

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika pracovního lékařství LF UP a FN Olomouc



Lékařská
fakulta

DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Vybraná onemocnění dýchacích cest způsobená
inhalací anorganických prachů**

(Selected Airway Diseases Caused by the Inhalation of Inorganic Dusts)

Autor: MUDr. Petra Smolková

Školitelka: doc. MUDr. Marie Nakládalová, Ph.D.

Studijní obor: Vnitřní nemoci

Olomouc 2015

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracovala samostatně pod vedením své školitelky, paní doc. MUDr. Marie Nakládalové, Ph.D. Veškeré použité informační zdroje jsem citovala v textu a uvedla v Seznamu použité literatury a Seznamu obrázků.

Opava, 16. 7. 2015

Podpis:.....

Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila velké díky své školitelce, paní doc. MUDr. Marii Nakládalové, Ph.D., za více než příkladné, pečlivé a ochotné vedení této práce a za všechny čas, který mi věnovala.

Další díky patří paní Mgr. Janě Zapletalové, Dr., za statistické zpracování dat.

V neposlední řadě děkuji své rodině a všem dalším, kteří mě při studiu a psaní dizertační práce všemožně a vytrvale podporovali.

Abstrakt

Jméno a příjmení autora: Petra Smolková

Název dizertační práce: Vybraná onemocnění dýchacích cest způsobená inhalací anorganických prachů

Pracoviště: Klinika pracovního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Školitel: doc. MUDr. Marie Nakládalová, Ph.D.

Rok obhajoby disertační práce: 2015

Klíčová slova: anorganické prachy, profesionální expozice, azbest, následná preventivní péče, azbestóza, maligní mezoteliom, mezotelin, akcelerovaná silikóza, aluminóza

Úvod

Onemocnění dýchacích cest způsobovaná anorganickými prachy představují stále závažný medicínský problém. Následky expozice těmto prachům zvláště s fibrogenním účinkem se totiž projevují s mnohaletou latencí. Práce se dělí na tři části. První dvě jsou věnovány problematice osob dříve profesionálně exponovaných azbestu a vychází z praktické klinické problematiky následné preventivní péče o tyto osoby. Třetí se věnuje vzácným formám zaprášení plic.

Cílem první výzkumné části bylo zjistit u souboru osob v minulosti profesionálně exponovaných azbestu výskyt onemocnění způsobených azbestem a posoudit jejich vztah k míře prašnosti pracoviště a kumulativní expozici. Dále zjistit, zda pracoviště s výskytem prachu z krocidolitu představují vyšší riziko z hlediska výskytu maligního mezoteliomu než pracoviště s nižším podílem tohoto druhu azbestu. První část byla doplněna retrospektivní analýzou výskytu nemocí z povolání (NzP) v Olomouckém kraji a srovnáním s celorepulíkovým výskytem.

Cílem druhé části práce bylo zhodnotit parametry validity sérového mezotelinu (SMRP) jako diagnostického testu pro maligní mezoteliom a posoudit praktickou užitečnost jeho využití

v rámci následné preventivní péče o osoby dříve exponované prachu s obsahem azbestu. Dalším cílem bylo zjistit, zda výskyt zvýšených hodnot SMRP v souboru souvisel také s nemaligními onemocněními způsobenými azbestem či s typy používaného azbestu.

Cílem třetí části bylo zpracovat formou kazuistik zachycené případy vzácných forem pneumokonióz, konkrétně aluminózy a akcelerované silikózy. V případě aluminózy provést také rešerši jako podklad pro eventuální návrh upřesnění stávajícího znění položky Seznamu nemocí z povolání, který je přílohou nařízení vlády č. 290/1995 Sb., v platném znění.

Soubor a metodika

Výzkumný soubor tvořilo 326 osob (248 mužů, 78 žen) průměrného věku 59,1 let (SD 9,8, rozmezí 37–83 let). Jednalo se o osoby profesionálně exponované prachu s obsahem azbestu, které byly od začátku roku 2009 do poloviny roku 2013 vyšetřeny na Klinice pracovního lékařství v Olomouci v rámci následné preventivní péče, dispenzarizovány pro již dříve zjištěná onemocnění způsobená expozicí azbestu nebo odeslány odborným lékařem k posouzení profesionality takového postižení. Celkem 315 pacientů pocházelo ze dvou velkých závodů zpracovávajících azbest a nacházejících se v Olomouckém kraji. Na jednom pracovišti (Závod A) se používal jak krocidolit, tak chryzotil, a na druhém (Závod B) v převažující míře pouze chryzotil. Zbýlých 11 osob bylo exponováno na „Jiných pracovištích“, kde se o přímé zpracování azbestu nejednalo. Všem pacientům byla odebrána anamnéza, bylo provedeno fyzikální interní vyšetření, předozadní prostý snímek hrudníku a základní spirometrické vyšetření metodou křivky průtok-objem. U 309 osob souboru (tj. 94,8 %) bylo provedeno vyšetření hladiny mezotelinu (SMRP) v séru pomocí imunoenzymatického diagnostického testu Mesomark. U osob s nálezy suspektními z přítomnosti onemocnění způsobených azbestem byla provedena další vyšetření, jako např. HRCT vyšetření hrudníku a/nebo PET/CT vyšetření. Při trvajícím podezření na přítomnost maligního postižení byla provedena morfologická diagnostika k určení definitivní diagnózy. Získaná data byla analyzována pomocí statistického software IBM SPSS Statistics verze 22 (USA).

V první části práce byl na pozadí prospektivní longitudinální studie nejprve analyzován výskyt onemocnění z azbestu, souvislost jejich výskytu s prašností pracoviště a kumulativní expozicí a byla ověřována hypotéza, že expozice krocidolitu představuje větší riziko vzniku maligního mezoteliomu. Dále byla také provedena retrospektivní analýza výskytu nemocí z povolání v olomouckém regionu a srovnání s jejich výskytem v celorepulikovém měřítku.

Ve druhé části práce byl statisticky posouzen výskyt elevovaných hladin SMRP v séru v souboru vzhledem k malignímu mezoteliomu (MM). Pro predikci maligního mezoteliomu na základě zvýšených hodnot SMRP byla vypočítána senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV), negativní prediktivní hodnota (NPV), pozitivní a negativní likelihood ratio (PLR, NLR) a diagnostické odds ratio (DOR) včetně 95% intervalů spolehlivosti (CI). Dále byl statisticky srovnán výskyt zvýšených hodnot SMRP v souvislosti s nemaligními skupinami onemocnění způsobenými azbestem a výskyt zvýšených hodnot SMRP na jednotlivých pracovištích.

Ve třetí části jsou formou kazuistik prezentovány vzácné případy a onemocnění aluminózou a akcelerovanou silikózou, se kterými jsme se setkali u našich pacientů. U aluminózy byla provedena také literární rešerše jako podklad pro návrh upřesnění stávajícího znění položky Seznamu nemocí z povolání.

Výsledky

V první výzkumné části bylo zjištěno, že nejčastěji uznávanou nemocí z povolání za dobu sledování byla hyalinóza pleury s 22 případy. Druhou nejčastější nemocí z povolání byl maligní mezoteliom s 16 případy. Bylo zjištěno, že výskyt onemocnění z azbestu byl statisticky signifikantně vyšší u osob vystavených vysoké prašnosti ($p = 0,0003$) a také podstatně míře kumulativní expozice ($p = 0,002$). Základní výzkumná hypotéza o vyšší nebezpečnosti krocidolitu vzhledem k pozdějšímu výskytu maligního mezoteliomu byla potvrzena – 11 případů maligního mezoteliomu pocházelo ze Závodu A, kde se používal hojně i krocidolit, zatímco v Závodě B, kde se dlouhodobě používal výlučně chryzotil, nebyl diagnostikován žádný. Šlo o statisticky signifikantně významný rozdíl, $p = 0,001$.

Ve druhé výzkumné části zabývající se užitečností měření sérového mezotelinu u osob exponovaných azbestu byl ověřen signifikantně vyšší výskyt elevovaných hodnot tohoto markeru u osob s maligním mezoteliomem ($p < 0,0001$). Vzhledem k malignímu mezoteliomu byla v celém souboru zjištěna vysoká specificita 96,2 % (95% CI 91,4 % – 98,8 %) a negativní předpovědní hodnota 96,9 % (92,4 % – 99,2 %). Senzitivita činila 75 % (47,6 % – 92,7 %) a pozitivní předpovědní hodnota byla 70,6 % (44 % – 89,7 %). Pozitivní a negativní likelihood ratio byly stanoveny na 19,95 (8,17–49,33) a 0,26 (0,11–0,61) a diagnostické odds ratio potom na 76,8 (18,2–325). Pro nemaligní onemocnění způsobená azbestem nebyl v souboru statisticky signifikantní výskyt zvýšených hodnot SMRP zjištěn. Statisticky signifikantní výsledek byl zjištěn až pro sdruženou skupinu všech onemocnění z azbestu ($p < 0,0001$).

V rámci třetí části byly publikovány tři práce: „The etiology of occupational pulmonary aluminosis – the past and the present“, „Occupational pulmonary aluminosis: A case report“, „Case of accelerated silicosis in a sandblaster“, které tvoří přílohy dizertační práce [1], [2], [3]. V rámci studia etiologie aluminózy bylo navrženo upřesnění znění příslušné položky Seznamu nemocí z povolání, což bylo v poslední novele nařízení vlády č. 295/1995 Sb., z r. 2014, jejíž přílohou je Seznam nemocí z povolání, akceptováno.

Závěr

Práce potvrdila důležitost následné preventivní péče o osoby v minulosti profesionálně exponované azbestu, protože umožňuje včasný záchyt onemocnění z azbestu s potřebnou péčí u iniciálních stádií zvláště maligních onemocnění a má i význam sociální vzhledem k možnosti odškodnění těchto postižených.

Dlouhodobá vysoká incidence maligního mezoteliomu v Olomouckém kraji vedla k hledání dalších metod včasného záchytu této malignity v praxi, vhodnou metodou se ukázalo vyšetřování sérového mezotelinu jako biomarkeru pro tento nádor. Shodně s literárními údaji vykazovalo vyšetření mezotelinu v našem souboru vysokou specificitu a dále negativní předpovědní hodnotu. Vysoká specificita testu, která značí zároveň nízkou falešnou pozitivitu, signalizuje, že v případě zvýšené hodnoty SMRP by měla být do klinické úvahy zařazena možnost přítomnosti maligního mezoteliomu. Vysoká negativní předpovědní hodnota potom signalizuje nižší pravděpodobnost přítomnosti maligního mezoteliomu u osob s normálním SMRP, i když tato možnost nemůže být vzhledem k nižší senzitivitě zcela vyloučena. Využití měření hladiny mezotelinu v séru se v péči o osoby v minulosti exponované azbestu jeví tedy jako užitečná pomocná diagnostická metoda, a to v kombinaci s dalšími, zejména zobrazovacími metodami. Lze ji i v rámci běžných klinických podmínek následné preventivní péče doporučit.

Co se týče zachycených případů popsaných vzácných onemocnění plicní aluminózy a akcelerované silikózy, je třeba v rámci rizikové profese a při výskytu odpovídající symptomatiky počítat i s možností přítomnosti těchto onemocnění. Na základně provedené rešerše bylo akceptováno upřesnění položky týkající se onemocnění aluminózou v nynějším platném znění nařízení vlády č. 295/1995 Sb., jehož přílohou je Seznam nemocí z povolání.

Abstract

Author's full name: Petra Smolková

Title of dissertation: Selected airway diseases caused by the inhalation of inorganic dusts

Department: Department of Occupational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, Olomouc

Supervisor: doc. MUDr. Marie Nakládlová, Ph.D.

Year of dissertation defense: 2015

Key words: inorganic dusts, occupational exposure, asbestos, preventive follow-up care, asbestosis, malignant mesothelioma, mesothelin, accelerated silicosis, aluminosis

Introduction

Airway diseases caused by inorganic dusts still represent a serious medical problem. Consequences of exposures to inorganic dusts especially to those with a fibrogenic effect manifest themselves after many years of the period of clinical latency. The present dissertation is divided into three parts. The first two parts are dedicated to the issue of formerly occupationally asbestos-exposed persons and are based on the clinical preventive follow-up care for these individuals. The third part deals with some rare forms of pneumoconioses.

The aim of the first part was to describe the occurrence of asbestos-related diseases and evaluate their relationship to the levels of dustiness and cumulative exposure at the workplaces in the group of formerly occupationally asbestos-exposed individuals. Another aim was to find out if the workplaces with the presence of crocidolite dust constitute a higher risk for the development of malignant mesothelioma than those with lower proportions of this type of asbestos fibres. The first part was completed with a retrospective analysis of occupational

diseases incidence both in Olomouc Region itself and in comparison with their incidence in the whole Czech Republic.

The aim of the second part of the dissertation was to determine the parameters of serum mesothelin (SMRP) validity as a diagnostic test for malignant mesothelioma and to evaluate its practical use in terms of preventive follow-up care for the persons previously occupationally exposed to asbestos dust. Another aim was to assess if elevated serum SMRP levels in the group were associated also with nonmalignant asbestos-related diseases or with asbestos species used.

The aim of the third part was to describe several cases of some rare forms of pneumoconioses in individual case-reports, namely aluminosis and accelerated silicosis. In the case of aluminosis another aim was to accomplish a literature review as a platform for a possible draft specification of a section (concerning aluminosis) of the List of Occupational Diseases which is the appendix of the Czech Government Regulation No. 290/1995 of the Collection of Laws, in the current wording.

Methods

The research group comprised 326 participants (248 males, 78 females) with a mean age of 59.1 years (SD (9.8, between 37–83 years). These individuals were formerly occupationally exposed to asbestos dust and from 2009 to June 2013 all subjects received preventive care or were followed after having been diagnosed with diseases caused by exposure to asbestos or they were referred by other specialists to the occupational medicine examination to assess suspected asbestos-related diseases. 315 patients were employed in two major asbestos manufacturing plants in Olomouc Region. In one of those plants (Plant A) both crocidolite and chrysotile were processed and in the other plant (Plant B) chrysotile was used predominantly. Remaining 11 individuals were exposed in other workplaces without a direct asbestos processing. In all patients history was obtained, physical examination, simple chest radiographs and basic spirometry (flow-volume loop) were performed. In the group of 309 participants (94.8 %) mesothelin levels were measured with the Mesomark immunoenzymatic diagnostic assay. In patients with clinical findings corresponding with a possible presence of asbestos-related diseases other investigations such as HRCT of the chest or/and PET/CT scans were taken. In patients with a persisting suspicion of having a malignant disorder, morphological examination was carried out to make a definite diagnosis. The obtained data were analyzed using the IBM SPSS Statistics version 22 software (USA).

In the first part of the dissertation (using the design of a prospective longitudinal study) asbestos-related diseases occurrence and its relationship to the dustiness at the workplace environment and cumulative exposure were analyzed, and the hypothesis of crocidolite exposure representing a higher risk for the development of malignant mesothelioma was tested. Then, retrospective analyses of occupational diseases occurrence both in Olomouc Region itself and in comparison with the scope of the whole Czech Republic were completed.

In the second part of the dissertation the proportions of elevated serum SMRP levels in the research group were statistically evaluated in relation to the diagnosis of malignant mesothelioma. To predict malignant mesothelioma based on increased SMRP levels, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive and negative likelihood ratio (PLR, NLR) and diagnostic odds ratio (DOR) including 95% confidence intervals were calculated. Then, the proportions of elevated SMRP levels among the groups of nonmalignant asbestos-related diseases and among individual workplaces were statistically assessed.

In the third part case-reports describing rare cases and diseases of aluminosis and accelerated silicosis which we encountered in our patients, are presented. Concerning aluminosis a literature review was accomplished to prepare a platform for a draft specification of the current wording of a section (concerning aluminosis) of the List of Occupational Diseases.

Results

In the first part of the dissertation it was found out that pleural hyalinosis with 22 cases was the most frequent occupational disease during the follow-up period. The second most common occupational disease was malignant mesothelioma with 16 cases. It was established that the occurrence of asbestos-related diseases was statistically significantly higher in individuals who were exposed to higher levels of dustiness ($p = 0.0003$) and also cumulative exposure ($p = 0.002$). The elementary hypothesis in terms of a more serious risk of the later development of malignant mesothelioma in the association with crocidolite exposure was confirmed – 11 malignant mesothelioma cases were diagnosed in Plant A where also crocidolite was abundantly used whereas there were no mesothelioma cases among the workers exposed in Plant B where chrysotile had been processed almost exclusively. The difference was statistically significant, $p = 0.001$.

In the second part dealing with the usefulness of serum mesothelin measurements in formerly asbestos-exposed persons it was found out that SMRP levels among patients with

malignant mesothelioma were significantly higher ($p < 0.0001$). The high specificity – 96.2 % (95% CI 91.4 % – 98.8 %) and negative predictive value – 96.9 % (92.4 % – 99.2 %) for malignant mesothelioma were detected in the whole group. Sensitivity was 75 % (47.6 % – 92.7 %) and positive predictive value was 70.6 % (44 % – 89.7 %). Positive and negative likelihood ratios were calculated 19.95 (8.17–49.33) and 0.26 (0.11–0.61) respectively and diagnostic odds ratio was 76.8 (18.2–325). Statistically significant proportions of elevated SMRP concentrations among nonmalignant asbestos-related diseases were not detected. However, the result was statistically significant for the combined group of all asbestos-related diseases ($p < 0.0001$).

In connection with the third part three papers have been published: „The etiology of occupational pulmonary aluminosis – the past and the present“, „Occupational pulmonary aluminosis: A case report“, “Case of accelerated silicosis in a sandblaster“, which are incorporated in the dissertation in the part of “Appendices” [1], [2], [3]. As a result of the study of the etiology of aluminosis a draft specification of the current wording of a particular section (concerning aluminosis) of the List of Occupational Diseases was proposed and it has been accepted in the last amendment (year 2014) of the Czech Government Regulation No. 290/1995 of the Collection of Laws whose appendix the List of Occupational Diseases is.

Conclusions

The research confirmed the importance of the preventive follow-up care for previously occupationally asbestos-exposed individuals because it enables an early detection of asbestos-related diseases as well as an adequate care in initial stages especially of malignant diseases. It also has a social meaning relating to the possibility of compensation of the affected persons.

A long-term high malignant mesothelioma incidence in the Olomouc Region led to the search for other methods of early detection of this tumor in medical practice. Serum mesothelin seems to be a suitable biomarker for this tumor. In accordance with the literature sources the high specificity and negative predictive value of SMRP levels measurements were identified within the research group. The high specificity of the test indicating the low false positivity at same time means that in the case of detecting elevated SMRP levels the possibility of the presence of malignant mesothelioma should be included into clinical consideration. The high negative predictive value then denotes a lower probability of the presence of malignant mesothelioma in patients with normal SMRP levels but due to the lower sensitivity this possibility cannot be entirely excluded. The use of serum SMRP level measurement in the care

for previously asbestos-exposed persons appears to be a beneficial supportive diagnostic tool when combined with other diagnostic, in particular imaging, methods. In terms of common clinical preventive follow-up care conditions it can be recommended.

Relating to the described and presented rare cases of pulmonary aluminosis and accelerated silicosis it is needed to include the possibility of their presence into clinical consideration especially in occupations at risk and when typical symptoms develop. Based on the literature review the amendment of the particular aluminosis concerning section of the Czech Government Regulation No. 290/1995 of the Collection of Laws whose appendix the List of Occupational Diseases is, has been accepted.

Obsah

Prohlášení.....	2
Poděkování.....	3
Abstrakt.....	4
Abstract.....	8
ÚVOD	18
I. ČÁST: ZDRAVOTNÍ NÁSLEDKY EXPOZICE AZBESTU	20
1 SOUČASNÉ POZNATKY	20
<i>1.1 AZBEST</i>	20
1.1.1 KARCINOGENICITA AZBESTU A JEJÍ ZÁKLADNÍ MECHANISMY	23
1.1.2 PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE AZBESTU.....	25
1.1.3 HISTORIE POUŽÍVÁNÍ AZBESTU A OBJEVOVÁNÍ JEHO VLIVU NA ZDRAVÍ	26
1.1.4 SOUČASNÉ POUŽÍVÁNÍ AZBESTU VE SVĚTĚ A ODHAD DALŠÍHO CELOSVĚTOVÉHO VÝVOJE ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÝCH AZBESTEM	27
1.1.5 POUŽÍVÁNÍ AZBESTU NA ÚZEMÍ ČESKÉ REPUBLIKY A JEHO REGULACE	29
<i>1.2 PROFESIONÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ EXPOZICÍ AZBESTU</i>	33
1.2.1 PRAVIDLA PŘI UZNÁVÁNÍ PROFESIONALITY U ONEMOCNĚNÍ Z AZBESTU	33
<i>1.3 MALIGNÍ MEZOTELIOM</i>	35
1.3.1 VÝSKYT	35
1.3.2 PATOLOGICKÁ ANATOMIE, HISTOLOGIE, PATOGENEZE.....	36
1.3.3 KLINICKÝ OBRAZ.....	37
1.3.4 DIAGNOSTIKA A TERAPIE.....	37
<i>1.4 HYALINÓZA PLEURY</i>	39
1.4.1 VÝSKYT	39
1.4.2 PATOLOGICKÁ ANATOMIE, HISTOLOGIE, PATOGENEZE.....	39

1.4.3	KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA, TERAPIE.....	40
1.5	AZBESTÓZA	42
1.5.1	PATOLOGICKÁ ANATOMIE, HISTOLOGIE, PATOGENEZE.....	42
1.5.2	KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA, TERAPIE.....	42
1.5.3	HODNOCENÍ AZBESTÓZY DLE INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION A KRITÉRIA PRO UZNÁVÁNÍ NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ.....	44
1.6	RAKOVINA PLIC ZPŮSOBENÁ AZBESTEM	46
1.7	RAKOVINA HRTANU A RAKOVINA VAJEČNÍKŮ Z AZBESTU.....	47
I.	ČÁST: SOUBOR A METODIKA	48
1	CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU.....	48
2	PRACOVNÍ PROSTŘEDÍ SLEDOVANÝCH OSOB	49
2.1	HISTORIE MĚŘENÍ KONCENTRACE PRACHU AZBESTU VE SLEDOVANÝCH ZÁVODECH A VÝVOJ EXPOZIČNÍCH LIMITŮ V ČESKÉ LEGISLATIVĚ	49
2.2	ZÁVOD A	50
2.3	ZÁVOD B	52
2.4	JINÁ PRACOVNÍ MÍSTĚ S EXPOZICÍ AZBESTU	54
3	SBĚR DAT, PROVEDENÁ VYŠETŘENÍ.....	55
3.1	DEFINICE KATEGORIÍ A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ.....	55
3.1.1	CHARAKTER EXPOZICE.....	55
3.1.2	PRAŠNOST	56
3.1.3	KUMULATIVNÍ EXPOZICE.....	56
3.1.4	KATEGORIE ZJIŠŤOVANÝCH ONEMOCNĚNÍ.....	56
I.	ČÁST: VÝSLEDKY.....	58
1	ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY SOUBORU	58
2	VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ PLIC A PLEURY U OSOB DŘÍVE EXPOZOVANÝCH AZBESTU	59
3	LATENCE U UZNANÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ.....	61

4	VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ Z AZBESTU V ZÁVISLOSTI NA PRAŠNOSTI	62
5	VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ Z AZBESTU V ZÁVISLOSTI NA KUMULATIVNÍ EXPOZICI	63
6	POROVNÁNÍ VÝSKYTU NOVĚ UZNANÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ V OLOMOUCKÉM KRAJI A V ČESKÉ REPUBLICE	64
7	RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÝCH EXPOZICÍ AZBESTU V OLOMOUCKÉM KRAJI V LETECH 1996–2013	65
8	NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ AZBESTEM V OLOMOUCKÉM KRAJI VZHLEDEM K PRACOVIŠTÍM VZNIKU, 1996–2013	67
9	RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÝCH EXPOZICÍ AZBESTU V ČESKÉ REPUBLICE V LETECH 1996–2013.....	68
I.	ČÁST: DISKUZE	70
I.	ČÁST: ZÁVĚR.....	73
II.	ČÁST: MEZOTELIN JAKO BIOMARKER U EXPONOVANÝCH AZBESTU	74
1	SOUČASNÉ POZNATKY	74
1.1	BIOLOGICKÝ PŮVOD MEZOTELINU.....	75
1.2	MEZOTELIN JAKO BIOMARKER	76
1.3	FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ HLADINU MEZOTELINU V KRVI.....	77
1.4	KOMBINACE MEZOTELINU A JINÝCH BIOMARKERŮ.....	78
1.5	VYUŽITÍ MEZOTELINU JAKO PŘEDPOVĚDNÍHO FAKTORU PRO VÝSKYT MEZOTELIOMU	79
1.6	MEZOTELIN A IMUNOTERAPIE	80
II.	ČÁST: SOUBOR A METODIKA.....	81
1	CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU.....	81
2	SBĚR DAT, PROVEDENÁ VYŠETŘENÍ.....	81
2.1	HODNOCENÍ VYUŽITELNOSTI VYŠETŘOVÁNÍ SMRP V DIAGNOSTICE MALIGNÍHO MEZOTELIOMU	82
II.	ČÁST: VÝSLEDKY	83
1	CHARAKTERISTIKA SOUBORU	83

2	HLADINY SMRP V SÉRU	84
3	VALIDITA SMRP V ZÁCHYTU A DIAGNOSTICE MALIGNÍHO MEZOTELIOMU U EXPONOVANÝCH AZBESTU.....	86
4	ZÁCHYT A DIAGNOSTIKA MALIGNÍHO MEZOTELIOMU POMOCÍ SMRP – DVĚ KAZUISTIKY.....	88
II.	ČÁST: DISKUZE	92
II.	ČÁST: ZÁVĚR	97
III.	ČÁST: VYBRANÉ PŘÍPADY VZÁCNÝCH PNEUMOKONIÓZ.....	98
1	PLICNÍ ALUMINÓZA	99
1.1	DEFINICE ONEMOCNĚNÍ	99
1.2	CHARAKTERISTIKA NOXY A ETIOPATOGENEZE	99
1.3	KLINICKÝ OBRAZ	101
1.4	DIAGNOSTIKA.....	102
1.5	PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE	102
1.6	TERAPIE.....	102
1.7	UZNÁVÁNÍ PLICNÍ ALUMINÓZY JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ V ČESKÉ REPUBLICI	102
1.8	VLASTNÍ KAZUISTIKA	103
1.9	ZÁVĚR	103
2	AKCELEROVANÁ SILIKÓZA	104
2.1	SILIKÓZA – DEFINICE ONEMOCNĚNÍ	104
2.1.1	CHARAKTERISTIKA NOXY A ETIOPATOGENEZE	104
2.1.2	PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE.....	105
2.1.3	KLINICKÝ OBRAZ SILIKÓZY	105
2.1.4	CHRONICKÁ SILIKÓZA	105
2.2	SPECIFIKA AKUTNÍ A AKCELEROVANÉ SILIKÓZY.....	106
2.2.1	HISTOPATOLOGICKÉ NÁLEZY.....	106
2.2.2	KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍ SILIKÓZY	106

2.2.3	KLINICKÝ OBRAZ AKCELEROVANÉ SILIKÓZY.....	107
2.2.4	DIAGNOSTIKA AKUTNÍ A AKCELEROVANÉ FORMY SILIKÓZY.....	107
2.3	TYPICKÉ PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE PRO AKUTNÍ A AKCELEROVANOU SILIKÓZU.....	108
2.4	TERAPIE.....	108
2.5	DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ EXPOZICÍ PRACHU S OBSAHEM SiO ₂ : RAKOVINA PLIC	109
2.6	POSUZOVÁNÍ SILIKÓZY JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ V ČESKÉ REPUBLICE.....	109
2.7	UZNÁVÁNÍ RAKOVINY PLIC Z EXPOZICE SiO ₂ JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ.....	110
2.8	VLASTNÍ KAZUISTIKA.....	110
2.9	ZÁVĚR.....	111
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	112
	PŘÍLOHY.....	136
	PŘÍLOHA 1:.....	136
	The Etiology of Occupational Pulmonary Aluminosis – the Past and the Present.....	136
	PŘÍLOHA 2:.....	137
	Occupational Pulmonary Aluminosis: A Case Report	137
	PŘÍLOHA 3:.....	138
	Case of Accelerated Silicosis in a Sandblaster	138
	SEZNAM A ZDROJE POUŽITÝCH OBRÁZKŮ.....	139
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	139
	ZDROJE OBRÁZKŮ	140
	SEZNAM TABULEK.....	142
	SEZNAM GRAFŮ.....	143
	SEZNAM ZKRATEK.....	144

ÚVOD

Inhalace anorganických prachů v rámci profesionální expozice byla a stále je významným zdrojem možného poškození dýchacích cest. Dle definice Světové zdravotnické organizace (WHO) je prach systémem částic o velikosti 1 až 100 μm , které se mohou dostat do vzduchu na základě jejich původu, fyzikálních charakteristik a okolních podmínek [4]. Typy anorganických prachů vyskytujících se na pracovišti zahrnují prachy minerální (např. prachy s obsahem azbestu či křemíku), metalické (prachy s obsahem olova, kadmia, berrylia atd.) a jiné chemické prachy (řada chemikálií, pesticidy) [4]. Expozice anorganickým prachům může zapříčinit vznik pneumokonióz, bronchiálního astmatu, exogenní alergické alveolity, různých druhů zánětů dýchacích cest a v neposlední řadě rovněž zhoubných nádorových onemocnění.

Od roku 2009 patří v České republice onemocnění týkající se dýchacích cest, pohrudnice a pobřišnice, kam spadají také onemocnění vyvolaná expozicí anorganickým prachům, ke druhé nejpočetnější skupině (za onemocněními pohybového aparátu a nervů horních končetin) co se týče nových případů uznaných nemocí z povolání. Navíc pneumokoniózy a onemocnění způsobená prachem azbestu jsou Mezinárodní organizací pro práci (International Labour Organization – ILO) globálně považovány v současné době za jeden z podstatných problémů rozrůstajících se do podoby „skryté epidemie“ [5].

Azbest (český název osinek) je stále jedním z nejdůležitějších profesionálních karcinogenů a zapříčiňuje ročně přibližně polovinu úmrtí na profesionálně získanou rakovinu [6]. Odhaduje se, že ročně zemře ve světě na onemocnění způsobená azbestem nejméně 107 000 lidí a exponováno je asi 125 miliónů osob, i když ve skutečnosti budou tyto počty zřejmě ještě vyšší [6], [7], [8]. Mluví se také o pandemii onemocnění z azbestu [7].

Tato dizertační práce vychází z praktické problematiky v oblasti onemocnění dýchacích cest vznikajících inhalací anorganických prachů na pracovištích postižených a má tři části. První dvě jsou věnovány problematice postižení osob dříve exponovaných azbestu. Třetí část se zaměřuje na dva vzácné typy pneumokonióz, které jsou po teoretickém úvodu představeny formou kazuistik.

Cílem **první výzkumné části práce s názvem „Zdravotní následky expozice azbestu“** bylo u souboru osob v minulosti profesionálně exponovaných azbestu zjistit výskyt různých onemocnění způsobených azbestem a posoudit vztah mezi jejich výskytem, prašností a mírou kumulativní expozice. Jelikož většina probandů pocházela ze dvou pracovišť, z nichž na jednom se používal jak krocidolit, tak chryzotil, a na druhém v převažující míře pouze chryzotil, nabízela se výzkumná otázka, zda pracoviště s výskytem prachu z krocidolitu představují vyšší riziko z hlediska pozdějšího výskytu maligního mezoteliomu. První část byla doplněna retrospektivní analýzou výskytu nemocí z povolání způsobených prachem z azbestu v olomouckém regionu a srovnáním s jejich výskytem v celorepublikovém měřítku.

První část tak víceméně uvádí druhou hlavní výzkumnou část práce, která byla realizována na stejném výzkumném souboru. Cílem **druhé části („Mezotelin jako biomarker u azbestu exponovaných“)** bylo zjistit parametry validity sérového mezotelinu (SMRP) jako diagnostického testu pro maligní mezoteliom a zhodnotit praktickou užitečnost jeho vyšetřování jako markeru pro tento nádor v rámci následné preventivní péče o osoby dříve exponované prachu s obsahem azbestu.

Cílem **třetí části s názvem „Vybrané případy vzácných forem pneumokonióz“** bylo zpracovat formou kazuistik zachycené případy vzácných forem pneumokonióz, konkrétně aluminózy a akcelerované silikózy. V případě aluminózy provést také literární rešerši jako podklad pro návrh upřesnění stávajícího znění položky Seznamu nemocí z povolání, který je přílohou nařízení vlády č. 290/1995 Sb., v platném znění.

I. ČÁST: ZDRAVOTNÍ NÁSLEDKY EXPOZICE AZBESTU

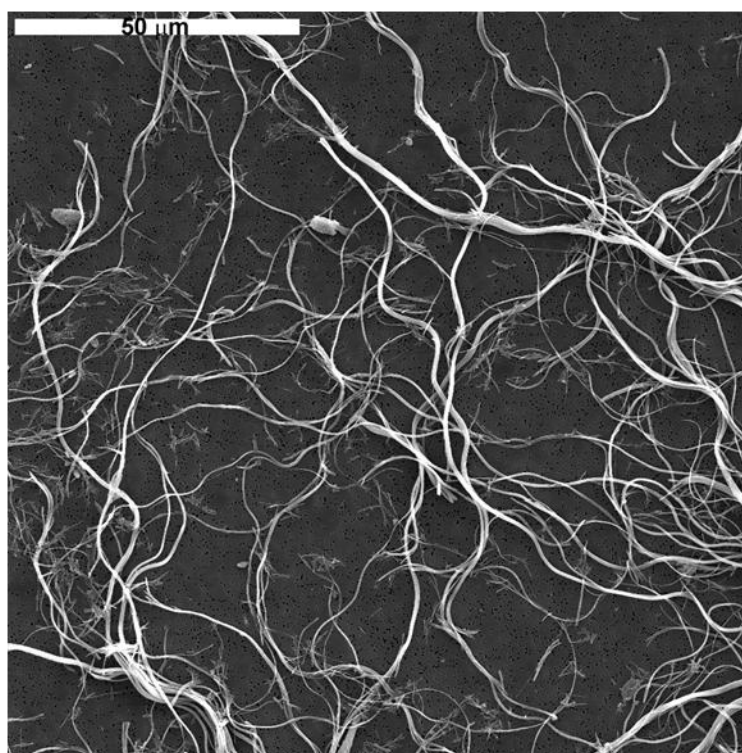
1 SOUČASNÉ POZNATKY

1.1 AZBEST

Azbest je název pro skupinu přirozeně se vyskytujících hydratovaných vláknitých silikátových nerostů s příměsí Mg, Fe, Ca, Al, Na a dalších stopových prvků jako Cr, Co, Mn, Ni nebo Sc [9], [10], [11], [12], [13]. Pro své unikátní vlastnosti, především pro odolnost vůči tepelným a chemickým vlivům byl azbest v minulosti hojně průmyslově používán. Azbestové minerály jsou klasifikovány do dvou základních mineralogických skupin: **serpentinů** (hadec) a **amfibolů** (jinoráz). Jediným komerčně důležitým zástupcem serpentinů je **chryzotil** (tzv. bílý azbest, viz obrázek 1), který je nejčastěji se vyskytující formou azbestu a jehož používání ve světě tvoří více než 95 % celkové spotřeby azbestu [8], [13]. Chryzotil se vyznačuje úzkými, dlouhými, zkroucenými a flexibilními vlákny (viz obrázek 2), zatímco **krocidolit** (modrý azbest), jenž je hlavním zástupcem amfibolů, má vlákna rovná až „tyčovitá“, silnější (viz obrázek 3 a obrázek 4) [10], [11], [13]. Do skupiny amfibolů se ještě dále řadí amozit (hnědý azbest), antofyllit, tremolit a aktinolit [11], [14].



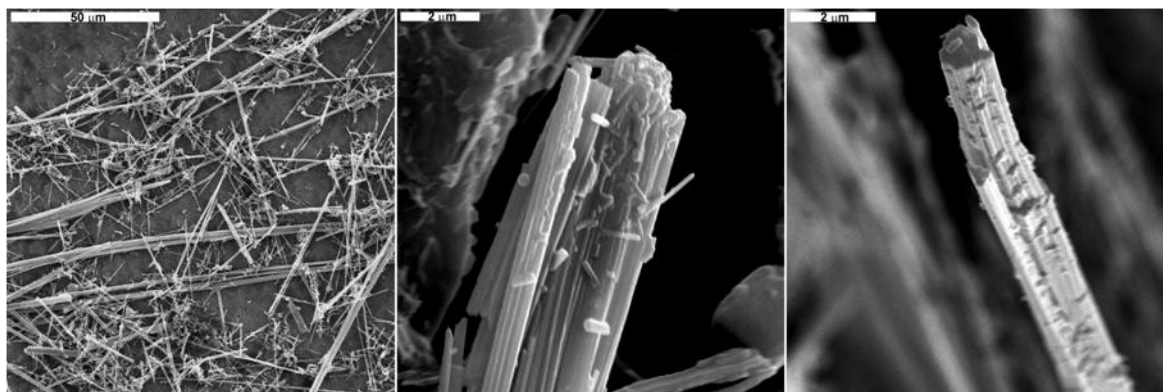
Obrázek 1 – Chryzotil (bílý azbest)



Obrázek 2 - Chryzotilová vlákna v elektronovém mikroskopu



*Obrázek 3 - Krocidolit (modrý azbest)
makroskopicky*



*Obrázek 4- Krocidolitová vlákna
v elektronovém mikroskopu*

1.1.1 KARCINOGENICITA AZBESTU A JEJÍ ZÁKLADNÍ MECHANISMY

Dle International Agency for Research on Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny, IARC) je azbest klasifikován jako karcinogenní pro člověka a všechny jeho formy patří již od 70. let 20. století do skupiny nejnebezpečnějších lidských karcinogenů (dle IARC skupina 1) [6], [7], [8], [13], [15], [16]. Tyto závěry IARC podporuje Světová zdravotnická organizace a další mezinárodní instituce [7].

Pro karcinogenicitu azbestu (včetně chryzotilu) nebyl zjištěn práh [6]. Poslední revize karcinogenních účinků azbestu provedená komisí IARC na základně dostupných vědeckých poznatků pochází z r. 2009 a byla publikována v monografii v r. 2012 [11]. Znovu bylo potvrzeno, že expozice všem formám azbestu včetně chryzotilu je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje mezoteliomu, rakoviny plic a navíc i rakoviny laryngu a ovárií [6], [7], [11], [17], [18]. Určitý (ne však dostatečný neboli kauzální) vztah expozice azbestu byl zjištěn také pro rakovinu faryngu, žaludku a kolorekta [11].

Nejvýznamnější cestou vstupu azbestu do organismu vzhledem k profesionální expozici je expozice inhalační [11]. Účinky dalších cest expozice v rámci profesionálně exponované (i obecné) populace mají daleko menší význam a nejsou v této práci probírány.

Karcinogenicitu azbestu spočívá v komplexní interakci mezi jeho krystalickými minerálními vlákny a cílovými buňkami; nejdůležitějšími skupinami těchto interakcí jsou fyzikálně-chemické vlastnosti a reaktivita povrchu vláken, což je dáno typem vláken, jejich rozměry, velikostí celkového povrchu, jejich biopersistencí a samozřejmě dávkou [6], [11]. Karcinogenicitu ovlivňují jak přímé, tak nepřímé mechanismy toxicity a také faktor genetické predispozice [11].

Jak již bylo zmíněno, jednotlivé druhy azbestu se ve svých vlastnostech liší. Díky „křehčí“ molekulární struktuře chryzotilu se tento druh azbestu snadněji láme na větší množství kratších vláken [11]. Kratší vlákna se z dýchacích cest odstraňují snadněji, bylo dokázáno, že delší serpentínová i amfibolová vlákna mají větší zánětlivý potenciál [11]. Nicméně otázka nebezpečnosti jednotlivých typů vláken a jejich charakteristik ve vztahu ke schopnosti vyvolat určitá onemocnění není dosud spolehlivě vyřešena, také z toho důvodu, že rozlišení typu vláken a jejich velikosti může být provedeno s určitostí pouze za použití elektronové mikroskopie, což bylo realizováno v jen velmi malém počtu studií [11]. Samotné rozměry vláken jsou důležité

mimo jiné také z důvodu jejich respirability do alveolárních prostor a uvádí se, že sem doputují pouze vlákna o průměru menším než 0,4 μm a délce do 10 μm [19].

Pracovní skupinou IARC bylo na základě dostupných vědeckých důkazů závěrem shledáno, že mezoteliom je nejspíše vyvoláván vlákny delšími než 5 μm a užšími než 0,1 μm (některé studie ovšem uvádí přítomnost i velmi krátkých vláken v plicích a pleurální tkáni u pacientů s maligním mezoteliomem) [11]. Pro mezoteliom také existuje značné množství signifikantních důkazů o větší nebezpečnosti amfibolů v porovnání s chryzotilem [11]. Rakovina plic je asociována s vlákny delšími než 10 μm a silněji než 0,15 μm a pro rakovinu laryngu a ovaríí zatím neexistuje v literatuře dostatek údajů nutných ke specifikaci nebezpečnosti jednotlivých typů azbestu vůči těmto nádorovým procesům [11].

Světová zdravotnická organizace, the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) definují jako nebezpečnou a zákonně regulovatelnou formu azbestových vláken vlákna delší než 5 μm s poměrem délky vůči šířce 3:1 [19].

Povrchová reaktivita azbestových vláken zahrnuje schopnost tvořit volné radikály, a to také mimo jiné za účasti železa uvolňovaného intracelulárními pochody ze sloučenin azbestu [11]. Biopersistence je dána schopností odstraňovat azbestová vlákna z dýchacích cest a je ovlivněna ostatními fyzikálně-chemickými vlastnostmi [11]. Parciální chemická dekompozice in vivo za účasti alveolárních makrofágů je možná pouze u chryzotilu díky jeho molekulární struktuře; tímto procesem se podstatně snižuje jeho biologický reaktivní potenciál [11]. Dochází také k rozkladu na menší vlákna, která se z dýchacích cest odstraní snadněji [11]. Lze tedy uzavřít, že ve srovnání s amfiboly má chryzotil nižší bioperezistenci [11].

Dle výzkumů in vitro zmíněné přímé karcinogenní účinky azbestových vláken potom zahrnují tvorbu volných radikálů, které způsobují přímo poškození DNA, a dále také přímou fyzikální interakci azbestových vláken s mitotickým aparátem buněk ústící v aneuploidii či polyploidii [11]. Pokusy na laboratorních zvířatech poté osvětlují nepřímé karcinogenní účinky azbestových vláken jako aktivace makrofágů a perzistence zánětlivého procesu s tvorbou reaktivních kyslíkových a dusíkových radikálů, což vede k aktivaci intracelulárních procesů ústících do rezistence vůči apoptóze a stimulace buněčné proliferace [11].

Co se týká dávky azbestu schopné vyvolat onemocnění, bude to zmiňováno u popisu jednotlivých onemocnění níže. Liu et al. uvádí, že obecně je dávka azbestu rozhodující ve spouštění zánětlivých procesů, vysoké dávky během krátké časové periody mají tendenci vyvolávat akutní zánět s predominancí neutrofilů, zatímco nízké dávky během dlouhých časových period způsobují chronický zánět s přednostním zastoupením alveolárních makrofágů [19].

Studium determinant genetické predispozice bude v budoucnu jistě velmi důležitou cestou dalšího výzkumu karcinogenicity azbestu. Nově se např. zkoumají mutace genu BAP1 (což je BRCA1-asociovaný protein) [17]. Recentní práce také diskutují významnou roli potlačení některých supresorových genů – např. p53 [19].

1.1.2 PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE AZBESTU

Rizikové jsou vzhledem k expozici azbestu a jejím zdravotním následkům jeho samotná těžba, přeprava, následné zpracování jako např. mletí, a všechny druhy výroby azbest dále zpracovávající. Riziko představuje také veškeré používání a odstraňování materiálů s obsahem azbestu, tedy profese jako demoliční pracovníci, údržbáři, opraváři, instalatéri či elektrikáři [12], [20]. Mezi výrobky, při jejichž výrobě se používal azbest, patří: azbestový cement (azbestocement), izolační materiály, ohnivzdorné nástřiky pro ocelové nosníky v budovách, azbestové střešní krytiny (např. Eternit), součásti podlah, tepelná izolace budov, teplu a kyselinám odolná těsnění a obaly, těsnění do automobilů, letadel, brzdové destičky do automobilů, letadel a různé komponenty používané v lodním průmyslu [11], [21]. Azbest se ve 30. až 50. letech v USA přidával dokonce do asfaltu [11], [21]. Dále azbest obsahovaly ochranné oděvy pro hasiče a pracovníky v hutních provozech [20]. V minulosti se také azbest používal k výrobě výstuží vysokých pecí, expozice vznikala při jejich výměně a údržbě [12].

Jelikož bylo používání azbestu tak velmi rozšířeno, riziko nejen profesionální, ale i obecné, představuje také jeho uvolňování např. po různých přírodních a jiných katastrofách, kde dochází k rozsáhlým destrukcím objektů, které azbestové materiály stále obsahují, jak bylo zjištěno např. po teroristických útocích z 11. 9. 2001 v USA [7], [22].

1.1.3 HISTORIE POUŽÍVÁNÍ AZBESTU A OBJEVOVÁNÍ JEHO VLIVU NA ZDRAVÍ

Historie využití azbestu je neobyčejně zajímavá a také velmi dlouhá. Jasně důkazy o cíleném využívání azbestu pochází ze Skandinávie (cca 3000 let př. Kr.), kde byl používán při výrobě keramiky a stavbě obydlí [17], [23], [24], [25]. Mezi 2000 až 3000 lety př. Kr. byla těla egyptských faraónů balena po mumifikaci do azbestové tkaniny a taktéž starověcí Peršané dováželi azbest k podobným účelům až z Indie [22], [24]. Velmi rozšířené bylo používání azbestu ve starověkém Řecku a později Římě, a to především k výrobě tkanin. Má se za to, že samotné slovo „azbest“ pochází z řeckého „sasbestos“, což znamená „nezničitelný“ nebo „neuhasitelný“ a chryzotil z taktéž řeckého „chrysos“ (zlatý) a „tilos“ (vlákno) [17], [23], [24], [25]. Azbest se využíval jak k výrobě vysoce ceněných oděvních tkanin, tak na výrobu prostírání, které se po znečištění jednoduše vhodilo do ohně a čisté opět vyjmulo [23], [24]. Římané používali azbest i ke stavebním účelům [24]. V prvním století po Kristu informoval o prvním známém dole na azbest na řeckém ostrově Evvoia historik Strabón, a dokonce zaznamenal i skutečnost, že zvláště otroci, kteří vetkávali azbestová vlákna do látek, trpěli „nemocí plic“ [17], [23], [24], [25], [26]. Plinius Starší zmiňoval přímo „nemoc otroků“, a navíc popsal používání „respirátorů“ vyrobených z jemné kůže kozích vemen [23], [25]. Výjimečné vlastnosti azbestu byly často spojovány s magií a opředeny různými legendami – např. se tradovalo, že azbestová vlákna jsou vlastně srstí bájného zvířete žijícího z ohně a zmírajícího ve vodě [23], [24]. Z 8. století po Kr. pochází zmínka o Karlu Velikém, který prý nechával balit těla svých mrtvých generálů do azbestové textilie a také používal tyto látky při stolování [23], [25]. Chryzotil se v té době těžil na Kypru a tremolit v severní Itálii [23]. Cestovatel Marco Polo ve 13. století navštívil azbestový důl v Číně [17], [23]. Azbestu se ve středověku nevyhnul ani pokoutný obchod s ozdobnými kříži z hnědého azbestu, jejichž zaručený původ z pravého Kříže byl dokazován jejich nehořlavostí [24], [25].

Nebývalý boom v používání i těžbě azbestu se dostavil s příchodem průmyslové revoluce ke konci 19. století a uvádí se, že tehdy byl azbest využíván ve více než 3000 produktech; za II. světové války se použití azbestu ještě významně zvýšilo a dále vzrůstalo až do konce 70. let 20. století [7], [24], [25].

Již v první části 19. století se těžil krocidolit v Jižní Africe a Itálii (zde tremolit) a v r. 1876 byl otevřen první komerční chryzotilový důl v Quebecu (Kanada) [23], [27]. Těžba probíhala dále v Rusku, zanedlouho v Austrálii, Finsku a v Jižní Africe, dále v Transvaalu, kde se těžil

amosit, a ve Svazijsku a Zimbabwe se těžil chryzotil [23], [27]. Velké podniky byly také založeny postupně ve Skotsku, Anglii i Německu [23]. Hlavním světovým spotřebitelem azbestu se rychle staly Spojené státy americké s vrcholem v r. 1973, kdy spotřeba azbestu činila 804 000 tun, přičemž nejvyšší světové spotřeby azbestu bylo dosaženo v r. 1977, kdy 25 zemí z celého světa produkovalo téměř 4,8 miliónů metrických tun a 85 zemí vyrábělo tisíce produktů obsahujících azbest [23].

První dokumentovaný případ úmrtí na onemocnění spojené s expozicí azbestu pochází z r. 1906 z Anglie. Šlo o úmrtí 33letého pacienta na respirační selhání, kdy při pitvě byla identifikována fibróza a velké množství azbestových vláken [23], [24]. Další popsané série případů pocházely z Itálie a Francie [7], [23]. V r. 1927 popsal Cook účinky azbestu v plicní tkáni jako azbestózu [7], [24]. Ve 30. letech začala vcházet do povědomí lékařů souvislost mezi azbestózou a rakovinou plic [24]. Z Anglie 50. let 20. století pochází první epidemiologická studie dokazující výrazný nárůst rakoviny plic mezi dělníky v provozech s azbestem [28]. V první polovině 60. let byl potom v epidemiologických studiích potvrzen kauzální vztah mezoteliomu a expozice azbestu [29], [30]. První zmínka o dechových obtížích zaměstnanců přádelen bavlny a azbestových vláken v Čechách je datována do r. 1897 [31].

Přestože poznatků a důkazů ohledně nebezpečnosti a škodlivosti expozice azbestu přibývalo a dle některých dokumentů těžaři a průmyslníci s nimi byli obeznámeni, rozhodli se je nezveřejňovat a později vznikly i četné kampaně a lobby obhajující neškodnost některých expozic [24], [32]. Typickými příklady jsou lobby podporující využití chryzotilu a hlásající jeho neškodnost působící např. v Indii, Rusku, Brazílii a až do r. 2012 i v Kanadě [32], [33].

1.1.4 SOUČASNÉ POUŽÍVÁNÍ AZBESTU VE SVĚTĚ A ODHAD DALŠÍHO CELOSVĚTOVÉHO VÝVOJE ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÝCH AZBESTEM

Již od 90. let 20. století se roční celosvětová produkce azbestu pohybuje stabilně asi mezi 2 až 2,2 mil tun [7], [8]. Dle údajů z r. 2012 následujících 5 zemí tvořilo 99 % světové těžby azbestu: Rusko (1 mil. tun), kde je u města Asbest největší povrchový azbestový důl na světě produkující až 20 % globální těžby azbestu, dále Čína (400 000 tun), Brazílie (270 000 tun), Kazachstán (210 000 tun) a Kanada (100 000 tun) [8], [32]. Nevětšími konzumenty azbestu jsou Rusko, Čína, Indie, Kazachstán, Ukrajina, Thajsko, Brazílie a Írán, kde je spotřebováno až 80 %

světové produkce [7], [8]. Zároveň platí, že právě z těchto zemí pochází velmi neúplná epidemiologická data o výskytu onemocnění způsobených azbestem [8], [32]. Od r. 2008 do r. 2012 se přitom těžba zvýšila v Rusku, Číně i Brazílii a spotřeba v Číně, Indii, Kazachstánu a na Ukrajině [8].

Přestože v celosvětovém měřítku spotřeba azbestu klesá, v mnoha rozvojových zemích naopak stoupá. Těžba a zpracování azbestu zde mnohdy představují velmi důležité průmyslové odvětví. K dispozici jsou však velmi limitované údaje monitorující expozici či zdravotní stav této exponované populace ve smyslu epidemiologických dat a studií [7], [8]. Platí, že pracovníci v těchto zemích jsou obecně ve vyšším riziku díky nedostatku preventivních opatření [8]. Je zde také velmi nejasná skutečná míra expozice na pracovištích. Dle dostupných informací byla např. v Indii identifikována v r. 1994 u azbestových mlýnů koncentrace až 200-400 azbestových vláken/cm³ [7]. Pro srovnání je přípustný expoziční limit pro chryzotil i amfibolové azbesty platný v České republice od r. 2007 stanoven na 0,1 respirabilních vláken/cm³ [34]. Dále např. v Číně je roční odhadovaná spotřeba azbestu 0,5 mil. tun a téměř 14 mil. tun chryzotilu bylo již spotřebováno od r. 1960, což by mohlo znamenat, že asi 1 mil. pracovníků je v současnosti ve vysokém riziku rozvoje mezoteliomu nebo rakoviny plic [8].

Do r. 2003 byl úplný nebo částečný zákaz používání azbestu realizován v 17 zemích světa a do r. 2014 byl azbest ve všech formách zakázán celkem v 55 zemích [8], [23]. Úplný zákaz uvádění produktů obsahujících azbest na trh a jejich používání vstoupil v Evropské unii v platnost dne 1. ledna 2005 dle směrnice Evropské komise 1999/77/ES [35]. Ještě přísnější opatření pro ochranu pracovníků před expozicí azbestu (zákaz těžby azbestu, výroby a zpracování produktů obsahujících azbest) byla přijata v dubnu roku 2006 dle směrnice 2003/18/ES [35]. V dalších zemích byly např. zakázány určité formy azbestu většinou s výjimkou chryzotilu, či alespoň stanoveny přípustné limity [8]. Např. ve Spojených státech je azbest stále legální komoditou, ale jeho používání bylo omezeno na velmi malá množství [7], [23].

Uvádí se, že v současné době zátěž onemocněními způsobenými expozicí azbestu celosvětově stoupá, jelikož zákazy používání azbestu pochází z nedávno minulé doby [7]. Prognóza vývoje počtu onemocnění způsobených expozicí azbestu se liší pro rozvinutý a rozvojový svět. Incidence začala již klesat ve Švédsku, Austrálii a USA, po dosažení vrcholu kolem r. 2020 se její pokles očekává i v Evropě [7]. Avšak v rozvojových zemích nejspíše dále

výrazně poroste [7]. Nicméně i kdyby nyní došlo k celosvětovému zastavení jakéhokoli používání azbestu, potrvá „pandemie“ jím způsobených onemocnění dalších 20–40 let [7].

1.1.5 POUŽÍVÁNÍ AZBESTU NA ÚZEMÍ ČESKÉ REPUBLIKY A JEHO REGULACE

V minulosti byla na českém území v několika případech geologicky zkoumána možná ložiska pro těžbu azbestu, nicméně pro jejich malý rozsah a nedostačující kvalitu k ní nikdy nedošlo [31], [36], [37]. Avšak na Slovensku se povrchově těžil a zpracovával chryzotil v obci Dobšiná v letech (1928–1988) [12]. Na území České republiky byl azbest až do 90. let 20. století hojně využíván. Velký význam měla produkce azbestocementových výrobků a dále především střešních krytin jako známý Eternit a Beronit, netkaných textilií Netas, nástříkových hmot Pyrotherm, interiérových velkoplošných desek Dupronit a Ezalit, exteriérových a podstřešních desek (Dekalit, Lignát, Cembalit, Cemboplat) [36], [37], [38], [39]. Je zajímavé, že za vynálezem a patentem výroby Eternitu z r. 1903 stojí Ludwig Hatschek, který se v r. 1856 narodil v Olomouci a působil potom v Horním Rakousku [40]. Místa zpracování azbestu na území České republiky ilustruje obrázek 10. Produkce azbestových výrobků byla na našem území ukončována mezi lety 1992 až 1999 [41].



Obrázek 5 – Eternitová střešní krytina



Obrázek 6 - Zvětralý Eternit



Obrázek 7 - Azbestová izolace potrubí



Obrázek 8 - Azbest jako součást boletického panelu

..



Obrázek 9 - Použití azbestu v bytových jádrech



*Obrázek 10 - Místa zpracování azbestu na území ČR
v minulosti*

1.2 PROFESIONÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ EXPOZICÍ AZBESTU

1.2.1 PRAVIDLA PŘI UZNÁVÁNÍ PROFESIONALITY U ONEMOCNĚNÍ Z AZBESTU

Tak jako jiná onemocnění, mohou být onemocnění z azbestu uznána jako nemoci z povolání, jsou-li uvedena v Seznamu nemocí z povolání, splňují-li klinická kritéria zde uvedená a vznikla-li v souvislosti s rizikovou expozicí azbestu, tedy takovou, „která je podle současných lékařských poznatků příčinou nemoci“ [42]. Jedná se tedy dle uvedeného Seznamu nemocí z povolání, který je součástí naší legislativy (příloha k nařízení vlády č. 290/1995 Sb., v platném znění), o „nemoci dýchacích cest, plic, pohrudnice nebo pobřišnice způsobené prachem azbestu“ [42]: **azbestózu, hyalinózu pohrudnice, mezoteliom, rakovinu plic, rakovinu hrtanu a rakovinu vaječníků**. Onemocnění jsou uvedena v Seznamu nemocí z povolání v kapitole III., položce 2 [42]. V levé části tohoto seznamu jsou uvedena onemocnění s klinickými kritérii potřebnými pro uznání nemoci z povolání a v pravé části jsou uvedeny podmínky, za kterých onemocnění vznikají, takto:

Kapitola III

Nemoci z povolání týkající se dýchacích cest, plic, pohrudnice a pobřišnice

Nemoc z povolání

Podmínky vzniku nemoci z povolání

2. Nemoci dýchacích cest, plic, pohrudnice nebo pobřišnice způsobené prachem azbestu:

Nemoci vznikají při práci, u níž je prokázána taková expozice azbestu, která je podle současných lékařských poznatků příčinou nemoci.

a) azbestóza, rtg znaky prašných změn od četnosti znaků s 2/2, t 2/2, u 2/2

a výše dle klasifikace Mezinárodní organizace práce,

b) hyalinoza pohrudnice s ventilační poruchou restriktivního typu,

c) mezoteliom,

d) rakovina plic, rakovina hrtanu nebo rakovina vaječnicků ve spojení s azbestózou od četnosti znaků s 1/1, t 1/1, u 1/1 dle klasifikace Mezinárodní organizace práce nebo s hyalínózou pleury.

Průkaz rizikové expozice na pracovišti, tedy takové expozice, která je posuzována jako příčina nemoci, je prováděn odborníky na hygienu práce z orgánu ochrany veřejného zdraví (OOVZ). Pokud jsou na základě hygienického šetření na daném pracovišti takové podmínky prokázány a jsou-li naplněna klinická kritéria vzhledem k danému onemocnění, může být toto uznáno jako nemoc z povolání.

1.3 MALIGNÍ MEZOTELIOM

Pojem mezoteliom byl zaveden v 50. letech 20. století autory Klempererem a Rahnem pro primární pleurální tumor pocházející z buněk mezotelu [43]. První kazuistiky asociované s expozicí azbestu pocházejí ze 40. let 20. století, nicméně větší pozornosti se tomuto onemocnění a jeho vztahu k azbestu dostalo až v 60. letech v souvislosti s onemocněními dělníků azbestových dolů v Jižní Africe [43]. Uvádí se většinou, že 80 % případů maligních mezoteliomů (MM) vzniká v souvislosti s azbestem [7]. Maligní mezoteliom je prognosticky nejzávažnější ze všech onemocnění způsobených azbestem. Jde o vysoce zhoubný, lokálně agresivní tumor vycházející z mezoteliálních povrchů pleurální a peritoneální dutiny. Postihuje tedy pleuru, peritoneum, vzácně perikard či tuniku vaginalis testi [44]. Z 80 % jde však o postižení pleury [45]. Asi v polovině případů maligní mezoteliom metastazuje do lymfatických uzlin [12].

1.3.1 VÝSKYT

Přestože po r. 2005 bylo používání azbestu v Evropě a ve většině rozvinutých zemí zakázáno, incidence maligního mezoteliomu se na mnoha místech celosvětově zvyšuje [14], [45]. Maligní mezoteliom se totiž vyznačuje velmi dlouhou latencí, a to obvykle 20–40 let od iniciální expozice azbestu a výjimkou nejsou ani delší doby latence, někteří autoři uvádí až 60 let [17], [20], [46]. Mortalita na maligní pleurální mezoteliom u mužů vzrůstá ve většině západoevropských zemí [47]. Očekává se, že v r. 2018 zemře na tuto diagnózu 9 000 mužů (zatímco v r. 1998 to bylo 5 000) [47]. Vůbec největší incidence MM na světě byla zjištěna v Itálii v janovské provincii, v Západním Kapsku v Austrálii, Severním Yorkshire, Severním Irsku a Skotsku [7]. Vysoká incidence maligního mezoteliomu se dále uvádí v Belgii a Nizozemí, nižší potom v ostatních západoevropských zemích, přičemž vrchol výskytu se zde očekává kolem r. 2020 [47]. Vysoká mortalita byla popsána taktéž v Austrálii a na Novém Zélandu [48]. Dramatický vzestup incidence a mortality na maligní mezoteliom (i další azbestem způsobená onemocnění) je v budoucnosti předvídatelný (jak již bylo zmíněno) v rozvojových zemích, kde je těžba, zpracování a použití azbestu velmi nedostatečně regulováno [7], [8], [45]. Pro obecnou populaci (exponovanou neprofesionálně) byla zdokumentována vyšší incidence mezoteliomů v komunitách žijících poblíž azbestových dolů v Jižní Africe, Austrálii, Itálii

a Quebecu či v rámci expozice u přírodně se vyskytujícího azbestu v Kalifornii, Řecku, Korsice a Sicílii [6], [7], [16]. Odhaduje se, že ročně by mohlo ve světě na MM zemřít až 43 000 osob [49]. Počet úmrtí na tento nádor se od r. 1990 do r. 2010 zvýšil u obou pohlaví [8]. V České republice činila v r. 2011 dle údajů Národního onkologického registru incidence maligního mezoteliomu u mužů 0,5 případů/100 000 obyvatel a u žen 0,3 případů/100 000 obyvatel [50].

1.3.2 PATOLOGICKÁ ANATOMIE, HISTOLOGIE, PATOGENEZE

Existují tři hlavní histologické subtypy mezoteliomu: **epiteloidní** (60%), **sarkomatoidní** (10%) a **bifázický** (30%), který kombinuje znaky epiteloidního i sarkomatoidního [51]. Další vzácné subtypy mezoteliomu jsou desmoidní a lymfohistiocytoidní [46]. Existuje také benigní varianta mezoteliomu, tato není asociována s expozicí azbestu [12].

Bylo opakovaně dokázáno, že všechny formy azbestu mohou zapříčinit vznik maligního mezoteliomu, avšak amfiboly (a zvláště jejich dlouhá a úzká vlákna) mají větší maligní potenciál vůči mezoteliomu než chryzotil, jak již bylo zmíněno v kapitole o karcinogenicitě azbestu [11], [17]. Byla popsána pozitivní závislost na kumulativní expoziční dávce azbestu vzhledem k možnosti rozvoje mezoteliomu, nicméně maligní mezoteliom může vzniknout i ve spojitosti s velmi nízkou expozicí a obecně se má za to, že k jeho rozvoji stačí výrazně nižší expozice než např. pro rakovinu plic či azbestózu [52], [53].

Spolehlivé a přesné vysvětlení patogeneze maligního mezoteliomu není dosud k dispozici. Dnes se uvádí, že inhalovaná vlákna po dosažení pleury působí (ve shodě s výše popsanými principy karcinogenicity) cytotoxicky, poškozují DNA, usmrcují fagocyty a způsobují chronický zánět, což s latencí vyústí v chromozomální aberace a epigenetické změny [17]. Nádor se pravděpodobně šíří z parietální na viscerální pleuru a invaduje okolní struktury, což vede ke vzniku pleurálního výpotku, bolesti a dušnosti [17].

Proces, kterým azbestová vlákna dosahují pleurálního prostoru, rovněž není dosud uspokojivě vysvětlen. Nejpravděpodobnějším vysvětlením se v současné době zdá, že inhalovaná vlákna jsou transportována z alveolů retrográdně lymfatickými cévami [17]. Tuto teorii podporuje i nález chronické zánětlivé reakce kolem ústí lymfatických cév v bazálních oblastech parietální pleury, což je nejčastější místo výskytu maligního mezoteliomu [17].

1.3.3 *KLINICKÝ OBRAZ*

Klinické symptomy bývají často nespecifické a mohou být známkou již pokročilého onemocnění. Typicky se objevuje pleurální výpotek asociovaný s bolestí hrudní stěny, dušností či kašlem, nepříznivým znamením v době diagnózy je váhový úbytek a únava [51]. Fyzikální vyšetření může odhalit unilaterálně ztemnělý poklep nad bázemi plic, oslabené dýchací pohyby na postižené straně či asymetrické vyklenování hrudní stěny při dýchání [54]. V rámci velmi pokročilých případů lze palpatovat nádorové masy pod kůží na hrudní stěně a může být i přítomná skolióza směrem ke straně mezoteliomu [54].



*Obrázek 11 - Maligní pleurální mezoteliom
(snímek z videoasistované torakoskopie)*

1.3.4 *DIAGNOSTIKA A TERAPIE*

Protože se mezoteliom zprvu šíří na povrchu pleury a peritonea bez tvorby mas, je jeho diagnostika velmi obtížná [55]. Nicméně typické nálezy na zobrazovacích metodách v kombinaci s podrobnou znalostí pracovní anamnézy mohou vzbudit podezření na maligní mezoteliom [54].

Základním vyšetřením je zadopřední RTG snímek plic, kde kromě patologických změn korespondujících s mezoteliomem bývá často přítomen pleurální výpotek. Nálezy typické pro mezoteliom zahrnují výrazné pleurální ztlustění [54]. Uvádí se, že až u 60 % pacientů je

mezoteliom přítomen v pravém hemithoraxu a jen asi 20 % pacientů má nějaké známky azbestózy, mnohem častější jsou ale jiné pleurální změny, např. hyalinóza a/nebo kalcifikace [54]. Dalšími prováděnými citlivějšími vyšetřeními jsou CT plic a pozitronová emisní tomografie (PET).

Vzhledem k závažnosti onemocnění maligním mezoteliomem se již řadu let zkoumá využití různých diagnostických markerů, které by mohly být užitečné v rámci časného záchytu a neinvazivní diagnostiky maligního mezoteliomu. Slibným markerem se ukázal být mezotelin, o kterém bude pojednáno ve II. části této práce.

Exaktní diagnóza maligního mezoteliomu je cytologická a především histologická, ovšem ani při negativitě těchto vyšetření nelze přítomnost onemocnění maligním mezoteliomem v iniciálním stádiu zcela vyloučit [54].

Jak již bylo zmíněno, jako nemoci z povolání mohou být dle Seznamu nemocí z povolání uznány případy maligního mezoteliomu, které vznikly ve spojitosti s rizikovou pracovní expozicí potvrzenou hygienickým šetřením [42].

Terapeutické možnosti u MM jsou i dnes stále limitované. V indikovaných případech je přistoupeno k chirurgickému výkonu různého rozsahu od subtotální pleurektomie s dekortikací pleury po pleuropneumonektomii, další možností je neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapie [43], [44], [56]. Samozřejmostí je vhodná symptomatická péče.

Studie publikovaná americkými autory Faigem et al. v r. 2015, která analyzovala data 380 pacientů s MM z let 1992–2012 však uvádí, že dochází k postupnému zlepšování přežití; průměrná doba přežití pro pleurální MM byla stanovena na 18,4 měsíců a pro peritoneální MM 75,7 měsíců, přičemž neprofesionální mezoteliomy vykazovaly delší přežití než profesionální [57].

1.4 HYALINÓZA PLEURY

Hyalinóza pleury je onemocnění typické přítomností hyalinní fibrózy na pleuře. V anglofonní literatuře není pojem hyalinóza pleury používán a rozlišují se dvě nozologické jednotky: pleurální plaky (*pleural plaques*) a difúzní pleurální ztlustění (*diffuse pleural thickening*). V české odborné literatuře pojem hyalinóza pleury v podstatě pokrývá jak pleurální plaky, tak difúzní pleurální ztlustění [20].

1.4.1 VÝSKYT

Pleurální plaky jsou nejčastější manifestací benigního onemocnění způsobeného expozicí azbestu a vyskytují se s latencí i více než 20 let [52], [53], [58]. Uvádí se, že postihují až 58 % azbestu exponované populace [52], k odhadu míry předchozí expozice však sloužit nemohou [59]. Prevalence azbestem způsobeného difúzního pleurálního ztlustění bývá uváděna mezi 1,1 % – 24,1 % [60].

1.4.2 PATOLOGICKÁ ANATOMIE, HISTOLOGIE, PATOGENEZE

Pleurální plaky jsou vyvýšené okrsky hyalinní fibrózy různého tvaru omezené pouze na parietální pleuru, zatímco difúzní pleurální ztlustění již zasahuje jak pleuru parietální, tak i pleuru viscerální [20], [53]. Histologicky se jedná o acelulární svazky kolagenu, které mohou obsahovat množství azbestových vláken s tím, že azbestová tělíska nebývají přítomna [53].

Patofyziologie vzniku hyalinózy pleury zůstává stále neúplně vysvětlena [53], [60]. Platí, že hyalinóza je asociována s méně masivní porcí inhalovaných azbestových vláken v porovnání s azbestózou [53]. Dříve bylo v rámci tzv. „scratch“ teorie uváděno, že azbestová vlákna přímo mechanicky zraňují povrch pleury a vyvolávají zánětlivou a hemoragickou reakci [20],[53], [61]. Dnes se uvádí, že především kratší azbestová vlákna jsou transportována k parietální pleuře lymfatickými cestami (viz popsáno výše u maligního mezoteliomu), kde spouští zánětlivou odpověď, zatímco největší amfibolová vlákna zůstávají v parenchymu [53], [61], [62]. Další možnou teorií je vycestování azbestových vláken z parenchymu přes pleuru či jejich migrace krevním oběhem [53], [62]. V průběhu času vykazují pleurální plaky pomalou tendenci k progresi ve velikosti i ke vzniku kalcifikací, což je nezávislé na další expozici [53], [63].

O potenciálu pleurálních plaků směrem k malignímu zvratu zatím neexistuje důkaz [53], [64], [65]. Difúzní pleurální ztlustění vzniká často jako komplikace prodělané (i opakovaně) azbestem vyvolané akutní pleuritidy doprovázené výpotkem [20], [53], [66].

1.4.3 KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA, TERAPIE

Pleurální plaky jsou většinou náhodným nálezem a samy o sobě nezpůsobují obtíže [66]. Difúzní pleurální ztlustění, tedy hyalinóza většího rozsahu, se již může projevovat dechovými obtížemi či dokonce bolestí na hrudi [52], [53], [66].

Difúzní pleurální ztlustění je častěji asociováno s poruchou ventilačních funkcí, a to především restriktivní ventilační poruchou [53], [60].



Obrázek 12 - Pleurální plaky

Diagnostika ve smyslu typického radiologického obrazu za použití zobrazovacích metod v první řadě s prostým zadopředním snímkem hrudníku a v kombinaci s podrobnou pracovní

anamnézou většinou nečiní obtíže. Nález pleurálních plaků bývá vzhledem k absenci klinických symptomů náhodný. Zvláště oboustranně symetrické, popř. kalcifikované plaky jsou typické ve spojitosti s expozicí azbestu. Vyloučení jiné etiologie onemocnění by však v individuálních případech nemělo být opomíjeno [66]. Difúzní pleurální ztlustění je vůči expozici azbestu méně specifické, neboť může etiologicky souviset s větším počtem jiných stavů (empyém, mezoteliom, metastázy) [53]. Konveční CT nebo HRCT plic jsou k rozlišení difúzních plaků senzitivnější než prostý snímek [53].

Typickým nálezem na prostém zadopředním RTG snímku plic jsou plaky lokalizované v nejpohyblivějších částech hrudníku posterolaterálně mezi 7. a 10. žebrem, laterálně potom mezi 6. a 9. žebrem, na kupule pleury a na mediastinální pleure obzvláště nad perikardem [12], [20], [53]. Pláty mohou kalcifikovat až do obrazu pleuritis calcarea [20], [53], [66]. Pleurální pláty samy o sobě zřídka přesahují 4 mezižební prostory [53]. V r. 2000 revidovaná mezinárodní klasifikace pro hodnocení pneumokonióz podle RTG (viz níže) hodnotí pleurální plaky podle jejich kraniokaudálního rozměru (délky) při projekci na laterální hrudní stěnu do tří kategorií. První je charakterizována rozsahem do $\frac{1}{4}$ laterální hrudní stěny, druhá $\frac{1}{4}$ až $\frac{1}{2}$ hrudní stěny a třetí jako afekce zabírající více než $\frac{1}{2}$ laterální hrudní stěny [67].

Definice difúzního pleurálního ztlustění není jednotná. Obecně se jedná o hyalinózu většího rozsahu, kde je zasažena i viscerální pleura [20], [53], [60]. Radiologická kritéria se velmi různí. Klasifikace ILO navrhla jako kritérium odlišující prosté pleurální plaky od difúzního pleurálního ztlustění obliteraci kostofrenických úhlů na prostém snímku hrudníku, což ale zůstává kontroverzní [67]. Nejvíce používaná Lynchova klasifikace pro HRCT uvádí, že musí jít o kontinuální ztlustění více než 5 cm široké, 8 cm kraniokaudálně a nejméně 3 mm tlusté [20], [52], [53], [68], [69].

Dle Seznamu nemocí z povolání může být jako nemoc z povolání uznána pouze hyalinóza pohrudnice s ventilační poruchou restriktivního typu [42].

Co se týká terapie, uvádí se, že pleurální plaky explicitně sledování nevyžadují, nicméně vzhledem k tomu, že se považují za marker expozice azbestu, je žádoucí sledování v rámci následné preventivní péče u známého profesionálního rizika pro další možné postižení způsobené azbestem. Chirurgická terapie je vyhrazena pouze pro případy fibrotoraxu, takováto invazivní léčba však ve spojení s hyalinózou zmiňována nebývá [70].

1.5 AZBESTÓZA

Azbestóza je pneumokonióza způsobená inhalací azbestových vláken. Reakce plicní tkáně na prach s obsahem azbestu vede ke vzniku plicní fibrózy. Někteří autoři termín azbestóza vyhražují až pro pokročilejší formu, tedy pro bilaterální difúzní intersticiální fibrózu způsobenou inhalací azbestu [52], [53]. Rozvinutá azbestóza vzniká většinou 20 až 30 let po iniciální expozici vysokým kumulativním dávkám prachu s obsahem azbestových vláken [10], [20], [53]. Onemocnění se často sdružuje s výskytem hyalinózy pleury různého rozsahu [53]. Je známo, že kouření zvyšuje riziko rozvoje azbestózy, což může souviset s porušeným mukociliárním transportem [10], [19], [53],[71].

1.5.1 PATOLOGICKÁ ANATOMIE, HISTOLOGIE, PATOGENEZE

Histologická diagnóza je založena na průkazu přítomnosti intersticiální plicní fibrózy a azbestových tělísek, i když jejich absence onemocnění nevyklučuje [52], [71]. Azbestová tělíška jsou tvořena vlákny azbestu obklopenými proteinózním materiálem s obsahem železa, popř. dalších jiných materiálů jako sklo, talek nebo uhlík a jsou samy o sobě markerem expozice azbestu [10], [12], [20], [59], [71]. Azbestová tělíška se formují nejvíce kolem vláken delších než 20 μm [11]. Uvádí se, že množství azbestových tělísek v plicích pacientů s azbestózou koreluje se závažností fibrózy a bývá 10 až 20krát větší než u neexponovaných jedinců [10].

Patogeneze azbestózy zahrnuje zřejmě jak přímé toxické působení azbestových vláken na plicní parenchym (jak bylo popsáno v rámci mechanismu karcinogenicity výše), tak aktivaci zánětlivých procesů vedoucích nakonec ke vzniku plicní fibrózy [10], [20], [53]. Azbestová vlákna jsou po penetraci do plicního parenchymu fagocytována makrofágy. Jelikož jsou velmi odolná vůči digesci, dochází k odumření makrofágů, které poté uvolňují cytokiny a kyslíkové radikály spouštějící další akumulaci zánětlivých buněk a rozvoj zánětlivé reakce vedoucí k aktivaci fibroblastů a vzniku fibrózy [10], [20], [53].

1.5.2 KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA, TERAPIE

S vývojem patologických změn plicního parenchymu směrem k fibróze se onemocnění zprvu projevuje dušností, a to při námaze [10], [66], [71]. Může být přítomen suchý

neproduktivní kašel [52]. V rámci fyzikálního vyšetření může být zachycen bazilární krepitus, v pokročilých stádiích příznaky související s rozvojem cor pulmonale jako periferní edémy, zvýšená náplň krčních žil a hepatojugulární reflux [10], [20], [52]. Změny ve ventilačních funkcích zahrnují redukci plicních objemů (zvláště FVC, TLC), sníženou výměnu plynů a plicní compliance [10], [52].

Změny na prostém zadopředním snímku hrudníku jsou typické přítomností bilaterálních nepravidelných opacit s převahou v dolních plicních polích, často sdružené s pleurálními abnormalitami a zneostřenou konturou bránice [10], [52], [53]. Mohou být přítomny také parenchymální fibrózní proužky a typicky pleurální adheze, které mohou vést až ke vzniku atelektázy [10], [52], [53]. V pokročilých stádiích je nacházen obraz včelí plástve s výskytem nepravidelných opacit zvláště ve středních a horních plicních polích [52]. Klasifikace stupně azbestózy je možná dle oficiální mezinárodní RTG klasifikace (viz níže) [67]. Komplikací azbestózy je rozvoj respirační insuficience a z dlouhodobého hlediska rakovina plic, jak je popsáno dále.

Rozhodující pro diagnózu azbestózy je důkaz podstatné expozice azbestu a přítomnost intersticiální plicní fibrózy projevující se typickým obrazem na RTG plic, popř. na dalších zobrazovacích metodách [10], [52], [66], [71]. Nález azbestových tělísek v tekutině z bronchoalveolární laváže či v plicní tkáni, abnormality parametrů ventilace či pozitivní fyzikální nález jsou podpůrné [10], [71]. Vyloučení jiných relevantních etiologických příčin je nutností.

Z vyšetřovacích metod se v diagnostice azbestózy uplatňuje prostý snímek hrudníku, dále HRCT, které je citlivější v detekci změn parenchymu – uvádí se, že až 30 % azbestu exponovaných s abnormálním nálezem na HRCT má normální RTG plic [10]. Bronchoalveolární laváž či vyšetření sputa mohou pomoci reflektovat míru zátěže azbestem v podobě nálezu samotných vláken či azbestových tělísek v lavážní tekutině [10].

Specifická terapie azbestózy neexistuje. Péče o pacienty je preventivní a symptomatická, vyřazení z expozice má zásadní význam, pacienti by měli být poučeni také o potřebě zanechání kouření. Vzhledem k další progresi a vyšší pravděpodobnosti výskytu tumoru plic v kombinaci s azbestózou je nutné sledování nemocných.

1.5.3 HODNOCENÍ AZBESTÓZY DLE INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION A KRITÉRIA PRO UZNÁVÁNÍ NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ

Pro potřeby mezinárodní standardizace hodnocení pneumokonióz z prostých zadopředních snímků hrudníku vznikla klasifikace dle ILO (International Labour Organization). Je používána k popisu radiografických abnormalit, které se mohou objevit v každém typu pneumokoniózy [67]. Jedná se o vzorovou sadu snímků, kde každý představuje určité stádium. S těmito vzorovými snímky jsou potom snímky pacientů srovnávány, aby hodnocení bylo jednotné.

Klasifikace je založena na výskytu dvou základních typů malých opacit – nepravidelných (*irregular*) a kulatých (*rounded*), u nichž je hodnocena velikost a četnost výskytu na snímku plic, oba parametry jsou potom rozděleny do 3 skupin. Pro azbestózu jsou patognomické nepravidelné opacity (jak bylo uvedeno výše).

Dle rozměrů se nepravidelné opacity kategorizují následovně:

- **s** – opacity o velikosti do 1,5 mm,
- **t** – opacity o velikosti 1,5–3 mm,
- **u** – opacity o velikosti 3–10 mm.

Malé opacity jsou poté hodnoceny z hlediska četnosti výskytu 0 až 3, přičemž 0 znamená absenci opacit.

Velkými opacitami jsou pak všechny opacity přesahující nejdelším rozměrem 10 mm a jsou dále děleny do 3 kategorií dle velikosti:

Kategorie A – jedna velká opacita s nejdelším rozměrem 10–50 mm nebo několik velkých opacit se sumou jejich nejdelších rozměrů v relaci této velikosti.

Kategorie B – jedna velká opacita s nejdelším rozměrem přesahujícím 50 mm, ale nepřesahujícím ekvivalentní plochu pravého horního plicního pole nebo suma nejdelších rozměrů několika opacit této velikosti.

Kategorie C – jedna velká opacita přesahující ekvivalent plochy pravého horního plicního pole nebo analogicky více opacit v kombinaci přesahujících tento rozměr.

Tato klasifikace je podkladem pro možné hodnocení stupně postižení v rámci posuzování azbestózy jako nemoci z povolání. Jako nemoc z povolání může být dle Seznamu nemocí

z povolání uznána pouze azbestóza s „RTG znaky prašných změn od četnosti znaků s 2/2, t 2/2, u 2/2 a výše dle klasifikace Mezinárodní organizace práce“ [67].



Obrázek 13 - Azbestóza dle ILO 3/3, t/t

1.6 RAKOVINA PLIC ZPŮSOBENÁ AZBESTEM

Azbest je prokázáný lidský karcinogen skupiny 1 dle klasifikace IARC (viz výše). Rovněž většina studií prokázala jasnou souvislost mezi azbestózou a bronchogenním karcinomem [10]. Také platí, že riziko rozvoje rakoviny plic plynoucí ze samotné expozice azbestu je významně zvyšováno současným kouřením, což nejpravděpodobněji souvisí s poruchou mukociliárního transportu [10], [19], [20], [53], [59], [71].

Rakovina plic ve spojení s expozicí azbestu se vyskytuje nejdříve po uplynutí asi 10 let od iniciální expozice a uvádí se, že po uplynutí 20 až 30 let riziko jejího výskytu klesá [59], [72]. S rizikem výskytu tumoru plic z expozice azbestu jsou spojeny všechny mineralogické druhy azbestu, přičemž neexistuje dostatečný důkaz pro rozdíly v nebezpečnosti expozice těmto jednotlivým druhům [59]. Uvádí se, že k rozvoji rakoviny plic stačí i nevelká expozice azbestu, nicméně vztah ke kumulativní expozici se zdá být lineárním a vyrovnává se až při velmi vysokých expozicích [20], [59].

Patologicko-anatomický a histologický obraz tumoru plic z expozice azbestu se neliší od nádorů obecné etiologie, může se vyskytnout kterýkoli histologický typ [12], [20], [59]. Taktéž je obdobný klinický obraz onemocnění, vyšetřovací metody užívané v diagnostice i terapeutické strategie. Ani prognóza onemocnění se neliší [59]. Přítomnost pleurálních plaků, azbestových tělísek nebo vláken potvrzuje předchozí expozici azbestu [53], [59].

Jako nemoc z povolání může být rakovina plic dle Seznamu nemoci z povolání uznána, pokud je ve spojení s azbestózou od četnosti znaků s 1/1, t 1/1 a u 1/1 a výše dle ILO nebo ve spojení s hyalinózou pleury [42].

1.7 RAKOVINA HRTANU A RAKOVINA VAJEČNÍKŮ Z AZBESTU

Možnost uznání rakoviny hrtanu a rakoviny vaječnicků jako nemocí z povolání způsobených expozicí azbestu byla do Seznamu nemocí z povolání zařazena na základě recentních vědeckých poznatků v r. 2011 (u rakoviny hrtanu) a v r. 2014 (u rakoviny vaječnicků). Důkaz o kauzálním vztahu mezi expozicí azbestu a těmito typy rakoviny byl Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC) vyhodnocen jako dostatečný v r. 2009 a později podpořen i dalšími studii [11], [73], [74]. Onemocnění se neliší od těch, která se vyskytují u nemocných mimo expozici azbestu. Pro uznání profesionality je potom podstatný průkaz expozice OOVZ a splnění klinických podmínek uvedených v Seznamu nemocí z povolání, tzn., že onemocnění rakovinou hrtanu či rakovinou vaječnicků lze uznat za nemoc z povolání, je-li spojeno s azbestózou od četnosti znaků s 1/1, t 1/1 a u 1/1 a výše dle ILO nebo s hyalínózou pleury [42].

I. ČÁST: SOUBOR A METODIKA

1 CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU

Výzkumný soubor této prospektivní longitudinální studie tvořilo 326 osob (248 mužů, 78 žen) průměrného věku 59,1 let (SD 9,8, rozmezí 37–83 let). Průměrná délka expozice azbestu v celém souboru činila 12,7 let (SD 9,5). Jednalo se o osoby profesionálně exponované prachu s obsahem azbestu, které byly od začátku roku 2009 do konce června 2013 vyšetřeny na Klinice pracovního lékařství v Olomouci v rámci následné preventivní péče či dispenzarizovány pro již dříve zjištěné onemocnění (či přímo uznanou nemoc z povolání) způsobené expozicí azbestu. Soubor osob tedy odráží skutečnou fluktuaci azbestu exponovaných na zmíněném klinickém pracovišti.

Osoby zařazené do sledování byly zaměstnány a profesionálně exponovány prachu s obsahem azbestu z velké většiny ve dvou podnicích na výrobu azbestových výrobků označených v této práci jako „**Závod A a Závod B**“, pouze 11 osob bylo exponováno na „**Jiných pracovištích**“, kde se o přímé zpracování azbestu nejednalo.

Na rozdíl od Závodu A a B osoby exponované na Jiných pracovištích s expozicí azbestu nebyly sledovány v rámci následné preventivní péče. Tito pacienti z „Jiných pracovišť“ byli mnohdy posíláni z Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy již s diagnostikovanými onemocněními na Klinikou pracovního lékařství k posouzení profesionality.

2 PRACOVNÍ PROSTŘEDÍ SLEDOVANÝCH OSOB

V Závodě A se používal jak chryzotil, tak krocidolit po celou dobu produkce výrobků obsahujících azbest a v Závodě B se používal hlavně chryzotil, krocidolit pouze do r. 1978, a to v menší míře, jak bude dále uvedeno.

Následující historický rozbor a popis podmínek v Závodech A a B je převzat z raritní práce hygieniků Dr. Dočkalové a Dr. Gerstnera, kteří na základě výsledků dostupných starších měření zmapovali hygienickou situaci v průběhu let v obou závodech [75]. Pracovní prostředí bylo sledováno metodou gravimetrickou (mg/m^3) a stanovováním počtu vláken ($\text{vl.}/\text{cm}^3$). Technologie výroby byla v obou podnicích obdobná. Z pytlů byl azbest vsypán do mlýnů, zvlhčen vodou, transportován do rozvlákňovačů (tampel) [75]. Takto upravený materiál byl dále mísen s vodou a cementem a dále strojně lisován do potřebných tvarů. Výrobek byl po „dozrání“ zpracován ořezáváním či soustružením, dle potřeby kalibrován, odzkoušen, třízen a nakonec expedován.

2.1 HISTORIE MĚŘENÍ KONCENTRACE PRACHU AZBESTU VE SLEDOVANÝCH ZÁVODECH A VÝVOJ EXPOZIČNÍCH LIMITŮ V ČESKÉ LEGISLATIVĚ

První zaznamenané měření počtu vláken bylo provedeno v Závodě B v r. 1954. Metodika odběru a stanovení počtu vláken není v dobovém protokolu popsána, ale dle dostupných informací byly mnohasetnásobně překročeny dnešní limity. Další měření byla poté provedena v letech 1977 a 1978. Detailněji zpracovaná měření jsou známa až z r. 1984, a to v Závodě A i B, kdy se současně začaly používat jak metoda gravimetrická, tak metoda stanovování počtu vláken.

Dle legislativy platné od r. 1978 byla nejvyšší přípustná koncentrace u prachu s azbestem pod 10 % azbestu $4 \text{ mg}/\text{m}^3$ a u prachu s azbestem nad 10 % azbestu $2 \text{ mg}/\text{m}^3$, limitní počet vláken poté činil $1 \text{ vlákno}/\text{cm}^3$ ($\text{vl.}/\text{cm}^3$) [76]. Tyto limity v r. 2001 upravilo nařízení vlády č. 178/2001 Sb., příloha č. 3, kde přípustný expoziční limit (PEL) hodnotící pouze počet vláken byl stanoven na $0,6 \text{ vl.}/\text{cm}^3$ u chryzotilu a $0,3 \text{ vl.}/\text{cm}^3$ u amfibolových azbestů, kam patří i krocidolit [77]. Zmíněné nařízení vlády bylo v r. 2006 novelizováno a přípustný expoziční limit pro chryzotil i amfibolové azbesty byl shodně stanoven na $0,1 \text{ respirabilních vláken}/\text{cm}^3$ [34].

2.2 ZÁVOD A

V Závodě A se vyráběly mezi lety 1959–93 (tj. 34 let) osinkocementové výrobky (trubky a desky). K realizaci výroby se používalo z celkového množství azbestu cca 20 % krocidolitu (modrého azbestu) a 80 % chryzotilu (bílého azbestu). Dle receptury tvořil krocidolit 30 % azbestu používaného při výrobě trubek. V jedné společné výrobní hale byly nainstalovány dvě linky na výrobu trub a jedna linka na výrobu desek, což představovalo úsek hlavní výroby, naměřené hodnoty prachu s obsahem azbestu v hlavní výrobě uvádí tabulka 1 a naměřené hodnoty mimo hlavní výrobu potom tabulka 2.

Tabulka 1 - Naměřené hodnoty prachu s obsahem azbestu v hlavní výrobě v Závodě A v 80. letech 20. stol. (Převzato z práce autorů Dočkalové a Gerstnera [75].)

Hlavní výroba	r. 1984	r. 1985		r. 1988			r. 1989	
	mg/m ³	mg/m ³	vl./cm ³	mg/m ³	mg/m ³	vl./cm ³	mg/m ³	vl./cm ³
Mletí azbestu	2,4–2,7	3,7	1,13	0,57	1,7	6,32	1	0,64
		2,3	0,94	1,67	0,6	1,05	0,4	0,18
Výroba desek		4,2	1,16	1,46	2	0,59	1,1	1,28
		1	0,06	0,51	0,5	0	0,5	0,03
		2,7	1,7	1,51	1,5	0,2	1,6	0,23
		0,9	0,48	0,9	0,9	0,04	1,1	0,07
Výroba trub	3,1			1,3	1,3	0,44	1,4	0,1
		3,3	0,67	1,2	1,3	0,17	0,9	0,06
		1,8	0,54	1,51	1,5	0,09	1,6	0,13
		2	0,16	2,04	2	0,17	1,8	0,58

I. ČÁST: ZDRAVOTNÍ NÁSLEDKY EXPOZICE AZBESTU: SOUBOR A METODIKA

Úpravna		12	3,6				6	
		12	6,42	15,34			1,4	
		10,7	1,18	9,42	15,3	1,1	2,9	
				3,87	9,4	0,32		
	15,7	17,3	1,01	12,46	3,9	0,52	3,1	
	2,8–5,1	1,7	0,2	2,62	9,3	0,15	1,9	
		2,4	0,63	0,61	0,6	0,31	4,6	
		8,8	1,14	0,98	1	0,21	8,8	
	2	0,22				0,9		
Řezání desek		51	6,81	1,78	1,8	0,67	1,1	0,17
Sklad		2,1	0,13	0,29	3,6	0,62	2	0,09
Zkušebna		5	0,66	1,78			1,8	
Expedice		20,1	0,58	0,62	0			

Vysvětlivky: červeně označené hodnoty jsou nadlimitní vzhledem k legislativě platné v uvedeném roce.

Tabulka 2 - Naměřené hodnoty prachu s obsahem azbestu v ostatních provozech v Závodě A v 80. letech 20. stol. (Převzato z práce autorů Dočkalové a Gerstnera [75].)

Ostatní provozy	r. 1987		r. 1988		
	mg/m ³	vl./cm ³	mg/m ³	mg/m ³	vl./cm ³
Kanceláře	0,3	<0,02			
	0,3	<0,02		0,6	0,08
	0,3	<0,01			
Strojní dílna	1,4	<0,8			
Stolárna			0,56	0,6	0,09
Elektrodílna	1	<0,05			
Tvarovkárna	1	0,24			
	2,3	0,14			
Vykládka			3,61	1,4	0,66
Jídelna			0,47	0,5	0,12

Vysvětlivky: červeně označené hodnoty jsou nadlimitní vzhledem k legislativě platné v uvedeném roce.

2.3 ZÁVOD B

Závod B byl v letech 1910–95, tedy celkem 85 let, místem výroby desek a vlnovek s obsahem azbestu. Byl zde používán především chryzotil. Krocidolit se používal do r. 1978 z necelých 4 %, poté se již nepoužíval [78]. Na rozdíl od Závodu A byly jednotlivé části výroby (hlavní výroba, kolové mlýny, rozvlákňovače, řezárna) stavebně odděleny. Do styku se surovými azbestovými vlákny přicházeli pracovníci u ručního dávkování azbestu do kolových mlýnů a částečně u rozvlákňovačů (tampel), což byla místa nejvyšší expozice azbestovému prachu.

Ve zbývajících částech provozu byla vlákna již obalena cementem. Naměřené hodnoty prachu s obsahem azbestu v Závodě B uvádí tabulka 3.

Tabulka 3 - Naměřené hodnoty prachu s obsahem azbestu v jednotlivých provozech v Závodě B
(Převzato z práce autorů Dočkalové a Gerstnera [75].)

Pracoviště	Kolové mlýny		Rozvlákňovače		Hlavní výroba		Řezárna	
	mg/m ³	vl./cm ³	mg/m ³	vl./cm ³	mg/m ³	vl./cm ³	mg/m ³	vl./cm ³
1954		274		150–638		88		243–409
1977							1,69	
1978	7,7		27,02					
1984	2,09		13,96		0,06		1,41	
1986	4,4	11,83	6,13	0,74			4,97	3,15
1987	1,2	18,72	6,2	5,3	0,68	0,08	3,4	0,96
1989	1,6	18,7	3,2	5,3	0,7	0,08	1,1	0,96
1991	0,83	0,74	1,1	0,06	0,94	0,05	2,37	2,13
1992	0,17		1,03				0,53	
1993							4,38	0,82
1994							0,71	0,25

Vysvětlivky: červeně označené hodnoty jsou nadlimitní vzhledem k legislativě platné v uvedeném roce.

2.4 JINÁ PRACOVIŠTĚ S EXPOZICÍ AZBESTU

Profesionální expozice azbestu na „Jiných pracovištích“ s expozicí azbestu nastávala například při práci s izolačními materiály obsahujícími azbest (např. řezání azbestových desek, omotávání např. výfuků izolačním azbestovým materiálem). Dále se jednalo o expozici při výrobě tzv. unimo buněk, které azbest obsahovaly, či obecně příležitostnou práci s materiály obsahujícími azbest, kdy prach s obsahem této noxy byl uvolňován především jejich řezáním. Poněkud netradiční expozicí byla práce při montáži ochranných dýchacích masek, do kterých byly vkládány (paradoxně) filtry s obsahem azbestu. I když koncentrace azbestu v prachu přítomném na pracovišti zde nedosahovaly tak vysokých hodnot jako v závodech při zpracování azbestu, osobní ochrana pracovníků byla zcela podceněna a expozice azbestu byla hygienickým šetřením ověřena a potvrzena. Zdravotní riziko zde bylo během let jednoznačně potvrzeno také opakovaným výskytem onemocnění z azbestu včetně těch maligních.

3 SBĚR DAT, PROVEDENÁ VYŠETŘENÍ

Během standardní lékařské prohlídky azbestu exponovaných osob byla odebrána anamnéza, provedeno fyzikální interní vyšetření, zhotoven předozadní prostý RTG snímek hrudníku a provedeno základní spirometrické vyšetření metodou vyšetření křivky průtok-objem [79], [80]. V indikovaných případech bylo doplněno vyšetření celotělovou bodypletysmografií. U osob s klinickými symptomy (dušnost, kašel, bolest na hrudi, úbytek na váze) nebo suspektními nálezy na RTG hrudníku a u osob se zvýšenou hladinou biomarkeru mezotelinu (tj. >1,5 nmol/l) bylo provedeno HRCT vyšetření hrudníku a/nebo PET/CT vyšetření za využití aplikace ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy. Všechny výsledky zobrazovacích metod byly hodnoceny jednak radiology erudovanými v popisování prашných změn na plicích, a jednak minimálně dvěma odborníky v pracovním lékařství s použitím standardní klasifikace International Labour Organization pro hodnocení pneumokonióz podle RTG snímků hrudníku [67]. Pro účely této studie byla ještě navíc provedena validizace hodnocení RTG nálezů dalším radiologem a autorkou. U osob s potvrzenými patologickými nálezy suspektními z možného maligního procesu byla provedena morfologická diagnostika k určení definitivní diagnózy.

3.1 DEFINICE KATEGORIÍ A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

Základní popisné charakteristiky pro potřeby statistického zpracování byly hodnoceny takto: kategorii „věk“ představoval věk k datu posledního vyšetření na klinice, délka expozice znamenala roky zaměstnání v expozici azbestu. Latence byla zjišťována a počítána od data začátku expozice k datu zjištění onemocnění.

Výzkumný soubor byl dělen na podskupiny, které byly následně v různých souvislostech srovnávány dle kritérií uvedených v následujících podkapitolách:

3.1.1 CHARAKTER EXPOZICE

Dělení dle charakteru expozice je ve výzkumném souboru dělením nejzákladnějším. Majoritní většina osob byla exponována ve dvou závodech na výrobu azbestových výrobků, v Závodě A a v Závodě B. V Závodě A se po celou dobu výroby používal jak chryzotil, tak krocidolit, v Závodě B především chryzotil a do r. 1978 v menší míře i krocidolit (viz popis

pracovního prostředí výše). Pouze malá část probandů byla exponována na jiných pracovištích, kde se o přímé zpracování azbestu nejednalo (viz výše).

3.1.2 PRAŠNOST

Definice kategorie „prašnost“ pro potřeby této studie vycházela z údajů získaných v průběhu hygienických měření provedených v obou podnicích na zpracování azbestu a z hygienických měření, která byla podkladem pro posuzování nemocí z povolání v individuálních případech [75]. Na základě těchto měření a s ohledem na konkrétní pracovní zařazení osob ve výrobním procesu byly pro potřeby statistického hodnocení stanoveny dvě úrovně prašnosti: **nízká a vysoká**.

Za vysokou prašnost byla považována expozice na pracovních postech v Závodě A v hlavní výrobě, kde pravidelně docházelo k výraznému překračování limitních hodnot (tj. mletí azbestu, výroba desek, výroba trub, úpravna, řezání desek, sklad, zkušebna, expedice) a obdobně v Závodě B (tj. kolové mlýny, rozvlákňovače, hlavní výroba, řezárna). Prašnost na ostatních místech expozice byla hodnocena jako nízká.

3.1.3 KUMULATIVNÍ EXPOZICE

Kategorie „kumulativní expozice“ souvisí jak s již definovanou mírou prašnosti, tak s časovým faktorem. Pro potřeby statistického zpracování byly určeny dvě úrovně kumulativní expozice, kumulativní expozice „**podstatná**“ byla definována jako expozice „vysoké“ prašnosti trvající 5 a více let a kumulativní expozice „**mírná**“ jako expozice do 5 let ve „vysoké“ prašnosti či expozice pouze „nízké“ prašnosti.

3.1.4 KATEGORIE ZJIŠŤOVANÝCH ONEMOCNĚNÍ

Do kategorie „**onemocnění plic a pleury způsobená azbestem**“ byly zařazeny jednak uznané nemoci z povolání způsobené prachem z azbestu, a jednak všechny stavy, které nedosahovaly kritérií pro uznání nemocí z povolání a o nichž je známo, že mohou korelovat s expozicí azbestu.

„Uznané nemoci z povolání (NzP)“ (dle pravidel uvedených v podkapitole 1.2.1) byly tyto: **maligní mezoteliom, rakovina plic (ve spojení s azbestózou nebo hyalinózou pleury), azbestóza, hyalinóza pleury (s ventilační poruchou restriktivního typu)**. Do skupiny „onemocnění plic a pleury (způsobená azbestem) nedosahující kritérií pro uznání NzP“ byly zahrnuty stavy nesplňující klinická či hygienická kritéria pro uznání nemocí z povolání, z velké části se jednalo o pleurální změny různého rozsahu, dále nepravidelné opacity v plicním parenchymu a další (kalcifikace, opacity mléčného skla, nespecifické změny, emfyzematózní buly, apod.).

Pro potřeby popisu vztahů mezi pleurotaktickým působením azbestu a jeho expozicí vznikla kategorie „**patologických nálezů na pleuře**“. Do této skupiny byly zahrnuty všechny patologické nálezy na pleuře, tj. maligní mezoteliomy, hyalinózy uznané jako nemoci z povolání, případy hyalinóz, které kritérií potřebných pro uznání nemocí z povolání nedosahovaly, a další pleurální změny.

Samostatnou skupinu tvořila kategorie „**onemocnění plic a pleury způsobená azbestem neprokázána**“. U těchto pacientů nebyla zjištěna žádná onemocnění ani změny plic či pleury, které by mohly mít souvislost s expozicí azbestu.

Kuřácký návyk byl hodnocen jako přítomen nebo nepřítomen. Jako kuřáci byli pro potřeby statistické analýzy v této práci dle definice České kardiologické společnosti hodnoceni pravidelní, příležitostní i bývalí kuřáci [81].

Získaná data byla analyzována pomocí statistického software IBM SPSS Statistics verze 22 (USA).

I. ČÁST: VÝSLEDKY**1 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY SOUBORU**

Základní charakteristiky výzkumného souboru shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4 - Základní charakteristiky souboru a podsouborů

	Celý soubor	Závod A	Závod B	p₁*	Jiná pracoviště	p₂*
Počet exponovaných (% ze souboru)	326 (100 %)	174 (53,4 %)	141 (43,3 %)	-	11 (3,4 %)	-
Muži/Ženy (% ze souboru)	248/78 (76,1 % / 23,9 %)	125/49 (71,8 % / 28,2 %)	115/26 (81,6 % / 18,4 %)	0,047	8/3 (72,7 % / 27,3 %)	0,111
Průměrný věk (roky), SD Medián (rozmezí)	59,1 ± 9,8 59,5 (37–83)	59,9 ± 9,2 60,0 (41–82)	57,4 ± 0,2 57,0 (37–83)	0,014	68,3 ± 7,3 67,0 (54–77)	0,0003
Kuřácký návyk (% ze souboru)	142 (43,6 %)	68 (39,1 %)	69 (48,9 %)	0,087	5 (45,5 %)	0,210
Průměrná expozice (roky), SD Medián (rozmezí)	12,7 ± 9,5 11,0 (0,2–40)	13,1 ± 8,9 12,0 (0,2–34)	12,0 ± 9,7 9,0 (0,2–40)	0,273	15,8 ± 13,6 15,0 (0,2–32)	0,352

*Vysvětlivky: p₁ – p-hodnota pouze pro srovnání Závodu A a B; p₂ – p-hodnota pro srovnání všech tří pracovišť.

2 VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ PLIC A PLEURY U OSOB DŘÍVE EXPONOVANÝCH AZBESTU

V celém souboru se za sledované období vyskytlo celkem 45 uznaných nemocí z povolání (NzP) u 43 pacientů (dvě osoby měly uznány po dvou nemocech z povolání – v obou případech se jednalo současně o azbestózu a hyalinózu pleury). Nejčastější uznanou nemocí z povolání byla hyalinóza pleury s ventilační poruchou restriktivního typu s 22 případy (6,7 %), dále maligní mezoteliom se 16 případy (4,9 %), azbestóza s 5 případy (1,5 %) a 2 případy rakoviny plic ve spojení s azbestózou nebo hyalinózou pleury (0,6 %), kdy se jednalo v jednom případě histologicky o bronchogenní spinocelulární karcinom a v druhém o adenokarcinom. Dále se vyskytl případ maligního mezoteliomu pleury, který však nemohl být uznán jako nemoc z povolání, protože se expozici nepodařilo objektivizovat hygienickým šetřením. Rovněž případ adenokarcinomu plic nesplňoval klinická kritéria pro uznání nemocí z povolání, neboť karcinom nebyl provázen projevy azbestózy ani hyalinózy, což je pro uznání nemoci z povolání podle legislativy zapotřebí. Případ rakoviny hrtanu nebo vaječnicků v souboru nebyl zjištěn. Přibližně 73 % NzP způsobených azbestem z jejich celkového počtu ve výzkumném souboru bylo nově uznáno během doby sledování, tedy mezi lety 2009 až 06/2013.

Tabulka 5 shrnuje výskyt všech NzP a dalších onemocnění způsobených azbestem na jednotlivých pracovištích. Nejvíce uznaných nemocí z povolání bylo v Závodě A, kde se zpracovával hojně i krocidolit – 26 případů, z toho 11 maligních mezoteliomů, 11 případů hyalinóz pleury, 3 azbestózy a 1 bronchogenní adenokarcinom. V Závodě A byl prokázán vysoce signifikantně významný vyšší výskyt maligních epiteloidních i neepiteloidních mezoteliomů než v Závodě B ($p = 0,001$ a $p = 0,009$), kde nebyl po dobu sledování diagnostikován žádný maligní mezoteliom. V Závodě B bylo uznáno stejně jako v Závodě A 11 případů hyalinóz, dále 2 azbestózy a 1 bronchogenní spinocelulární karcinom plic. Navíc zde byl zjištěn již zmíněný adenokarcinom plic, který nesplnil klinická kritéria pro uznání nemoci z povolání. Ve skupině „Jiná pracoviště“ bylo ze 6 případů maligního mezoteliomu 5 uznáno jako nemoci z povolání. V podskupině vyšetřených z Jiných pracovišť se nejednalo o osoby pravidelně sledované v rámci následné preventivní péče (jak již bylo uvedeno), ale o osoby odeslané k vyšetření již se suspektními nálezy nebo diagnostikovanými onemocněními k posouzení profesionality onemocnění, proto je tato skupina se soubory probandů exponovaných v Závodech A a B relevantně nesrovnatelná, pouze pro úplnost přehledu o nemocech způsobených expozicí azbestu však je v tabulce 5 uvedena.

„Onemocnění plic a pleury (způsobená azbestem) nedosahující kritérií pro uznání NzP“ se vyskytla u 44,2 % všech probandů. Znamky onemocnění plic a pleury z azbestu nebyly nalezeny u 42,6 % pacientů.

Tabulka 5 - Výskyt onemocnění plic a pleury způsobených azbestem v souboru

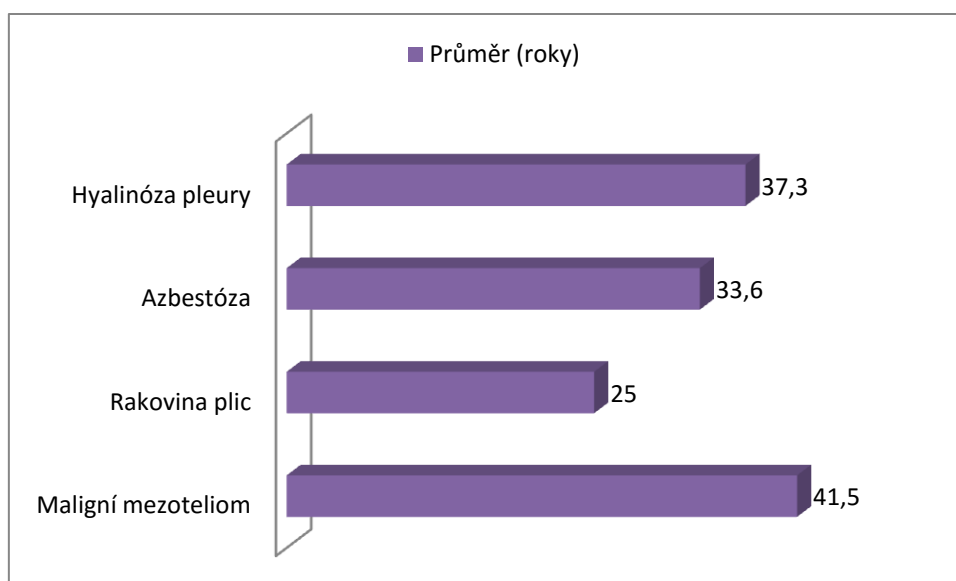
		Místo výkonu práce				Celkem
		Závod A	Závod B	p	Jiná pracoviště	
Počet vyšetřených osob		Počet, % z n=174	Počet, % z n=141		Počet, % z n=11	Počet, % z n=326
Nemoci z povolání	Maligní mezoteliom	11 (6,3 %)	0 0 %	0,001	5 (45,4)	16 (4,9)
	<i>Z toho epiteloidní mezoteliom</i>	8 (4,6 %)	0 (0 %)	0,009	3 (27,2 %)	11 (3,4 %)
	Rakovina plic	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)	0,589	0 0 %	2 (0,6 %)
	Azbestóza	3 (1,7 %)	2 (1,4 %)	1,000	0 0%	5 (1,5 %)
	Hyalinóza pleury	11 (6,3 %)	11 (7,8 %)	0,660	0 0 %	22 (6,7 %)
	Celkem nemocí z povolání	26 (14,9 %)	14 (9,9 %)		5 (45,5 %)	45 (13,8 %)
Onemocnění plic a pleury nedosahující kritérií pro uznání NzP		82 (47,1 %)	57 (40,4 %)	0,187	5 (45,5 %)	144 (44,2 %)
Onemocnění plic a pleury způsobená azbestem neprokázána		68 (39,1 %)	70 (49,6 %)	0,060	1 (0,9 %)	139 (42,6 %)
Patologické nálezy na pleuře		58 (33,3 %)	40 (28,4 %)	0,344	10 (90,9 %)	108 (33,1 %)

3 LATENCE U UZNANÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ

Nejdelší průměrná doba latence byla zjištěna u maligních mezoteliomů (41,5 let) a nejnižší u rakoviny plic (25 let).

Tabulka 6 - Průměrná doba latence u nemocí z povolání

Nemoc z povolání	Počet	Minimum (roky)	Maximum (roky)	Medián (roky)	Průměr (roky)	SD (roky)
Maligní mezoteliom	16	21	52	43,5	41,5	8,3
Rakovina plic	2	22	28	25	25	4,2
Azbestóza	5	27	41	34,0	33,6	5
Hyalinóza pleury	22	18	58	37,0	37,3	11,5



Graf 1 - Průměrná doba latence v letech u zjištěných nemocí z povolání ve výzkumném souboru

4 VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ Z AZBESTU V ZÁVISLOSTI NA PRAŠNOSTI

V celém souboru (po vyřazení skupiny osob exponovaných na Jiných pracovištích, $n = 315$) byl u osob vystavených vysoké prašnosti ($n = 208$, tj. 66 %) zjištěn signifikantně vyšší výskyt onemocnění plic a pleury nedosahujících kritérií pro uznání NzP (50,5 % vs. 31,8 %, $p = 0,002$). Osoby, které byly vystaveny pouze nízké prašnosti ($n = 107$, tj. 34 %), byly signifikantně častěji bez zjištěného onemocnění způsobeného azbestem (57 % vs. 35,6 %, $p = 0,0003$). Dále po sečtení uznaných NzP a onemocnění nedosahujících kritérií pro jejich uznání bylo zjištěno, že všechny tyto nálezy se vyskytovaly signifikantně častěji ve vysoké prašnosti (64,4 % vs. 43 %, $p = 0,0003$). Bylo také zjištěno, že patologické nálezy na pleuře se v souboru vyskytovaly signifikantně častěji u osob vystavených vysoké prašnosti než u osob vystavených nízké prašnosti (37,5 % vs. 18,7 %, $p = 0,001$) (tabulka 7).

Tabulka 7 - Korelace prašnosti a výskytu onemocnění (po vyřazení skupiny osob exponovaných v rámci Jiných pracovišť), ($n = 315$)

Kategorie onemocnění	Nízká prašnost (% z $n = 107$)	Vysoká prašnost (% z $n = 208$)	p
Uznané NzP	12 (11,2 %)	29 (14 %)	0,496
Onemocnění plic a pleury nedosahující kritérií pro uznání NzP	34 (31,8 %)	105 (50,5 %)	0,002
NzP a onemocnění plic a pleury nedosahující kritérií pro uznání NzP	46 (43,0 %)	134 (64,4 %)	0,0003
Onemocnění plic a pleury způsobená azbestem neprokázána	61 (57,0 %)	74 (35,6 %)	0,0003
Patologické nálezy na pleuře	20 (18,7 %)	78 (37,5 %)	0,001

5 VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ Z AZBESTU V ZÁVISLOSTI NA KUMULATIVNÍ EXPOZICI

V souboru osob (n = 315), tedy v celém souboru po vyřazení skupiny osob exponovaných na jiných pracovištích, byl zjištěn signifikantně častější výskyt NzP dohromady s onemocněními nedosahujícími kritérií pro uznání nemoci z povolání v podstatné kumulativní expozici, které bylo vystaveno 163 osob, tj. 51,8 % (65,6 % vs. 48 %, p = 0,002). Pro samotnou skupinu osob s onemocněními nedosahujícími kritérií pro uznání NzP byla korelace mezi výskytem onemocnění a podstatnou mírou kumulativní expozice jen hraničně signifikantní (p = 0,04). Osoby v mírné kumulativní expozici (n = 152, tj. 48,3 %) byly častěji bez patologického nálezu plic či pleury vyvolaného azbestem než osoby s expozicí podstatnou (52 % vs. 34,4 %, p = 0,002). Bylo dále zjištěno, že výskyt patologických nálezů na pleuře byl signifikantně vyšší u osob v podstatné kumulativní expozici (39,9 % vs. 21,7 %, p = 0,001) (viz tabulka 8).

Tabulka 8 - Korelace kumulativní expozice s výskytem onemocnění (po vyřazení skupiny osob exponovaných v rámci jiných pracovišť), (n = 315)

Kategorie onemocnění	Mírná kumulativní expozice (% z n=152)	Podstatná kumulativní expozice (% z n=163)	p
Uznané NzP	14 (9,2 %)	25 (15,3 %)	0,099
Onemocnění plic a pleury nedosahující kritérií pro uznání NzP	59 (38,8 %)	82 (50,3 %)	0,04
NzP a onemocnění plic a pleury nedosahující kritérií pro uznání NzP	73 (48,0 %)	107 (65,6 %)	0,002
Onemocnění plic a pleury způsobená azbestem neprokázána	79 (52,0 %)	56 (34,4 %)	0,002
Patologické nálezy na pleuře	33 (21,7 %)	65 (39,9 %)	0,001

6 POROVNÁNÍ VÝSKYTU NOVĚ UZNANÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ V OLOMOUCKÉM KRAJI A V ČESKÉ REPUBLICCE

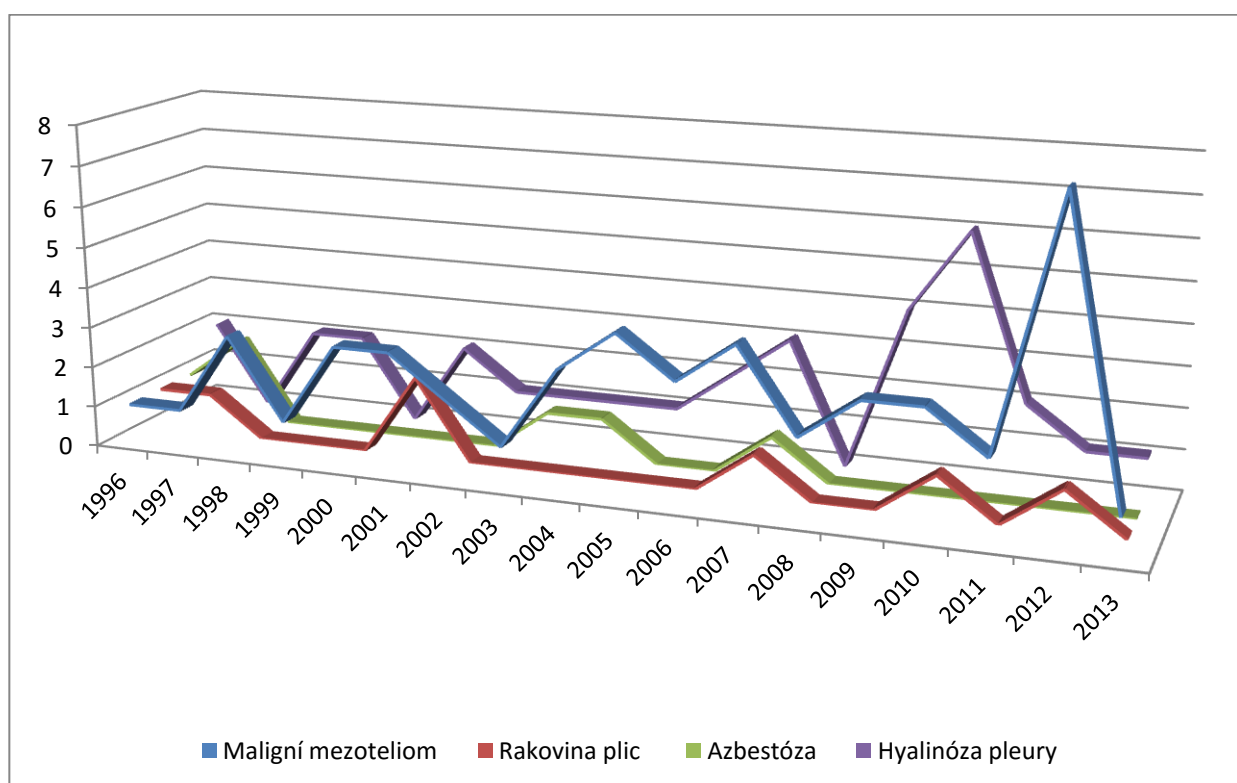
Srovnání mezi počtem nově uznávaných nemocí z povolání v letech 2009–2013 v Olomouckém kraji a v celé České republice uvádí tabulka 9. Nejčastěji uznávanou NzP byl v Olomouckém kraji maligní mezoteliom, zatímco v ČR to byla hyalinóza pleury. Podíl uznávaných maligních mezoteliomů v olomouckém regionu převyšuje celorepubliková data, a to přibližně dvojnásobně [82].

Tabulka 9 - Srovnání počtu uznávaných NzP z azbestu v Olomouckém kraji a v ČR v letech 2009–2013

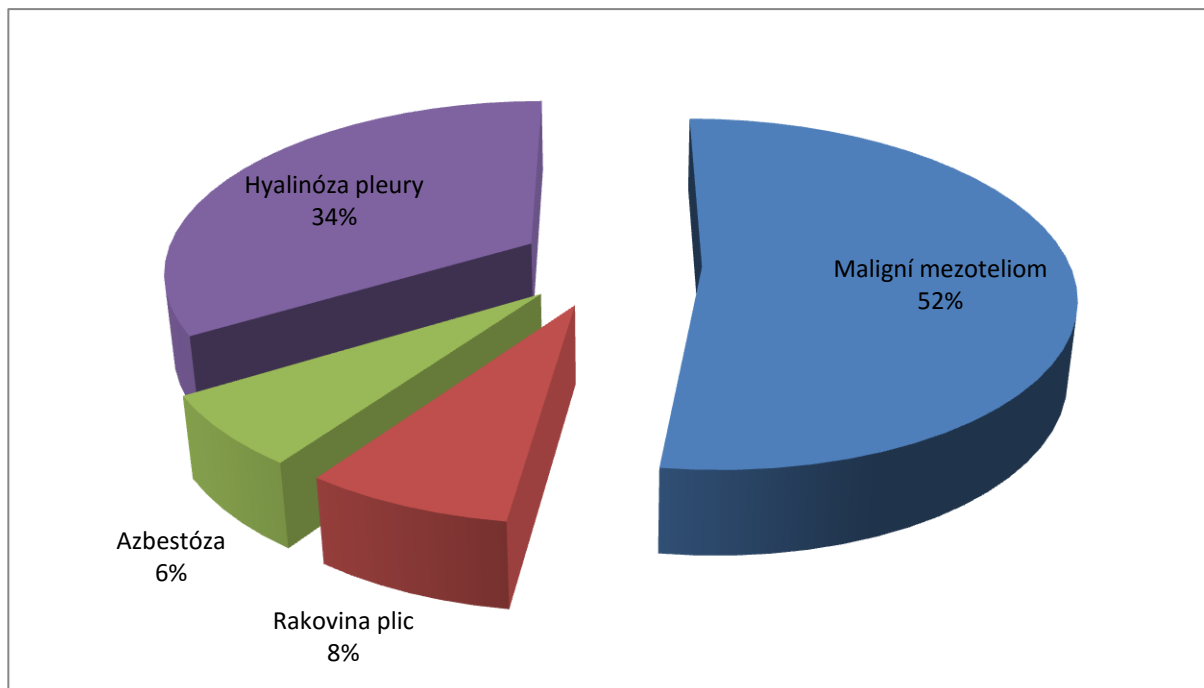
Olomoucký kraj				Česká republika			
Maligní mezoteliom	Rakovina plic	Azbestóza	Hyalinóza pleury	Maligní mezoteliom	Rakovina plic	Azbestóza	Hyalinóza pleury
17	2	0	14	37	15	26	67
Celkem NzP 33, z toho %:				Celkem NzP 145, z toho %:			
51,5 %	6,1 %	0 %	42,4 %	25,5 %	10,3 %	17,9 %	46,2 %

7 RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÝCH EXPOZICÍ AZBESTU V OLOMOUCKÉM KRAJI V LETECH 1996–2013

Následující grafy shrnují vývoj a proporcionalitu uznaných nemocí z povolání způsobených azbestem v Olomouckém kraji mezi lety 1996–2013. Nejvíce uznaných onemocnění způsobených expozicí azbestu souhrnně tvořil maligní mezoteliom, a to přibližně 52 % ze všech uznaných NzP.



Graf 2 - Uznané nemoci z povolání způsobené expozicí azbestu v Olomouckém kraji v letech 1996–2013



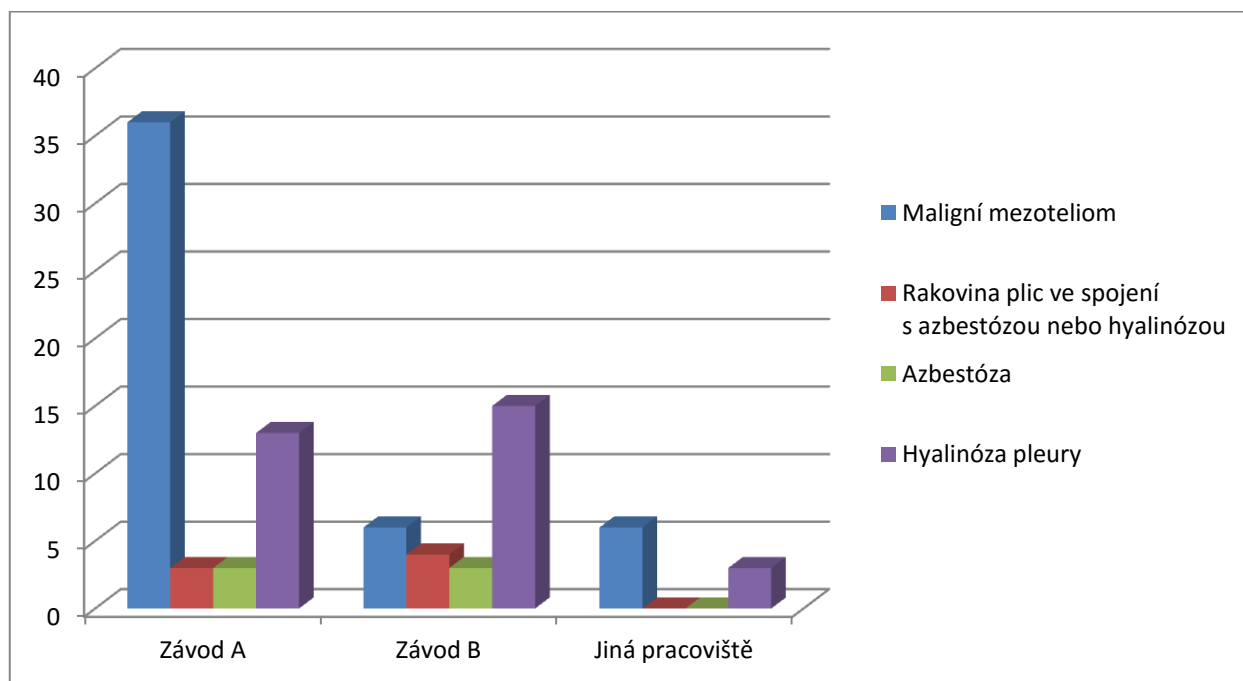
Graf 3 - Proporcionalita uznaných nemocí z povolání z azbestu na Klinice pracovního lékařství v Olomouci, 1996–2013

8 NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ AZBESTEM V OLOMOUCKÉM KRAJI VZHLEDEM K PRACOVÍŠTÍM VZNIKU, 1996–2013

Jak uvádí tabulka 10 a graf 4 v období od r. 1996 do r. 2013 byl nejvíce uznávaným onemocněním v Závodě A maligní mezoteliom a v Závodě B potom hyalinóza pleury. V Závodě A bylo uznáno 75 % maligních mezoteliomů z jejich celkového počtu za dané období.

Tabulka 10 - Uznávané nemoci z povolání ve vztahu k pracovištím, 1996–2013

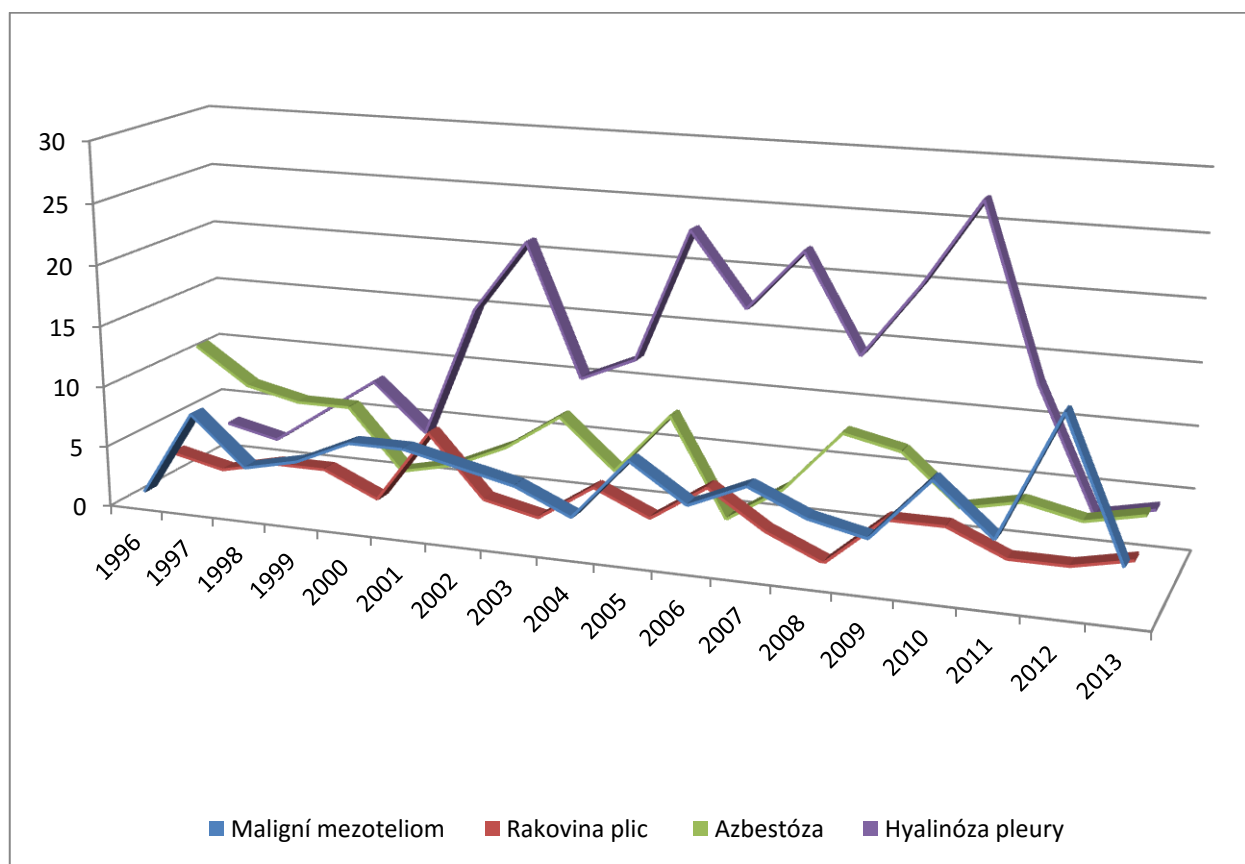
	Mezoteliom	Rakovina plic	Azbestóza	Hyalinóza pleury	Onemocnění celkem
Závod A	36	3	3	13	55
Závod B	6	4	3	15	28
Jiná pracoviště	6	0	0	3	9
Celkem	48	7	6	31	92



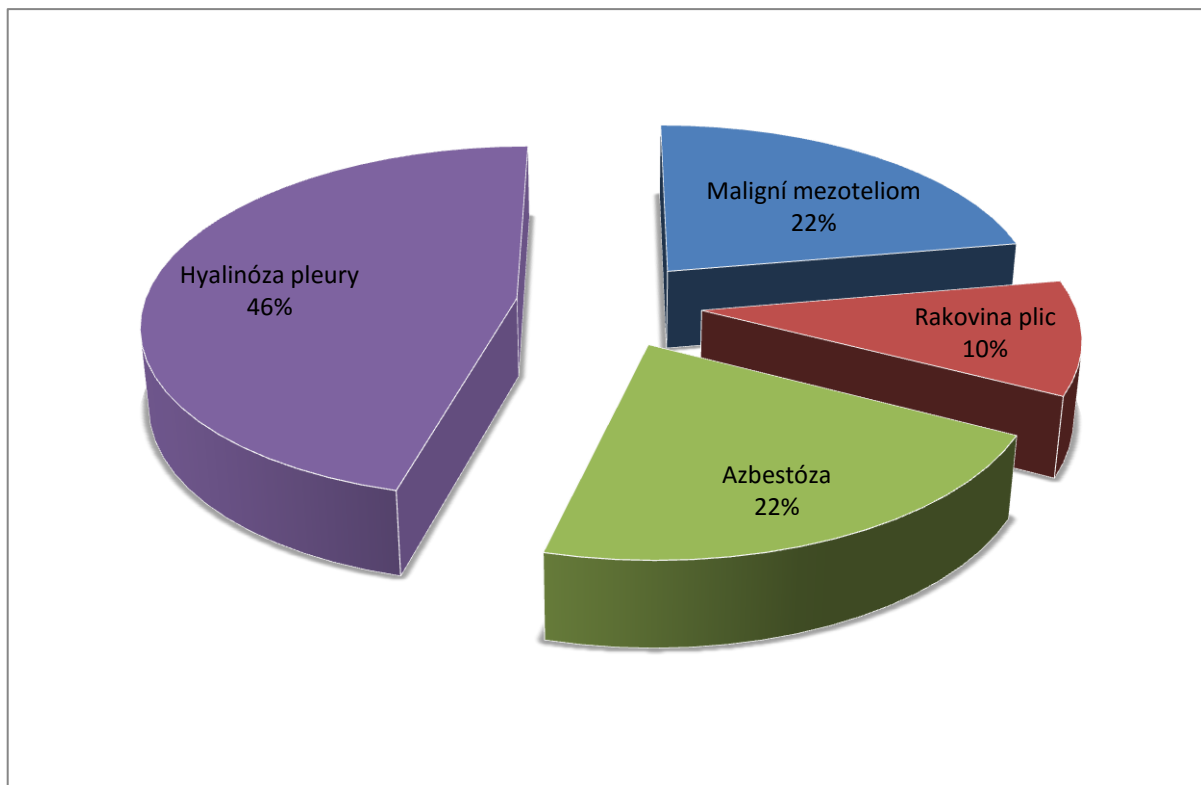
Graf 4 - Pracoviště ve vztahu k uznávaným onemocněním z povolání

9 RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÝCH EXPOZICÍ AZBESTU V ČESKÉ REPUBLICE V LETECH 1996–2013

Graf 5 a graf 6 shrnují uznané nemoci z povolání způsobené azbestem v ČR mezi lety 1996 až 2013. Na rozdíl od olomouckého pracoviště tvořila největší podíl uznaných nemocí z povolání hyalinóza pleury (46 %). Údaje níže jsou převzaty ze Státního zdravotního ústavu [82].



Graf 5 - Uznané nemoci z povolání způsobené expozicí azbestu v ČR, 1996–2013



Graf 6 - Proporcionalita uznaných nemocí z povolání z azbestu v České republice, 1996–2013

I. ČÁST: DISKUZE

Za dobu sledování byla v celém souboru nejčastěji uznávanou NzP hyalinóza pleury s ventilační poruchou restriktivního typu, poté maligní mezoteliom, dále azbestóza a nejméně častou NzP byla rakovina plic ve spojení s azbestózou nebo hyalinózou pleury.

V naší analýze bylo zjištěno, že výskyt onemocnění spojovaných s expozicí azbestu pozitivně souvisel s prašností a mírou kumulativní expozice – více těchto onemocnění se vyskytovalo u osob exponovaných vysoké prašnosti a podstatné kumulativní expozici. Zajímavé je podotknout, že u samotných uznaných nemocí z povolání se jasně signifikantní souvislost s prašností a kumulativní expozicí nevyskytla, což by snad mohlo korespondovat i s jejich relativně menším počtem a také přítomností maligních mezoteliomů, které na míře expozice přímo nezávisí [52], [53]. Signifikantní korelace mezi prašností či kumulativní expozicí a výskytem onemocnění však byla zjištěna po začlenění NzP do skupiny všech onemocnění způsobených azbestem, tedy i těch, která kritérií pro uznání nemocí z povolání nedosáhla. To příležitostně ilustruje skutečnost, že jde v podstatě o jednu entitu onemocnění, která vzhledem k arbitrárnímu uznání NzP musí splnit daná kritéria.

Nemaligním onemocněním zapříčiněným azbestem je v souvislosti s mírou expozice v literatuře věnováno poněkud méně pozornosti, ale autoři se vesměs shodují na v podstatě lineární závislosti mezi tíží expozice a výskytem těchto onemocnění. V r. 1969 uvedl Newhouse ve své studii mortality u pracovníků v továrně na zpracování azbestu, že největší úmrtnost byla zjištěna v odděleních, která se vyznačovala nejvyšší prašností [83]. Z 80. let 20. století potom pochází práce autorů Dementa et al., kteří zjistili významný pozitivní až lineární vztah mezi mortalitou na nemaligní onemocnění dýchacích cest a vysokými kumulativními dávkami azbestu (šlo o chryzotil) [84]. V r. 2007 byla publikována 37letá studie autorů Wanga et al. sledující mortalitu mezi čínskými dělníky pracujícími v textilním chryzotilovém průmyslu [85]. Mimo jiné bylo v této práci zjištěno, že největší proporce úmrtí na nemaligní onemocnění dýchacího systému byla spojena právě s vysokými hodnotami expozice azbestu.

Vyšší maligní potenciál amfibolových vláken zvláště vůči mezoteliomu byl v minulosti dostatečně demonstrován v epidemiologických studiích, jak je výše taktéž popsáno v kapitole pojednávající o obecných současných poznatcích týkajících se zdravotních následků expozice

azbestu [11], [12], [17], [20]. Z našeho pozorování lze analogicky vyvodit, že pracoviště s podstatným výskytem krocidolitu představuje vyšší riziko pro vývoj maligního mezoteliomu.

Cenné údaje týkající se konkrétních diskutovaných pracovišť potom poskytuje již zmiňovaná raritní práce hygieniků Dočkalové a Gerstnera [75]. Autoři uvádí, že po srovnání výsledků dostupných hygienických měření nebyl v koncentraci azbestu měřené v mg/m^3 mezi Závodem A a Závodem B shledán signifikantní rozdíl. Bylo ale zjištěno, že počet vláken na cm^3 byl celkově signifikantně vyšší v Závodě B ($p = <0,001$). Je tedy zřejmé, že pracoviště s výskytem krocidolitu představuje ve srovnání s pracovištěm s téměř výhradním výskytem chryzotilu vyšší riziko z hlediska pozdějšího výskytu MM, ačkoli jsou expozice vzájemně srovnatelné, nebo dokonce mírně vyšší v případě chryzotilu.

Studie případů a kontrol ze známé jihoafrické azbestové těžební oblasti autorů Reese et al. rovněž poukázala na zvyšující se gradient karcinogenního potenciálu azbestových vláken vůči MM ve smyslu krocidolit > amozit > chryzotil [86]. Podobně i McDonald et al. na základě studie v kanadských těžebních podmínkách usuzují na vyšší riziko asociace výskytu maligního mezoteliomu v případě expozice amfibolům [87]. Podrobný systematický přehled autorů Hodgsona et al. z r. 2000 zabývající se hodnocením kvantitativního rizika mezoteliomu a rakoviny plic v rámci expozice azbestu navrhl proporcionalitu specifického rizika jednotlivých typů azbestových vláken vůči mezoteliomu na 1:100:500 v pořadí chryzotil, amozit a krocidolit [88]. Dále v metaanalýze zkoumající karcinogenní potenciál vzhledem k typu a velikosti azbestových vláken z r. 2008 vyčíslili autoři Berman a Crump relativní schopnost chryzotilu pro vyvolání maligního mezoteliomu od nuly do 1/200 nebezpečnosti amfibolových azbestů [89]. Naše zjištění vyšší nebezpečnosti krocidolitu vůči MM jsou tedy zcela ve shodě také s těmito studiemi přímo se zabývajícími souvislostmi mezi typem azbestových vláken a jejich schopností vyvolat MM.

Jak ilustrují výše zpracované přehledy uznávaných nemocí z povolání v Olomouckém kraji a v celé České republice, podíl nově uznávaných maligních mezoteliomů v posledních letech celorepublikově i regionálně stoupá. Za sledované období tvořil v Olomouckém kraji maligní mezoteliom téměř 52 % ze všech po tuto dobu nově uznaných NzP způsobených azbestem, což je přibližně dvakrát více než v celé ČR. Maligní mezoteliom je v Olomouckém kraji taktéž dlouhodobě nejvíce uznávanou nemocí z povolání způsobenou expozicí azbestu, zatímco v rámci celé republiky to je hyalinóza pleury.

Dle údajů z let 1977 až 2012, které jsou k dispozici prostřednictvím Systému pro vizualizaci onkologických dat (SVOD), dosáhla hrubá incidence maligního mezoteliomu (tedy nejen profesionálního) v populaci celé ČR svého maxima v r. 2003, kdy činila 0,7 případů na 100 000 obyvatel [86], [90]. V rámci regionální analýzy ČR tato data opět potvrzují suverénně nejvyšší incidenci MM v Olomouckém kraji, a to 0,9 případů na 100 000 obyvatel v letech 1977–2012. Následuje poté Moravskoslezský kraj s 0,61 případy/100 000 osob. Nejnižší incidence byla zjištěna v Libereckém kraji (0,16 případů/100 000 obyv.). Tato skutečnost i již zmíněný nejvyšší podíl uznávaných maligních mezoteliomů v ČR koresponduje s dlouholetou přítomností velkých závodů na zpracování azbestu v Olomouckém kraji včetně zpracování krocidolitu. Je také známo, že onemocněním bývají postiženy i osoby v komunitách žijících v okolí těžebních míst a továren [6], [7], [16], [20], [45], [86].

V našem pozorování byla také potvrzena známá skutečnost nezávislosti rozvoje maligního mezoteliomu na kuřáckém návyku [12], [20], [31]. V Závodě A, kde byl téměř o 10 % nižší výskyt kuřáků, byly na rozdíl od Závodu B s vyšším zastoupením kuřáckého návyku maligní mezoteliomy diagnostikovány.

I. ČÁST: ZÁVĚR

Přestože je používání všech forem azbestu v mnoha zemích světa zakázáno, následky minulých expozic jsou v podobě onemocnění jak maligních, tak nemaligních stále velmi závažnou zdravotnickou otázkou, což se ani v dohledné budoucnosti nezmění. Olomoucký kraj je stále v celorepublikovém měřítku územím s největší incidencí maligního mezoteliomu, a to díky v minulosti zde prosperujícímu azbestovému průmyslu.

V našem čtyřapůlletém pozorování v rámci následné preventivní péče zaměřeném na osoby exponované azbestu zvláště v rámci dvou velkých závodů, z nichž v jednom byly podstatně exponovány mimo chryzotilu také krocidolitu, byly ověřeny a potvrzeny synergní vztahy mezi mírou prašnosti a mírou expozice a výskytem onemocnění způsobených azbestem (zahrnujícími i uznané NzP). Vzhledem k malignímu mezoteliomu byl zjištěn a potvrzen větší maligní potenciál krocidolitu u jinak srovnatelných prašností a kumulativních expozic v rámci těchto dvou závodů. Lze tedy ve shodě se známými údaji z literatury uzavřít, že expozice krocidolitu je nebezpečnější vzhledem k možnému rozvoji malignity v podobě maligního mezoteliomu.

Důležitost následné preventivní péče o osoby v minulosti profesionálně exponované azbestu má zásadní význam jak ze zdravotního, tak i ze sociálního hlediska. Vzhledem k narůstající incidenci onemocnění způsobených azbestem, jejich závažnosti a dlouhé době latence by měla být tato péče pravidelná a dlouhodobá za využití všech dostupných relevantních klinických vyšetření. Užitečným by mohlo být i rutinní využití efektivních zobrazovacích metod pro včasný záchyt změn na dýchacích cestách, např. nízkodávkové CT vyšetření, jak uvádí novější studie, a rovněž identifikace dalších metod pro včasný záchyt zvláště maligního mezoteliomu, jakým je např. biomarker mezotelin, jehož validity se týká následující část práce [91].

II. ČÁST: MEZOTELIN JAKO BIOMARKER U EXPONOVANÝCH AZBESTU

1 SOUČASNÉ POZNATKY

V první části této práce byla popsána onemocnění vznikající v příčinné souvislosti s profesionální expozicí azbestu, přičemž nejhorší prognózu z nich má maligní mezoteliom. O to potřebnější je klinicky využitelný a neinvazivní biomarker s co nejlepším a nejvčasnějším diagnostickým výtěžností k odhalení tohoto nádoru. Pravděpodobnost odhalení malignity na základě cytologického vyšetření výpotku za využití torakoskopie je asi 60 % a pro maligní mezoteliom 51 % [92]. Přesto je cytologické vyšetření pleurálního výpotku v diagnostice malignity nejběžnější [92]. Současné možnosti diagnostiky maligního mezoteliomu dnes zahrnují využití stanovení biomarkeru mezotelinu ze séra nebo z pleurální tekutiny. V této části práce bude pojednáno o validitě a možnosti využití stanovení mezotelinu v séru u souboru exponovaných azbestu.

1.1 BIOLOGICKÝ PŮVOD MEZOTELINU

Mezotelin je antigen za normálních okolností se vyskytující na mezoteliálních buňkách, a ačkoli za fyziologických podmínek je jeho exprese minimální, bylo dokázáno, že je zvýšeně aberantně exprimován zejména při maligním mezoteliomu, ale také při rakovině pankreatu, rakovině ovárií, nebo některých nádorů prsu či plic [56], [93], [94], [95], [96], [97], [98]. Nově bylo zjištěno, že v malé míře se mezotelin exprimuje i při rakovině žaludku, tato skutečnost však zřejmě nebude klinicky využitelná [99].

Prekurzorem mezotelinu je 69 kDa protein (někteří autoři uvádí 70 kDa – [95]), jenž je upevněn k buněčné membráně glykosylfosfatidylinositolovou kotvou a je štěpen zřejmě furinovou proteázou na COOH-terminální 40 kDa glykoprotein vázaný a zakotvený v buněčné membráně, nazývaný některými prostě mezotelin anebo také tzv. C-ERC/mezotelin (ERC znamená „Expressed in renal carcinoma“ [95]) a dále na rozpustný sekretorní NH₂-terminální 31 kDa fragment (Wang et al. uvádí 30 kDa – [95]) označovaný jako megakaryocyty potencující faktor (MPF) neboli N-ERC/mezotelin [46], [56], [95], [98], [100]. Funkce MPF v lidském organismu je zatím nejasná [98].

Má se za to, že vznik a uvolnění cirkulující formy mezotelinu souvisí s abnormálními ději vedoucími k sekreci extracelulární části mezotelinového proteinu za účasti enzymatického odštěpení [56], [94], [101]. Pastan et al. uvádí, že by za tímto enzymatickým štěpením mohl stát TNF- α convertující enzym [98]. Byly popsány celkem tři varianty mezotelinu vyskytující se na povrchu různých tumorů, přičemž variantou z nich nejčastější je varianta 1, která je považována za variantu predominantně sekreční [46], [102], [103].

Všechny rozpustné formy mezotelinu byly autory Schollerovou et al. souhrně označeny jako *soluble mesothelin-related peptides* (SMRP nebo SMRPs) [46], [104]. Termín mezotelin se v literatuře obvykle používá ve stejném významu jako SMRP a tak tomu bude i v dalším textu této práce. SMRP může být měřeno v séru nebo pleurální tekutině pomocí imunoenzymatických diagnostických testů, z nichž velmi běžný je Mesomark, který byl používán ke stanovení hodnot mezotelinu i v našem souboru [103]. Mesomark měří koncentraci SMRP pomocí jejich indentifikace monoklonální protilátkou OV569 [103]. Opakovaně bylo prokázáno, že zvýšené hladiny mezotelinu jsou signifikantně vyšší u pacientů s epiteloidním subtypem MM [56], [103].

Role mezotelinu v normálních a rakovinných buňkách a v procesu karcinogeneze není dosud zcela jasná, ale některé studie uvádějí, že by mohl fungovat jako faktor podporující invazi a šíření tumoru, a to např. supresí buněčné smrti [95], [98], [105], [106].

1.2 MEZOTELIN JAKO BIOMARKER

V r. 1992 byla poprvé izolována monoklonální protilátka (MAb K1) reagující s tehdy neznámým epitopem na povrchu lidských buněk karcinomu ovarií [107]. Tento epitop (antigen) byl později za použití metody molekulárního klonování identifikován a pojmenován jako mezotelin [108].

Průlomová australská studie autorů Robinsona et al. z r. 2003, která uceleně navrhla mezotelin jako biomarker pro včasnou diagnostiku maligního mezoteliomu hlavně u azbestu exponovaných a také jako vhodný marker ke sledování jeho progresu, byla výsledkem předchozího pětiletého sledování [109]. Z testovaného souboru (n = 272) trpělo 44 osob maligním mezoteliomem a 37 (84 %) z nich mělo zvýšené hladiny SMRP, přičemž senzitivita vůči MM byla rovna 84 % a specificita 100 %. Pacienti s diagnostikovaným MM měli signifikantně vyšší koncentrace SMRP než osoby z kontrolních skupin. Z 29 histologicky vyšetřených pacientů mělo 25 převážně epiteloidní MM. Dále pouze 3 pacienti z kontrolní skupiny jiných malignit, zánětlivých onemocnění plic nebo pleury (celkem n = 160) měli zvýšené SMRP a žádná osoba z 28 zdravých jedinců bez předchozí expozice azbestu zvýšené SMRP neměla. 40 pacientů v rámci kontrolní skupiny bylo vystaveno krocidolitu a 7 z nich mělo zvýšené hodnoty SMRP, přičemž v průběhu 1 až 5 let se u 3 z těchto osob rozvinul maligní mezoteliom a u jedné karcinom plic. U zbývajících azbestu exponovaných 33 osob, kde nebyly zvýšené hodnoty SMRP detekovány a byly sledovány dále po dobu 8 let, neonemocněla maligním mezoteliomem žádná. Ve své studii Robinson et al. uzavřeli, že zvýšení nebo změny v koncentraci SMRP mohou být brzkým markerem mezoteliomu a že nález jasně zvýšené hodnoty SMRP u osoby v riziku azbestu by mělo iniciovat další diagnostické pokusy o potvrzení přítomnosti MM – s využitím dostupných radiologických i invazivních metod a že longitudální screening SMRP u vysoce rizikových osob by mohl pomoci dříve detekovat nádor [109].

Robinson et al. tedy považovali mezotelin za velmi slibný biomarker pro maligní mezoteliom a postupně se k tomuto závěru připojovaly i další výzkumné práce [93], [109], [110], [111],[112], [113].

Z posledních let existuje mnoho studií, které podporují diagnostickou výtěžnost a vhodnost užití stanovení hladiny SMRP v rámci diagnostiky maligního mezoteliomu. Často je zdůrazňována klinická úvaha ohledně dalších diagnostických kroků v případě pozitivního výsledku [44], [103], [114], [115], [116], [117], [118]. SMRP se stále zdá být neadekvátnějším biomarkerem pro MM, i když jeho hladiny mohou být ovlivněny geneticky i klinicky [46].

Vhodnost SMRP jako biomarkeru podporuje i jeho vysoká biologická stabilita vzhledem ke skladování a dalšímu možnému vyšetřování [119].

Některé studie více zdůrazňují diagnostickou přesnost a spolehlivost měření SMRP v pleurálním výpotku [103], [120], [121], [122], [123], [124]. Výsledek zde dle těchto prací není ovlivněn jinými klinickými stavy (např. zhoršením renálních funkcí či přítomností hypertenze ani běžnými zánětlivými pleurálními procesy), a protože často bývá výpotek jedním z prvních projevů maligního onemocnění, je možnost iniciální analýzy SMRP z něj velmi benefiční. Nabízí také doplňující informace k vyšetření cytologickému (zvláště pokud je toto negativní). Canessa et al. přímo doporučují začlenění SMRP do klinické péče o pacienty s pleurálním výpotkem při podezření na MM [92]. Dle nejnovější metaanalýzy autorů Cui et al. hodnotící diagnostickou výtěžnost mezotelinu pro MM však je tato pro měření SMRP v séru a v pleurální tekutině srovnatelná [56]. Creaneyová et al. dále ještě hodnotili validitu mezotelinu z moči, nebyla však vyšší než ze séra [125].

Zhu et al. v recentní metaanalýze uvádí, že by mezotelin mohl být užitečným pomocným nástrojem v diagnostice rakoviny slinivky, nicméně je třeba dalších velkých klinických studií k ověření této hypotézy [126].

1.3 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ HLADINU MEZOTELINU V KRVI

Koncentrace mezotelinu v krvi mohou být ovlivněny některými patologickými stavy organismu. Opakovaně byl zjišťován vliv renálních funkcí na výši hladin mezotelinu a bylo potvrzeno, že s klesajícími renálními funkcemi se hladiny mezotelinu v krvi zvyšují [44], [103], [127], [128]. Také Hodnoty N-ERC/mezotelinu (neboli MPF) a osteopontinu v krvi prokázaly stoupající tendenci se snižujícími se renálními funkcemi (zvláště MPF) [128], [129]. Parametry renálních funkcí (zvláště při známé významnější insuficienci) by měly být vzaty v úvahu při hodnocení těchto markerů vzhledem k detekci tumoru i hodnocení odpovědi na chemoterapii [129]. Zatím však ještě neexistují konkrétnější klinická doporučení.

Hollevoet et al. navíc našli podobný vztah vzhledem k BMI a věku, nicméně podle těchto autorů musí být ještě přesný klinický význam a především vhodná a konkrétní klinická aplikace ověřeny v dalších studiích [44]. Vyšší hodnoty mezotelinu mohou být také pozorovány v souvislosti s hypertenzí [103]. Recentní výzkumy se zabývají také genetickými predispozicemi ovlivňujícími hladiny mezotelinu [130].

1.4 KOMBINACE MEZOTELINU A JINÝCH BIOMARKERŮ

Stále se zkoumají další možnosti kombinace SMRP a jiných markerů, které by mohly zlepšit diagnostickou přesnost mezotelinu zvláště vůči malignímu mezoteliomu [131, [132], [117]. V této souvislosti byla testována již řada markerů, z nichž se nejvíce jednalo o megakaryocyty potencující faktor a osteopontin [46], [100], [117], [128], [131], [133], [134], [135], [136], [137].

Nejvýtežnějším se ukázalo stanovení MPF, a jak uvádí Cui et al., měl MPF v séru dokonce lepší diagnostickou přesnost pro MM ve srovnání se SMRP [56]. Studiemi byla testována kombinace MPF a SMRP, z poslední doby pochází studie Pantazopoulou et al., kteří referují, že by kombinace SMRP a MPF mohla vést k větší diagnostické přesnosti [132], [135]. Dle některých autorů by mohl být MPF dokonce používán i zaměnitelně se SMRP [46], [128].

Cristaudo et al. v r. 2011 poprvé zkoumali a zhodnotili jako benefiční použití kombinace SMRP a osteopontinu, která zvyšovala senzitivitu a specifitu pro maligní pleurální mezoteliom, nicméně uzavřeli, že je třeba dalšího výzkumu ve větším měřítku a zohlednění parametrů jako jsou hodnoty glomerulární filtrace a další, které mohou ovlivňovat hodnoty těchto markerů v krvi [131]. Osteopontin sám o sobě neprokázal vůči MM dostatečnou specifitu [46]. Podobně i Bayram et al. se v recentní studii přiklání k využití kombinace SMRP a osteopontinu, která by mohla přispět k odlišení MM od benigních onemocnění z azbestu u azbestu exponovaných jedinců [100]. Spíše s neurčitými výsledky v kombinaci se SMRP byly studovány další markery, např. CYFRA 21-1, CA 15.3, CA 125 (MUC 16), kalretinin, karcinoembryonální antigen (CEA), intelektin-1, lidský mammoglobin, tkáňový polipeptidový antigen, VEGF, EMA, Ber-Ep4, TTF-1 nebo kyselina hyaluronová [131], [112], [117],[138], [139], [140], [141].

Z poslední doby se slibně jevila kombinace vyšetření SMRP a CEA zvláště z pleurálního výpotku, která zlepšila diagnostickou výtěžnost, a to zvláště senzitivitu vůči MM, a dále kombinace vyšetření N-ERC/mezotelinu a hyaluronanu z pleurálního výpotku [142], [143]. Další možnou alternativou je využití kombinací SMRP s ostatními onkomarkery k odlišení mezi MM a jinými typy rakoviny. Heuvel et al. uvádějí, že kombinace stanovení sérových hodnot CEA a SMRP byly schopny rozlišit MM a malobuněčný karcinom plic s vysokou senzitivitou [138]. K obdobným výsledkům došli v nedávné době Muley et al. [144]. SMRP z pleurálního výpotku v kombinaci s CYFRA 21-1 a CEA by mohlo pomoci v diferenciální diagnóze MM a mezoteliomových malignit také dle Filibertové et al. [145]. Jako slibný diagnostický biomarker vzhledem k maligním pleurálním výpotkům včetně mezoteliomu zvláště při negativním cytologickém vyšetření byl navržen také tzv. *pleural fluid DNA integrity index* [146]. Rovněž

bylo navrženo v rámci diagnostiky MM kombinovat SMRP s použitím malých molekul RNA (micro RNAs) [147].

Zatím však stále zůstává nejužitečnějším biomarkerem v diagnostice maligního mezoteliomu mezotelin [148].

1.5 VYUŽITÍ MEZOTELINU JAKO PŘEDPOVĚDNÍHO FAKTORU PRO VÝSKYT MEZOTELIOMU

Velmi slibnou se jeví možnost stanovení SMRP v rámci monitoringu odpovědi na léčbu či dokonce odhadu prognózy v klinické praxi [56], [114], [132], [136], [149], [150], [151], [152], [153]. Dle Cristauda et al. by vysoké hodnoty SMRP mohly být považovány za nezávislý negativní prognostický faktor u pacientů s MM [114]. Schneider et al. neshledali uspokojivou diagnostickou výtěžnost SMRP, ale ověřili jeho využití při léčbě a monitoringu MM [150]. Nízké hodnoty SMRP při diagnóze se zdály mít spojitost s příznivějším klinickým průběhem onemocnění [116]. V rámci léčby byly vzrůstající hladiny SMRP v séru asociovány s progresí onemocnění a horším výsledkem, zatímco stabilní nebo klesající hladiny značily odpověď na léčbu [132], [149].

Jako vhodný kandidát pro odhad prognózy byl v minulosti navržen i megakaryocyty potencující faktor (neboli N-ERC/mezotelin) [133]. V recentní studii autorů Mori et al. byl stanoven N-ERC index, který by mohl být užitečný prognosticky i v rámci účinnosti chemoterapie, neboť je hodnocen až po započetí léčby [154]. Nově se ukázal markerem s možným prognostickým přínosem pro MM fibulin-3 vyšetřovaný z pleurálního výpotku, ale v tomto případě je potřeba dalšího výzkumu [151].

Možnost využití prognostické výpovědi mezotelinu by mohla být použita i pro jiné nádory než maligní mezoteliom, jak diskutují některé recentní studie. Bylo navrženo, že exprese mezotelinu u pacientů s adenokarcinomem plic v brzkém stádiu je asociována se zvýšeným rizikem recidivy a také horšího přežití [155]. Autoři tedy vyvozují, že by mezotelin mohl být markerem agresivity tumoru i potenciálním cílem terapie [155].

Li et al. uvádí, že exprese mezotelinu u rakoviny prsu byla signifikantně spojena s horším přežitím, přičemž prognosticky nejvýtečnější by mezotelin mohl být u tzv. *triple negative breast cancer* (TNBC) a mohl by být i vhodným terapeutickým cílem, nicméně je třeba dalšího ověření ve studiích [156].

1.6 MEZOTELIN A IMUNOTERAPIE

Jako antigen, který je zvýšeně exprimován nádorovými buňkami, byl mezotelin od svého objevu předurčen k využití v protinádorové terapii [98]. Také samotný objev mezotelinové protilátky, který potom vedl k identifikaci mezotelinu, nebyl cílený a byl učiněn v rámci hledání nové protilátky proti rakovině ovárií využitelné terapeuticky [98]. Od začátku 90. let 20. stol. do současnosti bylo v tomto směru učiněno mnoho významných objevů.

Velmi důležitým současným směrem výzkumu již na úrovni klinického testování je cílené terapeutické využití mezotelinu v podobě tzv. *mesothelin-targeted immunotherapies*. Prvním testovaným imunotoxinem byl SS1P obsahující anti-mezotelinovou myší protilátku a pseudomonádový exotoxin [96], [98], [157]. Úspěšnou se ukázala kombinace SS1P s chemoterapií pentostatinem a cyklofosfamidem [98].

MORAb-009 (amatuximab) je chimérická protilátka namířená proti mezotelinu, která usmrcuje buňky mezotelin exprimující protilátkově zprostředkovanou buněčnou toxicitou [98], [157]. Vzhledem k léčbě neresekabilního pleurálního maligního mezoteliomu se ukázala účinnou kombinace této protilátky s pemetrexedem a cisplatinou, kdy došlo ke zlepšení povšechného přežití [98].

V současnosti je v klinickém testování pouze jediná vakcína (CRS-207), která využívá atenuovaný kmen *Listérií* k prezentaci lidského mezotelinu hostitelskému organismu [98], [157], [158]. Mohla by být využita v terapii jak rakoviny pankreatu, tak maligního mezoteliomu, zde v kombinaci s chemoterapií [98], [157], [159].

Konjugáty léčiv a anti-mezotelinových protilátek a terapie T-buňkami s chimérickým antigenním receptorem jsou rovněž v současnosti předmětem klinických zkoušek [98], [157], [160], [161].

U myší bylo s uspokojivým výsledkem testováno použití mikročástic křemíku jako nosičů pro doxorubicin, které byly externě modifikovány vůči mezotelinu specifickou protilátkou [162].

Novým a slibným směrem výzkumu je také genová terapie za využití mezotelinu jako cíle molekulární intervence s použitím malých molekul RNA [105], [163].

Jak se ukázalo, mezotelin může být využit také v rámci zobrazovacích metod. Antimezotelinová protilátka byla využita při zobrazování mezotelin exprimujících nádorů pomocí metody SPECT [164].

II. ČÁST: SOUBOR A METODIKA

1 CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU

Výzkumný soubor této prospektivní longitudinální studie vychází ze souboru popsaného v první části práce, který tvořilo 326 osob. SMRP však bylo z různých důvodů vyšetřeno u 309 osob, 235 mužů a 74 žen, prům. věku 58,9 let, s průměrnou expozicí azbestu 13,4 let. Jednalo se výhradně o osoby profesionálně exponované prachu s obsahem azbestu, které byly od začátku roku 2009 do konce června roku 2013 vyšetřeny na Klinice pracovního lékařství v Olomouci v rámci následné preventivní péče či dispenzarizovány pro již dříve zjištěné onemocnění (či přímo uznanou nemoc z povolání) způsobené expozicí azbestu. Vzorek osob tedy odráží skutečnou klinickou fluktuaci azbestu exponovaných na zmíněném klinickém pracovišti.

2 SBĚR DAT, PROVEDENÁ VYŠETŘENÍ

Během standardní lékařské prohlídky azbestu exponovaných osob byla odebrána anamnéza včetně zjištění kuřáckého návyku, provedeno fyzikální a interní vyšetření, předozadní prostý snímek hrudníku a základní spirometrické vyšetření včetně vyšetření křivky průtok-objem [79], [80]. V indikovaných případech bylo doplněno vyšetření celotělovou bodypletysmografií. Bylo také provedeno vyšetření hladiny mezotelinu (SMRP) v séru pomocí imunoenzymatického diagnostického testu Mesomark (Mesomark; Fujirebio Diagnostics, PA, USA) ve shodě s instrukcemi výrobce. Za patologické byly považovány hodnoty 1,5 nmol/l a vyšší. V rámci sledování osob dříve exponovaných azbestu bylo SMRP vyšetřováno u některých opakovaně. Pro potřeby této studie byly do statistické analýzy zahrnuty hodnoty SMRP k poslednímu vyšetření a u pacientů s maligním mezoteliomem k datu zjištění diagnózy. U osob se zjištěnou zvýšenou hladinou mezotelinu (tj. >1,5 nmol/l) a u osob s klinickými symptomy (dušnost, kašel, bolest na hrudi, úbytek na váze) nebo suspektními nálezy na RTG hrudníku bylo provedeno HRCT vyšetření hrudníku a/nebo PET/CT vyšetření za využití aplikace ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy. Všechny výsledky zobrazovacích metod byly hodnoceny jednak radiology erudovanými

v popisování prашných změn na plicích, a jednak minimálně dvěma odborníky v pracovním lékařství s ohledem na standardy International Labour Organization pro hodnocení pneumokonióz z RTG snímků hrudníku [67]. Pro účely této studie byla ještě navíc provedena validizace RTG nálezů dalším radiologem a autorkou. U osob s potvrzenými patologickými nálezy suspektními z možného maligního procesu byla provedena morfologická diagnostika k určení definitivní diagnózy.

2.1 HODNOCENÍ VYUŽITELNOSTI VYŠETŘOVÁNÍ SMRP V DIAGNOSTICE MALIGNÍHO MEZOTELIOMU

Na základě shromážděných dat byl posouzen výskyt elevovaných hladin SMRP v souboru vzhledem k MM. Pro predikci maligního mezoteliomu na základě zvýšených hodnot SMRP byla vypočítána senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV), negativní prediktivní hodnota (NPV), pozitivní a negativní likelihood ratio (PLR, NLR) a diagnostické odds ratio (DOR) včetně 95% intervalů spolehlivosti (CI). Dále byl statisticky srovnán výskyt zvýšených hodnot SMRP v souvislosti s nemaligními skupinami onemocnění způsobenými azbestem a taktéž rozložení zvýšených hodnot SMRP mezi jednotlivými pracovišti exponovaných.

Získaná data byla analyzována pomocí statistického software IBM SPSS Statistics verze 22 (USA).

II. ČÁST: VÝSLEDKY**1 CHARAKTERISTIKA SOUBORU**

Následující tabulka 11 shrnuje charakteristiky výzkumného souboru osob s vyšetřeným SMRP.

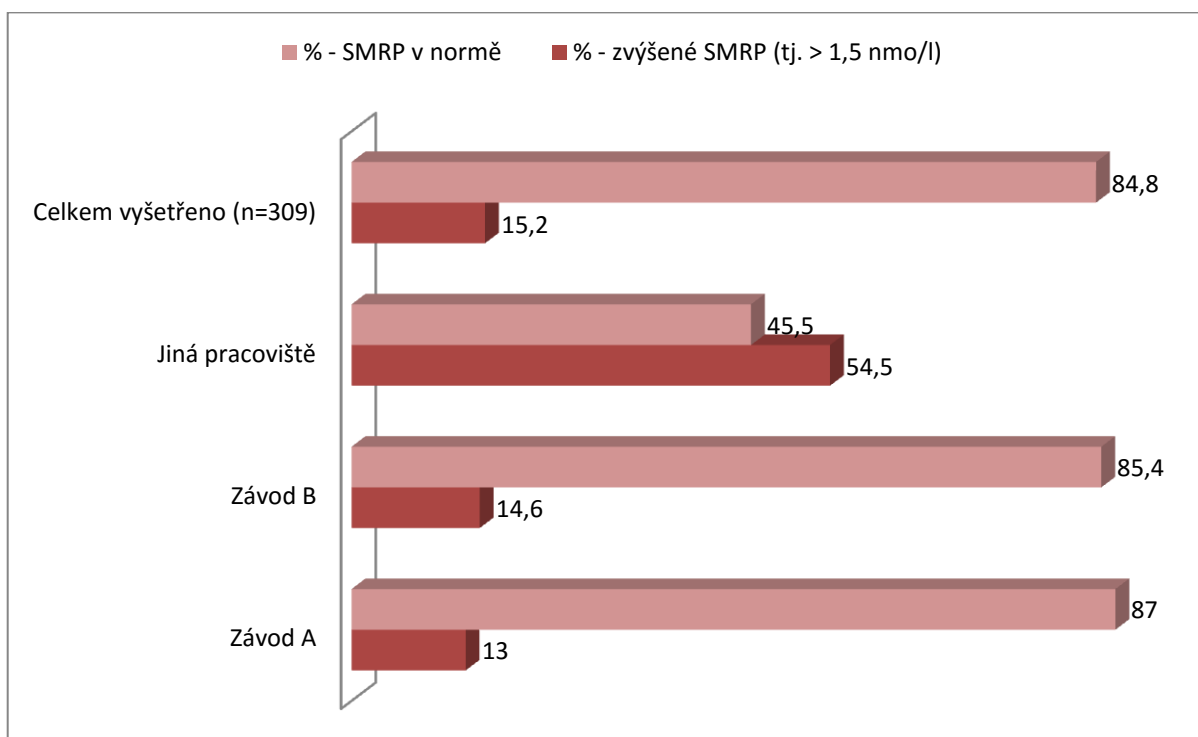
Tabulka 11 - Přehled základních charakteristik, soubor osob s vyšetřeným SMRP (n = 309)

	Soubor vyšetřených, n = 309	Závod A	Závod B	Jiná pracoviště
Počet exponovaných (% ze souboru)	309 (100 %)	161 (52,1%)	137 (44,3%)	11 (3,6%)
Muži/Ženy (% ze souboru)	235/74 (76,1% / 23,9%)	116/45 (72,0% / 28,0%)	111/26 (81,0% / 19,0%)	8/3 (72,7% / 27,3%)
Průměrný věk (roky), SD Medián (rozmezí)	58,9 ± 9,8 59,0 (37–83)	59,6 ± 9,2 60,0 (41–82)	57,4 ± 10,1 57,0 (37–83)	68,3 ± 7,3 67,0 (54–77)
Kuřácký návyk (% ze souboru)	132 (42,7%)	61 (37,9%)	66 (48,2%)	5 (45,5%)
Průměrná expozice (roky), SD Medián (rozmezí)	13,4 ± 9,3 12,0 (1–40)	13,5 ± 8,7 12,5 (1–34)	12,7 ± 9,7 11,0 (1–40)	19,2 ± 12,5 19,0 (1–32)

2 HLADINY SMRP V SÉRU

47 (15,2 %) osob ze souboru mělo SMRP v séru zvýšené (tedy vyšší než 1,5 nmol/l) a u dalších 262 (84,8 %) pacientů bylo SMRP v normě. Průměrná hodnota SMRP v séru u této skupiny osob se zvýšeným SMRP činila 2,74 nmol/l (SD 2,62).

Osoby exponované v Závodě A a osoby exponované v Závodě B se ve výskytu zvýšených hodnot SMRP signifikantně nelišily (13 % vs. 14,6 %, $p = 0,698$). U skupiny osob z Jiných pracovišť, která nebyla vyšetřována v rámci preventivní péče, ale poslána specialisty již s diagnózou onemocnění z azbestu, byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt zvýšených hodnot SMRP (54,5 %) než u osob ze Závodu A (vs. 13,0 %, $p = 0,007$) nebo Závodu B (vs. 14,6 %, $p = 0,013$). Graf 7 zobrazuje rozložení hodnot SMRP v rámci jednotlivých pracovišť.



Graf 7 - Rozložení hodnot SMRP v séru vzhledem k jednotlivým pracovištím

Tabulka 12 uvádí korelace mezi onemocněními plic a pleury způsobenými azbestem s měřeními hladinami SMRP. V souboru byl potvrzen statisticky signifikantně vyšší výskyt

maligního mezoteliomu v souvislosti se zvýšenou hladinou SMRP ($p = < 0,0001$) a také signifikantně vyšší výskyt osob bez onemocnění plic a pleury způsobených azbestem bez elevace SMRP ($p = < 0,0001$).

Pro nemaligní onemocnění způsobená azbestem statisticky signifikantní výskyt zvýšených hodnot SMRP v našem souboru zjištěn nebyl. Statisticky signifikantní výsledek byl zjištěn až pro sdruženou skupinu uznaných NzP včetně maligních mezoteliomů a onemocnění nedosahujících kritérií pro uznání NzP ($p < 0,0001$), viz tabulka 12.

Tabulka 12 - Hodnoty SMRP u exponovaných osob s různými nálezy na plicích a pleuře

Kategorie onemocnění	Celkem (% z n = 309)	SMRP zvýšené (% z dané kategorie onemocnění)	SMRP v normě (% z dané kategorie onemocnění)	p
Maligní mezoteliom	16 (5,2 %)	12 (75 %)	4 (25 %)	< 0,0001
Onemocnění plic a pleury způsobená azbestem neprokázána	133 (43 %)	5 (3,8 %)	128 (96,2 %)	< 0,0001
Uznané NzP, onemocnění plic a pleury nedosahující kritérií pro uznání NzP	173 (56 %)	40 (23,1 %)	133 (76,9 %)	< 0,0001

3 VALIDITA SMRP V ZÁCHYTU A DIAGNOSTICE MALIGNÍHO MEZOTELIOMU U EXPONOVANÝCH AZBESTU

V souboru bylo zjištěno 16 onemocnění maligním mezoteliomem, všechny případy byly potvrzeny histologicky. Ve skupině osob s MM byla zjištěna průměrná latence 40,8 let, SD 8,9 roků, medián 43,5 let, minimum 21 let, maximum 52 let, viz tabulka 13.

Ve dvou případech byla expozice krátká, činila 1 a 1,2 roku, přičemž v prvním případě šlo o mírnou kumulativní expozici ve vysoké prašnosti a ve druhém případě o mírnou kumulativní expozici v nízké prašnosti, a dokonce jen brigádnickou práci. Průměrná hodnota SMRP ve skupině maligních mezoteliomů činila 4,06 nmol/l.

Tabulka 13 - Hodnoty SMRP u maligních mezoteliomů ($n = 16$)

	Minimum	Maximum	Medián	Průměr	SD
SMRP (nmol/l)	0,71	15,26	2,21	4,06	4,29

Z 16 případů MM bylo SMRP zvýšeno u 12 z nich, tj. u 70,1 %; z 12 epiteloidních MM bylo SMRP zvýšeno v 10 případech, tj. u 83,3 %. U jediného případu bifázického MM bylo SMRP v normě, u tří případů histologicky netypizovaných MM byla hodnota SMRP zvýšena ve dvou případech a v jednom byla v normě.

V souboru byly dále po dobu trvání studie zjištěny 3 případy jiných malignit: 1 tumor pankreatu, 1 tumor prsu a 1 adenokarcinom plic. SMRP bylo zvýšeno u tumoru pankreatu a tumoru prsu.

Na základě získaných dat byly vypočteny parametry validity SMRP jako diagnostického testu vůči malignímu mezoteliomu včetně stanovení 95% intervalů spolehlivosti (CI).

Jak uvádí tabulka 14 byla vůči MM zjištěna vyšší specifita a nižší senzitivita SMRP. Specifita byla vypočtena na 96,2 % (95% CI 91,4 % – 98,8 %) a senzitivita na 75 % (47,6 % – 92,7 %). Falešná negativita testu činila 25,0 % (95% CI 7,3 % – 52,4 %) a falešná

pozitivita 3,8 % (95% CI 1,2 % – 8,6 %). Vysoká byla také negativní předpovědní hodnota – 96,9 % (95% CI 92,4 % – 99,2 %). Pozitivní předpovědní hodnota byla opět nižší, 70,6 % (95% CI 44 % – 89,7 %). Pozitivní a negativní likelihood ratio byly stanoveny na 19,95 (95% CI 8,17–49,33) a 0,26 (95% CI 0,11–0,61) a diagnostické odds ratio (DOR) potom na 76,8 (95% CI 18,2–325).

Tabulka 14 - Parametry validity SMRP jako diagnostického testu vůči malignímu mezoteliomu

Parametr validity	Výsledek (95% CI)
Senzitivita	75 % (47,6 % – 92,7 %)
Specifická	96,2 % (91,4 % – 98,8 %)
Falešná pozitivita	3,8 % (1,2 % – 8,6 %)
Falešná negativita	25,0 (7,3 % – 52,4 %)
Pozitivní prediktivní hodnota (PPV)	70,6 % (44 % – 89,7 %)
Negativní prediktivní hodnota (NPV)	96,9 % (92,4 % – 99,2 %)
Pozitivní likelihood ratio (PLR)	19,95 (8,17–49,33)
Negativní likelihood ratio (NLR)	0,26 (0,11–0,61)
Diagnostické odds ratio (DOR)	76,8 (18,2–325)

4 ZÁCHYT A DIAGNOSTIKA MALIGNÍHO MEZOTELIOMU POMOCÍ SMRP – DVĚ KAZUISTIKY

Ve výzkumném souboru se vyskytly dva případy maligních mezoteliomů, kde byla zvýšená hladina SMRP silným diagnostickým vodítkem k úvaze o provedení invazivní diagnostiky. (Podobný případ byl popsán v r. 2009 autory O'Loneovou et al. [165]). Následují krátké popisy těchto dvou případů:

Muž, v době uzavření diagnózy 69 let

Pacient byl exponován prachu s obsahem azbestu po dobu 29 let v Závodě A, a to zprvu jako dělník v hlavní výrobě, poté v technických a nakonec i administrativních profesích. Jeho expozice byla jak z hlediska prašnosti, tak z hlediska kumulativní míry expozice hodnocena jako vysoká. Jednalo se o chronického kuřáka. Pacient se dále léčil s esenciálním třesem (zvláště levé horní končetiny) antiparkinsoniky a trpěl dyslipidemií.

Pacient byl v 10/2009 vyšetřen v rámci následné preventivní péče. Subjektivně uváděl dlouhodobou dušnost, bez kašle, bez teplot. Ventilační parametry byly zachovány v plném rozsahu. Sérový mezotelin byl však zvýšen na 2,17 nmo/l. Prostý zadopřední snímek hrudníku prokázal pouze zneostřený pravý zevní brániční úhel (obrázek 14).

12/2009 bylo provedeno HRCT plic, kde byl detekován minimální fluidothorax vpravo dorzálně, dále jemné fibrózní proužky subpleurálně, zesílení pleury nebylo přítomno. Za tři měsíce, tedy v březnu r. 2010 bylo provedeno kontrolní HRCT plic, kde byla popsána již progresse fluidothoraxu, bilaterální nevýrazné zesílení pleury a vpravo diskrétní plášťový pneumothorax (obrázek 15). V dubnu téhož roku bylo provedeno PET/CT vyšetření trupu, kde hypermetabolismus ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy nebyl prokázán, vyšetření tedy bylo bez zřejmých známek přítomnosti tumorózní tkáně. Cytologické vyšetření bylo rovněž negativní.

Z důvodu progresse výpotku a pozitivivity mezotelinu byl pacient bezprostředně indikován k videoasistované thorakoskopii, kde v jednom z bioptických vzorků byl histologicky potvrzen epiteloidní maligní mezoteliom. V jedné době byla provedena kompletní pleurektomie kostální pleury a následně byl pacient léčen chemoterapeuticky. Pacient zesnul v listopadu v r. 2013, tedy asi 3,5 roku od diagnózy maligního mezoteliomu.

Vývoj hladin mezotelinu v průběhu léčby: necelý rok po diagnóze maligního mezoteliomu došlo k poklesu na 1,63 nmol/l, poté však hodnoty setrvale stoupaly až k cca k 12 nmol/l při posledním měření v 04/2013.



Obrázek 14 - Předozadní snímek hrudníku, mírně zneostřený pravý kostofrenický úhel



Obrázek 15 - HRCT, progrese fluidothoraxu

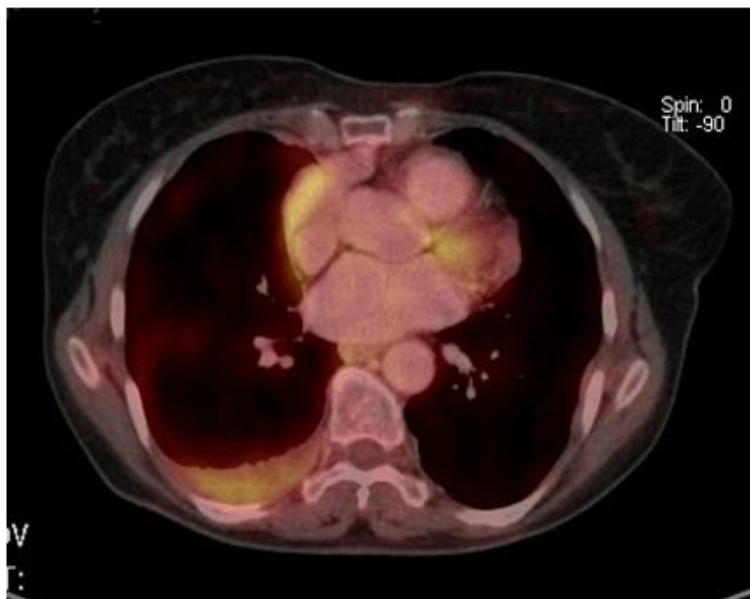
Žena, v době uzavření diagnózy 77 let

Pacientka byla exponována prachu s obsahem azbestu po dobu 25 let v Závodě A v hlavní výrobě. Jednalo se o nekuřačku, léčila se poslední čtyři léta pouze s hypertenzní nemocí.

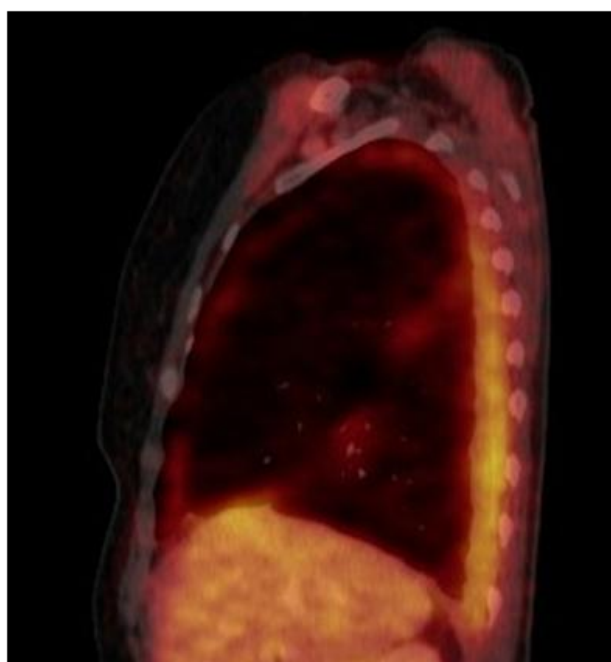
V 07/2009 byla vyšetřena v rámci následné preventivní péče. Z klinických symptomů pacientka uváděla pouze protrahovaný kašel a poslední tři týdny noční pocení, zaznamenala také váhový úbytek. Ventilační parametry plic byly zachovány v plném rozsahu, na prostém zadopředním snímku hrudníku byl popsán pouze nespecifický ložiskový stín v levém horním plicním poli, který, jak se později ukázalo, se závěrečnou diagnózou nesouvisel. Hladina mezotelinu v séru však byla zvýšena – rovnala se 1,71 nmol/l (norma: < 1,5 nmol/l). Následně provedené HRCT plic (08/2009) prokázalo hyalinózu pleury a dvě nodulace vpravo subpleurálně nejednoznačné etiologie. PET/CT sken (11/2009) potom potvrdil nevelký fluidothorax (šíře do 17 mm) v pravém hemithoraxu a také hypermetabolismus ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy v nepravidelně zesílené pleuře vpravo (viz obrázek 16 a obrázek 17). Cytologické vyšetření bylo negativní.

Pro pozitivitu mezotelinu a nález hypermetabolismu glukózy byla pacientka indikována k videoasistované thorakospii, která byla provedena v 11/2009 a histologicky byl potvrzen epiteloidní maligní mezoteliom vpravo s difúzním postižením pleury, včetně postižení bránice. Vzhledem k rozsahu nálezů, věku a celkovému stavu pacientky nebyla radikální chirurgická terapie v podobě pleuropneumektomie indikována. Pacientka byla léčena chemoterapeuticky. Zesnula v září 2012, tedy téměř tři roky od určení diagnózy.

Vývoj hladin mezotelinu v průběhu léčby: hladiny mezotelinu stále mírně stoupaly až k poslední zaznamenané hodnotě z 07/2012, a to 4,33 nmol/l.



*Obrázek 16 - PET/CT, transverzální sken,
hypermetabolismus glukózy v pravém hemithoraxu*



*Obrázek 17 - PET/CT, sagitální sken,
hypermetabolismus glukózy v pravém
hemithoraxu*

II. ČÁST: DISKUZE

V našem souboru bylo shodně s literárními údaji ověřeno a potvrzeno signifikantní zvýšení hodnot SMRP u osob s maligním mezoteliomem [56], [93], [94], [95], [96], [97], [98].

V rámci hodnocení parametrů validity SMRP jako diagnostického testu vůči MM byla v našem pozorování zjištěna vysoká specifická a zároveň nízká falešná pozitivita. Toto zjištění v praxi znamená, že v případě zvýšené hodnoty SMRP by mělo být uvažováno o možné přítomnosti maligního mezoteliomu. Zjištěná vysoká negativní předpovědní hodnota znamená vysokou pravděpodobnost nepřítomnosti MM při negativním výsledku testu, i když tento výsledek je limitován prevalencí onemocnění v testované populaci. Zjištěná senzitivita testu byla nižší se širokým intervalem spolehlivosti, což je dáno malým počtem pacientů s MM. Vysoká hodnota PLR znamená téměř 20krát vyšší pravděpodobnost pozitivity testu SMRP v souvislosti s přítomností MM, výsledek NLR znamenal 26% pravděpodobnost přítomnosti MM při negativním testu a vysoké DOR by značilo diagnosticky velmi přínosný test. Tyto parametry jsou však i spolu se senzitivitou, falešnou negativitou a PPV v síle své výpovědi oslabeny dosti širokými intervaly spolehlivosti, které byly takto odhadnuty vzhledem k malému počtu osob s MM, jak již bylo zmíněno.

Údaje o validitě mezotelinu vzhledem k diagnostice MM byly v literatuře podrobovány zkoumáním na pozadí různých výzkumných souborů. Zvláště významné jsou v tomto ohledu dosud dvě metaanalýzy zpracované čínskými autory a jedna metaanalýza založená na individuálních datech pacientů, která vznikla za mezinárodní spolupráce odborníků zabývajících se onemocněními z azbestu. Ověření validity vyšetřování SMRP vůči MM tvořilo také hlavní výzkumnou otázku této II. části práce.

První metaanalýza autorů Lua et al. pochází z r. 2010 [166]. Do této metaanalýzy bylo po podrobné analýze zařazeno 11 publikací a bylo vyhodnoceno, že senzitivita SMRP v séru vůči malignímu mezoteliomu je rovna 64 % (95% CI 61 % – 68 %), specifická 89 % (88 % – 90 %), pozitivní likelihood ratio (PLR) 7,10 (4,44–11,35), negativní likelihood ratio (NLR) 0,39 (0,31–0,48) a diagnostické odds ratio (DOR) 19,35 (10,95–34, 17). Bylo uzavřeno, že SMRP ze séra hraje roli v diagnostice maligního mezoteliomu a výsledky tohoto testu by měly být hodnoceny spolu s klinickými nálezy a výsledky dalších konvenčních testů [166].

Metaanalýza individuálních dat pacientů autorů Hollevoeta et al. z r. 2012 zahrnovala napříč 16 zařazenými studii celkem téměř 4500 osob, z toho 1026 pacientů s maligním pleurálním mezoteliomem [44]. Hlavním limitem použití sérového SMRP ve včasné diagnostice maligního mezoteliomu byla shledána jeho nízká senzitivita [44].

Recentní metaanalýza autorů Cui et al. z r. 2014 je vzhledem k hodnocení diagnostické výtěžnosti SMRP v séru i v pleurální tekutině vůči MM také o něco méně optimistická [56]. Do této metaanalýzy bylo zařazeno 30 studií, které splnily hodnotící kritéria. Senzitivita měření SMRP v séru byla stanovena na 62 % (95% CI 59 % – 65 %), specificita 85 % (84 % – 86 %), PLR 4,78 (3,59–6,36), NLR 0,45 (0,40–0,51) a DOR 11,84 (8,12–17,27). Na základě podrobného vyhodnocení těchto dat bylo uzavřeno, že SMRP v séru i pleurální tekutině je užitečným markerem pro diagnostiku maligního pleurálního mezoteliomu. Negativní výsledky SMRP dle autorů ale nejsou dostatečné k vyloučení jiných druhů rakoviny (i v našem souboru byl u pacienta s negativním SMRP přítomen adenokarcinom plic) a pozitivní test značí, že by mohlo být nutné přistoupit k dalším invazivním diagnostickým krokům [56].

Obecně zjišťovaná nízká senzitivita SMRP je pro využitelnost tohoto markeru limitem [44], [56]. Cui et al. navrhuje, že by mohla být částečně vysvětlena skutečností, že SMRP bývá signifikantně zvýšeno u epiteloidního typu MM, který je také nejčastější, jak tomu bylo i v našem pozorování [55], [56], [109], [111]. Stále se tedy zkoumají další možnosti kombinace SMRP a jiných markerů, které by mohly zlepšit diagnostickou přesnost mezotelinu zvláště vůči malignímu mezoteliomu, jak bylo popsáno v oddíle shrnujícím současné poznatky o mezotelinu [117], [131], [132].

Otázka využitelnosti měření SMRP ve smyslu vyšetřování zaměřeného konkrétně na azbestu exponované osoby s cílem včasné diagnostiky především maligního mezoteliomu, byla v minulosti několikrát zkoumána a souvisí úzce s výše diskutovanými parametry validity SMRP.

Z r. 2008 pochází studie autorů Park et al., kteří sledovali soubor 538 osob s expozicí převážně azbestu a v menší míře jiným prachům po dobu 12 měsíců [167]. Jde o první velkou prospektivní studii zabývající se screeningem azbestu exponovaných za využití SMRP. 15 osob mělo zvýšené SMRP, z nichž u jedné byl diagnostikován nádor plic, a druhý nádor plic, který se vyskytl, nebyl spojen s elevací SMRP. Žádný MM nebyl zjištěn. Autoři tehdy uzavřeli, že byl pozorován vysoký podíl falešně pozitivních případů a že se zdá nepravděpodobné, aby bylo SMRP užitečné při screeningu MM u azbestu exponovaných [167]. Nicméně je třeba dodat, že

doba sledování byla krátká a v menší míře se zúčastnily i osoby s jinou expozicí než expozicí azbestu.

K pozitivnějším výsledkům dospěli v r. 2009 Portal et al., kteří ve svém pozorování skupiny 278 azbestu exponovaných, 36 pacientů s maligním pleurálním mezoteliomem (MPM) a 48 zdravých kontrol zjistili senzitivitu a specifitu SMRP pro MM rovnou 72 % [115]. Hodnoty SMRP (stanovované Mesomarkem) u MM byly taktéž signifikantně vyšší než u osob exponovaných i neexponovaných zdravých kontrol včetně exponovaných osob s benigním pleurálním onemocněním. Osoby exponované azbestu měly vyšší koncentrace SMRP než osoby bez expozice bez ohledu na přítomnost pleurálního onemocnění a bylo dokonce uzavřeno, že by SMRP mohlo sloužit také jako marker expozice azbestu [115].

Creaneyová et al. hodnotili v r. 2010 na kohortě azbestu exponovaných předpovědní schopnost mezotelinu pro maligní mezoteliom z archivních sér pomocí Mesomarku [168]. Uzavřeli, že v populaci s vysokou pretestovou pravděpodobností rozvoje maligního mezoteliomu bylo SMRP zvýšeno absolutně (nad limit normy) u 15 % osob a relativně ve 40 % (tedy šlo o individuální změny v hladinách SMRP), což by mohlo přispět ke včasnému odhalení MM u osob s vysokým rizikem, a potřeba screeningového hodnocení by mohla být odůvodnitelná. Nicméně autoři uzavírají, že je ještě třeba prověřit a optimalizovat některé další ovlivňující faktory včetně finančních i psychologických [168].

V prospektivní longitudinální studii z r. 2011 sledovali Hollevoet et al. 215 azbestu exponovaných po dobu 2 let s cílem ověřit využití SMRP a MPF u této rizikové skupiny [169]. Uzavřeli, že screening za využití biomarkerů by mohl být benefiční, využije-li se několikanásobné měření doprovázené individuálním hodnocením s ohledem na věk a glomerulární filtraci. Bylo zjištěno, že osoby se zvýšenými markery byly často starší a měly nižší glomerulární filtraci [169].

Skupina italských autorů Filibertiové et al. pracující se souborem asi 1700 osob azbestu exponovaných ohledně využití SMRP jako screeningového markeru pro maligní mezoteliom podobně uzavírá, že při jeho hodnocení musí být brány v úvahu další klinické a demografické faktory jako např. věk, kouření či pozitivní anamnéza vzhledem k rakovinnému onemocnění a jiné [139]. V následující studii na podobném souboru azbestu exponovaných Filibertiová et al. užitečnost SMRP jako včasného markeru pro MM s předpovědní schopností do intervalu jednoho roku nepodporují. Nicméně by dle těchto autorů mohlo SMRP vypovídat obecně o přítomnosti malignity, zvláště při prvních měřeních [170].

V recentní studii německých autorů Feltena et al. se naopak autoři domnívají, že by u pacientů s MPM mohlo docházet k vzestupu mezotelinu mezi 6 až 18 měsíci před rozvojem klinických symptomů [171]. Zdůrazňují také potřebu individuálního přístupu k hodnocení vývoje hladin markerů a potřebu nových studií v tomto směru [171].

Také v našem pozorování se na dvou prezentovaných případech potvrdilo, že zjištěné zvýšené hodnoty SMRP mohou být velmi nápomocné včasnému zachycení MM, i když ostatní známky daného onemocnění nejsou ještě rozvinuté, a dokonce nejsou detekovatelné ani moderními zobrazovacími metodami jako např. PET/CT. Při včasném záchytu onemocnění lze lépe, cíleněji a efektivněji zasáhnout terapeuticky. V obou případech bylo přežití pacientů od stanovení diagnózy delší (34 a 43 měsíců) než je dle recentní studie stanovený průměr přežití pro pleurální MM, který činí 18,4 měsíce [57].

Mezotelin nespĺňuje charakteristiky ideálního diagnostického testu s vysokou specificitou i senzitivitou, což je však u většiny diagnostických testů obtížně dosažitelné. Avšak vzhledem k závažnosti maligního mezoteliomu spojeného s expozicí azbestu, na základě shora diskutovaných zjištěných parametrů validity (vysoká specificita a negativní předpovědní hodnota), dále uvedených údajů z literatury i vlastní zkušenosti možného zvýšení SMRP předcházejícího symptomaticky zjevný maligní mezoteliom, lze vyšetřování tímto diagnostickým testem v populaci azbestu exponovaných v rámci běžných klinických podmínek následné preventivní péče doporučit, a to v kombinaci s dalšími relevantními, zejm. zobrazovacími metodami.

Co se týče nemaligních onemocnění způsobených expozicí azbestu, korelace mezi nimi a zvýšenými hodnotami SMRP však v našem souboru zjištěny nebyly. Až po hodnocení korelace pro sdruženou skupinu uznaných NzP včetně maligních mezoteliomů a onemocnění nedosahujících kritérií pro uznání NzP byl výsledek statisticky signifikantní.. Na druhé straně ale byl zjištěn signifikantně častější nález normálních hladin SMRP u osob, u kterých nebylo prokázáno onemocnění plic a pleury způsobené azbestem. Je tedy patrné, že výskyt zvýšených hodnot SMRP v našem pozorování obecně koreloval s přítomností různých stádií onemocnění způsobených azbestem (maligních i nemaligních) s tím, že nejsilnější a nejjasnější korelace byla nalezena pro maligní mezoteliom.

V literatuře rovněž existují práce, které potvrzují častější výskyt zvýšených hodnot SMRP u exponovaných osob s nemaligními onemocněními pleury a plic způsobenými azbestem než u exponovaných osob bez těchto onemocnění [118], [139].

Recentní práce autorů Jakubce et al., která zahrnovala 239 osob azbestu exponovaných, mezi nimiž je také část souboru studovaného v této práci, se zabývala mimo jiné také souvislostí SMRP, benigních onemocnění z azbestu a radiologických nálezů [118]. Bylo zde potvrzeno, že i osoby s benigními onemocněními způsobenými azbestem měly signifikantně vyšší hladiny SMRP než osoby bez těchto onemocnění a s normálním radiologickým nálezem. Dále bylo v této práci zjištěno, že osoby s maligním nálezem měly signifikantně vyšší hodnoty SMRP než osoby s nemaligním onemocněním.

K podobným závěrům ohledně benigních onemocnění z azbestu dospěli i autoři vůbec první práce výlučně se zabývající touto problematikou Park et al. [172]. Zjistili, že průměrné hladiny SMRP u zdravých exponovaných osob bez onemocnění byly signifikantně nižší než hodnoty SMRP u pacientů s pleurálními plaky a u osob, které byly odškodňovány pro další benigní onemocnění z azbestu. Celkově tedy hladiny SMRP korelovaly se závažností benigních onemocnění z azbestu [172].

Otázka vztahu mezi SMRP a typem expozice azbestovému vláknu není v současnosti v dostupné literatuře uspokojivě diskutována. V našem pozorování bylo zjištěno, že Závody A a B se v distribuci hodnot SMRP signifikantně nelišily, ale osoby exponované na Jiných pracovištích měly signifikantně vyšší hodnoty SMRP oproti Závodu A a B, což je ale způsobeno jiným výběrem osob, jak již bylo opakovaně uvedeno na jiných místech této práce. Osoby exponované v rámci Jiných pracovišť nepodléhaly následné preventivní péči a vyšetření na našem pracovišti podstoupily již se zjištěným onemocněním za účelem posouzení jeho profesionality.

V průběhu studia SMRP a jeho využitelnosti jako biomarkeru se v mnoha publikovaných pozorováních také ukázalo, že zvýšené hodnoty mezotelinu mohou být zjišťovány u některých jedinců, aniž by byla diagnostikována malignita. Otázka výskytu těchto zvýšených hodnot SMRP není dosud spolehlivě vyřešena a její patofyziologický podklad se zkoumá na mnoha úrovních. Jednou z nich jsou polymorfismy genů, které ovlivňují expresi mezotelinu [173].

II. ČÁST: ZÁVĚR

Vzhledem k rizikům spojeným s bývalou profesionální expozicí azbestu má důsledná následná preventivní péče zásadní význam. Využití vhodných vyšetřovacích metod výrazně zvyšuje pravděpodobnost záchytu onemocnění.

Shodně s literárními údaji vykazovalo vyšetření mezotelinu vysokou specifitu a dále negativní předpovědní hodnotu. Vysoká specifita testu, která značí zároveň nízkou falešnou pozitivitu, v praxi znamená, že v případě zvýšené hodnoty SMRP by měla být do klinické úvahy zařazena možnost přítomnosti maligního mezoteliomu. Dále byla zjištěna vysoká negativní předpovědní hodnota, znamenající nižší pravděpodobnost přítomnosti maligního mezoteliomu u osob s normálním SMRP, i když tato možnost nemůže být vzhledem k nižší senzitivitě zcela vyloučena. V našem souboru bylo dále zjištěno, že výskyt zvýšených hodnot SMRP obecně koreloval s přítomností různých stádií onemocnění způsobených azbestem (maligních i nemaligních).

Stejně jako v řadě dalších studií se tedy i v našem pozorování jeví využití měření hladiny SMRP v péči o osoby v minulosti exponované azbestu jako užitečná pomocná diagnostická metoda, a to v kombinaci s dalšími relevantními, zejména zobrazovacími metodami. Lze ji i v rámci běžných klinických podmínek následné preventivní péče doporučit.

Z hlediska dalšího výzkumu by bylo velmi přínosné zlepšit, zkonkretizovat a uchopitelně uvést do praxe metody sloužící k individualizaci hodnocení údajů z měření SMRP včetně vývoje hladin tohoto markeru v čase u jednotlivých pacientů, k čemuž by v budoucnosti mohl přispět i již zmíněný výzkum polymorfismů genů ovlivňujících expresi mezotelinu [173].

III. ČÁST: VYBRANÉ PŘÍPADY VZÁCNÝCH PNEUMOKONIÓZ

Třetí část práce se zabývá zachycenými případy dvou velmi vzácných forem pneumokonióz, a sice plicní aluminózy a akcelerované silikózy. Jsou uvedeny současné znalosti o těchto onemocněních, v případě aluminózy byla provedena literární rešerše, která byla publikována a která je uvedena v Příloze 1. Na základě této recentní literární rešerše o aluminóze byl dán návrh na změnu znění položky Seznamu nemocí z povolání, který byl akceptován.

Samotný popis případů je rovněž uveden v oddíle Přílohy formou článků (kazuistik), které byly publikovány.

1 PLICNÍ ALUMINÓZA

1

1.1 DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

Plicní aluminóza je definována jako pneumokonióza, která je zapříčiněna přítomností prachu s obsahem hliníku v plicní tkáni [174]. Onemocnění může vést k plicní fibróze. Byly popsány i případy, které vedly k úmrtí postižených již po několika málo letech od nástupu prvních příznaků, např. po třech či po pěti letech [175], [176].

1.2 CHARAKTERISTIKA NOXY A ETIOPATOGENEZE

Otázka patofyziologie plicní aluminózy není ani v současnosti zcela rozřešena. Za významnou a nebezpečnou bývá označována inhalace jemného prachu s respirabilními částicemi alumina a jeho sloučenin o velikosti 0,5–5 μm [177]. Rozhodujícími se ukázaly i konkrétní technologické postupy při výrobách s využitím hliníku a jeho sloučenin a v neposlední řadě logicky i faktor míry expozice s tím, že hliníkové částice zřejmě vykazují v organismu signifikantní perzistenci [178].

První případy poškození plic v souvislosti s profesionální expozicí při zpracování hliníku byly popsány ve 30. letech 20. století v Německu. Goralewski již tehdy ve své práci diskutoval několik patofyziologických mechanismů [179]. Připouští v etiologii postižení podíl jiných environmentálních faktorů a smíšených expozic. Skutečnost, že prach s obsahem hliníku může způsobit závažné progresivní plicní onemocnění, však považuje za nespornou. Jeho práce např. zjistila u 26 % z 628 pracovníků z šesti továren na výrobu práškového hliníku do munice (typická expozice hliníku během 2. světové války) známky plicní aluminózy. Využití kyseliny stearové jako aditiva při výrobě aluminiového prášku hodnotil jako bezpečnější, přičemž k tomuto názoru se poté přiklonili i další odborníci v následujících desetiletích [180], [181].

O patofyziologickém podkladu aluminózy referují např. Gilks a Churg v r. 1987 [176]. Autoři na pozadí kazuistiky pracovníka exponovaného hliníku ve slévárně nastiňují otázku, co se skrývá za schopností hliníku vyvolat fibrózu plicní tkáně. Podle této práce by mohl být vzácný

¹ Následující text zabývající se plicní aluminózou vychází v podstatné míře z přehledového článku autorky a paní doc. MUDr. Marie Nakládalové, Ph.D., který byl publikován v Biomedical Papers pod názvem „The etiology of occupational pulmonary aluminosis – the past and the present“ [1], viz Příloha 1. Článek již zde nebude citován. Všechny ostatní zdroje jsou řádně uvedeny.

výskyt aluminózy závislý právě na raritním a málo prozkoumaném výskytu hliníku a jeho oxidů (oxidu hlinitého) ve formě vláken, což je ale stále nejasné.

Právě oxid hlinitý používaný při výrobě a práci s abrazivy bývá také v literatuře uváděn do souvislosti s fibrogenitou vůči plicní tkáni. Jederlinic et al. prezentují sérii případů pracovníků z továrny na výrobu brusných kotoučů a nástrojů za použití oxidu hlinitého [182]. Prací dokumentujících nebezpečnost expozice Al_2O_3 je z minulosti více – již ve čtyřicátých letech popsali Shaver a Riddel u 10 % pracovníků exponovaných Al_2O_3 znaky intersticiální plicní fibrózy [183]. V osmdesátých letech zaznamenali Wegman a Eisen nárůst nemaligních i maligních onemocnění v továrně produkující abraziva z Al_2O_3 [184]. Townsendová et al. zkoumali nebezpečnost expozice prachu v závodě na výrobu hliníku z bauxitu, kde také dochází k expozici Al_2O_3 , na souboru 788 pracovníků [185]. Byly zde detekovány nepravidelné opacity spíše v dolních plicních polích u 7–8 % pracovníků a rovněž byl zjištěn mírný vzestup prevalence opacit v souvislosti s vysokou kumulativní expozicí u nekuřáků.

Rozsáhlé diskuze byly v literatuře také vedeny o jedné z přechodných nízkoteplotních forem oxidu hlinitého (vyskytující se při teplotě 250–500 °C): gama oxidu hlinitém [185]. V 50. letech byla na základě výsledků testů na zvířatech vyslovena hypotéza, že právě gama oxid hlinitý stojí za vznikem plicní aluminózy [176]. Většina následujících studií se ale přiklání k názoru, že gama oxid hlinitý není jedinou noxou pro vyvolání plicní aluminózy, a to ani v provozech, kde je jeho výskyt znám [185]. Navíc je tato nízkoteplotní forma oxidu hlinitého vysokými teplotami ve slévárenských provozech destruována [182]. Dle Townsendové et al. je dalším problémem skutečnost, že i v takových závodech, kde je dobře znám výskyt nízkoteplotních přechodných forem oxidu hlinitého, jakými jsou závody na výrobu hliníku z bauxitu, není možné přesně určit, v jakém množství se dané formy vyskytují, ani vyselektovat pracovníky, kteří by byli vystaveni jejich jednotlivé „čisté“ expozici. Proto specifické účinky expozice jednotlivým formám oxidu hlinitého zůstávají dle autorů spekulativní [185].

Dalším příspěvkem v diskuzi o principech patogenity hliníku vůči plicní tkáni je práce B. D. Dinmana z roku 1987 [181]. Podrobně rozebírá i ve starších sděleních diskutovaný vliv technického zpracování práškového aluminia – přesněji úlohu aditiv a lubrikancí, která se používala při výrobě aluminiového prášku (v procesu mletí) k zamezení jeho povrchové oxidace. Dokumentuje, že případy plicní aluminózy, které se v minulosti vyskytly při výrobě práškového hliníku, souvisely s používáním nepolárních minerálních olejů na bázi petroleje jako lubrikancí

– a nevyskytly se nikdy v případě tradičního používání polárních derivátů kyseliny stearové [181].

Nověji z r. 2006 referují Kraus et al. o případech plicních změn u pracovníků v německé továrně na výrobu práškového aluminia, kteří byli exponováni směsí částic hliníku a různých lubrikancí. RTG změny byly detekovány pomocí HRCT u 15 z 62 pracovníků, z toho také u dvou leštičů-brusičů [186].

1.3 KLINICKÝ OBRAZ

Prvními klinickými příznaky plicní aluminózy jsou námahová dušnost se suchým neproduktivním kašlem [177], [179], [187], [188], [189], [190], [191]. Bývá popisován krepitus. V rámci plicních funkcí bývá prokazována restriktivní porucha mechanické ventilace plic a někdy i snížená difúzní kapacita [187], [188], [190], [192]. Townsendová popisuje závislost poklesu plicních funkcí na zvýšení výskytu malých opacit v plicích a pokles FEV1 u pracovníků s prašnou expozicí trvajícím 20 a více let [185]. Rentgenologické nálezy mohou být značně variabilní. Může jít o nodulární nebo lehce nepravidelné opacity, které mohou splývat do výraznějších formací, a to nejčastěji v horních plicních polích [177], [185], [188], [182]. Některými autory je také popisována distribuce v dolních plicních polích [182], [185], nebo také méně často distribuce s difúzním rozložením mikronodulací [176], [193]. Dále některé zdroje uvádí i možné rozšíření mediastina [194]. Později je častý výskyt emfyzému případně komplikovaný spontánním pneumotoraxem, přičemž současné studie uvádějí možnou souvislost s vyššími hladinami aluminia v séru [179], [186], [187], [195]. Znaky těžké plicní fibrózy s obrazem voštiny byly popsány v pokročilých stádiích [177], [180], [187], [193], [196], [197], [198].

Souhrnně byla plicní onemocnění způsobená profesní expozicí hliníku a jeho sloučeninám v průběhu let dle literárních údajů postupně vztahována k těmto diagnózám: plicní fibróza (aluminóza), astma, alveolární proteinóza, rakovina plic, granulomatóza, chronická bronchitida, akutní tracheobronchitida a pneumonitida [187], [193], [199], [200], [201]. Nejdiskutovanějším z těchto onemocnění však byla i je plicní aluminóza.

1.4 DIAGNOSTIKA

Diagnostika plicní aluminózy se opírá o podrobnou profesionální anamnézu s potvrzením expozice respirabilním částicím hliníku nebo jeho sloučenin a klinický průběh a obraz onemocnění s ohledem na vyloučení jiných možných etiologií. Logické je využití dostupných zobrazovacích metod včetně HRCT. Přínosné může být též vyšetření koncentrace hliníku v krvi a v moči exponovaných pracovníků. Využity mohou být i speciální vyšetřovací metody, jako např. prvková analýza tkáně (viz níže kazuistika).

1.5 PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE

Jako tradičně nejrizikovější vzhledem k možnosti vzniku poškození plic bývají označovány výrobní procesy při tavení bauxitu, používání jemného hliníkového prachu při výrobě pyrotechniky a v neposlední řadě i expozice parám při svařování hliníku, jak referují i novější kazuistická sdělení [202], [203], [204], [205], [206]. Riziková je i expozice při výrobě aluminiových abraziv [183], [207]. Některé práce uvádějí v ojedinělých případech vznik aluminózy také při broušení a leštění hliníkových materiálů [186], [187], [189].

1.6 TERAPIE

Podobně jako pro ostatní pneumokoniózy ani pro aluminózu neexistuje dosud účinná cílená terapie.

1.7 UZNÁVÁNÍ PLICNÍ ALUMINÓZY JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ V ČESKÉ REPUBLICCE

Do novely Seznamu nemocí z povolání, která vstoupila v platnost 1. 1. 2015 byla onemocnění dýchacích cest v souvislosti s expozicí hliníku uznávána dle kapitoly č. III, položky č. 5, jako „nemoci dýchacích cest a plic způsobené vdechováním ... gama oxidu hlinitého...“, přičemž „nemoc vzniká při práci, u níž je prokázána taková expozice uvedeným chemickým látkám, která je podle současných lékařských poznatků příčinou nemoci“ [42]. Na základě níže uvedeného případu plicní aluminózy popsáno v kazuistice (Příloha 2) a nové rešerše znalostí

o plicní aluminóze provedené autorkami přehledového článku „The etiology of occupational pulmonary aluminosis – the past and the present“ byla forma uznávání plicní aluminózy v kapitole č. III., pol. 5, uvedenou novelou změněna na „nemoci dýchacích cest a plic způsobené vdechováním ... hliníku...“ [1], [2], [42].

1.8 VLASTNÍ KAZUISTIKA

Popis případu plicní aluminózy viz přiložený článek (Příloha 2): „Occupational Pulmonary Aluminosis: A Case Report“ [2].

1.9 ZÁVĚR

Zevní faktory způsobující vznik plicní aluminózy mohou být velmi rozmanité a stejně tak se u jednotlivých jedinců může výrazně lišit průběh tohoto onemocnění. Ani dnes není přesná patogenese onemocnění plic způsobených sloučeninami hliníku známa. Některé zdroje ukazují na možný podíl individuálních genetických determinant zvyšujících riziko rozvoje onemocnění, obdobně, jak se ukázalo např. u berrylia, což naznačuje i možný další směr vědeckého bádání [200].

Na základě uvedeného případu plicní aluminózy a nově provedené rešerše znalostí o plicní aluminóze byla navržena změna znění pol. 5 kapitoly č. III., Seznamu NzP, která byla akceptována [1], [2]. Namísto původního znění, které umožňovalo uznat aluminózu jen při prokázání expozice gama oxidu hlinitému, je nyní možno uznávat aluminózu při expozici hliníku a jeho sloučeninám (není tedy potřebný průkaz expozice gama oxidu hlinitému) [42].

Aluminóza plic je onemocnění velmi vzácné, ale i v dnešní době se vyskytující. Průmyslová důležitost a využití hliníku stále stoupají. Poškození plic z expozice respirabilním částicím hliníku a jeho sloučenin by tedy nemělo být opomíjeno včetně monitoringu této expozice a prevence. Logickou snahou je odhalení onemocnění v časném stádiu za využití moderních vyšetřovacích metod jako je HRCT plic, což doporučují zejména novější studie [186]. Přínosné může být též vyšetření koncentrace hliníku v krvi a v moči exponovaných pracovníků.

2 AKCELEROVANÁ SILIKÓZA

2.1 SILIKÓZA – DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

Akcelerovaná silikóza patří do skupiny silikóz, proto jsou uvedeny základní poznatky o silikóze obecně se zvláštním zřetelem na akcelerovanou formu. Silikóza patří do skupiny pneumokonióz a je způsobena inhalací volného krystalického oxidu křemičitého (SiO_2). Písemné důkazy o výskytu tohoto onemocnění sahají až do starověkého Egypta a Řecka [208]. V současnosti jsou stále milióny dělníků po celém světě vystaveny riziku vzniku a vývoje silikózy [5].

2.1.1 CHARAKTERISTIKA NOXY A ETIOPATOGENEZE

Oxid křemičitý je nejhojnějším minerálem na zemi. Vyskytuje se buď volný, nebo vázaný ve formě křemičitanů. Volný nevázaný SiO_2 je buď krystalický (křemen, tridymit, krystobalit) nebo amorfní, přičemž krystalické formy mají fibrogenní potenciál a jsou zodpovědné za vznik plicních onemocnění [20], [208].

Toxicita krystalického oxidu křemičitého je pravděpodobně dána schopností jeho povrchu interagovat s vodními médii, produkovat tak kyslíkové radikály a tím poškozovat buňky plicní tkáně, např. alveolární makrofágy [20], [208]. Ty transportují SiO_2 do intersticia, kde se nakonec rozpadají, uvolňují fibroplasticky působící látky a také lipoidní faktor, jenž zvyšuje jejich proliferaci [36], [208]. Takto se spouští imunologická kaskáda tvorby řady cytokinů zahrnující zánětlivé změny, proliferaci fibroblastů a konečně vznik fibrózy [20], [208]. Kritická velikost respirabilních částic je 0,6 až 5 μm [20].

Důležitým etiopatogenetickým faktorem je i stáří povrchu částic, přičemž částice s čerstvě vzniklými lomnými plochami jsou více fibrogenní [20]. Koncentrace prachu na pracovišti a délka expozice jsou rovněž velmi důležitými rizikovými faktory.

2.1.2 PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE

Typickými příklady rizikových profesí pro vznik silikózy jsou dělníci v kamenolomech (žula, pískovce, břidlice) a ve slévárnách, kde slévárenský písek obsahuje vysoké procento volného krystalického SiO_2 . Dále např. bílí zedníci či pracovníci v keramickém průmyslu, kteří používají keramickou moučku [20], [43]. Další velmi riziková profese je tryskání pískem (viz níže).

2.1.3 KLINICKÝ OBRAZ SILIKÓZY

Jsou rozeznávány tři základní klinické prezentace silikózy: **akutní, akcelerovaná a chronická**, přičemž akutní a akcelerovaná silikóza jsou extrémně vzácné. Někdy se zvlášť vyděluje také **silikotuberkulóza**, onemocnění TBC a ostatními mykobakteriózami se u silikotiků objevuje 3 až 4krát častěji než u zdravé populace [12], [43].

2.1.4 CHRONICKÁ SILIKÓZA

K jejímu rozvoji dochází většinou po více než 10 letech expozice prachu s obsahem SiO_2 méně než 30 % [12], [20], [209]. Klinický obraz může být velmi variabilní vzhledem ke stadiu onemocnění i osobním dispozicím jedince [12], [208]. Pacienti mohou být velmi dlouho asymptomatictí a jediným patologickým nálezem může být abnormální snímek plic s obsahem generalizované nodulace. Pokud jsou symptomy přítomny, jedná se typicky o chronický kašel či dušnost při námaze [208]. Produktivní kašel bývá projevem chronické obstrukční plicní nemoci, která bývá častou komplikací. V pokročilejších případech silikózy jsou potom symptomy závažnější a korespondují s tíží ventilační poruchy, kdy dochází až k hypoxémií, globální respirační insuficienci, polyglobulii a vzniku cor pulmonale [12], [20], [43], [208].

Dle charakteristik na prostém zadopředním snímku plic se dělí na silikózu prostou a komplikovanou, kdy generalizované nodulární opacity (s typickou predominancí v horních plicních polích posteriorně) pod 1 cm průměru na snímku plic jsou kategorizovány jako prostá silikóza a noduly s průměrem přesahujícím 1 cm znamenají již silikózu komplikovanou [20], [67]. V těžkých případech dochází k dalšímu splývání uzlů fibrózy, rozvoji emfyzému, k apikalizaci či lateralizaci hilů, charakteristický je obraz zvětšení lymfatických uzlin hilárních a mediastinálních až rozvoj obrazu „skořápkové uzliny“ s depozity kalcia [208], [210].

Caplanův syndrom je závažnou komplikací chronické silikózy. Jde o spojení silikózy a revmatické artritidy, fibróza plicní tkáně se může v rámci tohoto syndromu rozvíjet ještě rychleji a dokonce je popisován i častější výskyt tuberkulózy plic [12], [43], [211].

Diagnostika chronické silikózy je klinická, opírá se o profesionální anamnézu – expozici SiO_2 , dále přítomnost typických změn na konvenčním zadopředním RTG snímku hrudníku a diferenciálně-diagnostické vyloučení jiných možných příčin onemocnění. Plicní biopsie je rezervována pouze pro řídké případy, kdy nelze spolehlivě stanovit klinickou diagnózu [208].

2.2 SPECIFIKA AKUTNÍ A AKCELEROVANÉ SILIKÓZY

2.2.1 HISTOPATOLOGICKÉ NÁLEZY

Akutní silikóza je v literatuře označována také jako silikoproteinóza nebo silikolipoproteinóza v souvislosti s histologickým obrazem alveolární lipoproteinózy [3], [208], [210], [212], [213], [214], [215]. Silikotické uzlíky nejsou obvykle přítomny, ale jestliže se vyskytnou, tak jsou nedokonale vyvinuty [208]. Alveoly jsou naplněny proteinózním materiálem – z velké části se jedná o fosfolipidy a surfaktant, dále deskvamované pneumocyty, makrofágy a krystalky SiO_2 ; v intersticiu se nacházejí zánětlivé buňky, fibrotické změny jsou pouze minimální [208].

Akumulace granulárního lipoproteinového materiálu s obsahem alveolárního surfaktantu v alveolech spolu s intersticiálním zánětem se podobně jako u akutní silikózy rozvíjí také u akcelerované silikózy [3], [210]. Navíc jsou u akcelerované silikózy přítomny i silikotické uzlíky, k jejichž rozvoji dochází rychleji než u chronické silikózy [3], [209].

2.2.2 KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍ SILIKÓZY

Akutní silikóza je charakteristická progresivním průběhem – rychlým nástupem kašle, únavy, dále dochází k závažnému poklesu plicních funkcí, úbytku na váze, někdy bývá přítomna i pleurální bolest [208], [212]. Tyto symptomy se objevují po několika letech od začátku výrazné expozice prachu s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého [3], [208], [210], [213],

[214], [215]. Na prostém snímku hrudníku se akutní silikóza manifestuje charakteristicky bilaterálními difúzními opacitami mléčného skla, které progredují z dolních plicních polí do středních [208]. Prognosticky se jedná o velmi nepříznivou formu silikózy končící ve většině případů fatálně, a to typicky dříve než do čtyř let po nástupu symptomů [43], [208]. Akutní silikóza je fulminantním onemocněním, které vzniká jako odpověď na inhalaci velmi vysokých koncentrací jemného prachu s obsahem křemíku, [3], [215],[216].

2.2.3 KLINICKÝ OBRAZ AKCELEROVANÉ SILIKÓZY

Akcelerovaná silikóza se rozvíjí většinou 5 až 10 let po začátku intenzivní expozice prachu s obsahem křemíku [3], [208], [210], [213], [214], [215]. Podobně jako u chronické formy onemocnění může být klinická prezentace akcelerované silikózy velmi variabilní – od asymptomatického průběhu až po symptomatický průběh projevující se někdy chronickým kašlem, dušností při zátěži a postupně progredujícím rentgenologickým nálezem [43], [208], [217]. V závislosti na tom může být fyzikální nález bez pozoruhodností či naproti tomu s patrným poslechovým nálezem ve formě chrůpek, vrzotů a někdy i pískotů [208].

Také u akcelerované silikózy plicní funkce klesají většinou ve shodě s nárůstem abnormalit na snímku plic, nejčastěji se jedná o smíšenou poruchu obstrukčně restriktivní se sníženou difúzní kapacitou plic [208], [218], [219].

Akcelerovaná silikóza může mít podobný radiologický obraz jako chronická silikóza, od níž se odlišuje zvláště rychlejším rozvojem změn následujícím po iniciální expozici, může však nést i znaky typické pro akutní silikózu [3], [208], [219], [220]. Pacienti s akcelerovanou silikózou mají vyšší riziko rozvoje progresivní masivní fibrózy a také dalších komplikací [3], [43], [208].

2.2.4 DIAGNOSTIKA AKUTNÍ A AKCELEROVANÉ FORMY SILIKÓZY

Diagnostika akutních forem silikózy vychází z rozpoznání klinického průběhu, jak byl popsán výše, dále ze známé intenzivní a vysokodávkové expozice SiO_2 a patologických nálezů na RTG hrudníku (a jiných zobrazovacích metodách) korespondujících s onemocněním. Důležitý je průkaz lipoproteinózního materiálu při bronchoalveolární laváži a samozřejmě diferenciatně-diagnostické vyloučení jiných příčin onemocnění [208].

2.3 TYPICKÉ PROFESIONÁLNÍ EXPOZICE PRO AKUTNÍ A AKCELEROVANOU SILIKÓZU

Akutní a akcelerovaná silikóza vznikají v rámci těžké expozice prachu s obsahem křemíku. Jsou známy jednotlivé případy akcelerované silikózy slévárenských a kamenických provozů, z Číny pochází zajímavý případ série akcelerovaných silikóz u pracovníků v malém soukromém provozu na zpracování achátu [221], [222], [223], [224]. Typickým příkladem rizikové profese, jako tomu bylo i v níže popsaném případě, je tryskání, které využívá k dosažení abrazivního účinku při opracovávání kovových či jiných výrobků proud abrazivních částic, nejčastěji slévárenský písek nesený komprimovaným vzduchem [225].

Od r. 2005 byla v literatuře referována již řada případů akcelerované silikózy u tureckých tryskačů džínoviny [219], [220], [225], [226], [227], [228]. Profese tryskačů džínoviny je relativně nová a zrodila se jako výsledek nových módních trendů a požadavků na obnošený vzhled džín. Poškozenými byli mladí pracovníci s poměrně krátkou profesní expozicí od několika měsíců průměrně asi do 5 let, jak uvádějí některé studie [219], [228]. Několik případů bylo fatálních [219], [228]. Společným jmenovatelem okolností pracovní expozice bylo prostředí malých podniků s masivní expozicí křemíku během tryskání v uzavřených a nedostatečně ventilovaných místnostech, dlouhá pracovní doba a absence adekvátních ochranných pomůcek [226].

2.4 TERAPIE

Stejně jako pro ostatní pneumokoniózy, specifická léčba silikózy neexistuje. Prvním a rozhodujícím krokem je ukončení expozice. Dále zanechání kouření a symptomatická léčba zvláště v závislosti na přítomnosti chronické obstrukční plicní nemoci u chronických forem onemocnění [208]. V případě akutních forem silikózy bývá přistupováno v izolovaných případech k podávání systémových glukokortikoidů či k celkové laváži plic (whole lung lavage – WLL), jako tomu bylo i v námi popsané kazuistice [3], [208]. V literatuře je zdokumentováno několik případů, kdy se využití WLL ukázalo benefickým [212], [229]. Transplantace plic je možností léčby pro pacienty s progresivním respiračním selháním [3], [208].

2.5 DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ EXPOZICÍ PRACHU S OBSAHEM SiO₂: RAKOVINA PLIC

Prach s obsahem krystalického SiO₂ ve formě křemene nebo krystobalitu je dle IARC klasifikován jako karcinogen 1. skupiny, tedy jako látka pro člověka jasně karcinogenní [15]. Pracovníci profesionálně vystaveni prachu s obsahem SiO₂ jsou tedy vystaveni i riziku vzniku karcinomu plic. Jako nemoc z povolání je možné v ČR však uznat karcinom plic pouze ve spojení s rozvinutou silikózou (viz níže).

2.6 POSUZOVÁNÍ SILIKÓZY JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ V ČESKÉ REPUBLICE

Ve shodě s platnou legislativou je systém uznávání silikózy jako nemoci z povolání následující [42]:

Dle položky 1., kapitoly III. Seznamu nemocí z povolání může být jako silikóza nebo pneumokonióza uhlokopů uznáno onemocnění:

„a) s typickými RTG znaky prašných změn od četnosti znaků p 3/3, q 2/2, r 2/2 a výše a všechny formy komplikované pneumokoniózy (A, B, C) dle klasifikace Mezinárodní organizace práce,

b) s aktivní tuberkulózou (mykobakteriózou), RTG p 1/1, q 1/1, r 1/1 a výše dle klasifikace Mezinárodní organizace práce,

c) od četnosti znaků p 2/2, q 1/1, r 1/1 při splnění kritérií pro dynamiku onemocnění“ [42].

Podmínky vzniku nemoci z povolání určené danou legislativou:

„Nemoci vznikají při práci, u níž je prokázána taková expozice prachu s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého, která je podle současných lékařských poznatků příčinou nemoci.

K položce č. 1, písm. c)

Nemoci vznikají u osob do dosažení 40 let věku, pracujících na pracovištích, na kterých jsou prokazatelně překračovány přípustné expoziční limity pro daný typ fibrogenního prachu, přitom expozice fibrogennímu prachu nepřesáhla 15 let (3 000 směn).“ [42]. Tímto je umožněno uznat jako nemoci z povolání i lehčí formy onemocnění v případě jejich rychlejšího rozvoje u mladých lidí. Přípustný expoziční limit pro SiO₂ jako součást prachů s převážně fibrogenním účinkem je stanoven na 0,1 mg/m³ respirabilní frakce, přičemž „za fibrogenní se považuje prach, který obsahuje více než 1 % fibrogenní složky“ [34].

2.7 UZNÁVÁNÍ RAKOVINY PLIC Z EXPOZICE SiO₂ JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ

Dle platné legislativy se jako nemoc z povolání uznává „rakovina plic ve spojení s pneumokoniózou způsobenou prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého s typickými RTG znaky prašných změn od četnosti znaků p 3/3, q 2/2 a r 2/2 a výše dle Mezinárodní organizace práce a všemi formami komplikované pneumokoniózy (A, B, C dle Mezinárodní organizace práce) [42].

Nemoc vzniká při práci, u níž je prokázána taková expozice prachu s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého, která je podle současných lékařských poznatků příčinou nemoci.“

2.8 VLASTNÍ KAZUISTIKA

Popis zachyceného případu akcelerované silikózy je v příloženém článku (Příloha 3): „Case of Accelerated Silicosis in a Sandblaster“ [3].

2.9 ZÁVĚR

Onemocnění akcelerovanou silikózou je onemocněním vzácným, nicméně i dnes se může vyskytnout, a to dokonce sériově u “nových” profesí, jak je patrné např. u pracovníků v tryskání džínoviny [219], [220], [225], [226], [227], [228]. Rizikovými profesemi jsou práce v masivní expozici respirabilním částicím SiO_2 v nevyhovujících hygienických podmínkách a při absenci efektivních ochranných pomůcek. Základní filozofií zůstává především důsledná primární prevence ve smyslu co možná nejvýraznějšího snižování expozice pracovníků za využití všech dostupných prostředků, pracovnílékařská preventivní péče po dobu expozice a rovněž pravidelná následná preventivní péče.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] SMOLKOVÁ, Petra a Marie NAKLÁDALOVÁ. The etiology of occupational pulmonary aluminosis – the past and the present. *Biomedical papers of the Medical Faculty of Palacký University, Olomouc, Czech Republic* [online]. 2014, 158(4): 535-538 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.5507/bp.2014.017.
- [2] SMOLKOVÁ, Petra, Marie NAKLÁDALOVÁ, Tomáš TICHÝ, Marie HAMPALOVÁ a Vítězslav KOLEK. Occupational Pulmonary Aluminosis: A Case Report. *Industrial Health* [online]. 2014, 52(2): 147-151 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.2486/indhealth.2012-0154.
- [3] HUTYROVÁ, Beáta, Petra SMOLKOVÁ, Marie NAKLÁDALOVÁ, Tomáš TICHÝ a Vítězslav KOLEK. Case of accelerated silicosis in a sandblaster. *Industrial Health* [online]. 2015, 53 (2): 178-183 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.2486/indhealth.2013-0032.
- [4] WORLD HEALTH ORGANIZATION, Occupational and Environmental Health, Department of Protection of the Human Environment. *Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust* [on-line]. Ženeva (Švýcarsko), 1999, 246 s. [cit. 2014-03-26]. Dostupné z: http://www.who.int/occupational_health/publications/en/oehairboredust.pdf?ua=1
- [5] INTERNATIONAL LABOUR OFFICE, SafeWork. *The prevention of occupational diseases: World Day for safety and health at work, 28 April 2013*. Geneva: ILO, 2013. ISBN 9789221274476.
- [6] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Chrysotile Asbestos*. Ženeva (Švýcarsko), 2014. ISBN 978 92 4 156481 6. Dostupné z: http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chrysotile_asbestos_summary.pdf?ua=1
- [7] STAYNER, Leslie, Laura S. WELCH a Richard LEMEN. The Worldwide Pandemic of Asbestos-Related Diseases. *Annual Review of Public Health* [online]. 2013, 34(1): 205-216 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031811-124704.
- [8] HASHIM, Dana a Paolo BOFFETTA. Occupational and Environmental Exposures and Cancers in Developing Countries. *Annals of Global Health* [online]. 2014, 80(5): 393-411 [cit. 2015-02-09]. DOI: 10.1016/j.aogh.2014.10.002.
- [9] MAEDA, Masahiro a Okio HINO. Molecular tumor markers for asbestos-related mesothelioma: Serum diagnostic markers. *Pathology International* [online]. 2006, 56(11): 649-654 [cit. 2015-04-02]. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.02024.x.
- [10] KING, JR., Talmadge E. UPTODATE. *Asbestosis* [online]. Version 7.0. 2014 [cit. 2014-03-27]. Dostupné z: http://www.uptodate.com/contents/asbestosis?source=search_result&search=asbestos&selectedTitle=1~63

- [11] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Arsenic, Metals, Fibres and Dust: Volume C, A Review of Human Carcinogens*. Lyon (Francie): International Agency for Research on Cancer, 2012. ISBN 978 92 832 1320 8. Dostupné z: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
- [12] BUCHANCOVÁ, Jana. *Pracovní lékařstvo a toxikologie*. 1. vyd. Martin: Vydavatelství Osveta, 2003, 1133 s. ISBN 8080631131.
- [13] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Some Inorganic and Organometallic Compounds: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 2*. Lyon (Francie): International Agency for Research on Cancer, 1973. Dostupné z: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono2.pdf>
- [14] SCHERPEREEL, A., P. ASTOUL, P. BAAS, T. BERGHMANS, H., CLAYSON, P. de VUYST, H. DIENEMANN, F. GALATEAU-SALLE, C. HENNEQUIN, G. HILLERDAL, C. Le PECHOUX, L. MUTTI, J-C. PAIRON, R. STAHEL, P. van HOUTTE, J. van MEERBEECK, D. WALLER a W. WEDER. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*[online]. 2009, 35(3): 479-495 [cit. 2015-03-10]. DOI: 10.1183/09031936.00063109.
- [15] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 2015. *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–112* [online]. [cit. 2015-03-27]. Dostupné také z: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
- [16] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42: Supplement 7*. Lyon (Francie), 1987, 440 s. ISBN 92 832 1411 0. Dostupné z: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7.pdf>
- [17] ROE, Oluf Dimitri a Giulia Maria STELLA. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *European Respiratory Review* [online]. 2015, 24(135): 115-131. DOI: 10.1183/09059180.00007014. Dostupné z: <http://err.ersjournals.com/content/24/135/115.full.pdf+html>
- [18] BAUR, Xaver, Colin L. SOSKOLNE, Richard A. LEMEN, Joachim SCHNEIDER, Hans-Joachim WOITOWITZ a Lygia Therese BUDNIK. How conflicted authors undermine the World Health Organization (WHO) campaign to stop all use of asbestos: spotlight on studies showing that chrysotile is carcinogenic and facilitates other non-cancer asbestos-related diseases. *International Journal of Occupational and Environmental Health* [online]. 2015, 21(2): 176-179 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1179/2049396714y.0000000105.
- [19] LIU, Gang, Paul CHERESH a David W. KAMP. Molecular Basis of Asbestos-Induced Lung Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*[online]. 2013, 8(1): 161-187 [cit. 2015-04-11]. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163942.

- [20] PELCLOVÁ, Daniela. *Nemoci z povolání a intoxikace*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2006, 207 s. ISBN 80-246-1183-X.
- [21] THE MESOTHELIOMA CENTER. *Asbestos Products* [online]. 2015 [cit. 2015-03-14]. Dostupné z: <http://www.asbestos.com/products/>
- [22] THE MESOTHELIOMA CENTER. *Asbestos an Natural Disasters* [online]. 2015 [cit. 2015-03-15]. Dostupné z: <http://www.asbestos.com/asbestos/natural-disasters/>
- [23] THE MESOTHELIOMA CENTER. *History of Asbestos* [online]. 2015 [cit. 2015-03-15]. Dostupné z: <http://www.asbestos.com/asbestos/natural-disasters/>
- [24] BARBALACE, Roberta C. ENVIRONMENTAL CHEMISTRY.COM. *A Brief History of Asbestos Use and Associated Health Risks* [online]. 2004 [cit. 2015-03-10]. Dostupné z: <http://environmentalchemistry.com/yogi/environmental/asbestoshistory2004.html#Content>
- [25] MESOTHELIOMA & ASBESTOS INFORMATION EXCHANGE. *History of Asbestos* [online]. 2011 [cit. 2015-03-14]. Dostupné z: http://www.mesothelioma-help-network.com/mesothelioma/articles/history_of_asbestos/index.html
- [26] BARBALACE, Roberta C. ENVIRONMENTAL CHEMISTRY.COM. *Asbestos: A Manufacturing Health Hazard Dating to Prehistoric Times* [online]. 2004 [cit. 2015-03-10]. Dostupné z: <http://environmentalchemistry.com/yogi/environmental/asbestoshealthhazards2004.html#Content>
- [27] MBENDI INFORMATION SERVICES. *World Asbestos Mining - Overview* [online]. 2015 [cit. 2015-03-14]. Dostupné z: <http://www.mbendi.com/indy/ning/asbs/p0005.htm>
- [28] DOLL, R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1955, 12(2): 81-86. ISSN 0007-1072.
- [29] MANCUSO, Thomas F. a Elizabeth J. COULTER. Methodology in Industrial Health Studies. The cohort approach, with special reference to an asbestos company. *Archives of Environmental Health: An International Journal* [online]. 1963, 6(2): 210-226 [cit. 2015-01-11]. DOI: 10.1080/00039896.1963.10663384.
- [30] SELIKOFF, Irving J., Jacob CHURG a E. Cuyler HAMMOND. Asbestos Exposure and Neoplasia. *JAMA* [online]. 1964, 188(1) [cit. 2015-04-11]. DOI: 10.1001/jama.1964.03060270028006.
- [31] LEBEDOVÁ, Jindřiška a Beatrice DLOUHÁ. Negativní účinky azbestu na lidské zdraví. ČERVENKA, Václav et al. SKANSKA CZ. *Azbest a jeho nebezpečnost: vybrané kapitoly ze základní problematiky azbestu*. Praha (Česká republika): Skanska CZ, 2006, s. 53-62. ISBN 80-254-0002-6.
- [32] THE MESOTHELIOMA CENTER. *Asbestos Lobbying Organizations* [online]. 2015 [cit. 2015-03-14]. Dostupné z: <http://www.asbestos.com/asbestos/lobbying-organizations.php>

- [33] CPHA, Canada's Public Health Leader. CPHA applauds the Government of Canada on chrysotile asbestos decision [online]. 2012 [cit. 2015-03-14]. Dostupné z: <http://www.cpha.ca/en/about/media/asbestos.aspx>
- [34] Nařízení vlády č. 361/2007 Sb. kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci. In: *č. 361/2007 Sb.* 2007. Dostupné z: <http://www.tzb-info.cz/pravni-predpisy/narizeni-vlady-c-361-2007-sb-kterym-se-stanovi-podminky-ochrany-zdravi-pri-praci>
- [35] Praktická příručka o osvědčených postupech pro prevenci a minimalizaci rizik azbestu při práci (potenciálně zahrnující kontakt s azbestem: pro zaměstnavatele, zaměstnance a inspektory práce: příručka osvědčených postupů. 1. vyd. Praha: Státní zdravotní ústav, 2007, 143 s. ISBN 978-80-7071-282-5.
- [36] FIALOVÁ, Jarmila a Marie NAKLÁDALOVÁ. *Vybrané kapitoly z nemocí z povolání III.* 3. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, Lékařská fakulta, 2000, 49 s. ISBN 80-244-0199-1.
- [37] STÁRKA, Luboš. Geologický původ - světová těžba azbestu a jeho spotřeba. ČERVENKA, Václav et al. SKANSKA CZ. *Azbest a jeho nebezpečnost: vybrané kapitoly ze základní problematiky azbestu.* Praha (Česká republika): Skanska CZ, 2006, s. 31-42. ISBN 80-254-0002-6.
- [38] HENEBERG, Petr. VTM E15. *Eternit, námořníci a plicní nádory* [online]. 2015 [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <http://vtm.e15.cz/clanek/eternit-namornici-a-plicni-nadory>
- [39] JANČAR, Rost'a. TECHNET.CZ. Jak se likviduje materiál, který je zákeřnější než terorista [online]. 2007 [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: http://technet.idnes.cz/jak-se-likviduje-material-ktery-je-zakernejsi-nez-terorista-plicni-tek-reportaze.aspx?c=A070708_173502_tec_reportaze_rja
- [40] ETERNIT. *History.: Eternit's history is the story of an unparalleled achievement* [online]. [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <http://www.eternit.at/9935.0.html>
- [41] VILDOVÁ, H. Přínos vyšetření kyslíkových radikálů a ANCA protilátek u exponovaných azbestu : doktorská dizertace. Olomouc : Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 2009. 94 s.
- [42] Seznam nemocí z povolání. In: *Nařízení vlády č. 290/1995 Sb., v platném znění.* 1995, poslední novela 2014. Dostupné z: http://www.mpsv.cz/files/clanky/18816/TZ_060814c_p1.pdf
- [43] *Current occupational & environmental medicine.* 4th ed. Editor Joseph LaDou. New York: McGraw-Hill, c2007, 846 s. ISBN 9780071286589.
- [44] HOLLEVOET, K., J. B. REITSMA, J. CREANEY, B. D. GRIGORIU, B. W. ROBINSON, A. SCHERPEREEL, A. CRISTAUDO, H. I. PASS, K. NACKAERTS, J. A. Rodriguez PORTAL, J. SCHNEIDER, T. MULEY, F. Di SERIO, P. BAAS, M. TOMASETTI, A. J. RAI a J. P. van MEERBEECK. Serum Mesothelin for Diagnosing Malignant Pleural Mesothelioma: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2012, 30(13): 1541-1549 [cit. 2015-04-13]. DOI: 10.1200/jco.2011.39.6671.

- [45] STERMAN, Daniel H, Leslie A LITZKY, Larry R KAISER a Steven M ALBELDA. UPTODATE. *Epidemiology of malignant pleural mesothelioma*. [online] Topic 4625 Version 8.0 [cit. 2014-07-7]. Dostupné z: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-malignant-pleural-mesothelioma?source=search_result&search=malignant+mesothelioma&selectedTitle=6~62
- [46] CRISTAUDO, A., A. BONOTTI, S. SIMONINI, R. BRUNO a R. FODDIS. Soluble markers for diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Biomarkers in Medicine* [online]. 2011, 5(2): 261-273. DOI: 10.2217/BMM.11.18.
- [47] MEERBEECK, J. P. van. Randomized Phase III Study of Cisplatin With or Without Raltitrexed in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Intergroup Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *Journal of Clinical Oncology*[online]. 2005, 23(28): 6881-6889 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1200/jco.2005.14.589.
- [48] NISHIKAWA, Kunihito, Ken TAKAHASHI, Antti KARJALAINEN, Chi-Pang WEN, Sugio FURUYA, Tsutomu HOSHUYAMA, Miwako TODOROKI, Yoshifumi KIYOMOTO, Donald WILSON, Toshiaki HIGASHI, Megu OHTAKI, Guowei PAN a Gregory WAGNER. Recent Mortality from Pleural Mesothelioma, Historical Patterns of Asbestos Use, and Adoption of Bans: A Global Assessment. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2008, 116(12): 1675-1680 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1289/ehp.11272.
- [49] DRISCOLL, Timothy, Deborah Imel NELSON, Kyle STEENLAND, James LEIGH, Marisol CONCHA-BARRIENTOS, Marilyn FINGERHUT a Annette PRÜSS-ÜSTÜN. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *American Journal of Industrial Medicine* [online]. 2005, 48(6): 419-431 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1002/ajim.20209.
- [50] ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. *Novotvary 2011 ČR*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR, 2015, 263 s. ISBN 978-80-7472-097-0. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2011>
- [51] ROBINSON, B. W. S., A. W. MUSK a R. A. LAKE. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005, 366(9483): 397-408.
- [52] PRAZAKOVA, Silvie, Paul S. THOMAS, Alessandra SANDRINI a Deborah H. YATES. Asbestos and the lung in the 21st century: an update. *The Clinical Respiratory Journal* [online]. 2013, 8(1): 1-10 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1111/crj.12028.
- [53] NORBET, Christopher, Amanda JOSEPH, Santiago S. ROSSI, Sanjeev BHALLA a Fernando R. GUTIERREZ. Asbestos-Related Lung Disease: A Pictorial Review. *Current Problems in Diagnostic Radiology* [online]. 2015, 44(4): 371-382 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.10.002.
- [54] STERMAN, Daniel H, Leslie A LITZKY, Larry R KAISER a Steven M ALBELDA. UPTODATE. *Clinical presentation, diagnosis, and staging of malignant pleural mesothelioma*. [online] Topic 4627 Version 13.0 [cit.

2014-07-7]. Dostupné z: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-malignant-pleural-mesothelioma?source=search_result&search=malignant+mesothelioma&selectedTitle=1~62

[55] SHIOMI, K., Y. HAGIWARA, K. SONOUE, T. SEGAWA, K. MIYASHITA, M. MAEDA, H. IZUMI, K. MASUDA, M. HIRABAYASHI, T. MOROBOSHI, T. YOSHIYAMA, A. ISHIDA, Y. NATORI, A. INOUE, M. KOBAYASHI, Y. SAKAO, H. MIYAMOTO, K. TAKAHASHI a O. HINO. Sensitive and Specific New Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for N-ERC/Mesothelin Increases its Potential as a Useful Serum Tumor Marker for Mesothelioma. *Clinical Cancer Research* [online]. 2008, 14(5): 1431-1437 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1613.

[56] CUI, A., X.-G. JIN, K. ZHAI, Z.-H. TONG a H.-Z. SHI. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open* [online]. 2014, 4(2): e004145-e004145 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004145.

[57] FAIG, Jennifer, Suzanne HOWARD, Edward A. LEVINE, Gary CASSELMAN, Mary HESDORFFER a Jill A. OHAR. Changing Pattern in Malignant Mesothelioma Survival. *Translational Oncology* [online]. 2015, 8(1): 35-39 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.12.002.

[58] PAIRON, Jean-Claude, Pascal ANDUJAR, Mickael RINALDO, Jacques AMEILLE, Patrick BROCHARD, Soizick CHAMMING'S, Bénédicte CLIN, Gilbert FERRETTI, Antoine GISLARD, François LAURENT, Amandine LUC, Pascal WILD a Christophe PARIS. Asbestos Exposure, Pleural Plaques, and the Risk of Death from Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2014, 190(12): 1413-1420 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1164/rccm.201406-1074oc.

[59] NIELSEN, Lene Snabe, Jesper BÆLUM, Jesper RASMUSSEN, Søren DAHL, Karen Ege OLSEN, Maria ALBIN, Niels Christian HANSEN a David SHERSON. Occupational Asbestos Exposure and Lung Cancer—A Systematic Review of the Literature. *Archives of Environmental & Occupational Health* [online]. 2014, 69(4): 191-206 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1080/19338244.2013.863752.

[60] FUJIMOTO, Nobukazu, Katsuya KATO, Ikuji USAMI, Fumikazu SAKAI, Takeshi TOKUYAMA, Seiji HAYASHI, Kenji MIYAMOTO a Takumi KISHIMOTO. Asbestos-Related Diffuse Pleural Thickening. *Respiration* [online]. 2014, 88(4): 277-284 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1159/000364948.

[61] HILLERDAL, G. The pathogenesis of pleural plaques and pulmonary asbestosis: Possibilities and impossibilities. *European Journal of Respiratory Diseases* [online]. 1980, 61: 129-138 [cit. 2015-03-05]. ISSN 0106-4339.

[62] SEBASTIEN, P, X JANSON, A GAUDICHET, A HIRSCH a J BIGNON. Asbestos retention in human respiratory tissues: Comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Scientific Publication*. 1980, č. 30, s. 237-246.

- [63] BECKLAKE, M R a B W CASE. Fibre burden and asbestos-related lung disease: Determinants of dose-response relationships. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 1994, 150: 1488-1492 [cit. 2015-03-01]. ISSN 1535-4970.
- [64] NISHIMURA, S L a V C BROADDUS. Asbestos-induced pleural disease. *Clinics in Chest Medicine* [online]. 1998, 19: 311-329 [cit. 2015-02-27]. ISSN 02725231.
- [65] GEFTER, W B, D M EBSTEIN a W T MILLER. Radiographic evaluation of asbestos-related chest disorders. *Critical reviews in diagnostic imaging* [online]. 1984, 21: 133-181 [cit. 2015-03-09]. ISSN 1040-8371.
- [66] FISHWICK, D. a C. M. BARBER. Non-malignant asbestos-related diseases: a clinical view. *Clinical Medicine* [online]. 2014, 14(1): 68-71 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-1-68.
- [67] *Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses*. Revised edition 2011. Geneva: International Labour Office, 2011, 48 pages. Occupational safety and health series, 22 (Rev. 2011). ISBN 9789221250494.
- [68] LYNCH, D A, G GAMSU a D R ABERLE. Conventional and high resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. *RadioGraphics*[online]. 1989, 9(3): 523-551 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1148/radiographics.9.3.2727359.
- [69] LEBEDOVÁ, Jindřiška, Beatrice DLOUHÁ, Lenka RYCHLÁ, Jirí NEUWIRTH, Marek BRABEC, Daniela PELCLOVÁ a Zdenka FENCLOVÁ. Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* [online]. 2003, 29(5): 388-395 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.5271/sjweh.745.
- [70] ZEMAN, Miroslav. *Speciální chirurgie*. 2. vyd. Praha: Galén, 2004, 575 s. ISBN 8072622609.
- [71] CULLINAN, Paul a Peter REID. Pneumoconiosis. *Primary Care Respiratory Journal* [online]. 2013, 22(2): 249-252 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00055.
- [72] JÄRVHOLM, Bengt a Evelina ÅSTRÖM. The Risk of Lung Cancer After Cessation of Asbestos Exposure in Construction Workers Using Pleural Malignant Mesothelioma as a Marker of Exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* [online]. 2014, 56(12): 1297-1301 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1097/jom.0000000000000258.
- [73] CAMARGO, M Constanza, Leslie T STAYNER, Kurt STRAIF, Margarita REINA, Umaima AL-ALEM, Paul A DEMERS a Philip J LANDRIGAN. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: A meta-analysis. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2011, 119(9): 1211-1217 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1289/ehp.1003283.

- [74] RAMROTH, Heribert, Wolfgang AHRENS, Andreas DIETZ a Heiko BECHER. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population-based case-control study from Germany. *American Journal of Industrial Medicine* [online]. 2011, 54(7): 510-514 [cit. 2015-04-14]. DOI: 10.1002/ajim.20963.
- [75] DOČKALOVÁ, Ema a Václav GERSTNER. KRAJSKÁ HYGIENICKÁ STANICE OLOMOUCKÉHO KRAJE. *Výskyt profesionálních onemocnění z azbestu v Olomouckém kraji*. Olomouc, 2006.
- [76] Hygienické předpisy o hygienických požadavcích na pracovní prostředí. In: *Směrnice č 46/1978 Sb., ve znění směrnic číslo 66/1985 Sb., Hygienické předpisy, a podle výnosu z roku 1989*. 1978-1989.
- [77] Nařízení vlády č. 178/2001 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci. In: *č. 178/2001 Sb.* 2001.
- [78] NAKLÁDAL, Z. Analýza rizikových faktorů pracovního prostředí u karcinomu plic : doktorská dizertace. Olomouc : Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 2007. 91 s.
- [79] CHLUMSKÝ, J, J FIŠEROVÁ, J KOCIÁNOVÁ a J KŘEPELKA. ČESKÁ PNEUMOLOGICKÁ A FTIZEOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. *Doporučený postup pro interpretaci základních vyšetření plicních funkcí: Aktualizace 2013* [on-line]. 2013, 26 s. [cit. 2015-04-15]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>
- [80] FIŠEROVÁ, Jarmila. *Základní a specializovaná funkční vyšetření plic: Doporučené postupy*. ČLS JEP, 2001, 8 s. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3.
- [81] KRÁLÍKOVÁ, E, et al. ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST. *Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku* [on-line]. Kapesní verze. 2005, 22 s. [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/316_02_2006.pdf. Plné znění doporučení: Čas Lék Čes 2005; 144(5): 327–333.
- [82] Nemoci z povolání v České republice. STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV. *Registr nemocí z povolání* [online]. 2014 [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/nemoci-z-povolani-a-ohrozeni-nemoci-z-povolani-v-ceske-republice>
- [83] NEWHOUSE, M. L. A study of the mortality of workers in an asbestos factory. *Occupational and Environmental Medicine* [online]. 1969, 26(4): 294-301 [cit. 2015-06-25]. DOI: 10.1136/oem.26.4.294.
- [84] DEMENT, J. M., R. L. HARRIS, M. J. SYMONS a C. SHY. ESTIMATES OF DOSE-RESPONSE FOR RESPIRATORY CANCER AMONG CHRYSOTILE ASBESTOS TEXTILE WORKERS. *Annals of Occupational Hygiene* [online]. 1982, 26(8): 869-887 [cit. 2015-06-25]. DOI: 10.1093/annhyg/26.8.869.
- [85] WANG, X.R., I.T.S. YU, H. QIU, M.Z. WANG, Y.J. LAN, L.Y. TSE, E. YANO a D.C. CHRISTIANI. Cancer mortality among Chinese chrysotile asbestos textile workers. *Lung Cancer* [online]. 2012, 75(2): 151-155 [cit. 2015-06-25]. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.06.013.

- [86] REES, David, Jonny E. MYERS, Kim GOODMAN, Elize FOURIE, Charlmé BLIGNAUT, Ronald CHAPMAN a Max O. BACHMANN. Case-control study of mesothelioma in South Africa. *American Journal of Industrial Medicine*. 1999, 35: 213-222. ISSN 0271-3586.
- [87] MCDONALD, A. D., B. W. CASE, A. CHURG, A. DUFRESNE, G. W. GIBBS, P. SÉBASTIEN a J. C. MCDONALD. MESOTHELIOMA IN QUEBEC CHRYSOTILE MINERS AND MILLERS: EPIDEMIOLOGY AND AETIOLOGY. *Annals of Occupational Hygiene* [online]. 1997, 41(6): 707-719 [cit. 2015-07-02]. DOI: 10.1093/annhyg/41.6.707.
- [88] HODGSON, J. T a DARTON, Andrew. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Annals of Occupational Hygiene* [online]. 2000, 44(8): 565-601 [cit. 2015-07-02]. DOI: 10.1093/annhyg/44.8.565.
- [89] BERMAN, D. Wayne a Kenny S. CRUMP. A Meta-Analysis of Asbestos-Related Cancer Risk That Addresses Fiber Size and Mineral Type. *Critical Reviews in Toxicology* [online]. 2008, 38(s1): 49-73 [cit. 2015-07-02]. DOI: 10.1080/10408440802273156.
- [90] DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, (2005), [cit. 2015-6-25]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.
- [91] CRISTAUDO, A, R FODDIS a G GUGLIELMI. 2010. Methodology and results of an experience of medical surveillance of people previously exposed to asbestos in Tuscany. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia* [online]. 32(4 Suppl.): 385-8 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1592-7830.
- [92] CANESSA, Pier Aldo, Paola FERRO, Carmen MANTA, Massimiliano SIVORI, Maria Cristiana FRANCESCHINI, Franco FEDELI a Silvio RONCELLA. Clinical value of mesothelin in pleural effusions versus histology by medical thoracoscopy: brief report. *Medical Oncology* [online]. 2013, 30(3): 649 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1007/s12032-013-0649-x.
- [93] SCHERPEREEL, Arnaud a YC Gary LEE. Biomarkers for mesothelioma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* [online]. 2007, 13(4): 339-343 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1097/mcp.0b013e32812144bb.
- [94] SAPEDE, Carole, Anne GAUVRIT, Isabelle BARBIEUX, Martine PADIEU, Laurent CELLERIN, Christine SAGAN, Arnaud SCHERPEREEL, Gérard DABOUI a Marc GRÉGOIRE. Aberrant splicing and protease involvement in mesothelin release from epithelioid mesothelioma cells. *Cancer Science* [online]. 2008, 99(3): 590-594 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00715.x.
- [95] WANG, Tegexibaiyin, Kazunori KAJINO, Masaaki ABE, Ke TAN, Masumi MARUO, Guodong SUN, Yoshiaki HAGIWARA, Masahiro MAEDA a Okio HINO. Suppression of cell death by the secretory form of N-terminal ERC/mesothelin. *International journal of molecular medicine* [online]. 2010, 26(2): 185-91 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1107-3756.

- [96] ZHANG, Yujian a Ira PASTAN. Modulating mesothelin shedding to improve therapy. *Oncotarget* [online]. 2012, 3(2): 114-15 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1949-2553.
- [97] ARGANI, P, C IACOBUZIO-DONAHUE, B RYU, C ROSTY, M GOGGINS, R E WILENTZ, S R MURUGESAN, S D LEACH, E JAFFEE, et al. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [online]. 2001, 7(12): 3862-3868 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1078-0432.
- [98] PASTAN, I. a R. HASSAN. Discovery of Mesothelin and Exploiting It as a Target for Immunotherapy. *Cancer Research* [online]. 2014, 74(11): 2907-2912 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-0337.
- [99] ITO, Tomoaki, Kazunori KAJINO, Masaaki ABE, Koichi SATO, Hiroshi MAEKAWA, Mutsumi SAKURADA, Hajime ORITA, Ryo WADA, Yoshiaki KAJIYAMA, et al. ERC/mesothelin is expressed in human gastric cancer tissues and cell lines. *Oncology reports* [online]. 2014, 31(1): 27-33 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1021-335X.
- [100] BAYRAM, Mehmet, Isa DONGEL, Ali AKBAŞ, İsmail BENLİ, Muhammed Emin AKKOYUNLU a Nur Dilek BAKAN. Serum Biomarkers in Patients with Mesothelioma and Pleural Plaques and Healthy Subjects Exposed to Naturally Occurring Asbestos. *Lung* [online]. 2014, 192(1): 197-203 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1007/s00408-013-9526-9.
- [101] HO, M, ONDA, M, WANG, Q, HASSAN, R, PASTAN, I. Mesothelin Is Shed from Tumor Cells. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [online]. 2006, 15(9): 1751-1751 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-06-0479.
- [102] HELLSTROM, I, RAYCRAFT, J, KANAN, S, SARDESAI, N Y, VERCH, T, YANG, Y, HELLSTROM, K E. Mesothelin Variant 1 Is Released from Tumor Cells as a Diagnostic Marker. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [online]. 2006, 15(5): 1014-1020 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-05-0334.
- [103] BEYER, H. L., R. D. GESCHWINDT, C. L. GLOVER, L. TRAN, I. HELLSTROM, K.-E. HELLSTROM, M. C. MILLER, T. VERCH, W. J. ALLARD, H. I. PASS a N. Y. SARDESAI. MESOMARK™: A Potential Test for Malignant Pleural Mesothelioma. *Clinical Chemistry* [online]. 2007, 53(4): 666-672 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1373/clinchem.2006.079327.
- [104] SCHOLLER, N., N. FU, Y. YANG, Z. YE, G. E. GOODMAN, K. E. HELLSTROM a I. HELLSTROM. Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*[online]. 1999, 96(20): 11531-11536 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1073/pnas.96.20.11531.
- [105] MELAIU, Ombretta, Justin STEBBING, Ylenia LOMBARDO, Elisa BRACCI, Norihisa UEHARA, Alessandra BONOTTI, Alfonso CRISTAUDO , Rudy FODDIS, Luciano MUTTI, Roberto BARALE, Federica

- GEMIGNANI, Georgios GIAMAS, Stefano LANDI. MSLN gene silencing has an anti-malignant effect on cell lines overexpressing mesothelin deriving from malignant pleural mesothelioma. *PloS ONE [electronic resource]* [online]. 2014, 9(1): e85935 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1932-6203.
- [106] SERVAIS, E. L., C. COLOVOS, L. RODRIGUEZ, A. J. BOGRAD, J.-i. NITADORI, C. SIMA, V. W. RUSCH, M. SADELAIN a P. S. ADUSUMILLI. Mesothelin Overexpression Promotes Mesothelioma Cell Invasion and MMP-9 Secretion in an Orthotopic Mouse Model and in Epithelioid Pleural Mesothelioma Patients. *Clinical Cancer Research* [online]. 2012, 18(9): 2478-2489 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2614.
- [107] CHANG, Kai, Ira PASTAN a Mark C. WILLINGHAM. Isolation and characterization of a monoclonal antibody, K1, reactive with ovarian cancers and normal mesothelium. *International Journal of Cancer* [online]. 1992, 50(3): 373-381 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1002/ijc.2910500308.
- [108] CHANG, K. a I. PASTAN. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1996, 93(1): 136-140 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1073/pnas.93.1.136.
- [109] ROBINSON, Bruce WS, Jenette CREANEY, Richard LAKE, Anna NOWAK, A William MUSK, Nick de KLERK, Pernilla WINZELL, Karl Erik HELLSTROM a Ingegerd HELLSTROM. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *The Lancet* [online]. 2003, 362(9396): 1612-1616 [cit. 2014-09-07]. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14794-0.
- [110] ROBINSON, Bruce W.S., Jenette CREANEY, Richard LAKE, Anna NOWAK, Arthur William MUSK, Nicholas de KLERK, Pernilla WINZELL, Karl Erik HELLSTROM a Ingegerd HELLSTROM. Soluble mesothelin-related protein—A blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* [online]. 2005, 49:109-111 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.03.020.
- [111] SCHERPEREEL, Arnaud, Bogdan GRIGORIU, Massimo CONTI, Thomas GEY, Marc GRÉGOIRE, Marie-Christine COPIN, Patrick DEVOS, Bachar CHAHINE, Henri PORTE a Philippe LASSALLE. Soluble Mesothelin-related Peptides in the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2006, 173(10): 1155-1160 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1164/rccm.200511-1789oc.
- [112] CREANEY, J., D. YEOMAN, L. K NAUMOFF, M. HOF, A. SEGAL, A. W. MUSK, N. De KLERK, N. HORICK, S. J SKATES a B. W S ROBINSON. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* [online]. 2007, 62(7): 569-576 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1136/thx.2006.068114.
- [113] PASS, Harvey I., Anil WALI, Naimei TANG, Alla IVANOVA, Sergey IVANOV, Michael HARBUT, Michele CARBONE a Jeffrey ALLARD. Soluble Mesothelin-Related Peptide Level Elevation in Mesothelioma Serum and Pleural Effusions. *The Annals of Thoracic Surgery* [online]. 2008, 85(1): 265-272 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.042.

- [114] CRISTAUDO, A., R. FODDIS, A. VIVALDI, G. GUGLIELMI, N. DIPALMA, R. FILIBERTI, M. NERI, M. CEPPI, M. PAGANUZZI, G. P. VIVALDI, M. MENCUBONI, P. A. CANESSA, N. AMBROSINO, A. CHELLA, L. MUTTI a R. PUNTONI. Clinical Significance of Serum Mesothelin in Patients with Mesothelioma and Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* [online]. 2007, 13(17): 5076-5081 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-0629.
- [115] PORTAL, J. A. Rodriguez, E. Rodriguez BECERRA, D. Rodriguez RODRIGUEZ, I. Alfageme MICHAVILA, A. Quero MARTINEZ, C. Diego ROZA, A. Leon JIMENEZ, I. Isidro MONTES a P. Cebollero RIVAS. Serum Levels of Soluble Mesothelin-Related Peptides in Malignant and Nonmalignant Asbestos-Related Pleural Disease: Relation with Past Asbestos Exposure. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [online]. 2009, 18(2): 646-650 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-08-0422.
- [116] DIPALMA, Nicola, Vito LUISI, Francesca Di SERIO, Antonietta FONTANA, Piera MAGGIOLINI, Brunella LICCHELLI, Ernesto MERA, Lucia BISCEGLIA, Ida GALISE, Michele LOZZI, Maria Annunziata PIZZIGALLO, Raffaele MOLININI a Luigi VIMERCATI. Biomarkers in malignant mesothelioma: diagnostic and prognostic role of soluble mesothelin-related peptide. *The International Journal of Biological Markers* [online]. 2011, 26(3): 160-165 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.5301/jbm.2011.8614.
- [117] CREANEY, Jenette, Deborah YEOMAN, Arthur William MUSK, Nicholas de KLERK, Steven J. SKATES a Bruce W.S. ROBINSON. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma—Which is best?. *Lung Cancer* [online]. 2011, 74(1): 55-60 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.02.007.
- [118] JAKUBEC, Petr, Daniela PELCLOVÁ, Petra SMOLKOVÁ, Vítězslav KOLEK a Marie NAKLÁDALOVÁ. 2014. Significance of serum mesothelin in an asbestos-exposed population in the Czech Republic. *Biomedical Papers* [online]. 158(XX, E-publication ahead of print): XX [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.5507/bp.2014.015.
- [119] WEBER, Daniel G, Dirk TAEGER, Beate PESCH, Thomas KRAUS, Thomas BRÜNING a Georg JOHNEN. Soluble mesothelin-related peptides (SMRP) - high stability of a potential tumor marker for mesothelioma. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* [online]. 2007, 3(6): 287-292 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1574-0153.
- [120] HOOPER, C. E., A. J. MORLEY, P. VIRGO, J. E. HARVEY, B. KAHAN a N. A. MASKELL. A prospective trial evaluating the role of mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *European Respiratory Journal* [online]. 2012, 41(1): 18-24 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1183/09031936.00148211.
- [121] FERRO, P, P A CANESSA, E BATTOLLA, P DESSANTI, M C FRANCESCHINI, L CHIAFFI, A MORABITO, V FONTANA, R PEZZI, et al. 2013. Mesothelin is more useful in pleural effusion than in serum in the diagnosis of pleural mesothelioma. *Anticancer research*[online]. 2013, 33(6): 2707-2713 [cit. 2015-05-07]. ISSN 0250-7005.

- [122] DAVIES, Helen E., Ross S. SADLER, Silvia BIELSA, Nicholas A. MASKELL, Najib M. RAHMAN, Robert J. O. DAVIES, Berne L. FERRY a Y. C. Gary LEE. Clinical Impact and Reliability of Pleural Fluid Mesothelin in Undiagnosed Pleural Effusions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2009, 180(5): 437-444 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1164/rccm.200811-1729oc.
- [123] FUJIMOTO, N, GEMBA, K, ASANO, M, WADA, S, ONO, K, OZAKI, S, KISHIMOTO, T. Soluble mesothelin-related protein in pleural effusion from patients with malignant pleural mesothelioma. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. 2010, 1(2) [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.3892/etm_00000048.
- [124] FRANCESCHINI, M C, P FERRO, P A CANESSA, E BATOLLA, P DESSANTI, A VALENTINO, L CASOLARI, V FONTANA, R PEZZI, et al. Mesothelin in serum and pleural effusion in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma with non-positive cytology. *Anticancer research* [online]. 2014, 34(12): 7425-9 [cit. 2015-05-07]. ISSN 0250-7005.
- [125] CREANEY, Jenette, Arthur W. MUSK a Bruce W. S. ROBINSON. Sensitivity of Urinary Mesothelin in Patients with Malignant Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2010, 5(9): 1461-1466 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1097/jto.0b013e3181e392d7.
- [126] ZHU, Lin, Yiling LIU a Guangyuan CHEN. 2014. Diagnostic value of mesothelinin pancreatic cancer: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* [online]. 7(11): 4000-4007 [cit. 2015-05-07]. ISSN 1940-5901.
- [127] BOUDVILLE, Neil, Rohan PAUL, Bruce W.S. ROBINSON a Jenette CREANEY. Mesothelin and kidney function—Analysis of relationship and implications for mesothelioma screening. *Lung Cancer* [online]. 2011, 73(3): 320-324 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.011.
- [128] CREANEY, Jenette, Sophie SNEDDON, Ian M. DICK, Hanne DARE, Neil BOUDVILLE, Arthur William MUSK, Steven J. SKATES a Bruce W. S. ROBINSON. Comparison of the Diagnostic Accuracy of the MSLN Gene Products, Mesothelin and Megakaryocyte Potentiating Factor, as Biomarkers for Mesothelioma in Pleural Effusions and Serum. *Disease Markers* [online]. 2013, 35: 119-127 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1155/2013/874212.
- [129] SHIOMI, Kazu, Satoko SHIOMI, Yuji ISHINAGA, Motoki SAKURABA, Yoshiaki HAGIWARA, Kazuya MIYASHITA, Masahiro MAEDA, Kenji SUZUKI, Kazuhisa TAKAHASHI, et al. Impact of renal failure on the tumor markers of mesothelioma, N-ERC/mesothelin and osteopontin. *Anticancer research* [online]. 2011, 31: 1427-1430 [cit. 2015-05-07]. ISSN 0250-7005.
- [130] GARRITANO, Sonia, Chiara De SANTI, Roberto SILVESTRI, Ombretta MELAIU, Monica CIPOLLINI, Elisa BARONE, Marco LUCCHI, Roberto BARALE, Luciano MUTTI, Federica GEMIGNANI, Alessandra BONOTTI, Rudy FODDIS, Alfonso CRISTAUDO a Stefano LANDI. A Common Polymorphism Within MSLN Affects miR-611 Binding Site and Soluble Mesothelin Levels in Healthy People. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2014, 9(11): 1662-1668 [cit. 2015-05-07]. DOI: 10.1097/jto.0000000000000322.

- [131] CRISTAUDO, Alfonso, Alessandra BONOTTI, Silvia SIMONINI, Agnese VIVALDI, Giovanni GUGLIELMI, Nicolino AMBROSINO, Antonio CHELLA, Marco LUCCHI, Alfredo MUSSI a Rudy FODDIS. Combined Serum Mesothelin and Plasma Osteopontin Measurements in Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2011, 6(9): 1587-1593 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1097/jto.0b013e31821e1c08.
- [132] PANTAZOPOULOS, I., P. BOURA, T. XANTHOS a K. SYRIGOS. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *European Respiratory Journal* [online]. 2013, 41(3): 706-715 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1183/09031936.00226111.
- [133] ONDA, M, NAGATA, S, HO, M., BERA T K, HASSAN, R, ALEXANDER, R H, PASTAN, I. Megakaryocyte Potentiating Factor Cleaved from Mesothelin Precursor Is a Useful Tumor Marker in the Serum of Patients with Mesothelioma. *Clinical Cancer Research* [online]. 2006, 12(14): 4225-4231 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-06-0472.
- [134] IWAHORI, Kota, Tadashi OSAKI, Satoshi SERADA, Minoru FUJIMOTO, Hidekazu SUZUKI, Yoshiro KISHI, Akihito YOKOYAMA, Hironobu HAMADA, Yoshihiro FUJII, Kentaro YAMAGUCHI, Tomonori HIRASHIMA, Kaoru MATSUI, Isao TACHIBANA, Yusuke NAKAMURA, Ichiro KAWASE a Tetsuji NAKA. Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma: Evaluation in comparison with mesothelin. *Lung Cancer* [online]. 2008, 62(1): 45-54 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.02.012.
- [135] HOLLEVOET, Kevin, Kristiaan NACKAERTS, Joël THIMPONT, Paul GERMONPRÉ, Lionel BOSQUÉE, Paul De VUYST, Catherine LEGRAND, Eliane KELLEN, Yoshiro KISHI, Joris R. DELANGHE a Jan P. van MEERBEECK. Diagnostic Performance of Soluble Mesothelin and Megakaryocyte Potentiating Factor in Mesothelioma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2010, 181(6): 620-625 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1164/rccm.200907-1020oc.
- [136] WHEATLEY-PRICE, P., B. YANG, D. PATSIOS, D. PATEL, C. MA, W. XU, N. LEIGHL, R. FELD, B. C. J. CHO, B. O'SULLIVAN, H. ROBERTS, M. S. TSAO, M. TAMMEMAGI, M. ANRAKU, Z. CHEN, M. de PERROT a G. LIU. Soluble Mesothelin-Related Peptide and Osteopontin As Markers of Response in Malignant Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2010, 28(20): 3316-3322 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1200/jco.2009.26.9944.
- [137] CRISTAUDO, A, R FODDIS, A BONOTTI, S SIMONINI, A VIVALDI, G GUGLIELMI, N AMBROSINO, P A CANESSA, A CHELLA, et al. Combined serum mesothelin and plasma osteopontin measurements in malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology* [online]. 2010, 25(3): 164-70 [cit. 2015-05-08]. ISSN 1556-0864.
- [138] HEUVEL, Michel M. van den, Catharina M. KORSE, Johannes M.G. BONFRER a Paul BAAS. Non-invasive diagnosis of pleural malignancies: The role of tumour markers. *Lung Cancer* [online]. 2008, 59(3): 350-354 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.08.030.

- [139] FILIBERTI, Rosa, Paola MARRONI, Manlio MENCOBONI, Virginia MORTARA, Pietro CARUSO, Alex CIOÈ, Luigi MICHELAZZI, Domenico F. MERLO, Andrea BRUZZONE, Barbara BOBBIO, Lisette Del CORSO, Roberto GALLI, Paola TAVEGGIA, Guglielmo DINI a Fabio SPIGNO. Individual predictors of increased serum mesothelin in asbestos-exposed workers. *Medical Oncology* [online]. 2013, 30(1): [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1007/s12032-012-0422-6.
- [140] VAN DER BIJ, S, E SCHAAKE, H KOFFIJBERG, J A BURGERS, B A J M DE MOL a K G M MOONS. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. *British journal of cancer* [online]. 2011, 104(8): 1325-1333 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1038/bjc.2011.104.
- [141] GRIGORIU, Bogdan, Bachar CHAHINE, Farid ZERIMECH, Marc GRÉGOIRE, Malika BALDUYCK, Marie-Christine COPIN, Patrick DEVOS, Philippe LASSALLE a Arnaud SCHERPEREEL. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clinical Biochemistry* [online]. 2009, 42(10-11): 1046-1050 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.03.007.
- [142] FUKUOKA, Kazuya, Kozo KURIBAYASHI, Shusai YAMADA, Kunihiko TAMURA, Chiharu TABATA a Takashi NAKANO. Combined serum mesothelin and carcinoembryonic antigen measurement in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Molecular and clinical oncology* [online]. 2013, 1(6): 942-948 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.3892/mco.2013.175.
- [143] MUNDT, Filip, Gustav NILSONNE, Sertac ARSLAN, Karola CSÜRÖS, Gunnar HILLERDAL, Huseyin YILDIRIM, Muzaffer METINTAS, Katalin DOBRA a Anders HJERPE. Hyaluronan and N-ERC/mesothelin as key biomarkers in a specific two-step model to predict pleural malignant mesothelioma. *PloS ONE [electronic resource]* [online]. 2013, 8(8): e72030 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1371/journal.pone.0072030.
- [144] MULEY, Thomas, Hendrik DIENEMANN, Felix JF HERTH, Michael THOMAS, Michael MEISTER a Joachim SCHNEIDER. Combination of Mesothelin and CEA Significantly Improves the Differentiation between Malignant Pleural Mesothelioma, Benign Asbestos Disease, and Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2013, 8(7): 947-951 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1097/jto.0b013e31828f696b.
- [145] FILIBERTI, Rosa, Stefano PARODI, Roberta LIBENER, Giovanni Paolo IVALDI, Pier Aldo CANESSA, Donatella UGOLINI, Barbara BOBBIO a Paola MARRONI. Diagnostic value of mesothelin in pleural fluids: comparison with CYFRA 21-1 and CEA. *Medical Oncology* [online]. 2013, 30(2): 543 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1007/s12032-013-0543-6.
- [146] SRIRAM, Krishna B, Vandana RELAN, Belinda E CLARKE, Edwina E DUHIG, Morgan N WINDSOR, Kevin S MATAR, Rishendran NAIDOO, Linda PASSMORE, Elizabeth MCCAUL, Deborah COURTNEY, Ian A YANG, Rayleen V BOWMAN a Kwun M FONG. Pleural fluid cell-free DNA integrity index to identify cytologically negative malignant pleural effusions including mesotheliomas. *BMC Cancer* [online]. 2012, 12: 428 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1186/1471-2407-12-428.

- [147] WEBER, Daniel G, Swaantje CASJENS, Georg JOHNEN, Oleksandr BRYK, Irina RAIKO, Beate PESCH, Jens KOLLMEIER, Torsten T BAUER a Thomas BRÜNING. Combination of MiR-103alfa-3p and mesothelin improves the biomarker performance of malignant mesothelioma diagnosis. *PLoS ONE [electronic resource]* [online]. 2014, 9(12): e114483 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1371/journal.pone.0114483.
- [148] CREANEY, J., I. M. DICK, T. M. MENIAWY, S. L. LEONG, J. S. LEON, Y. DEMELKER, A. SEGAL, Bill MUSK, Y. C. G. LEE, S. J. SKATES, A. K. NOWAK a B. W. S. ROBINSON. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax* [online]. 2014, 69(10): 895-902 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205205.
- [149] GRIGORIU, Bogdan D., Bachar CHAHINE, Anil VACHANI, Thomas GEY, Massimo CONTI, Daniel H. STERMAN, Genevieve MARCHANDISE, Henri PORTE, Steven M. ALBELDA a Arnaud SCHERPEREEL. Kinetics of Soluble Mesothelin in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma during Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2009, 179(10): 950-954 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1164/rccm.200807-1125oc.
- [150] SCHNEIDER, Joachim, Hans HOFFMANN, Hendrik DIENEMANN, Felix J. F. HERTH, Michael MEISTER a Thomas MULEY. Diagnostic and Prognostic Value of Soluble Mesothelin-Related Proteins in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma in Comparison with Benign Asbestosis and Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2008, 3(11): 1317-1324 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1097/jto.0b013e318187491c.
- [151] CREANEY, J., R. J. FRANCIS, I. M. DICK, A. W. MUSK, B. W. S. ROBINSON, M. J. BYRNE a A. K. NOWAK. Serum Soluble Mesothelin Concentrations in Malignant Pleural Mesothelioma: Relationship to Tumor Volume, Clinical Stage and Changes in Tumor Burden. *Clinical Cancer Research* [online]. 2010, 17(5): 1181-1189 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-1929.
- [152] FRANKO, Alenka, Vita DOLZAN, Viljem KOVAC, Niko ARNERIC a Metoda DODIC-FIKFAK. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Cancer biomarkers* [online]. 2012, 32(2): 123-131 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.3233/dma-2011-0866.
- [153] LINCH, Mark, Spyridon GENNATAS, Stanislav KAZIKIN, Jhangir IQBAL, Ranga GUNAPALA, Kathryn PRIEST, Joanne SEVERN, Alison NORTON, Bee AYITE, Jaishree BHOSLE, Mary O'BRIEN a Sanjay POPAT. A serum mesothelin level is a prognostic indicator for patients with malignant mesothelioma in routine clinical practice. *BMC Cancer* [online]. 2014, 14:674 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1186/1471-2407-14-674.
- [154] MORI, Takanori, Ken TAJIMA, Michihiro HIRAMA, Tadashi SATO, Kenji KIDO, Shin-ichiro IWAKAMI, Shinichi SASAKI, Akihiko IWASE, Kazu SHIOMI, Masahiro MAEDA, Okio HINO a Kazuhisa TAKAHASHI. The N-ERC index is a novel monitoring and prognostic marker for advanced malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic disease* [online]. 2013, 5(2): 145-148 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.03.03

- [155] KACHALA, S. S., A. J. BOGRAD, J. VILLENA-VARGAS, K. SUZUKI, E. L. SERVAIS, K. KADOTA, J. CHOU, C. S. SIMA, E. VERTES, V. W. RUSCH, W. D. TRAVIS, M. SADELAIN a P. S. ADUSUMILLI. Mesothelin Overexpression Is a Marker of Tumor Aggressiveness and Is Associated with Reduced Recurrence-Free and Overall Survival in Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research* [online]. 2013, 20(4): 1020-1028 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-1862.
- [156] LI, Yun R., Rena R. XIAN, Amy ZIOBER, Jose CONEJO-GARCIA, Alfredo PERALES-PUCHALT, Carl H. JUNE, Paul J. ZHANG a Julia TCHOU. Mesothelin expression is associated with poor outcomes in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. 2014, 147(3): 675-684 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1007/s10549-014-3077-5.
- [157] VILLENA-VARGAS, Jonathan a Prasad S ADUSUMILLI. Mesothelin-targeted immunotherapies for malignant pleural mesothelioma. *Annals of cardiothoracic surgery [electronic resource]* [online]. 2012, 1(4): 466-471 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319x.2012.10.03.
- [158] THOMAS, Anish a Raffit HASSAN. Immunotherapies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *The Lancet Oncology* [online]. 2012, 13(7): e301-e310 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70126-2.
- [159] SPRINGETT, Gregory M. Novel pancreatic cancer vaccines could unleash the army within. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* [online]. 2014, 21(3): 242-246 [cit. 2015-05-08]. ISSN 1073-2748.
- [160] LE, D. T., D. G. BROCKSTEDT, R. NIR-PAZ, J. HAMPL, S. MATHUR, J. NEMUNAITIS, D. H. STERMAN, R. HASSAN, E. LUTZ, B. MOYER, M. GIEDLIN, J.-L. LOUIS, E. A. SUGAR, A. PONS, A. L. COX, J. LEVINE, A. L. MURPHY, P. ILLEI, T. W. DUBENSKY, J. E. EIDEN, E. M. JAFFEE a D. A. LAHERU. A Live-Attenuated Listeria Vaccine (ANZ-100) and a Live-Attenuated Listeria Vaccine Expressing Mesothelin (CRS-207) for Advanced Cancers: Phase I Studies of Safety and Immune Induction. *Clinical Cancer Research* [online]. 2012, 18(3): 858-868 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2121.
- [161] HO, Mitchell, Mingqian FENG, Robert J. FISHER, Christoph RADER a Ira PASTAN. A novel high-affinity human monoclonal antibody to mesothelin. *International Journal of Cancer* [online]. 2010, 128(9): 2020-2030 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1002/ijc.25557.
- [162] MACURA, Sherrill L, Jeremy L STEINBACHER, Maximilian B MACPHERSON, Melissa J LATHROP, Mutlay SAYAN, Jedd M HILLEGASS, Stacie L BEUSCHEL, Timothy N PERKINS, Page C SPIESS, Albert van der VLIET, Kelly J BUTNOR, Arti SHUKLA, Marilyn WADSWORTH, Christopher C LANDRY a Brooke T MOSSMAN. Microspheres targeted with a mesothelin antibody and loaded with doxorubicin reduce tumor volume of human mesotheliomas in xenografts. *BMC Cancer* [online]. 2013, 13: 400 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1186/1471-2407-13-400.
- [163] WANG, Kun, Vidya BODEMPUDI, Zhengian LIU, Emma BORREGO-DIAZ, Farnaz YAMOUTPOOR, Anna MEYER, Richard A WOO, Weihong PAN, Arkadiusz Z DUDEK, et al. Inhibition of mesothelin as a novel

strategy for targeting cancer cells. *PloS ONE [electronic resource]* [online]. 2012, 7(4): e33214 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1371/journal.pone.003214.

[164] MISRI, Ripen, Katayoun SAATCHI, Sylvia S.W. NG, Ujendra KUMAR a Urs O. HÄFELI. Evaluation of ¹¹¹In labeled antibodies for SPECT imaging of mesothelin expressing tumors. *Nuclear Medicine and Biology* [online]. 2011, 38(6): 885-896 [cit. 2015-05-08]. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.02.013.

[165] O'LONE, Emma L, Eun-Kee PARK, Alessandra SANDRINI, Gerald B FOGARTY a Deborah H YATES. Early detection of malignant pleural mesothelioma through measurement of soluble mesothelin-related protein and positron emission tomography. *The Medical journal of Australia* [online]. 2009, 190(3): 158-159 [cit. 2015-05-08]. ISSN 0025-729X.

[166] LUO, Ling, Huan-Zhong SHI, Qiu-Li LIANG, Jing JIANG, Shou-Ming QIN a Jing-Min DENG. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: A meta-analysis. *Respiratory Medicine* [online]. 2010, 104(1): 149-156 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.017.

[167] PARK, Eun-Kee, Alessandra SANDRINI, Deborah H. YATES, Jenette CREANEY, Bruce W. ROBINSON, Paul S. THOMAS a Anthony R. JOHNSON. Soluble Mesothelin-related Protein in an Asbestos-exposed Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2008, 178(8): 832-837 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1164/rccm.200802-258oc.

[168] CREANEY, J., N. J. OLSEN, F. BRIMS, I. M. DICK, A. W. MUSK, N. H. de KLERK, S. J. SKATES a B. W. S. ROBINSON. Serum Mesothelin for Early Detection of Asbestos-Induced Cancer Malignant Mesothelioma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [online]. 2010, 19(9): 2238-2246 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-10-0346.

[169] HOLLEVOET, Kevin, Joris Van CLEEMPUT, Joël THIMPONT, Paul De VUYST, Lionel BOSQUÉE, Kristiaan NACKAERTS, Paul GERMONPRÉ, Stijn VANSTEELANDT, Yoshiro KISHI, Joris R. DELANGHE a Jan P. van MEERBEECK. Serial Measurements of Mesothelioma Serum Biomarkers in Asbestos-Exposed Individuals. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2011, 6(5): 889-895 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1097/jto.0b013e31820db377.

[170] FILIBERTI, Rosa, Paola MARRONI, Fabio SPIGNO, Domenico F. MERLO, Virginia MORTARA, Pietro CARUSO, Alex CIOÈ, Luigi MICHELAZZI, Andrea BRUZZONE, Barbara BOBBIO, Claudio SIMONASSI, Lisette Del CORSO, Roberto GALLI, Omar RACCHI, Guglielmo DINI, Roberta LINARES a Manlio MENCOBONI. Is Soluble Mesothelin-Related Protein an Upfront Predictive Marker of Pleural Mesothelioma A Prospective Study on Italian Workers Exposed to Asbestos. *Oncology* [online]. 2014, 86(1): 33-43 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1159/000355687.

[171] FELTEN, Michael K., Khaled KHATAB, Lars KNOLL, Thomas SCHETTGEN, Hendrik MÜLLER-BERNDORFF a Thomas KRAUS. Changes of mesothelin and osteopontin levels over time in formerly asbestos-

- exposed power industry workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* [online]. 2014, 87(2): 195-204 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1007/s00420-013-0853-1.
- [172] PARK, Eun-Kee, Deborah H. YATES, Jenette CREANEY, Paul S. THOMAS, Bruce W. ROBINSON a Anthony R. JOHNSON. Association of Biomarker Levels with Severity of Asbestos-Related Diseases. *Safety and Health at Work* [online]. 2012, 3(1): 17-21 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.5491/shaw.2012.3.1.17.
- [173] CRISTAUDO, A., R. FODDIS, A. BONOTTI, S. SIMONINI, A. VIVALDI, G. GUGLIELMI, R. BRUNO, D. LANDI, F. GEMIGNANI a S. LANDI. Polymorphisms in the putative micro-RNA-binding sites of mesothelin gene are associated with serum levels of mesothelin-related protein. *Occupational and Environmental Medicine* [online]. 2009, 67(4): 233-236 [cit. 2015-05-09]. DOI: 10.1136/oem.2009.049205.
- [174] NIKELSKY Joan, project manager. *Dorland's pocket medical dictionary*. 28th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009. ISBN 9781416034209.
- [175] UEDA, M, Y MIZOI, Z MAKI, R MAEDA a R TAKADA. 1958. A case of aluminum dust lung: A necropsy report. *Kobe Journal of Medical Sciences*. (4): 91-99. ISSN 1883-0498.
- [176] GILKS, B a A CHURG. 1987. Aluminum-induced pulmonary fibrosis: do fibers play a role? *The American review of respiratory disease* [online]. 136(1): 176-179 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1164/ajrccm/136.1.176.
- [177] GUIDOTTI, T L. Pulmonary aluminosis – a review. *Toxicologic Pathology*. 1975, 3(16): 16-18. ISSN 0192-6233.
- [178] VOISIN, C., F. FISEKCI, B. BUCLEZ, A. DIDIER, B. COUSTE, F. BASTIEN, P. BROCHARD a J-C. PAIRON. Mineralogical analysis of the respiratory tract in aluminium oxide-exposed workers. *European Respiratory Journal* [online]. 1996, 9(9): 1874-1879 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1183/09031936.96.09091874.
- [179] GORALEWSKI, G. The aluminium lung: A new industrial disease: (Abstract of Goralewski, 1947). *British Journal of Industrial Medicine*. 1948, 6: 53-54. ISSN 0007-1072.
- [180] MCLAUGHLIN, A I G, G KAZANTZIS, E KING, D TEARE, R J PORTER a R OWEN. Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. *British Journal of Industrial Medicine*. 1962, 19: 253-263. ISSN 0007-1072.
- [181] DINMAN, B D. Aluminum in the lung: The pyropwder conundrum. *Journal of occupational medicine*. 1987, 29: 869-876. ISSN 0096-1736.
- [182] JEDERLINIC, Peter J., Jerrold L. ABRAHAM, Andrew CHURG, Jay S. HIMMELSTEIN, Gary R. EPLER a Edward A. GAENSLER. Pulmonary Fibrosis in Aluminum Oxide Workers: Investigation of Nine Workers, with Pathologic Examination and Microanalysis in Three of Them. *American Review of Respiratory Disease* [online]. 1990, 142(5): 1179-1184 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1164/ajrccm/142.5.1179.

- [183] SHAVER, C G a A R RIDDELL. Lung changes associated with the manufacture of alumina abrasives. *The Journal of industrial hygiene and toxicology*. 1947, 29(3): 145-157. ISSN 0095-9030.
- [184] WEGMAN, D H a E A EISEN. Causes of death among employees of a synthetic abrasive product manufacturing company. *Journal of occupational medicine*. 1981, 23(11): 748-754. ISSN 0096-1736.
- [185] TOWNSEND, Mary C., Nancy B. SUSSMAN, Philip E. ENTERLINE, W. Keith C. MORGAN, H. Dean BELK a Bertram D. DINMAN. Radiographic Abnormalities in Relation to Total Dust Exposure at a Bauxite Refinery and Alumina-based Chemical Products Plant. *American Review of Respiratory Disease* [online]. 1988, 138(1): 90-95 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1164/ajrccm/138.1.90.
- [186] KRAUS, Thomas, Karl SCHALLER, Jürgen ANGERER, Ralf-Dieter HILGERS a Stephan LETZEL. Aluminosis – Detection of an almost forgotten disease with HRCT. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* [online]. 2006, 1(4) [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1186/1745-6673-1-4.
- [187] KREWSKI, Daniel, Robert A YOKEL, Evert NIEBOER, David BORCHELT, Joshua COHEN, Jean HARRY, Sam KACEW, Joan LINDSAY, Amal M MAHFOUZ a Virginie RONDEAU. Human Health Risk Assessment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* [online]. 2007, 10(sup1): 1-269 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1080/10937400701597766.
- [188] PARKES, W. *Occupational lung disorders*. 3. vydání. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994, 892 s. ISBN 075061403x.
- [189] DE VUYST, P, P DUMORTIER, F RICKAERT, R VAN DE WEYER, C LENCLUD a J C YERNAULT. Occupational lung fibrosis in an aluminium polisher. *European journal of respiratory diseases* [online]. 1986, 68(2): 131-140 [cit. 2015-05-10]. ISSN 0106-4339.
- [190] JORDAN, J W. Pulmonary fibrosis in a worker using an aluminium powder. *British journal of industrial medicine*. 1961, 18: 21–23. ISSN 0007-1072.
- [191] FRASER, Richard S a J PARÉ. *Synopsis of diseases of the chest*. 2. vydání. Philadelphia: W.B. Saunders, c1994, 1020 s. ISBN 0721636691.
- [192] ABRAMSON, Michael J., John H. WLODARCZYK, Nicholas A. SAUNDERS a Michael J. HENSLEY. Does Aluminum Smelting Cause Lung Disease?. *American Review of Respiratory Disease* [online]. 1989, 139(4): 1042-1057 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1164/ajrccm/139.4.1042.
- [193] CHEN, Wei-jen, Raymond J. MONNAT, Mei CHEN a N. Karle MOTTET. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Human Pathology* [online]. 1978, 9(6): 705-711 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1016/s0046-8177(78)80053-7.

- [194] ANSELL, George. *Imaging of adverse drug reactions and toxic hazards*. 3. rev. ed. London: Chapman & Hall, 1998. ISBN 9780412555909.
- [195] HAN, S, R YAZKAN, B KOCER, G GÜLBAHAR, S K KÖSE, K DURAL a Ü SAKINCI. Are serum aluminum levels a risk factor in the appearance of spontaneous pneumothorax? *Turkish Journal of Medical Sciences* [online]. 2010, 40(3): 459-463 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.3906/sag-0901-11.
- [196] MEYER, F A a W KASPER. Examination of the effects of aluminium on the lung. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*. 1942, (189): 471-495. ISSN 0366-8576.
- [197] EDLING, N P G. Aluminum pneumoconiosis: A roentgendiagnostic study of five cases. *Acta radiologica*[online]. 1961, 56: 170-178 [cit. 2015-05-10]. ISSN 0001-6926.
- [198] MITCHELL, J, G B MANNING, M MOLYNEUX a R E LANE. Pulmonary fibrosis in workers exposed to finely powdered aluminium. *British journal of industrial medicine* [online]. 1961, 18: 10-23 [cit. 2015-05-10]. ISSN 0007-1072.
- [199] KONGERUD, Johny a Sven O. SAMUELSEN. A Longitudinal Study of Respiratory Symptoms in Aluminum Potroom Workers. *American Review of Respiratory Disease* [online]. 1991, 144(1): 10-16 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1164/ajrccm/144.1.10.
- [200] KELLEHER, P, K PACHECO a L S NEWMAN. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environmental health perspectives* [online]. 2000, 108(Suppl 4): 685-696 [cit. 2015-05-10]. ISSN 0091-6765.
- [201] MILLER, R R, A M CHURG, M HUTCHEON a S LAM. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *The American review of respiratory disease* [online]. 1984, 130(2): 312-315 [cit. 2015-05-10]. ISSN 0003-0805.
- [202] ANSARI, Hidayath Ali, Ghada AL-BAHRANI, Mamta VISHWANATH, Mary PRESCOTT a Jackie JAMES. Thoracic Scintigraphy in Aluminosis. *Clinical Nuclear Medicine* [online]. 2009, 34(1): 24-26 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1097/rlu.0b013e31818f441a.
- [203] FIREMAN, E, M GOSHEN, E GANOR, Z SPIRER a Y LERMAN. Induced sputum as an additional tool in the identification of metal-induced sarcoid-like reaction. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases* [online]. 2004, 21(2): 152-156 [cit. 2015-05-10]. ISSN 1124-0490.
- [204] CHELVANATHAN, A, N DROST a J C CUTZ. 2011. Desquamative interstitial pneumonia in an aluminum welder: a case report. *Chest* [online]. 2011, 140(4_MeetingAbstracts) [cit. 2015-05-10]. ISSN 0012-3692.
- [205] HULL, Mindy J. a Jerrold L. ABRAHAM. Aluminum welding fume-induced pneumoconiosis. *Human Pathology* [online]. 2002, 33(8): 819-825 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1053/hupa.2002.125382.

- [206] BALKISSOON, Ron. A 26-Year-Old Welder with Severe Non-Reversible Obstructive Lung Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [online]. 2006, 3(1): 63-67 [cit. 2015-05-10]. DOI: 10.1080/15412550500513878.
- [207] SHAVER, C. Pulmonary changes encountered in employees engaged in the manufacture of alumina abrasives; clinical and roentgenologic aspects. *Occupational medicine*. 1948, 5(6): 718-728. ISSN 0096-0659.
- [208] ROSE, C. UPTODATE. *Silicosis* [online]. Version 8.0. 2012 [cit. 2012-11-09]. Dostupné z: http://www.uptodate.com/contents/silicosis?source=search_result&search=silicosis&selectedTitle=1%7E22
- [209] REES, D a J MURRAY. Silica, silicosis and tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung diseases* [online]. 2007, 5(11): 474-484 [cit. 2015-05-12]. ISSN 1027-3719.
- [210] CHONG, Semin, Kyung Soo LEE, Myung Jin CHUNG, Joungho HAN, O Jung KWON a Tae Sung KIM. Pneumoconiosis: Comparison of Imaging and Pathologic Findings. *RadioGraphics* [online]. 2006, 26(1): 59-77 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1148/rg.261055070.
- [211] POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Speciální patologie. 2., dopl. a přeprac. vyd.* Praha: Galén, c2007, 430 s. ISBN 978-80-7262-494-2.
- [212] KARNAK, Demet, Gözde KÖYÜCÜ, Esra ERDEMLI, Serpil Dizbay SAK a Yusuf Kağan KADIOĞLU. Acute Silicoproteinosis: Therapy Success. *Respiration* [online]. 2011, 82(6): 550-551 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1159/000329563.
- [213] ÖZKAN, Metin, Aslı AYAN, Deniz ARIK, Arzu BALKAN, Önder ÖNGÜRÜ a Seyfettin GÜMÜŞ. FDG PET findings in a case with acute pulmonary silicosis. *Annals of Nuclear Medicine* [online]. 2009, 23(10): 883-886 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1007/s12149-009-0309-6.
- [214] HUBBS, Ann, Mark GRESKEVITCH, Eileen KUEMPEL, Fernando SUAREZ a Mark TORAASON. Abrasive Blasting Agents: Designing Studies to Evaluate Relative Risk. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* [online]. 2005, 68(11-12): 999-1016 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1080/15287390590912612.
- [215] XIPELL, J M, K N HAM, C G PRICE a P THOMAS. Acute silicoproteinosis. *Thorax* [online]. 1977, 32(1): 104-111 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1136/thx.32.1.104.
- [216] SOUZA, Carolina Althoff, Edson MARCHIORI, Leticia Pereira GONÇALVES, Gustavo de Souza P. MEIRELLES, Gláucia ZANETTI, Dante L. ESCUISSATO, Julia CAPOBIANCO a Arthur Soares SOUZA. Comparative study of clinical, pathological and HRCT findings of primary alveolar proteinosis and silicoproteinosis. *European Journal of Radiology* [online]. 2012, 81(2): 371-378 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.12.012.

- [217] MOSSMAN, BROOKE T. a ANDREW CHURG. Mechanisms in the Pathogenesis of Asbestosis and Silicosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 1998, 157(5): 1666-1680 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9707141.
- [218] CASTRANOVA, V a V VALLYATHAN. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environmental health perspectives* [online]. 2000, 108(Suppl 4): 675-684 [cit. 2015-05-12].
- [219] BAKAN, Nur Dilek. Silicosis in Denim Sandblasters. *CHEST Journal* [online]. 2011, 140(5): 1300-1304 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1378/chest.10-1856.
- [220] ALPER, Fatih, Metin AKGUN, Omer ONBAS a Omer ARAZ. CT findings in silicosis due to denim sandblasting. *European Radiology* [online]. 2008, 18(12): 2739-2744 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1007/s00330-008-1061-3.
- [221] SEATON, A., J.S. LEGGE, J. HENDERSON a K.M. KERR. Accelerated silicosis in Scottish stonemasons. *The Lancet* [online]. 1991, 337(8737): 341-344 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90956-p.
- [222] EHRLICH, R I, K F GERSTON a U G LALLOO. Accelerated silicosis in a foundry shotblaster. A case report. *South African medical journal* [online]. 1988, 73(2): 128-130 [cit. 2015-05-12].
- [223] TSE, Lap Ah, Zhi Min LI, Tze Wai WONG, Zhen Ming FU a Ignatius Tak Sun YU. High prevalence of accelerated silicosis among gold miners in Jiangxi, China. *American Journal of Industrial Medicine* [online]. 2007, 50(12): 876-880 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1002/ajim.20510.
- [224] JIANG, C Q, L W XIAO, T H LAM, N W XIE a C Q ZHU. Accelerated silicosis in workers exposed to agate dust in Guangzhou, China. *American journal of industrial medicine* [online]. 2001, 40(1): 87-91 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1002/ajim.1074.
- [225] AKGUN, Metin, Metin GORGUNER, Mehmet MERAL, Atila TURKYILMAZ, Fazli ERDOGAN, Leyla SAGLAM a Arzu MIRICI. Silicosis Caused by Sandblasting of Jeans in Turkey: A Report of Two Concomitant Cases. *Journal of Occupational Health* [online]. 2005, 47(4): 346-349 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1539/joh.47.346.
- [226] AKGUN, M., A. MIRICI, E. Y. UCAR, M. KANTARCI, O. ARAZ a M. GORGUNER. Silicosis in Turkish denim sandblasters. *Occupational Medicine* [online]. 2006, 56(8): 554-558 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1093/occmed/kql094.
- [227] SAHBAZ, S, H INÖNÜ, S OCAK, A YILMAZ, C PAZARLI, A YEGINSU, N FILIZ a Z SEYFIKLI. Denim sandblasting and silicosis two new subsequent cases in Turkey. *Tüberküloz ve toraks* [online]. 2007, 55(1): 87-91 [cit. 2015-05-12].

[228] OZMEN, Cihan Akgul, Hasan NAZAROGLU, Tekin YILDIZ, Aylin Hasanefendioglu BAYRAK, Senem SENTURK, Gungor ATES a Levent AKYILDIZ. MDCT Findings of Denim-Sandblasting-Induced Silicosis: a cross-sectional study. *Environmental Health* [online]. 2010, 9:17 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1186/1476-069x-9-17.

[229] ZHANG, Y M, H T ZHANG, C Y WANG, W WANG, J WU a C WANG. [Long-term therapeutic effects of whole lung lavage in the management of silicosis]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi* [online]. 2012, 30(9): 690-693 [cit. 2015-05-12].

PŘÍLOHY

PŘÍLOHA 1:

The Etiology of Occupational Pulmonary Aluminosis – the Past and the Present

PŘÍLOHA 2:

Occupational Pulmonary Aluminosis: A Case Report

PŘÍLOHA 3:

Case of Accelerated Silicosis in a Sandblaster

SEZNAM A ZDROJE POUŽITÝCH OBRÁZKŮ**SEZNAM OBRÁZKŮ**

OBRÁZEK 1 – CHRYSOTIL (BÍLÝ AZBEST)	21
OBRÁZEK 2 - CHRYSOTILOVÁ VLÁKNA V ELEKTRONOVÉM MIKROSKOPU	21
OBRÁZEK 3 - KROCIDOLIT (MODRÝ AZBEST) MAKROSKOPICKY	22
OBRÁZEK 4- KROCIDOLITOVÁ VLÁKNA V ELEKTRONOVÉM MIKROSKOPU	22
OBRÁZEK 5 – ETERNITOVÁ STŘEŠNÍ KRYTINA	29
OBRÁZEK 6 - ZVĚTRALÝ ETERNIT	30
OBRÁZEK 7 - AZBESTOVÁ IZOLACE POTRUBÍ	30
OBRÁZEK 8 - AZBEST JAKO SOUČÁST BOLETICKÉHO PANELU	31
OBRÁZEK 9 - POUŽITÍ AZBESTU V BYTOVÝCH JÁDRECH.....	31
OBRÁZEK 10 - MÍSTA ZPRACOVÁNÍ AZBESTU NA ÚZEMÍ ČR V MINULOSTI.....	32
OBRÁZEK 11 - MALIGNÍ PLEURÁLNÍ MEZOTELIOM (SNÍMEK Z VIDEOASISTOVANÉ TORAKOSKOPIE)	37
OBRÁZEK 12 - PLEURÁLNÍ PLAKY	40
OBRÁZEK 13 - AZBESTÓZA DLE ILO 3/3, T/T	45
OBRÁZEK 14 - PŘEDOZADNÍ SNÍMEK HRUDNÍKU, MÍRNĚ ZNEOSTŘENÝ PRAVÝ KOSTOFRENICKÝ ÚHEL	89
OBRÁZEK 15 - HRCT, PROGRESE FLUIDOTHORAXU.....	89
OBRÁZEK 16 - PET/CT, TRANSVERZÁLNÍ SKEN, HYPERMETABOLISMUS GLUKÓZY V PRAVÉM HEMITHORAXU	91
OBRÁZEK 17 - PET/CT, SAGITÁLNÍ SKEN, HYPERMETABOLISMUS GLUKÓZY V PRAVÉM HEMITHORAXU	91

ZDROJE OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Chrysotile-asbestos. In: *Pixshark.com* [online]. © 2015 Pixshark.com. [vid. 10.4.2015]. Dostupné z: <http://pixshark.com/chrysotile-asbestos.htm>

Obrázek 2: Chrysotile_UICCA. In: *USGS Denver Microbeam Laboratory* [online]. © 2015 USGS. [vid. 10.4.2015]. Dostupné z: http://usgsprobe.cr.usgs.gov/images/Chrysotile_UICCA.jpg

Obrázek 3: Crocidolite. In: *Viral First* [online]. © 2015 Viral First. [vid. 10.4.2015]. Dostupné z: <http://www.viralfirst.com/real-life-ghost-towns/>

Obrázek 4: Crocidolite_UICC2. In: *USGS Denver Microbeam Laboratory* [online]. © 2015 USGS. [vid. 10.4.2015]. Dostupné z: http://usgsprobe.cr.usgs.gov/images/Crocidolite_UICC2.jpg

Obrázek 5: Asbestos_roof. In: *Imgarcade.com* [online]. © 2015 Imgarcade.com. [vid. 13.4.2015]. Dostupné z: <http://imgarcade.com/1/asbestos-roof/>

Obrázek 6: Slatejeffhowell_2272892b. In: Can I remove acid marks on my Eternit slate roof tiles? [online]. © 2012 The Telegraph. [vid. 13.4.2015]. Dostupné z: <http://www.telegraph.co.uk/lifestyle/interiors/renovating/9389905/Can-I-remove-acid-marks-on-my-Eternit-slate-roof-tiles.html>

Obrázek 7: Asbestosinsulation. In: Index of images [online]. © 2015 LookSmart Home Inspections, LLC. [vid. 13.4.2015]. Dostupné z: <http://www.looksmarthomeinspections.com/images/Asbestosinsulation.JPG>

Obrázek 8: RJA1c4925_P6198395. In: Jak se likviduje materiál, který je zákeřnější než terorista [online]. © 2007 Technet.cz. [vid. 13.4.2015]. Dostupné z: http://technet.idnes.cz/jak-se-likviduje-material-ktery-je-zakernejsi-nez-terorista-pli-/tec_reportaze.aspx?c=A070708_173502_tec_reportaze_rja

Obrázek 9: RJA1c49a3_P7118672. In: Jak se likviduje materiál, který je zákeřnější než terorista [online]. © 2007 Technet.cz. [vid. 13.4.2015]. Dostupné z: <http://technet.idnes.cz/jak->

se-likviduje-material-ktery-je-zakernejsi-nez-terorista-pli-
/tec_reportaze.aspx?c=A070708_173502_tec_reportaze_rja

Obrázek 10: Místa v ČR s největším objemem výroby produktů s obsahem azbestu v minulosti. In: *VILDOVÁ, H. Přínos vyšetření kyslíkových radikálů a ANCA protilátek u exponovaných azbestu : doktorská dizertace. Olomouc : Lékářská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 2009. str. 27.* 2009 Univerzita Palackého v Olomouci.

Obrázek 11: Pleura-Mesothelioma. In: Mesothelioma [online]. © 2010 Nursing-resource.com. [vid. 14.4.2015]. Dostupné z: <http://nursing-resource.com/mesothelioma/>

Obrázek 12: 08cdcb53f1e961a19592d5a2c3006b_gallery. In: Calcified pleural plaques [online]. © 2012 Radiopaedia.org. [vid. 14.4.2015]. Dostupné z: <http://radiopaedia.org/images/2624259> (cited 14. 4. 2015)

Obrázek 13: 114953776. In: Impax, Digital ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses, Revised edition 2011 [sít' FN Olomouc]. © 2011 ILO. [vid. 14.4.2015]

Obrázek 14: 198583. In: Impax, RTG snímek [sít' FN Olomouc]. © 2010 FN Olomouc. [vid. 10.4.2015]

Obrázek 15: 10762533. In: Impax, HRCT sken [sít' FN Olomouc]. © 2010 FN Olomouc. [vid. 1.4.2015]

Obrázek 16: 14681337. In: Impax, PET/CT sken [sít' FN Olomouc]. © 2009 FN Olomouc. [vid. 1.4.2015]

Obrázek 17: 14681328. In: Impax, PET/CT sken [sít' FN Olomouc]. © 2009 FN Olomouc. [vid. 2.4.2015]

SEZNAM TABULEK

TABULKA 1 - NAMĚŘENÉ HODNOTY PRACHU S OBSAHEM AZBESTU V HLAVNÍ VÝROBĚ V ZÁVODĚ A v 80. LETECH 20 STOL.....	50
TABULKA 2 - NAMĚŘENÉ HODNOTY PRACHU S OBSAHEM AZBESTU V OSTATNÍCH PROVOZECH v ZÁVODĚ A v 80. LETECH 20. STOL.	52
TABULKA 3 - NAMĚŘENÉ HODNOTY PRACHU S OBSAHEM AZBESTU V JEDNOTLIVÝCH PROVOZECH v ZÁVODĚ B	53
TABULKA 4 - ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY SOUBORU A PODSOBORŮ	58
TABULKA 5 - VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ PLIC A PLEURY ZPŮSOBENÝCH AZBESTEM V SOUBORU	60
TABULKA 6 - PRŮMĚRNÁ DOBA LATENCE U NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ.....	61
TABULKA 7 - KORELACE PRAŠNOSTI A VÝSKYTU ONEMOCNĚNÍ (PO VYŘAZENÍ SKUPINY OSOB EXPONOVANÝCH V RÁMCI JINÝCH PRACOVIŠŤ), (N = 315).....	62
TABULKA 8 - KORELACE KUMULATIVNÍ EXPOZICE S VÝSKYTEM ONEMOCNĚNÍ (PO VYŘAZENÍ SKUPINY OSOB EXPONOVANÝCH V RÁMCI JINÝCH PRACOVIŠŤ), (N = 315)	63
TABULKA 9 - SROVNÁNÍ POČTU UZNANÝCH NZP Z AZBESTU V OLOMOUCKÉM KRAJI A V ČR v LETECH 2009 –2013	64
TABULKA 10 - UZNÁVANÉ NEMOCI Z POVOLÁNÍ VE VZTAHU K PRACOVIŠTÍM, 1996–2013.....	67
TABULKA 11 - PŘEHLED ZÁKLADNÍCH CHARAKTERISTIK, SOUBOR OSOB S VYŠETŘENÝM SMRP (N = 309)	83
TABULKA 12 - HODNOTY SMRP U EXPONOVANÝCH OSOB S RŮZNÝMI NÁLEZY NA PLICÍCH A PLEUŘE	85
TABULKA 13 - HODNOTY SMRP U MALIGNÍCH MEZOTELIOMŮ (N =16).....	86
TABULKA 14 - PARAMETRY VALIDITY SMRP JAKO DIAGNOSTICKÉHO TESTU VŮČI MALIGNÍMU MEZOTELIOMU	87

SEZNAM GRAFŮ

GRAF 1 - PRŮMĚRNÁ DOBA LATENCE V LETECH U ZJIŠTĚNÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ VE VÝZKUMNÉM SOUBORU.....	61
GRAF 2 - UZNANÉ NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ EXPOZICÍ AZBESTU V OLOMOUCKÉM KRAJI V LETECH 1996–2013	65
GRAF 3 - PROPORCIONALITA UZNANÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ Z AZBESTU NA KLINICE PRACOVNÍHO LÉKAŘSTVÍ V OLOMOUCI, 1996–2013	66
GRAF 4 - PRACOVÍŠTĚ VE VZTAHU K UZNÁVANÝM ONEMOCNĚNÍM Z POVOLÁNÍ	67
GRAF 5 - UZNANÉ NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ EXPOZICÍ AZBESTU V ČR, 1996–2013	68
GRAF 6 - PROPORCIONALITA UZNANÝCH NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ Z AZBESTU V ČESKÉ REPUBLICE, 1996–2013	69
GRAF 7 - ROZLOŽENÍ HODNOT SMRP V SÉRU VZHLEDEM K JEDNOTLIVÝM PRACOVÍŠTÍM	84

SEZNAM ZKRATEK

Al ₂ O ₃	oxid hlinitý
Ber-Ep4	myší monoklonální protilátka proti epiteliální buněčné adhezní molekule
BAP1	BRCA1 associated protein-1 (BRCA1 asociovaný protein 1)
BRCA1	breast cancer 1, early onset (tumorsupresorový gen, jehož mutace zapříčiňuje rakovinu prsu)
C-ERC/mezotelin	C-expressed in renal carcinoma/mesothelin (COOH-terminální 40 kDa glykoprotein vázaný v buněčné membráně)
CA 125 (MUC 16)	cancer antigen 125 (mucin 16) (rakovinový antigen 125, mucin 16)
CA 15.3	cancer antigen 15.3 (rakovinový antigen 15.3)
CEA	carcinoembryonic antigen (karcinoembryonální antigen)
CI	confidence interval (interval spolehlivosti)
CRS-207	vakcína využívající atenuovaný kmen <i>Listérii</i> k prezentaci lidského mezotelinu hostitelskému organismu
CYFRA 21-1	cytokeratin 19-fragments (cytokeratin 19 fragmenty)
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DOR	diagnostic odds ratio (diagnostické odds ratio)
EMA	endomysial antibody (endomysiální protilátka)
ES	Evropské společenství

FEV1	forced expiratory volume in 1 second (objem vzduchu, který je vydechnut během 1 sekundy usilovného výdechu následujícího po maximálním nádechu)
FVC	forced vital capacity (usilovná vitální kapacita)
¹⁸ F-fluorodeoxyglukóza	radioaktivním jódem značená glukóza (radiofarmakum)
HRCT	high resolution computed tomography (počítačová tomografie s vysokým rozlišením)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny)
ILO	International Labour Organization (Mezinárodní organizace pro práci)
Mab K1	první izolovaná monoklonální protilátka reagující s mezotelinem
MORAb-009	amatuximab, chimérická protilátka
MM	maligní mezoteliom
MPF	megakaryocyte potentiating factor (megakaryocyty porenčující faktor)
MPM	maligní pleurální mezoteliom
N-ERC/mezotelin	N-expressed in renal carcinoma/mesothelin, rozpustný sekretorní NH ₂ -terminální 31 kDa fragment
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (Národní institut pro bezpečnost a zdraví při práci, Spojené státy americké)
NLR	negative likelihood ratio (negativní likelihood ratio)
NPV	negative predictive value (negativní předpovědní hodnota)

NzP	nemoc z povolání, nemoci z povolání
OOVZ	orgán ochrany veřejného zdraví
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (Úřad pro bezpečnost a zdraví při práci, Spojené státy americké)
OV569	monoklonální protilátka reagující se SMRP užívaná v diagnostickém testu Mesomark
p	p-value, p-hodnota
p53	tumor protein p53
PEL	přípustný expoziční limit
PET	positron emission tomography (pozitronová emisní tomografie)
PET/CT	positron emission tomography/computed tomography (pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie – fúze metod)
PLR	positive likelihood ratio (pozitivní likelihood ratio)
PPV	positive predictive value (pozitivní předpovědní hodnota)
RNA	ribonukleová kyselina
RTG	rentgen
Sb.	Sbírka zákonů ČR
SD	standard deviation (směrodatná odchylka)
SiO ₂	oxid křemičitý
SMRP	soluble mesothelin-related peptides (rozpuštěné s mezotelinem asociované peptidy)

SPECT	single-photon emission computed tomography (fotonová emisní výpočetní tomografie)
SS1P	imunotoxin obsahující antimezotelinovou myší protilátku a pseudomonádový exotoxin
SVOD	Systém pro vizualizaci onkologických dat
TLC	total lung capacity (celková plicní kapacita)
TNBC	triple negative breast cancer (tříkrát negativní rakovina prsu)
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa
TTF-1	thyroid transcription factor-1 (thyroideální transkripční faktor)
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)
VI.	vlákno
WLL	whole lung lavage (celková laváž plic)
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)