

Zhoubné nádory a prostředí

V. Bencko, I. Holcátová: Cancer and the Environment. Život. Prostr., Vol. 30, No. 5, 251–255, 1996.

The epidemiology of tumour diseases is one of the basic fields of non-infectious epidemiology. When in the first half of this century the most serious infections had been put under control in Europe and North America other kinds of diseases such as carcinomas emerged. Incidence of these carcinoma diseases seemed to be epidemical, exactly in those parts of the world. Carcinomas have been recorded as the second largest group of death causes nowadays. Despite frequent efforts to refer to the tumour diseases as the civilization evils, we have to weigh critically the opinions that malignant tumours are the privilege of industrial countries whereas the primitive nations have recorded these types of diseases rarely.

The Cancer Register in Mengo Hospital, Kampala, of 1897–1956 and other evidence have failed to confirm the lower cancer incidence in the local population at the beginning of the colonization period than it was in Europe of that time.

The paleopathological analyses of skeletal relicts in Central Europe burial places during the ceramic volute era near Stuttgart, Germany, have proved the total proportion of over 10 % of traces indicating the presence of tumours in the available complete skeletons.

The authors discuss the epidemiology of cancer, risk factors and chances of prevention.

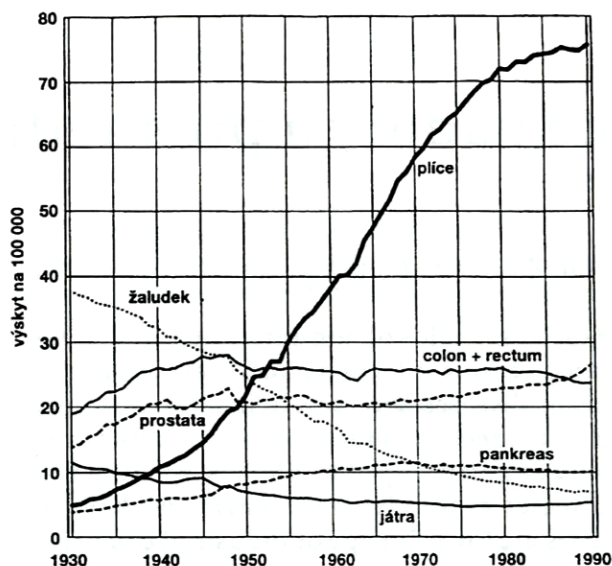
Epidemiologie zhoubných nádorů stála u kolébky neinfekční epidemiologie. Když byly v první polovině tohoto století v Evropě a Severní Americe zvládnuty nejzávažnější infekční choroby, objevila se další skupina onemocnění, jejichž výskyt se zdál být epidemickým právě v těchto částech světa. Byla to nádorová onemocnění. V současné době jsou v průmyslově vyspělých zemích na druhém místě mezi příčinami smrti. Na časté snahy řadit nádorová onemocnění k tzv. civilizačním nemocem nutno hledět kriticky. Již delší dobu se traduje názor, že zhoubné nádory jsou především nemocí průmyslových zemí a že u primitivních národů se vyskytovaly vzácně. Analýza registru nemocnice v Mengo v Kampale z let 1897–1956 nepřinesla důkazy o tom, že by incidence zhoubných nádorů v místní populaci byla v období začátku kolonizace nižší než v tehdejší Evropě. Konec–konců paleopatologické rozbory kosterních nálezů pohřebiště kultury volutové keramiky u Stuttgartu prokázaly celkový podíl stop svědčících pro přítomnost nádorů přesahujících 10 % u dostupných úplných kosterních zbytků.

Výskyt jednotlivých typů nádorů je v různých částech světa u různých etnik odlišný. To v počátcích výzkumu

mohlo zavdat příčinu k předpokladu o infekčním původu řady nádorů, zejména však jejich genetické determinaci (tzv. nádorové rodiny). Dnes víme, že hlavní příčinou u většiny případů bývá kombinace faktorů vnitřních, tj. geneticky podmíněných a vnějších, v nichž podstatnou složku představuje (vedle expozice člověka karcinogenním látkám v prostředí, zejména pracovním) to, čemu říkáme životní styl.

Kromě již zmiňovaných geografických rozdílů ve výskytu nádorů (vysoký výskyt karcinomu žaludku v Japonsku proti např. USA, vysoký výskyt karcinomu nosohltanu na Tchaj-wanu, extrémně vysoký výskyt Kaposiho sarkomu v Keni) jsou velmi časté i rozdíly mezi jednotlivými populačními skupinami, žijícími odlišným způsobem života (mormoni a adventisté sedmého dne, přistěhovalci – zejména v první generaci).

Z hlediska epidemiologie nás kromě vlastní incidence zajímají zejména trendy ve výskytu nádorů, tedy jejich vývoj v čase, neboť mohou být jistým vodítkem při hledání rizikových faktorů. Úkolem epidemiologie je přispět k odhalení příslušných rizikových faktorů a pomocí vhodné intervence v rámci primární prevence se snažit odstranit, nebo, což je realističtější, alespoň



1. Vývoj nádorových onemocnění mužů ve vyspělých státech

omezit jejich působení v populaci. Mimořádnou obtížnost tohoto, na první pohled prostého úkolu preventivního lékařství, lze názorně demonstrovat na dosud velice skromných výsledcích snah o omezení v naší populaci tak jednoznačně prokázaného rizikového faktoru, jakým je nepochybně kouření.

Nejčastějším nádorem u mužů je karcinom plic. Zdá se, že jeho výsočné postavení je zatím neotřesitelné. Za posledních 50 let vzrostla jeho incidence ve vyspělých státech téměř 15–krát (obr. 1). V bývalých socialistických státech je vzestupný trend výrazný, na rozdíl od některých jiných zemí, např. USA, kde se jeho růst, snad v souvislosti s omezováním kouření cigaret, zpomalil. Právě tento nádor jako první na sebe upoutal pozornost epidemiologů.

Na počátku většiny epidemiologických studií bylo klinické pozorování (např. vysoký výskyt obvykle mnohčetných bazaliomů kůže u pacientů dlouhodobě léčených arzenovými preparáty, až do poloviny našeho století podávanými u širokého spektra nemocí – od lupénky po bronchiální astma) nebo zajímavý statistický údaj. Mezi prvními pracemi z oblasti epidemiologie nádorů nelze pominout článek R. Pearla, který již r. 1938 spočítal pomocí údajů z pojišťovny, že délka života kuřáků je významně kratší než nekuřáků.

Vzápětí Ochsner a de Bakey publikovali práci, ve které se zabývali vysokým podílem kuřáků mezi pacienty s karcinomem plic, kteří přicházeli na jejich chirurgickou kliniku. Následovaly další statistické studie týkající se dramatického vzestupu rakoviny plic u mužů během

čtyřicátých let, po předstizení incidence karcinomu žaludku karcinomem plic u mužů opakovaně potvrzující tuto skutečnost.

První skutečně seriózní studie snažící se dokázat kauzální souvislosti karcinomu plic a kouření publikovali Doll a Hill (1964). Není bez zajímavosti, že když začínali svou proslulou studií předpokládali, že příčinou růstu incidence karcinomu plic v Británii je znečištění ovzduší, zvláště pak v Londýně.

Následovala řada studií, které se snažily potvrdit tyto výsledky. Doll a Hill navrhli kohortovou prospektivní studii mezi britskými lékaři. První výsledky z této studie publikovali r. 1964. Výzkum běží již 40 let, oficiálně byl již ukončen, ale sir Richard Doll stále pokračuje ve sledování osudu zbytku kohorty společně s prof. Richardem Petem. Díky této studii se potvrzuje role kouření tabáku nejen při vzniku rakoviny plic, ale i celého spektra dalších neoplastických i některých nenádorových onemocnění.

V době, kdy byly publikovány první výsledky studie Dolla a Hilla, objevila se i tzv. TERRY Report, což byla zpráva U. S. Surgeon General na téma "Kouření a zdraví".

Dnes je kouření považováno jednoznačně za nejvýznamnější příčinu vzniku karcinomu plic, udává se, že souvislost s kouřením lze prokázat v 75–90 % těchto nádorů. Význam kouření stoupá při současném působení dalších rizikových faktorů, jako je profesionální expozice azbestu, niklu, radonu a některým toxickým plísním. Zmíněné rizikové faktory se podle současných představ vzájemně potencují ve svých účincích, nejsilnější však je kouření. Vliv znečištěného ovzduší má podle současných zkušeností pouze podpůrný charakter, samo o sobě není schopno vyvolat plicní malignitu, s výjimkou profesionální expozice uvedeným škodlivinám. V různých epidemiologických studiích se mu při hodnocení míry rizika vzniku nádoru plic přikládá různě velká váha, většinou však nepřekračuje 5 %.

Další z nádorů, který je na vzestupu, je kolorektální karcinom. V asijských státech je jeho výskyt dosud relativně nízký. Na základě epidemiologických studií byla za rozhodující rizikový faktor u tohoto nádoru označena výživa. Jedná se především o nízký obsah vlákniny a nadměrný podíl tuků. V současné době je předmětem zájmu pití piva v porovnání s pitím vína. Incidence tohoto nádoru je totiž v ČR nepřiměřeně vysoká v porovnání např. s Maďarskem.

U žen je celosvětově na předním místě rakovina prsu. Bohužel, u tohoto nádoru se dosud nepodařilo spolehlivě odhalit exogenní rizikové faktory. Z endogenních zřejmě jde především o hladinu estrogenu, o čemž svědčí souvislost s počtem porodů a věkem při prvním porodu. Z exogenních faktorů je podezříváno vedle nadměrné spotřeby alkoholu intenzivní kouření. Na

rakovinu prsu umírá ročně kolem 250 000 žen. Zatím co v Africe, Latinské Americe a Asii je tato incidence nízká (např. v Thajsku 0,94 na 100 tis.), v USA je relativní hodnota 22 a v Dánsku dokonce 26,4. Jsou tedy postiženy zejména hospodářsky rozvinuté země. Kromě genetických faktorů se podezřívá např. také nošení nevhodně tvarovaných podprsenek. Rakovina prsu, vzhledem ke své vysoké incidenci a nepochybné genetické podmíněnosti, je mimořádně vhodným modelem pro genetiky založené hnízdové studie.

V souvislosti s kouřením se hovoří i o dalších nádorech, především o rakovině pankreasu, dutiny ústní, jícnu, hltanu a hrtanu, u nichž se jako další rizikový faktor připojuje alkohol, karcinomu močového měchýře, ledvin a močovodu a karcinomu děložního čípku.

V souvislosti s karcinomem děložního čípku se diskutuje o úloze infekce v její patogeneze. Studoval se příčinný vztah mezi infekcí 2. typem herpetického viru a zmíněným typem karcinomu. Relativně rozsáhlá, metodicky kvalitní studie provedená v naší populaci, nepřinesla výsledky svědčící ve prospěch této hypotézy. Na druhé straně sugestivně působí zjištění, že u panen je rakovina děložního čípku vzácná. Incidence je tím vyšší, čím dříve došlo k prvnímu koitu, čím vyšší byla promiskuita partnerů a častější bývá u lesbiček. V řadě zemí zaznamenaný pokles incidence se vysvětluje zvýšením úrovně hygieny, zejména však zvýšenou gynekologickou péčí, zavedením preventivních prohlídek a včasným odstraňováním prekanceróz. Nepřímo, tedy chronickým drážděním zprostředkovanou souvislost, má infekce se vznikem maligního procesu. Dnes je již bezpečně prokázáno, že dlouho neléčená nebo opakující se močová schistosomóza zvyšuje riziko rakoviny močového měchýře.

V současné době jsme svědky stoupajícího výskytu malignity kůže, především bazaliomu a obávaného melanoblastomu. Zde známe hlavní rizikový faktor – UV záření, především zřejmě jeho složka B. Předpokládá se, že rizikovým faktorem je zejména náhlé oslunění neadaptované (neopálené) pleti.

Karcinom prostaty se řadí mezi nádory s nejasnou etiologií a s nerovnoměrným výskytem. Incidence tohoto nádoru je vysoká např. u černých Američanů a Skandinávců, náš stát patří mezi země s relativně nízkým výskytem tohoto nádoru.

Hovořili jsme o nádorech s různým geografickým výskytem. K takovým patří i primární karcinom jater. Jeho výskyt je vázán na specifické rizikové faktory: nosičství hepatitidy B ve spojení s expozicí některým karcinogenům, především aflatoxinům. Jistá naděje v oblasti prevence spočívá v očkování proti infekční hepatitidě B.

Rada rizikových látek se objevuje v pracovním prostředí. Již jsme se zmiňovali o azbestu a radonu. Dalším

karcinogenem, odhaleným počátkem 70. let, je vinylchlorid. K odhalení vedla všímavost závodního lékaře v závodě na výrobu PVC v USA. V době jeho působení se mezi pracovníky objevili 3 případy hemangioendotheliosarkomu jater, velmi vzácného nádoru. Na základě následujících experimentů i epidemiologických studií se zjistilo, že tento nádor může být vyvolán působením monomeru vinylchloridu po dostatečně dlouhé, obvykle extrémně vysoké expozici.

Pokud se prokáže v pokusu na zvířeti, že podezřelá látka je skutečně karcinogenní, pak je třeba prokázat její karcinogenitu v epidemiologických studiích. Teprve takto prozkoumaná látka může být zařazena do skupiny 1 – prokázaný karcinogen podle klasifikace Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC). IARC vydává pravidelně seznam látek zařazených do skupiny 1 – prokázaný karcinogen, 2A – možný karcinogen a 2B – podezřelý karcinogen. Tyto studie, vzhledem k charakteru rizikových faktorů u jednotlivých nádorů, jsou velmi náročné z hlediska spolupráce vědců z různých oborů i z hlediska ekonomického.

U prokázaných karcinogenů je snaha o jejich vyřazení z prostředí, zejména pracovního a nahrazení jinými, bezpečnějšími látkami. Bohužel, při této snaze se opakovaně použily látky stejně rizikové nebo někdy dokonce i rizikovější, než byla látka původní. Jedním z příkladů by mohlo být nahrazování azbestu jinými minerálními nebo skleněnými vlákny. Po dostatečně dlouhé latenci (asi 30 let a více) při stejné velikosti vláken začíná opět mírně stoupat relativní riziko vzniku karcinomu plic.

Kromě nádorů se stoupající tendencí jsou však i nádory, jejichž výskyt klesá. Především musíme menovat karcinom žaludku, jehož incidence má sestupný trend již po řadu desetiletí ve všech vyspělých zemích Evropy a Ameriky. Dosud není spolehlivě známá příčina tohoto poklesu, předpokládá se, že souvisí se změnou výživových zvyklostí.

Primární prevence

Primární prevence je u všech civilizačních nemocí obdobná. V případě některých nádorových onemocnění můžeme úspěšně používat jako sekundární prevenci screeningové metody. Rozlišuje různé druhy screeningů, každý z nich má své specifické místo:

- *celoplošný nebo masový screening* zahrnuje celou populaci v určitém věkovém rozpětí,
- *mnohočetný screening* používá různé metody screeningů při stejné příležitosti,
- *screening rizikových skupin* je nejčastěji používaný typ screeningů, především v epidemiologii zabývající se pracovním prostředím,
- vyhledávání případů nebo *příležitostný screening* se uplatňuje při vyhledávání např. nádorů u pacientů,

kteří navštívili lékaře z jiných důvodů.

Aby se mohl screening v praxi použít, musí splňovat několik základních podmínek:

- screening aplikujeme na nádory s vysokou incidencí,
- metodika musí být jednoduchá a levná,
- musí mít vysokou senzitivitu i specifitu,
- po odhalení nádoru musíme znát způsob, jak pacientovi spolehlivě pomoci,
- zákrok musí prodloužit kvalitní život pacienta.

Zhodnotíme-li všechna tato kritéria zjistíme, že k celoplošnému screeningu jsou vhodné prakticky pouze dva nádory: karcinom prsu a karcinom děložního čípku. Druhý je vzorovou ukázkou screeningu. Vyšetření je snadné, ženu nijak nezatěžuje, lze diagnostikovat již prekancerózy a v pozitivním případě vykonaný zákrok rovněž ženu nijak nehandicapuje v jejím dalším životě. Prakticky lze říci, že tam, kde se objevuje vysoká úmrtnost na karcinom děložního čípku, tam není zcela v pořádku zdravotnická péče.

Screening karcinomu prsu je kombinací samovyšetrovacích metod, které však musí lékař ženu naučit a použití přístrojové, organizmus ženy nezatěžující techniky. Názory na optimální věk, ve kterém se má začít s mamografickým screeninem, se různí. Udává se však v rozmezí 40–45 let. V tomto věkovém období stoupá incidence karcinomu prsu do té míry, že je i z ekonomického hlediska vhodné přistoupit k přístrojové diagnostice.

Nádorový registr

Z hlediska epidemiologických studií rizikových faktorů a zejména představ o geografické a věkové distribuci nádorů mají nezastupitelnou úlohu regionální nebo národní nádorové registry. Jejich funkce je jednoznačná. Z údajů nádorových registrů po celém světě získáváme informace týkající se standardizované incidence a zvláště trendů ve výskytu maligních nádorů. Všechny informace z jednotlivých národních i regionálních registrů se soustřeďují ve zmíněné IARC v Lyonu. Zde se porovnávají, zpracovávají a vydávají v podobě pravidelných publikací. Na jejich základě se plánují mezinárodní studie směřující k odhalení dalších rizikových faktorů, změn v trendech a představy o možnostech primární a sekundární prevence v onkologii.

Nádorový registr není pouze místem, kde se shromažďují povinná statistická hlášení. V registru se tato hlášení dále zpracovávají – především "dočišťují". Vyhledávají se chybné údaje a vracejí se k opravě nebo doplnění. Teprve údaje zpracované registrem a přijaté do publikace *Cancer Incidence in Five Continents* je možno pokládat za validní. Takové zpracování však trvá několik let – národní registr přibližně 2 roky, celosvětově vychází publikace se zhruba pětiletým zpožděním.

Registry, jak jsme naznačili, neexistují ve všech státech a většinou se nejedná o celonárodní registry. V tomto směru vedly, kromě skandinávských, bývalé socialistické státy. Jeden z nejkvalitnějších onkologických registrů pracoval (a dosud pracuje) v bývalé NDR, dobrý registr mají Slovenská i Česká republika. V řadě zemí, např. SRN, existují pouze lokální registry.

Nádorový registr je svojí deskriptivní podstatou ekvivalentem surveillance infekčních onemocnění, jejichž omezování bychom si už po desetiletí nedovedli představit bez systému centrální registrace. Toto srovnání však zjevně kulhá v jedné zásadní věci. Zatím co etiologie a patogenéza infekčních onemocnění, včetně primární prevence (přírodně s výjimkou např. AIDS), je do značné míry známa, jsou relevantní možnosti v oblasti zhoubných novotvarů, žel, nesouměřitelné. Tato stále nepřijemněji zející propast je výzvou jak pro odborníky v molekulární genetice novotvarů, tak pro epidemiology, využívající např. v hnízdovitých familiálních studiích výskytu rakoviny prsu genetických markerů, s cílem poodhalit roušku tajemství skrývající podstatu maligní transformace buňky.

Údaje z registru pochopitelně neslouží pouze k mezinárodním srovnávacím studiím. Kvalitní počítačové programy dovolují provést analýzu až do jednotlivých obcí. Na jejím základě lze naplánovat i lokální epidemiologickou nádorovou studii, směřující k odhalení příčin vyššího výskytu nádorů v izolované lokalitě.

Ve všech kvalitních publikacích zabývajících se nádory vždy nalezneme údaj o věkové standardizaci. Tzv. hrubá data nelze použít k hodnocení výskytu nádorů, protože u většiny z nich známe pravděpodobně nejrizikovější faktor, a tím je věk. Se stoupajícím věkem stoupá i incidence většiny nádorových onemocnění.

Všechny údaje proto musí být provedeny na světový nebo evropský věkový standard a až pak lze porovnávat výskyt příslušného nádoru v jednotlivých částech světa, ale i v jednotlivých oblastech státu. Proto ve všech publikacích IARC nacházíme tzv. věkové stromy, názorně ukazující věkovou strukturu příslušné populace. Je zcela pochopitelné, že incidence nádorů je jiná v rozvojových zemích, než např. v rozvinutých evropských zemích. Na tuto skutečnost je třeba vždy pamatovat, pokud čteme sdělení s překvapivými údaji o výskytu nádorů v omezené lokalitě. Je vždy nezbytně potřebné kriticky zvážit jeho skutečnou vypovídací hodnotu.

* * *

Epidemiologie malignit, vzhledem k přibližně pětiletému podílu zhoubných nádorů na mortalitě naší populace, zasluhuje nepochybně větší pozornost, než která se jí dosud věnovala.

V kontextu neinfekční epidemiologie, která se u nás stále nedostatečně oceňuje, je žádoucí věnovat patřičnou pozornost také rizikovým faktorům maligních procesů, spojených s expozicí člověka škodlivinám v jeho pracovním prostředí. Jde o klasický případ nezbytnosti multidisciplinární spolupráce a komplexního přístupu.

Vhodnou platformou pro tuto činnost usiluje být pracovní skupina pro epidemiologii zhoubných nádorů, založená na spolupráci Ústavu hygieny a epidemiologie 1. LF UK Praha a Oddělení epidemiologie nádorů Masarykova onkologického ústavu v Brně.

Literatura

- Augustin, J. a kol., 1990: Czech National Cancer Registry 1987. Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie, Brno, 274 pp.
- Bencko, V., Holcátová, I., 1995: Epidemiologie nádorových onemocnění. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 44, 2, p. 66–73.
- Bencko, V. a kol., 1980: Rate of Malignant Tumor Mortality Among Coal Burning Power Plant Workers Occupationally Exposed to Arsenic. Journal of Hygiene, Epidemiology and Microbiology and Immunology, 24, 3, p. 278–284.
- Bencko, V., Götzl, M., 1994: Exposure Assessment and Arsenic Related Skin Basalioma Cancer Epidemiology. XIV. Asian Conference on Occupational Health. Beijing, China, p. 152.
- Cancer Incidence in Five Continents, 1996, 6, IACR (počítačová databáze).
- Doll, R., Hill, A.B., 1964: Mortality in Relation to Smoking: Ten Years Observations of British Doctors. Brit. Med. J., 274, p. 1339–1410.
- Geryk, E. a kol., 1994: Vybrané epidemiologické charakteristiky nejčastějších nádorových onemocnění v populaci ČR. Masarykův onkologický ústav Brno, 194 pp.
- Geryk, E. a kol., 1995: Atlas zhoubných nádorů v České republice. Rada Národního onkologického registru, Masarykův onkologický ústav, Brno.
- Muir, C., Waterhouse, J., Mack, T., Powell, J., Whelan, S. (ed.), 1987: Cancer Incidence in Five Continents. Vol. 5, IACR, 1004 pp.
- Peto, R. a kol., 1994: Mortality from Smoking in Developed Countries 1950–2000. Oxford University Press, 552 pp.
- Pleško, I., Vlasák, V., Kramárová, E., Obšitníková, A., 1993: The Role of the Registry in the Study of Relation between Cancer and Environment. Central European Journal of Public Health, 1, 1, p. 19–25.

1. miesto v IV. kategórii výtvarnej súťaže "Je ještě čas...!?" J. Drbal, 1995, SPGŠ Kroměříž.

