

Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jiří Vorlíček et al.

OBEČNÁ ONKOLOGIE



Upozornění

Všechna práva vyhrazena.

Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele.

Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Galén
Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

www.galen.cz

© Galén, 2011

Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jiří Vorlíček et al.

OBEČNÁ ONKOLOGIE



Hlavní autoři a pořadatelé

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

*Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno;
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Recenzenti

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

*Komplexní onkologické centrum, Fakultní nemocnice Na Bulovce
ve spolupráci se Všeobecnou fakultní nemocnicí a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s poliklinikou, Praha*

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Plzeň

Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jiří Vorlíček et al.

OBECNÁ ONKOLOGIE

První vydání v elektronické verzi

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

Editor Lubomír Houdek

Šéfredaktorka Soňa Dernerová

Odpovědná redaktorka Mgr. Eva Kolenčíková

Obrazová dokumentace z archivu autorů

Sazba Milena Honců, Galén

Tisk Glos, Špidlenova 436, 513 01 Semily

Určeno odborné veřejnosti

G 301039

Tato publikace byla připravena v rámci projektu MUNI/A/1012/2009 s názvem Optimalizace diagnostiky a terapie maligních chorob a komplikací, které tyto maligní nemoci provázejí, s využitím nových molekulárně biologických metod. A dále v rámci následujících aktivit:

Granty IGA MZ: NR9225, NS10387, NS10408, NS10207 a NS10406

Granty MŠMT: MSM0021622434, LC06027

Granty GAČR: P304/10/1395



Součástí publikace je samostatně neprodejná CD s obrazovou přílohou.

Autorem elektronického zpracování je Mgr. Martin Komenda.

Na grafickém zpracování obrazové dokumentace se podílel

Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Pořadatelé, autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla.

Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedených výrobcí

v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších produktů. Absence symbolů ochranných známek (®, ™ ap.)

neznamená, že jde o nechráněné názvy a značky.

© Galén, 2011

První vydání v elektronické verzi

ISBN 978-80-7262-796-7 (PDF)

ISBN 978-80-7262-797-4 (PDF pro čtečky)

AUTORSKÝ KOLEKTIV

Hlavní autoři a pořadatelé

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

*Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno;
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Spoluautoři

MUDr. Zuzana Adamová

Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.

*III. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity
Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc*

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

*Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

MUDr. Otakar Bednařík

*Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

*Oddělení dětské hematologie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

*Onkologické oddělení, 1. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha*

doc. MUDr. Igor Crha, CSc.

*Gynekologicko-porodnická klinika, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

MUDr. Aleš Čermák

*Urologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

MUDr. Hana Doleželová, Ph.D.

*Klinika radiační onkologie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity;
Masarykův onkologický ústav, Brno*

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

*Institut biostatistiky a analýz, Masarykova
univerzita, Brno*

MUDr. Karel Dvořák, CSc.

*Radiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

*Oddělení onkologické a experimentální patologie,
Masarykův onkologický ústav, Brno*

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

*Oddělení chirurgické onkologie, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity;
Masarykův onkologický ústav, Brno*

prof. MUDr. Antonín Fassmann, CSc.

*Stomatologická klinika, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice
u sv. Anny, Brno*

doc. MUDr. Jindřich Fiala, CSc.

*Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity, Brno*

MUDr. Lukáš Fiala

Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Plzeň

MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Radim Grosman

Ortopedická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Jana Halámková

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno; Masarykův onkologický ústav, Brno

prof. MUDr. Miroslav Heřman, Ph.D.

Radiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

MUDr. Martin Huser, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Ludmila Hynková

Klinika radiační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

doc. MUDr. Richard Chaloupka, CSc.

Ortopedická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Mgr. Libuše Kalvodová

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

Mgr. Iva Kocmanová

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Mgr. Martin Komenda

Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.

Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Renata Koukalová

Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Zdeněk Král, CSc.

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Eva Létalová

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Milan Machálka, CSc.

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Josef Malíš

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice, Brno

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Interní hematooonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

prof. RNDr. Vojtěch Mornstein, CSc.

Biofyzikální ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

MUDr. Mojmír Moulis

Ústav patologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

RNDr. Jan Mužík

Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.

Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

MUDr. Milan Navrátil

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Tomáš Nebeský

Radiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.

Oddělení onkologické a experimentální patologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Jiří Neubauer

Radiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Martin Ondrák, Ph.D.

Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Zdeněk Pavelka

Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Vojtěch Peřina

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Petr Pokorný

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Martin Repko, Ph.D.

Ortopedická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Zdeněk Řehák

Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Jiří Schovanec

Ortopedická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Petr Smíšek

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Petr Szturz

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Marek Svoboda

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.

Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Klinika radiační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Lenka Šmardová

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Klinika dětské chirurgie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.

Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Michal Tichý, CSc.

Oddělení neurochirurgie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Marcela Tomášková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Vít Unzeitig, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Jiří Vaniček, Ph.D.

Klinika zobrazovacích metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno

doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Barbora Weinbergerová

Interní hematoonkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Marie Zítková

Klinika zobrazovacích metod, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Recenzenti**prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.**

Komplexní onkologické centrum, Fakultní nemocnice Na Bulovce ve spolupráci se Všeobecnou fakultní nemocnicí a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s poliklinikou, Praha

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Plzeň

Pozn.: pořadatelé se omlouvají prof. Vyzulovi, že ho v knize Speciální onkologie opomněli uvést jako autora kap. 25. Karcinom prsu.

OBSAH

Autorský kolektiv	V		
Obsah	IX		
Obsah obrazové přílohy na CD	IXX		
Úvod	XXI		
1. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK NÁDORŮ	1		
1.1. Zevní vlivy podmiňující vznik nádorů nebo ochraňující před jejich vznikem.....	1		
			<i>(Jindřich Fiala)</i>
1.1.1. Přehled hlavních příčin globálně.....	1		
1.1.2. Tabák, kouření	3		
1.1.3. Výživové faktory	6		
1.1.3.1. Členění a specifika a výživových faktorů obecně.....	6		
1.1.3.2. Kategorie důkazů o účincích	6		
1.1.3.3. Obiloviny (zrniny), vláknina stravy	6		
1.1.3.4. Zelenina, ovoce, luštěniny, ořechy, bylinky, koření.....	8		
1.1.3.5. Maso, drůbež, ryby a vejce	10		
1.1.3.6. Mléko a mléčné výrobky.....	10		
1.1.3.7. Tuky a oleje	11		
1.1.3.8. Cukry a sůl.....	11		
1.1.3.9. Voda, ovocné šťávy a další »soft« (nealko) nápoje, teplé nápoje	11		
1.1.3.10. Alkoholické nápoje.....	12		
1.1.3.11. Výroba potravin, uchovávání, zpracovávání, příprava	13		
1.1.3.12. Suplementa	15		
1.1.3.13. Nadváha a obezita.....	16		
1.1.3.14. Tělesný růst.....	17		
1.1.4. Pohybová aktivita	18		
1.1.5. Infekce.....	19		
1.1.6. Ionizující a UV záření.....	21		
1.1.7. Chemická kancerogeneze	22		
1.1.8. Profesionální expozice	26		
1.1.9. Reprodukční faktory	26		
1.1.10. Chemoprevence	26		
1.2. Genetické vlivy podmiňující vznik nádorů	27		
			<i>(Lenka Foretová)</i>
1.2.1. Patofyziologie dědičné predispozice	27		
1.2.2. Hereditární forma nádorů prsu a ovaria	29		
1.2.3. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)	31		
1.2.4. Familiární adenomatózní polypóza	32		
1.2.5. Hamartomatózní polypózní syndromy ..	33		
1.2.6. Další syndromy spojené s vyšší četností nádorů	33		
1.2.7. Genetické poradenství a testování.....	33		
2. HISTOPATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA MALIGNÍCH CHOROB	35		
			<i>(Pavel Fabian, Marek Svoboda, Rudolf Nenutil)</i>
2.1. Metody práce onkologie	35		
2.1.1. Cytologie.....	35		
2.1.2. Histologie.....	35		
2.1.2.1. Vyšetřovací algoritmus v histopatologii.....	36		
2.1.3. Pitevnická diagnostika.....	36		
2.2. Patomorfologické vyšetření	36		
2.2.1. Typing (histologická klasifikace)	36		
2.2.2. Grading.....	37		
2.2.3. Staging.....	37		
2.2.4. Vztah k resekcčním liniím	37		
2.2.5. Angioinvaze.....	38		
2.3. Některé specializované postupy užívané v onkologii.....	38		
2.3.1. Peroperační biopsie	38		
2.3.2. Histologické vyšetření sentinelové uzliny.....	38		
2.3.3. Prediktivní vyšetření	39		
2.3.4. Odběry do banky biologického materiálu	39		
2.4. Diferenciální diagnostika nádorů neznámého origa.....	39		

2.5.	Možné zdroje chyb v histopatologické diagnostice.....40	4.2.	Stanovení markerů.....64
2.5.1.	Poškození tkáně při odběru 40	4.3.	Bližší informace o použití jednotlivých markerů.....64
2.5.2.	Nedokonalá fixace 40		
2.5.3.	Insuficientní množství materiálu..... 40	5.	SEKUNDÁRNÍ A PRIMÁRNÍ PREVENCE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ . 71
2.5.4.	Záměna a ztráta materiálu..... 41		<i>(Tomáš Büchler)</i>
2.5.5.	Chybná interpretace..... 41	5.1.	Definice pojmů a obecné informace o prevenci maligních chorob71
2.5.6.	Druhé čtení..... 41	5.2.	Teoretické podklady pro onkologické preventivní kontroly72
2.5.7.	Nedostatek informací..... 41	5.3.	Karcinom prsu74
		5.3.1.	Doporučený screening v ČR 74
3.	SYSTÉMOVÉ A PARANEOPLASTICKÉ PROJEVY MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ..... 43	5.3.2.	Doporučení pro členské státy EU <i>(Council Recommendation on Cancer Screening)</i> z roku 2003..... 74
	<i>(Zdeněk Adam, Otakar Bednařík, Jiří Vorlíček, Luděk Pour, Marta Krejčí)</i>	5.3.3.	Doporučení podle National Comprehensive Cancer Network (USA) z roku 2009.....74
3.1.	Obecné (paraneoplastické) příznaky maligních chorob.....44	5.3.4.	Screeningové a diagnostické metody 74
3.1.1.	Subfebrilie nebo febrilie nejasné etiologie..... 44	5.4.	Karcinom konečnicku a tlustého střeva75
3.1.2.	Nechuť k jídlu, úbytek hmotnosti, paraneoplastická anorexie a kachexie 44	5.4.1.	Doporučený screening v ČR podle doporučení České gastroenterologické společnosti..... 75
3.1.3.	Ortostatická hypotenze..... 45	5.4.2.	Screeningové a diagnostické metody 76
3.1.4.	Projevy snížené imunitní obrany 45	5.5.	Karcinom prostaty77
3.2.	Hematologické paraneoplastické projevy maligních chorob a angiopatie souvisící s nádory 46	5.5.1.	Doporučený screening karcinomu prostaty 77
3.2.1.	Změny v počtu červených krvinek..... 46	5.5.2.	Screeningové a diagnostické metody 77
3.2.2.	Změny počtu bílých krvinek a změny diferenciálního krevního obrazu 48	5.6.	Karcinom plic.....78
3.2.3.	Změny počtu trombocytů 48	5.7.	Karcinom děložního hrdla.....78
3.2.4.	Změny koagulace při maligních chorobách 49	5.7.1.	Program screeningu cervikálních prekanceróz v České republice..... 78
3.3.	Neurologické paraneoplastické projevy.....52	5.7.2.	Doporučený screening podle American Cancer Society..... 78
3.4.	Muskuloskeletální paraneoplastické projevy53	5.7.3.	Metody preventivních kontrol a diagnostiky 78
3.5.	Paraneoplastické endokrinopatie.....53	5.7.4.	Klasifikační systém PAP a novější klasifikační systémy..... 79
3.6.	Revmatologické příznaky maligních chorob56	5.8.	Karcinom endometria.....79
3.7.	Kožní paraneoplastické projevy57	5.8.1.	Doporučený screening pro rizikové skupiny žen..... 79
3.8.	Renální projevy paraneoplastického syndromu59	5.8.2.	Screeningové a diagnostické metody 79
3.9.	Kardiologické a oběhové projevy maligních nádorů.....60	5.9.	Karcinom vaječníků80
3.10.	Projevy nejčastějších maligních onemocnění podle orgánového uložení.....60	5.9.1.	Preventivní kontroly zaměřené na karcinom vaječníků 80
4.	NÁDOROVÉ MARKERY 63	5.10.	Testikulární nádory80
	<i>(Tomáš Büchler, Aleš Čermák)</i>	5.11.	Maligní melanom a nemelanomové nádory kůže.....80
4.1.	Základní biologické a technické informace63	5.12.	Vyhláška 3/2010 Sb. o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek81
4.1.1.	Definice..... 63	5.13.	Shrnutí informací o sekundární prevenci82
4.1.2.	Chemické rozdělení cirkulujících markerů..... 63		

6.	OBECNÉ PRINCIPY LÉČBY NÁDOROVÉ NEMOCI	83			
	<i>(Zdeněk Adam, Otakar Bednařík, Luděk Pour, Jiří Vorlíček, Marta Krejčí)</i>				
6.1.	Definice pojmů.....	83			
6.1.1.	Definice uzdravení	83			
6.1.2.	Protinádorová a podpůrná léčba	83			
6.1.3.	Typy protinádorové léčby z hlediska léčebného cíle	84			
6.2.	Význam stanovení přesné diagnózy	86			
6.2.1.	Přesná diagnóza	86			
6.3.	Interdisciplinární léčebné koncepty	88			
6.4.	Sledování po léčbě.....	89			
6.5.	Definice velikosti nádoru a principy hodnocení léčebných odpovědí a nežádoucích účinků (toxicity) léčby ..	91			
6.5.1.	Hodnocení léčebného účinku	91			
6.5.2.	Hodnocení toxicity léčby.....	92			
6.6.	Základy TNM klasifikace.....	92			
6.6.1.	Klinická klasifikace.....	93			
6.6.2.	Patologická klasifikace (pTNM)	93			
6.6.3.	Klasifikace reziduálního nádoru.....	94			
6.7.	Další faktory ovlivňující účinnost protinádorové léčby	94			
7.	VOLBA DIAGNOSTICKÉHO A LÉČEBNÉHO POSTUPU A ÚLOHA LÉČEBNÝCH DOPORUČENÍ	97			
	<i>(Zdeněk Adam, Otakar Bednařík, Jiří Vorlíček, Marta Krejčí, Luděk Pour)</i>				
7.1.	Volba léčby dle diagnózy, klinického stadia a prognostických faktorů	97			
7.2.	Stanovení optimální léčby	97			
7.3.	Léčebná doporučení pro diagnostiku a léčbu.....	99			
8.	CHIRURGICKÉ POSTUPY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ ZHoubných NÁDORŮ.....	101			
	<i>(Vuk Fait)</i>				
8.1.	Diagnostické chirurgické výkony	102			
8.1.1.	Chirurgické postupy jsou základem pro stanovení histologické diagnózy.....	102			
8.1.2.	Chirurgický výkon informuje také o rozsahu choroby neboli o pTNM.....	103			
8.1.3.	Odběr materiálu pro tkáňové banky k dalšímu výzkumu	104			
8.2.	Profylaktické operace předcházející manifestnímu nádorovému onemocnění.....	105			
8.2.1.	Standardní profylaktické operace.....	105			
8.2.2.	Profylaktické chirurgické výkony u osob s geneticky prokázaným vyšším rizikem vzniku zhoubných nádorů	106			
8.3.	Kurativní chirurgické výkony u nepokročilých nádorů.....	106			
8.3.1.	Význam termínu »kurativní operace« ..	106			
8.3.2.	Zásady operačního postupu u zhoubných nádorů	107			
8.3.3.	Adjuvantní léčba navazující na kurativní operaci nebo neoadjuvantní léčba předcházející kurativní operaci.....	108			
8.3.4.	Problémy chirurgického řešení časných stadií zhoubných nádorů	109			
8.3.5.	Profylaktická disekce lymfatických uzlin a význam sentinelové uzliny.....	109			
8.4.	Chirurgické metody u pokročilých nádorů a další léčebné modality	110			
8.4.1.	Předoperační chemoterapie nebo předoperační konkomitanti chemoradioterapie a následující chirurgická léčba.....	110			
8.4.2.	Radioterapie spojená s chirurgickým výkonem	110			
8.4.3.	Regionální chemoterapie doplněná o hypertermii.....	111			
8.4.4.	Speciální postupy k odstraňování jaterních metastáz.....	111			
8.5.	Paliativní chirurgická léčba.....	111			
8.6.	Nutnost specializace operátora na léčbu nádorů – obor onkochirurgie ...	112			
9.	RADIOTERAPIE	113			
	<i>(Ludmila Hynková, Hana Doleželová, Pavel Šlampa)</i>				
9.1.	Základní rozdělení radioterapie.....	113			
9.1.1.	Obecná charakteristika zevní radioterapie	113			
9.1.2.	Obecná charakteristika brachyterapie ..	115			
9.2.	Klinická aplikace radioterapie.....	116			
9.3.	Kombinace radioterapie s dalšími léčebnými modalitami	117			
9.4.	Zdroje záření v radioterapii.....	117			
9.4.1.	Zdroje záření v zevní radioterapii	118			
9.4.2.	Zdroje záření v brachyterapii	119			
9.5.	Algoritmus léčby zářením.....	119			
9.5.1.	Algoritmus zevní radioterapie	119			
9.5.2.	Algoritmus brachyterapie	120			
9.6.	Frakcionace	121			
9.7.	Nežádoucí účinky radioterapie.....	122			
9.7.1.	Klinický obraz postradiačních změn	123			
9.7.2.	Léčba postradiačních reakcí.....	124			
9.8.	Biologický účinek záření.....	124			
10.	PROTINÁDOROVÁ CHEMOTERAPIE	129			
	<i>(Zdeněk Adam, Otakar Bednařík, Jiří Vorlíček, Marta Krejčí, Luděk Pour)</i>				
10.1.	Definice hlavních skupin léků s protinádorovým účinkem	129			

10.2. Farmakokinetika cytostatik a léků obecně	130	Etoposid	139
10.2.1. Dávkování cytostatik.....	130	Teniposid	139
10.2.2. Mechanismy účinku cytostatik.....	130	10.6.3. Kamptotecinová analoga	139
10.2.3. Kinetika protinádorového účinku cytostatik.....	131	Topotekan	139
10.3. Alkylační cytostatika	131	Irinotekan	139
10.3.1. Hořčičný dusík a od něj odvozená alkylační cytostatika	132	10.6.4. Taxany	139
Mechlorethamin.....	132	Paklitaxel.....	140
Chlorambucil.....	132	Docetaxel	140
Melfalan	132	10.7. Cytostatika nezařazená do uvedených skupin.....	140
10.3.2. Oxazofosforiny.....	132	10.7.1. Platinová cytostatika	140
Cyklofosfamid	132	Cisplatina	140
Ifosfamid	132	Karboplatina.....	141
10.3.3. Deriváty nitrosourey	132	Oxaliplatina	141
Nežádoucí účinky derivátů nitrosourey.....	133	10.8. Antidota a protektiva	141
Karmustin – BCNU.....	133	Dexrazoxan.....	141
Streptozocin.....	133	Leukovorin.....	141
10.3.4. Busulfan	133	Mesna	141
10.3.5. Tetraziny	133	10.9. Další protinádorové léky.....	141
Dakarbazin	133	Induktory diference	141
Temozolomid.....	133	Anagrelid hydrochlorid – necytostatický lék pro léčbu trombocytémií.....	141
10.3.6. Nezařazené alkylační léky.....	134	10.10. Shrnutí nežádoucích účinků cytostatik u dospělých.....	142
Prokarbazin	134	10.10.1. Myelosuprese a další hematologické nežádoucí účinky	142
10.4. Antimetaboly	134	10.10.2. Nauzea a zvracení po cytostatické léčbě	142
10.4.1. Antifoláty	134	10.10.3. Mukozitida s průjmy a zácpou	142
Methotrexát	134	10.10.4. Kardiotoxicita	143
Raltitrexed	135	10.10.5. Nefrotoxicita	143
10.4.2. Pyrimidinové antimetaboly	135	10.10.6. Neurotoxické projevy	144
5-fluorouracil.....	135	10.10.7. Plicní toxicita	145
Cytosinarabinosid.....	135	10.10.8. Gonadální toxicita.....	145
Gemcitabin	135	10.10.9. Oční toxicita	145
Kapicitabin.....	135	10.10.10. Kožní a adnexální toxicita cytostatik.....	145
Tegafur.....	135	10.10.11. Mutagenní a kancerogenní vliv cytostatik.....	146
10.4.3. Purinová analoga odvozená od guaninu	135	11. HORMONÁLNÍ PROTINÁDOROVÁ LÉČBA	149
10.4.4. Purinová analoga odvozená od adenosinu	136	(Katarína Petráková, Rostislav Vyzula)	
Fludarabin.....	136	11.1. Antiestrogeny	149
Kladribin	136	11.1.1. Tamoxifen	149
10.4.5. Inhibitor ribonukleotidreduktázy	136	11.1.2. Další antiestrogeny	150
10.5. Protinádorová antibiotika	136	11.2. Inhibitory aromatázy	150
10.5.1. Antracyklinová antibiotika	137	Anastrozol.....	150
Doxorubicin	137	Letrozol	150
Daunorubicin	137	Exemestan.....	150
Idarubicin.....	137	11.3. Gestageny	150
Epirubicin	137	Megestrolacetát	151
10.5.2. Látka příbuzná antracyklinům	137	Medroxyprogesteronacetát	151
Mitoxantron.....	137	11.4. Agonisté gonadoliberinů	151
10.5.3. Bleomycin	138	Goserelin.....	152
10.5.4. Mitomycin C	138		
10.6. Rostlinné alkaloidy	138		
10.6.1. Vinca alkaloidy	138		
10.6.2. Podofylotoxinové alkaloidy	139		

	Buserelin	152		Protilátka anti-CD20 konjugovaná s radioaktivním yttriem-90, ibritumomab-tiuxetan	162
	Leuprorelin	152	12.1.4.	Další vývoj léků na základě monoklonálních protilátek.....	162
11.5.	Antiandrogeny	152	12.2.	Inhibitory tyrosinkináz	162
	Cyproteronacetát.....	152		Imatinib.....	163
	Nilutamid.....	152		Dasatinib.....	164
	Bikalutamid	152		Nilotinib	164
	Flutamid.....	153	12.3.	Inhibitory proteasomu.....	165
11.6.	Estrogeny.....	153		Bortezomib	165
11.7.	Androgeny.....	153	12.4.	Imunomodulační látky	165
	Testosteronpropionát.....	153		Thalidomid	165
11.8.	Kortikosteroidy.....	153		Lenalidomid	166
	Časování podávání	154	13.	HEMATOPOETICKÉ RŮSTOVÉ FAKTORY	167
	Mechanismus účinku	154		(Marta Krejčí, Jiří Mayer)	
	Přehled účinku	154		Filgrastim.....	167
	Farmakokinetika.....	154		Erythropoetin	167
	Nežádoucí účinky krátkodobého podávání vysokých dávek kortikosteroidů.....	155		Darbepoetin.....	168
	Nežádoucí účinky dlouhodobého podávání kortikosteroidů.....	155		Trombopoetin	168
	Dávkování v onkologických indikacích.....	155		Romiplostim a eltrombopag.....	168
	Potenciace analgetik	156	14.	CÍLENÁ LÉČBA V ONKOLOGII SOLIDNÍCH NÁDORŮ.....	169
	Maligní lymfoproliferativní choroby. 156			(Jana Halámková, Jiří Tomášek, Igor Kiss, Jiří Vorlíček)	
	Substituční podávání kortikosteroidů u nemocných v závažném stavu.....	156	14.1.	Monoklonální protilátky	169
	Příznaky nedostatku kortikosteroidů 156		14.1.1.	Inhibitory receptorů pro růstové faktory	169
	Léčba hypokortikalismu	156		Trastuzumab	169
12.	CÍLENÁ LÉČBA V HEMATOONKOLOGII, NOVÉ LÉKY.....	159		Cetuximab	170
	(Marta Krejčí, Jana Halámková, Zdeněk Adam, Jiří Mayer)			Panitumumab	170
12.1.	Monoklonální protilátky	159	14.2.	Inhibitory tyrosinkináz	171
12.1.1.	Obecný princip účinnosti monoklonální protilátky a typy monoklonálních protilátek	159	14.2.1.	Tyrosinkinázové inhibitory EGFR/HER1 a HER 2	171
	Humanizované monoklonální protilátky	159		Gefitinib	171
	Principy účinku nekonjugovaných protilátek	160		Erlotinib	171
	Humanizované protilátky s konjugovaným radioaktivním izotopem.....	160		Lapatinib	171
	Humanizované protilátky konjugované s imunotoxiny.....	161	14.2.2.	c-Kit tyrosinkinázové inhibitory	171
12.1.2.	Toxicita monoklonálních protilátek obecně	161		Imatinib.....	171
12.1.3.	Přehled monoklonálních protilátek používaných v hematoonkologii	161	14.2.3.	Tyrosinkinázové inhibitory VEGFR	172
	Protilátka anti-CD20 – rituximab	161		Sunitinib.....	172
	Protilátka anti-CD 52 – alemtuzumab	161	14.2.4.	Inhibitory kinázy Raf	172
	Protilátka anti-CD33 – gemtuzumab ozogamicin.....	162		Sorafenib	172
			14.3.	Inhibitory mTOR	172
				Temsirolimus.....	173
				Everolimus	173
			14.4.	Antiangiogenní léčba.....	173
				Bevacizumab	173
			14.5.	Léčiva se zvláštním mechanismem účinku.....	174
				Trabectedin	174

- 15. FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA KOSTNÍ NÁDOROVÉ CHOROBY 175**
(Luděk Pour)
Patofyziologie kostní remodelace 175
Bisfosfonáty 175
Kalcitonin..... 176
Denosumab..... 177
- 16. PORUCHY KOAGULACE A ZÁKLADNÍ PRINCIPY HEMOTERAPIE V ONKOLOGII 179**
(Jan Blatný, Miroslav Penka, Miloslava Matýšková)
- 16.1. Patofyziologie změn koagulace při nádorovém onemocnění179**
- 16.2. Diagnostika poruch krevního srážení .180**
16.2.1. Laboratorní koagulační testy 180
16.2.2. Vyšetření počtu a funkce trombocytů .. 182
- 16.3. Trombotická diatéza u onkologicky nemocných182**
16.3.1. Profylaxe trombotických komplikací.... 183
16.3.2. Léčba tromboembolických komplikací 184
- 16.4. Krvácivá diatéza způsobená nedostatkem destiček.....185**
16.4.1. Patofyziologie trombocytopenie..... 185
16.4.2. Některé typy medikamentózní alergické trombocytopenie..... 186
16.4.3. Akutní imunitní trombocytopenie..... 186
16.4.4. Chronická idiopatická trombocytopenická purpura – morbus Werlhof..... 187
- 16.5. Hemoragická diatéza způsobená získanou trombocytopenií.....188**
- 16.6. Krvácivá diatéza způsobená změnou aktivity koagulačních faktorů.....189**
16.6.1. Diseminovaná intravaskulární koagulace a primární hyperfibrinolýza..... 189
16.6.2. Mikroangiopatické trombotické hemolytické syndromy..... 193
- 16.7. Cirkulující inhibitory koagulace a antikoagulancia194**
16.7.1. Nespecifické získané inhibitory koagulace 194
16.7.2. Specifické inhibitory a získaný von Willebrandův syndrom..... 195
- 16.8. Základní informace o transfúzních přípravcích a krevních derivátech195**
16.8.1. Úpravy transfúzních přípravků zvyšující jejich kvalitu a bezpečnost..... 195
16.8.2. Riziko přenosu infekcí transfúzí..... 196
16.8.3. Kompatibilita transfúzního přípravku.. 196
Zajištění kompatibility erytrocytových transfúzních přípravků..... 196
- 16.9. Indikace a volba transfúzního přípravku.....197**
16.9.1. Indikace a kontraindikace transfúze erytrocytů 197
16.9.2. Transfúze trombocytů..... 198
16.9.3. Substituce plazmy 199
- 17. REOLOGICKÉ PORUCHY V ONKOLOGII 201**
(Zdeněk Kořístek)
- 17.1. Syndrom leukostázy201**
17.2. Syndrom hyperviskozity204
- 18. PALIATIVNÍ PÉČE V ONKOLOGII 211**
(Ondřej Sláma, Jiří Vorlíček)
- 18.1. Vztah podpůrné a paliativní péče211**
18.2. Dějiny pojmů hospic a paliativní péče.....211
18.3. Komunikace v paliativní péči.....212
18.3.1. Komunikace lékaře a pacienta o paliativní protinádorové léčbě 213
18.3.2. Komunikace s pacientem s onkologickým onemocněním v pokročilém stadiu..... 213
- 18.4. Základní principy paliativní medicíny.....214**
- 18.5. Některé klinické situace spojené s pokročilým onkologickým onemocněním a možnosti jejich řešení214**
18.5.1. Obecné zásady léčby symptomů pokročilého onkologického onemocnění..... 214
18.5.2. Dušnost..... 216
18.5.3. Kašel 216
18.5.4. Nauzea a zvracení 216
18.5.5. Zácpa 217
18.5.6. Nechutenství (anorexie)..... 217
18.5.7. Nádorová kachexie 217
18.5.8. Škytavka (singultus) 217
18.5.9. Svědění (pruritus)..... 218
18.5.10. Delirium..... 218
- 18.6. Organizační formy paliativní péče218**
- 19. NEVOLNOST A ZVRACENÍ PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ 221**
(Miroslav Tomáška, Jiří Vorlíček)
- 19.1. Charakteristika zvracení po protinádorové léčbě221**
19.1.1. Patofyziologie zvracení 221
19.1.2. Typy nevolnosti a zvracení..... 221
19.1.3. Rizikové faktory pro výskyt zvracení po chemoterapii 222
- 19.2. Léčba nevolnosti a zvracení po protinádorové terapii.....223**
19.2.1. Přehled antiemetik 223
Setronová antiemetika..... 223
Kortikosteroidy 223

Blokátory NK ₁ -receptorů.....	224	Anaesthesia dolorosa.....	240
Blokátory D ₂ -receptorů.....	224	Deaferentační bolesti.....	240
Benzodiazepiny.....	225	Neuralgie.....	240
19.2.2. Profylaxe a léčba akutního zvracení.....	225	Radikulární bolest.....	240
19.2.3. Profylaxe a léčba oddáleného zvracení.....	225	Komplexní regionální bolestivý syndrom.....	241
19.2.4. Profylaxe a léčba anticipační nevolnosti a zvracení.....	225	Centrální neuropatická bolest.....	241
19.2.5. Nevolnost a zvracení po radioterapii....	225	Psychogenní bolest.....	241
19.2.6. Zvracení po vysokodávkované chemoterapii.....	225	Akutní a chronická bolest u onkologických nemocných.....	241
19.2.7. Léčba zvracení vznikajícího navzdory antiemetické profylaxi.....	226	Bolest bazální a bolest průlomová.....	241
19.2.8. Praktická doporučení pro léčbu.....	226	Psychické základy vnímání bolesti, vyjádření bolesti a léčby bolesti.....	241
20. METABOLICKÉ KOMPLIKACE U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH 229		Patofyziologické a psychické důsledky chronické bolesti u onkologických pacientů.....	242
<i>(Miroslav Tomáška)</i>		21.3. Obecná pravidla diagnostiky příčin bolesti a její léčby.....	243
20.1. Hyperkalcémie.....	229	21.3.1. Pacient s chronickou bolestí.....	243
20.2. Hyperurikémie.....	230	Příčina bolesti a možnosti kauzální léčby.....	243
20.3. Syndrom nádorového rozpadu.....	231	Domluva s pacientem na optimální míře analgezie.....	244
20.4. Laktátová acidóza.....	232	Seznámení pacienta a jeho příbuzných s léčbou a písemné sestavení léčebného plánu.....	244
20.5. Hyperamonémie.....	233	21.3.2. Obecné principy léčby analgetiky.....	245
20.6. Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu.....	233	21.3.2.1. Podávání analgetik v pevných časových intervalech – aplikace podle hodin.....	245
21. LÉČBA BOLESTI 235		Definování vhodných analgetik pro průlomovou bolest.....	245
<i>(Zdeněk Adam, Pavel Ševčík, Zuzana Adamová)</i>		Dávkování dle křivky intenzity bolesti v průběhu dne.....	245
21.1. Neurofyziologické základy vjemu bolesti a základní pravidla léčby bolesti.....	235	21.3.2.2. Postupné nasazování analgetik podle síly účinku.....	245
21.1.1. Látky vyvolávající bolest (algogenní látky).....	235	Maximální dávky analgetik.....	246
21.1.2. Primární nociceptivní neurony spinálních ganglií.....	236	Způsoby podávání analgetik.....	247
21.1.3. Přenos bolestivého vzruchu na úrovni zadních rohů míšních.....	236	Léky používané v rámci I. stupně žebříčku léčby bolesti WHO.....	247
21.1.4. Neurofyziologické podklady chronické bolesti na úrovni zadních rohů míšních.....	237	Analgetika používaná v rámci II. a III. stupně žebříčku léčby bolesti WHO.....	247
21.1.5. Vzestupné vedení bolestivých impulsů z rohů míšních.....	237	21.4. Neopioidní analgetika.....	247
21.1.6. Descendentní systém tlumení bolesti...	238	21.4.1. Dělení neopioidních analgetik.....	247
21.1.7. Genetické vlivy na vnímání bolesti.....	238	21.4.1.1. Kyselá antipyretická analgetika.....	247
21.2. Dělení bolesti podle mechanismu jejího vzniku a délky trvání.....	238	21.4.1.2. Nekyselá antipyretická analgetika.....	248
21.2.1. Nociceptivní bolest.....	239	21.4.2. Princip účinku antipyretických analgetik – inhibice cyklooxygenázy....	248
Viscerální bolest.....	239	21.4.3. Analgetické a antipyretické působení neopioidních analgetik.....	251
Somatické bolesti.....	239	Kyselá antipyretická analgetika.....	251
21.2.2. Neuropatická bolest.....	239	Nekyselá antipyretická analgetika.....	251
Subjektivní údaje pacienta s neuropatickou bolestí.....	239	Antipyretický účinek.....	252
Klinický nález při neuropatické bolesti.....	239	21.4.4. Nežádoucí účinky antipyretických analgetik.....	252
Periferní neuropatická bolest a její příčiny.....	240		

Poškození trávicího ústrojí.....	252	Naltrexon	274
Postižení funkce ledvin	253	21.5.7. Volba opioidů v různých indikacích	274
Myelotoxicita	253	Akutní bolest	274
Nežádoucí účinky v oblasti CNS	253	Chronická bolest	274
Kožní reakce	253	Bolesti dobře a špatně ovlivnitelné opioidy	276
21.4.5. Základní informace o jednotlivých lécích	254	21.6. Doplnující medikace při léčbě bolesti	276
Kyselina acetylsalicylová	254	21.6.1. Antidepresiva	276
Ibuprofen	255	21.6.2. Antiepileptika.....	277
Diklofenak	255	Gabapentin	278
Naproxen.....	256	Karbamazepin	278
Další nespecifické inhibitory izoenzymů cyklooxygenázy	256	Klonazepam.....	278
Léky preferenčně inhibující cyklooxygenázu 2.....	256	21.6.3. Topická léčba.....	279
Léky specificky inhibující cyklooxygenázu 2.....	257	21.6.4. Antipsychotika.....	279
Paracetamol	257	21.6.5. Benzodiazepiny a hypnotika	279
Aminofenazon.....	258	21.6.6. Svalová relaxancia.....	279
Propyfenazon.....	258	21.6.7. Spasmolytika	280
Metamizol	258	21.6.8. Alkohol	280
21.5. Opioidní analgetika	258	21.6.9. Kanabinoidy	280
21.5.1. Opioidní receptory a jejich ligandy, jejich fyziologický účinek a farmakologické využití.....	258	21.6.10. Invazivní postupy	280
21.5.1.1. Endogenní opioidní mediátory.....	258	21.6.11. Antiemetika.....	280
21.5.1.2. Opioidní receptory	259	21.6.12. Laxativa.....	280
21.5.1.3. Ligandy opioidních receptorů.....	259	21.6.13. Přehled dávkování léků u pacientů s renální insuficiencí	282
21.5.2. Morfin	260	21.7. Analgesedace při krátkodobých výkonech.....	282
21.5.3. Další opioidní analgetika ze skupiny přirozených agonistů.....	265	21.7.1. Organizační a materiální předpoklady pro provedení analgesedace.....	282
Kodein	265	Organizační pokyny pro pacienta.....	282
Dihydrokodein	265	Materiální předpoklady pro provedení analgesedace	282
Heroin	266	Odpovědnost za sledování pacienta ..	283
21.5.4. Syntetické deriváty opioidů	266	Praktické provedení, pokud jsou splněny výše uvedené předpoklady.....	283
Pethidin.....	266	21.7.2. Přípravky použitelné pro analgesedaci	283
Oxykodon	266	21.7.2.1. Benzodiazepiny	283
Hydromorfon	267	Midazolam	283
Loperamid a difenoxylát	268	Flumazenil	283
Levomethadon	268	Propofol.....	283
Piritramid.....	268	Analgesedace opioidy	284
Fentanyl pro i.v. aplikaci	268	Remifentanil	284
Transdermální forma fentanylu.....	269	Ketamin.....	284
Alfentanil, sufentanil a remifentanil..	269	Kyslík	284
Tramadol	269	21.7.3. Monitorování pacienta.....	284
Tilidin	270	Pulsní oxymetrie	285
21.5.5. Opioidní analgetika ze skupiny parciálních agonistů a smíšených agonistů-antagonistů.....	270	EKG	285
Buprenorfin	270	Sledování krevního tlaku	285
Pentazocin.....	272	Žilní přístup.....	285
Nalbufin	274	Dokumentace	285
21.5.6. Antagonisté opioidních receptorů.....	274	21.7.4. Péče o pacienta po výkonu v analgesedaci	285
Naloxon.....	274		

22.	ORTOPEDICKÉ KOMPLIKACE MALIGNÍCH CHOROB 287	25.3.	Onkologický pacient a jeho blízcí.....311
	<i>(Richard Chaloupka)</i>	25.4.	Psychologické intervence při léčbě onkologického pacienta315
22.1.	Patologická fraktura287	25.5.	Kvalita života onkologického pacienta jako součást léčby.....316
22.1.1.	Definice a příznaky hrozící nebo již vzniklé patologické fraktury a její diagnóza..... 287	25.6.	Psychologická podpora týmu zdravotníků na onkologii317
22.1.2.	Terapie již vzniklé patologické fraktury . 288	25.7.	Autentická vyprávění nemocných s komentářem psychologa.....318
22.1.3.	Léčba velkých lytických ložisek s hrozící patologickou frakturou – preventivní operace nebo radioterapie . 288	25.7.1.	Příběh první: Nedávno mi řekli, že mám Hodgkinovu nemoc..... 318
22.2.	Syndrom míšní komprese290	25.7.2.	Příběh druhý: Mám šanci žít..... 320
22.2.1.	Definice a příznaky..... 290	25.7.3.	Příběh třetí: Nemoc se vrátila, pomozte mi..... 321
22.2.2.	Vyšetření..... 291		
22.2.3.	Terapie..... 291	26.	ZHOUBNÉ NÁDORY A REPRODUKCE. METRORAGIE PŘI TROMBOCYTOPENII ČI KOAGULOPATII..... 323
23.	SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY..... 293		<i>(Lenka Šmardová, Martin Huser, Igor Crha)</i>
	<i>(Miroslav Tomáška, Marcela Tomášková)</i>	26.1.	Reprodukce muže323
23.1.	Příčiny a klinický obraz293	26.2.	Reprodukce ženy324
23.2.	Diagnostika294	26.3.	Gynekologické krvácení při trombocytopenii a koagulopatii.....325
23.3.	Terapie a prognóza.....294	27.	NUTRIČNÍ PODPORA ONKOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH... 327
24.	LÉČENÍ MALIGNÍCH VÝPOTKŮ V TĚLNÍCH DUTINÁCH 297		<i>(Miroslav Tomáška, Marcela Tomášková, Jiří Vorlíček)</i>
	<i>(Miroslav Tomáška, Marcela Tomášková, Tomáš Büchler)</i>	27.1.	Nádorová malnutrice327
24.1.	Obecná charakteristika výpotků.....297	27.1.1.	Charakteristika, výskyt a význam..... 327
24.2.	Maligní pleurální výpotek297	27.1.2.	Patogeneze nádorové malnutrice 327
24.2.1.	Charakteristika, výskyt a prognóza 297	27.1.3.	Diagnóza malnutrice..... 328
24.2.2.	Diagnostika maligního pleurálního výpotku 298	27.2.	Nutriční podpora onkologických nemocných329
24.2.3.	Léčba maligního pleurálního výpotku . 299	27.2.1.	Dietní rada..... 329
24.3.	Maligní ascites.....302	27.2.2.	Popíjení tekuté farmaceutické výživy.... 329
24.3.1.	Výskyt a charakteristika 302	27.2.3.	Umělá klinická výživa 330
24.3.2.	Diagnóza maligního ascitu..... 302	27.2.4.	Současné indikace umělé klinické výživy u onkologicky nemocných 332
24.3.3.	Léčba ascitu při maligním onemocnění..... 303	27.3.	Farmakologická léčba nádorové kachexie.....333
24.3.4.	Prognóza nemocných s maligním ascitem 304	28.	LÉČBA INFEKČÍ U NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI CHOROBAMI 335
24.4.	Maligní perikardiální výpotek.....304	28.1.	Obecné informace o infekcích u pacientů s maligními chorobami.....335
24.4.1.	Diagnóza maligního perikardiálního výpotku 304		<i>(Milan Navrátil, Miroslav Tomáška, Zdeněk Adam)</i>
24.4.2.	Terapie maligního perikardiálního výpotku 305	28.2.	Sepse a septický šok.....336
24.4.3.	Prognóza 306		<i>(Milan Navrátil, Miroslav Tomáška, Zdeněk Adam)</i>
25.	PSYCHOLOGICKÝ NÁHLED NA PROBLÉMY ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ A OŠETŘUJÍCÍHO TÝMU 307	28.2.1.	Definice sepsy a septického šoku..... 336
	<i>(Libuše Kalvodová)</i>		
25.1.	Osobnost onkologického pacienta308		
25.2.	Komunikace s onkologickým pacientem309		

28.2.2. Patofyziologie sepse a septického šoku.....	337	29. ALTERNATIVNÍ MEDICÍNA A ONKOLOGIE.....	365
28.2.3. Klinický a laboratorní obraz	341	(<i>Vojtěch Mornstein</i>)	
28.2.4. Diagnóza infekčního agens při sepsi a při febrilní neutropenii	342	Nevědecký charakter alternativní medicíny	365
28.2.5. Léčba sepse	344	Motivace pacientů.....	366
28.3. Febrilní neutropenie	349	Motivace lékařů.....	366
(<i>Zdeněk Ráčil, Barbora Weinbergerová, Iva Kocmanová, Jiří Mayer</i>)		Vybrané metody alternativní medicíny	366
28.3.1. Definice	349	Alternativní a sporná medikace v onkologii	368
28.3.2. Incidence.....	350	Shrnutí rozporu vědeckého vývoje a rozvoje alternativní léčby	369
28.3.3. Etiopatogeneze	351	30. STATISTICKÉ ÚDAJE O NOVOTVARECH V ČR.....	371
28.3.4. Klinický obraz	351	(<i>Ladislav Dušek, Jan Mužík, Jana Koptíková</i>)	
28.3.5. Vyšetření nemocného s febrilní neutropenií	351	30.1. Souhrn onkologické statistiky	371
28.3.6. Stanovení rizika rozvoje komplikací febrilní neutropenie.....	353	30.2. Epidemiologické charakteristiky.....	371
28.3.7. Iniciální antibiotická terapie	353	30.3. Evidence novotvarů v ČR a ve světě....	372
28.3.8. Pokračování léčby při přetrvávání febrilií po třech dnech antimikrobiální terapie	356	30.4. Trendy nádorové incidence a prevalence v ČR	375
28.3.9. Pokračování léčby při přetrvávání febrilií po 5–7 dnech antimikrobiální terapie.....	356	30.5. Srovnání ČR a některých zemí u vybraných nádorů	375
28.3.10. Ukončení antimikrobiální léčby.....	358	30.6. Výskyt novotvarů mizní a krvetvorné tkáně	376
28.3.11. Další způsoby léčby febrilní neutropenie	358	31. SÍŤ KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTER ČR.....	377
28.3.12. Antimikrobiální profylaxe u neutropenických nemocných	359	(<i>Jiří Vorlíček, Jiří Fínek, Ladislav Dušek, Martin Komenda</i>)	
28.4. Mykotické infekce	359	Vznik a rozvoj sítě onkologických pracovišť v ČR	377
(<i>Zdeněk Ráčil, Barbora Weinbergerová, Iva Kocmanová, Jiří Mayer</i>)		Současný stav sítě.....	378
28.5. Pneumonie způsobená Pneumocystis jiroveci (carinii)	361	Dostupné informační zdroje o síti KOC.....	379
(<i>Zdeněk Ráčil, Barbora Weinbergerová, Iva Kocmanová, Jiří Mayer</i>)		Seznam zkratk.....	381
28.6. Virové infekce.....	363	Rejstřík	387
(<i>Zdeněk Ráčil, Barbora Weinbergerová, Iva Kocmanová, Jiří Mayer</i>)			

OBSAH OBRAZOVÉ PŘÍLOHY NA CD

Patomorfologie maligních chorob

(Pavel Fabian)

Varovné příznaky maligních krevních chorob

(Zdeněk Adam, Petr Szturz, Jiří Neubauer, Tomáš Nebeský, Milan Navrátil, Renata Koukalová, Zdeněk Řehák, Jiří Vaníček, Marta Krejčí, Zdeněk Král)

Chirurgické postupy v diagnostice a léčbě zhoubných nádorů

(Vuk Fait)

Komplexní aspekty HPV infekce

(Vít Unzeitig)

Obrazová příloha ke kapitole bisfosfonáty: princip osteolýzy, příklady patologických fraktur a osteonekrózy

(Luděk Pour)

Intervenční metody na páteři za navigace CT

(Jiří Neubauer)

Tumory páteře – konkrétní příklady

(Richard Chaloupka, Martin Repko, Jiří Neubauer, Radim Grosman)

Infekce u onkologicky nemocných

(Barbora Weinbergerová)

Radioterapie

(Ludmila Hynková, Hana Doleželová, Pavel Šlampa)

Symptomatologie dětských nádorů

(Jan Starý, Marie Zítková, Josef Mališ, Petr Smíšek, Jiří Schovanec, Milan Tichý, Jiří Šnajdauf)

Nádorová onemocnění dětí a mladistvých

(Viera Bajčiová, Karel Zitterbart, Zdeněk Pavelka, Jaroslav Štěrba)

Klinické obrazy nejčastějších prekanceróz a kožních malignit

(Miroslav Nečas, Vladimír Vašků)

Nejčastěji používané radionuklidové metody v nádorové diagnostice

(Jiří Prášek)

Histiocytóza z Langerhansových buněk v obrazech

(Petr Szturz, Zdeněk Adam, Tomáš Nebeský, Mojmír Moulis, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Jiří Prášek, Antonín Fassmann)

Osteonekróza čelistí po léčbě bisfosfonáty

(Milan Machálka, Vojtěch Peřina, Petr Pokorný)

Příklady využití zobrazovacích metod u různých maligních onemocnění

(Jaroslav Bačovský, Miroslav Mysliveček, Miroslav Heřman, Vlastimil Ščudla)

Hematoonkologie v obrazech

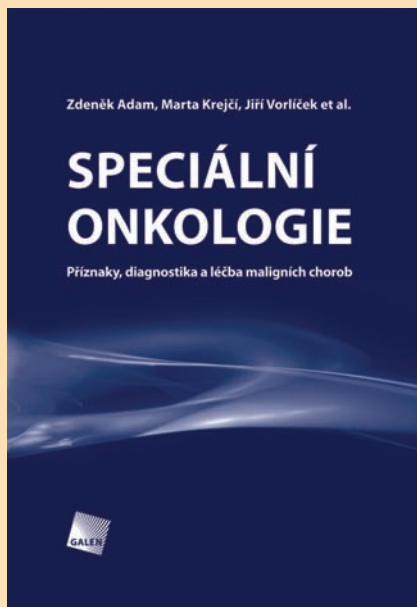
(Lenka Šmardová, Milan Navrátil, Eva Létalová, Tomáš Nebeský)

Problematika diagnostiky karcinomu mléčné žlázy

(Karel Dvořák)

Implantace venózních portů

(Martin Ondrák, Roman Šefr, Lukáš Fiala)



**Zdeněk Adam,
Marta Krejčí,
Jiří Vorlíček et al.**

SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE

**Příznaky, diagnostika
a léčba maligních chorob**

www.galen.cz

Předmluva

Část A / Solidní nádory dospělého věku

1. Onkologické informační zdroje na internetu
2. Nádory mozku
3. Maligní nádory hlavy a krku
4. Bronchogenní karcinom
5. Maligní mezoteliom
6. Thymom
7. Nádory srdce
8. Karcinom ezofagu
9. Karcinom žaludku a gastrointestinální stromální nádory
10. Kolorektální karcinom
11. Karcinom pankreatu
12. Hepatocelulární karcinom
13. Karcinom žlučníku a žlučových cest
14. Karcinom anu
15. Kožní nádory kromě melanomu
16. Maligní melanom
17. Karcinom štítné žlázy
18. Karcinom nadledvin a další zhoubné nádory endokrinních žláz
19. Neuroendokrinní nádory
20. Nádory ledvin
21. Karcinom prostaty
22. Karcinom močového měchýře
23. Maligní nádory penisu
24. Testikulární nádory
25. Karcinom prsu
26. Maligní nádory vaječníků
27. Maligní nádory endometria
28. Trofoblastický choriokarcinom
29. Karcinom děložního hrdla
30. Maligní nádory pochvy a zevních rodidel
31. Kostní sarkomy
32. Sarkomy měkkých tkání
33. Kaposiho sarkom
34. Metastázy nádorů neznámé primární lokalizace
35. Metastázy v játrech

Část B /

Maligní krevní choroby

36. Myelodysplastický syndrom
37. Akutní myeloidní leukémie
38. Akutní lymfoblastická leukémie dospělých
39. Chronická myeloidní leukémie
40. Myeloproliferativní choroby vyjma chronické myeloidní leukémie
41. Nehodgkinské lymfomy
42. Hodgkinův lymfom
43. Chronická B-lymfatická leukémie a jí podobné stavy
44. Monoklonální gamapatie
45. Mnohočetný myelom
46. Další nemoci ze skupiny monoklonálních gamapatií
47. Histiocytární choroby dospělých
48. Transplantace krvetvorných buněk

Část C /

Nejčastější maligní nemoci dětského věku

49. Úvod do onkologie dětského věku
50. Neuroblastom
51. Nádor y centrálního nervového systému u dětí
52. Sarkomy měkkých tkání u dětí
53. Osteosarkom u dětí
54. Ewingův sarkom / primitivní neuroektodermální nádory
55. Nádory jater u dětí a adolescentů
56. Wilmsův nádor a nádory ledvin u dětí a adolescentů
57. Retinoblastom
58. Nehodgkinské lymfomy u dětí
59. Hodgkinův lymfom u dětí
60. Histiocytózy v dětském věku
61. Leukémie u dětí
62. Germinální nádory
63. Pozdní nežádoucí následky onkologické léčby v dětském věku a kvalita života po ukončení terapie

Zkratky / Literatura / Rejstřík

ÚVOD

Otevíráte učebnici, která je určena studentům lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně – ale nejen jim. Tato kniha je psána tak, aby v ní každý lékař, který se ve své praxi setkává s pacienty trpícími maligními nemocemi, mohl najít užitečné informace pro svoji každodenní práci.

Léčbou nádorových chorob se zabývají onkologové a hematologové. Ale zvládat a řešit komplikace spojené s těmito nemocemi a jejich léčbou je úkolem lékařů všech odborností, tedy i praktických lékařů. A právě na nich osud nemocných z velké části závisí. Pokud pojmu včas podezření na závažnou nemoc a včas zahájí diagnostický proces, je prognóza pacienta obvykle příznivá. V případě, že je nemoc rozpoznána až ve stadiu pokročilém, je prognóza obvykle velmi nepříznivá, a to i tehdy, použije-li se ta nejmodernější léčba, která existuje.

Kniha obsahuje obecně zaměřené kapitoly o etiologických faktorech a možnostech prevence. Tyto informace umožní lékaři volit kroky směřující ke snížení rizika nejen u jeho pacientů, ale také u něho samého a jeho blízkých. Podrobné informace v kapitole o systémových a paraneoplastických projevech nádorových nemocí by měly přispět právě k časnému rozpoznání zhoubného nádoru.

Další kapitoly se zabývají jednotlivými léčebnými alternativami. Následují kapitoly, jejichž cílem je předložit čtenáři informace, jak zvládat komplikace, které s sebou tyto nemoci přinášejí – například chronickou bolest, infekce, nádorem způsobené výpotky, metabolické komplikace a problémy s výživou i s fertilitou, ale také psychické problémy.

Tato kniha je však také učebnicí pro studijní předmět klinická onkologie, vyučovaný na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Spolu s učebnicí *Speciální onkologie* (Galén 2010) soustřeďuje všechny důležité informace. Pro studenty by to však neměly být tyto informace nové. Jednotlivé kapitoly jsou jen opakováním toho, co již bylo obsahem výuky v jiných předmětech. Například s informacemi o rizikových faktorech a možnostech prevence se studenti setkávají v předmětu preventivní lékařství, s informacemi o protinádorových přípravcích a analgetických v předmětu

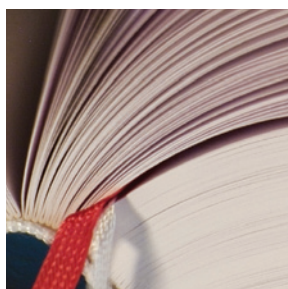
farmakologie, léčba infekcí a sepse je náplní předmětu infekční lékařství a předmětu akutní medicína, a samozřejmě také předmětu vnitřní lékařství. Chirurgickými metodami a metodami léčby patologických fraktur se zabývá předmět chirurgie a ortopedie.

Uvedenými několika příklady chceme jen ilustrovat, že pro studenty lékařské fakulty není tato učebnice kvantem nových informací. Měla by pro ně být především shrnutím toho, co se z oblasti onkologie již učili či budou učit v jiných předmětech, protože onkologie se prolíná všemi obory medicíny, a tedy i všemi předměty vyučovanými na lékařské fakultě. Z pohledu didaktiky tato učebnice pro studenty vybírá informace vztahující se k onkologii z většiny předmětů přednášených na lékařské fakultě a tvoří z nich jeden celek, zaměřený na problematiku nádorových nemocí.

Závěrem jen připomeňme smutnou skutečnost: onkologické choroby jsou v naší republice v současnosti častější, než tomu bylo dříve, a jejich výskyt se vinou znečištění životního prostředí i vinou současného životního stylu stále zvyšuje. V důsledku zhoubného nádoru zemře u nás každý čtvrtý člověk. Část onkologicky nemocných se ovšem vyléčí – výskyt nádorových chorob je tedy ještě vyšší. Dle statistik z USA je ve dvou ze tří rodin nejméně jeden člověk postižen nádorovým onemocněním. A onemocní-li zhoubným nádorem některý člen rodiny, je tím podle psychologů postižena celá rodina. Proto budeme rádi, stane-li se tato kniha pro studenty i lékaře užitečným zdrojem informací, které mohou pomoci. Onkologické onemocnění je krutý a zákeřný nepřítel. A o takových nepřátelích je dobré mít co nejvíce informací, neboť tyto informace zvyšují naše naděje na úspěch v boji s nimi.

Publikace byla připravena s podporou České leukemické skupiny – pro život (CELL), která se zevrubně věnuje výzkumu na poli maligních krevních nemocí, ale vyvíjí také řadu vzdělávacích aktivit, jež by měly přispět ke zvýšení povědomí o leukemiích a jim příbuzných nemocích mezi širší lékařskou veřejností i mezi studenty medicíny. Informace o CELL lze nalézt na adrese www.leukemia-cell.org.

Jistota při výběru lékařské literatury



www.galen.cz

1. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK NÁDORŮ

1.1. Zevní vlivy podmiňující vznik nádorů nebo ochraňující před jejich vznikem

1.1.1. Přehled hlavních příčin globálně

Identifikace hlavních příčin nádorů má zcela zásadní význam především pro jejich primární prevenci. Pro připomenutí: podstatou primární prevence je snižování rizika samotného vzniku nádorového onemocnění ovlivňováním jeho příčin – tedy tzv. rizikových faktorů–, zatímco podstatou sekundární prevence je časné zjištění již vzniklého nádoru (a díky tomu předpoklad jeho úspěšnější léčby).

Významným mezníkem v identifikaci skutečných příčin zhoubných nádorů byla především práce »Causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today« z roku 1981. Tato epidemiologická analýza poprvé přesvědčivě ukázala, že hlavní příčinou onkologických

onemocnění jsou zevní faktory, a z nich především životní styl (tab. 1.1.). Tato publikace a její autoři jsou dodnes na dané téma citováni nejčastěji.

Stanovení příčin zhoubných nádorů z roku 1981 uvádíme rovněž z historických důvodů. A jimi myslíme i možnost srovnání, jak se tento pohled dále vyvíjel a jaký je dnes. V uplynulých desetiletích byla pochopitelně učiněna celá řada pokusů dopracovat se k co nepřesnější kvantifikaci významu hlavních faktorů, zde zmíníme pouze pár vybraných. Mezi ně patří studie, jejíž autoři hodnotili příčiny onkologických onemocnění na celém světě metodou komparativního hodnocení rizika devíti zevních faktorů, zahrnujících jak faktory prostředí, tak faktory životního stylu. Hlavní výsledky shrnujeme v tab. 1.2.

V tabulce stojí za povšimnutí kromě vlastního obsahu dvě skutečnosti. První je rozdělení hodnocení podle bohatství regionu (konkrétně podle příjmu na hlavu). To je samozřejmě aspekt, který v hodnocení významu jednotlivých faktorů také hraje roli, a tabulka to ukazuje. Druhou skutečností, na kterou je třeba upozornit, je to, že z výživy je zde uvedena jen konzumace zeleniny, a celkový význam výživy se oproti tabulce dle Dolla a Peta zdánlivě vytrácí. Souvisí to ale spíše s metodologickým přístupem,

Tab. 1.1. Podíl jednotlivých příčin na nádorové mortalitě – jak viděno v roce 1981 (Doll a Peto 1981)

Faktor	Nejllepší odhad	Rozmezí přijatelného odhadu
tabák	30	25–40
strava	35	10–70
infekce	10?	1–?
reprodukční a sexuální chování	7	1–13
povolání	4	2–8
alkohol	3	2–4
geofyzikální faktory	3	2–4
znečištění prostředí	2	< 1–5
medicínské procedury	1	0,5–3
průmyslové produkty	< 1	< 1–2
potravinová aditiva	< 1	–5–2 ^{*)}

*) Uvažujeme-li možný protektivní efekt antioxidantů a dalších potravinových aditiv

Tab. 1.2. Atributivní příspěvní hodnocených 9 faktorů (v procentech) k úmrtnosti na vybrané nádory (Danaei et al. 2005)

	Bohaté země	Chudé a středně bohaté země	Celosvětově
kouření	29	18	21
alkohol	4	5	5
nízká konzumace ovoce a zeleniny	3	6	5
nadváha a obezita	3	2	2
nedostatek pohybové aktivity	2	2	2
sex s osobou se zvýšeným rizikem pohlavně přenášené choroby	1	3	3
znečištění venkovního ovzduší	1	1	1
kontaminace injekčními jehlami ve zdravotnických zařízeních	< 0,5	2	2
kouř v domácnostech z používání pevných paliv	0	< 0,5	< 0,5

respektive metodologickými problémy, kdy výživa je příliš komplexní záležitostí na to, aby ji bylo možné hodnotit jak jednotlivý faktor. Autoři zde tedy dokázali zhodnotit pouze význam ovoce a zeleniny – to však neznamená, aby celý význam výživy ve vztahu k nádorům byl takto limitovaný. Vliv výživy na úrovni jednotlivých faktorů bude podrobně rozebrán v příslušných kapitolách.

Další odhad, jeden z nejnovějších, uvádíme v tab. 1.3. Pro změnu oproti všem předchozím uvedeným hodnocením se ale objevuje další prvek, a to je pohlaví, a tabulka hned dokládá, jak je tento prvek také důležitý (a to i přesto, že pro ženy jsou data poněkud limitovaná). A je zde ještě jedna významná odlišnost – předchozí dvě tabulky se vztahovaly k úmrtím na zhoubné nádory, zatímco tato tabulka se týká incidence. Toto se nejvíce projevilo na hodnocení slunečního záření, které přispívá k nádorům kůže, a to z hlediska celkových počtů především k »non-melanomům«, které jsou ovšem z více než 95 % dobře vyléčitelné, a projevují se tak sice výrazněji na incidenci, avšak na úmrtnosti pouze minimálně.

Jaké jsou tedy hlavní závěry ohledně hlavních příčin onkologických onemocnění? Z celkových

Tab. 1.3. Příčiny nádorových onemocnění, jeden z recentních odhadů – proporce nádorové incidence přiřítané jednotlivým faktorům (Moreno 2008)

Faktor	Muži	Ženy
kouření	29 – 38	2–10
strava	30	
nadváha	3	6
alkohol	5–9	2–4
infekce	8	
sluneční záření	8–10	
expozice škodlivinám z životního a pracovního prostředí	5	

součtů atributivních rizik vyplývá, že zevním vlivům lze přičítat vznik 75–95 % všech nádorů. Ať již je skutečnost blíže horní, či spodní hranici, v každém případě jsou zevní vlivy jednoznačně tím nejvýznamnějším, co rozhoduje o tom, zda zhoubným nádorem onemocníme, či nikoli. Nejvýznamnějšími skutečnými příčinami, respektive faktory ovlivňujícími riziko nádorových onemocnění, jsou **kouření a strava**, dále pak **nadváha a obezita**, **alkohol**, **nedostatek pohybu** a určité **infekce**. Oproti některým mylným představám mají podstatně menší reálný význam takové faktory jako expozice chemickým škodlivinám v životním prostředí. Je třeba také varovat před zjednodušeným a chybným pohledem, že by bylo možné klást rovnítko mezi zevní příčiny zhoubných nádorů a seznam kancerogenů – a to kromě jiného i proto, že mezi zevní příčiny je třeba počítat nejen expozici faktorům s kancerogenním potenciálem, ale také třeba naopak nedostatečnou expozici faktorům ochranným.

LITERATURA K PŘÍČINÁM VZNIKU NÁDORŮ OBECNĚ

- Albrecht T, McKee M, Alexe DM, et al. Making progress against cancer in Europe in 2000. *Eur J Cancer* 2008; 44(10): 1451–1456.
- Clapp RW, Howe GK, Jacobs MM. Environmental and occupational causes of cancer: A call to act on what we know. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2007; 61: 631–639.
- Coleman MP, Alex DM, Albrecht T, McKee M (eds). Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia; 2008.
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784–1793.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6): 1191–1308.
- Frieden TR, Myers JE, Krauskopf MS, Farley TA. A public health approach to winning the war against cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 1306–1313.

Tab. 1.4. Relativní riziko vzniku nádorů vlivem kouření (podle Gandiniho 2008)

Nádor dle lokalizace	Současní kuřáci	Bývalí kuřáci RR (95 % CI)
plíce c34	8,96 (6,73–12,1)	3,85 (2,77–5,34)
hrtan c32	6,98 (3,14–15,5)	4,65 (3,35–6,45)
hltn c14	6,76 (2,86–16,0)	2,28 (0,95–5,50)
horní trávící ústrojí c10–15	3,57 (2,63–4,84)	1,18 (0,73–1,91)
ústní dutina c10	3,43 (2,37–4,94)	1,40 (0,99–2,00)
dolní močové ústrojí c65–67	2,77 (2,17–3,54)	1,72 (1,46–2,04)
jícen c15	2,50 (2,00–3,13)	2,03 (1,77–2,33)
nosní dutiny c11, nosohltan c30–c31	1,95 (1,31–2,91)	1,39 (1,08–1,79)
cervix c53	1,83 (1,51–2,21)	1,26 (1,11–1,42)
pankreas c25	1,70 (1,51–1,91)	1,18 (1,04–1,33)
žaludek c16	1,64 (1,37–1,95)	1,31 (1,17–1,46)
játra c22	1,56 (1,29–1,87)	1,49 (1,06–2,10)
ledviny c64	1,52 (1,33–1,74)	1,25 (1,14–1,37)
myeloidní leukémie c92	1,09 (0,70–1,70)	1,27 (0,28–5,83)

Martin-Moreno JM, Soerjomataram I, Magnusson G. Cancer causes and prevention: A condensed appraisal in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1390–1403.

Soerjomataram I, deVries E, Pukkala E, Coebergh JW. Excess of cancers in Europe a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *Int J Cancer* 2007; 120: 1336–1343.

1.1.2. Tabák, kouření

Vliv kouření na riziko vzniku nádorů

Kouření má v etiologii onkologických onemocnění mimořádné postavení, je totiž jednoznačně nejvýznamnější jednotlivou příčinou vzniku maligních nádorů, a navíc přitom příčinou, již lze jednoznačně předejít. Vlivu kouření je v Evropě přisuzován vznik (atributivní podíl na incidenci) celkem 29–38 % všech nádorů. Nejvýraznější a také obecně nejznámější je vliv kouření na riziko karcinomu plic. Kouření způsobuje 87–91 % plicních nádorů u mužů a 57–86 u žen. Karcinom plic ale není rozhodně jediným »nádorovým« důsledkem kouření. V současnosti je významný podíl kouření k riziku prokázán pro řadu nádorových lokalizací. Přehled spolu s kvantitativním hodnocením v podobě relativního rizika (RR) na základě recentní metaanalýzy ukazuje tab. 1.4.

Kancerogenní vliv expozice tabákovému kouři je dnes prokázán a zdokumentován naprosto jednoznačně, a stejně tak to, že se jedná o nejsilnější jednotlivou příčinu zhoubných nádorů. Z více než 4000 chemických látek, které se nacházejí v cigaretovém kouři, je několik desítek prokázaných kancerogenů. Celkově tabákový kouř samozřejmě také patří mezi prokázané humánní kancerogeny dle klasifikace IARC. V zásadě jde o velmi zvláštní, ojedinělou

situaci, kdy vysloveně kancerogenní produkt, který u člověka při běžném a správném použití a konzumaci prokazatelně způsobuje nádorová onemocnění, je povolen k volnému prodeji. Tento paradox je ještě zvýrazněn dalšími skutečnostmi – jednak tím, že kouření nezpůsobuje jen nádory, ale mnoho dalších onemocnění, včetně kardiovaskulárních, a v neposlední řadě tím, že vyvolává silnou závislost, a to zdaleka ne jen psychickou, ale i fyzickou. Nikotin je velmi silnou drogou. Působí stejným mechanismem jako heroin a kokain (vazba na specifické receptory v mozku) a je s těmito drogami srovnatelný co do schopnosti vyvolat závislost (ve všech třech případech u 80–85 % uživatelů) a v síle této závislosti.

Úplně nejnovější aktualizaci poznatků o kancerogenitě tabáku a kouření představuje zpráva pracovní skupiny IARC z října 2009. Zpráva znovu potvrzuje a zdůrazňuje, že kouření je celosvětově největší jednotlivou příčinou onkologických onemocnění, ale především uvádí některá nová upřesnění. V přehledu toto shrnutí uvádíme v tab. 1.5.

Zpráva uvádí, že jsou nyní již dostatečné důkazy, že kouření způsobuje kolorektální karcinom a nádory ovarií. Co se týče karcinomu prsu, autoři zhodnotili 150 epidemiologických studií. Velké kohortové studie publikované od roku 2002 konzistentně ukazují malou pozitivní asociaci (relativní riziko 1,1–1,3). Mnoho látek v tabákovém kouři způsobuje nádory mléčné žlázy u zvířat, a tyto látky se shromažďují v prsní tukové tkáni u žen, proto pracovní skupina učinila závěr, že jsou limitované důkazy o tom, že kouření způsobuje karcinom prsu. Nově byla prokázána příčinná souvislost mezi kouřením rodičů a nádorovými onemocněními dětí. Čtyři recentní studie ukázaly, že děti narozené rodičům, kteří kouří (otec, matka, nebo oba), včetně prekon-

Tab. 1.5. Důkazy o kancerogenitě tabáku a kouření pro člověka (kancerogeny skupiny 1) (Secretan 2009)

	Nádory, pro které jsou dostatečné důkazy	Nádory, pro které jsou limitované důkazy	Nádory, pro které jsou důkazy o nekancerogenitě
kouření tabáku	ústní dutina, orofarynx, nasofarynx, hypofarynx, jícen, žaludek, kolorektum ^{*)} , játra, pankreas, nosní dutiny a paranazální sinusy, hrtan, plíce, cervix dělohy, ovarium ^{*)} , močový měchýř, ledvina (tělo a pánvička), močovod, kostní dřeň (myeloidní leukémie)	ženský prs ^{*)}	endometrium (po menopauze ^{*)} , štítná žláza ^{*)}
kouření rodičů (vliv na nádorové onemocnění u potomků)	hepatoblastom ^{*)}	dětské leukémie (obzvláště akutní lymfatická leukémie ^{*)}	
pasivní kouření	plíce	hrtan ^{*)} , hltan ^{*)}	
bezkouřový tabák	ústní dutina, jícen ^{*)} , pankreas		

^{*)} Nové nádorové lokalizace

cepční periody a těhotenství, mají významně vyšší riziko hepatomablastomu, vzácného embryonálního nádoru. Jestliže kouří pouze otec, je relativní riziko 1,86, jestliže pouze matka, je 2,02, a jestliže kouří oba, zvyšuje se na 4,74. Ohledně dětské leukémie, meta-analýza ukázala spojitost s rodičovským kouřením před těhotenstvím (relativní riziko 1,12, 95% interval spolehlivosti 1,04–1,21. Pasivní kouření působí karcinom plic (to je známo již déle), nyní jsou omezené důkazy (kategorie »limited evidence«) pro nádory hrtanu a hltanu, zatímco souvislost s karcinomem prsu zůstává neprůkazná. Vzhledem k tomu, že pasivní kouření zahrnuje většinu složek, které se nacházejí v hlavním proudu tabákového kouře (*mainstream*), lze předpokládat rozšíření důkazů i na nádory další.

Co v cigaretovém kouři a tabáku způsobuje zhoubné nádory, mechanismy účinku

Jak již bylo zmíněno, v cigaretovém kouři je několik desítek prokázaných lidských kancerogenů, a celkově je tabákový kouř jako směs také zařazen mezi humánní kancerogeny dle klasifikace IARC. I když bylo použito formulace, že kouření je nejvýznamnější »jednotlivou« příčinou nádorových onemocnění, je to míněno spíše z vnějšího pohledu (kouření jako chování, expozice cigaretovému kouři versus bez expozice). Z hlediska účinných látek a mechanismu účinku se jedná o záležitost komplexní, vliv mnoha látek mnoha různými způsoby. Je předvídatelné, že kancerogenní vlastnosti budou mít především produkty hoření. Kancerogenita tabáku však není vázána jen na vlastní hoření. Prokazatelně kancerogenní je i samotný nikotin, který byl dříve hodnocen spíše z hlediska vzniku závislosti, a rovněž tak jemu příbuzné sloučeniny nornikotin a atanabin, a tyto látky fungují společně s nikotinem

rovněž jako prekursory dalších látek s kancerogenními účinky, které jsou souborně označovány jako specifické tabákové nitrosaminy. Další skupinou kancerogenů tabákového kouře jsou polycyklické aromatické uhlovodíky, např. benzo(a)pyren, vyhodnocený jako silný kancerogen, nebo podobně nebezpečný benz(a)antracen. Mezi kancerogeny patří dále například nestálé těkavé nitrosaminy. Jsou přítomny i látky, které označujeme jako ko-kancerogeny a které zesilují účinky kancerogenů v kouři, jako například fenol a katechol. Co se týče vlastních mechanismů, jsou tedy v cigaretovém kouři jak látky s účinky induktorů nádorové transformace, tak látky působící jako promotory již indukovaných nádorových změn a napomáhající nádorové progresi, a rovněž látky s účinky ko-kancerogenními, které usnadňují pronikání kancerogenů nebo jejich transformační změny v buňkách.

Dále je důležité zmínit se o závislosti na dávce. Ta platí jen částečně. Riziko nepochybně roste s mírou expozice. Ale na druhé straně neexistuje prahová dávka, pod kterou by nebylo nebezpečí. Obecně nelze hovořit o bezpečných dávkách kancerogenů. Lze hovořit pouze o vyšší či nižší pravděpodobnosti nádorové transformace. Navíc existují individuální rozdíly ve vnímavosti k poškozením i ve schopnosti jejich reparace. Proto stejné dávky kancerogenů mohou být u různých jedinců zdrojem různého rizika. V každém případě je pro praxi důležité, že jakákoliv expozice tabákovému kouři je riziková. Riziko významně zvyšuje třeba nejen kouření 1 cigarety denně, ale i kouření příležitostně.

Otázky prevence, směry dalšího zkoumání

Ve vztahu kouření a rizika onkologických onemocnění dnes není prioritní dokazování, že kouření způsobuje zhoubné nádory. To je naprosto nezpo-

chybnitelné, stejně jako to, že kouření je vůbec nejvýznamnější příčinou nádorových onemocnění. I v této oblasti však jde vývoj dále – dokladem je výše uvedená aktualizace o nově prokázaném riziku některých nádorů, a je možné až pravděpodobné, že riziko bude dostatečně prokázáno i pro některé další nádory. O vlivu kouření na riziko nádorů je k dispozici bezpočet prací a stále přibývají nové. Za jedno z nejsoubornějších shrnutí kancerogenity kouření lze považovat monografii IARC č. 83 z roku 2004 (pro představu – má 1451 stran) – tu lze tedy doporučit k hlubšímu studiu na dané téma, jinak ale neustále vycházejí nové práce, které poznání o vlivu kouření na riziko nádorů rozšiřují a posunují dále. Z hlediska primární prevence jsou ovšem argumenty zcela dostatečné, dobře víme, co by nejvíce pomohlo v boji proti nádorovým onemocněním – nekouřit. Boj proti kouření je problém mnohem širší než jen medicínský, nicméně lékaři v něm rozhodně významnou roli hrají, a kromě jiného by například mělo být samozřejmé, že lékař sám je nekuřákem. V opačném případě dává velmi špatný signál (i o svém lékařském vzdělání).

Nikotin a onkologická onemocnění

Vzhledem k tomu, že kouření vyvolává velmi silnou závislost u většiny kuřáků, až u 85 % (dg. F 17), a k léčbě této závislosti se mimo jiné užívá také izolovaný nikotin (žvýkačky, náplasti, inhalátory, tablety), je věnována zvýšená pozornost všem možným biologickým účinkům této drogy, mezi nimi i roli v maligním bujení. Působení nikotinu v těle se uskutečňuje prostřednictvím jeho vazby na určité typy acetylcholinových receptorů, které jsou proto nazývány »nikotinové acetylcholinové receptory« (nAChRs) a vyskytují se nejen na neuronech a neuromuskulárních spojeních, ale i u širokého spektra tkáňových buněk, včetně epiteliálních a endoteliálních. Stimulace nAChRs nikotinem iniciuje vyplavování neurotransmiterů a hormonů, s následnou kaskádou zásahů do různých regulačních systémů, mimo jiné ovlivňujících i buněčnou apoptózu a přežívání buněk. Experimentální studie prokázaly, že izolovaný nikotin indukuje proliferaci nádorových buněk v plicní tkáni, nádorovou angiogenezi, a dokonce indukuje proliferaci nádorových buněk v metastázách. Tyto účinky byly prokázány mimo jiné i po aplikaci nikotinu pomocí transdermálních náplastí.

Experimentální studie vysvětlují epidemiologická pozorování rozdílů v průběhu nádorových onemocnění u kuřáků a nekuřáků: nádory kuřáků bývají více vaskularizované, častěji metastazují a jsou rezistentní k chemoterapii. U onkologických pacientů, kteří nepřestávají kouřit ani po stanovení diagnózy, nádory rychleji progredují, vyvíjejí se

sekundární nádory, častěji dochází k rekurenci po úspěšné léčbě, což významně zhoršuje kvalitu života těchto nemocných a šance na přežití.

Kromě promotoru nádorového bujení byla u nikotinu zjištěna i jeho účast na iniciaci nádorového procesu, a to prostřednictvím jeho metabolické přeměny na vysoce kancerogenní nitrosaminy: 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) a N'-nitrososonornikotin (NNN). Tyto látky tvoří addukty s buněčnou DNK, které vedou k mutaci v genech významných v kancerogenezi, jako Ras, p53, Rb. V současné době je tedy nikotin považován za kompletní kancerogen s iniciačním i promotorským účinkem.

Tyto poznatky mají velký praktický význam:

1. U pacientů s onkologickým onemocněním je jednoznačně indikováno naléhavé doporučení k zanechání kouření; pokud získají srozumitelné informace o výhodách této své aktivní spoluúčasti, a naopak o rizicích setrvání v tomto autoagresivním chování, budou mít k jeho změně vysokou motivaci.
2. Nikotin nemůže být pokládán za bezpečný způsob léčby u onkologických pacientů, u nichž by pravděpodobně byl spíše indikován jeho agonista vareniklin, který poskytne podobnou »odměnu« prostřednictvím vyplavení dopaminu po stimulaci nervových acetylcholinových receptorů.
3. Pokud pokračující výzkumy potvrdí stávající hypotézu o specifické zásadní úloze stimulace nAChRs (zejména v procesu kancerogeneze), bylo by možné zlepšit vyhlídky onkologicky nemocných kuřáků na přežití využitím antagonistů, které budou funkci vybraných receptorů modifikovat.

LITERATURA K VLIVU KOUŘENÍ NA RIZIKO ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

- Davis R, Rizwani W, Banrjee S, et al. Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PLoS One* 2009; 4(10): e.7524; doi: 10.1371/journal.pone.0007524
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122: 155–164.
- Garces YI, Yang P, Parkinson Jet al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest* 2004; 126: 1733–1741.
- Heeschen C, Jang JJ, Weiss M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nature Medicine* 2001; 7: 833–839.
- IARC: Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1–1438.
- Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Onc* 2009; 10(11):1033–1034.
- Shulter HM, Plummer 3rd HK, Juli BA. Receptor-mediated effects of nicotine and its nitrosated derivate NNK on pulmonary neuroendocrine cells. *Anal Rec* 2003; 270A: 51–58.

1.1.3. Výživové faktory

1.1.3.1. Členění a specifika a výživových faktorů obecně

Vlivu výživových faktorů je přisuzován přibližně 30% podíl na celkové úmrtnosti způsobené nádorovými onemocněními. Výživa se tedy tímto řadí spolu s kouřením na nejvýznamnější místo nejen mezi zevními příčinami, ale i mezi příčinami zhoubných nádorů celkově. Výživa je však neobyčejně komplexní záležitostí, zahrnující velmi různorodé faktory a jejich kombinace. Z hlediska posuzování vlivu na riziko zhoubných nádorů můžeme pro orientaci rozčlenit výživové faktory do několika základních skupin:

1. *Elementární nutriční složky* – patří sem hodnocení základních jednotlivých chemických složek stravy – v hlavních skupinách tedy sacharidů, tuků, bílkovin, vitaminů a minerálních látek, popřípadě látek řazených v dalších skupinách (např. fytochemikálie, antioxidanty apod.).
2. *Potraviny a nápoje* – je důležité si uvědomit, že člověk v reálné situaci nekonzumuje jednotlivé nutriční složky, ale vždy jejich poměrně velmi složité a komplexní kombinace, které označujeme jako potraviny a nápoje. V kombinaci potom může být výsledné působení značně odlišné od vlivu izolované složky. I vzhledem k praktickým důsledkům (výživová doporučení) je posouzení vlivu konzumace potravin a stravy prakticky důležitější než posuzování elementárních složek. Na druhé straně je právě tato situace důvodem, proč je velmi nesnadné určit, která konkrétní složka v dané potravíně je zodpovědná za případný nepříznivý či příznivý vliv na riziko.
3. *Vlivy zpracování, uchovávání a kuchyňské přípravy* – tato kategorie se především snaží zahrnout nejrozličnější průniky cizorodých látek, které nejsou přirozenou součástí potravin. K tomu může dojít při výrobě, zpracovávání, uchovávání a kuchyňské přípravě. Patří sem však i úmyslně přidávané látky, tzv. aditiva («ěčka»). Nejde vždy jen o jednotlivé chemické látky, ale i o komplexní vliv určitých způsobů konzervace či úpravy, a může jít i o působení fyzikálních či biologických faktorů.
4. *Energie a související faktory* – patří sem vlivy výše energetického příjmu stravou a jeho nejrozličnější důsledky na metabolismus, růst (buněčný i tělesný), množství ukládaného tuku apod. (nadváha a obezita). Je tedy zjevné, že tato kategorie zcela neoddelitelně souvisí rovněž s energetickým výdejem (zejména s pohybovou aktivitou).

Pro porozumění účinku výživových faktorů je dále potřeba zdůraznit, že zde zdaleka nejde jen

o to, zda se ve své stravě setkáme s nějakým kancerogenem, či nikoli. Přinejmenším stejně významné je působení faktorů, které mají naopak ochranný vliv a zvyšují odolnost proti vzniku zhoubného bujení. A dále – vliv výživových faktorů se projevuje na mnoha úrovních, může zasáhnout v různých fázích mnohostupňového modelu kancerogeneze, ve všech stupních, které se nacházejí mezi normální zdravou buňkou na jedné straně a buňkou s kumulovaným poškozením a kancerogenním potenciálem na druhém konci.

1.1.3.2. Kategorie důkazů o účincích

Hodnocení vlivu výživy na riziko zhoubných nádorů je natolik rozsáhlou a složitou záležitostí, že může být obtížné dokázat posoudit, co je skutečně důležité, a zejména dostatečně prokázané, a co naopak spadá do kategorie třeba zajímavé a slibné, ale dosud nedostatečně ověřené hypotézy. Je třeba umět posoudit kvalitu důkazů. Naštěstí existují zdroje, jejichž cílem je právě komplexní metaanalytické hodnocení. V tomto směru lze doporučit především rozsáhlou publikaci *»Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective«*. Jedná se o dosud nejkompaktnější a současně nejkvalitnější shrnutí poznatků, které vypracovalo více než sto vědců z 30 různých zemí na základě metaanalytického posouzení několika tisíc studií. Publikace je označována také jako *»The second expert report«*, protože je druhou verzí, přičemž první byla vydána o deset let dříve, tedy v roce 1997. Prakticky velmi důležitou informací je rovněž to, že celou zprávu lze bezplatně stáhnout v elektronické podobě (www.dietandcancerreport.org). V následujícím popisu vlivu jednotlivých složek výživy z výsledků uvedené zprávy do značné míry vycházíme. Nutnou a velice důležitou součástí je hodnocení kvality důkazů o příslušném vlivu na riziko. Z tohoto pohledu zpráva používá následující kategorie, jak je uvádí tab. 1.6.

1.1.3.3. Obiloviny (zrny), vláknina stravy

Vliv této potravinové skupiny shrnuje tab. 1.7. Potraviny z obilovin tvoří jednu z podstatných částí výživy. Obsahují nejen důležité škroby, vitaminy a minerální látky, ale rovněž i nestavitelné části označované jako vláknina. Pojem »celozrnný« znamená, že obilky jsou méně vymleté, obsahují více slupek a tím více všech uvedených látek. Obecně jsou takové potraviny považovány za prospěšné zdraví. Ve vztahu k nádorovému riziku byla dříve vláknina uváděna jako jednoznačně ochranný fak-

Tab. 1.6. Kategorie důkazů o vlivu na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů o vlivu na riziko	Interpretace	Kritéria pro zařazení
Přesvědčivé (convincing)	důkazy jsou dostatečně silné k učinění závěru o příčinném vztahu, současně to opravňuje k využití v konkrétních cílech a doporučeních pro primární prevenci nádorů	<ul style="list-style-type: none"> důkazy z více než jednoho typu studií důkazy nejméně ze dvou nezávislých kohortových studií žádná podstatná nevysvětlená heterogenita uvnitř studií nebo mezi studii dostatečně kvalitní studie k vyloučení možnosti, že asociace je způsobena náhodnými nebo systematickými chybami, včetně selekčních bias přítomnost biologického gradientu »dávka – účinek« silné experimentální důkazy ze studií na lidech nebo ze zvířecích modelů
Pravděpodobné (probable)	důkazy dostatečně silné u učinění závěru o pravděpodobném příčinném vztahu, zpravidla opravňují k využití v cílech a doporučeních pro prevenci	<ul style="list-style-type: none"> důkazy nejméně ze dvou kohortových studií, nebo nejméně 5 case-control studií žádná podstatná nevysvětlená heterogenita dostatečně kvalitní studie k vyloučení možnosti, že asociace je způsobena náhodnými nebo systematickými chybami, včetně selekčních bias přítomnost přijatelného biologického vysvětlení vlivu (mechanismus)
Omezené – nasvědčující (limited – suggestive)	důkazy jsou příliš limitované k učinění závěru o pravděpodobném nebo přesvědčivém příčinném vztahu, ale jsou celkově slibné. Nedostatky mohou být metodologické, limitované množství studií apod. neopravňují k využití při formulaci doporučení!	<ul style="list-style-type: none"> důkazy nejméně ze dvou kohortových studií, nebo nejméně 5 case-control studií směr vlivu je celkově konzistentní, i když určitá heterogenita se může vyskytnout přítomnost přijatelného biologického vysvětlení vlivu (mechanismus)
Omezené – bez závěrů (limited – no conclusions)	důkazy jsou natolik limitované, že to neumožňuje učinit závěry	<ul style="list-style-type: none"> je dostatek údajů k tomu, aby faktor byl vážně brán v potaz z hlediska možného vlivu, ale jsou nedostatečné důkazy k přesnějšímu zařazení
Podstatný vliv na riziko je nepravděpodobný (substantial effect on risk unlikely)	důkazy jsou dosti silné k učinění závěru o tom	<ul style="list-style-type: none"> důkazy z více než jednoho typu studií důkazy nejméně ze dvou nezávislých kohortových studií

Tab. 1.7. Obiloviny (zrniny), vláknina stravy – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			aflatoxiny	játra
Pravděpodobné	strava obsahující dietární vlákninu	kolorektum		
Omezené – nasvědčující				
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			

tor. Při revizi poznatků a obecném zvýšení požadavků na kvalitu důkazů zejména na přelomu tisíciletí byla tato role vlákniny značně zpochybněna (důkazy z case-control studií nebyly zcela potvrzovány přesnějšími kohortovými studii). Hodnocení

vlákniny s sebou nese metodologické problémy, tvořené jednak tím, že ve skutečnosti se jedná o dosti nehomogenní skupinu různých látek (nejen typicky tuhé, objemné konzistence, ale i polotuhého až kapalného charakteru), a také tím, že vláknina jako

součást potravin zde bývá obsažena spolu s dalšími látkami s potenciálně příznivým potenciálem, a není tedy snadné rozlišit samotný vliv vlákniny od vlivu ostatních doprovodných látek, ať už v obilovinách, nebo v dalších zdrojích vlákniny, například v zelenině. Třebaže důkazy o přímém ochranném vlivu vlákniny zůstávají ne zcela přesvědčivé, v posledních letech spíše opět posílily, a vláknina stravy je nyní hodnocena v kategorii »pravděpodobný« vliv na snížení rizika *kolorektálního karcinomu*.

V tabulce je zmíněn ještě jeden vliv této potravinové skupiny, v tomto případě rizikový – působení

aflatoxinů, které mohou kontaminovat obiloviny po napadení plísněmi.

1.1.3.4. Zelenina, ovoce, luštěniny, ořechy, bylinky, koření

Současné poznatky o vlivu zeleniny a ovoce shrnuje tab. 1.8. Je třeba přiznat, že poznatky ze studií vedených od poloviny devadesátých let poněkud oslabily důkazy o tom, že zelenina nebo ovoce chrání před vznikem nádorových onemocnění. Ve skutečnosti

Tab. 1.8. Zelenina, ovoce, luštěniny, ořechy, bylinky, koření – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé				
Pravděpodobné	neškrobová zelenina	ústa, hltan, hrtan jícen žaludek		
	zelenina rodu <i>allium</i>	žaludek		
	česnek	kolorektum		
	ovoce	ústa, hltan, hrtan jícen plíce žaludek		
	strava obsahující foláty	pankreas		
	strava obsahující karotenoidy	ústa, hltan, hrtan plíce		
	strava obsahující β-karoten	jícen		
	strava obsahující lykopen	prostata		
	strava obsahující vitamin C	jícen		
	strava obsahující selen	prostata		
Omezené – nasvědčující	neškrobová zelenina	nosohltan plíce kolorektum ovarium endometrium	chilli	žaludek
	mrkev	hrdlo děložní		
	ovoce	nosohltan pankreas		
	luštěniny	játra kolorektum		
	strava obsahující foláty	jícen kolorektum		
	strava obsahující pyridoxin	jícen		
	strava obsahující vitamin E	jícen prostata		
	strava obsahující selen	plíce žaludek kolorektum		
strava obsahující quercetin	plíce			
Významný vliv nepravděpodobný	strava obsahující β-karoten: prostata, kůže (non-melanomy)			

se nyní žádný z hodnocených účinků nedostal do kategorie »přesvědčivý«, přestože v předchozím souborném hodnocení z roku 1997 tomu tak ještě bylo. Obecně je tomu tak proto, že kohortové studie nedokázaly potvrdit vliv zjištěný pomocí case-control studií. Přesto jsou doklady o tom, že některé typy zeleniny a ovoce obecně pravděpodobně chrání proti řadě nádorů.

Tak zvaná neškrbová zelenina (non-starchy vegetables) pravděpodobně chrání proti nádorům *úst, hltanu, hrtanu, jícnu a žaludku*. Omezené důkazy jsou o tom, že chrání rovněž proti nádorům *nosohltanu, plic, kolorekta, ovarií a endometria*.

Zelenina z rodu *Allium* (kam patří např. cibule nebo česnek) pravděpodobně chrání proti nádorům *žaludku*. Česnek pravděpodobně chrání proti *kolorektálnímu karcinomu*.

Ovoce celkově pravděpodobně chrání proti nádorům *úst, hltanu, hrtanu, jícnu, žaludku a plic*. Omezené důkazy jsou o tom, že chrání rovněž proti nádorům *nosohltanu, pankreatu, jater a kolorekta*.

Jsou omezené důkazy, že mrkev chrání proti nádorům *děložního hrdla*, a že luštěniny (včetně sóji a sójových produktů) chrání proti nádorům *žaludku a prostaty*.

To, že zelenina, ovoce a luštěniny chrání proti nádorovým onemocněním, je podporováno rovněž důkazy týkajícími se různých mikronutrientů, které slouží jako markery konzumace zeleniny, ovoce, luštěnin a dalších rostlinných potravin. Potraviny obsahující foláty pravděpodobně chrání proti nádorům *pankreatu*, a jsou omezené důkazy, že chrání rovněž proti nádorům *jícnu a kolorekta*.

Strava obsahující karotenoidy pravděpodobně chrání proti nádorům *úst, hltanu hrtanu a plic*. Strava obsahující karotenoid β -karoten pravděpodobně chrání proti nádorům *jícnu*, a strava obsahující lykopen, nalézáný v rajčatech a také v melounech, guave a meruňkách, pravděpodobně chrání proti nádorům *prostaty*.

Strava obsahující vitamin C, nacházený v některé zelenině, citrusech i dalším ovoci a v bramborách, pravděpodobně chrání proti nádorům *jícnu*.

Jsou limitované důkazy, že potraviny obsahující quercetin, jako jablka, čaj či cibule, chrání proti nádorům *plíc*. Strava obsahující selen pravděpodobně chrání proti nádorům *prostaty*, podle omezených důkazů rovněž proti nádorům *žaludku a kolorekta*.

Jsou omezené důkazy, že strava obsahující vitamin B pyridoxin chrání proti nádorům *jícnu a prostaty*, a rovněž tak strava obsahující vitamin E chrání proti nádorům *jícnu a prostaty*.

Fytochemikálie (phytochemicals). Rostliny obsahují velké množství biologicky aktivních látek, které se obecně označují jako fytochemikálie. Přestože jsou tyto látky bioaktivní, nejsou ve stravě esenciální a nejsou klasifikovány jako živiny. V mnoha případech tvoří např. typickou chuť určité rostlinné potraviny. Předpokládá se, že ochranný vliv zeleniny a ovoce, a obecně rostlinných potravin, je přinejmenším zčásti dán právě přítomností fytochemikálií. Odhaduje se, že to může být 100 000 různých sloučenin. Fytochemikálie jsou děleny podle chemické struktury a funkčních charakteristik, a zahrnují skupiny jako flavonoidy, polyfenoly, inhibitory proteáz, monoterpeny, saponiny, fytosteroly,

Tab. 1.9. Maso, drůbež, ryby a vejce – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			červené maso	kolorektum
			masné výrobky	kolorektum
Pravděpodobné			solené ryby »kantonského« stylu	nosohltan
Omezené – navědčující	ryby	kolorektum	červené maso	jícen plíce
	strava obsahující vitamin D	kolorektum		pankreas endometrium
			masné výrobky	jícen plíce žaludek prostata
			jídlo obsahující železo	kolorektum
			uzeniny	žaludek
			grilované jídlo živočišného původu	žaludek
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			

fytoestrogeny a řadu dalších. Většina fytochemikálií není dosud nejen prozkoumána, ale ani identifikována.

1.1.3.5. Maso, drůbež, ryby a vejce

Hodnocení shrnuje tab. 1.9. Od druhé poloviny devadesátých let posílily důkazy o kancerogenním vlivu konzumace masa. Zatímco tehdy spadaly do kategorie »pravděpodobné«, nyní jsou hodnoceny jako »přesvědčivé«. Byly získány přesvědčivé důkazy, že tzv. červené maso a masné výrobky (processed meat) působí kolorektální karcinom. Důkazy ohledně podobného vlivu drůbeže, ryb a vajec jsou celkově nepodstatné. Jsou ovšem limitované důkazy o tom, že ryby a potraviny obsahující vitamin D chrání proti kolorektálnímu karcinomu. Jsou také limitované důkazy, že červené maso je příčinou nádorů *jícnu, plic, žaludku a prostaty*, že masné výrobky jsou příčinou nádorů *jícnu, plic, žaludku a prostaty* a že potraviny obsahující železo jsou příčinou kolorektálního karcinomu. Jsou limitované důkazy o tom, že potraviny, které jsou grilované nebo uzené, způsobují nádory *žaludku*.

Maso je obecně bohaté na tuky. Vliv tuků na riziko je hodnocen v samostatném oddíle. Maso a masné výrobky patří rovněž mezi potraviny s vysokým energetickým obsahem, a přispívají tak ke vzniku nadváhy a obezity, což jsou další faktory zvyšující riziko nádorových onemocnění (rovněž hodnoceno v samostatném oddíle o energii a nadváze).

Maso obsahuje řadu složek, které mohou zvyšovat riziko nádorů. Mutageny a kancerogeny (heterocyklické aminy a polycyklické aromatické uhlovodíky) vznikají při kuchyňské přípravě za použití vysokých teplot. Obsah železa (hem) může vytvářet ve střevě volné radikály, které poškodí DNA. Látky používané při zpracování masných výrobků (např. dusičnany/dusitany a sůl) přispívají k tvorbě nitrosaminů, poškozujících DNA. Je také možné, že obsah tuku v mase přispívá k riziku, např. může zvyšovat koncentraci sekundárních žlučových kyselin ve stolici, které mohou být kancerogenní nebo účinkovat jako promotory

kancerogeneze. Obecně jsou maso a masné výrobky největším zdrojem celkového a zejména nasyceného tuku a cholesterolu ve stravě.

Maso je ovšem výborným zdrojem vysoce kvalitních bílkovin a mnoha důležitých vitaminů a minerálních látek, vzhledem k riziku nádorových onemocnění je však vhodné určité omezení konzumace (na méně než jednu porci, tj. 80g, denně), zejména pak omezení masných výrobků (uzenin), kde nepříznivý účinek je ještě výraznější. Konzumaci masa je vhodné částečně nahradit rybami a luštěninami, a důležité je rovněž používat šetrné způsoby přípravy (vyvarovat se vysokých teplot, samozřejmě ovšem při zachování bezpečnosti s ohledem na možnou přítomnost mikroby a parazitů).

1.1.3.6. Mléko a mléčné výrobky

Současné poznatky shrnuje tab. 1.10. Pokud se týče mléka, dříve se neuvažovalo o příliš velkém významu ve vztahu k nádorovému riziku. Úroveň poznatků ve druhé polovině devadesátých let vedla k závěrům o možném vlivu mléka a mléčných výrobků na zvýšení rizika karcinomu prostaty a ledviny. Rovněž se zdálo, že kalcium neovlivňuje riziko kolorektálního karcinomu. Od té doby byly získány nové poznatky, důkazy zesílily a rozšířily se.

Nyní jsou závěry takové, že mléko, mléčné výrobky a strava bohatá na kalcium ve vztahu k nádorům působí rozdílnými směry. Mléko pravděpodobně chrání proti kolorektálnímu karcinomu, a jsou limitované důkazy, že i proti karcinomu močového měchýře.

Na druhé straně však strava bohatá na kalcium je pravděpodobnou příčinou karcinomu prostaty, a dále jsou omezené důkazy, že i přímo mléko a mléčné výrobky zvyšují toto riziko, a rovněž že sýry zvyšují riziko kolorektálního karcinomu.

Pro údaje o vlivu sýrů nebyl identifikován žádný specifický mechanismus, ale riziko kolorektálního karcinomu by mohly zvyšovat nepřímými mechanismy spojenými s nasycenými tuky. Ty zvyšují produkci inzulínu a expresi inzulínových receptorů

Tab. 1.10. Mléko a mléčné výrobky – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé				
Pravděpodobné	mléko	kolorektum	strava bohatá na kalcium	prostata
Omezené – nasvědčující	mléko	močový měchýř	mléko a mléčné výrobky	prostata
			sýry	kolorektum
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			

Tab. 1.11. Tuky a oleje – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé				
Pravděpodobné				
Omezené – nasvědčující			celkový tuk	plice prs (po menopauze)
			strava obsahující živočišný tuk	kolorektum
			máslo	plice
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			

v enterocytech. Nasycené tuky rovněž mohou indukovat expresi některých mediátorů zánětu spojovaných s kancerogenezi. Epidemiologické důkazy pro sýry jsou v kontrastu s pravděpodobným ochranným vlivem mléka.

1.1.3.7. Tuky a oleje

Aktuální poznatky shrnuje tab. 1.11. Dříve se celkový příjem tuku hodnotil jako poměrně významný vzhledem k nádorovému riziku. Postupně však získané poznatky již dlouhou dobu tento význam oslabovaly, a to včetně nálezů kohortových studií provedených od druhé poloviny devadesátých let, které celkově snížily sílu a význam asociace mezi tuky a oleji a rizikem nádorových onemocnění.

V současnosti jsou k dispozici pouze limitované důkazy svědčící o tom, že celkový příjem tuku zvyšuje riziko karcinomu *plic a prsu* (po menopauze), že strava obsahující živočišné tuky zvyšuje riziko karcinomu *kolorekta*, a že konzumace másla je v příčinné souvislosti s karcinomem *plic*. Je třeba zdůraznit, že všechny tyto malignity mají mnohem silnější příčiny, např. pro karcinom *plic* je hlavní příčinou kouření. Tuky a oleje jsou energeticky vůbec nejvydatnější složkou stravy, proto je třeba posuzovat je i z hlediska jejich příspěvku k nadváze a obezitě (samostatný oddíl). Vztah mezi příjmem tuku a nádorovým rizikem lze popsat rovněž tak, že

jako mnohem důležitější než přímé působení tuku ve stravě se jeví obsah tuku ve vlastním lidském těle (respektive jeho nadbytek).

1.1.3.8. Cukry a sůl

Na první pohled jde sice o poněkud nesourodou kombinaci, ale pro účely stručného zhodnocení je možné tyto faktory uvést společně. Mají společné například to, že se jedná o jednoduché látky, jež jsou buď přidávány do stravy, nebo jsou součástí potravin, a to i přirozenou. Hodnocení shrnuje tab. 1.12. Sůl a slané potraviny jsou pravděpodobnou příčinou karcinomu *žaludku*. Určité limitované důkazy svědčí pro to, že jednoduché cukry jsou příčinou *kolorektálního* karcinomu.

1.1.3.9. Voda, ovocné šťávy a další »soft« (nealko) nápoje, teplé nápoje

V zásadě se zde jedná o vyhodnocení vlivu všech nealkoholických nápojů. Výsledky shrnuje tab. 1.13. V této skupině je nejvýraznější přesvědčivý vliv anorganického arzenu v pitné vodě na vznik nádorů *plic*. Dále je pravděpodobné, že arzen obsažený v pitné vodě způsobuje nádory *kůže*, a limitované důkazy svědčí pro vliv na vznik nádorů *ledvin a močového měchýře*. Kontaminace vody arzenem může

Tab. 1.12. Cukry a sůl – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé				
Pravděpodobné			sůl	žaludek
			slané a solené jídlo	žaludek
Omezené – nasvědčující			jídlo obsahující cukry	kolorektum
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			

Tab. 1.13. Voda, ovocné šťávy a ostatní »soft« nápoje, teplé nápoje – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			arzen v pitné vodě	plice
Pravděpodobné			arzen v pitné vodě	kůže
			maté	jícen
Omezené – nasvědčující			arzen v pitné vodě	ledviny močový měchýř
			maté	ústa, hltan, hrtan
			nápoje s vysokou teplotou	jícen
Významný vliv nepravděpodobný	káva: pankreas, ledviny			

být způsobena různými lidskými činnostmi jako zemědělstvím, důlní těžbou či průmyslem, nebo přírodně vlivem vulkanické aktivity. Zdroje důkazů pocházejí spíše z oblastí mimo Evropu (Tchaj-wan, Japonsko), ale některé ekologické studie jsou i z Evropy (Belgie, Švýcarsko). Nezdá se ale, že by se jednalo o aktuální a závažný problém v ČR.

Horký nápoj maté je pravděpodobnou příčinou karcinomu *jícnu*, pokud se pije skutečně velmi horký pomocí kovového brčka, jak se to tradičně praktikuje v Jižní Americe. Limitované důkazy jsou ohledně nádorů *úst, hltanu a hrtanu*. Rozhodující vliv zde má teplota. Jsou limitované důkazy, že horké nápoje obecně působí karcinom *jícnu*.

Ve vztahu k nádorovým onemocněním je často řešen **čaj**, a obzvláště zelenému čaji jsou často přičítány velmi významné, téměř zázračné účinky proti nádorům. Ve skutečnosti se ale takové účinky nepotvrzují. Ještě v předchozí zprávě AICR/WCR z přelomu tisíciletí se uvádělo, že zelený čaj snad chrání proti nádorům žaludku, současný přehled to však nepodporuje. Předchozí zpráva obsahovala rovněž hodnocení, že černý čaj nejspíš nemá žádný vztah k nádorům žaludku, pankreatu a ledviny. Tentokrát ale celkové důkazy nejsou dostatečné k tomu, aby

bylo možno odmítnout takový účinek, respektive vyslovit jednoznačné hodnocení.

Pití **černé kávy** bylo po určitou dobu podezíráno z možného vztahu k riziku nádorových onemocnění – uvádělo se, že pití více než 5 šálek denně by snad mohlo zvyšovat riziko zhoubných nádorů. V současnosti však již bylo nashromážděno dostatek důkazů, že káva nemá podstatný vliv na riziko nádoru – ať již pankreatu nebo ledviny –, a ani na další nádory se nepředpokládá.

Nejsou známky o tom, že by pití jakýchkoli dalších nealkoholických nápojů ovlivňovalo významným způsobem riziko zhoubných nádorů.

1.1.3.10. Alkoholické nápoje

O tom, že pití alkoholických nápojů způsobuje nádorová onemocnění, se ví již poměrně dlouho. V klasifikaci IARC jsou zařazeny jako lidské kancerogeny I. třídy. Ale i tak důkazy od poloviny devadesátých let dále posílily. Prokázaný vliv v přehledu shrnuje tab. 1.14. Byly získány přesvědčivé důkazy, že pití alkoholických nápojů způsobuje nádory *úst, hltanu, hrtanu, jícnu, kolorekta* (u mužů) a *prsu*. Pravděpo-

Tab. 1.14. Alkoholické nápoje – vliv na riziko vzniku nádoru

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			alkoholické nápoje	ústa, hltan, hrtan
				jícen
				kolorektum (muži)
				prsu (před menopauzou i po menopauze)
Pravděpodobné			alkoholické nápoje	játra
				kolorektum (ženy)
Omezené – nasvědčující				
Významný vliv nepravděpodobný	alkoholické nápoje (nepříznivý vliv): ledviny			

dobně způsobuje nádory *jater*, a u žen karcinom *kolorekta*. Potvrzují se zjištění uvedená již v předchozí zprávě – tedy že ohledně vlivu na vznik nádorů nejsou rozdíly mezi jednotlivými typy alkoholických nápojů. Neplatí tedy, že by např. víno v tomto ohledu bylo méně rizikové než destiláty apod., rozhodující je množství konzumovaného etanolu. Co se týče dávky, obecně není uznávána nějaká bezpečná hranice, pod níž by se kancerogenní účinek neprojevoval. Pouze v případě kolorektálního karcinomu je zvýšení rizika prokazatelné až při dávce přesahující 30 g etanolu denně. U ostatních nádorů, např. u karcinomu prsu, je však zvýšení prokazatelné např. již při konzumaci 10 g etanolu denně (odpovídá přibližně 1 dl vína, nebo půl litru piva desítky).

Naopak byl prakticky vyloučen nepříznivý vliv konzumace alkoholických nápojů na riziko karcinomu *ledviny*, o němž se jeden čas diskutovalo.

K mechanismům účinku. Předpokládá se, že reaktivní metabolity etanolu, jako je acetaldehyd, mohou být kancerogenní. Působení alkoholu může být také zprostředkováno produkcí prostaglandinů, lipidovou peroxidací a tvorbou volných radikálů. Alkohol může ovlivňovat hladiny hormonů a jiných látek, například v případě rizika karcinomu prsu může jeho vliv souviset s alkoholem indukovaným zvýšením cirkulujících estrogenů nebo dalších hormonů v krvi, či snížením hladiny kyseliny listové. Může ale jít i o přímý účinek etanolu na prsní tkáň. Experimenty ukázaly, že alkohol ovlivňuje nepříznivě buněčný růst, buněčnou diferenciaci a apoptózu. Alkohol rovněž účinkuje jako rozpouštědlo, podporující penetraci kancerogenů do buněk. U všech těchto cest může ovlivňovat riziko rovněž genetický polymorfismus. A konečně u těžkých pijáků může být strava deficientní v řadě esenciálních živin, což může tkáň činit náchylnějšími ke kancerogenezi.

1.1.3.11. Výroba potravin, uchovávání, zpracovávání, příprava

Tato oblast je dnes velmi široká. V celém mnohastupňovém procesu výroby, uchovávání, zpracovávání a přípravy se do potravin a stravy může dostávat či v ní může vznikat celá řada nejrůznějších látek. Rostlinné i živočišné produkty mohou obsahovat rezidua agrochemických přípravků, např. fertilizérů, herbicidů, pesticidů, či látek používaných v živočišné výrobě a veterinárním lékařství. Potravinářské produkty musí být určitým způsobem uchovávány – ať již se jedná o zchlazování a zmrazování, pasterizaci, vakuové balení, uložení v nejrůznějších obalech apod. Pro konzervaci jsou používány různé látky. Během skladování může dojít k průniku látek

či jejich tvorbě v důsledku fyzikálních, chemických, nebo biologických vlivů, např. napadení škůdci (hniloba, plísně atd.). Při zpracování se do potravin přidávají nejrůznější látky upravující jejich vlastnosti – modifikované škroby, přidané cukry či umělá sladidla, hydrogenované tuky, barviva, látky upravující chuť či konzistenci. Vliv je často kombinovaný a přidávání se provádí z více důvodů současně, například z důvodu konzervace i úpravy senzorických a dalších vlastností – příkladem je výroba uzenin. Na konci celého řetězce je kuchyňská příprava, která ovšem také může velmi významným způsobem zasáhnout, a to obzvláště při tepelné přípravě, kdy vzniká řada nových látek.

Z hlediska posuzování možného působení a závěrů platí to, co platí obecně – tedy že tento vliv může být ve smyslu zvýšení rizika, snížení rizika, neutrální (tj. žádný), či že dosud není možno učinit jednoznačné závěry. Trend posuzování celé této skupiny vlivů je dnes takový, že je snaha, kdekoli je to možné, posuzovat každý vliv nikoli izolovaně, ale v kontextu konkrétních skupin potravin a nápojů. Proto je toto hodnocení zahrnuto v příslušných kapitolách týkajících konkrétních skupin potravin. Veškeré vlivy jsou samozřejmě sledovány i izolovaně. Prakticky ve všech případech jde však metodologicky o laboratorní experimenty na zvířatech. Z výsledků tohoto typu studií ovšem nelze činit závěry o reálné kancerogenitě pro člověka. Uvádíme základní přehled nejdůležitějších faktorů s komentářem k jejich možnému vlivu:

- **Pesticidy a herbicidy.** Používání syntetických pesticidů a herbicidů mohutně narostlo od 2. poloviny 20. století. Používání některých, například DDT, bylo v mnohých zemích zakázáno. Další organochlorové pesticidy jsou nyní nahrazovány organofosforovými a karbamátovými. Tyto nové typy jsou méně perzistentní v prostředí, a dle testů nejsou kancerogenní. Používání pesticidů je regulováno a jsou stanoveny mezinárodní maximální limity pro obsah reziduí. Používání perzistentních organických látek (organochlorových pesticidů, furanů, dioxinů a polychlorovaných bifenylů) bude zakázáno rokem 2025 podle Stockholmské dohody, která vstoupila v platnost v roce 2004. Perzistence je obzvláště velký problém. Mnoho těchto kontaminantů má potenciál kumulovat se v potravních systémech, a látky, které již dříve byly zakázány a skutečně se nepoužívají, mohou být v současnosti i v budoucnosti ve stravě stále přítomné. Často mají tendenci se shromažďovat v živých organismech, zejména v tukové tkáni, a metabolizují a vylučují se obtížně. V živých organismech je množství vyšší než v pozadí (například v půdě), a dietární expozice se zvyšuje s každým stupněm v potravním řetěz-

ci, kdy predátoři konzumují kořist kontaminovanou těmito rezidui.

Mohou být teoretické důvody k obavám, a proto jsou koncentrace a účinky těchto látek rozsáhle sledovány na mezinárodní i národní úrovni. Avšak nejsou žádné důkazy ani známky, že by současná míra expozice jakkoli zvyšovala riziko nádorového onemocnění.

- **Veterinární přípravky.** Běžná »živočišná výroba« vyžaduje (na rozdíl od biofarmářství) konstantní použití antimikrobiálních přípravků k léčbě a prevenci infekčních nemocí a k podpoře růstu. Rezidua těchto látek jsou nacházena v potravinách a nápojích, zpravidla pod hranicemi mezinárodně doporučených maximálních limitů pro rezidua. Pokud byly antimikrobiální přípravky shledány kancerogenními pro zvířata, jejich licence pro toto užití byla odebrána. Dále se používají různé hormonální přípravky. Je třeba připomenout, že řada hormonů je podle IARC v experimentálních podmínkách kancerogenní: estrogeny (IARC třída 1 – lidský kancerogen), progesteriny (IARC třída 2B – možný lidský kancerogen), testosteron (IARC třída 1). Rezidua hormonů jsou sledována jako ostatní rezidua; jsou zpravidla pod příslušnými limity a nejsou známky, jež by při daném výskytu svědčily o zvýšení rizika nádorového onemocnění. Celkově nejsou pro rezidua veterinárních přípravků známky a důkazy o tom, že by v reálném výskytu zvyšovala riziko nádorů.
- **Genetické modifikace.** Mezi základní typy genetických modifikací patří křížení rostlin či zvířat za účelem zvýraznění určitých vlastností. V poslední době nastoupily nové technologie genetického přenosu a modifikací, které vzbuzují veřejný zájem i ohledně možných rizik. Potenciální využití technologií moderních genetických modifikací zahrnuje změnu nutričního složení, zvýšení odolnosti rostlin vůči nemocem či zvýšení tolerance vůči herbicidům. Předpokládá se, že případný vliv takových modifikací by byl spíše důsledkem změn typů chemických herbicidů či pesticidů nebo jejich dávkování, než důsledkem samotných genetických modifikací. Geneticky modifikované plodiny mohou vyžadovat menší použití pesticidů a herbicidů. V současnosti není dostatek informací, aby bylo možno učinit nějaké závěry, ale nejsou žádné známky, jež by svědčily pro to, že by geneticky modifikované potraviny jakkoli ovlivňovaly riziko nádorových onemocnění.
- **Biopotraviny.** Podstatou tzv. biopotravin je vyloučení všech fertilizérů, umělých hnojiv, regulatorů růstu, pesticidů, herbicidů a dalších umělých látek v zemědělské či živočišné výrobě. Do

biopotravin nesmí být přidávána žádná chemická aditiva. Hlavním smyslem a cílem je celkově nižší ekologická zátěž prostředí. Někdy je celá podstata chybně chápána tak, že biopotraviny mají být především zdravější. Ve skutečnosti ovšem není mnoho důvodů toto předpokládat, a také se to neukazuje. Je pravda, že biopotraviny mají podle očekávání nižší rezidua pesticidů. Některé studie ukazují na vyšší koncentrace některých složek, například vitamínu C či vlákniny. Nic nenasvědčuje tomu, že by biopotraviny ovlivňovaly riziko nádorů jinak než běžné potraviny.

- **Aditiva.** Do mnoha, ne-li většiny průmyslově vyráběných potravin, jsou přidávána tzv. aditiva. Většina běžných lidí je zná jako »ěčka«, protože jsou značena písmenem E a nějakým číslem. Mohou být syntetická, přírodně identická nebo přírodní. Tyto přísady upravují určité vlastnosti potravin – barvu, chuť, konzistenci, jiné fyzikální nebo chemické vlastnosti nebo jejich trvanlivost. U části veřejnosti existují obavy z možného nepříznivého vlivu aditiv. Tyto látky jsou vždy velmi dobře toxikologicky prověřené, jejich používání podléhá přísné regulaci a kontrole. V současnosti nejsou žádné známky, že by potravinová aditiva jakýmkoli nepříznivým způsobem ovlivňovala riziko nádorů.
- **Tepelná příprava.** V rámci kuchyňské přípravy je strava před jídlem velmi často tepelně připravována. Tato příprava zahrnuje procesy jako vaření, pečení, dušení, smažení, grilování. Při vaření (ve vodě), vaření v páře či dušení vznikají teploty do 100 °C. Pečení a opékání se děje při teplotách do 200 °C, potraviny při něm nejsou vystaveny přímému plameni. Vysoké teploty jsou ale dosahovány pouze na povrchu, zatímco ve vnitřních částech zůstává teplota pod 100 °C. Mikrovlnná trouba vystavuje potraviny teplotám do 200 °C. Smažení, grilování a rožnění generuje teploty do 400 °C a někdy využívá přímý oheň. Jednou z nejpodstatnějších okolností jsou právě dosahované teploty – rizikové jsou teploty vysoké. Při procedurách využívajících vysokých teplot vznikají vysoké koncentrace kancerogenních sloučenin.
- **Aflatoxiny.** Jsou produkovány plísněmi *Aspergillus flavus* a *Aspergillus parasiticus*, někdy se uvádějí i další druhy. *A. flavus* a *A. parasiticus* jsou běžné půdní plísně, mohou se vyskytovat téměř ve všech typech zrní, luštěnin apod. i například v léčivých bylinách. Zvláštním problémem je jejich výskyt v arašidech, protože je napaden již květ rostliny a semeno vyrostlo okolo zárodku plísně. Plíseň potom vyrostle při jakémkoli poškození semene při skladování a transportu, může přežít i pražení. Současně jsou arašidy sub-

strát, na kterém je produkce aflatoxinu mohutná. Oba uvedené druhy plísní obsahují toxinogenní a netoxinogenní kmeny, jejichž poměr je značně odlišný v závislosti na typu substrátu, na němž plísně vyrostly (podíl toxinogenních může být od několika málo procent až po více než 90 %). Co se týče plísní např. na kompotech, marmeládách, ovoci apod., ty jsou tvořeny obvykle jinými druhy, které aflatoxiny neprodukují (jejich výskyt však ani zde nelze vyloučit), ale mohou produkovat kancerogenní kyselinu penicilovou a patulin (prokázána kancerogenita pro zvířata, u patulinu je stanoven limit v potravinách se zohledněním možné kancerogenity pro člověka, kyselina penicilová nemá limit stanoven). Toxické a kancerogenní látky mohou produkovat i další plísně, a to nejen plísně napadající potraviny, ale i další materiály, ze kterých je možná kontaminace, např. zdi a stavební materiál, papíry a lepenka (jako obalové materiály), filtry klimatizace a mnoho dalších. V celkovém hodnocení platí, že většina plísní je netoxinogenních, avšak riziko výskytu toxinogenních vždy hrozí. Bez speciálního vyšetření není možno kancerogenitu posoudit. Veškeré plesnivé potraviny v domácnostech by se měly vyhodit, protože neexistuje žádný schůdný způsob, jak se mykotoxinů zbavit. Okrájení nestačí, protože mykotoxiny často pronikají rychle a daleko od místa růstu plísně.

- **Sýry se záměrně vytvořenou plísní.** Specifickou problematikou jsou »plísňové sýry«. Zde je pochopitelně třeba rozlišovat, zda jde o plísně produkované úmyslně vypěstovanou tzv. kulturní mykoflorou (sýry camembertského typu, např. Hermelin, nebo roquefortského typu, např. Niva), či sýry kontaminované nechtěně (v kterékoli fázi výrobního řetězce či skladování). Obecně je přítomnost kancerogenních mykotoxinů v sýrech možná (a to i cestou kulturní mykoflory), ale vzácná. V případě výroby plísňových sýrů se

riziko kontroluje především tak, že se používají pouze schválené startovací kultury ze sbírky mlékárenských kultur, neschopné produkovat mykotoxiny.

1.1.3.12. Suplementa

Randomizované kontrolované studie přinesly dostatečné důkazy o tom, že suplementa, tedy potravinové doplňky, zpravidla ve formě farmaceutických přípravků, s obsahem vitaminů, minerálních látek či dalších látek modifikují riziko některých druhů nádorů. Vysokodávkovaná suplementa mohou mít protektivní účinek, ale mohou také způsobovat nádorová onemocnění. Současné poznatky shrnuje tab. 1.15. Byly získány přesvědčivé důkazy, že suplementa β -karotenu způsobují karcinom *plic* u kuřáků. Jsou limitované důkazy, že i suplementa retinolu působí u této skupiny karcinom *plic*. Pochopitelně ale platí, že hlavní a základní příčinou plicních nádorů je kouření. Vápník pravděpodobně chrání proti *kolorektálnímu* karcinomu. Selen pravděpodobně chrání proti karcinomu *prostaty*. Jsou limitované důkazy, že retinol chrání proti karcinomu *kůže* ze skvamózních buněk, a také že α -tokoferol chrání proti karcinomu *prostaty* a selen v určitých dávkách (v dávce 200 $\mu\text{g/denně}$) chrání proti *kolorektálnímu* karcinomu. Jsou limitované důkazy, že suplementa selenu způsobují *kožní* nádory. Je nepravděpodobné, že by suplementa β -karotenu nebo strava obsahující β -karoten měly podstatný vliv na riziko nádorů *prostaty* nebo *kůže* (jiných než melanomů).

Znalosti a hlavně důkazy ohledně suplement mají pochopitelně největší praktický význam vzhledem k formulaci doporučení. Suplementa mohou být jak protektivní, tak i kancerogenní. Studie, které dokládají takové účinky, nelze zevšeobecnit pro široké použití v obecné populaci, kde rovnováhu rizik a přínosů není možné spolehlivě předpovědět.

Tab. 1.15. Suplementa – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			β -karoten (supl.)	plíce
Pravděpodobné	kalcium (supl.)	kolorektum		
	selen (supl.)	prostata	retinol (supl.)	plíce
Omezené – navštědčující	retinol (supl.)	kůže		
	α -tokoferol (supl.)	prostata		
	selen (supl.)	plíce	selen (supl.)	kůže
		kolorektum		
Významný vliv nepravděpodobný	β -karoten: prostata, kůže (non-melanomy)			

Obecné doporučení k užívání suplement k prevenci nádorových onemocnění by mohlo mít nečekané nepříznivé účinky. Suplementa nejsou pro prevenci nádorů doporučována, přednost se dává zvýšení příjmu relevantních nutrientů běžnou stravou.

1.1.3.13. Nadváha a obezita

Skutečnost, že nadbytek tělesného tuku způsobuje nádorová onemocnění, je nyní potvrzena výrazně silněji než před 10 lety. Předchozí zpráva AICR došla pouze k závěru, že vysoký BMI je prokazatelně příčinou nádorů endometria, a dále že je pravděpodobně příčinou nádorů prsu a ledvin. Některá ostatní hodnocení byla ještě v kategorii »možných«. Nyní jsou ale přesvědčivé důkazy, že tloušťka (body fatness) způsobuje nádory *jícnu* (adenokarcinom), *pankreatu*, *kolorekta*, *prsu* (postmenopauzální výskyt), *endometria* a *ledviny*. Dále pravděpodobně způsobuje nádory *žlučníku* (přímo i nepřímo, cestou žlučových kamenů), a jsou limitované důkazy, že také *jater*. Oproti poslední zprávě se rovněž rozšířily poznatky a důkazy ohledně vlivu distribuce tuku. Jako riziková se potvrdila především abdominální tloušťka, jež je přesvědčivou příčinou karcinomu *kolorekta* a pravděpodobnou příčinou karcinomu *pankreatu*, *prsu* (postmenopauzální) a *endometria*.

Naproti tomu větší obsah tuku v těle pravděpodobně chrání proti karcinomu *prsu* diagnostikovanému před menopauzou.

Dále jsou určité limitované důkazy, že podváha přispívá k riziku karcinomu *plíc*, zde však nemohou být vyloučeny reziduální zkreslující faktory jako kouření a plicní onemocnění.

Současné poznatky o vlivu tělesného tuku na riziko nádorových onemocnění shrnuje tab. 1.16. Odhaduje se, že nadváha a obezita zodpovídá za 14–20 % veškeré úmrtnosti v důsledku zhoubných nádorů.

Patofyziologie

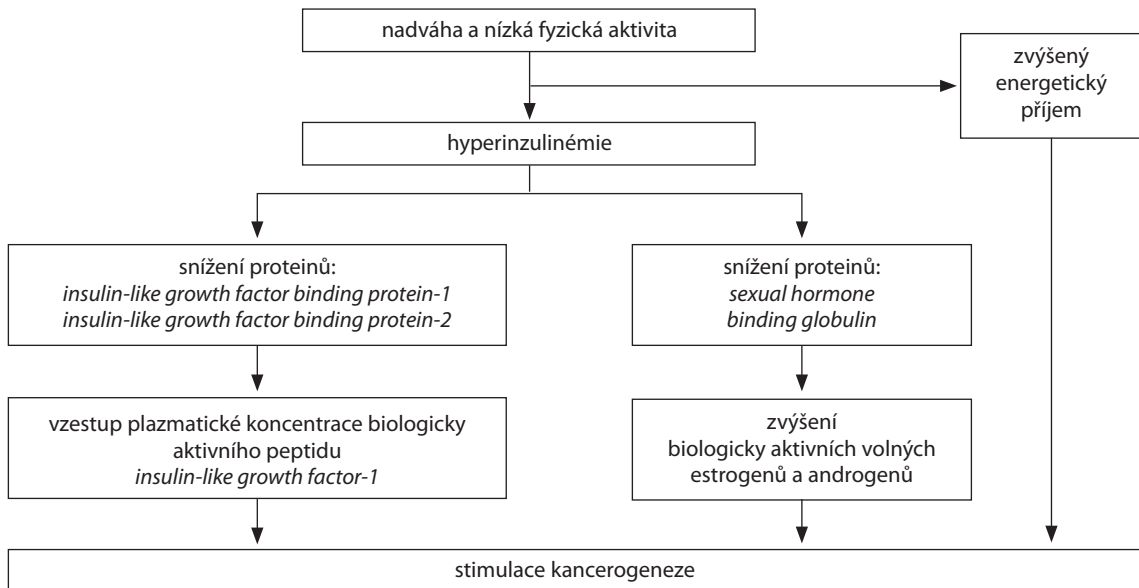
Ovlivnění rizika se děje řadou mechanismů, z nichž některé jsou specifické pro určité nádory. Tyto mechanismy zahrnují vliv na metabolismus tuků a cukrů, imunitní funkce, hladiny hormonů (včetně inzulínu a estradiolu), faktory regulující proliferaci a růst buněk (jako tzv. růstový faktor 1 podobný inzulínu) a na proteiny, které činí hormony méně či více dostupnými pro tkáň (jako pohlavní hormony vázající globulin). Například v případě adenokarcinomu *jícnu* je riziko zvyšováno zpětným žaludkovo-jícnovým průnikem potravy, provázejícím obezitu.

Obezita a nečinnost vedou ke změnám v metabolismu, včetně metabolismu endogenních hormonů, inzulínu, biologicky dostupných pohlavních steroidních hormonů, inzulínu podobného růstového faktoru 1 (insulin-like growth factor-1) a jeho vazebných proteinů (obr. 1.1.).

Obezita a fyzická inaktivita vytvářejí chronickou hyperinzulinémií a inzulínovou rezistencí. Chronická hyperinzulinémie způsobuje snížení tzv. růstového faktoru 1 a 2 vázajícího proteiny podobného inzulínu (insulin-like growth factor binding protein-1 a -2), snížení koncentrace globulinu vázajícího pohlavní hormony (sex hormones binding globulin) a vzestup plazmatické hladiny růstového faktoru podobného inzulínu (insulin-like growth factor) a plazmatické hladiny biologicky aktivních (na proteiny nevázaných) pohlavních hormonů.

Tab. 1.16. Nadváha a obezita – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			obezita	jícen pankreas kolorektum prs (po menopauze) endometrium ledviny
			abdominální tuk	kolorektum
Pravděpodobné			obezita	žlučník
			abdominální tuk	pankreas prs (po menopauze) endometrium
			přírůstek váhy v dospělosti	prs (po menopauze)
Omezené – nasvědčující			obezita	játra
			podváha	plíce
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			



Obr. 1.1. Patofyziologické souvislosti nadváhy se vznikem karcinomu

Obezita vede k tvorbě estrogenů v periferní tkáni z androgenů, a tedy k vyšším hladinám estrogenů u mužů a u žen.

Konečně u některých premenopauzálních žen mohou obezita a hyperinzulinismus způsobit ovariální hyperandrogenismus, chronickou anovulaci, a tedy nedostatečnou tvorbu gestagenů vaječníky.

Vyšší hladina estrogenů u postmenopauzálních obézních žen je asi jedním z faktorů způsobujících vyšší incidenci karcinomu prsu. U premenopauzálních žen může být vznik karcinomu *endometria* důsledkem ovariálního hyperandrogenismu a nedostatku progesteronu.

Souvislosti plazmatických hladin pohlavních hormonů s premenopauzálním karcinomem *prsu* a karcinomem *prostaty* jsou již méně jasné. Zřejmě chronicky zvýšená hladina inzulínu může souviset s vyšším rizikem karcinomu *endometria* a *tlustého střeva*. Vyšší výskyt karcinomu *endometria*, *tlustého střeva*, *pankreatu* a *ledviny* je pozorován u diabetiků 2. typu, kteří mají obvykle vyšší hladiny endogenního inzulínu. Chronická hyperinzulinémie je přímým stimulačním faktorem pro inzulínový receptor, a může zvýšit biologickou aktivitu růstového faktoru podobného inzulínu 1 tím, že sníží koncentraci jejich vazebných proteinů (insulin-like growth factor binding globulin). V současnosti se považuje souvislost vyšší hladiny inzulínu podobného růstového faktoru 1 s vyšší incidencí premenopauzálního karcinomu *prsu*, karcinomu *prostaty* a karcinomu *kolorekta* za prokázanou.

Stimulační vliv na kancerogenezi může mít i zvýšená nabídka energie buňkám. Vysoký příjem energie se jeví jako faktor s přímým rizikovým vlivem, což je dáno zřejmě tím, že nadbytek přívodu energie

do buňky může zvýšit pohotovost k replikaci, a tím i nádorové riziko. Vysoký příjem energie v dětství (spolu s nízkou pohybovou aktivitou) je jednou z příčin rychlého růstu v dětství, vyšší tělesné výšky v dospělosti a časně menarché. Pracovní skupina IARC uvádí, že v experimentech na zvířatech mělo omezení přívodu energie inhibiční vliv na vznik nádorů *mléčné žlázy*, *tlustého střeva*, *kůže*, *jater*, *hypofýzy* a *lymfomů*.

1.1.3.14. Tělesný růst

Mohlo by se zdát, že otázka tělesného růstu nepatří mezi výživové faktory, ale ve skutečnosti s výživou velmi úzce souvisí. A současně se ukazuje, že překvapivě silně souvisí s nádorovým rizikem. Proto je zde zařazeno hodnocení jeho vlivu, tak jako tomu je ve zprávě AICR. Ve skutečnosti oproti devadesátým létům ještě značně zesílily důkazy, že faktory, které vedou k větší výšce v dospělosti, nebo jejich důsledky způsobují zhoubné nádory různých lokalizací. Jsou přesvědčivé důkazy, že tyto faktory zvyšují riziko karcinomu *kolorekta* a *prsu* (postmenopauzální výskyt), a pravděpodobné důkazy o zvýšení rizika pro karcinom *pankreatu*, *prsu* premenopauzálně a *ovaria*. Limitované důkazy jsou ohledně *endometria*. Je také pravděpodobné, že faktory vedoucí k vyšší porodní hmotnosti zvyšují riziko premenopauzálního karcinomu *prsu*. Všechny tyto výsledky shrnuje tab. 1.17.

Je ovšem nepravděpodobné, že by výška v dospělosti přímo modifikovala riziko nádorů. Je spíše markerem pro genetické, environmentální, hormonální a také nutriční faktory, ovlivňující

Tab. 1.17. Růst a tělesná výška v dospělosti – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	Expozice	Nádor	Expozice	Nádor
Přesvědčivé			tělesná výška v dospělosti	kolorektum prs (po menopauze)
Pravděpodobné			tělesná výška v dospělosti	pankreas prs (před menopauzou) ovarium
			vyšší porodní hmotnost	prs (před menopauzou)
Omezené – nasvědčující			tělesná výška v dospělosti	endometrium
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno			

růst od prekoncepčního období až do ukončení růstu.

1.1.4. Pohybová aktivita

Důkazy o vlivu pohybové aktivity na nádorové riziko shrnuje tab. 1.18. Byly získány přesvědčivé důkazy, že pohybová aktivita chrání proti karcinomu *tlustého střeva*. Dále je pravděpodobné, že chrání proti postmenopauzálnímu karcinomu *prsu* a proti karcinomu *endometria*. Důkazy o protektivním vlivu ve vztahu k nádorům *plic*, *pankreatu* a premenopauzálnímu karcinomu *prsu* jsou limitované.

Kolorektální karcinom. Existují rozsáhlé epidemiologické údaje z prospektivních studií o snižujícím se riziku při vyšší celkové úrovni pohybové aktivity, stejně jako při vyšší frekvenci a intenzitě pohybové aktivity, a byla potvrzena závislost účinku na dávce. Heterogenita je přitom nízká, s výjimkou toho, že vliv pohybové aktivity není tak jasný pro karcinom *rekta* jako pro karcinom *tlustého střeva*. Jsou také přijatelné vysvětlující mechanismy – snížení inzulinové rezistence, příznivý vliv pohybu na tělesný tuk (tloušťku), účinek na metabolismus steroidních hormonů a zkrácení doby střevní pasáže.

Karcinom prsu. Ohledně postmenopauzálního karcinomu bylo v prospektivních studiích rozsáhle potvrzeno snížení rizika při celkově vyšší úrovni pohybové aktivity, včetně závislosti účinku na dáv-

ce, ačkoli zde je určitá heterogenita – je málo důkazů o vlivu frekvence, trvání nebo intenzity pohybové aktivity. Existují věrohodné a silné údaje ohledně mechanismů, kterých je řada a jež zahrnují příznivý vliv na tělesný tuk (tloušťku), účinek na endogenní metabolismus steroidních hormonů, a pravděpodobné posílení imunitního systému. Pohybová aktivita může snižovat hladiny cirkulujících estrogenů a androgenů.

Pokud se týče premenopauzálního výskytu nádorů prsu, existují sice poměrně bohaté důkazy z prospektivních studií, zatím však jsou nekonzistentní.

Karcinom endometria. Celkově jsou konzistentní důkazy o snížení rizika při vyšší pohybové aktivitě, převážně z case-control studií. Byly zjištěny i věrohodné a potvrzené mechanismy, jež jsou v podstatě stejné jako u karcinomu prsu (v obou případech jde o podobně hormonálně podmíněné nádory).

Karcinom plic. Pro karcinom plic jsou důkazy z prospektivních i case-control studií, ukazující snížení rizika při vyšších hladinách pohybové aktivity, nebyly však potvrzeny věrohodné vysvětlující mechanismy. Vztah tedy nemůže být řazen výše než v kategorii »limitované důkazy«. Souvislosti mezi pohybovou aktivitou, BMI a rizikem je obtížné interpretovat. Nelze zcela vyloučit možnost, že lidé, kteří jsou ve zvýšeném riziku karcinomu plic, mohou snížit svoji pohybovou aktivitu. Vztah mezi pohybovou aktivitou a karcinomem plic je komplexní.

Tab. 1.18. Pohybová aktivita – vliv na riziko nádorových onemocnění

Kategorie důkazů	Snižuje riziko	Zvyšuje riziko
Přesvědčivé	tlusté střevo	
Pravděpodobné	prs (po menopauze)	
Endometrium		
omezené – nasvědčující	plíce	
	pankreas	
	prs (před menopauzou)	
Významný vliv nepravděpodobný	nic neidentifikováno	

Na rozdíl od mnoha dalších nádorů, karcinom plic není v pozitivním vztahu s BMI. Pozorovaná asociace mezi pohybovou aktivitou a karcinomem plic může odrážet tzv. reverzní příčinnou souvislost (reverse causation) vlivem chronického plicního onemocnění.

Karcinom pankreatu. V prospektivních studiích byly získány důkazy o snížení rizika vlivem pohybové aktivity různého typu, jsou však poněkud nekonzistentní. Vysvětlující mechanismy zahrnují snížení inzulinové rezistence a zkrácený čas střevní pasáže, což má příznivý vliv na obsah žluči a její sekreci a na celkovou pankreatickou aktivitu.

Karcinom prostaty. Údaje ze studií ukazují na snížení rizika vlivem pohybové aktivity, nejsou však dostatečné k učinění jakýchkoli závěrů. Existuje i několik věrohodných mechanismů, které by případný vliv mohly vysvětlovat – pohyb může redukovat riziko karcinomu prostaty snížením hladin testosteronu a inzulinu. Dále může cvičení akutně podpořit tvorbu volných radikálů, a u lidí cvičících pravidelně to může indukovat produkci enzymů, jako je superoxiddismutáza (superoxide dismutase – SOD), které chrání před oxidativním stresem. Tyto enzymy mohou rovněž chránit před rizikem vzniku nádoru, neboť antioxidanty obsažené ve stravě jsou spojeny se snížením rizika.

Celkově se ukazuje, že dostatečná pohybová aktivita je velmi významným faktorem přispívajícím k celkovému snížení rizika zhoubných nádorů –

nebo, vzato opačně, že nečinnost a sedavý způsob života jsou velmi významným rizikovým faktorem. Homo sapiens byl od doby svého vzniku před přibližně 250 000 lety až do doby velice nedávné prakticky po celý život velmi fyzicky aktivní. Dnes obecně převládá sedavý způsob života, pohybová aktivita většiny lidí je naprosto nedostatečná. V zásadě platí: čím více pohybu, tím lépe. Výjimkou jsou skutečně extrémní výkony a zátěže, kdy dochází k supresi imunitního systému.

LITERATURA K VLIVU VÝŽIVY A POHYBOVÉ AKTIVITY

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: AICR; 2007; 517.

Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 2006; 56: 254–281.

1.1.5. Infekce

Skutečnost, že viry mohou vyvolávat maligní choroby, byla zjištěna nejdříve u zvířat, u nichž jak DNA tak RNA viry způsobují typické choroby. Pro ilustraci lze uvést např. leukémii a sarkomy u drůbeže či fibrosarkomy u králíků.

Tab. 1.19. Skupiny virů s prokázaným kancerogenním působením

Skupiny virů obsahující onkogenní viry	Virus	Typ nádoru u lidí	Další nemoc způsobená virem	Nádor		Hodnocení ^{*)}
				u lidí	u zvířat	
Hepadnaviridae	HBV	karcinom jater	hepatitis, cirhóza	ano	není známo	1
Flaviviridae	HCV	karcinom jater	hepatitis, cirhóza	ano	není známo	1
Papovaviridae	HPV 16, 18	karcinom hrdla děložního	bradavice	ano	není známo	1
	HPV 31, 33		bradavice	asi ano		2A
Herpesviridae	EBV	Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom, nehodgkinské lymfomy, nazofaryngeální karcinom	infekční mononukleóza	ano	lymfom opic	1
	HHV-8	Kaposiho sarkom	Castlemannův syndrom	asi ano	není známo	2A
Retroviridae	HTLV-1	T-buněčná leukémie	myelopatie	ano	leukémie králíků	1
	HIV-1	lymfom, B-buněčný lymfom, Kaposiho sarkom	infekce HIV/AIDS	nepřímo	není známo	1

*) Hodnocení onkogenní souvislosti dle IARC

1 = agens je kancerogenní pro člověka

2A = agens je pravděpodobně kancerogenní pro člověka

Infekce však mají významnou roli i v etiologii humánních nádorových onemocnění. V průmyslově vyspělých zemích se odhaduje, že infekční etiologie se podílí 5–7 procenty, v rozvojových zemích až 22 procenty na celkovém počtu maligních onemocnění.

Za nejvýznamnější infekční etiologická agens kancerogeneze se ve vyspělých zemích považují lidský papilomavirus (HPV – *human papillomavirus*), *Helicobacter pylori*, viry hepatitidy B a C a virus Epstein-Barrové. HIV nemá onkogenní potenciál, ale imunosupresí usnadňuje vznik maligních nemocí. V endemických oblastech je pak nutno připočítat ještě *human T lymphoma/leukemia virus* (HTLV-1 virus).

Vyjmenovaná infekční agens jsou zodpovědná za více než 80 % nádorů asociovaných s infekcemi. Podíl ostatních infekcí je z hlediska příspěvků k celkové nádorové úmrtnosti velmi nízký (tab. 1.19). Molekulární mechanismy virové onkogeneze jsou vysvětleny v knize *Obecná onkologie a podpůrná léčba* (2003).

Lidský papilomavirus

Lidské papilomaviry (HPV) patří do skupiny Papovaviridae. Samotná skupina dnes čítá 70 různých typů. Jsou přenášeny především sexuálním stykem nebo jinou formou kontaktu s nakaženými částmi lidského těla. Přenos viru je ulehčen v případě narušení povrchu sliznice nebo kůže.

Proč zrovna cervix uteri? V průběhu života ženy epitel děložního hrdla prodělává řadu změn, které jsou provázeny metaplazií. Tento nezralý metaplastický epitel je nejnepříznivějším napadnutelným onkogenními typy HPV, které mají schopnost se zabudovat do genomu buněk děložního hrdla.

HPV virus je zodpovědný za 98–99 % karcinomů hrdla děložního, 90 % prekanceróz vulvy, 35 % karcinomů vulvy, 100 % kondylomat vulvy, 90 % prekanceróz pochvy a za 50 % karcinomů pochvy. Je také etiologickým původcem karcinomu análního otvoru, penisu, ale také papilomatózy laryngu. Proto je zásadním přínosem očkování proti těmto virům. Kvadrivalentní vakcína Silgard chrání proti infekci HPV typu 6, 11, 16, 18. Vakcína Cervarix chrání jen proti typu 16 a 18. V současnosti (v roce 2010) se doporučuje pro dívky a ženy ve věku 9 až 45 let a pro chlapce ve věku 9–15 let. Změnou oproti předchozím letům je rozšíření doporučení do vyšších věkových ročníků (viz prezentace na příloženém CD).

U dnešních aktivně sexuálně žijících dívek mezi 18. až 25. rokem lze diagnostikovat tyto viry až ve 30 %, ve skupině 35–40 let je to již v méně než 4 %. Tato skupina žen, u kterých virus perzistuje, je však vysoce riziková. V řadě studií, které ve světě probíhají, se zkoumá a vyhodnocuje význam testování na HPV vysokého rizika v screeningu, diagnostice a léčbě.

Virus hepatitidy B

Epidemiologie. Souvislost karcinomu jater a hepatitidy typu B, která je způsobena malým DNA virem (42 nm), byla potvrzena epidemiologickým šetřením. Později byly geny tohoto viru nalezeny včleněné (integrované) do genomu buněk karcinomu jater.

Prevalence infekce dosahuje v Africe a Číně 5–20 %, v Evropě se pohybuje kolem 0,1–1,0 %. Doba latence mezi infekcí a vznikem hepatocelulárního karcinomu je obvykle velmi dlouhá, 30 až 40 let. V tomto směru byl prokázán synergismus HBV s HCV a aflatoxiny. Očkovací látka proti hepatitidě B (HB) je považovaná za první protinádorovou vakcínu na světě – tím, že nedojde k onemocnění akutní HB, nemůže dojít ani k progresi chronické HB do jaterní cirhózy a následně do hepatocelulárního karcinomu.

Virus hepatitidy C

Prevalence viru hepatitidy C (HCV) v populaci se odhaduje na 0,1–1,0 %, obzvláště vysoká je prevalence této infekce u drogově závislých. Virus hepatitidy C je RNA virus ze skupiny Flaviviridae, objeven byl v roce 1989, za kancerogenní se považuje od roku 1994. Ke kancerogenitě HCV přispívají tzv. quasispecies, tedy různé kancerogenní potenciály způsobené variabilitou HCV genomů v rámci hostitelského organismu. HCV RNA nemá schopnost integrovat se do hostitelského genomu. HCV ale indukuje chronický jaterní zánět, dochází ke stimulaci protilátkové i buněčné imunitní odpovědi a ve srovnání s chronickou infekcí HBV je u HCV více vyjádřena následná buněčná regenerace.

Na rozdíl od infekce HBV, kde byly sekvence virové DNA prokázány v maligních buňkách, zde se na etiologickou souvislost usuzuje pouze z epidemiologických studií.

Virus Epstein-Barrové

Epidemiologie. Endemický africký typ Burkittova lymfomu byl prvním typem lidského nádoru, u něhož byla prokázána souvislost s virovou infekcí. Virus byl izolován již v roce 1964 z lymfomové tkáně afrického pacienta.

Dnes je známo, že tento virus nesouvisí pouze s endemickým Burkittovým lymfomem v Africe (v případě neendemických Burkittových lymfomů v Evropě již není souvislost tak těsná), ale že se podílí na vzniku dalších nádorů: nazofaryngeální karcinom v Číně, v Evropě a USA se podílí na vzniku Hodgkinových i neHodgkinových lymfomů a snad i na nediferencovaném karcinomu žaludku. Virus Epstein-Barrové (EB) je rozšířen po celém světě, odhaduje se, že 90 % populace má latentní infekci.