

METODICKÉ MOŽNOSTI HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK NA POPULAČNÍ ÚROVNI S VYUŽITÍM DOSTUPNÝCH ENVIRONMENTÁLNÍCH DAT A EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR

METHODICAL ASPECTS OF POPULATION-BASED AND ENVIRONMENTALLY RELATED CANCER RISK ASSESSMENT IN THE CZECH REPUBLIC

ČUPR P.¹, KOPTÍKOVÁ J.², ŠANTROCH J.³, BARTOŠ T.¹, BEDNÁŘOVÁ Z.¹, MUŽÍK J.², HOLOUBEK I.¹, DUŠEK L.^{1,2}

¹ PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

³ ČESKÝ HYDROMETEOROLOGICKÝ ÚSTAV, PRAHA

Souhrn

Článek se zabývá problematikou hodnocení karcinogenních rizik na populační úrovni a komentuje dostupnost potřebných dat v České republice. Rozbor mezinárodně používané metodiky hodnocení vlivu environmentálních polutantů prokázal, že Česká republika je dostatečně datově vybavena pro tento typ analýz. Práce s environmentálními databázemi byla dokumentována na příkladu informačních systémů sledujících kvalitu ovzduší. Reprezentativní epidemiologická data o zhoubných nádorech jsou dostupná v podobě online software na portálu NOR: www.svod.cz. Již pilotní studie s arsenem, kadmíem, benzo(a)pyrenem a benzenem odhalila velké rozdíly v rizikovitosti jednotlivých látek a také rozdíly mezi regiony ČR. Databáze Národního onkologického registru v tomto systému hraje nepostradatelnou roli jako zdroj populačních referenčních standardů pro hodnocení rizika. Environmentální studie mohou naopak významně přispět k vizualizaci dat epidemiologických dat implementací geografických informačních systémů. Práce je pilotní metodickou studií pro rozsáhlejší zhodnocení zdravotních rizik české populace ve vztahu k zhoubným nádorům.

Klíčová slova: hodnocení rizik, onkologický registr, GIS.

Summary

Paper is focused on cancer risk assessment and its methodical and information background in the Czech Republic. The study proved that there are sufficient data sources, both environmental and epidemiologic. Representative epidemiologic cancer data are available in web portal of National Cancer Registry (NCR): www.svod.cz. Even pilot study with arsene, cadmium, benzene and benzo(a)pyrene indicated remarkable differences not only among model pollutants but also among regions of the country. Database of NCR with more than 1,3 million cancer cases reported since 1977 forms an indispensable base for definition of reference standards in risk assessment studies. And on the other hand, environmental projects can enrich NCR with implementation of geographic information systems. Paper is a pilot methodical introduction to more representative evaluation of health status of Czech population as related to cancer risks.

Key words: risk assessment, cancer registry, GIS.

Úvod

Iniciace nádorového bujení je podmíněna řadou různých, navzájem souvisejících faktorů s možnými synergistickými či právě naopak antagonistickými účinky. Dědičné mutace nebo polymorfismus vybraných genů, environmentální agens, které ovlivňují incidenci somatických genetických změn, a některé další systémové a lokální faktory se ve vzájemné kombinaci zcela jistě podílejí na procesech vedoucích ke vzniku rakoviny [1,2]. V důsledku této komplikované podstaty vlivů je hodnocení populačních rizik ve vztahu k nádorovým onemocněním velmi složitý a komplexní problém. Dnes již známe řadu možných faktorů a hledisek, pomocí nichž je můžeme analyzovat obraz možných

expozic či rizikových vlivů. Postupně vzniká ucelenější obraz poznání, který zcela jistě umožní i předcházet nepříznivým následkům [3,4]. Znečištění ovzduší je jedním z faktorů, které se spolupodílejí na ovlivnění lidského zdraví. Za posledních několik desítek let byla nashromážděna řada důkazů o negativním působení znečištěného ovzduší na lidské zdraví [6,7]. V exponované populaci můžeme pozorovat zvýšený výskyt onemocnění dýchacího ústrojí, alergických onemocnění, nemocnost a úmrtnost osob s chronickým onemocněním dýchacího a kardiovaskulárního ústrojí, snížení reprodukčních schopností, ale také výskyt nádorových onemocnění, na kterých se může určitou měrou podílet expozice

karcinogenním látkám z ovzduší [5]. Tyto skutečnosti samozřejmě platí i pro českou populaci. Na národním portálu sloužícím pro analýzy populačních dat epidemiologie nádorů v ČR (www.svod.cz) lze nalézt jednoznačně zvýšenou incidenci i mortalitu karcinomu plic v regionech se zhoršenou kvalitou ovzduší.

Snižování koncentrací znečišťujících látek v ovzduší vytváří podmínky pro zlepšení ukazatelů zdravotního stavu, které jsou v souvislosti s expozicí populace těmto látkám uváděny [5]. Otázkou je, nakolik a jakými přístupy a metodami lze tento vliv teoreticky a prakticky hodnotit v běžné praxi. Pro odpověď na tuto otázku jsme analyzovali využitelnost dostupných populačních dat o zdravotním stavu obyvatel a environmentálních dat v metodice hodnocení zdravotních rizik [3–6, 8–18].

Výběr parametrů zdravotního stavu obyvatel

Výběr ukazatelů o incidenci nádorových onemocnění byl proveden v úvodní části této pilotní studie tak, aby odrážel nejvíce pravděpodobné vlivy faktorů životního prostředí. Přestože je známa řada možných příčin vzniku ZN, komplexní hodnocení možných rizik a jasné vymezení preventabilních složek je stále nemožné. Iniciace většiny nádorových onemocnění je podmíněna vzájemnými interakcemi řady faktorů, které vznikají následkem několika recesivních genetických událostí nebo interakcí environmentálních faktorů s pacientovou vlastní DNA. Jen velmi malé procento onkologických onemocnění je podmíněno čistě genetickými příčinami. I samotná interpretace interakce genetických a environmentálních faktorů stále zůstává značně komplikovanou záležitostí [19].

Jednotlivé typy onkologických onemocnění se ve své incidenci a prevalenci liší více než řádově, a to jak vzhledem k různým typům populací, tak i geografické poloze dané populace. Konvergence cizí populace k epidemiologickým hodnotám v dané lokalitě, známé na příkladu imigrantů, vylučuje vysvětlení čistě jen pomocí genetických faktorů. Na základě tohoto zjištění byly již v šedesátých letech učiněny závěry, z nichž vyplývalo, že většina onkologických onemocnění je ve svém principu preventabilní, přičemž vhodnou volbou či změnou životního stylu a stavem životního prostředí, lze značnému množství případů onemocnění předejít.

Dnes je již známo, a na řadě nejenom epidemiologických studií prokázáno, poměrně velké množství faktorů iniciujících rakovinu. Mezi nejvýznamnější patří zcela jistě kouření, obezita a několik onkogenních virů, dále též profesní rizika ve vztahu k určitým typům onkologických onemocnění [8–10, 20–23]. Poměrně velký podíl celosvětové variability v epidemiologických parametrech, a to nejenom u častějších typů nádorů, jakými jsou rakovina prsu, prostaty, tlustého střeva a konečníku, zůstává i přesto nadále nevysvětlen [24]. V rámci řešení tohoto projektu byla zařazena do výše zmíněných prostorových a časových analýz data o incidencích následujících diagnostických skupin zhoubných novotvarů:

- incidence ZN tlustého střeva a konečníku (diagnózy C18, C19, C20, C21),
- incidence ZN plic (diagnóza C34),
- incidence ZN prsu (diagnóza C50 – pouze ženy),
- incidence ZN prostaty (diagnóza C61 – pouze muži),
- incidence ZN varle (diagnóza C62 – pouze muži).

Je ovšem na místě zdůraznit, že hodnocení onkologických rizik na populační úrovni rozhodně nelze provádět prostou korelací sumárních incidenčních a mortalitních dat s environmentálními charakteristikami daného území v daném čase. Řada zhoubných nádorů se před svým zachycením zdravotnickým systémem dlouho vyvíjí a jejich hostitel (budoucí pacient) může migrovat a také i v tomto prediagnostickém období procházet řadou vlivů. V působení externích vlivů i vlivů souvisejících s životním stylem existuje tedy časové okno, perioda, která musí být v analýzách respektována, i když ji na populační úrovni nelze přesně určit. Jedinou cestou, jak zabránit zkreslení, je sledovat nejen sumární incidenci a mortalitu pro nádory jako takové, ale respektovat co nejpodrobnější charakteristiky pacientů a diagnostickou identifikaci nově zachycených případů. Nádor zachycený v časném stadiu u mladého člověka indikuje externí nebo genetický vliv jistě silněji (pravděpodobněji) než velmi pokročilé stadium onemocnění zachycené u člověka ve vyšším věku. Z parametrů, které musí být při hodnocení rizik respektovány na straně epidemiologických onkologických databází, lze jmenovat především:

- diagnostickou skupinu zhoubných nádorů

- Onkologie je diagnosticky velmi heterogenní terén a bez rozlišování jednotlivých diagnostických skupin nelze sumární čísla interpretovat. Zcela jinou vazbu k vlivu externích faktorů budou mít nádory mozku, hematologické malignity a např. nádory plic.

- klinické stadium onemocnění v době diagnózy

- Pokročilost onemocnění určuje dobu, po kterou byl nádor v těle před vlastní diagnózou. U pomalu rostoucích nádorů se tak velmi snižují možnosti přímé korelace s možnými externími vlivy v daném místě a čase.

- pohlaví pacienta

- Některé malignity samozřejmě může mít pouze jedno z pohlaví, např. nádory pohlavních orgánů. U jiných je ale při hodnocení rizik užitečné pohlaví sledovat, neboť se mohou lišit např. životním stylem.

- věk pacienta v době diagnózy

- Velmi podstatný parametr, neboť incidence i mortalita má u jednotlivých diagnostických skupin daný typický věkově specifický průběh. Záchyt nádorů mimo tuto typickou křivku může indikovat vliv externích faktorů.

Jelikož jde o parametry, které jsou zároveň běžným a minimálním záznamem onkologických epidemiologických registrů, neměl by být problém využít je i pro hodnocení populačních rizik. Dojde tím sice ke zkomplikování interpretace všech nalezených korelačních vztahů, nicméně je to nutná cena, kterou platíme za korektní interpretaci výsledků. Situaci přitom umíme ještě více zkomplikovat, neboť už samotný záchyt malignity a také doba přežití diagnostikovaného pacienta souvisí se stavem, možnostmi a výkonností zdravotnictví v dané oblasti. Tím bychom ale výrazně překročili záměr a možnosti tohoto úvodního sdělení, proto se dále primárně zaměříme na popis dostupných environmentálních dat a metodických postupů.

Využitelnost dostupných zdrojů environmentálních dat s ohledem na zdraví populace

Jako hlavní zdrojovou databázi pro charakterizaci nejvýznamnějších environmentálních faktorů jsme v této pilotní studii využili databázi ČHMU o míře imisního

zatížení látkami s potenciálním karcinogenním efektem ve volném ovzduší. Do analýzy byly zařazeny látky s bezprahovým typem účinku: benzo(a)pyren, benzen, arzen a kadmium. Dílčí databáze obsahují průměrné roční imisní koncentrace těchto látek gridové síti 2x2 km pro celou plochu ČR. Všechna tato vstupní data byla implementována do analytického GIS prostředí (geografické informační systémy) jednotlivých podkladových vrstev. ČHMU vytvořil tyto vrstvy v rámci řešení projektu VaV/740/3/02 jako výstup statistických analýz s využitím výsledků reálných monitorovacích měření z více než 150 měřicích stanic ČR v kombinaci s aplikací rozptylových modelů (aplikace Bayesovské asimilace – [25], interpolace s využitím metody kriging, IDW, Radial Basic Function).

Metodika hodnocení zdravotních rizik

Data o míře kontaminace volného ovzduší pro daný rok byla využita pro retrospektivní vyhodnocení potenciálních zdravotních rizik s důrazem na karcinogenní efekty přítomných polutantů. Hodnocení zdravotních rizik je metodický postup, který umožňuje systematickým vyhodnocováním škodlivých faktorů odhadnout a kvantifikovat vliv faktorů prostředí na zdraví [26–29]. Metodika umožňuje na základě souboru informací o působících látkách a jejich vlivu na zdraví modelovat pravděpodobné dopady na zdravotní stav populace, ovšem při znalosti těchto faktorů a při znalosti stavu dané populace. Výhodou je možnost prospektivního modelování vlivu ještě neexistujících situací. Metodika zahrnuje následující základní kroky:

- identifikace nebezpečnosti,
- určení vztahu dávka – odpověď,
- hodnocení expozice charakterizace rizika,
- řízení a komunikace rizika.

Identifikace nebezpečnosti

Účelem tzv. identifikace nebezpečnosti je posoudit závažnost důkazů o nežádoucích účincích studovaného faktoru na člověka. Provádí se na základě hodnocení dat získaných z pozorování u lidí, z experimentálních studií na zvířatech, na izolovaných orgánech, tkáních, buněčných systémech nebo z dat získaných ze studií vztahů mezi chemickou strukturou a biologickou účinností látek (QSAR). Standardní návody pro toto hodnocení mnoho světových organizací (WHO, OECD, EU, US EPA, US ATSDR, IPCS, FDA). Údaje o nebezpečnosti látek lze vyhledat v toxikologických databázích.

Určení vztahu „dávka – účinek“

Pro posouzení zdravotních rizik se využívá několika možných přístupů a postupů. Existují dva základní vstupy do procesu odhadu zdravotních rizik. První vychází z epidemiologických studií, které vyhledají vztah mezi dávkou (expozicí) a účinkem u člověka. Druhým vstupem jsou experimentálně získané toxikologické charakteristiky látek aproximované do hodnot blízkých se reálné expozici člověka. Hlavním cílem tohoto hodnocení je stanovení maximální úrovně stresoru (koncentrace chemické látky), která škodlivě neovlivní hodnocený „endpoint“. Lze hovořit o stanovení ještě bezpečné = limitní expozice. Na základě experimentálních a epidemiologických dat US EPA stanovuje v rámci informačního systému IRIS tyto koncentrační úrovně (CSF, IUR, ...), jejichž podrobnější definice jsou uvedeny v následujícím textu.

Princip stanovení konstanty karcinogenního potenciálu v praxi vychází z hypotézy, že vztah mezi velmi nízkými dávkami studované látky a vyvolaným efektem (vznikem nádoru) bude lineární. To umožňuje stanovit směrnici závislosti takového lineárního vztahu a na základě znalosti expozice odhadovat pravděpodobnost vzniku nádorových procesů (cancer slope factor – CSF). Pokud se použije pro tento vztah nelineární závislost, je odhad efektu často o 3–4 řády nižší. Pro použití lineárního modelu však hovoří větší „míra ochrany“ zdraví. V posledních letech však US EPA v IRIS systému (a také WHO) preferuje pro stanovení karcinogenního efektu využití hodnot inhalačních jednotek rizika rakoviny (dále IUR). Na základě nových poznatků o farmakokinetice a metabolismu celé řady karcinogenních látek tak byly přehodnoceny dříve používané hodnoty CSFi na IUR dle metodiky EPA [26].

Hodnocení expozice

Expozice je zjednodušeně definována jako „kontakt“ člověka s chemickým, biologickým nebo fyzikálním faktorem. Její posouzení je klíčovou a současně nejobtížnější fází hodnocení rizika. V tomto kroku je odhadována velikost, četnost a doba trvání expozice sledovanými látkami a také velikost, povaha a typ populace, která je daným látkám vystavena. Výstupem hodnocení je numerický odhad přijaté dávky, který je dále použit v charakterizaci rizika. Základním předpokladem pro správné hodnocení expozice je určení všech pravděpodobných expozičních cest (vstupů) a jejich charakteristika s ohledem na zájmovou populaci.

Kvantitativní odhad expozice sledovanými látkami je spolu s hodnocením dávka – odpověď určující pro charakterizaci rizika. K tomuto účelu jsou sestavovány expoziční scénáře, které umožňují odhadovat velikost expozice. Obsahem scénáře je soubor vybraných expozičních parametrů, které umožňují charakterizovat a specifikovat expozici dané populace.

Inhalační expozice - pro výpočet chronického denního příjmu inhalační cestou *CDI* platí následující rovnice:

$$\text{kde je } \begin{matrix} CA \\ IF \end{matrix} \quad \begin{matrix} CDI = CA \cdot IF \\ \text{koncentrace v ovzduší} \\ \text{faktor příjmu} \end{matrix} \quad r1$$

Pro samotný faktor příjmu pak platí

$$\text{kde je } \begin{matrix} IR \\ ET \\ EF \\ BW \\ AT \\ ED \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{inhalované množství} \\ \text{doba expozice} \\ \text{frekvence expozice} \\ \text{váha těla} \\ \text{čas průměrování} \\ \text{trvání expozice} \end{matrix} \quad r2$$

Charakterizace karcinogenních rizik

Výpočet karcinogenního rizika se provádí podle následujícího vztahu:

$$CVRK = LAIC \times IUR \quad r3$$

- kde *LAIC* je průměrná celoživotní koncentrace.

Hodnoty IUR jsou ve většině případů odvozeny od dříve používaných hodnot CSF a je možné je použít v případě standardního expozičního scénáře, kdy uvažujeme následující parametry expozičního scénáře:

IR	inhalované množství	20 m3.den ⁻¹
ET	doba expozice	24 hod.den ⁻¹
EF	frekvence expozice	365 dní.rok ⁻¹
BW	váha těla	70 kg
AT	čas průměrování	ED x 365 dnů.rok ⁻¹
ED	trvání expozice	70 let

V případě odchylky v některém parametru je nutné zařadit do výpočtu další korekce v přímé či nepřímé úměře k výslednému riziku (vztah mezi jednotlivými parametry definuje rovnice r2).

Takto vypočítané riziko (CVRK) se považuje za celoživotní vzestup pravděpodobnosti incidence nádorových onemocnění nad průměr pro populaci i jednotlivce, vždy v důsledku definované expozice daným faktorem. V případě odhadu karcinogenního rizika, kde se předpokládá bezprahový typ účinku, je tedy hodnocenou informací navýšení incidence onkologických onemocnění v populaci exponovaných lidí (CVRK). V oficiální literatuře je za hranici akceptovatelného rizika považován interval 1–100 případů zhoubného novotvaru v milionové populaci ($1 \cdot 10^{-6}$ až $1 \cdot 10^{-4}$) [29]. Hraniční úroveň rizika je ovšem nutné stanovit vždy pro každou danou regionálně specifickou studii [30]. Pravděpodobnostní riziko slouží především k relativnímu porovnání s referenčními oblastmi. Hodnocení absolutních hodnot predikovaných na základě aplikace konkrétního expozičního scénáře není možné.

Aplikace GIS v pilotní studii na datech Národního onkologického registru

Pro tuto pilotní studii byl vybrán jako analytický nástroj GIS (geografický informační systém, ArcGIS 8, ESRI). Výhody jeho použití spočívají především v možnosti paralelního provedení prostorových a časových analýz v systému i několika zdrojových databázích. V případě incidence zhoubných novotvarů jsou mapy prezentovány s dvěma informačními GIS vrstvami. Plochy představují barevně odlišení regionů – okresů, a to na základě průměrných hodnot incidence za celé hodnocené období (1995–2002). Na ploše každého okresu je pak informační sloupcový graf časového vývoje hodnoceného parametru pro daný rok.

Pro hodnocení inhalační expozice byl použit expoziční scénář, který předpokládá, že lidé jsou vystaveni hodnoceným koncentracím celých 24 hodin. Tento přístup nadhodnocuje význam koncentrací látek ve venkovním ovzduší, ale celkovou expozici nadhodnocuje pouze v případě, že jsou koncentrace ve venkovním ovzduší vyšší než uvnitř budov.

Bylo hodnoceno karcinogenní riziko expozice arsenu, kadmia, benzenu a benzo(a)pyrenu pro roky 2003 a 2004, zvlášť pro jednotlivé látky dostupné v databázi celého území ČR. Výsledné úrovně rizik jsou prezentovány jednotlivě a jako

suma rizik odpovídající jejich součtu (viz Obr. 1 – rok 2004). Z výsledků pro oba roky je patrné, že ke karcinogennímu riziku nejvýznamněji přispívá expozice benzo(a)pyrenu v menší míře benzenu a arsenu. Naopak kadmium představuje v celkovém riziku naprosto minoritní podíl.

Z rozložení odhadů rizika je možné usoudit na jeho eskalaci v aglomeracích větších měst (zejména Praha a Ostrava) a také v blízkosti významných dopravních komunikací. Lze tedy konstatovat, že příspěvek dopravy k těmto rizikům je významný (Praha + přilehlé dálniční spojení). Nejvyšších rizikových hodnot je však dosahováno v průmyslových oblastech Ostravska a severních Čech, kdy hodnoty pravděpodobnostního rizika vzniku nádorových onemocnění překračují hranici 1:10000. Doplnující analýzou pak bylo vyhodnocení území, kde jsou překračovány imisní limity dané naší legislativou pro dané látky přispívající ke zdravotním rizikům (Obr. 2.). Jednalo se o hlavně o benzo(a)pyren.

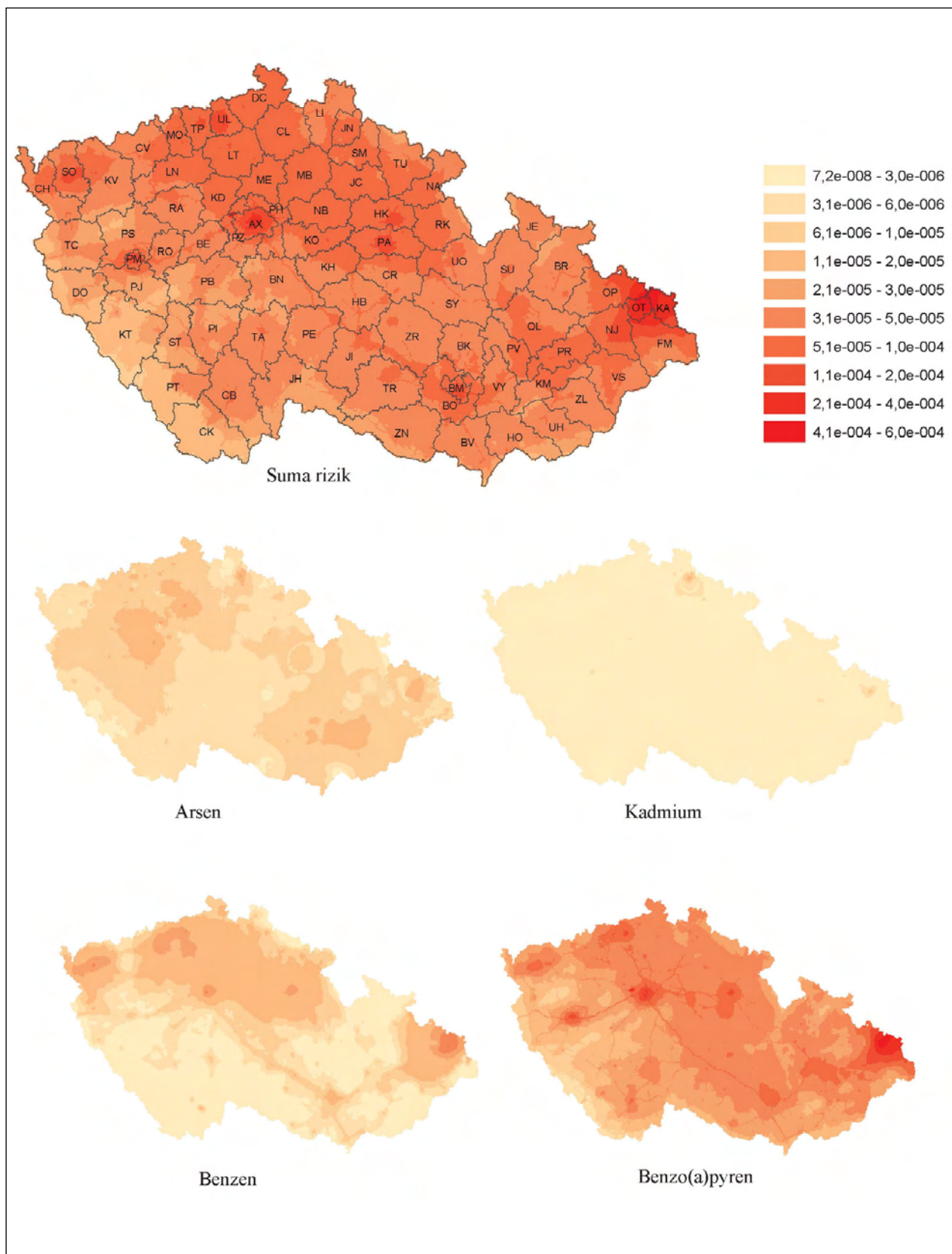
Podrobnější analýza dat skutečného výskytu ZN byla provedena paralelně. Samotné srovnání aktuálních koncentrací a z nich vypočítaných odhadů zdravotních rizik se skutečnou incidencí různých novotvarů je ovšem problematické. Problémem pro Českou republiku také je, že věrohodné a kvantifikovatelné údaje o stavu životního prostředí máme za období, kdy ještě nemáme k dispozici plně validovaná epidemiologická data. Tato skutečnost se ale ve velmi krátké době změní a díky připravené metodice hodnocení a podchyceným environmentálním datům bude možné plošné a plně kvantifikovatelné hodnocení rizik.

Závěr

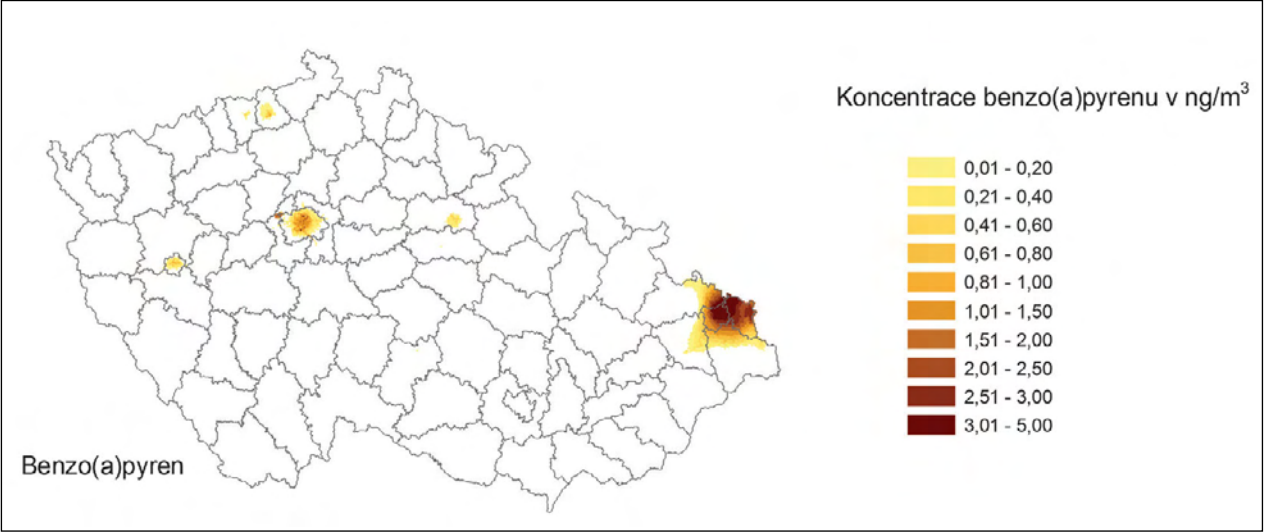
Na příkladu dat o kvalitě ovzduší práce dokumentuje dostupnost environmentálních dat, aktuálních pro území České republiky. Rovněž jsou takto k dispozici reprezentativní data o epidemiologii zhoubných nádorů (www.svod.cz) a mezinárodně používaná, validovaná metodika hodnocení karcinogenních rizik na populační úrovni. Lze tedy konstatovat, že v České republice je možné data Národního onkologického registru (NOR) využít jako velmi cenný zdroj informací pro hodnocení zdravotních rizik. Tato data představují velmi cenný zdroj informací pro definici referenčních hodnot karcinogenního rizika, ať již pro celou populaci nebo na regionální úrovni. A naopak zde dokumentovaná implementace geografických informačních systémů by velmi prospěla vizualizaci dat NOR.

Poděkování

Projekt byl realizován za podpory MŽP ČR, MŠMT MSM 0021622412 INCHEMBIOL a ČHMÚ.



Obr. 1: Výsledky hodnocení potenciálních zdravotních rizik plynoucích z inhalační expozice vybraným karcinogenním látkám (pro definovaný modelový expoziční scénář; CVRK pro rok 2004, zdroj vstupních dat ČHMÚ).



Obr. 2: Prostorové vymezení území, na kterém je nutné snížení koncentrací benzo(a)pyrenu s využitím metody srovnání s platným limitem pro volné ovzduší (polygony identifikující, o kolik je nutné snížit koncentraci; data pro rok 2004).

Tab. 1: Dostupná environmentální data v ČR vhodná pro hodnocení humánních rizik v kombinaci s databází populační onkologie.

Data	Charakter dat	Monitoring
Radonová mapa ČR	polygonální mapy radonového rizika	ČGS – Česká geologická služba
Imisní koncentrace nejvýznamnějších polutantů v ovzduší (databáze ISKO)	Oxid dusičitý, Oxid siřičitý PM10 Arsen, Kadmium Benzen, Benzo(a)pyren (gridový model 2 x 2 km)	od 1995. (ČHMÚ – Český hydrometeorologický ústav, ISKO – Informačního systému kvality ovzduší)
Znečištění pitné vody	veřejné vodovody; veřejné a soukromé studny	1996–2004 (SZÚ– Státní zdravotní ústav)
Imisní zátěž volného ovzduší POPs	kontinuální monitoring pasivního vzorkování 50 lokalit v ČR metodou	od 1995 (RECETOX – Výzkumné centrum pro chemii životního prostředí, MU, Brno)
Koncentrace polutantů v půdě	bazální monitoring půd, registr kontaminovaných ploch, databáze RECETOX	od 1990 (ÚKZÚZ – Ústřední kontrolní a zkušební ústav zemědělský; RECETOX)
Obsahy látek a dalších stresových faktorů v potravinách na trhu v ČR	koncentrace polutantů; analýzy spotřebního koše (1997)	od 1994 (SZÚ)
Kontaminace povrchových a podzemních vod	koncentrace polutantů	od 1994 (ČHMÚ)

Literatura

1. Ponder BA: Cancer genetics. *Nature* 2001;411:336-341.
2. Polyak K: On the birth of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001;1552:1-13.
3. Tsai P-J, Shieh H-Y, Lee W-J, et al.: Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry. *The Science of The Total Environment* 2001;278:137-150.
4. Zhao Y, Wang S, Aunan K, et al.: Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis. *Science of The Total Environment*; In Press, Corrected Proof.
5. Okona-Mensah KB, Battershill J, Boobis A, et al.: An approach to investigating the importance of high potency polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the induction of lung cancer by air pollution. *Food and Chemical Toxicology* 2005;43:1103-1116.
6. Kameda Y, Shirai J, Komai T, et al.: Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: size distribution, estimation of their risk and their depositions to the human respiratory tract. *Science of The Total Environment* 2005;340:71-80.
7. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al.: Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 2004;14:473-486.
8. Cecilia M, Gosta A, Ragnar R: Environmental risk factors for lung cancer among Swedish men. *Lung Cancer* 1996;14:S236-S237.
9. Gurjar BR, Mohan M, Sidhu KS: Potential Health Risks Related to Carcinogens in the Atmospheric Environment in India. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1996;24:141-148.
10. Chen S-C, Liao C-M: Health risk assessment on human exposed to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution sources. *Science of The Total Environment*; In Press, Corrected Proof.
11. Kriek E, Rojas M, Alexandrov K, et al.: Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in humans: relevance as biomarkers for exposure and cancer risk. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1998;400:215-231.
12. Liao C-M, Chiang K-C: Probabilistic risk assessment for personal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in Taiwanese temples. *Chemosphere*; In Press, Corrected Proof.
13. Nadon L: Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Fuel and Energy Abstracts* 1996;37:135-135.
14. Neri M, Ugolini D, Bonassi S, et al.: Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage: II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2006;612:14-39.
15. Shen X-b, Wang G-x, Huang Y-z, et al.: Analysis and estimates of attributable risk factors for lung cancer in Nanjing, China. *Lung Cancer* 1996;14:S107-S112.
16. Spurny KR: Chemical mixtures in atmospheric aerosols and their correlation to lung diseases and lung cancer occurrence in the general population. *Toxicology Letters* 1996;88:271-277.
17. Tam BN, Neumann CM: A human health assessment of hazardous air pollutants in Portland, OR. *Journal of Environmental Management* 2004;73:131-145.
18. Woodruff TJ, Caldwell J, Coglian VJ, et al.: Estimating Cancer Risk from Outdoor Concentrations of Hazardous Air Pollutants in 1990. *Environmental Research* 2000;82:194-206.
19. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK: Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N.Engl.J.Med.* 2000;78 – 85.
20. Du Y-x, Cha Q, Chen X-w, et al.: An epidemiological study of risk factors for lung cancer in Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1996;14:S9-S37.
21. Farmer PB, Singh R, Kaur B, et al.: Molecular epidemiology studies of carcinogenic environmental pollutants: Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in environmental pollution on exogenous and oxidative DNA damage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2003;544:397-402.
22. Gao Y-t: Risk factors for lung cancer among nonsmokers with emphasis on lifestyle factors. *Lung Cancer* 1996;14:S39-S45.
23. Kellen E, Zeegers M, Paulussen A, et al.: Does occupational exposure to PAHs, diesel and aromatic amines interact with smoking and metabolic genetic polymorphisms to increase the risk on bladder cancer?; The Belgian case control study on bladder cancer risk. *Cancer Letters*; In Press, Corrected Proof.
24. Peto J, Cuckle H, Doll R, et al.: Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium. . In, March, 1983. IARC Scientific Publ. No. 53. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, p. 36-46., Agency for Research on Cancer, Lyon, France., 1984:36-46.
25. Gelman AB, Carlin JS, Stern HS, et al.: Bayesian data analysis. CRC. London, 1997.
26. EPA: Assessment Guidance for Superfund, Volume I, Human Health Evaluation Manual, (Part A). In Washington, DC, Office of Emergency and Remedial Response, US Environmental Protection Agency, 1989.
27. EPA: Risk Assessment Guidance for Superfund, vol. I, Human Health Evaluation Manual. Part B. Development of Risk-based Preliminary Remediation Goals (Interim). In Washington, DC, Office of Emergency and Remedial Response, US Environmental Protection Agency, 1991a.
28. EPA: Role of the Baseline Risk Assessment in Superfund Remedial Selection Decisions. In Washington, DC, Office of Solid Waste and Emergency Response, US Environmental Protection Agency, 1991b.
29. Wcislo E, Ioven D, Kucharski R, et al.: Human health risk assessment case study: an abandoned metal smelter site in Poland. *Chemosphere* 2002;47:507-515.
30. Cupr P, Skarek M, Bartos T, et al.: Assessment of human health risk due to inhalation exposure in cattle and pig farms in south Moravia. *Acta Veterinaria Brno* 2005;74:305-312.