zvyšující se výskyt rakoviny prsu mohou mít látky jako jsou PCBs, DDT či jeho metabolit DDE.

VSTUPY PBTs DO LIDSKÉHO ORGANISMU

Množství PBTs, které se dostávají do lidského organismu dýcháním, požíváním potravy nebo kontaktem s pokožkou, nepředstavuje okamžité ohrožení zdraví (akutní otravu) (8).

Je však nutné mít na zřeteli, že působení PBTs je dlouhodobé a v současné době nedokážeme předpovědět na základě obsahu těchto látek v lidském organismu, zda konkrétní člověk onemocní například rakovinou nebo ne. Je také nutné si uvědomit, že na organismus člověka i jiných druhů nepůsobí pouze PBTs, ale celá řada dalších faktorů. V lidském organismu se v současné době nacházejí i jiné, neméně škodlivé chemické látky, uplatňuje se vliv nesprávné výživy, stav imunitního systému organismu, dědičnosti i další faktory.

Hranice propuknutí některé tzv. „civilizační choroby“ je u každého jedince zcela individuální a nikdo ji v současné době nedovede jednoznačně určit. V případě některých škodlivin včetně PBTs je sice možné na základě údajů získaných hlavně z dlouhodobých pokusů na zvířatech a odhadnuté průměrné denní dávky určité lidské populace hodnotit riziko poškození zdraví této populace, tento údaj je však hrubým odhadem poskytujícím pouze všeobecnou informaci.

Dalším problémem je to, že dosud máme minimum informací o synergických účincích více různých PBTs přítomných v organismu vedle sebe, případně jejich spolupůsobení s dalšími chemickými látkami. Tyto látky však jsou v reálném prostředí nejčastěji přítomny v podobě komplikovaných směsí.

Jisté však je - čím méně perzistentních organických polutantů se nachází v našem těle, tím je menší pravděpodobnost ohrožení zdraví.

PBTs jsou v současné době všudypřítomné a expozici živých organismů těmito látkami se prakticky nemůžeme vyhnout. Je tedy nutné - nejrůznějšími cestami od mezinárodních dohod až po každodenní činnost každého občana - dosáhnout toho, aby množství, které se každodenně dostává do organismu, nepřekročilo jistou, ještě tolerovatelnou hranici.

Státní orgány musí zajistit vydání právních dokumentů, které určují nejvyšší přípustné množství nebo koncentrace (limity) těchto škodlivin v různých potravinách, emisích apod. Dodržování limitů je nutné důsledně kontrolovat tak, aby člověk, konzumující potraviny z běžné obchodní sítě, nebyl vystavený během celého života takovým dávkám PBTs látek, které by mohly zapříčinit ohrožení jeho zdraví.

Většina zahraničních studií potvrzuje skutečnost, že mezi prvotní a významné cesty vstupů PBTs do životního pro-

středí patří emise do ovzduší a transportním médiem je atmosféra. Proto je nezbytné přijmout taková opatření, jež povedou ke snížení emisí PBTs, zlepšení kvality ovzduší, následně ke snížení jejich obsahu v potravinách a konečném důsledku i v lidském organismu. Řada těchto opatření však je finančně velmi náročná.

ZÁVĚR

Perzistentní organické látky jsou v současné době předmětem neuvěřitelného množství různých chemických, toxikologických, ekotoxikologických, lékařských studií. Jejich intenzivní výzkum vedl k rozvoji celé řady analytických a toxikologických metod a k poznání celé řady nových vlastností a účinků těchto látek. Stále však víme velmi málo o účincích reálných směsí těchto látek přítomných v prostředí a živých organismech, o účincích těchto spíše antropogenních směsí a přírodních toxinů. Před deseti lety jsme ve spojitosti s těmito látkami nehovořili o narušování hormonální rovnováhy (endokrinní disrupce) a před několika lety ještě nikdo nehovořil například o těchto látkách v souvislosti s narušováním chemické komunikace v přírodě. Proč? Protože jsme o tom nic nevěděli a neměli jsme metody, jak tyto efekty studovat ve spojitosti s pikogramovými, femtogramovými, atogramovými či ještě menšími množstvími určitých chemických látek. Stejně tak jsme tvrdili před léty, že například všechny planární kongenery PCDDs/Fs jsou karcinogenní. Dnes už podle IRPC je takto hodnocen pouze jeden z planárních kongenerů, a to ten, jenž je považován za nejtoxičtější synteticky vyrobenou látku vůbec – 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin. Víme, jak se na tyto problémy budeme dívat za pět let (1, 2, 8)?

PBT látky představují dnes velice pestrou a komplexní směs látek všudypřítomných v prostředí. Pochopení jejich osudu a účinků vyžaduje zaměřit pozornost na studium vztahů mezi jejich výskytem v prostředí, jejich hladinami v prostředí a jejich biologickými účinky s respektováním vztahů v reálném prostředí (1-8).

Tyto cíle si klade za své také rozvíjející se spolupráce výzkumných center Masarykovy univerzity v Brně, a to centra RECETOX (Research centre for Environmental Chemistry and EcoTOXicology) a ÚOC (Univerzitní Onkologické Centrum). Interdisciplinární přístup je v současné době jedině možným přístupem k řešení složitých otázek negativních účinků chemických látek v prostředí a neutěšeného množství výskytu zhoubných nádorů u české populace (8).

PODĚKOVÁNÍ

Příspěvek vznikl na základě výsledků výzkumného záměru MŠMT ČR (Zevní prostředí – karcinogeneze – onkologie (CEZJ071400003) a výzkumných projektů TOCOEN (Toxic Organic COMpounds in the ENVironment) a BETWEEN (The relationships BETWEEN environmental levels of pollutants and their biological effects).

LITERATURA:

- (1) Walack H. W., Bakker D.J., Brandt I., Brostrom-Lundén E., Brouwer A., Bull K. R., Gough C., Guardans R., Holoubek I., Jansson B., Koch R., Kuylenstirna J., Lecloux A., Mackay D., McCutcheon P., Mocarelli P., Taalman R. D. F. Controlling persistent organic pollutants – what next ? *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 6, 1998, s. 143-175.
- (2) Jones, K. C., de Voogt P.: Persistent organic pollutants (POPs): state of the science. *Environ. Pollut.* 100, 1999, s. 209-221.
- (3) Mulvad G., Pederson H. S., Hansen J. C., Dewailly E., Jul E., Pedersen M. B., Bjerregaard P., Malcom G. T., Deguchi Y., Middaugh J. P. Exposure of Greenlandic Inuit to organochlorines and heavy metals through the marine food-chain: an international study. *Sci. Total Environ.* 186, 1996, s. 137-139
- (4) Muir, D. C. G., Wagemann, R., Hargrave, B. T., Thomas, D. J., Peakall, D.B., Norstrom, R. J. Arctic Ecosystem contamination. *Sci. Total Environ.* 122, 1992, s. 75-134.
- (5) UN-ECE (1998): Draft Protocol to the Convention on Long-range Air Pollution on Persistent Organic Pollutants (EB.AIR/1998/2), The Convention on Long-range Transboundary Air Pollution. United Nations Economic and Social Council, Economic Commission for Europe, 1998.
- (6) UNEP (1996): UNEP Survey on sources of POPs. A report prepared for an IFCS expert meeting on POPs. Manila, Philippines, 17-19 June 1996, UNEP, Geneva.
- (7) UNEP (1999): GEF PDF-B Regionally based assessment of persistent toxic substances. Draft Report 1st Scientific and technical evaluation Workshop on persistent manufactured chemicals produced for non-agricultural applications, persistent toxic and persistent unintentional by-products of industrial and combustion processes, Geneva, January 11-15, 1999.
- (8) Holoubek I., Kočan A., Holoubková I., Hilscherová K., Kohoutek J., Falandysz J. and Roots O. (2000): Persistent, Bioaccumulative and Toxic Chemicals in the Central and Eastern European Countries - State-of-the-Art Report. The 2nd version. TOCOEN REPORT No. 150a. RECETOX - TOCOEN & Associates, Brno, Czech Republic. Internet: <http://recetox.chemi.muni.cz/>.
- (9) Hrubá, D. Životní prostředí a zhoubné bujení. Klinická onkologie, toto číslo.

ESTROGENY V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

IVAN HOLOUBEK

LENKA ČADOVÁ



Úvod

Mnoho přírodních i člověkem vyrobených chemických látek vyskytujících se v životním prostředí vykazuje estrogenní aktivitu. Jedním typem těchto látek jsou tzv. **environmentální estrogeny**, které mají vliv na vývoj a fyziologii organismu velice shodný s estrogenní kontrolou reprodukce organismů. Mohou být jak rostlinného původu – fytoestrogeny (kumestrol, genistein), tak mohou pocházet i z antropogenních zdrojů, produkované jako pesticidy nebo odpadní produkty při různých výrobních procesech (o,p'-DDT, polychlorované bifenylly, atd.). Kontaminace organismu je dána převážně potravou.

Environmentální estrogeny iniciují svůj účinek v živém organismu podobně jako endoestrogeny interakcí s jaderným receptorovým systémem (1). Výsledný estrogen-receptorový komplex interaguje s nukleotidovou sekvencí známou jako „estrogen response elements“ (EREs), a tím zahájí transkripci DNA. Tedy všechny estrogeny (environmentální i vnitřní) působí přes receptor tak, že ho z neaktivní formy převedou na aktivní (2).

Toxicita environmentálních estrogenů může zahrnovat celou řadu faktorů a může se projevit několika příbuznými, ale rozdílnými mechanismy. První, nejběžnější, typ toxicity je dán vazbou environmentálních estrogenů na estrogenový receptor a následnou zvýšenou estrogenní odpovědí. Toxicita se v tomto případě projeví hyperestrogenismem, nadměrnými fyziologickými efekty estrogenních hormonů (2, 3).

Při druhém typu toxicity se spíše uplatní chemické vlastnosti environmentálních estrogenů než hormonální. Je to např. tvorba DNA adduktů.

Třetí typ toxicity environmentálních estrogenů je dán nerovnováhou estrogenní odpovědi v cílové tkáni. To může nastat dvěma způsoby. Buď se environmentální estrogen váže na receptor, ale výsledná konformace je odlišná od konformace vzniklé s vnitřním estrogenem, čili transkripce i výsledný efekt jsou odlišné. Nebo estrogenní odpovědi mohou vykazovat rozdílné dávka-odpověď závislosti.

Estrogeny jsou hormony samičího pohlaví, ale i samčí pohlaví je kromě hlavního hormonu androgenu také dokáže syntetizovat, avšak jeho funkce a cílové orgány jeho působení nejsou zcela objasněny. Pravděpodobně ovlivňuje počet spermií.

VLIV ESTROGENNÍCH LÁTEK NA VÝVOJ

Vznik rakoviny, jak je známo, je dán změnami v genotypu, které se projeví transformací normální buňky na maligní. Ukázalo se, že steroidní hormony jsou zodpovědné za vznik chromozomových abnormalit v tkáňových kulturách. Navíc, u diethylstilbestrolu (DES) a estradiolu byly prokázány genové mutace a inhibice mitosy v in vitro buněčných kulturách. Další studie potvrdily, že estrogen může indukovat dva typy genetických změn, numerické chromozomové změny (aneuploidy), které nepředstavují poškození DNA, a strukturální chromozomové aberace, které představují potenciální riziko. Estrogenní látky mohou procházet placentou nebo mohou přecházet z mateřského mléka do novorozence a být tak potenciální rizikem vzniku různých abnormalit v estrogen-cílových tkáních u potomků obou pohlaví. Tyto abnormality zahrnují rakovinu prsu, endometriózu, adenokarcinom dělohy u samičího pohlaví, dále změny v pohlavní diferenciaci, a u samčího pohlaví snížení počtu spermií, benigní hyperplazii prostaty, rakovinu prostaty a varlat a s tím spojené reprodukční problémy. Často se jako modelová estrogenní látka používá syntetický estrogen diethylstilbestrol (DES) a jako biologický materiál se nejčastěji používají myši, jelikož zde existuje velice dobrá korelace mezi získanými daty u člověka a u myši.

Biologická aktivita přirozených estrogenů je dána ovlivněním jaderného receptorového proteinu, neboli jsou to ligand-faktory indukující transkripci genu stimulací genové regulace v příslušných buňkách. Analýzou receptor-vazebné aktivity se zjistilo, že environmentální estrogeny působí stejným mechanismem.

DVA HLAVNÍ PROBLÉMY:

- kritická doba expozice (převážně mužského pohlaví) je expozice v děloze
- jak můžeme plod chránit před takovou expozicí?

Zatím odpověď neznáme, je nutné získat celkový obraz expozice estrogeny a nalézt metodu, která nám určí přesnou hladinu expozice.

Velká pozornost je environmentálním estrogenům věnována díky jejich pravděpodobným efektům na vznik rakoviny (převážně prsu) a dalším negativním efektům na zdraví, převážně reprodukci, lidského organismu. Kromě toho je popsáno mnoho efektů těchto látek na divokou populaci, které ovlivňují plodnost a sexuální vývoj. Domněnka, že environmentální estrogeny iniciují vznik rakoviny prsu byla dána zjištěním, že koncentrace PCB a DDE v maligní tkáni žen byla o 50 až 60% vyšší než u zdravých žen. Avšak vzalo-li se v úvahu kouření, korelace se potvrdily pouze v případě PCB. Potvrzení environmentálních estrogenů jako iniciátorů rakoviny prsu proto není definitivní a vyžaduje další studium.

Dále byly popsány negativní efekty estrogenních látek na reprodukci mužského organismu (při expozici mužského plodu, případně novorozence prostřednictvím mateřského mléka), dané inhibicí spermatogeneze a snížením počtu spermií. Avšak ani tyto efekty nebyly plně prokázány.

PROTI TVRZENÍ, ŽE PCBs A / NEBO DDE JSOU INICIÁTORY RAKOVINY, HOVOŘÍ NÁSLEDUJÍCÍ ZJIŠTĚNÍ:

- mnoho studií s PCBs ukazuje, že směsi PCBs nejsou estrogenní, slabá estrogenita pozorována u níže chlorovaných PCBs může být dána jejich hydroxylovanými deriváty
- p,p'-DDE, hlavní perzistentní metabolit 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorfenyl)ethanu (p,p'-DDT), není estrogenní a hladina o,p'-DDT, estrogenního členu DDT rodiny, je velmi nízká nebo dokonce pod mezí detekce u většiny environmentálních vzorků
- epidemiologické studie jedinců příležitostně exponovaných relativně vysokými koncentracemi DDT nebo PCBs neukázaly vyšší výskyt rakoviny prsu
- studie ukázaly, že při rakovině prsu není zvýšeno pouze množství organochlorových sloučenin, tedy jiné faktory mohou být kritické pro vznik nádoru.

Určení hormonálních aktivit environmentálních estrogenů vyžaduje znalosti o jejich biopřístupnosti, lipofilitě, metabolismu a farmako-kinetice, které však nejsou zcela popsány a zpravidla se značně liší od steroidních estrogenů

VZTAH STRUKTURY A ESTROGENNÍ AKTIVITY

Značné množství chemických látek jak přírodních, tak antropogenních, o různé chemické struktuře vykazuje estrogenní aktivitu. Zatím nelze na základě struktury jednotlivých látek předpovědět, zda-li bude daná látka estrogenní, či nikoli. Ale v zásadě většina estrogenních látek má společné strukturální rysy, a to přítomnost fenolu nebo jeho funkčního ekvivalentu, lipofilitu, odolnost vůči metabolismu, schopnost bioakumulace.

Estrogenní látky můžeme rozdělit na přírodní a syntetické. K přírodním estrogenům patří bioflavonoidy a různé mykotoxiny. Rostlinné bioflavonoidy zahrnují spoustu látek rozdílné chemické struktury, jako jsou flavony, flavonony, flavonoly, isoflavony a příbuzné kondenzované produkty (např. kumestrol). Množství rostlinných potravin dále obsahuje jiné zástupce přírodních estrogenů - 17 β -estradiol a estron. Estrogeny přírodního původu dále zahrnují vaječné steroidní hormony, značné množství přírodních produktů je produkováno rostlinami a mikroby. Ke kontaminaci živočišných organismů pak často dochází potravou a jejich účinek může být ovlivněn působením střevních bakterií.

Dihydroxystilbeny a jeho deriváty jsou zástupci syntetických estrogenních látek. Navíc, některé průmyslové a environmentální chemické kontaminanty vykazují také estrogenní aktivitu a jsou to organochlorované pesticidy (o,p'-DDT), methoxychlor a další. K syntetickým estrogenům dále náleží kromě napodobenin neestrogenních

hormonů i různé fenolické sloučeniny vznikající při různých průmyslových procesech (výroba fenolických plastů, neionogenních detergentů atd.), dále značné množství průmyslových látek, zemědělských pesticidů a jejich metabolitů, případně chlorovaných derivátů vykazuje estrogenní aktivitu.

Jak tedy může tak velké množství tak strukturálně rozdílných látek vykazovat estrogenní aktivitu? Na tuto otázku budeme znát odpověď až po důkladném poznání detailní struktury estrogenového receptoru a jeho interakcí s ligandy.

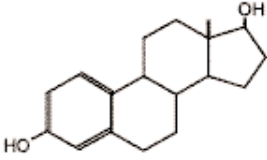
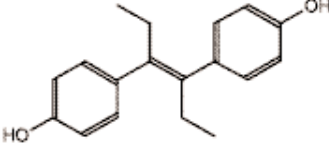
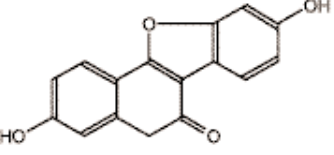
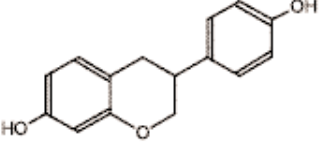
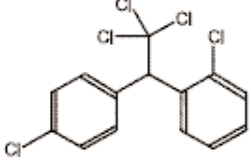
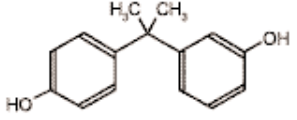
Přesto dnes můžeme vznést pár zajímavých poznatků:

Potenciální estrogeny vykazují stimulaci buněčného růstu, a to již při velmi malých koncentracích, např. estrogen vyvolává stimulaci buněčného růstu již v koncentraci 10–12 M! (ve skutečnosti tyto efekty estrogenů přesahují jejich afinitu k estrogenovému receptoru).

Existuje několik společných strukturálních prvků pro sloučeniny s estrogenní aktivitou. Většina sloučenin jsou fenoly. Jiné nefenolické aromatické sloučeniny přecházejí na fenoly biotransformací. Některé látky však nejsou ani aromatické (i když to je dosti neobvyklé), ale ty vykazují pouze velmi slabou estrogenní aktivitu. Tedy nejzákladnější společný strukturální prvek je fenol, často s neobsazenou ortho polohou, ale obsahující poměrně objemné hydrofobní struktury v polohách meta a para. I když se ukázalo, že ani fenolický kruh není nutným požadavkem pro afinitu k estrogennímu receptoru. Proto se neustále provádějí různé vazebné studie, např. se sleduje vliv a role hydroxy-skupiny, důležitost rozpustnosti a molekulární hydrofobní vlastnosti.

Většina estrogenů je hydrofobní. To je možná důvod, proč mají sloučeniny jako pesticidy, bifenylly (o,p'-DDT, DDE, PCBs), methoxychlor, ap. estrogenní aktivitu. Vzhledem k jejich lipofilitě jsou tyto látky akumulovány v lipidických tkáních a membránách, z kterých se pozvolna uvolňují a vyskytují se tak v určité stálé koncentraci v krvi; takováto kontinuální dávka pak může být více efektivní v stimulaci estrogenních odpovědí."

STRUKTURY RŮZNÝCH ESTROGENŮ:

Přírodní estrogeny  17β-estradiol	Syntetické estrogeny  diethylstilbestrol
Přírodní produkty  kumestrol	Kontaminanty potravin  equol
Pesticidy  o,p'-DDT	Komerční chemikálie a nečistoty  bisfenol A

HODNOCENÍ VSTUPU ENVIRONMENTÁLNÍCH ESTROGENŮ DO ORGANISMU

Vstup a příjem environmentálních estrogenů může být určen na základě tzv. **estrogenních ekvivalentů** (EQ). Estrogenní ekvivalent směsi je roven součtu koncentrací (EC) jednotlivých látek vynásobených jejich estrogenní potencí (EP), která je vztažena na standard (diethylstilbestrol nebo 17 β -estradiol):

$$EQ = \sum (EC_i \times EP_i)$$

(podobné jako TCDD ekvivalenty).

Estrogenní ekvivalent estrogenních pesticidů je 0,0000025 $\mu\text{g}/\text{den}$, zatímco pro bioflavonoidy je 102 $\mu\text{g}/\text{den}$! Tedy EQ hodnota pro flavonoidy přijaté potravou je 4×10^7 krát vyšší než denní EQ příjem estrogenních pesticidů. Z toho vyplývá minimální podíl těchto průmyslových estrogenů na negativní efekty způsobené environmentálními estrogены; hlavní podíl nesou přírodní estrogены přítomné v potravě.

Podobně byly stanoveny antiestrogenní ekvivalenty (TEQ), které jako standard mají TCDD. 1 TEQ se přibližně rovná 1 EQ.

TECHNIKY DETEKCE ESTROGENITY

Estrogenitu nelze určit pouze na základě chemické struktury (ale lze ji předpovědět), k jejímu určení se používají různé biologické metody.

AKTIVACE GENU

Určité geny jsou specificky regulovány působením estrogenů skrze estrogenový receptor tak, že komplex estrogen-receptor interaguje s určitým elementem (ERE) v regulační oblasti příslušného genu. DNA sekvence tohoto elementu je značně analogická (změna pouze čtyř bází) sekvenci glukokortikoidního elementu. Metoda genové aktivace je založena na sledování indukce chloramfenikol acetyltransferázy, která je úměrná koncentraci estrogenů, v buňkách obsahujících estrogen-inducibilní promotor (naklonovány k tomuto účelu pomocí genového vektoru nesoucího sekvenci elementu estrogenní odpovědi). Tato technika tedy postihne a je specifická pro látky působící skrze estrogenovým receptorem mediovanou genovou expresí a regulaci.

PROLIFERAČNÍ KONTROLA

Estrogeny jsou látky schopné vyvolat mitotickou stimulaci tkání samičího genitálního ústrojí. Proto sledování buněčné proliferace je důležitým klíčem při určování a odhadu estrogenity. Máme-li určit, zda-li je určitá látka estrogenní, musíme sledovat její schopnost indukce proliferace buněk cílových tkání estrogenní odpovědi. Screening estrogenů pomocí samčích tkání není možný, jelikož byla popsána indukce mitotického dělení pouze u samičích sekundárních pohlavních orgánů. U samců je působení estrogenů pravděpodobně zaměřeno na plodnost, která je ovlivněna negativní zpětnou vazbou inhibicí gonadotropinů.

Klasická metoda měření estrogenní indukce buněčné proliferace je sledování zvýšené mitosy v epitelu (převážně hlodavců). Tato metoda je však značně náročná a nevhodná pro screening velkého množství chemikálií.

V současnosti se používá tzv. E-SCREEN test. Je to in vitro test používající buněčnou kulturu rakovinných buněk prsu. Jsou-li buňky pěstovány bez přítomnosti estrogenních látek, neproliferují, ale po přidání estrogenů se jejich proliferace rozběhne. Tato metoda často slouží jako první screening estrogenity. Každá pozitivní odpověď vyžaduje další studium k určení a pochopení metabolismu a mechanismu účinku estrogenních látek.

VITELLOGENIN JAKO BIOINDIKÁTOR

Vitellogenin (VTG) je fosfolipoglykoprotein a slouží jako hlavní prekurzor proteinů vaječného žloutku. VTG je syntetizován v játrech pod kontrolou estrogenů, zpravidla u dospělých samic, a poté je dopravován do oocytů. Je přítomný v plasmě samic několik měsíců před ovulací. U nedospělých jedinců a u samců není za normálních podmínek detekován, jestliže však detekován je, pak to značí expozici endogenními nebo exogenními estrogeny nebo látkami s estrogení aktivitou. Obecně platí, že zvýšené množství vitellogeninu značí zvýšenou expozici environmentálními estrogeny. Screening samotného VTG je složitý díky strukturálním variacím mezi jednotlivými živočišnými druhy. VTG je však protein náležející do multigenové rodiny, která zahrnuje obrovské množství lipoproteinů včetně různých VTGs obratlovců i bezobratlých, a lidské sérové proteiny. Proto bylo možné vytvoření monoklonální protilátky vůči VTG obratlovců vhodné pro screening estrogenní expozice značného množství živočišných druhů.

LAKTOFERRIN JAKO BIOINDIKÁTOR

Laktoferrin (LF) se používá jako biomarker estrogenity u savců. Je to železo-vázající glykoprotein, náležející do transferinové genové rodiny. Jako každý transferin obsahuje ve své molekule dvě vazebná místa vázající železitý kation Fe^{3+} nebo bikarbonátový anion. Má mnoho biologických funkcí, např. obrana proti bakteriím a virům, podporu DNA syntézy, zapojení do imunitního systému, inhibici růstu nádorů, ap. Má také růst-stimulující aktivitu. Vyskytuje se v malých množstvích v tělních tekutinách, ve vysokých koncentracích pak v neurofilech, mléčných žlázách (při kojení) a v děloze. Jeho množství je regulováno různými mechanismy lišícími se v různých tkáních. Právě jeho indukce estrogeny v děloze (nejčastěji myši) se využívá ke screeningu. Množství laktoferrinu v děloze kolísá i během menstruačního cyklu (jako důsledek proměnlivé hladiny vnitřních estrogenů), ale při expozici vnějšími estrogeny se jeho hladina zvýší 100 i vícenásobně.

PŘÍKLADY ENVIRONMENTÁLNÍCH ESTROGENŮ

ENVIRONMENTÁLNÍ KONTAMINANTY, FTALÁTY

Chemické látky antropogenních činností často vykazují estrogení účinky. Tyto chemikálie zahrnují klasické environmentální estrogeny, jako o,p'-DDT a jeho metabolity, methoxychlor, PCBs. Nedávno se zjistilo, že i látky z výroby plastů a detergentů (jako alkylenoly, bisfenol A) vykazují estrogení vlastnosti. Z různých epidemiologických studií vyplývá, že tyto látky mají nepříznivý vliv na divokou populaci v průmyslových znečištěných oblastech. Estrogeny ovlivňují mnoho vývojových a fyziologických procesů v cílových tkáních a orgánech tím, že regulují aktivitu specifických genů. Jejich působení je zprostředkováno rozpustným intracelulárním receptorem, který působí jako transkripční faktor. Environmentální estrogeny se na něj váží přednostněji než přirozený estrogen 17 β -estradiol, ale zda se jedná o přímou kompetici, není zatím známo. Ukázalo se, že estrogeny působí na mnoha místech, ovlivňují reprodukci, pohlavní žlázy, neuroendokrinní systém, vývoj kostí ap.

Ftaláty jsou jednou z nejvíce se vyskytujících skupin antropogenních chemikálií v životním prostředí. Jsou průmyslově produkovány ve velkém množství, zvláště jako součásti plastů, z kterých se mohou uvolňovat do vody, půdy a případně i do potravy. Např. butylbenzyl-ftalát se používá při výrobě linoleí, adheziv a syntetické kůže; di-n-butyl-ftalát se velice často používá jako změkčovadlo v obalech potravin, v PVC, celulózách. Všudepřítomnost ftalátových esterů ve vodném prostředí je dobře známá a byla popsána jejich kontaminace řek, odpadů, pitné vody, sedimentů i ryb. Populace může být těmito látkami exponována potravou či pitím, které mohou být kontaminovány buď samotné, nebo jsou kontaminovány až z použitých obalů. Díky lipofilním vlastnostem mají ftaláty tendenci se akumulovat v tukových tkáních a mohou se efektivně absorbovat přes kůži. V organismu jsou metabolizovány a vylučovány, ale o jejich metabolismu se příliš neví. Orální toxicita ftalátů je pro člověka obecně malá, ačkoli ve vysokých koncentracích působí jako testikulární toxiny u samců a u samic způsobují spontánní potraty. Jejich estrogení aktivita tedy pravděpodobně ovlivňuje hladinu progesteronu v plasmě – snižuje ji.

POLYCHLOROVANÉ BIFENYLY

Estrogenní receptor je kromě vazby s přirozeným substrátem, estrogenem, schopen vazby i s mnoha dalšími látkami, což může vysvětlovat jejich hormonální působení. Pravděpodobně jednou z nejdůležitějších skupin látek s estrogenní aktivitou jsou polychlorované bifenylly. Výše chlorované isomery jsou biologicky perzistentní díky své vysoké rozpustnosti v tucích a pravděpodobné odolnosti vůči metabolickým transformacím. Nižší chlorované isomery PCBs v organismu podléhají částečnému metabolismu, kdy jsou převedeny na hydroxy-metabolity (většinou v prázdné para-poloze). Tyto metabolity, převážně s chlorem v ortho-poloze, jsou pak schopny vazby na estrogenní receptor. Bioakumulace těchto metabolitů není problémem, jelikož enzymů zodpovědných za jejich konjugaci a exkreci z organismu je dostatek. Určité riziko může nastat při dlouhodobé expozici PCBs. Kromě PCBs i jiné fenyl-substituované uhlovodíky, jako bifenylethany a ethyleny podobné diethylstilbestrolu, trifenylethany, jsou také ligandy estrogenového receptoru.

PESTICIDY

20 000 různých domácích pesticidů obsahuje přes 300 aktivních látek a přibližně 1 700 inertních látek. Použití pesticidů má své opodstatnění, jelikož se v domácnosti nejčastěji používají proti různému hmyzu, který může být nepříjemný, ale i zdraví škodlivý (např. pro alergiky, u jižních států původci malárie, ap.). Avšak i použití pesticidů může mít negativní účinky na zdraví, zvláště ohroženou skupinou jsou děti do 6 let.

KARBAMÁTOVÉ INSEKTICIDY

Karbamátové insekticidy, karbaryl a propoxur, jsou nejpoužívanější pesticidy v domácnostech. Mají relativně nízkou akutní toxicitu pro savce. Lidé s nimi velice často zacházejí jako s bezpečnými látkami, což by neměli. Patří totiž do skupiny tzv. anticholinesterázových pesticidů, které působí tak, že inhibují acetylcholinesterázu, a tím znemožní uvolnění neurotransmiteru acetylcholinu (narušení přenosu nervového vzruchu). Dále narušují i jiné mechanismy, do kterých je acetylcholinesteráza zapojena, jako je např. imunitní systém.

ORGANOFOSFÁTOVÉ INSEKTICIDY

Nejčastěji používanými organofosfátovými insekticidy je chlorpyrifos a dichlorvos, které náleží také do skupiny anticholinesterázových pesticidů. Detoxikace organofosfátových pesticidů u člověka i jiných živočišných druhů je značně složitý proces a je zajištěn cytochromy P450. Novorozenci, jejichž hladina detoxikačních enzymů v krvi je velice nízká, tak představují rizikovou skupinu. Organofosfátové pesticidy nahradily starší, perzistentnější organochloridové insekticidy jako DDT právě z důvodu relativně rychlého odbourávání, a ani jejich rezidua nepřetrvávají v přírodě příliš dlouho. V roce 1987 byl však dichlorvos nepodloženě označen za pravděpodobný karcinogen, a tak bylo jeho používání zakázáno. To se podařilo změnit až v roce 1993, kdy WHO vydala prohlášení, že dichlorvos nemá chronické nežádoucí účinky a není mutagen.

ROPNÉ UHLOVODÍKY

Alifatické ropné uhlovodíky jsou šestou nejběžnější aktivní součástí domácích pesticidů. Ropné uhlovodíky zpravidla představují směsi aromatických a alifatických uhlovodíků s různými nežádoucími škodlivými účinky na organismus, jako je narušení nervového systému.

RŮZNÉ PŘÍDAVNÉ LÁTKY

K pesticidům se často přidávají různé látky ke zlepšení jejich vlastností, zvýšení účinku ap. K těmto látkám patří např. různá inertní činidla, pyrethriny ap., která mohou být také nositeli různých nežádoucích účinků pesticidních přípravků. Proto se celkové účinky a působení pesticidních přípravků musí posuzovat z hlediska směsi různých chemických látek, a ne na základě znalostí efektů jedné složky.

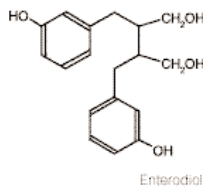
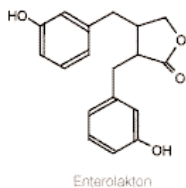
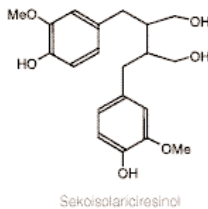
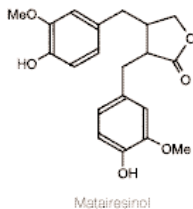
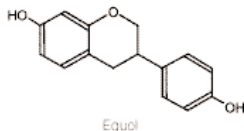
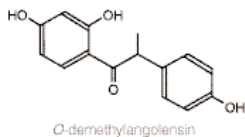
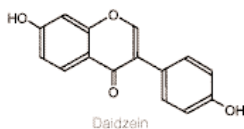
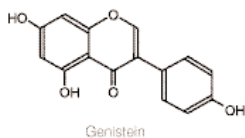
FYTOESTROGENY – EPIDEMIOLOGIE A JEJICH PRAVDĚPODOBNÁ ROLE V OCHRANĚ PROTI RAKOVINĚ

Některé difenolické fytoestrogeny s hormonální aktivitou mají antikarcinogenní účinky, jsou to především isoflavonoidy a lignany (3-7). Prekurzory těchto biologicky aktivních sloučenin se nacházejí v sójových bobech (isoflavonoidy), celozrnných cereálních výrobcích, různých semenech a pravděpodobně v ořechách (lignany). Rostlinné lignanové a isoflavonoidové glykosidy jsou střevními bakteriemi převáděny na sloučeniny se slabou hormonální estrogenní aktivitou, ale také s antioxidační aktivitou; mají tedy nejenom vliv na metabolismus pohlavních hormonů a jejich biologickou aktivitu, ale ovlivňují také intracelulární enzymy, syntézu proteinů, působení růstového faktoru, proliferaci maligních buněk, diferenciaci. Epidemiologické studie toto zjištění potvrdily, jelikož nejvyšší hladiny těchto sloučenin jsou přítomny v potravě v těch zemích či regionech s nejnižším výskytem rakoviny. Za zmínku stojí, že antibiotika snižují vznik estrogenních a antikarcinogenních látek z rostlinných prekurzorů ve střevech.

Isoflavonoidové fytoestrogeny se váží na estrogenový receptor a vykazují slabé estrogenní účinky. Některé isoflavonoidy a lignany soutěží o vazebné místo receptoru s estrogenem. Mnoho rostlinných lignanů má antikarcinogenní, antivirální, baktericidní a fungistatické účinky. Většina lignanů a flavonoidů jsou pouze slabými inhibitory rakovinou tvorných procesů, ale díky značně velkému obsahu v rostlinné stravě je zajištěna jejich dostatečná koncentrace v organismu, aby se snížilo riziko vzniku estrogen-dependentní rakoviny. Zdá se, že lignany a isoflavonoidy mají protektivní roli vůči několika typům rakoviny (rakoviny prsu, prostaty, tlustého střeva). Také se zdá, že působí jako prevence kardiovaskulárních chorob a osteoporózy, díky svým estrogenním a antioxidačním efektům.

STRUKTURY NEJDŮLEŽITĚJŠÍCH ISOFLAVONOIDŮ A LIGNANŮ IDENTIFIKOVANÝCH V LIDSKÝCH VZORCÍCH:

Isoflavonoidy



ANTIESTROGENY

Bylo popsáno, že řada environmentálních chemikálií a látek přítomných v potravinách vykazuje tzv. antiestrogenní aktivitu, to znamená, že jsou potenciálními inhibitory estrogenem indukovaných efektů. Zástupci těchto látek jsou TCDD a příbuzné halogenované aromatické sloučeniny (PCDD, PCDF, PCB), které se váží na Ah-receptor. Kromě látek, které se váží na Ah-receptor mají antiestrogenní aktivitu i jiné látky jako vitamin A a příbuzné retinoidy, forbol estery, terpeny, mastné kyseliny a polysacharidy. Mnoho slabých estrogenů, např. bioflavonoidy, mohou v některých koncentracích působit i jako antiestrogeny.

Antiestrogeny jsou podle definice látky zeslabující normální působení endoestrogenů. Inhibují působení estrogenů tím, že soutěží s 17 β -estradiolem o estrogenní receptor. Mnoho halogenovaných aromatických sloučenin a dioxinů, jako TCDD, vykazují antiestrogenní vlastnosti, ale jejich působení je mediováno více skrze Ah-receptor než prostřednictvím estrogenového receptoru. Podobně i antiestrogenní působení estrogenů vyskytujících se v potravinách, jako některé fytoestrogeny, je pravděpodobně kontrolováno neestrogen-receptorovým mechanismem.

Antiestrogenní aktivita může být škodlivá, jestliže blokuje působení estrogenů během sexuální diferenciaci nebo v pubertě. Ale jinak se antiestrogenní aktivita využívá především při léčbě rakoviny způsobené působením estrogenů. Jedním z nejpoužívanějších antiestrogenů je **tamoxifen**, který je efektivní ve všech stádiích rakoviny prsu a v současné době se testuje, zda-li jej nelze využít i k prevenci vzniku nádoru. Tamoxifen patří do velké skupiny syntetických nesteroidních antiestrogenů, které působí jako částečný agonista estrogenní aktivity. Naproti tomu tzv. čisté antiestrogeny kompletně blokují estrogenní aktivitu, proto mohou být efektivnější při léčbě rakoviny prsu. Zatím je to však ve stadiu vývoje.

SLOUČENINY DIOXINOVÉHO TYPU

Sloučeniny dioxinového typu jsou v popředí zájmu toxikologů z důvodu jejich efektů na vývoj reprodukčního, endokrinního, nervového a imunitního systému u perinatálně exponovaných novorozenců. Za sloučeniny dioxinového typu jsou považovány ty sloučeniny, které se váží na Ah-receptor. Jsou to koplanární halogen-substituované aromatické sloučeniny s několika kruhy, jako polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDDs), polychlorované dibenzofurany (PCDFs) a některé koplanární kongenery polychlorovaných bifenylových směsí. Děti jsou ve větším riziku expozice těmto látkám, a to z několika důvodů: a) fyziologické faktory – menší bariéry při vstupu kontaminantů do organismu přes kůži, zažívací trakt, plíce, a nižší hladina detoxikačních enzymů; b) nutriční faktory – mateřské mléko jako hlavní zdroj výživy, vyšší kalorická hodnota přijímané potravy a vyšší podíl tuku; c) faktory chování – bližší dermální kontakt s vnějším i domácím prostředím, cucání rukou ap.

Biologické aktivity sloučenin dioxinového typu vycházejí z jejich vazby na Ah-receptor a iniciace řady biologických efektů. Předpokládá se, že jejich mechanismus působení je dán jejich vlastností „environmentálních hormonů“ působících na endokrinní systém. Po vstupu do organismu „spustí“ řadu inter- nebo intra-buněčných signálů, které mají konečný dopad na buněčný růst, diferenciaci a funkci cílových buněk a orgánů.

Vlivy na reprodukci – PCB směsi mají poněkud odlišné efekty než ostatní sloučeniny dioxinového typu. Expozice PCB kojením způsobuje pozdější neplodnost u kojených jedinců samčího pohlaví aniž by bylo ovlivněno množství spermií. Také způsobuje retardaci růstu. TCDD naproti tomu snižuje množství spermií, ale neovlivňuje plodnost u samců, u samic plodnost snižuje. Expozice TCDD přes placentu či mateřským mlékem způsobuje u exponovaného plodu změny v sexuální diferenciaci.

Endokrinní efekty – placentární expozice TCDD způsobuje u exponovaných samčích jedinců inhibici spermatogeneze, změny v jejich sexuálním chování.

Efekty na nervový systém – perinatální expozice směsí PCBs nebo určitými kongenery PCBs má za následek u exponovaných potomků poruchy s prostorovou orientací a pamětí.

Imunologické efekty – sloučeniny dioxinového typu a PCBs ovlivňují diferenciaci buněk imunitního systému, a tím způsobují změny v jejich odpovědi. Např. perinatální expozice PCBs způsobuje až 20násobné zvýšení případů infekčních chorob.

Dioxiny se neváží na estrogenový receptor, přesto mohou způsobit jak estrogenní, tak i antiestrogenní efekty. Antiestrogenní efekty jsou dány jejich schopností blokovat estrogenní odpověď v rakovinách prsu a proliferaci v děloze. Avšak dioxiny nejsou klasickými antiestrogeny v klasickém slova smyslu blokování vazby estrogenu k receptoru. Mohou ovlivňovat metabolismus estrogenů, který může mít za následek snížení aktivity hormonu v cílové tkáni a také snížení počtu estrogenních receptorů. Estrogenní vlastnosti dioxinů se podobají některým efektům syntetických estrogenů jako např. diethylstilbestrolu. Estrogenní účinky se pravděpodobně uplatňují při vzniku rakoviny jater. Estrogenní a antiestrogenní efekty dioxinů závisí na typu tkáně a stupni vývoje dané tkáně. Zdá se, že dioxiny narušují normální homeostázi a hormonální rovnováhu, což se projeví změnami proliferace a diferenciací. U dospělých jedinců mohou takovéto změny vést ke vzniku rakoviny, imunosuprese, chlorakné a endometriózy. U embrya, případně plodu, pak tyto změny představují riziko vzniku různých malformací, anomálií, funkčních a strukturálních deficitů, které jsou však velice často detekovány až později během růstu jedince.

TCDD

Expozice TCDD normální populace v průmyslových zemích je asi 0,3–0,6 pg/kg.den. Vezmeme-li do úvahy expozici PCBs a jiných sloučenin dioxinového typu, je pak expozice asi 3–6 pg TEQ/kg.den, přičemž TCDD-toxický ekvivalent (TEQ) vyjadřuje toxicitu sloučenin dioxinového typu vztahenou na jednotkovou toxicitu TCDD.

TCDD indukuje řadu různých biochemických a toxických odpovědí v biologických modelech, jako je indukce cytochromu P450 1A1, uridindifosfát-glukuronyltransferázy, chlorakné, imunotoxicita, teratogenita, jaterní léze a karcinogenita. Je známo, že TCDD ovlivňuje proliferaci a diferenciaci buněk v řadě cílových orgánů (kůže, játra, pohlavní orgány, thymus). Vliv a konečný výsledek působení TCDD velice závisí na druhu, stavu jedince a typu exponované tkáně. Studie s laboratorními zvířaty ukázaly potenciální karcinogenní účinky TCDD a epidemiologické studie toto riziko potvrdily i pro člověka, převážně exponovaného vyššími koncentracemi při různých průmyslových haváriích. TCDD je tedy považován za negenotoxický karcinogen, tzn. že nevytváří addukty s DNA a je negativní v in vitro testech na genetickou toxicitu.

Abychom mohli určit potenciální riziko expozice TCDD nebo určitou „bezpečnou“ hladinu expozice TCDD, je nutné znát kvantitativní vztah mezi dávkou a odpovědí. Ačkoli kompletní mechanismus působení TCDD není zcela znám, ví se, že TCDD působí prostřednictvím Ah-receptoru, na který se váže. Po vazbě dochází k aktivaci komplexu receptor-ligand, který je schopen vazby na DNA poblíž genu pro cytochrom P450 1A1, a tím způsobí jeho transkripci. Zvýšená indukce tohoto enzymu, případně ještě cytochromu P450 1A2, však nepřímou souvisí s karcinogenními a jinými toxickými efekty TCDD. Zjistilo se totiž, že i když koncentrace TCDD v játrech se úměrně zvyšuje s dávkou, indukce P 450 1A1 (příp. P450 1A2) se zvyšuje více při nízkých dávkách než při vysokých. Tento vztah je popisován jako supralineární. Naproti tomu, indukce uridindifosfát-glukuronyltransferázy (UGT) (deaktivací enzym II. fáze detoxikačního metabolismu mnoha xenobiotik a endogenních hormonů) pravděpodobně hraje důležitou roli ve vývoji funkce, případně vzniku rakoviny štítné žlázy. Aktivace transkripce UGT genu je také mediována Ah-receptorem. Indukce UGT vyvolaná krátkodobou expozicí TCDD nebo sloučenin dioxinového typu zvyšuje glukuronidaci a exkreci tyroxinu do žluče. Tím se sníží koncentrace tyroxinu v štítné žláze, což má za následek zvýšení thyroid-stimulujícího hormonu. Zvýšená hladina tohoto hormonu pak vede k hyperplazii a hypertrofii thyroidních folikulárních buněk, které mohou přerůst v neoplazii.

V malých dávkách TCDD způsobuje nekarcinogenní efekty, jako poruchy reprodukce, imunosupresi, poruchy vývoje, snížení hmotnosti pohlavních orgánů (zvláště u samičího pohlaví). Jeho antiestrogenní vlastnosti jsou dány jeho schopností zamezit transkripci genů, která za normálních podmínek vyžaduje estrogeny, a tím inhibicí celé řady estrogenem indukovaných odpovědí včetně buněčné proliferace v rakovinách prsu.

V životním prostředí a potravě jsou tedy přítomny jak látky estrogenní, tak i antiestrogenní, které působí společně na lidský organismus. Odhad rizika působení těchto látek není jednoduchý, jelikož tyto látky působí proti sobě. Důležité je si také uvědomit, že tyto látky neovlivňují jen člověka, ale stejnými efekty působí na řadu populací volně žijících organismů (8, 9).

PODĚKOVÁNÍ :

Příspěvek vznikl na základě výsledků výzkumného záměru MŠMT ČR (Zevní prostředí – karcinogeneze – onkologie (CEZJ071400003) a výzkumných projektů TOCOEN (Toxic Organic COMpounds in the ENvironment) a BETW-EN (The relationships BETWEEN environmental levels of pollutants and their biological effects).

LITERATURA:

- (1) Hoivik, D. J., Safe, S. H.: Effects of Xenobiotics on Hormone Receptors. In: Toxicant-Receptor Interactions. (M. S. Denison and W. G. Helderich) Taylor and Francis, 1998, Ch. 3, s. 53-68.
- (2) DeRosa, C., Richter, P., Pohl, H., Jones, D. E.: Environmental exposures that affect the endocrine system: public health implications. J. Toxicol. Environ. Hlth. Part B., 1, 1998, s. 3-26.
- (3) Safe, S. H., Gaido, K.: Phytoestrogens and anthropogenic estrogenic compounds. Environ. Toxicol. Chem. 17, 1998, s. 119-126.
- (4) Verma, S. P., Goldin, B. R. Goldin, Lin, P. S.: The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. Environ. Hlth. Perspect. 106, 1998, s. 807-812.
- (5) Gaido, K., Dohme, L., Wang, F., Chen, I., Blankvoort, B., Ramamorthy, K., Safe, S. H.: Comparative estrogenic activity of wine extracts and organochlorine pesticide residues in food. Environ. Hlth. Perspect. 106, Suppl. 6., 1998, s. 1347-1351.
- (6) Kao, Y.-C., Zhou, C., Sherman, M., Laughton, C. A., Chen, S.: Molecular basis of the inhibition of human aromates (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: a site-directed mutagenesis study. Environ. Hlth. Perspect. 106, 1998, s. 85-92.
- (7) Breithofer A., Graumann, K., Scicchitano, M. S., Karathanasis, S. K., Butt, T. R., Jungbauer, A.: Regulation of human estrogen receptor by phytoestrogens in yeast and human cells. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 67, 1998, s. 421-429.
- (8) Kendall, R. J., Dickerson, R. L., Giesy, J. P., Suk, W. P. (Eds.): Principles and Processes for Evaluation Endocrine Disruption in Wildlife. SETAC Office, FL USA, 1998, s. 491.
- (9) Tattersfield, L., Matthiassen, P., Campbell, P., Grandy, N., Lange, R. (Eds.): SETAC-Europe/OECD/EC Expert Workshop on Endocrine Modulators and Wildlife: Assessment and Testing. EMWAT. Veldhoven, The Netherlands, 10-13 April, 1997. SETAC-Europe Publication 1997, s. 126.



SLEDOVÁNÍ PROFESIONÁLNÍ ZÁTĚŽE GENOTOXICKÝMI LÁTKAMI U ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ PRACUJÍCÍCH S CYTOSTATIKY

JÚLIA MAREČKOVÁ

MARIE KOLÁŘOVÁ

MICHAEL VÍT



Úvod:

Cytostatika jsou klasifikována jako chemické karcinogeny, tedy látky s mutagenním, karcinogenním a teratogenním působením na lidský organismus. Jsou považována za látky s bezpřehledným účinkem.

Při posuzování míry expozice cytostatikům u zdravotnických pracovníků musíme brát v úvahu i expozici dalším genotoxickým faktorům. Jsou to nejen cytostatika, ale i jiná farmaka, ionizující záření, nosokomiální infekce, které chronicky alterují imunitní systém, což má zásadní význam v procesu mutagenese a karcinogeneze. Významně se uplatňují i prvky životního stylu, jako nezdravé stravovací návyky, konzumace alkoholu a kouření. Při multifaktoriální expozici může docházet nejen k sumaci, ale i k potenciaci účinků.

Projevem expozice cytostatikům jsou indukce chromozomálních aberací v somatických buňkách. Zlomky a přestavby chromozomů představují riziko aktivace onkogenů a deaktivace tumorsupresorových genů. Indukované poškození chromozomů somatických buněk prokazatelně zvyšuje v lidské populaci riziko vzniku nádorových a degenerativních onemocnění, negativně ovlivňuje funkci buněčných reparačních mechanismů a zasahuje do procesu apoptózy.

Chromozomální aberace v pohlavních buňkách významně negativně ovlivňují kvalitu lidského genofondu. Zvyšují reprodukční ztráty a uplatňují se při vzniku některých typů vývojových vad u potomků exponovaných jedinců i ve vzdálených generacích.

Protože těmto účinkům lze předcházet, je žádoucí vědět, kdy začíná negativní působení těchto faktorů ovlivňovat organismus. Jedním z testů, kterým lze tento začátek podchytit, je test cytogenetické analýzy lidských periferních lymfocytů. Tato metoda umožňuje detekci strukturálních i numerických aberací v lidských somatických buňkách (kvalitativní i kvantitativní analýzu chromozomových abnormalit in vitro v optickém mikroskopu).

MATERIÁL A METODIKA:

Naše laboratoř je zaměřena na sledování především profesionální zátěže - expozice cytostatikům a jiným chemickým karcinogenům u pracovníků z rizikových pracovišť. K průkazu expozice používáme rutinně zavedenou metodu - cytogenetickou analýzu lidských periferních lymfocytů, která slouží jako biomarker expozice genotoxickým látkám v pracovním a komunálním prostředí i jako biomarker účinku genotoxických faktorů na organismus a jako biologický indikátor časných efektů expozice genotoxickým látkám. Výsledky hodnotíme jako skupinový biologický expoziční test, nebo hodnocení individuální expozice jednotlivce.

Cytogenetické vyšetření je součástí preventivních periodických prohlídek pracovníků na rizikových pracovištích s rizikem chemických karcinogenů. Případně zvýšené hodnoty výsledků tvoří jeden z významných podkladů pro rozhodování orgánů ochrany veřejného zdraví při stanovování technicko-organizačních opatření za účelem snížení expozice osob genotoxickým látkám. Proto jsou poskytovány nejen závodnímu lékaři, ale i ústavnímu hygienikovi zařízení a místně příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví.

Test se provádí z venózní krve, kterou odebírá vždy pracovník našeho oddělení. Nedílnou součástí odběru totiž musí být vyplnění speciální průvodky, ve které kromě pracovní anamnézy sledujeme zátěž pracovníků s ohledem na nemoci, užívané léky, hormonální antikoncepci, očkování, rtg. vyšetření, pití kávy, abusus alkoholu, kouření a rodinnou zátěž.

Po laboratorním zpracování krve preparáty hodnotíme mikroskopicky. Hodnotí se minimálně 200 mitóz u jednotlivců a skupin pod 20 osob, u skupin větších pak stačí zhodnotit pouze 100 mitóz.

Po zjištění individuální hodnoty % AB.B. (aberrantní buňky) u všech sledovaných jedinců skupiny se vypočte průměrné % AB.B. celé skupiny a výsledky jsou interpretovány následovně:

SKUPINOVÉ HODNOCENÍ:

- 0 – 2 % AB.B. je hodnota shodná s frekvencí aberací u běžné, profesionálně neexponované populace. Svědčí o tom, že expozice skupiny genotoxickým látkám je nízká a je lidským organismem tolerovaná. V tomto případě

se doporučuje kontrola 1x za jeden až dva roky a vždy při změně pracovních podmínek.

- 2 – 4 % AB.B. svědčí o zvýšené expozici genotoxickým látkám. Zde je nutná kontrola 1x ročně a vždy při změně pracovních podmínek. Současně je tu snaha o snížení expozice skupiny a detekci jednotlivců s opakovaně vysokými hodnotami 5 a více % AB.B.

- 4 a více % AB.B. svědčí o vysoké expozici genotoxickým látkám. Vyšetření skupiny je nutné opakovat za 2 – 4 měsíce, a následná kontrola je jedenkrát ročně. V případě opakování nálezu vysokých hodnot expozice genotoxickým látkám je nutné považovat práci na těchto pracovištích za kontraindikanou. Dále je nutné monitorovat jedince s hodnotami 5 a více % AB.B. a při opakovaném nálezu těchto hodnot je vyřadit z rizika. Dále je nutné provést technická a organizační opatření u celé skupiny tak, aby došlo k výraznému snížení expozice.

HODNOCENÍ JEDNOTLIVCE:

Hodnoty chromozomových aberací u jednotlivce mohou v průběhu roku kolísat v rozmezí 0 – 5 % AB.B. Při nálezu hodnot > 5 % AB.B. je třeba cytogenetické vyšetření opakovat v průběhu 2 – 4 měsíců. Jednotlivce je nutné současně vyšetřit klinicky i laboratorně. Opakovaně zjištěné hodnoty frekvence AB.B. > 5 % je pak nutné u jednotlivce považovat za kontraindikaci pro práci s chemickými karcinogeny. V těchto případech se pravděpodobně jedná o důsledek významné expozice genotoxickým látkám nebo o osobní dispozici vyšetřované osoby (sníženou kapacitu reparačních mechanismů, nedostatečnou aktivitu imunitního systému, zvýšenou vnímavost ke genotoxickým látkám – genetický polymorfismus, a další faktory). Takovýto jedinec je ohrožen urychleným stárnutím tkání a orgánů (progresí degenerativních onemocnění, vznikem nádorového onemocnění, poškozením genetického materiálu zárodečných buněk atd.).

VÝSLEDKY:

V letech 1994 – 2001 jsme v rámci preventivních periodických prohlídek sledovali soubory, jejichž základní charakteristiky uvádím v *tabulce č. 1*. Jedná se o riziková pracoviště s onkologickým statutem. Jak je patrné, nejvyšší průměrný věk pracovníků i nejdelší průměrná expozice genotoxickým látkám byla zjištěna na klinice TRN.

Výsledky našich vyšetření v čase jsou uvedeny v *tabulce č. 2*, a graficky znázorněné na *grafu č. 1* – viz příloha. Odběry na uvedených pracovištích jsme prováděli ve dvouletých intervalech, jak stanovil hygienik svým rozhodnutím při vyhlášení rizikových prací. U jednotlivých pracovišť jsme postupovali následně:

1. Na hematologicko-onkologické klinice v roce 1994 byla provedena rozsáhlá opatření technického charakteru, vitaminizace a proškolení personálu v oblasti používání osobních ochranných pracovních pomůcek a zásad bezpečnosti při práci. Po dvou letech hodnoty průměrného % AB.B. poklesly oproti původnímu stavu do fyziologické normy. Za další dva roky se však tyto hodnoty opět zvýšily do předchozích hodnot. Pravděpodobnou příčinou tohoto kolísání je velká fluktuace, zvýšená nemocnost u jednotlivců a nedodržování zásad bezpečné práce s cytostatiky. Lze dovodit, že z těchto důvodů je nutné tomuto pracovišti věnovat ze strany orgánu ochrany veřejného zdraví trvalou pozornost.
2. Na ženské klinice má průměrné % AB.B. z původně vysokých hodnot postupně klesající tendenci. Došlo zde jednak k přefazení personálu, který měl kontraindikace na rizikové práce, jednak bylo pracoviště vybaveno vyhovujícím laminárním boxem na ředění cytostatik.
3. U pracovníků kliniky TRN jsou opakovaně vysoké hodnoty průměrného % AB.B. Na oddělení dosud není box na ředění cytostatik, pracovníci jsou věkově starší s řadou nesprávných pracovních návyků z pohledu bezpečnosti práce s cytostatiky, a trpí chronickými chorobami. V období před odběrem v roce 1999 onemocnělo 21 pracovníků virózou.
4. ORL klinika byla vyhlášena jako rizikové pracoviště v roce 1996. Po prvních výsledcích byla provedena následující opatření: ředění cytostatik a chemoterapie byly převedeny na jiné oddělení, na ORL zůstala jen následná péče o pacienty.
5. Oddělení klinické onkologie vzniklo z II. interny a zabývá se léčbou solidních nádorů.

6. Kožní klinika je jediné oddělení, kde je vyhlášeno riziko cytostatik u 4 pracovníků. Průměrné % AB.B. v roce 1995 bylo ovlivněno nálezem vysokých hodnot AB.B. u pracovnice, kde se následně objevilo onkologické onemocnění. Na základě těchto výsledků jsme v roce 1996 cytogenetické vyšetření rozšířili na celé oddělení. Hodnoty průměrného % AB.B. byly vysoké zřejmě díky manipulaci s celou řadou látek s mutagenními účinky a látkami, poškozujícími reprodukci (dehty, těžké kovy, UV lampy, lasery atd.).

DISKUSE:

K subjektivním potížím pracovníků s vyššími hodnotami průměrného % AB.B. patří zvýšená únava, bolesti kloubů, zduřelé sliznice, pocit rýmy pouze v práci, pálení očí a zvýšená krvácivost. Z uvedeného vyplývá, že u zdravotnických pracovníků na jednotlivých odděleních exponovaných cytostatikům se metodou cytogenetického vyšetření prokázala zvýšená až vysoká expozice genotoxickými látkami. Tento průkaz je podnětem pro terénní pracovníky hygieny práce k řešení problematiky na těchto odděleních. Lze předpokládat, že důvody, které vedou ke zvýšeným hodnotám, je především nedodržování předpisů pro práci s cytostatiky, např. nepoužívání osobních ochranných prostředků, kouření a jídlo na pracovišti apod. Tyto režimové nedostatky vznikají v důsledku podcenění rizika práce s cytostatiky samotnými pracovníky a neprováděním či nedůsledností kontroly dodržování pravidel bezpečné práce s uvedenými látkami ze strany vedoucích pracovníků.

Je třeba mít na paměti, že k expozici pracovníků cytostatikům dochází vstřebáváním potřísněnou kůží, vdechováním aerosolu při ředění roztoků, odvědušováním aplikačních souprav, stříkaček, nesprávnou manipulací s odpady, prádlem a jinými materiály, kontaminovanými cytostatiky, vířením usazeného prachu apod. Technickým opatřením, významně omezujícím expozici, je odsávání vzduchu z manipulačního prostoru - vybavení laminárním boxem. Není pochyb o tom, že práce s cytostatiky představuje riziko, ovlivnitelné osobními i pracovními návyky, a že je možno s nimi pracovat i s minimálním rizikem. Můžeme konstatovat, že expozice ošetřujícího personálu je velmi závislá na zodpovědnosti každého pracoviště, jeho vedoucího i samotných pracovníků.

V návaznosti na vyhlášku Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva zemědělství ČR č. 90/1999 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o přípravě a výdeji léčivých přípravků a bližší podmínky provozu lékáren a dalších provozovatelů vydávajících léčivé přípravky, došlo ke změně požadavků na přípravu léčivých přípravků skupiny cytostatik. V tomto legislativně závazném předpisu jsou cytostatika zařazena do skupiny **sterilních parenterálních léčivých přípravků**. Při jejich individuální přípravě se musí dodržovat přesně stanovené požadavky, vycházející ze zvláštní povahy této léčivé látky a zajišťující její sterilitu. V případě skupiny cytotoxických látek se příprava musí provádět v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty A a s odtahem mimo prostor. Při důsledném dodržování těchto zásad lze předpokládat snížení rizika expozice těmto látkám na nejnižší možnou úroveň.

ZÁVĚR:

1. Výsledky jednoznačně ukázaly, že práce s cytostatiky je riziková.
2. Výsledky jsou objektivním podkladem pro terénní pracovníky hygieny práce na vyžadování technicko-organizačních opatření na snížení expozice.
3. Pro lékaře závodní preventivní péče pak jsou dokladem o tom, že u pracovníků těchto pracovišť je nutné zvýšit zdravotní dozor, věnovat pozornost i subjektivním steskům a v pravidelných intervalech provádět klinicko-laboratorní vyšetření se zaměřením na onkologickou anamnézu. Při vstupních prohlídkách na tato riziková pracoviště pak je nutné dodržovat kontraindikace pro přijetí.
4. Pro vedoucí pracovníky těchto pracovišť důsledně dbát na opakované provádění školení pracovníků o bezpečnosti při práci s cytostatiky s poučením o stochastických účincích těchto látek a důsledně kontrolovat a vyžadovat jejich dodržování.
5. V prevenci negativních dopadů práce s cytostatiky nelze opomíjet význam zdravého životního stylu a vitaminizace antioxydanty. Současně se snažit o omezení práce s cytostatiky v období plánovaného rodičovství.

Příloha č. 1

	Rok odběru	Počet pracovníků	Průměrný věk	Průměrná expozice (roky)	Kouřáci	
					ano	ne
Hem. onk.	1994	76	28,8	2,90	30	46
	1996	81	30,7	3,37	30	51
	1998	92	30,8	3,65	31	61
	2000	103	31,0	4,45	40	63
ŽK	1994	12	36,3	4,40	7	5
	1996	17	33,2	4,54	9	8
	1998	12	26,3	2,94	10	9
	2000	11	24,3	3,16	2	9
KTRN	1995	55	45,7	10,40	30	25
	1997	39	45,9	13,80	14	25
	1999	47	44,9	11,90	18	29
	2001	63	41,3	9,99	24	39
ORL	1996	32	33,9	4,40	12	20
	1998	32	33,5	4,55	20	12
	2000	40	34,8	5,95	20	20
OKO	1998	15	32,7	6,56	5	10
	2000	20	33,5	4,95	4	16
Kožní	1995	4	46,3	12,5	1	3
	1996	43	38,0	5,70	14	29

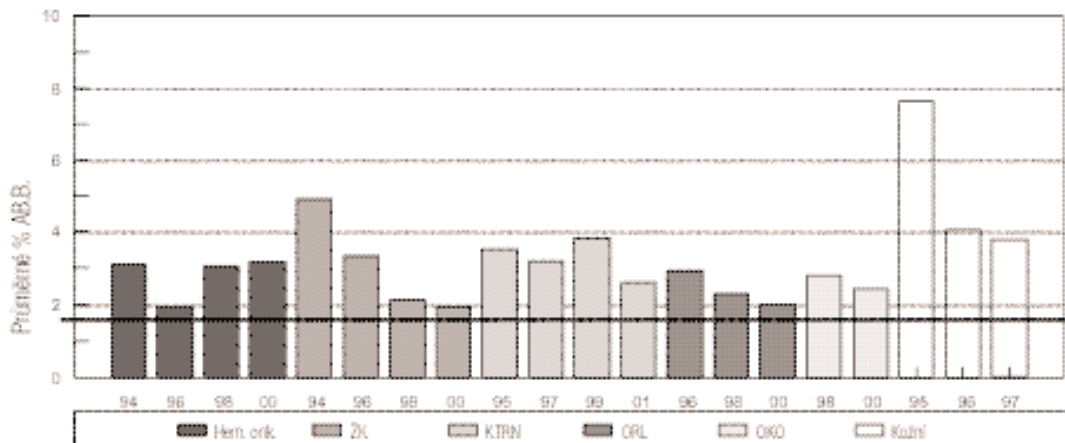
Tab. 1: Charakteristika souborů

Příloha č. 2

	Rok odběru	Počet pracovníků	Počet hodnocených buněk	Ø% AB. B.	Z'	Z''	V'	V''	Ø Z/B
Hem. onk.	1994	76	7600	3,09	213	26	1	0	0,032
	1996	81	8300	1,94	128	29	1	7	0,021
	1998	92	9600	3,08	208	69	7	17	0,035
	2000	103	10400	3,15	209	81	7	34	0,036
ŽK	1994	12	1200	4,90	50	7	3	3	0,057
	1996	17	1800	3,35	54	6	0	5	0,035
	1998	12	1200	2,10	17	8	0	3	0,020
	2000	11	2200	1,91	35	6	0	1	0,020
KTRN	1995	55	5500	3,50	186	34	3	3	0,038
	1997	39	3900	3,20	99	22	6	4	0,036
	1999	47	4800	3,83	115	50	2	22	0,046
	2001	63	6300	2,60	103	55	4	25	0,036
ORL	1996	32	3200	2,91	70	16	1	7	0,030
	1998	32	3200	2,30	51	15	0	9	0,025
	2000	40	4000	1,97	79	45	5	5	0,023
OKO	1998	15	3000	2,80	41	4	2	4	0,032
	2000	20	2000	2,45	49	43	2	3	0,030
Kožní	1995	4	500	7,62	46	5	0	1	0,132
	1996	43	4400	4,08	121	21	1	12	0,035
	1997	19	2100	3,80	57	15	0	6	0,042

Tab. 2: Sledované soubory

Příloha č. 3

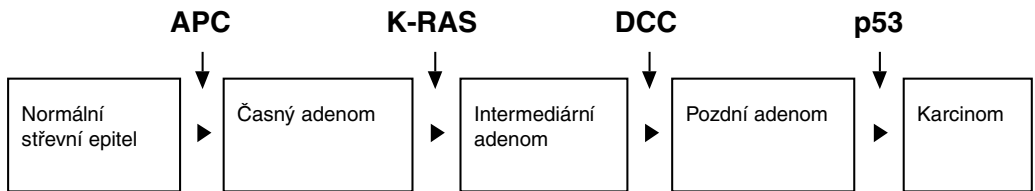


Graf č. 1: Sledované soubory

LITERATURA:

1. Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica, příloha č. 5/2000
2. Augustin J., Šopková B., Zudová Z., Kapičková M., Kolcová V., - Hodnocení vybraných rizikových aspektů na specializovaném onkologickém pracovišti, Prakt. Lék., 70/1990
3. Holá N., Šrám R., Rožničková I., - Hodnocení genotoxického rizika profesionální expozice cytostatikům. Pracov. Lék., 40, 1988, č. 4
4. Holá N., Pyšný P., - Profesionální riziko expozice parenterálními cytostatikům u zdravotnických pracovníků. Prakt. Lék. 70, 1990
5. Lehocká H., Bulavová H., Kubina J., - CALPL - biomarker expozice a účinku pro hodnocení profesionálního genotoxického rizika při aplikaci cytostatik ve zdravotnických zařízeních okresu Karviná, Pracov. Lék. 52, 2000
6. Rossner P., Jirková H., - Riziko práce při aplikaci cytostatik, Pracovní lékařství 3, 1996
7. Vyhl. MZd a MZe ČR č. 90/1999 Sb. kterou se stanoví podrobnosti o přípravě a výdeji léčivých přípravků a bližší podmínky provozu lékáren a dalších provozovatelů vydávajících léčivé přípravky.

Obr. 2: Celkový přehled míry prokázaného efektu jednotlivých výživových faktorů



Jod (deficience)

Zdrojem obzvláště cereálie a luštěniny.

HODNOCENÍ VSTUPU ENVIRONMENTÁLNÍCH ESTROGENŮ DO ORGANISMU

Vstup a příjem environmentálních estrogenů může být určen na základě tzv. **estrogenních ekvivalentů** (EQ). Estrogenní ekvivalent směsi je roven součtu koncentrací (EC) jednotlivých látek vynásobených jejich estrogenní potencí (EP), která je vztahována na standard (diethylstilbestrol nebo 17β-estradiol):

$$\text{EQ} = \sum (\text{EC}_i \times \text{EP}_i)$$

(podobné jako TCDD ekvivalenty).

Estrogenní ekvivalent estrogenních pesticidů je 0,0000025 μg/den, zatímco pro bioflavonoidy je 102 μg/den!

Tedy EQ hodnota pro flavonoidy přijaté potravou je 4×10^7 krát vyšší než denní EQ příjem estrogenních pesticidů. Z toho vyplývá minimální podíl těchto průmyslových estrogenů na negativní efekty způsobené environmentálními estrogeny; hlavní podíl nesou přírodní estrogeny přítomné v potravě.

Podobně byly stanoveny antiestrogenní ekvivalenty (TEQ), které jako standard mají TCDD. 1 TEQ se přibližně rovná 1 EQ.

Tab. 11: Zpracování, uchovávání a příprava potravy – vliv na nádorové riziko

Tab. 11: Zpracování, uchovávání a příprava potravy – vliv na nádorové riziko

Spodní odhad – horní odhad (%)

Spodní odhad – horní odhad (%)



ONKOLOGICKÁ RIZIKA
ISBN 80-238-7620-1

