

VYDÁVÁ
ČESKÁ
LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13

Vychází 6krát ročně

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Podávání novinových zásilek
povoleno Oblastní správou pošt Brno
čj: P/2-3057/94
ze dne 6. 9. 1994

F 5158 Mič 46-772
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO

REDAKTORA:

KOZA IVAN

VÝKONNÝ REDAKTOR:

FAIT VUK

REDAKTOŘI:

BEDNAŘÍK OTAKAR
MAYER JIŘÍ
ČOUPEK PETR

SHEARD MICHAEL
KOCÁK IVO
NĚMEC JAROSLAV
ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR,
Budapešť
FAIT VUK, Brno
CHODOUNSKÝ ZDENĚK,
Praha
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLASTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

KOVAŘÍK JAN, Brno
KOZA IVAN, Bratislava
LAGINOVÁ VIERA, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SIRACKÝ JÁN, Bratislava
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUĐÍK JAN, Brno

ONKOLOGICKÁ RIZIKA ŽIVOTNÍHO STYLU A PROSTŘEDÍ

OBSAH

Editorial	1
Hrubá D. Kouření a zhoubné bujení	2
Kozák J. T. Onkologické riziko: kouření	5
Fiala J., Brázdová Z. Výživa v prevenci nádorových onemocnění	8
Hrubá D. Životní prostředí a zhoubné bujení	17
Holoubek I. Persistentní, bioakumulativní a toxické látky v prostředí	21
Holoubek I., Čadová L. Estrogeny v životním prostředí	25
Marečková J., Kolářová M., Vít M. Sledování profesionální zátěže genotoxickým látkám u zdravotnických pracovníků v riziku cytostatik	31
Kolářová M., Zavřelová M., Beňa F., Kolářová L. Význam prevence infekcí v epidemiologii nádorů	34

LIFE STYLE AND ENVIRONMENTAL ONCOLOGICAL RISK

CONTENTS

Editorial	1
Hrubá D. Smoking and Cancer	2
Kozák J. T. Oncological Risk: Smoking	5
Fiala J., Brázdová Z. Nutrition in Cancer Prevention	8
Hrubá D. Environment and Cancer	17
Holoubek I. Persistent, Bioaccumulative and Toxic Chemicals in the Environment	21
Holoubek I., Čadová L. Environmental Estrogenes	25
Marečková J., Kolářová M., Vít M. The Monitoring of Genotoxic Risk of Health Care Workers to the Cytostatic Substances	31
Kolářová M., Zavřelová M., Beňa F., Kolářová L. The Prevention of Infections in Tumor Epidemiology	34

EDITORIAL

Nádor, který nevznikne, neohrozí člověka na zdraví ani na životě. Jakkoli prázdně zní tato věta klinickým onkologům pečujícím o nemocné, je zcela relevantním obsahem snažení preventivní onkologie. Snížila-li se u nás incidence karcinomu žaludku, jsou-li zaznamenávány poklesy incidence u celé řady hlavních onkologických diagnóz v USA, Kanadě, Austrálii, Skandinávii a některých západoevropských zemích, lze v absolutních hodnotách vyčíslit úbytek nemocných i zemřelých na nádory. Lze diskutovat, nakolik se na příznivých trendech zúčastnila cílevědomá preventivní opatření a nakolik třeba spontánní a nechtěné civilizační změny, nelze však zpochybnit, že snížení incidence vede k poklesu mortality mnohem efektivněji než sebelepší novinky v léčbě. Vědecký přístup v onkologii neznamená totiž jen zdokonalování diagnostiky a léčby nádorových onemocnění, nýbrž také poznávání a vyhledávání kancerogenních vlivů i způsobů, jak je ze života odstraňovat.

Redakce časopisu Klinická onkologie si uvědomila deficit, který se nahromadil v našem zdravotnictví i onkologické obci ve vztahu k onkologické prevenci. S celým problémem citlivým společensky i politicky je třeba jakkoliv začít. Vstup nemůže být zcela vyčerpávající a dokonalý s postižením celé problematiky primární a sekundární onkologické prevence. Prvním krokem, jak problémy řešit je popsat je. Jsme vděční skupině odborníků z řad preventistů, odborníků na rizika kouření, výživu, hygienu pracovního prostředí i ekotoxikologům, že ochotně zareagovali na myšlenku dát naši onkologické veřejnosti k dispozici ucelený soubor prací věnovaných onkologickým rizikům životního stylu a prostředí.

Věříme, že v nich naši onkologové i manažeři onkologické prevence naleznou nejen zajímavé informace, ale především inspiraci pro svou práci v oblasti, kde máme nesporně rezervy a v níž hledáme především efektivní cestu ke snížení incidence a úmrtnosti na nádorová onemocnění. V neposlední řadě má tento soubor článků sloužit k inspiraci pro další články na téma onkologické prevence, které je v našem časopisu dosud velmi vzácné.

MUDr. Vuk Fait, CSc.
výkonný redaktor

Doc. MUDr. A. Rejthar, CSc.
vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
editor suplementa

KOURENÍ A ZHOUBNÉ BUJENÍ

SMOKING AND CANCER

HRUBÁ, D.

ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MU BRNO

Souhrn: Od 50. let máme nezvratné důkazy o kauzálním působení kouření na vznik četných zhoubných nádorů. Výsledky epidemiologických studií jsou potvrzovány novými poznatky o mechanismu chemicky indukované a podporované karcinogeneze. Řada nových biochemických a genotoxických metod umožňuje hodnotit velikost expozice aktivních i pasivních kuřáků a poskytuje důkazy, že biologicky aktivní chemické látky pronikají i do vzdálených tkání a orgánů. Poznatky o biologické transformaci xenobiotik z tabákového kouře dokládají, že řada z nich může být v organismu dále biologicky aktivována na potentnější mutageny a karcinogeny. Na metabolické transformaci se podílejí četné enzymy, jejich indukovatelnost je m.j. podmíněna geneticky. Genetický polymorfismus je jednou ze základních příčin rozdílné vnímavosti lidí k následkům kouření. Kouření je hlavní jednotlivou preventabilní příčinou zhoubného bujení. Motivace kuřáků k zanechání kouření by mělo být rutinní součástí práce každého lékaře.

Klíčová slova: kouření - karcinogeneze - metabolická aktivace

Summary: Since the fifties of the last century, there is a conclusive evidence of the causal effect of smoking in the development of cancer. Results from epidemiology studies are further confirmed by the new knowledge about the mechanism of chemically induced and promoted carcinogenesis. Various new biochemical and genotoxic methods make possible to evaluate the extent of exposure in active and passive smokers and bring evidence that biologically active chemical compounds may penetrate into the more distant tissues and organs and damage them. Knowledge of the biological transformation of xenobiotics from the tobacco smoke proves that many of them can be further biologically activated into more potent mutagens and carcinogens. Metabolic transformation involves many enzymes and their inducibility is genetically determined. Genetic polymorphism is one of the basic reasons for the different vulnerability to the effects of smoking among individuals. Smoking is the most important single preventable cause of cancer. Smokers' motivation to quit smoking should be a routine part of any physicians' medical practice.

Key words: smoking - carcinogenesis - metabolic activation

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 snížení rizika po zanechání kouření (tab. 1, 2).

Velikost rizika je ovlivněna typem tabáku, množstvím tabáku vykouřeno 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, asbest, 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 několik desítek let 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 2,5/100 000 žen, v 60. letech 5/100 tisíc žen, v r. 1990 už více než 30/100 000 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).

Kontroversní výsledky mohou být důsledkem nesprávně hodnocené vnitřní expozice, možnými rozdíly v spolupůsobení ostatních rizikových faktorů (environmentálních, profesních,

Tab. 1: Relativní riziko nádorů, které mají kauzální vztah ke kouření
NK = nekuřáci, EXK = bývalí kuřáci, K = kuřáci

NÁDOR	NK	EXK	K (cig/den)				Dýmka Doutník
			1-9	10-19	20-39	>40	
PLÍČE	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
JÍČEN	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
MOČOVY 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. 2: Atributivní riziko (AR) kouření pro úmrtnost na vybrané zhoubné nádory

NÁDOR	AR	AR/1 CIG/DEN
PLÍČE	85-95 %	0,73
HLTAN	60-70 %	0,30
JÍČEN	40-60 %	0,17
HRTAN	40-50 %	0,13
ÚSTA A JAZYK	40-50 %	0,13
SLINIVKA BŘIŠNÍ	10-30 %	0,04
MOČOVY MĚCHÝŘ A TRUBICE	30-60 %	0,10
LEDVINY	10-15 %	0,03

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 adenokarcinomatозních 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 dávky - účinku 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

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

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

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 **kolorektálnímu 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 mukosním sekretu dosahují hodnot až 1000 ng/ml (ve srovnání s 15-50 ng/ml v krevním séru). Za těchto podmínek dochází ke zvýšení

proliferace všech typů cervikálních buněk, které při současně působícím zánětu vyvolané 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 100.000 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 většinou prokázaných humánních karcinogenů zařazených do seznamů IARC a EPA: 4-aminobifenyl, arsen, benzen, benzin, benzidin, benzo(a)pyren, beryllium, kadmium, chrom, 2-naftylamin, nikl, specifické nitrosaminy, polonium 210, polycyklické aromatické uhlovodíky, vinyl chlorid (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 několiknásobně 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-aminobifenyly, 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 vyjímečnými 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 vyjímečnou 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 přívodu přirozených zdrojů antioxidantů, t.j. ovoce a zeleniny. Přirozená autorita a společenská prestiž lékařů význam porady umocní, kuřáctví lékaře ji naopak zneváží.

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. 2295-2345
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. aj.: Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis. *Lancet*, 2, 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 years' 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. Hiatt, 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. aj.: 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., Khatchatrin, 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 Aroclor-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 etiology. *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

ONKOLOGICKÉ RIZIKO: KOUŘENÍ

ONCOLOGICAL RISK: SMOKING

J. T. KOZÁK

(ČESKÁ KOMISE EMASH – EUROPEAN MEDICAL ASSOCIATION SMOKING OR HEALTH)

Souhrn: Kouření tabáku, především kouření cigaret, je rizikovým chováním. Je příčinou 30% malignit ve všech rozvinutých státech světa. V České republice umírá předčasně na nemoci z kouření 22 tisíc osob ročně, z toho necelých 8 tisíc na maligní onemocnění souvisejících s kouřením. Nezanedbatelnou příčinou vzniku malignit je i kouření pasivní, kterému jsou u nás vystaveni prakticky všichni nekuřáci. Kouření cigaret je u valné většiny též závislostí na nikotinu (MKN: F17.2), jejíž stupeň lze zhodnotit pomocí Fagerströмова testu nikotinové závislosti. Je povinností lékaře pacienta poučit a doporučit kouření zanechat. Poradenství a zájem nejsou nijak časově náročné (metoda „4A“). Náhradní léčba nikotinem (nikotinové žvýkačky a náplasti), aplikovaná dostatečně dlouho a nepřerušovaně, poskytuje příznivé výsledky dlouhodobé abstinence. Výsledky bude možno v blízké budoucnosti obohatit a zlepšit antidepresivem bupropion.

Summary: Tobacco smoking, especially cigarette smoking, is a risk behaviour. It causes 30% of malignancies in all developed countries of the world. There are 22 000 premature deaths every year in the Czech Republic caused by smoking and nearly 8 000 deaths from malignancies related to smoking. Environmental tobacco smoke involuntary inhalation, which are exposed all nonsmokers, could not be omitted as a cause of some malignancies as well. Almost all cigarette smokers are addicted to nicotine (ICD: F17.2). Its magnitude could be measured by the Fagerstrom Test of Nicotine Dependence. It is a duty of every medical doctor his/her patient should be fully informed on tobacco smoking impact on health and advised to quit smoking. Advice and interest in stopping are not time consuming („4A“ method). Nicotine replacement therapy (nicotine polacrilex gum and nicotine patches), long enough, uninterrupted and well applied, brings favourable results of longterm abstinence. These results will be improved and enriched in the near future with an antidepressive drug bupropion.

Motto:

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

Nigel Gray, UICC and European Institute of Oncology, 1999

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 značnou 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 v roce 1995 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 č. 1 jsou uvedena data o úmrtí v důsledku kouření v České republice v roce 1995 (4). Úmrtí na nádorová onemocnění způsobená kouřením představují tedy u nás 11,8 % všech úmrtí.

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).

U karcinomu ledvin, nosní dutiny a myeloidní leukémie 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). Vztah kouření cigaret ke karcinomu

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

	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. dých. a hor. zaživ. traktu	1 169	878	75
– ostatní ca	10 456	2 079	20
Chron.obstr.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. 2. Kouření jako příčina malignity

Karcinom	Pořadí výskytu v ČR (9) muži	ženy
– plic	3.	8.
– dutiny ústní	neudáno	
– jícnu	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. 3. Relativní riziko úmrtnosti na malignitu u kuřáků (4)

Karcinom	relativní riziko u kuřáků mužů	žen
– plic	7,84 – 11,56	3,58
– dutiny ústní, hrtanu, v 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

tlustého střeva a cervixu uterus lze téměř vyvrátit (2). 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 úmrtnosti na malignitu u kuřáků ve srovnání s nekuřáky takto (tab.3.): Je samozřejmé, že nelze nikdy říci, že příčinou určité malignity je ten či onen způsob pacientova chování (19). Jisté však je, že polovina kuřáků onemocnění nemocí z kouření a že 30 % nádorových onemocnění má příčinu v dlouhodobém kouření tabáku (16,19). Nelze také 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 kouření kolem 3 tisíc nekuřáků. Extrapolací to pro Českou republiku představuje 120 úmrtí nekuřáků ročně na bronchogenní malignitu 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. U většiny kuřáků se 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 kuřáček 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). Princip závislosti na nikotinu není mnoha lékařům dokonale znám. Mnozí o kouření hovoří jako o zlovyku a nepřijímají skutečnost, že závislost na tabáku a nikotinu je vlastně nemocí. Je také klasifikována v Mezinárodní klasifikaci nemocí 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 vyvolá neuroadaptaci, jeho deprivace má za následek vznik abstinčních příznaků, jako jsou předrážděnost, neklid, obtíže se soustředěním, zhoršení výkonu, úzkost, pocit hladu, poruchy spánku, nutkavá touha po cigaretě a ospalost. Závislost na nikotinu by měla být u každého kuřáka rutinně zjišťována a příslušně léčena. Kuřáci nejsou jednotlivou skupinou osob, lze je diferencovat podle stupně závislosti. Nejuzšívanějším testem je FTNZ, Fagerströmový dotazník nikotinové závislosti (tabulka 4.), hlavně jeho dvě otázky: „Jak brzy po probuzení si zapálíte svou první cigaretu?“ a „Kolik cigaret kouříte?“. Nikotin inhalovaný v tabákovém kouři 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“.

Tab. 4. Fagerströmový test nikotinové závislosti - FTNZ (Fagerstrom Test of Nicotine Dependence – FTND) (5)

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	žádná nebo velmi nízká
2-4 body	nízká
5 bodů	střední
6-7 bodů	silná
8-10 bodů	velmi silná

Toho využívají tabákové monopoly přidáním aditiv, především amoniaku, ovlivňující pH tabákového kouře a zvyšuje tak účinek nikotinu. Vazbou na AChR se uvolňuje dopamin, vytvářející podmínky pro intenzivnější sekreci dalších působků poskytujících pohodu (norepinefrin, β -endorfin), snadnější řešení úkolů (acetylcholin - ACh, norepinefrin), podporu paměti (ACh, norepinefrin, vasopresin) (1,15). Vedle zmíněných 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 (dosud u nás) akceptovanou a státem (nadále) podporovanou. Je tedy závislost na tabáku závažným onemocněním, které by mělo být každým lékařem léčeno. Lékař má totiž jedinečnou příležitost pacientovi pomoci radou i příkladem:

- 1 Lékařova rada je podpořena zdravotními obtížemi pacienta.
- 1 Nemocný je během návštěvy u lékaře přístupnější k přijetí rady kouření zanechat.
- 1 Radu může lékař personalizovat ve vztahu ke zdravotnímu stavu i k rodinné anamnéze.
- 1 Během roku navštíví svého lékaře téměř tři čtvrtiny kuřáků.
- 1 Většina kuřáků má zdravotní obtíže a ráda by proto kouření zanechala; rada lékaře jak postupovat a jeho pomoc a zájem, jsou proto důležité.
- 1 Finanční náklady kuřáctví nejsou rovněž zanedbatelné: kuřák 20 nejlacinějších cigaret denně, prokouří ročně 12 775.- Kč (35.- Kč x 365). Jedná se o jeden průměrný měsíční plat.

Jak postupovat ?

- 1 Znat kuřácké chování všech svých pacientů.
- 1 Při každé návštěvě se znovu dotázat, zda pacient dosud kouří.
- 1 Opakovaně, při každé návštěvě, požadovat a podporovat zanechání kouření.

- I Těm kteří se rozhodli přestat, poskytnout krátkou radu jak postupovat a osobně předat leták s doporučením léčebného postupu.
- I Pokud je to nutné – při závislosti na nikotinu dle FTNZ - doporučit náhradní léčbu nikotinem.
- I Je účelné pacienta dostatečně dlouho sledovat a podporovat ho v trvalé abstinenci.
- I 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 „4R“:

1. Relevance – najít motivaci relevantní zdravotnímu stavu pacienta.
2. Risks – probrat s ním veškerá rizika kouření.
3. Rewards – jaký prospěch pro něho osobně plyne ze zanechání kouření.
4. Repetition – často opakovat motivační intervenci.

Osvědčila se tzv. „krátká intervence“, nevyžadující více než 3 minuty času lékaře. Její efektivita je sice nízká, kolem 3 % dosažené dlouhodobé abstinence, ale v případě plošného využití poskytuje vysoce příznivé výsledky. Za předpokladu, že jen polovina českých lékařů (15 tisíc) by krátkodobou intervencí používala, osloví ročně 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 „4A“:

1. Ask – dotaz, zda pacient kouří.
2. Advise – poradenství o nutnosti přestat kouřit.
3. Assist – pomoc při zanechání kouření.
4. Arrange follow-up – dlouhodobé sledování.

Náhradní léčba nikotinem

Princip náhradní léčby nikotinem spočívá v dodávání čistého nikotinu alternativní cestou s cílem zabránit vzniku abstinence příznaků. Ty totiž obvykle donutí kuřáka vrátit se k cigaretě. Abstinence 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 nutné, aby kuřák zanechal kouření naráz, v

den zahájení terapie. Ta musí být dostatečná, nepřerušovaná a dlouhodobá. Vlivem terapie nedojde k projevům abstinence příznaků a kuřák má „relativní pohodu“ k řešení svých inhalačních a psychických vazeb ke kouření, ke změně svého dosavadního životního stylu, svého stereotypu chování.

U nás jsou v současné době k dispozici dvě 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 a se 21, 14 a 7 mg nikotinu, aplikovaná po dobu 24 hodin. Jejich účinnost je stejná a dosahuje v průměru 30 % dlouhodobé (jednorocní) abstinence. Předpokladem úspěchu v abstinenci je správná aplikace preparátu v dostatečném množství a délce léčby, popsána jinde (10,17). V zahraničí jsou k dispozici ještě nikotinový inhalátor a nosní spray. Poslední je vhodný především v kombinaci s náplastmi či žvýkačkami u silně závislých kuřáků.

Také nový preparát bupropion, původně antidepresivum, tlumí abstinence příznaky, především touhu po cigaretě. Při jeho aplikaci po dobu 9 týdnů ve formě tablet (týden 1x1, pak 2x1 tabl.), bylo dosaženo dlouhodobé abstinence ve 30,3 % (18). Preparát lze s úspěchem kombinovat s nikotinovými preparáty. V kombinaci s nikotinovou náplastí se zvýšila efektivita léčby na 35,5 % (8).

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. Behaviorální terapie a pozitivní posilování, jako sebekontrola, kontrola stimulů, systémová desenzibilizace a relaxace měly rovněž svou hodnotu. Náhradní léčbu nikotinem je vhodné vždy kombinovat behaviorální terapií.

Generální ředitelka Světová zdravotnická organizace Dr Gro Harlem Brundtlandová vyhlásila jako druhou prioritu činnosti SZO celosvětové snížení kuřáctví (první prioritou je kontrola malarie). 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 vypracovává SZO komplexní dokument, rámcovou dohodu celosvětové 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.: Smoking cessation, clinical practice guideline No. 18, Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. PHS, Agency for Health Care Policy and Research, AHSR Publication No.96-0692, 1996, s. 125.
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.: Zlobohné 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. Epidemiol.*, 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. Epidemiol.*, 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.: Medicine's big challenge. Doctors and tobacco. Tobacco Control Resource Centre, European Commission 2000, s.60.
17. Remedia 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, US DHHS, US 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.

VÝŽIVA V PREVENCI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

NUTRITION IN CANCER PREVENTION

FIALA J., BRÁZDOVÁ Z.

ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERSITY

Souhrn: Dietární faktory patří mezi vůbec nejvýznamnější determinanty rizika nádorového onemocnění a představují tedy mohutný potenciál pro prevenci. Pouze dietárními faktory je preventabilních až 40 % všech nádorů, přičemž míra preventability značně závisí na nádorové lokalizaci. Nádory zažívacího traktu, jako jícnu, žaludku a kolorekta jsou dietárními faktory preventabilní až ze 75 %, ale velmi významný je i efekt na řadu nádorů mimo gastrointestinální trakt; nádory prsu a endometria jsou dietárními faktory preventabilní až z 50 %, nádory plic až ze 30 %. Výživa může obsahovat jednak faktory zvyšující riziko, jednak faktory protektivní. Vůbec největší efekt má hojná konzumace zeleniny a ovoce, díky obsahu velkého množství různých přirozených antikarcinogenních látek, kromě obsahu známých vitaminů, minerálů a vlákniny. Naopak riziková je vysoká konzumace tuků, červeného masa, soli, cukru, nadměrná tepelná úprava a konzumace potravin zasažených plísní. Mezi nejvýznamnější karcinogenní faktory patří alkohol, který výrazně zvyšuje riziko řady nádorů již při relativně nízké konzumaci. Mezi dietární faktory patří rovněž tělesná hmotnost a pohybová aktivita; vysoký BMI je významným rizikovým faktorem, zatímco vysoká pohybová aktivita významným protektivním faktorem. Odvozená doporučení pro prevenci nádorů dietárními prostředky jsou podložena dostatečnými důkazy a jsou jednoznačně formulována a kvantifikována. Pro jejich uplatňování na individuální i skupinové úrovni existují adekvátní metodologické evaluačně-intervenční nástroje.

Klíčová slova: zhoubné nádory - výživa - dietární faktory - etiologie - prevence - dietární doporučení pro prevenci nádorů

Summary: Dietary factors fall among the most important determinants of cancer risk and represent a powerful potential for prevention. Up to 40 % of cancers are preventable by dietary factors alone, with extent of preventability depending considerably on cancer site. Digestive tract cancers, as oesophagus, stomach, and colorectal carcinomas are preventable up to 75 % by dietary factors, however the effect is also very significant for many sites apart from gastrointestinal tract; cancer of breast and endometrium cancers are preventable up to 50 % by dietary means, lung cancer up to 30 %. Nutrition can contain either factors increasing risk or protective factors. A plentiful consumption of vegetables and fruits has the greatest effect at all, owing to the content of large amount of various natural anticarcinogenic agents, in addition to the content of known vitamins, minerals and fibre. On the contrary, high intake of fat, red meat, salt, sugar, over-cooked food and consumption of mouldy food are risky. Dietary factors include also body mass and physical activity; high body mass is a significant risk factor, while high physical activity is a significant protective factor. Derived recommendations for cancer prevention by dietary means are well-founded by adequate evidence and are unequivocally formulated and quantified. Adequate methodological evaluative-interventional tools exist for their invoking on both individual and population level.

Key words: cancer - nutrition - dietary factors - etiology - prevention - dietary guidelines for cancer prevention

Úvod

Význam výživy v souvislosti s nádorovými onemocněními je dnes z obecného hlediska nepochybně široce akceptován. Avšak znalosti konkrétních souvislostí a zejména jejich praktické využívání jsou celkově stále na nedostatečné úrovni, a to nejen u laické veřejnosti, ale i u lékařů a do jisté míry dokonce i u specialistů - onkologů, 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 zejména jejich možným účinkem ve dvou protichůdných úrovních, jednak jako faktorů nepříznivých, zvyšujících riziko, jednak jako faktorů protektivních. V posledních letech však došlo k významnému zdokonalení 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 konkrétní formulovaná doporučení.

Historický vývoj, kvantifikace významu výživy

Přestože zmínky o vztahu výživy a nádorů se průběžně vyskytují v historii i dříve, první seriózní práce se objevily až ve 30. letech 20. století. Mezi nejstarší epidemiologické studie výživy

a rakoviny patří ekologická studie orálních 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 zeleniny 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 dietárním původu rakoviny přehlíženy a pozornost byla zaměřena především na vliv environmentálních specifických chemických a fyzikálních karcinogenů na straně jedné a na genetickou podstatu karcinogeneze na straně druhé. Po delší pomlce teprve v 70. letech dochází 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), přičemž 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 přesnější 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 přehled Dolla a Petta z r. 1981 (30), ve kterém je výživě přisuzováno přispění ke 35 % všech nádorů, stanovené ovšem v široké možné 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.

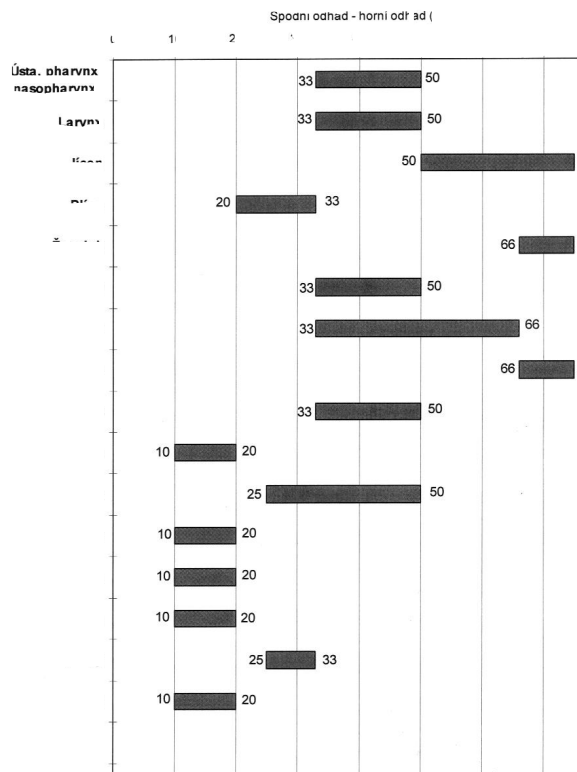
V roce 1982 vydala Národní americká akademie věd (NAS) první skutečně komplexní a specifickou vědeckou zprávu o výživě a nádorech (118). Multidisciplinární panel expertů poprvé provedl důkladnou analýzu a shrnutí všech dostupných epidemiologických a experimentálních dat (více než 2000 citací) a závěrem byla rovněž první systematická formulace příslušných 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. Jedním z výstupů je i revize kvantifikace podílu výživy na etiologii nádorů, který je dnes formálně vyjadřován spíše jako podíl preventabilní dietárními faktory. Na základě současných potvrzených důkazů byl tento podíl propočítán na rozmezí 29,3 až 40,6 % všech nádorů celkově, přičemž pochopitelně jsou velké rozdíly mezi jednotlivými typy nádorů dle jejich lokalizace. Odhadovanou preventabilitu specifických nádorů dietárními prostředky blíže ukazuje obrázek 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 stádií: 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 zejména u člověka je komplikovanější a méně přehledný kontinuální proces, během něhož se souběžně vyskytují nejrůznější 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 2. Dietární faktory do procesu karcinogeneze mohou zasahovat prakticky na všech stupních. Působí nejen formou jednotlivých specifických chemických látek, ale i komplexnější 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). 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.

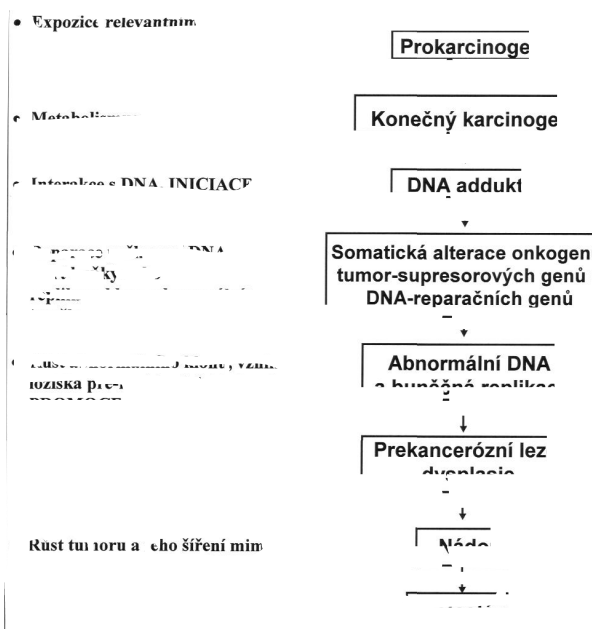
Vliv jednotlivých dietárních faktorů

Popis vlivu výživy na nádory je možné pojmout v zásadě dvojím způsobem: Buď postupovat podle jednotlivých typů nádorových onemocnění (dle jejich lokalizace) a u každého hodnotit efekt všech dietárních faktorů, nebo naopak postupovat podle jednotlivých

Obr 1: Míra preventability nádorů dietárními prostředky
(Volně podle dat AICR/WCRF -177)



Obr 2: Schéma lidské karcinogeneze
(Volně podle AICR/WCRF -177)



dietárních 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 epidemiologicko-statistických kritérií. Pro každý faktor byly posuzovány všechny dostupné publikované studie a dle 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 plausibilní. 2. Pravděpodobné - studie nejsou tak konzistentní (větší proporce studií nepodporujících asociaci); jejich počet nebo typ není dostatečně přesvědčivý pro definitivní závěry. 3. Možné - epidemiologické studie celkově podporují hypotézu, ale jsou limitované co do kvantity, kvality nebo konzistence. Mohou být rovněž sice málo nebo žádná epidemiologická data, ale silně podporující důkazy jiného charakteru. 4. Nedostačující - pouze několik studií, celkově konzistentních, ale zpravidla pouze naznačují možnou asociaci; je třeba dalšího zkoumání. Popisované nutriční faktory lze 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, 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.

Energetický příjem: Příliš vysoký příjem energie se ve svém důsledku zpravidla projevuje 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 metabolismu steroidních hormonů (177). Příslušná doporučení jsou plně oprávněná i obecněji (zejména vzhledem ke kardiovaskulárním onemocněním) 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).

Tab. 1: Energie a související faktory - prokázaný efekt na nádorové riziko

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. 2: Sacharidy - vliv na nádorové riziko

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

Tab. 3: Tuky - vliv na nádorové riziko

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

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, vitamíny, 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. 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, saturovaných / živočišných tuků, mono-nesaturovaných, poly-nesaturovaných / rostlinných 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 prokázaná 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 monosaturovaných olejů s minimem hydrogenace. V kvantifikovaném vyjádření by tuky měly tvořit maximálně 30 % celkového energetického příjmu.

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, zejména vzhledem k nádorům prsu, ale efekt může být zprostředkován jinými látkami, které živočišné proteiny ve stravě doprovázejí; celkově jsou důkazy nedostatečné (177).

Vitamíny: Z hlediska možného efektu na riziko nádorového onemocnění byly v různých studiích hodnoceny karotenoidy (jako prekursor vitamínu A), retinol (vitamín A), vitamín C, vitamín E a vitamín B₁₂. Byl hodnocen jednak příjem stravou, jednak ve formě suplement. Vliv vitamínů obsažených ve stravě na riziko zobrazuje v přehledu tabulka 4. 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) acervixu (91, 170, 190); vitamín 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) acervixu (60, 144, 170); vitamín E proti nádorům plic (27, 108, 111) a cervixu (170).

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

Minerály: Vzhledem k nádorům byly v různých studiích hodnoceny kalcium (spolu s vitamínem D, selén, jód 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 selén snižuje riziko rakoviny plic (20, 160), tabulka 5. V obou případech je však možný významný spolek ostatních nutričních složek. Obsah obou látek ve stravě závisí především na jejich obsahu v půdě, ačkoliv suplementace je možná.

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);

Tab. 4: Vitamíny ve stravě - vliv na nádorové riziko

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

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

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Jód (deficience)		Štítná žláza**
Selén	Pľíce*	

současné jsou pokládány za vysvětlení, proč u izolovaných vitamínů a minerálů ve formě tablet protektivní efekt nefunguje. Přestože u mnoha těchto látek již byly identifikovány plausibilní 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 ve formě přirozených potravinových mediátorů těchto látek. Stručný přehled dosud známých skupin bioaktivních rostlinných látek ukazuje tabulka 6.

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 do úvahy 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 nejpřesvědčivější 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. 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 prokázánoho efektu odpovídají příslušná doporučení (177). Měla by být zajištěna celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující minimálně 7 % celkového příjmu energie. Denní konzumace by měla představovat minimálně 400 gramů denně (bez brambor a luštěnin), tj. alespoň 5 porcí.

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).

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, pravděpodobně 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 změny 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 částečné

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

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 čerstvém sklizném ovoci a zelenině, v čaji a víně. Ellagová kys. zejména v jahodách, malinách, ostružinách, vlašských ořešcích.
Inhibitory proteázy	Zdrojem obzvláště cereálie a luštěniny.
Kyselina fytová (fosforový ester inositolu)	Zejména v cereáliích, ořešcích, semenech a luštěninách.
Glukosinoláty a indoly	Především ve skupině zeleniny „cruciferae“.
Saponiny	V rozličných potravinách rostlinného
Kumariny	

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

Kategorie	Celkový počet 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

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).

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 tab. 11.

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 a 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. Dle 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, arómata, ochucovadla, rozpouštědla, umělá sladidla, náhražky tuku a dále řada konzervačních látek, jako antioxidanty, dusičnany, dusitany 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).

Zmražování: Jsou přesvědčivé epidemiologické důkazy, že zmražování 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 zmražování 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. Dle získaných dat se jeví jako možné, že vysoká konzumace uzenin zvyšuje riziko kolorektálního

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

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* Prostata* Ledviny*	

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

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

Tab. 10: Alkohol - vliv na nádorové riziko

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

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

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

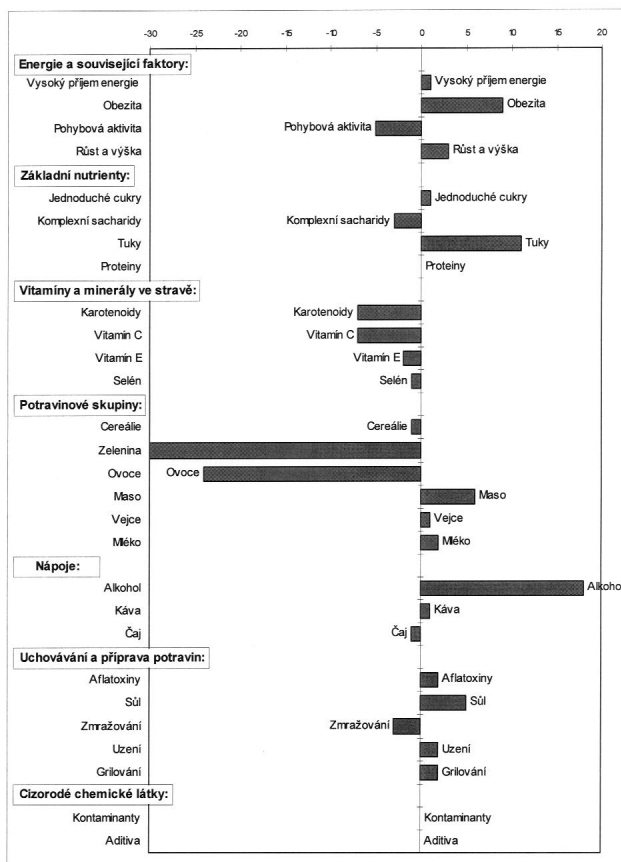
karcinomu (14, 44, 125, 176). Uzeniny a jinak konzervované maso a masné výrobky by neměly být pravidelnou součástí stravy, akceptovatelná je pouze příležitostná konzumace (177).

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, zejména 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

Dosud publikované údaje dostatečně prokazují, že dietární faktory patří mezi vůbec nejvýznamnější determinanty rizika nádorových onemocnění. Celkový přehled míry prokazaného efektu jednotlivých dietárních faktorů shrnuje obrázek 3. 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. 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 zcela obecně formulovaných doporučení a bez zpětné vazby, kterou umožňuje evaluace skutečných výživových

Obr. 3: Celkový přehled míry prokazaného efektu jednotlivých dietárních faktorů



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

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. <i>Způsob naplnění:</i> 1 hodina ostré chůze denně + alespoň 1 hodina týdně (v součtu) intenzivního cvičení (<i>frekvence min. 3x/týdně, intenzivní = min. 65 % SF_{max}</i>) 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) (Pozn: Nejsou zde započítány brambory a luštěniny)
5. Ostatní rostlinné potraviny	- Rozmanitost rostlinných potravin bohatých na škrob a proteiny - cereálie (obilniny), luštěniny, hlízy, poskytující 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. (Pozn: Červené maso = vepřové, hovězí, jehněčí a produkty z těchto mas; nevztahuje se na ryby, drůbež a maso nedomestikovaných zvířat a ptáků)
8. Tuky	- Limitovat konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu. - Tuky by měly poskytovat od 15 do max. 30 % celkové energie. - 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 minimalizující fungální kontaminaci. - Nekonzumovat potravu kontaminovanou plísní, hnilobou či jinak zkaženou.
11. Uchování, ochrana - zmražování	Potraviny podléhající zkáze uchovávat pomocí chlazení a zmražování, přednostně oproti jiným způsobům konzervace.
12. Aditiva a rezidua	Pokud je hladina aditiv, kontaminantů 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 šťávu 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 (vitamínové preparáty)	Při dodržování ostatních uvedených doporučení je užívání dietárních suplementů pro snížení rizika rakoviny zbytečné a neposkytující žádný prospěch.
15. Tabák	Nekouřit, neužívat tabák ani v žádné jiné formě. <i>Důvod zařazení doporučení:</i> Synergistický efekt s nepříznivými dietárními faktory.

zvyklostí jedince, individualizovaná intervence a následná kontrola efektu. Je politováníhodné, že skutečná primární prevence nádorů je naší lékařskou obcí zatím uplatňována vesměs v nepatrné míře, ať již jako důsledek neznalosti, či

podceňování. Na druhé straně to je značný rezervní potenciál do budoucna, jehož využití v širším měřítku by nepochybně představovalo významný posun v boji proti nádorovým onemocněním.

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 practices. 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 Univerzita, 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. Buiaiti 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 Epidemiol, 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. Freudenheim 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 Cancer 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, Lyon, 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. Klatzky 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. La Vecchia 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 J 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 Causes 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*, 13B, 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. Phillips 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. Snely 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. Wollhebb 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.

ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ A ZHOUBNÉ BUJENÍ

ENVIRONMENT AND CANCER

HRUBÁ, D.

ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERSITA

Souhrn: K úmrtnosti na zhoubné nádory přispívá výživa a kouření sumárně asi 65 %, faktory životního prostředí se podílejí méně než 10 %. Mylné názory, že syntetické chemické látky vyráběné pro široké užívání v průmyslu a v zemědělství jsou významným etiologickým faktorem v karcinogenezi, jsou odvozeny z jejich experimentálního testování. Maximálně tolerovatelné dávky aplikované v pokusech mnohonásobně převyšují koncentrace vyskytující se v životním prostředí. Je pravděpodobné, že vyvolávají buněčnou proliferaci ve tkáních experimentálních zvířat. Tyto podmínky podporují karcinogenní proces a to i při testování látek, které se vyskytují v běžných potravinách. Je třeba detailněji poznávat mechanismy chemicky indukované karcinogeneze a případně změnit současné modely extrapolace experimentálních výsledků na reálné podmínky expozice člověka. Neuvážené stanovené bezpečnostní limity mohou neúměrně zatěžovat národní rozpočty a vyvolávat stresující chemofobii.

Klíčová slova: xenobiotika - karcinogeneze

Summary: While diet and smoking in total make about 65% contribution to the cancer death, environmental factors make only less than 10%. False opinion that the synthetic chemical substances manufactured for the wide use in the industry and agriculture are important aetiological factors in carcinogenesis are based on experimental testing. Maximum tolerated doses (MTD) applied in experiments exceed many times those present in the environment. It is possible that under these conditions substances cause cellular proliferation in the tissue of tested animals. Such experimental condition however, support carcinogenic process also for the chemicals common in natural food. It is necessary to study in detail mechanisms of chemically induced carcinogenesis and alter -if necessary- present model of experimental results extrapolation to the real conditions of human exposure. Secure limits determined in haste may exceedingly burden national budgets and cause stress from chemophobia.

Key words: xenobiotics - carcinogenesis

Dvacáté století bývá označováno jako **století chemie**. Syntéza nových chemických látek nabyla nepředstavitelných rozměrů. V roce 1990 evidovaly 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 deoxyribonukleové 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 rtuti, nemoc ITAI-ITAI byla vyvolána expozicí kadmii, 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 působily 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, impregnavantu 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 skríningový 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 geneticky podmíněných rozdílů v metabolické transformaci, a 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 nejvyšší 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 filosofii 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 **mitogenese a buněčné proliferace** u mnoha, ne-li většiny zámých příčin rakoviny člověka. Faktory zvyšující mitogenesi jsou např.: hormony (u rakoviny prsu), virus hepatitidy B a alkohol (u primárních hepatomů), kuchyňská 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 mitogenese měla dominantní úlohu ve všech případech zhoubného bujení (25): zatím nebyly popsány korelace mezi indexem mitogenese a proliferací a incidencí rakoviny v konkrétních tkáních (20). Mitogenese má spíše zásadní význam pro vznik první mutace (4) a zvyšuje šanci na účinnost každého dalšího mutagenního a karcinogenního kroku (7).

Zvýšená mitogenese může být vyvolána především cytotoxickými dávkami chemických látek, které část buněk usmrtí a ve tkáni následně nastane reparační obnova. Ke zvýšené mitogenesi 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 mitogenese se projeví i při absolutní absenci cytotoxických účinků. Existují „superkarcinogeny“, které dokáží být účinné i v dávkách 100 krát nižších než MTD (např. 1,3- butadien, cyklofosamid) (4, 7, 11, 24). Buněčná proliferace a mitogenese 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 mitogenese se mohou uplatnit i u epigenetických chemických karcinogenů a také u nich podmiňovat existenci bezpečné podprahové expozice. Je-li předpoklad o významu mitogenese v procesu karcinogenese správný, pak potlačování mitogenese 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 peroxidů 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 produkovány. 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, pomeranče, grapefruit, hroznové víno aj.), zelenině (celer, květák, mrkev, petržel, hlávkový salát, křen, zeli, 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 pokusech 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 20 milionů-krát 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, květák) 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 akumulaci 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 **obecné 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. Pravdou 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 velká. 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, thymidinglykol, hydroxymetyluracil). Za normálních okolností člověk exkretuje asi 100 nmol těchto látek, což odpovídá asi 10³ oxidovaným thyminovým adduktům pro každou ze 6 x 10¹³ 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 stádií 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 vitaminů A, E a C a některých minerálů (selen, zinek) mají významný ochranný účinek v prevenci nádorů plic, dutiny ústní, hltnu, 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 na 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 životním prostředím se podílejí na karcinogenezi asi 5% (13). Stres vyvolaný z přehnané obavy z chemického rizika je v humánní patologii 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 lhostejnost, necitlivost až i 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 jej 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 metabolických endogenních mutagenů, na druhé straně nedostatečným přívodem antioxidantů, a kouření jako další významný zdroj oxidačního stresu, hlavními příčinami rakoviny i ostatních degenerativních onemocnění vyššího věku, jako 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 paradigms. *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

PERSISTENTNÍ, BIOAKUMULATIVNÍ A TOXICKÉ LÁTKY V PROSTŘEDÍ

PERSISTENT, BIOACCUMULATIVE AND TOXIC CHEMICALS IN THE ENVIRONMENT

HOLOUBEK I.

RECETOX (Research centre for Environmental Chemistry and EcoTOXicology), MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Souhrn: Organické látky, jež můžeme charakterizovat jako látky persistentní, s tendencí k bioakumulaci a vykazující různé toxické účinky pro člověka a další organismy jsou označovány jako PBTs (Persistent, Bioaccumulative, Toxic substances). V této souvislosti se může jednat o jednotlivou látku nebo směs látek vyznačujících se (a) podobnými vlastnostmi a tím, že jsou společně emitovány do prostředí, (b) vznikem směsi doprovázející určitý produkt. V závislosti na jejich pohyblivosti, mohou nabývat lokálního, regionálního nebo globálního významu. Podskupina PBL látek je označována jako POPs (Persistentní Organické Polutanty), je skupinou látek s významnou tendencí k dálkovému transportu. Globální rozšíření těchto látek vedlo k tomu, že byly detekovány v oblastech jako je Arktika, kde nikdy nebyly používány nebo vyráběny, a to v množstvích představujících toxické riziko pro volně žijící organismy a člověka.

Klíčová slova: Chemické látky v prostředí, persistence, bioakumulace, toxicita

Summary: Organic substances that are persistent, bioaccumulative and possess toxic characteristics likely to cause adverse human health or environmental effects are called PBTs (Persistent, Bioaccumulative, Toxic substances). In this context, "substance" means a single chemical species, or a number of chemical species which form a specific group by virtue of (a) having similar properties and being emitted together into the environment or (b) forming a mixture normally marketed as a single product. Depending on their mobility in the environment, PBTs could be of local, regional or global concern. Subclass of PBTs so called POPs (persistent organic pollutants) is group of compounds, which are prone to long-range atmospheric transport and deposition. The global extent of POP pollution became apparent with their detection in areas such as the Arctic, where they have never been used or produced, at levels posing risks to both wildlife and humans.

Key words: Environmental chemicals, persistence, bioaccumulation, toxicity

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.

Nejproblematictější vlastnosti z hlediska možného nebezpečí pro životní prostředí jsou:

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

Definujme si tyto základní pojmy (1, 2, 5-7, 8).

Persistence je definována jako schopnost látky zůstat v

prostředí po dlouhou dobu beze změny. Persistentní 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. Zahnuje:

- ! 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 nejpřírodnější skupinou organických sloučenin v prostředí jsou látky označované jako semivolatilní, persistentní 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 rámci protokolu o persistentních 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 současné době se připravuje další mezinárodní protokol zaměřený na tuto skupinu látek, v tomto případě globálního dosahu a to protokol UNEP/IFCS (United Nations Environmental Programme/International Forum on Chemical Safety) (6, 7). V současné době jsou tyto látky obecněji označovány jako persistentní látky s tendencí k bioakumulaci a toxickými vlastnostmi – tzv. PBTs (Persistent, Bioaccumulative, Toxic) nebo se můžeme také setkat s pojmem persistentní, 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, v němž 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 okamžiku 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 cirkulace 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:

- ! ve středních zeměpisných šířkách (mezi 30 °N a 60 °N) - ze západu na východ,
- ! 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 desítkrát 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 znečištění půd mohou být i zavlažování a použití kalů z čistíren 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 let. 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 deštěovou 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 postřikovacími 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. Jateční 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 řetězec 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 persistentní organické látky patří řada organických sloučenin či lépe skupin organických sloučenin jako jsou polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs), řada chlorovaných pesticidů (OCPs), polychlorované bifenyls

(PCBs), naftalény (PCNs), terfenyls (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:

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

TOXICKÉ ÚČINKY

Laboratorní i terénní experimenty publikované v odborné literatuře potvrzují fakt, že řada persistentních 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, nepředstavují 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 určit 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 persistentních 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 - nejruznějšími 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 určí 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,

kteřé by mohly zapříčinit ohrožení jeho zdraví.

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

Persistentní 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)?

Proto bych si poněkud závěrem dovolil polemizovat s tvrzením uvedeným v článku D. Hrubé v tomto čísle (9) a to,

že: „syntetické chemické látky kontaminující životním prostředím se podílejí na karcinogenezi asi 5% (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). A to zvláště proto, je-li tento fakt podepřen citací literatury z roku 1981). Je otázkou, zda tato kvantifikace možných karcinogenních látek v prostředí je validní i v dnešní době, zvláště uvažíme-li, že o mnohých účincích chemických polutantů jsme před dvaceti léty věděli málo či vůbec nic. Už jenom proto, že jsme se jimi v té době vůbec nezabývali.

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 jediné 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., Kuylenstierna 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: .
9. Hrubá, D.: Životní prostředí a zhoubné bujení. Klinická onkologie, toto číslo.

ESTROGENY V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

ENVIRONMENTAL ESTROGENES

HOLOUBEK I., ČADOVÁ L.

RECETOX (Research centre for Environmental Chemistry and EcoTOXicology), MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Souhrn: Potenciál určitých chemických látek ovlivňovat endokrinní systémy a následně reprodukci a vývoj lidské a zvířecích populací, je v současné době velmi dobře poznán. Existují významné důkazy o tom, že populace lidské i volně žijících organismů byly a jsou škodlivě ovlivňovány expozicí chemickými látkami v prostředí, což je potvrzeno především modulací různých endokrinních systémů. Řada vědeckých studií z poslední doby popisuje endokrinní abnormality u specifických populací ryb, ptáků, savců i člověka (jako důsledek expozice DDT, dalšími organochlorovými pesticidy, tributyltinem a dalšími látkami). Článek popisuje problémy spojené s antropogenními a přírodními estrogeny a jejich účinky.

Klíčová slova: Endokrinní disruptory, přírodní a antropogenní estrogeny

Summary: The potential of certain chemicals to modulate endocrine systems, and thereby interfere with reproduction and development in human and wildlife, is now widely recognised. Correlational evidence suggests that specific populations of animals and humans have been, or currently are being adversely affected by exposure to environmental contaminants that manifest effects through modulation of different endocrine systems. There have been several recent reports of endocrine-mediated abnormalities in specific populations of human, fish, avian, reptilian and mammalian species and human population (for example exposure to DDT, other chlorinated pesticides, tributyltin etc.). Paper describes that problems of anthropogenic and natural estrogens and their effects.

Key words: Endocrine disruptors, natural and anthropogenic estrogens

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 estrogeny kontrolou reprodukce organismů. Mohou být jak rostlinného původu - fytoestrogeny (kumestrol, genistein), tak mohou pocházet i z antropogenních zdrojů produkovaných 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“ (ERE), 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 projevuje hyperestrogenismem, nadměrnými fyziologickými efekty estrogenních hormonů (2,3).

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

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 transkripci 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, endometriosu, adenokarcinom dělohy u samičího pohlaví, dále změny v pohlavní diferenciaci, a u samčího pohlaví snížení počtu spermií, benigní hyperplazii prostaty, rakovinu prostaty avarlat 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 estrogény 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 do úvahy 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:

- I mnoho studií s PCBs ukazuje, že směsi PCBs nejsou estrogenní, slabá estrogenita pozorována u níže chlorovaných PCBs může být dána jejich hydroxylovanými deriváty
- I *p,p'*-DDE, hlavní persistentní 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
- I epidemiologické studie jedinců příležitostně exponovaných relativně vysokými koncentracemi DDT nebo PCBs neukázaly vyšší výskyt rakoviny prsu
- I 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 struktury 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 vykazuje 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

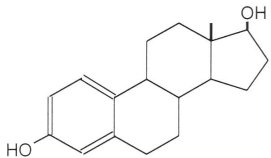
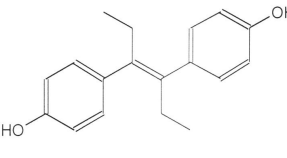
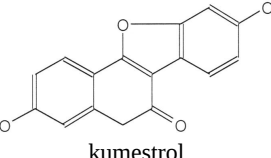
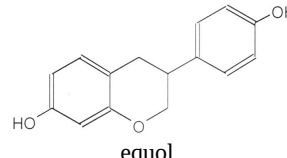
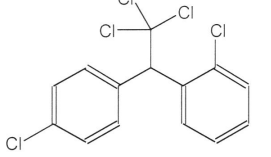
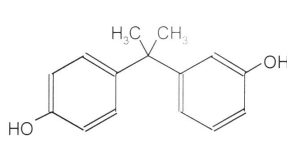
znát odpověď až po důkladném poznání detailní struktury estrogenového receptoru a jeho interakci s ligandy. Přesto dnes můžeme vznést pár zajímavých poznatků:

I Potenciální estrogény 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).

I 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 hydrofóbní struktury v polohách *meta* a *para*. I když se ukázalo, že ani fenolický kruh není nutným požadavkem pro afinitu k estrogenovému receptoru. Proto se neustále provádějí různé vazebné studie, např. se sleduje vliv a role hydroxy-skupiny, důležitost rozpustnosti a molekulární hydrofóbní vlastnosti.

I Většina estrogenů je hydrofóbní. 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  <i>o,p'</i>-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 potencií (EP), která je vztažena na standard (diethylstilbestrol nebo 17 β -estradiol):

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

(podobně jako TCDD ekvivalenty).

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

Techniky detekce estrogenity

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

I 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 expresi a regulaci.

I 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 velké 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.

I 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 estrogenní 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 mutigenové 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.

I 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, podpora DNA syntézy, zapojení do imunitního systému, inhibice 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 více násobně.

PŘÍKLADY ENVIRONMENTÁLNÍCH ESTROGENŮ

Environmentální kontaminanty, ftaláty

Chemické látky antropogenních činností často vykazují estrogenní 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 alkylfenoly, bisfenol A) vykazují estrogenní 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 linolei, adheziv a syntetické kůže; di-n-butylftalát se velice často používá jako změkčovač v obalech potravin, v PVC, celulózech. 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 estrogenní aktivita tedy pravděpodobně ovlivňuje hladinu progesteronu v plasmě - snižuje ji.

Polychlorované bifenoly

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 bifenoly. Výše chlorované isomery jsou biologicky

persistentní díky své vysoké rozpustnosti v tucích a pravděpodobně odolnosti vůči metabolickým transformacím. Niže 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 alergie, 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 nepoužívanější 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, persistentnější 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 mutagenní.

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, pyrethryny, 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.

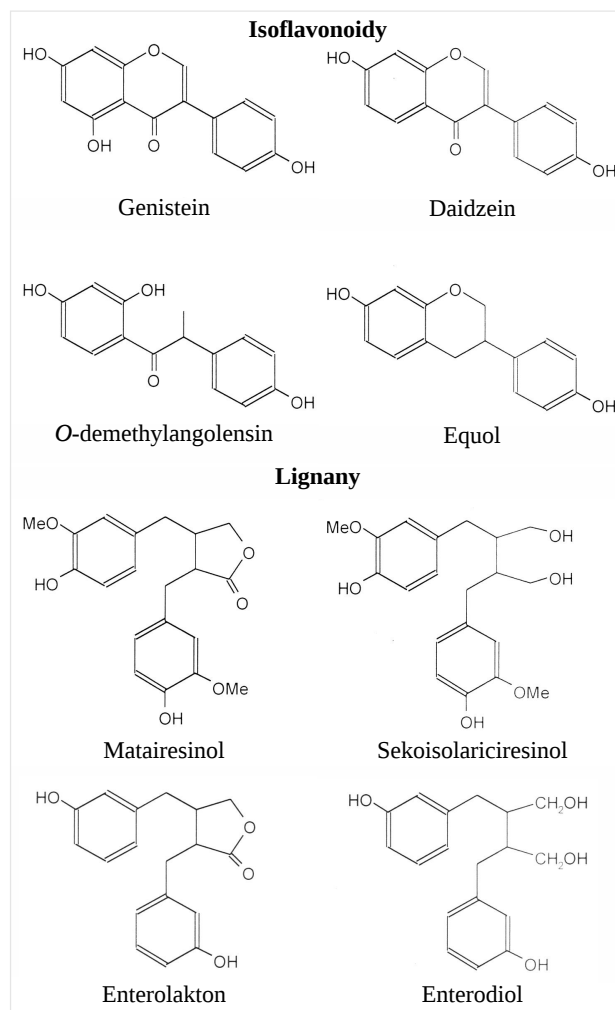
FYTOESTROGENY - EPIDEMIOLOGIE A JEJICH PRAVDĚPODOBNÁ ROLE V OCHRANĚ PROTI RAKOVINĚ

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 sojových 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 estrogení 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 vážou na estrogenový receptor a vykazují slabé estrogení 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 značné 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 (rakovina prsu, prostaty, tlustého střeva). Také se zdá, že působí jako prevence kardiovaskulárních chorob a osteoporózy, díky svým estrogením a antioxidačním efektům.

Struktury nejdůležitějších isoflavonoidů a lignanů identifikovaných v lidských vzorcích:



ANTIESTROGENY

Bylo popsáno, že řada environmentálních chemikálií a látek přítomných v potravinách vykazují 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 estrogení 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 diferenciace 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 estrogení aktivity. Naproti tomu tzv. čisté antiestrogeny kompletně blokují estrogení 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 těmito látkami, 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 estrogení, tak i antiestrogenní efekty. Antiestrogenní efekty jsou dány jejich schopností blokovat estrogení odpověď v rakovinách buňkách prsu a proliferaci v děloze. Avšak dioxiny nejsou klasickými antiestrogeny v klasickém slova smyslu blokovaní 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. Estrogení vlastnosti dioxinů se podobají některým efektům syntetických estrogenů jako např. diethylstilbestrolu. Estrogení účinky se pravděpodobně uplatňují při vzniku rakoviny jater. Estrogeny 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 diferenciace. U dospělých jedinců mohou takovéto změny vést ke vzniku rakoviny, imunosuprese, chlorakné a endometriosisy. 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 potvrdilo i pro člověka, převážně exponovaného vyššími koncentracemi při různých průmyslových haváriích. TCDD je tedy považován za negenotoxický karcinogen, tzn. že nevytváří adukty 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 nepřímo souvisí s karcinogenními a jinými toxickými efekty TCDD. Zjistilo se totiž, že i když koncentrace TCDD v játrech se úměrně zvyšuje s dávkou, indukce P450 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 thyroïd-stimulujícího hormonu. Zvýšená hladina tohoto hormonu pak vede k hyperplasii a hypertrofii thyroïdních 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 dané jeho schopností zamezit transkripci genů, která za normálních podmínek vyžaduje estrogeny, a tím inhibicí celé řady estrogenem indukovaných odpovědí, včetně buněčné proliferace v rakovinných buňkách 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:

Príspevek 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. Hoivik, D. J., Safe, S. H.: Effects of Xenobiotics on Hormone Receptors. In: Toxicant-Receptor Interactions. (M. S. Denison and W. G. Helferich) 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., Ramammorthy, 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, 491 s.
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, 126 s.

SLEDOVÁNÍ PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE GENOTOXICKÝM LÁTKÁM U ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ V RIZIKU CYTOSTATIK

THE MONITORING OF GENOTOXIC RISK OF HEALTH CARE WORKERS TO THE CYTOSTATIC SUBSTANCES

MAREČKOVÁ J., KOLÁŘOVÁ M., VÍT M.

MĚSTSKÁ HYGIENICKÁ STANICE BRNO, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MU BRNO,
MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ - HLAVNÍ HYGIENIK ČR

Application of cytostatics as a method of therapy for various forms of cancer is widely accepted and practiced. Many of these chemotherapeutic agents are known to be mutagenic and carcinogenic and occupational exposure these agents may therefore imply a genotoxic risk. In this study the genotoxic risk of subjects occupationally exposed to cytostatic has been evaluated with this conclusions:

1. The work with cytostatics must be evaluated as a risk work
2. The results are objective reason for hygienist to call for a technical – organization attitudes to reduce the exposition.
3. The practician should take bigger care for the patients – health care workers, should make regular clinical and laboratory examination with focusing on oncological anamnesis. During the entering examinations they should keep on contraindications for this kind of work.
4. The heads of the departments should look after a regular education programmes about safety during the work with cytostatics and their stochastic effects. They should control if the workers adhere to these rules.
5. Finally the health care workers are recommended to keep on health life style, eat vitamins as antioxydants and try to reduce the work during the time of the pregnancy.

Úvod:

Cytostatika jsou klasifikována jako chemické karcinogeny, tedy látky s mutagenním, karcinogenním a teratogenním působením na lidský organismus. Jsou považovány za látky s bezprahovým 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 mutagenézy a karcinogenézy. Významně se uplatňují i prvky životního stylu, jako nezdravé stravovací návyky, konzumace kávy, 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.

Materiál a metodika:

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, který je prováděn laboratorně genetické toxikologie MHS. Laboratoř je zaměřena na sledování především profesionální zátěže - expozice cytostatikům a jiným chemickým karcinogenům u pracovníků z rizikových pracovišť. K průkazu expozice se používá rutinně zavedená metoda - cytogenetická analýza lidských periferních lymfocytů, která slouží jako biomarker expozice i účinku. Výsledky jsou hodnoceny jako

skupinový biologický expoziční test.

Cytogenetické vyšetření je součástí preventivních periodických prohlídek pracovníků na rizikových pracovištích s rizikem chemických karcinogenů.

Test se provádí z venózní krve, kterou odebírá vždy pracovník laboratoře. 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 jsou preparáty mikroskopicky hodnoceny. 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. u všech sledovaných jedinců skupiny se vypočte průměrná % AB.B. celé skupiny a výsledky jsou interpretovány následovně:

- I 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 tolerována. V tomto případě se doporučuje kontrola 1x za jeden až dva roky a vždy při změně pracovních podmínek.
- I 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.
- I 4 a více % AB.B. svědčí o vysoké expozici genotoxickým látkám. Vyšetření je nutné opakovat za 2 - 4 měsíce, a následná kontrola je jedenkrát ročně. Dále je nutné monitorovat jedince s hodnotami 5 a více % AB.B. a při opakovaném nálezů těchto hodnot je vyřadit z rizika. Dále je nutné provést technická a organizační opatření u celé skupiny tak, aby došlo k výraznému snížení expozice.

Tabulka č. 1 uvádí sledované soubory a jejich základní charakteristiku. Jedná se o riziková pracoviště s onkologickým

statutem. Tabulka charakterizuje soubory podle průměrného věku, průměrné doby profesionální expozice a kouření. Z tabulky vidíme, že nejvyšší průměrný věk pracovníků i nejdelší průměrná expozice je na interním pracovišti s onkologickými pacienty I.

Výsledky:

Tabulka č. 2. Výsledky našich vyšetření v čase jsou na tabulce č. 2. Odběry na uvedených pracovištích jsme prováděli ve dvouletých intervalech.

Po zjištění zvýšených hodnot průměrného % AB.B. na specializovaném onkologickém pracovišti I (SOP I) v roce 1994 byla provedena rozsáhlá opatření technického charakteru, vitaminizace a proškolení personálu. Po dvou letech tyto hodnoty poklesly do fyziologické normy. Za další dva roky se však průměrné % AB.B. zvýšilo do původních hodnot. Pravděpodobnou příčinou je velká fluktuace, zvýšená nemocnost u jednotlivců a nedodržování zásad bezpečné práce s cytostatiky. Na chirurgickém pracovišti s onkologickými pacienty I má průměrné % AB.B. z původně vysokých hodnot postupně klesající tendenci. Došlo zde jednak k přeražení personálu, který měl

kontraindikace na rizikové práce, jednak bylo pracoviště vybaveno vyhovujícím laminárním boxem na ředění cytostatik.

U pracovníků kliniky interního charakteru s onkologickými pacienty I byly opakovaně vysoké hodnoty průměrného % AB.B. Na oddělení nebyl vhodný box na ředění cytostatik. Pracovníci jsou věkově starší s řadou nesprávných pracovních návyků z pohledu bezpečnosti práce s cytostatiky, a chronickými chorobami. V období před odběrem v roce 1999 onemocnělo 21 pracovníků virózou.

Chirurgicky zaměřené pracoviště s onkologickými pacienty II bylo vyhlášeno jako rizikové v roce 1996. Po prvních výsledcích byla provedena následující opatření: Ředění cytostatik a chemoterapie byly převedeny na jiné oddělení, na tomto pracovišti zůstala jen následná péče o pacienty. Specializované onkologické oddělení II (SOP II) vzniklo ze SOP I a zabývá se léčbou solidních nádorů.

Na dalším interním pracovišti s onkologickými pacienty je vyhlášeno riziko cytostatik pouze u 4 pracovníků. Průměrné % AB.B. v roce 1995 bylo ovlivněno náležením vysokých hodnot AB.B. u pracovnice, kde se následně objevilo onkologické onemocnění. Na základě těchto výsledků jsme v roce 1996

Tab. č. 1: Charakteristika souborů

	Rok odběru	Počet pracovníků	Průměrný věk	Průměrná expozice	Kuřáci	
					ano	ne
Spec. onkolog. odd. (SOU I)	1994	76	28,8	2,90	30	46
	1996	81	30,7	3,37	30	51
	1998	92	30,8	3,65	31	61
Chirurg. odd. s onkolog. pac. I	1994	12	36,3	4,40	7	5
	1996	17	33,2	4,54	9	8
	1998	12	26,3	2,94	10	9
Interní odd. s onkolog. pac. I	1995	55	45,7	10,40	30	25
	1997	39	45,9	13,80	14	25
	1999	47	44,9	11,90	18	29
Chirurg. odd. s onkolog. pac. II	1996	32	33,9	4,40	12	20
	1998	32	33,5	4,55	20	12
SOU II	1998	15	32,7	6,56	5	10
Inter. odd. s onkolog. pac. II	1996	43	38,0	5,70	14	29

Tab. č. 2: Sledované soubory

	Rok odběru	Počet pracovníků	Počet hodnocených buněk	A% AB. B.	Z'	Z''	V'	V''	A Z/B
Spec. onkolog. odd. (SOU I)	1994	76	7 600	3,09	213	26	1	0	0,032
	1996	81	8 300	1,94	128	29	1	7	0,021
	1998	92	9 600	3,08	208	69	7	17	0,035
Chirurg. odd. s onkolog. pac. I	1994	12	1 200	4,90	50	7	3	3	0,057
	1996	17	1 800	3,35	54	6	0	5	0,035
	1998	12	1 200	2,10	17	8	0	3	0,020
Interní odd. s onkolog. pac. I		55	5 500	3,50	166	34	3	3	0,038
	1997	39	3 900	3,20	99	22	6	4	0,036
	1999	47	4 800	3,83	115	50	2	22	0,046
Chirurg. odd. s onkolog. pac. II	1996	32	3 200	2,91	70	16	1	7	0,030
	1998	32	3 200	2,30	51	15	0	9	0,025
SOU II	1998	15	3 000	2,80	41	4	2	4	0,032
Inter. odd. s onkolog. pac. II	1995	4	500	7,62	46	5	0	1	0,132
	1996	43	4 400	4,08	121	21	1	12	0,035

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.).

Diskuze:

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 genotoxickým látkám. 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 a pod. 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, odvodušňování aplikačních souprav, stříkaček, nesprávné manipulaci 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 i jednotlivce.

V návaznosti na vyhlášku Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 90 /1999, 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 jejich sterilitu. V případě skupiny cytotoxických látek se příprava musí provádět v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty A a odtahem mimo prostor.

Závěr:

Závěrem lze shrnout:

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 pak 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.

Literatura:

1. Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica, příloha č. 20/1989 Standardní metodika – revize: srpen 98
2. Metodický návod k posuzování pracovišť s cytostatiky ve zdravotnických zařízeních – č.j. HEM-340.2-31.10.89
3. Metodický návod k provádění hygienického předpisu č. 64/1984 Sb.. O hygienických zásadách pro práci s chemickými karcinogeny –č.j. HEM – 340.2-8.7.1991
4. Augustin J., Šopková B., Zudová Z., Kapičková M., Kolcová V.: Hodnocení vybraných rizikových aspektů na specializovaném onkologickém pracovišti, Prakt. Lék., 70, 1990

5. Holá N., Šrám R., Rožničková I.: Hodnocení genotoxického rizika profesionální expozice cytostatikům. Pracov. Lék., 40,1988, č. 4
6. Holá N., Pyšný P.: Profesionální riziko expozice parenterálním cytostatikům u zdravotnických pracovníků, Prakt. Lék. 70,1990
7. Lehocká H., Bulawová H., Kubina J.: CALPL: biomarker expozice a účinku pro hodnocení profesionálního genotoxického rizika při aplikaci cytostatik ve zdravotnických zařízeních okresu Karvinná, Pracov. Lék., 52,2000, No 1.
8. RŠssner P., Jirková H.: Riziko práce při aplikaci cytostatik, Pracovní lékařství, 3,1996

VÝZNAM PREVENCE INFEKČÍ V EPIDEMIOLOGII NÁDORŮ

THE PREVENTION OF INFECTIONS IN TUMOR EPIDEMIOLOGY

KOLÁŘOVÁ M.¹, ZAVŘELOVÁ M.¹, BEŇA F.¹, KOLÁŘOVÁ L.²

¹ODDĚLENÍ EPIDEMIOLOGIE INFEKČNÍCH CHOROB LF MU BRNO,

²KLINIKA INFEKČNÍCH CHOROB FN BRNO

Rous (1911) was the first to demonstrate that cancer can be caused by infectious agents with his work on chicken sarcoma virus. Many infectious agents are recognised in last 20 years as causal or risk factors for a number of malignant diseases. Several viruses (HBV, HCV, EBV, HTLV, HIV, HPV), the bacterium (*Helicobacter pylori*) and several parasites (*Schistosoma* spp., *Clonorchiasis*) have been implicated in the pathogenesis of various human malignancies, either directly or indirectly. These malignancies usually represent the late outcome of the infection. Co-factors, both external (environmental) and internal (genetic) and physiologic at the immunologic and molecular levels) also play important roles in pathogenesis of malignancies. In this article we review the actual evidence for „causality“ with respect to infectious agents linked with cancer.

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, přispěly k poznání těchto vzájemných vztahů.

Bouřlivý rozvoj medicínských věd v posledních desetiletích prohloubil i poznatky z oblasti epidemiologie infekčních nemocí, jejich patogenetických mechanismů, následků, terapie včetně možnosti 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. I v současné biokulturní éře se stále objevují noví původci (borelie, HIV, priony) nebo se mění jejich vlastnosti 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 nebo rizikový faktor pro vznik maligních onemocnění.

Poprvé vyslovil tuto myšlenku Rous (Parkin et al. 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 úloha některých infekčních agens především virů v etiologii lidských nádorů.

Nejvíce ze všech infekčních agens s podílem na etiologii nádorů patří mezi DNA nebo RNA viry. Perzistence virů v těle po prodělané infekci především v raném věku nebo imunosuprese pacienta mohou vést k integraci a rozvoji nádorů.

K onkogenním DNA virům, které jsou přímo nebo nepřímo spoluzodpovědné v patogenezi lidských malignit řadíme **původce virové hepatitidy typu B (HBV)**. Chronická infekce HBV je zřejmě etiologickým faktorem jednoho z 10 nejčastějších nádorů – **hepatocelulárního karcinomu (HCC)**. Onemocnění jater spojená s chronickou HBV infekcí včetně HCC způsobují více než 1 milion úmrtí ročně. Tento typ karcinomu se vyskytuje nejvíce v endemických oblastech atam, kde se infekce vyskytuje již v raném věku, neboť interval mezi infekcí a vznikem karcinomu je 30 – 40 let.

Kromě HBV infekcí jsou dalším rizikovým faktorem např. dietní expozice karcinogenním aflatoxinům z fermentovaných nebo zaplísňených potravin (Sylla et al., 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 et al. 1999, Liang et al., 2000)

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 epiteliální buňky oronasopharyngu, kde dochází k replikaci

Infekční mononukleóza je akutní onemocnění, které se může objevit v kterémkoliv věku (nejčastěji mezi 10 – 35 roky) buď v epidemiích nebo jako sporadické případy. Virus je všeobecně rozšířen, je přenášen pravděpodobně slinami. Symptomy nemoci jsou různé, ale většinou zahrnují horečku, nespřávaní, 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 lymfom**. 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 30 x během 7 – 72 měsíců.
- b) přítomnost EBV genomu ve všech nádorových buňkách.
- c) in vitro EBV transformace B-buněk

U Burkittova lymfomu byla definována 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 New 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, lymfadenopatie) 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 nalezen 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.

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

IgA proti kapsidovému antigenu EBV v séru i v nazofaryngeálním 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 MK. et al., 1998).

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

EBV genom byl identifikován také v **lymfopiteliálních 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 Nová Guinea.

Ze skupiny Retrovirů je třeba zmínit 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)**. Onemocněnís vazbou na infekci HTLV-1 bylo poprvé popsáno v Japonsku v roce 1970 (Takatsuki, 1996). Protilátky proti HTLV-1 u zdravých dospělých jsou obecně častější 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 asymptomatictí nosiči 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 příkladech.

HTLV-2 je méně prostudovaný než HTLV-1, způsobuje asymptomatické infekce v některých částech Afriky, a mezi Americkými Indiány a i.v. narkomany v USA (Parkin, 1999). HTLV-2 byl původně izolovaný ve 2 případech **leukémie 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 a zatímco typy 16, 18 a 31 mají za následek atypie těžšího stupně. Herpes simplex virus působí synergeticky, 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, časná léčba 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 sexuální 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 vydaných 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 bakterie 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.

c) 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 prekursora malignit.

Primární gastrický Non-Hodgkin lymfom je řídké onemocnění, je evidováno pouze 7 případů na milion obyvatel ročně. V epidemiologických studiích zvyšuje přítomnost H. pylori riziko vzniku difuzního histiocytického lymfomu 6 krát. Zdá se, že právě infekce H. pylori umožňuje přítomnost lymfocytů v žaludku. Zřetelná souvislost byla sledována mezi infekcí H. pylori a tzv. MALT (mucosa-associated Lymphoid tissue lymphoma) lymfomem.

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 dezinfekcí 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 vitamíny.

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

Těmito parazity je celosvětově infikováno kolem 200 miliónů 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 uvolí larvální stádia, 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 cercarie 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 vsácně 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 následky 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 miliónů osob.

K infekci určitých druhů vodních plžů dochází po pozření vajíček, která jsou vylučována do vody lidskými nebo zvířecími fekáliemi. Plže opouštějí larvální stádia, 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 metacerkarie excystují, parazité stoupají žlučovody do středních a malých žlučovodů. Zde dospívají a prožívají celý život a kladou vajíčka do žluče. Během chronického stádia infekce dochází ke ztlušťování stěn žlučovodů, periduktální fibróze, dilataci, městnání žluče a sekundárním infekcím.

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

Literatura

1. Baffis V., Shrier I., 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. Dillner J. et al.: Prospective Seroepidemiologic Study of Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Invasive Cervical Cancer. J Natl cancer Inst. Vol 89, No 17, September 3, 1997
3. Forman D.: Helicobacter pylori and Gastric Cancer. Scand J Gastroenterol 1996, 31 Suppl 220:23-6
4. Gorbach S. L., Bartlett J. G., Blacklow N. R.: Infectious Diseases. Copyright 1998 by W.B. Saunders Company
5. Houben Gmp., Stockbrugger R. W.: Bacteria in the Aetio-pathogenesis of Gastric Cancer: A Review. Scand J Gastroenterol 1995, 30 Suppl 212:13-8
6. Kaye M. K., Kieff E.: Epstein-Barr Virus in: Infectious Diseases, sec. ed., W.B. Saunders Company, 1998

7. Liang T.J., Rehmann B., Seeff L. B., Hoofnagle J. H.: Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med (United States), Feb 15, 2000, 132(4), pp. 296-305
8. 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
9. Sylla A., Diallo M. S., 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
10. 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
11. WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis: disease and mortality Bulletin of the World Health Organization 71 (6): 657-662 (1993)