

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Petra Zemanová

**Kancerogeneze a rizikové faktory
nádorových onemocnění**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA.

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 15. dubna 2018

podpis

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi Ph.D., MBA za cenné připomínky, rady a odborné vedení při vypracování mé bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Kancerogeneze a rizikové faktory nádorových onemocnění

Název práce: Kancerogeneze a rizikové faktory nádorových onemocnění

Název práce v AJ: Carcinogenesis and high risk factors of neoplastic diseases

Datum zadání: 2017-06-01

Datum odevzdání: 2018-04-15

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Zemanová Petra

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: Tato přehledová bakalářská práce shrnuje nejnovější poznatky o kancerogenezi a rizikových faktorech, které podmiňují vznik nádoru. První část je věnována teorii a jednotlivými fázemi kancerogeneze, prekancerózy a geny, které do procesu kancerogeneze zasahují. Druhá část je zaměřena na rizikové faktory, zejména potom na konzumaci tabáku, výživové faktory, alkohol, obezitu a faktory pracovního a životního prostředí.

Abstrakt v AJ: The Bachelor's thesis summarizes the newest findings about carcinogenesis and high risk factors, which cause origin of the tumor. The first part devoted theory of carcinogenesis, individual phases of carcinogenesis and genes, which interfered with the proces of carcinogenesis. The second part focused on high risk factors, especially on tobacco consumption, nutritional factors, alcohol, obesity and work and environmental factors.

Klíčová slova v ČJ: kancerogeneze, rizikové faktory nádorových onemocnění, kancerogeny, prekancerózy

Klíčová slova v AJ: carcinogenesis, high risk factors of neoplastic disease, carcinogenesis, precancerouses

Rozsah: 40/0

Obsah

Úvod.....	6
1 Kancerogeneze.....	8
1.1 Vysvětlení pojmu kancerogeneze.....	8
1.2 Teorie kancerogeneze.....	9
1.3 Fáze kancerogeneze.....	10
1.4 Onkogeny.....	11
1.5 Tumor-supresorové geny.....	13
1.6 Role angiogeneze v procesu kancerogeneze.....	15
1.7 Prekancerózy.....	16
2 Rizikové faktory nádorových onemocnění.....	18
2.1 Konzumace tabákových výrobků a nikotinu.....	19
2.2 Výživa a konzumace kávy.....	22
2.3 Alkohol.....	24
2.4 Obezita a pohybová aktivita.....	25
2.4.1 Metabolický syndrom.....	26
2.5 Faktory pracovního prostředí.....	27
2.6 Životní prostředí a ultrafialové záření.....	28
3 Riziko maligního onemocnění u zdravotnických pracovníků pracujících s ionizujícím zářením.....	30
Závěr.....	32
Referenční seznam.....	33
Seznam zkratk.....	39
Seznam tabulek.....	40

Úvod

Kancerogenezi rozumíme děje, které směřují k tvorbě nádoru. Můžeme ji rozdělit do 3 hlavních fází, a to na iniciaci, promoci a progresi. K tomuto procesu mohou přispívat i některé látky, které mají mutagenní účinky. Tyto látky nazýváme kancerogeny a mohou být fyzikálního, chemického, biologického i virového původu. Ke vzniku nádoru ovšem nestačí pouze jediná mutace, ale hned několik za sebou. Vzniklé nádorové buňky se nekontrolovatelně množí a ztrácí schopnost úplné diferenciace. Naproti tomu získávají schopnost šířit se do okolí, ať již prorůstáním do okolních tkání nebo cévní cestou – lymfogenní i hematogenní (Konopásek, Petruželka, 2003, s. 23-28).

Znalost rizikových faktorů, tedy možných příčin vzniku nádorů, je důležitá zejména pro primární prevenci (Adam, Krejčí et al., 2011, s. 1). Největší skupinou rizikových faktorů, které ovlivní vznik 80-90 % maligních onemocnění, jsou zevní vlivy, které samotný jedinec může ovlivnit. Největší podíl ze zevních faktorů má kouření cigaret a velmi rozsáhlá a různorodá skupina výživových faktorů (Bartoňková, 2002, s. 50).

V souvislosti s tímto tématem si lze položit otázky: Co je to kancerogeneze a jaké jsou nejnovější poznatky v dané problematice? V jakých fázích kancerogeneze probíhá a co jí napomáhá? Které rizikové faktory ohrožují lidský organismus při vzniku nádorových onemocnění?

Na základě daných otázek lze formulovat následující dílčí cíle bakalářské práce:

- Sumarizace dohledaných, aktuálních poznatků o kancerogenezi.
- Sumarizace poznatků o fázích kancerogeneze a faktorech, které k ní napomáhají.
- Sumarizace dohledaných, aktuálních poznatků o rizikových faktorech nádorových onemocnění.

Pro tvorbu přehledové bakalářské práce byly nastudovány a použity následující publikace:

- 1) PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK, Klinická onkologie. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 8024603950.
- 2) ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jana KOPTÍKOVÁ. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha: Grada, 2003. ISBN 9788024706771.
- 3) KLENER, Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galen, 2002. ISBN 8072621513.

- 4) OTOVÁ, Berta a Romana MIHALOVÁ. Základy biologie a genetiky člověka. V Praze: Karolinum, 2012. ISBN 9788024621098.
- 5) KLENER, Pavel a PAVEL KLENER JR. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada, 2010. ISBN 9788024728087.

Pro tvorbu přehledové bakalářské práce byly využity odborné články a publikace získané na základě rešeršní činnosti v období od září 2017 do února 2018. Rešeršní činnost probíhala v databázích Google Scholar, ProQuest, PubMed a Medvik, dále byl použit katalog Knihovny Univerzity Palackého. Hlavním vyhledávacím jazykem byl český, slovenský a anglický jazyk. Pro vyhledávání odborných článků byly použity následující klíčová slova v českém jazyce: kancerogeneze, rizikové faktory nádorových onemocnění, kancerogeny, prekancerózy; v anglickém jazyce: carcinogenesis, high risk factors of neoplastic disease, carcinogenesis, precancerouses. Byly stanoveny podmínky vyhledávání článků: pouze recenzovaná periodika a preference článků z období tvorby posledních pěti let. Celkem bylo dohledáno 137 článků, z toho bylo 102 článků vyloučeno z důvodu duplicity, nesplnění kritérií nebo nedostatku informací. Celkem bylo využito 36 článků. Také bylo ke zpracování bakalářské práce použito 9 vhodných knižních titulů a 2 internetové stránky. Celkový počet použitých dokumentů byl tedy 47.

1 Kancerogeneze

1.1 Vysvětlení pojmu kancerogeneze

Kancerogeneze je stupňovitý proces, při kterém dojde ke vzniku nádorového onemocnění (Konopásek, Petruželka, 2003, s. 25). Ke vzniku nádorů je nutná přítomnost genetické změny, tzv. mutace. Ty mohou vznikat zcela nahodile, jejich frekvence je pouze 10^{-6} na jedno buněčné dělení. Častěji však vznikají díky zevním faktorům (mutagenům). Ty mohou být fyzikálního, chemického nebo biologického charakteru. Mezi fyzikální mutageny patří všechny druhy záření včetně termického, ze kterého může vzniknout kožní nádor.

O chemických mutagenech se začalo hovořit již v 19. století. Mezi tyto chemické zevní faktory patří např. polycyklické aromatické uhlovodíky, které nacházíme v tabákovém kouři. DNA a RNA viry společně s bakteriemi mohou navodit některá nádorová onemocnění. Tento typ mutagenů patří mezi biologické faktory kancerogeneze a jsou pro ně typické některé typy nádorů, například karcinom čípku děložního, který je způsoben virem HPV.

Nádorová tkáň je specifická nezávislým, neregulovatelným růstem a možnou změnou v rozlišení svých nádorových buněk (Klener, 2002, s. 39 – 46). Nejen tkáň, ale i samotné nádorové buňky mají oproti zdravé některé odlišné vlastnosti zkoumané in vitro. Postrádají schopnost kontaktní inhibice. Rostou nekontrolovatelně jedna přes druhou a nejsou schopny tvořit jednobuněčnou vrstvu. Jejich populace nemá omezený počet generací, jako je tomu u nepoškozených buněk (zdravé buňky tvoří zhruba 50 generací). Liší se i v počtu chromozomů. Zatímco zdravé buňky mají diploidní počet, u nádorových buněk je počet změněn a často jsou přítomny strukturní aberace na jednotlivých chromozomech. Typickým příkladem této strukturní aberace je translokace c-myc mezi 8. a 14. chromozomem za vzniku Burkittova lymfomu.

Nádorovou tkáň můžeme rozdělit na nezhoubnou (benigní) a zhoubnou (maligní) dle stupně bujení. Buňky benigního nádoru si udržují vlastnosti buněk původní tkáně a zachovávají stejnou polohu. Oproti tomu maligní buňky nemají vlastnosti původní tkáně a mají tendenci k migraci, a tím i k zakládání metastáz v lymfatických uzlinách nebo skrze cévní cestu v jiných orgánech (Otová, Mihalová, 2002, s. 157 – 166).

1.2 Teorie kancerogeneze

Nejrozšířenější teorií současné nádorové biologie je somatická mutační teorie (SMT-somatic mutation theory), kterou poprvé vyslovil Robert Weinberg společně s Douglasem Hanahanem. Její významnost je dána zejména otevřením možností onkologické léčby cílenou terapií. Tato teorie se zakládá zejména na poznatcích z molekulární a buněčné biologie. Nádorem se v tomto případě myslí onemocnění buněk, které ztratily kontrolu nad svým bujením v závislosti na mutacích způsobených karcinogeny. Kancerogeneze je chápána jako proces, kdy se v jedné buňce hromadí větší počet mutací a tím se ze zdravé buňky stává buňka nádorová. SMT je postavena na pevných základech:

- karcinogeny způsobující genetické mutace,
- nestabilní genom,
- onkogenní viry, které jsou schopny vyvolat nádor díky aktivním onkogenům.

Carlos Sonnenschein a Ana Sotoová v roce 1999 přináší teorii pole tkáňové organizace (TOFT). Základní stavební prameny TOFT tvoří vývojová biologie a embryologie. Nádor je v tomto kontextu považován za nemoc na tkáňové úrovni, kdy tkáň ztratila fyziologickou kontrolu a organizaci. Proliferace je v tomto kontextu chápána jako přednastavený stav buněk v tkáňovém komplexu, který je regulován z vnějšího mikroprostředí pomocí inhibičních signálů. Pokud dojde k působení karcinogenů, tkáň ztratí svou strukturu i inhibici buněčné proliferace (Šmardová, Koptíková, 2016, s. 259-266).

V posledních deseti letech se do popředí dostává metabolická onkologie. Avšak první myšlenku vyslovil už před 90 lety Otto Warburg. Bylo zjištěno, že funkcí mitochondrie není jen produkce ATP, ale může v buňce i v jádru regulovat metabolické cesty a vyvolávat apoptózu. Potlačení mitochondrie může dojít k inhibici apoptózy, která je pomocí mitochondrií řízena. Je podpořena proliferace, zlepšení angiogeneze a metastatický potenciál. K mitochondriální supresi může dojít díky:

- růstu a transkripci signalizujícího faktoru,
- specifickým onkogenům, které mohou potlačit specifické enzymy,
- potlačení faktorů (sirtuin 3 a UCP-2) pro regulaci homeostázy v mitochondrii,
- mutaci v klíčových metabolických enzimech.

Mitochondrie tedy můžou dopomoci buňce k transformaci na nádorovou buňku, a to v případě, kdy mitochondrie nemá dostatek látek (sacharidy, lipidy a kyslík) k tvorbě ATP.

Buňka tento signál přijímá jako stresový faktor a reaguje na to potlačením apoptózy. Pokud je látek dostatek (fyziologické podmínky), je růst a diferenciací tkání pod kontrolou a indukce apoptózy je koordinovaná (Kinnaird a Michelakis, 2015, s. 127-138).

Další teorie poukazuje na fakt, že rozdělení buněk je rozhodující nejen pro růst nádorů, ale také pro maligní transformaci normální kmenové buňky. Nádorové kmenové buňky mají hrát rozhodující roli v nádorovém růstu, metastazování, ale i odolnosti vůči léčbě. Nejistota teorie spočívá v původu těchto nádorových kmenových buněk. Spekuluje se o několika variantách jejich původu:

- pocházejí z normálních kmenových buněk,
- vznikají poškozením kmenových buněk během jejich rozdělení,
- nebo hromaděním mnoha poškození v kmenových buňkách,
- pomocí zhoubného potomstva kmenových buněk, které opouští svoji přirozenou tkáň a zakládají nádor na jiných místech.

Tuto teorii potvrzuje i fakt, že většina lidských nádorů vzniká v pokročilém věku. DNA v buňce je schopné hromadit všechny škody v průběhu celého života a až po určité době vzniká nádor. To by zjednodušeně znamenalo, že stárnutí je zodpovědné za většinu lidských nádorů (Lázaro, 2015, s. 2547-2548).

1.3 Fáze kancerogeneze

Autoři Petruželka a Konopásek uvádějí tři etapy kancerogeneze – iniciaci, promoci a progresi. V iniciaci dojde ke genetické změně – mutaci, která může být základem nádorového novotvaru. Pokud se těchto změn nahromadí víc, nastává promoce. Jakmile tyto buňky ztratí kontrolu nad svým chováním, nastane další fáze – progresi. Zde již dochází k rozvoji nádorového bujení (Petruželka, Konopásek, 2003, s. 25).

Oproti tomu autor Klener popisuje pět etap kancerogeneze – iniciaci, promoci, transformaci (konverzi), progresi a fázi metastazování. Podle jeho názoru lze nádorový proces ve fázi promoce ještě zastavit. Pokud ale nedojde k zastavení procesu, vzniká maligní klon. Tento krok je označován jako transformace. Progrese tedy potom představuje samotný růst nádorů v jedné lokaci. Pokud dojde k rozšíření nádoru mimo jeho původní stanoviště, jedná se o metastazování (Klener, 2002, s. 39).

Vznik metastáz je podmíněn vstupem nádorových buněk do okolního stromatu a únikem tekutiny se dostávají do krevního oběhu. Tím dojde k přesunu do parenchymu jiných

tkání. Buňky se dokáží přizpůsobit novému prostředí a dochází k proliferaci metastatické kolonizace. Důležitou roli v zakládání metastáz hrají nádorové fibroblasty (CAF), které jsou hlavní součástí samotného nádoru. CAF aktivují invazivitu nádorových buněk, přetvářejí okolní mikroprostředí a regulují progresi nádoru. Dalším komponentem nádorové tkáně jsou nádorové makrofágy, které podporují progresi nádoru i šíření metastáz, i přestože normální funkce makrofágů hraje důležitou roli v imunitním mechanismu.

Dalším důležitým faktorem pro vznik metastáz jsou nádorové endoteliální buňky (TEC). Právě tyto buňky poskytnou nádorovým buňkám molekulu biglycanu, díky které dokáží prolomit ochrannou „bránu“ a vedou hematogenní metastázy. Biglycan byl prokázán ve vysoce metastatických nádorech a je prokázána jeho funkce stimulující nádorové metastazování. TEC navíc negativně reguluje tumor-supresorové faktory, čímž přispívají ke vzniku metastáz (Maishi a Hida, 2017, 1921-1926).

1.4 Onkogeny

Onkogeny jsou verze protoonkogenů, které se vyskytují v eukaryotických buňkách a spoluzodpovídají za normální proliferaci a diferenciaci buněk. Oproti tomu onkogeny jsou zodpovědné za transformaci buňky na nádorovou. Podle úlohy v procesu řízení buněčného cyklu můžeme onkogeny rozdělit do čtyř skupin – růstové faktory, receptory pro růstové faktory, proteiny zúčastněné v přenosu signálu a transkripční faktory.

Růstové faktory

Růstové faktory jsou polypeptidy, které mají schopnost se vázat k receptorům na buněčných membránách. Některé jsou specifické, jiné se vážou s celou řadou buněk. Zvrat k neoplastické transformaci se zde však vyskytuje jen zřídka.

Receptory pro růstové faktory

Receptory mají extracelulární a intracelulární doménu. Extracelulární prostor slouží k navázání růstového faktoru a intracelulární je nositelem tyrosinkinázové aktivity. Za fyziologických okolností je komplex růstového faktoru a receptoru inaktivován rychle, v nádorové buňce je inaktivace narušena. Patří sem například receptory pro epidermální růst (EGF), inzulinu podobný růstový faktor (IGF), nervový růstový faktor (NGF) a další (Petruželka, Konopásek, 2003, s. 12-16).

IGF má v procesu kancerogeneze hlavní roli v zesílení proliferace a inhibice apoptózy

buněk. Kromě toho kontroluje přežití nádorových buněk a vlivy na jejich metastazování. Ve zdravých buňkách hraje klíčovou roli v růstu. Dosud jsou známy 3 typy IGF:

- a) TYP 1: IGF-1R – lokalizujeme ho na dlouhém raménku chromozomu 12. Produkce probíhá v játrech endokrinní aktivitou, v ostatních tkáních se jedná o para a autokrinní aktivitu. Exprese je ovlivněna estrogenem, ale také adrenokortikotropním hormonem, dále také věkem, pohlavím, dietou nebo výživou.
- b) TYP 2: IGF-2R – lokalizován na chromozomu 11 v jeho krátkém raménku. Měření tohoto faktoru z krve může pomoci zhodnotit riziko nádoru a jeho následnou prognózu.
- c) TYP 3: IGF-1R/2R – hybridní typ.

K tomu, aby IGF mohly být dopravovány k cílovým orgánům, je zapotřebí 6 vzájemných proteinů – IGFBPs, které jsou schopny vázat všechny typy IGF s vysokou afinitou. Jejich funkcí je regulace biologické dostupnosti IGF a jejich transport. IGFBPs nejen dopraví IGF k určeným orgánům, ale také se od nich musí enzymaticky oddělit. Tento fakt tedy zdůrazňuje myšlenku, že právě tyto proteiny hrají roli jako tumorsupresorové geny – omezují aktivitu IGF. Neovladatelná hyperaktivní osa růstového hormonu a IGF-1 může tedy hrát roli v rozvinutí a následné progresi u nádorů plic, prsu, ale i ostatních nádorů např. v trávicím systému. Hladiny IGF, zejména IGFBPs, se zdají být dobrými ukazateli rizika tumoru zejména u nádorů plic. U karcinomu plic lze ve všech stupních plicní kancerogeneze od dysplastického poškození bronchiálního epitelu až po pokročilou formu nádoru pozorovat deregulaci systému IGF. U malobuněčného i nemalobuněčného nádoru nacházíme zvýšenou koncentraci IGF-1 a naopak sníženou koncentraci IGFBPs. U pacientů, kterým v krvi zjistíme mnohonásobně vyšší koncentraci IGF-1, ale ne IGF-2, je větší pravděpodobnost nemalobuněčného karcinomu. Dále také pacienti s vyšší koncentrací IGF-2 mají nižší pravděpodobnost pětiletého přežití, než pacienti, kteří mají tuto koncentraci v normě (Kasprzak et al., 2016, s. 79 - 94).

Proteiny zúčastněné v přenosu signálu

Mezi tyto proteiny patří proteiny z rodiny RAS, jejichž mutace se vyskytují v 10-20 % všech lidských nádorů např. u kolorektálního karcinomu. Jejich úkolem je přenos signálu z receptorů do jádra buňky.

Transkripční faktory

Lokalizací transkripčních faktorů je jádro buňky. Patří sem například c-myc, c-fos, c-jun. Samotné transkripční faktory nejsou schopny nádorové transformace, dojde pouze ke vzniku buněk, které mají schopnost se nekonečně dělit. Ke vzniku nádorové buňky je však potřeba další genová změna.

Změny v aktivitě všech skupin onkogenů mohou být v rámci regulace jejich exprese, anebo v rámci strukturních aberací. V rámci strukturních aberací může jít o výměnu jediné nukleotidové báze, v tom případě se jedná o bodovou mutaci. Dále může docházet ke zmnožení onkogenu k tzv. amplifikaci. Největší podíl na ní mají chromozomální zlomy, kdy dochází k odlomení, a tato část se poté náhodně dostává do dceřiných buněk. Patří sem tzv. double minute chromozomy, které jsou spojeny s větší agresivitou nádoru (Petruželka, Konopásek, 2003, s. 14-17). DMs (double minute chromozomy) jsou nejen známkou amplifikace, ale také dobře reprezentují pokročilé stádium malignity. Dokáží uchovávat zesílené onkogeny a tím přispívají k rozvoji neoplastické tkáně. Nacházíme je zejména u solidních nádorů a jsou spojeny s progresí nádoru a špatnými výsledky. To je dáno tím, že DMs se jeví jako dobrý biomarker pro chromozomální nestabilitu. Za takový biomarker je považována také sesterská výměna chromatid (SCE). SCE slouží jako spolehlivý a citlivý detektor pro poškození DNA a tím související genomickou nestabilitou. Právě mezi DMs a SCE byla prokázána pozitivní korelace a to zejména u nádorů vaječníku, žaludku nebo sarkomů (Xu, Liu, 2015, s. 1-6). Jako poslední strukturní aberaci považujeme přestavbu chromozomů, kdy dochází ke změně umístění některé části chromozomu (Petruželka, Konopásek, 2003, s. 16-17).

1.5 Tumor-supresorové geny

Tumor-supresorové geny mají ve zdravých buňkách zásadní význam při řízení diferenciaci, buněčné smrti i při odpovědích na různé stresové faktory působící na buňky, jako je nedostatek kyslíku nebo poškození DNA. Pokud tyto geny ztratí své funkce v důsledku mutace nebo delece některé části genu, významně přispívají ke vzniku a progresi maligního onemocnění.

Tumor-supresorové geny můžeme rozdělit do dvou neostře ohraničených skupin, které se vzájemně prolínají. Jsou to proteiny regulující buněčný cyklus a transkripční faktory a druhou skupinou jsou proteiny regulující přenos signálu.

Největším zástupcem první skupiny tumor-supresorových genů je protein p53, který se vyskytuje v 50 % všech lidských nádorů. Jedná se například o sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, leukémie, ale také nádory mozku nebo karcinom prsu u žen před menopauzou. K tomu, aby byl prodloužen biologický poločas proteinu p53, je zapotřebí stimulace stresových faktorů působící na buňky (Petruželka, Konopásek, 2003, s. 17-20). Za normálních okolností plní protein p53 úlohu rovnovážnosti genomu a dokáže spustit expresi trombospondinu, který je představitelem důležitého antiangiogenního faktoru. Pokud je však poškozen mutací či delecí některé alely, má opačné vlastnosti – urychluje dělení buněk, potlačuje buněčnou smrt i diferenciaci buněk a může usnadňovat tvorbu nádorových cév (Klener, 2002, s. 48-50). Dále má prokazatelný vliv na migraci, invazi a přežití buněk, buněčný metabolismus, chemorezistenci a tkáňovou architekturu. Při mutacích tedy nejen ztrácí funkci potlačující nádor, ale naopak dokáže získat funkci pro jeho podporu. Mutace proteinu p53 lze rozdělit do dvou hlavních kategorií – DNA kontaktní mutace, při kterých dochází k přímému kontaktu s cílovou DNA, ale nemají velký vliv na strukturu samotného proteinu. Naopak konformační mutace, které tvoří druhou skupinu, vedou k dramatičtější změně konformace a ztrácí afinitu k DNA. Mutace proteinu p53 jsou často spojeny s agresivnější formou nádoru, špatnou odpovědí na léčbu a tím pádem i chudší prognózou. Vzhledem k faktu, že mutovaný protein p53 se vyskytuje ve více než polovině lidských nádorů a pomáhá k jeho progresi, naskytá se možnost cílené strategie léčení. Bylo zjištěno, že mutovaný protein p53 se nachází pouze v nádorových buňkách, ale v normálních buňkách ho nelokalizujeme. Obnovení aktivity proteinu p53 bez mutace může mít cílený účinek na nádorové buňky. Tato strategie by tedy mohla být užitečnou pro léčení nádorů v pozdních fázích, které mají jednu alelu mutovaného proteinu p53 a zbývající alely zdravého proteinu p53 ztratily (Xuetian, Yuhan et al., 2017, s. 1595-1606).

Druhá skupina, proteiny regulující přenos signálu, může potlačovat promitotickou signalizaci. Do této kategorie zahrnujeme gen DPC4, jehož mutovaná forma je častým nálezem při nádorech trávicího traktu. Dalším představitelem je gen APC. Při ztrátě jeho funkce je zvýšen výskyt polypózy tlustého střeva (Petruželka, Konopásek, 2003, s. 17-21). Mutace a jeho případná inaktivace je pozorována u kancerogeneze kolorektálního karcinomu (CRC). Zde mohou být přítomny jak zárodečné, tak somatické mutace. Zárodečné mutace v genu APC jsou příčinou familiární adematózní polypózy, která tvoří predispozici k tvorbě CRC. Naopak somatické mutace genu APC se vyskytují ve více než 80 % sporadických případů kolorektálního karcinomu. Mutace APC nezpůsobují úplnou ztrátu tohoto genu v buňkách, ale spíše produkují předčasné stop-kodony a tím dochází ke zkrácení těchto genů.

V důsledku toho může docházet ke ztrátě některých důležitých domén, což způsobí chromozomální nestabilitu, aktivitu proliferace a inhibici diferenciaci buněk. Zkrácením APC genu se vyvíjí dominantní funkce, která může přispět ke kancerogenezi CRC (Zhang, Shay, 2017, s. 1-10).

1.6 Role angiogeneze v procesu kancerogeneze

Nádor ke svému růstu potřebuje kyslík a živiny. Přísun těchto faktorů je zajištěn krevní cestou, proto je k růstu nádoru nutná angiogeneze neboli novotvorba cév. Bez cévního zásobení může nádor růst pouze do určité velikosti, a to zhruba jen do 1 mm³ (Klener a Klener, 2010, s. 113-115). Předtím ale než nádorová tkáň získá své vlastní cévní zásobení, dostává potřebné živiny i kyslík prostřednictvím difúze (Lukešová, Kopecký et al, 2006, s. 797-799). Nádorová angiogeneze nepodléhá žádné regulaci ani kontrole obdobně jako samotný nádor. Buňky nově vytvořených cév jsou neuspořádané. Bazální membrána cév není plynulá a pericyty jsou sporadicky rozmístěny (Klener a Klener, 2010, s.113-115). Nově vytvořená nádorová céva navíc není schopna reagovat na vazoaktivní stimuly, protože na ní nejsou umístěny svalové ani nervové složky. Díky tenké a necelistvé bazální membráně mají větší propustnost. Angiogeneze je z pohledu prognózy negativním faktorem. Čím je celý proces novotvorby cév intenzivnější, tím je nádor agresivnější a z toho plyne i riziko vzniku metastáz a zkráceného přežívání (Lukešová et al., 2006, s. 797-799).

Na angiogenezi se podílejí angiogenní i anti-angiogenní faktory. Začátek nádorového angiogenního přepnutí je podmíněn hypoxií, která stabilizuje faktor HIF1 α , který má schopnost aktivovat VEGF (růstový faktor pro endotelové buňky). Ten patří mezi angiogenní faktory. Z chemického hlediska se jedná o dimerické glykoproteiny a vyskytují se v 6 variantách. Za normálních okolností se vylučují z fibroblastů, za patologických stavů i z nádorových buněk. Pro zajištění propustnosti cévní stěny a povzbuzení proliferace slouží typy VEGF-A, VEGF-B a VEGF-E. Naproti tomu VEGF-C a VEGF-D hrají důležitou roli v procesu lymfangiogeneze. Dalšími angiogenními faktory jsou angiopoetiny, které zajišťují celistvost endotelových buněk a pericytů, dále také hrají důležitou roli v dozrávání cév. Mezi anti-angiogenní faktory patří trombospondin I (TSP1), který brání růstu i metastazování nádoru. Angiostatin a vazostatin taktéž patří mezi anti-angiogenní faktory. Jsou schopny podmínit apoptózu a brání bujení endotelových buněk (Klener a Klener, 2010, s. 113-115).

K nádorové angiogenezi dochází po tzv. angiogenním přepnutí. Hlavním spouštěčem je hypoxie, která zapříčiní vznik geneticky nestabilního nádoru. Díky mutaci proteinu p53

dochází k inhibici trombospondinu, na druhou stranu však k excitaci exprese VEGF (Lukešová, Kopecký et al., 2006, s. 797-799). Samotná angiogeneze probíhá ve 4 fázích. První fází je bazální klidová fáze, při níž dochází k vyloučení angiopoetinu 1 z klidových endoteliálních buněk, na kterých je umístěn receptor angiopoetinu 1 TIE2. Díky tomuto uspořádání je zajištěna celistvost cévní stěny. Následuje plastická fáze, při níž se zvýší vylučování poměru angiopoetinu 2 a 1 a tím se poruší soudržnost cévní stěny. Zvýší se propustnost bazální membrány a fibrinogen společně s plasminogenem pronikají do extravaskulárních prostorů, kde se z nich tvoří fibrinová síť pro novotvorbu cév. Ve třetí aktivní angiogenní fázi se na povrchu cévy začínají tvořit pupeny, které postupně získávají lokomoční vlastnosti a jsou schopny se uchytit ve fibrinové síti a vzniká základ nové cévy. V maturační fázi céva dozrává, začínají ji obklopotvat pericyty a začíná se tvořit bazální membrána (Klener a Klener, 2010, s. 113-119).

1.7 Prekancerózy

Maligní nádor může vzniknout na podkladě morfologických změn ve tkáních – těmto stavům se říká prekancerózy. Ty mohou být podle autorů Konopáska a Petruželky dvojího typu, a to prekancerózní léze a prekancerózní stavy. Všechny typy morfologických chorobných změn, které vykazují riziko zvrhnutí do malignity, označujeme jako prekancerózní léze.

Do skupiny prekancerózních lézí může zařadit keratózy, které se nacházejí na kůži, v dutině ústní se může jednat o leukoplakii (rohovatění epitelu). U trávicího traktu se jedná zejména o metaplázie u refluxní ezofagitidy nebo atrofické gastritidy. Zmnožení buněk dané tkáně, tzv. hyperplazie, může být formou prekancerózní léze, a to zejména u těla děložního. Prekancerózním stavem rozumíme onemocnění, které může zvýšit riziko vzniku maligního onemocnění. Jedná se například o chronickou gastritidu, nebo ulcerózní kolitidu.

U kolorektálního karcinomu (CRC) mohou být prekancerózou některé typy adenomů. Riziko malignizace u adenomů závisí nejen na jejich počtu, ale také na histologickém typu (Klener, 2002, s. 73-75). Jedná se o nejčastější prekancerózu především u sporadických případů kolorektálního karcinomu. Také velikost adenomu má vliv na riziko nádorového bujení. U adenomů do 1 cm se kolorektální karcinom vyskytne zhruba jen v 1 %. Naopak u adenomů, které jsou větší, než 2 cm, se riziko kolorektálního karcinomu zvyšuje až na 50 %. Další prekancerózou jsou chronické zánětlivé onemocnění střev, do kterých patří ulcerózní kolitida nebo Crohnova choroba. Riziko vzniku CRC stoupá s rozsahem zánětlivých

onemocnění i délkou jejich trvání. Asi 5 % případů CRC je způsobeno vzácnými genetickými syndromy, jako jsou familiární adenomatózní polypóza a Lynchův syndrom. Další prekancerózou u CRC je hyperplastická polypóza, kdy se u pacientů s tímto onemocněním zvyšuje riziko malignizace mezi 50-60 rokem až na 50 % (Conteduca, Sansonno, 2013, s. 973-984).

Naopak podle autorů Rejthara a Vojtěška lze prekancerózy dělit do tří skupin, a to podle rizika zvrhnutí do procesu malignizace. Jedná se o prekancerózy stacionární, progredientní a preinvazivní nádory. Poslední skupinu zařazuje TNM klasifikace již mezi plnohodnotné nádory, avšak v malé části případů preinvazivních nádorů může dojít k pozastavení růstu a často tak nemusí vůbec dojít k jejich invazivitě.

Prekancerózy stacionární, někdy také fakultativní, tvoří velmi obsáhlou skupinu, která ale vykazuje malé riziko maligního zvratu. Příkladem může být tkáň retinovaného varlete, které zpočátku vykazuje normální histologický nález, ale postupně ztrácí schopnost spermatogeneze. Progredientní prekancerózy, také obligátní, se pojí s vyšším rizikem maligního zvrtnutí. Řadí se sem dysplázie čípku děložního nebo polypóza tlustého střeva. Poslední nejrizikovější skupinou jsou již zmíněné preinvazivní nádory, které sice vykazují všechny vlastnosti nádorové tkáně, ale chybí jim proces invazivity.

Některé změny tkání mohou dopomoci ke vzniku prekanceróz a následné progresi zhoubného novotvaru. Může se jednat o vrozené vývojové odchylky, záněty, případně zánětem způsobené metaplázie. V orgánech, které jsou hormonálně aktivní (prostata, prsní žláza, endometrium), se může jednat rovněž o progresivní změny (hyperplastické a hyperproliferační) (Rejthar, Vojtěšek, 2002, s. 56-61).

2 Rizikové faktory nádorových onemocnění

Rizikové faktory lze označit jako příčiny, které stojí za vznikem nádorových onemocnění. Jejich podstatu je vhodné znát především kvůli primární prevenci, které pomáhá předcházet těmto onemocněním (Adam, Krejčí et al., 2011, s. 1). Jejím úkolem je snížit expozici rizikových faktorů, ale také zvýšit vliv faktorů ochranných (Bartoňková, 2002, s. 50).

V roce 2014 vydala IARC čtvrtou revizi Evropského kodexu proti rakovině, který obsahuje 12 zásad a doporučení.

- 1) Vyhnout se konzumaci tabáku v jakékoli podobě.
- 2) Snaha o nekuřácké klima, v domácím i pracovním prostředí.
- 3) Dodržení optimální tělesné hmotnosti.
- 4) Vykonávání fyzické aktivity.
- 5) Dodržení zdravé výživy (omezení soli, cukru, červeného masa, naopak více ovoce, zeleniny a luštěnin).
- 6) Omezení či vyloučení konzumace alkoholických nápojů.
- 7) Ochrana před slunečním zářením.
- 8) Ochrana před kancerogenními látkami při výkonu povolání.
- 9) Ochrana před radonem, který se může nacházet v domácnostech.
- 10) Omezení hormonální substituční léčby a zvýšení kojení svých dětí u ženského pohlaví.
- 11) U dětí zajištění očkování proti hepatitidě B a papilomavirům u dívek.
- 12) Účast na screeningových programech - kolorektální karcinom, karcinom prsu a děložního čípku (12 zásad, jak předcházet vzniku rakoviny, 2014).

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem jsou zevní vlivy (zejména životní styl) způsobující 80 – 90 % všech nádorů. Nejvýrazněji ovlivňuje vznik maligního onemocnění tabák a tabákové výrobky, které z hlediska podílu nádorové mortality tvoří až 30 %. Větší podíl na nádorové mortalitě – až 35 % mají výživové faktory, které ovšem nemůžeme shrnout jako jednotlivou příčinu. Jedná se spíše o velkou multifaktoriální skupinu, ve které se nachází velké množství škodlivých, ale také složky protektivních faktorů. Záleží tedy hlavně na složení potravy a stravovacích návycích každého jedince.

S podílem 5% podílu na nádorové úmrtnosti mají rizikové faktory – alkohol, nízká pohybová aktivita a infekce. Malý, ovšem ne zanedbatelný podíl na mortalitě s 3 % mají

profesionální expozice a reprodukční faktory (Bartoňková, 2002, s. 50-57). Přehled podílu jednotlivých rizikových faktorů dle epidemiologické studie z roku 1981 autorů Doll a Peto uvádí tabulka číslo 1. (Adam, Krejčí et al., 2011, s. 1).

Tabulka č. 1: Podíl jednotlivých příčin na nádorové mortalitě – převzato a upraveno

Faktor	Nejlepší odhad
Tabák	30
Strava	35
Infekce	10
Reprodukční a sexuální chování	7
Povolání	4
Alkohol	3
Geofyzikální faktory	3
Znečištění prostředí	2
Medicínské procedury	1
Průmyslové produkty	< 1
Potravinová aditiva	< 1

(Zdroj: Adam, Krejčí et al., 2011, s. 1)

2.1 Konzumace tabákových výrobků a nikotinu

Kouření tabákových výrobků stojí za 30 % úmrtími na nádorová onemocnění. Projev tohoto negativního účinku se ale může projevit až za několik let. U kolorektálního karcinomu dochází k manifestaci dokonce až za 40 let (Bartoňková, 2002, s. 64). V Evropě způsobí konzumace tabáku 29-38 % všech nádorů, nejvíce se jedná o karcinomy plic, ale výskyt je i v dalších oblastech – karcinom hltanu, hrtanu, horního trávicího ústrojí, dutiny ústní a jiné (Adam, Krejčí et al., 2011, s. 3). V České republice se negativnímu účinku tabáku přiřazuje každé páté úmrtí a až 1/6 všech diagnostikovaných onkologických onemocnění (Kastnerová, Žižková, 2007, s. 183).

Konzumaci tabáku lze také přiřazovat i výskyt recidiv onkologických onemocnění. Až 1/6 z diagnostikovaných nádorů se vyskytuje mezi 13 miliony lidmi, kteří již jedno nádorové onemocnění přežili. Kouření cigaret před první diagnostikou nádoru, bez ohledu na jeho lokalizaci, zvyšuje riziko dalšího nádoru. Je tedy nutné zdůrazňování odvykání kouření pro úspěšnou léčbu. Například lidem, kteří přežili onkologické onemocnění v oblasti hlavy a

krku, hrozí riziko dalšího onemocnění z oblasti plic a bronchů (Shiels, Gibson et al., 2014, s. 3989-3995).

Již v roce 1670 se začaly objevovat první poznatky o škodlivosti tabáku, kdy holandský anatom Keckering zkoumal plíce těžkých kuřáků. V roce 1689 na Pařížské lékařské univerzitě přišli s teorií, že kouření zkracuje dobu života. Kořeny tabákové pandemie se tedy začínají zakládat už v 17. století, kdy se tabák rozšířil do celého světa. V dnešní době karcinom plic zabijí celosvětově až 1,5 milionu lidí ročně. Do roku 2030 by se však toto číslo mělo zvýšit na téměř 2 miliony. Trend zvyšování konzumace tabáku potvrzuje i fakt, že každý den začne na celém světě kouřit 82 000-99 000 mladých lidí do 20 let. Nicméně předčasný nástup kouření je nezávislým rizikovým faktorem karcinomu plic, kouření totiž nastane v době, kdy je tělo náchylnější k nežádoucím účinkům. Mladiství začínající kouřit před 15 rokem mají až dvojnásobné riziko onemocnění na nádor plic než ti, kteří začali kouřit později (Hymowitz, 2012, s. 1-7). Od 19. století dochází k výraznému nárůstu počtu kouřících mužů. Po několika dekádách tohoto nárůstu dochází k výraznému zvýšení i u ženského pohlaví. Tento vzor je běžně nazýván jako tabáková epidemie (Islami, Torre et al., 2015, s. 327-338).

Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala šest opatření pro kontrolu tabáku nazvanou MPOWER, kterými se snaží snížit užívání tabáku i přes stále zvyšující se spotřebu a počet kuřáků. Tato opatření zahrnují:

- 1) Politiku sledování užívání tabáku a jeho prevence.
- 2) Chránit obyvatelstvo před tabákovým kouřem.
- 3) Pomoc při odvykání kouření.
- 4) Varování před škodlivými účinky tabáku.
- 5) Prosazování komplexní omezení reklamy na tabákové výrobky, včetně propagace a sponzorství tabáku.
- 6) Zvyšování daně z tabáku (Hymowitz, 2012, s. 1-7).

V tabákovém kouři se vyskytuje až 4000 cizorodých látek. Dýchací cesty dokáží zachytit 90-98 % z těchto látek, oproti cigaretovým filtrům, které jsou schopny zachytit pouze 50-60 %. Tyto látky můžeme rozdělit do čtyř skupin – látky toxické, dráždivé, kancerogenní a kokancerogenní. Mezi látky toxické řadíme nikotin, který narušuje funkci vegetativního nervstva a je jedovatý pro buněčná jádra. Již 50-60 mg nikotinu (odpovídá 15-20 cigaret) je smrtelnou dávkou. Člověk je však schopen postupné adaptace na nikotin, proto ke smrtelným otravám nedochází. Nedokonalým spalováním tabáku a cigaretového papíru vzniká oxid

uhelnatý, který brání transportu kyslíku k potřebným tkáním. Hladina karboxyhemoglobinu (komplex hemoglobinu s oxidem uhelnatým) stoupá u kuřáků až na 15 % a je závislá na počtu vykouřených cigaret, u nekuřáků tato hodnota dosahuje pouze 1-2 %. K vyloučení nadbytečného oxidu uhelnatého však dochází už po 24 hodinách od poslední cigarety. Látky dráždivé jsou schopny potlačovat funkci řasinkového epitelu a tím dopomáhají ke zrodu onkologického onemocnění. Kromě toho jsou schopny vyvolat záněty dýchacích cest tím, že narušují jejich sliznici. Mezi kancerogeny patří polycyklické aromatické uhlovodíky (benzopyren). Kromě toho v bronchiálním epitelu můžeme nacházet přítomnost polonia nebo olova, které jsou stálým zářičem α a β záření. Při překročení 0,15 Gy můžou být příčinou vzniku onkologického onemocnění. Kokancerogeny jsou látky, které samy o sobě nejsou nebezpečné. Ovšem jejich přítomnost je schopna stimulovat aktivitu kancerogenů (Kastnerová, Žížková, 2007, s. 183-191).

Tabákové výrobky jsou hlavní příčinou vzniku karcinomu plic. Muži kuřáci mají až 7,3 - 17,8x větší riziko vzniku nádoru plic než muži nekuřáci. U žen kuřaček se toto rozmezí pohybuje mezi 7,8 – 15,9. U pasivních kuřáků, tedy lidí, kteří sami nekouří, ale pouze pobývají v zakouřeném prostředí, se riziko pohybuje mezi 1,2 – 1,5 (Bartoňová, 2002, s. 64-67). Karcinom plic je hlavní příčinou úmrtí na onkologická onemocnění na celém světě. V roce 2012 bylo nejvíce úmrtí na 100 000 obyvatel v oblasti střední a východní Evropy (47,6). V evropských zemích je také nejvyšší míra zastoupení v kouření žen. Naopak nejnižší hodnoty v úmrtí na 100 000 obyvatel dosahuje subsaharská Afrika (Islami, Torre et al., 2015, s. 327-338).

Škodlivé účinky tabákových výrobků nejsou spojeny pouze s karcinomem plic, jistou souvislost lze hledat i v dalších oblastech. Kouření je možnou příčinou i u nádorů hlavy a krku a v kombinaci s alkoholem se riziko ještě dále zvyšuje. Díky vylučování škodlivých látek vylučovacím systémem jsou rizikem nádorového bujení ohroženy ledviny i močový měchýř. Kouření jako rizikový faktor může být spojen i s neoplastickým bujením v prsní tkáni. Nejohroženěji je prsní tkáň v pubertě, v období adolescence a při kojení (Bartoňová, 2002, s. 64). V metaanalýze bylo zjištěno, že každý další rok aktivního kouření násobí riziko karcinomu prsu 1,005. Po 10 letech aktivního kouření ženy se riziko zvýší o 5 %, po 20 letech se jedná o 10 % a po 30 letech dokonce o 16 %. V roce 2010 IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny) potvrdila pozitivní souvislost mezi kouřením tabáku a nádorem prsu (Macacu, 2015, s. 213-224).

Jako bezpečnější alternativa k běžným cigaretám se agresivně na trh dostávají e-cigarety. Popularitu si získaly především díky dodávání nikotinu bez spalování tabáku,

a tedy bez vylučování škodlivých látek. Dále je lze používat na většině míst, kde jsou normální cigarety zakázány. Popularitu si získávají u nekuřáků i dospívajících, i přesto že jejich bezpečnost není dodnes zcela objasněna. Odstranily sice spalování tabáku, ale díky vysoké teplotě vytvářejí desítky toxických látek. Mezi nimi i polycyklické aromatické uhlovodíky nebo karbonylové sloučeniny, které jsou podle IARC zařazeny do první skupiny kancerogenních látek. Nejedná se o takovou koncentraci jako u běžných cigaret, ale jejich množství není zanedbatelné. Účinky e-cigaret byly zkoumány na plicích potkanů. Bylo však dokázáno, že zvyšují produkci volných radikálů, poškozují DNA nejen na úrovni chromozomů, ale také v periferní krvi, kde dochází k prasklinám v leukocytech a tvorbě mikrojader v retikulocytech (Canistro, Vivarelli, 2017, s.1-9).

S rostoucím omezením kouření cigaret na veřejných místech roste i popularita vodních dýmek zejména u mladších kuřáků. Hlavně díky tvrzení o jejich bezpečnosti, kdy škodlivé látky vznikající při hoření tabáku se filtrují v nádobě s vodou. V několika studiích ale bylo zjištěno zvyšující se riziko několika běžných typů nádorů při kouření vodní dýmky. Tyto zprávy popírají fakt, že voda odstraní kancerogeny pocházející z hořícího tabáku. Zvyšuje se především riziko karcinomu v oblasti hlavy a krku, jícnu a plic. Pro nádory jícnu a žaludku je riziko dokonce srovnatelné s rizikem plynoucím z kouření cigaret (Mamtani, Cheema et al, 2017, s. 73-83).

2.2 Výživa a konzumace kávy

Výživa hraje důležitou roli při vzniku maligních onemocnění. Jedná se o velkou různorodou skupinu, ve které nacházíme rizikové i protektivní faktory. Mezi ochranné faktory patří vláknina, ovoce a zelenina. Naopak mezi rizikové faktory řadíme hlavně červené maso, zejména pak zvýšené množství uzenin. Hranice mezi protektivním a rizikovým faktorem není však pevně dána. I přestože červené maso řadíme mezi rizikové faktory, zejména pro kolorektální karcinom, nesmíme zapomínat, že je důležitou zásobárnou bílkovin a mnoha vitamínů (Adam, Krejčí et al., 2011, s. 6-10). Avšak souvislost mezi maligními onemocněními a stravou je značně složitá, zejména kvůli pestrému složení různých potravin.

Podle statistik Organizace spojených národů pro výživu a zemědělství se celosvětová spotřeba masa pohybuje kolem 311,8 milionu tun ročně. Předpokladem však je, že do roku 2050 se zejména v rozvojových zemích spotřeba masa zvýší na dvojnásobek. Největší celosvětová spotřeba je zaznamenávána u vepřového masa (115,5 milionu tun), které se řadí mezi červené maso (maso většiny dospělých savců). Druhou příčku obsazuje maso drůbeží

(zástupce masa bílého) s celoroční spotřebou kolem 108,7 milionu tun. Vzhledem k neustálému rozvoji společnosti lze předpokládat exponenciální růst vlivu zpracovaného masa na lidské zdraví. Dle výsledků Larssona a Wolka z roku 2006 vyplývá, že zvýšení spotřeby masa o 120 g/den je spojeno s 28% zvýšením rizika kolorektálního karcinomu (CRC). Výsledky Phama a kolektivu z roku 2015 potvrzují významnou souvislost mezi spotřebou červeného masa a CRC (relativní riziko – RR – 1,16). Naopak inverzní souvislost je pozorována mezi CRC a spotřebou masa drůbežního (RR – 0,8). U maligního onemocnění prsní tkáně je pozorováno podle metaanalýzy Namiraniana a kolektivu z roku 2014 souvislost výskytu karcinomu s celkovou spotřebou masa vícekrát než 3x týdně. Pokud se zvýší spotřeba červeného masa o 100 g/den, zvýší se i riziko karcinomu žaludku o 17 %. RR se dle autora Song a kolektivu z roku 2014 rovná 1,37. Vzhledem k prokázané souvislosti mezi spotřebou červeného masa a rizikem nádorových onemocnění by jeho spotřeba neměla přesáhnout 300 g/týden (Giuseppe, Mattiuzzi et al., 2016, s. 1-14).

Součástí každodenní stravy jsou také mléčné výrobky. Díky jejich složitému složení však nelze přesně stanovit, jestli lidský organismus chrání proti maligním onemocněním, nebo mu spíše škodí. Z metaanalýzy z roku 2015 vyplývá, že celkový příjem mléčných výrobků nebyl spojen s úmrtním na nádorová onemocnění. U plnotučného mléka však byla nalezena souvislost mezi jeho spotřebou a rizikem karcinomu prostaty (RR – 1,5). Příčinou může být inhibice 1,25 - dihydroxivitamin D (Lu, Chen et al., 2016, s. 1-11).

Zatímco dříve se objevovaly názory o škodlivosti kávy v souvislosti s maligními onemocněními, v současné době se tyto spekulace spíše vyvracejí. Z výsledků různých metaanalýz vyplývá snížení úmrtnosti na některé typy nádorů, zejména díky zvýšené konzumaci kávy denně. Na protinádorové teorii konzumace kávy se podílejí následující faktory – obsah přímých antioxidantů, aktivace antioxidantních enzymů v těle, aktivace jaterních detoxikačních enzymů a protizánětlivý účinek. Společně dokáží chránit buňky před oxidačním stresem i toxiny z okolního prostředí a tím i proti nádorovému onemocnění. K antioxidantním účinkům kávy přispívají látky, jako je kyselina chlorogenová a melanoidiny. Jejich množství je závislé na procesu zpracování kávy. Množství kyseliny chlorogenové se sice s pražením kávy snižuje, kdežto množství melanoidinů se naopak zvyšuje. Díky tomu lze vysvětlit, že největší antioxidantní efekt byl zaznamenán u středně pražené kávy (Neuwirthová, Gál et al., 2017, s. 106-114).

2.3 Alkohol

Na základě údajů WHO došlo mezi roky 2001 až 2005 k vzestupu spotřeby alkoholu na dospělého. Největší nárůst byl zaznamenán v jihovýchodní Asii (68,3 %), nejméně naopak v Americe (5,3 %), v Evropě šlo o 12,1 % (Scoccianti, Straif et al., 2013, s. 1317). V roce 2012 již zemřelo na maligní onemocnění způsobené alkoholem půl milionu lidí na celém světě. Vliv spotřeby alkoholu na vznik maligního onemocnění se mění v závislosti na místě nádoru. Pravděpodobně se jedná o důsledek odlišného mechanismu vlivu alkoholu na tkáň (Connor, 2017, s. 222-228).

Nejen samotná konzumace alkoholu, tedy etanolu, ale i acetaldehyd spadají do kancerogenů 1. skupiny (Scoccianti, Straif et al., 2013, s. 1315). Acetaldehyd vzniká v organismu buď jako metabolit etanolu (Connor, 2017, s. 224), nebo pomocí některých specifických bakterií, které jsou schopny oxidovat etanol na acetaldehyd. Jsou to bakterie v dutině ústní, žaludku a tlustém střevě (Seitz, 2017, s. 232-233).

Spotřeba alkoholu souvisí zejména s nádory v oblastech dutiny ústní, hrtanu, hltanu, jícnu, jater, tlustého střeva, konečníku a prsní tkáň u žen, a to bez ohledu na druh nápoje. U karcinomů dutiny ústní a hltanu se riziko při každodenní spotřebě 50 g alkoholu zvyšuje až třikrát oproti lidem, kteří alkohol nepijí. Při stejné každodenní spotřebě se při kolorektálním karcinomu mluví o zvýšení rizika o 40 %. Pozitivní souvislost mezi konzumací alkoholu a karcinomem prsní tkáň bylo potvrzeno ve více než 100 epidemiologických studiích. Rozdíl rizika vzniku je však odlišný, v závislosti na menopauze. Zatímco v postmenopauze se hodnota relativního rizika při příjmu alkoholu 10-20 g/den uvádí 2,07, u žen před menopauzou je hodnota nižší (1,66). Souvislost s alkoholem je pozorována i u hepatocelulárního karcinomu, zejména díky chronické jaterní cirhóze jako jeho prekanceróze, jejichž vznik je spojen se spotřebou alkoholu větší než 60-80 g denně.

Riziko vzniku maligního onemocnění nehrozí pouze u každodenních konzumentů. Nebezpečí je pozorováno také u příležitostného pití, kdy spotřeba alkoholu přesáhne 60 g denně při jedné příležitosti alespoň jedenkrát za měsíc. Nejnovější údaje ukazují podobně zvýšené riziko u příležitostného i každodenního pití alkoholu, příkladem je karcinom pankreatu u mužů (Scoccianti, Straif et al., 2013, s. 1315-1322).

2.4 Obezita a pohybová aktivita

Výskyt nadváhy a obezity se v posledních třech desetiletích zvýšil v rozvinutých i méně rozvinutých zemích (Renehan, Zwahlen et al, 2015, s. 484-490). Procento lidí s BMI (body mass index) vyšším než 25 kg/m² stoupl od roku 1980 z 24,6 % na 34,4 % v roce 2008. Frekvence obezity, tedy lidí s BMI větším než 30 kg/m², se dokonce zdvojnásobila a to z 6,4 % na 12 %. Paradoxem zůstává, že lidskému zdraví více škodí nadváha než obezita (Arnold, Leitzman et al, 2016, s. 8-15).

Mnoho epidemiologických studií naznačuje, že obezita vykazuje pozitivní asociaci s některými nádorovými onemocněními. Zahrnujeme zde karcinom pankreatu, jater, ledvin, adenokarcinom jícnu, kolorektální karcinom, karcinom prsu u postmenopauzální žen, karcinom endometria, vaječníku a pokročilé stádium u karcinomu prostaty. V roce 2012 téměř 0,5 milionu, tedy 3,6 % nově diagnostikovaných nádorů bylo způsobeno nadváhou nebo obezitou (Nunez, Bauman et al, 2017, s. 56-64). V součtu by bylo možné předejít vzniku 0,4 nádorů u mužů a 1,1 % u žen, pokud by lidé dodržovali správnou tělesnou hmotnost (Arnold, Leitzman et al, 2016, s. 8-15). I přes značné důkazy, které naznačují, že obezita je rizikovým faktorem nádorů, dosud není potvrzen vztah o snižování hmotnosti a tím i snížení rizika onemocnění zhoubným nádorem.

Pravděpodobně se jedná o 3 mechanismy, které spojují obezitu jako rizikový faktor a vznik nádorů:

- změněný metabolismus pohlavních hormonů,
- zvýšená hladina inzulínu a jeho biologická dostupnost,
- chronický zánět (při zvětšování tukové tkáně se zvyšuje hladina CRP).

Asociace mezi BMI a vznikem karcinomů není zcela jasná. Souvislost je vázána na některé faktory, jako jsou:

- pohlaví – rozdíl mezi pohlavími lze pozorovat u karcinomu tlustého střeva, kdy větší riziko vykazují obézní muži,
- histologická specifika – obezita je pozitivně spojena s adenokarcinomem jícnu, už však ne s dlaždicobuněčným karcinomem,
- demografická poloha – riziko karcinomu prsu u žen před menopauzou se vyskytuje v asijskou-pacifickém obyvatelstvu. To však nemůžeme pozorovat u severoamerické ani evropské populace (Renehan, Zwahlen et al., 2015, s. 484-490).

Každé trvalé zvýšení hmotnosti u žen a trvání nadváhy v rámci deseti let je spojeno s 5% zvýšením rizika karcinomu prsu. Riziko hrozí zejména se zvýšením hmotnosti po menopauze (Arnold, Leitzman et al, 2016, s. 8-15). Ženy s nadváhou mají obecně horší prognózu, vyskytují se u nich objemnější nádory s větším sklonem k metastazování do lymfatických uzlin i vzdálených orgánů. Vyskytuje se u nich i větší riziko relapsu po léčbě. Zmnožení tukové tkáně způsobuje v prsní tkáni zvýšenou tuhost a změny v extracelulární matrix, které podporují progresi maligního bujení. Jedním z důležitých klinických doporučení při léčbě karcinomu prsu je tedy ztráta hmotnosti (Arendt, Kuperwasser, 2015, s. 1-6).

Od 90. let 20. století se zejména v zemích s vysokými příjmy zvýšil výskyt adenokarcinomu jícnu oproti dlaždicobuněčnému karcinomu, který je způsoben zejména díky užití tabákových výrobků. Vznik adenokarcinomu je spojen s obezitou v dospělém, ale i v dětském věku (Arnold, Leitzman et al, 2016, s. 8-15).

Pohybová aktivita je vnímána jako komplexní faktor, který může působit na organismus více mechanismy (změna energetické bilance, zvýšení obranyschopnosti, působení na DNA). Pravidelný pohyb, zejména ve střední a vyšší intenzitě, může snížit riziko některých druhů tumorů (Máček, Máčková, 2004, s. 145). To znamená, že lidé vykonávající alespoň střední fyzickou aktivitu, mají o 10 % nižší riziko vzniku maligního onemocnění. Protektivní vliv je prokázán zejména pro kolorektální karcinom a karcinom prsu. Fyzická aktivita ovšem nepůsobí jako ochranný faktor při všech situacích. Zatímco snížení rizika u kuřáků při fyzické aktivitě je značné (RR – 0,77), u nekuřáků protektivitu nepozorujeme. WHO v této souvislosti vydala doporučení o vykonávání 2,5 hodiny střední intenzity nebo 1,25 h vyšší intenzity za týden, a tedy snížení rizika onemocnění o 7 % (Liu, Yun et al, 2016, s. 372-378).

2.4.1 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je definován jako soubor několika rizikových faktorů:

- viscerální obezita definovaná obvodem pasu,
- zvýšená hladina triglyceridů (≥ 150 mg/dL),
- nízké hladiny HDL cholesterolu,
- vysoký krevní tlak ($> 130/85$ mm Hg),
- vysoká hladina glukózy nalačno (≥ 100 mg/dL).

Pokud člověk splňuje alespoň 3 z 5ti předchozích rizikových faktorů, můžeme říct, že má metabolický syndrom. Jeho výskyt se zvyšuje s věkem. V populaci starší 50ti let trpí

metabolickým syndromem téměř 30 % lidí v Evropě a až 40 % v USA (Micucci, Valli et al, 2016, s. 38959). Jeho výskyt se však neustále zvyšuje.

Metabolický syndrom byl v mnohých studiích spojen s větším výskytem některých maligních onemocnění. Jednotlivci, kteří vykazovali známky metabolického syndromu měli o 33 % vyšší celkovou úmrtnost na nádorová onemocnění ve srovnání s těmi, kteří ho neměli. Riziko úmrtí na nádorová onemocnění se zvyšuje s rostoucím počtem abnormálních hodnot metabolického syndromu. Jedinci, kteří splňují všech 5 rizikových faktorů mají až o 87 % větší riziko úmrtí na nádorová onemocnění.

Souvislost mezi metabolickým syndromem a zvýšeným rizikem zhoubného onemocnění je prokázána u karcinomu prostaty, prsu, pankreatu, tlustého střeva, jater a dalších lokalit trávicího traktu (Gathirua-Mwangi, Monahan et al, 2017, s. 127-136). Dle metaanalýzy, kterou vedl Esposito a kolektiv autorů, bylo zjištěno, že zvyšující se riziko závisí na pohlaví. Zatímco u mužů bylo nejvyšší riziko pozorováno u maligního onemocnění jater (RR – 1,43) a kolorektálního karcinomu (RR – 1,25). U žen je nejvyšší riziko u karcinomu endometria (RR – 1,61), karcinomu pankreatu (RR – 1,58) a karcinomu prsu po menopauze (RR – 1,56).

Metabolický syndrom nemusí být přímou příčinou vzniku maligního onemocnění, ale může být spojen s horšími výsledky léčby, či zvýšenou recidivou a vyšší mortalitou. Podle Steblinga a kolektivu, ženy trpící metabolickým syndromem a postihl je karcinom prsu reagují hůře na standartní léčbu oproti ženám, které metabolický syndrom nemají (Micucci, Valli et al, 2016, s. 38959-38967).

2.5 Faktory pracovního prostředí

Přítomnost kancerogenů v pracovních prostředích při vykonávání některých povolání je vysoká. IARC klasifikovala 44 kancerogenů a 12 povolání nebo procesů, při kterých dochází ke kontaktu se škodlivými látkami. Přičemž celková úmrtnost na nádorová onemocnění způsobená kancerogeny v pracovním prostředí v roce 2005 byla 8,2 % u mužů a 2,3 % u žen (Espina, Straif et al, 2015, s. 84-85). Faktorům pracovního prostředí přisuzujeme až 4 % zjištěných maligních onemocnění. V České republice v letech 1991 až 2001 bylo nejvíce diagnostikovaných nádorů způsobených pracovním prostředím v oblasti bronchů (91,7 %). Dalšími nejvíce ohroženými orgány jsou močový měchýř a kůže.

Původci těchto zhoubných nádorů jsou nejčastěji ionizující záření, azbest, polycyklické aromatické uhlovodíky a dioxiny (Adam, Koptíková et al, 2003, s. 41-47).

Patogenem, který má největší podíl na vznik zhoubných nádorů z pracovního prostředí v Evropě je azbest, jehož všechny formy jsou pro člověka kancerogenní. I přestože je v celé Evropské unii zakázán, řada pracovníků se s ním stále může setkat. A to zejména ve stavebnictví, ale i v tesařském a elektro průmyslu. Azbest může způsobovat mezoteliom a karcinom plic, hrtanu nebo vaječnicků. Omezené důkazy spojují azbest i s karcinomem hltanu, žaludku a kolorektálním karcinomem (Espina, Straif at el, 2015, s. 84-91).

IARC od roku 2010 zařadila mezi kancerogeny skupiny 2A, tedy pravděpodobně kancerogenní pro člověka, noční směnnou práci. Může při ní docházet k poruchám cirkadiánního rytmu a spánkové deprivaci, mimo jiné vede ke zvýšenému riziku karcinomu prsu, prostaty, tlustého střeva a endometria. V ČR více než 23,3 % lidí nad 49 let pracuje v noci, tím se společně se Slovenskem a Finskem řadíme mezi země s největším podílem pracujících v noci. Umělé světlo, které působí na organismus v noci, může navodit změnu cirkadiánního rytmu a tím potlačit tvorbu melatoninu. Jeho snížení by mohlo vést ke sníženému vychytávání volných radikálů, které mohou vyvolat tkáňové poškození, a tím přispět k nádorovému procesu. K tomu může přispět i spánková deprivace, při které dochází k narušení imunitního systému supresí NK buněk (tzn. snížení dohledu nad nádorovým procesem). Prevencí by mohlo být zkrácení pracovních směn (ne delší než 10 hodin), i pracovního týdne (méně než 60 hodin/týden) (Křibská, Nakládalová, 2017, s. 22-26).

2.6 Životní prostředí a ultrafialové záření

Na znečištění životního prostředí se podílejí látky, které představují současné nebo budoucí poškození lidského zdraví. Mohou přispět k závažnému onemocnění a předčasnému úmrtí. Tyto látky můžeme rozdělit do čtyř kategorií:

- 1) plynné znečišťující látky – vznikají především spalováním fosilních paliv,
- 2) perzistentní organické znečišťující látky – chemické látky, které v prostředí přetrvávají dlouhou dobu (např. pesticidy, dioxiny),
- 3) těžké kovy – patří sem základní kovové prvky (olovo, rtuť, kadmium, chrom, mangan aj.), které jsou přirozenou součástí zemské kůry. Ve stopových množstvích se nacházejí i v lidském organismu, kde jsou důležité pro některé metabolické procesy. Ve větších množstvích jsou však toxické,
- 4) částice – jejich velikost hraje roli v posouzení jejich škodlivosti. Za nejškodlivější jsou považovány ultrajemné ($< 0,1 \mu\text{m}$) a jemné ($< 1 \mu\text{m}$) částice, kterou mohou pronikat až do plicních alveolů (Kampa, Castanas, 2008, s. 362-363).

Můžou pocházet z přírodních i antropogenních zdrojů a dle IARC je znečištěné životní prostředí zařazeno mezi kancerogeny. Evropské studie ESCAPE, které sbírala data ze 17 evropských zemí, potvrdila vliv znečištění životního prostředí na karcinom plic a některé studie shromáždily i důkazy o riziku karcinomu močového měchýře. Je prokázána i souvislost mezi maligním melanomem a perzistentními organickými znečišťujícími látkami, se kterými se běžné obyvatelstvo setkává prostřednictvím tukových složek mléka, vejce, masa a ryb. Kauzální vztah mezi znečištěným životním prostředím a rizikem některých zhoubných nádorů (hematopoetické malignity, mozkové nádory) není zcela objasněn, zejména díky neznámé prevalenci expozice v prostředí a nepřesným určením rozsahu rizika onemocnění při nízkých dávkách (Espina, Straif et al, 2015, s. 84-91).

Ultrafialové záření (UV) je součástí elektromagnetického spektra, které může být vyzařováno přirozeně ze slunce i z umělých zdrojů (solária). UV z obou zdrojů je však dle IARC klasifikováno jako kancerogen, zejména pro maligní onemocnění kůže. UV z přirozených zdrojů je spojeno zejména s kožním maligním melanomem, karcinomem bazálních buněk a karcinomem buněk skvamózních. Větší riziko kožního maligního melanomu pozorujeme i u umělých zdrojů UV, navíc se setkáváme s větším rizikem očního melanomu.

UV se dělí do tří kategorií – UVA, UVB a UVC. Na zemský povrch se nejvíce dostává UVA (95 %), UVB pouze 5 % a UVC by mělo být absorbováno ozonovou vrstvou. Přičemž UVB je až 10^4 časově biologicky účinnější než UVA. Ultrafialové záření nejčastěji působí na DNA, kde tvoří množství fotoproduktů, které mohou vyvolat pre-mutagenní léze. Nejnebezpečnější pre-mutagenní lézí je cyklobutan-pyrimidin, který je 1000x více tvořen díky UVB než UVA, které je slaběji absorbováno DNA než UVB. Kromě změn v DNA, může UV přispět k rozvoji maligního onemocnění také potlačením imunitního systému.

Expozice UV záření není všude stejná. Ovlivňuje ji několik důležitých faktorů: zeměpisná šířka, nadmořská výška, oblačnost i znečištěné prostředí. Proto i riziko maligního onemocnění kůže není všude stejné. Zatímco v Austrálii a na Novém Zélandu se celoživotní riziko onemocnění zhoubným nádorem kůže pohybuje kolem 3,6 %, v Evropě je riziko mezi 0,3 až 1,6 %. Na celém světě se ale výskyt zhoubného onemocnění kůže v posledních desetiletích zvyšuje, zejména díky změnám životního stylu, které zahrnují pozitivnější postoj k opalování, víc odhalující módní trendy, rostoucí trend trávení prázdnin ve slunečných destinacích a v neposlední řadě růst popularity solárií. Odhaduje se, že až 5 % kožního maligního melanomu, zejména u ženského pohlaví, je způsobeno právě UV ze solárií (Greinert, De Vries et al, 2015, s. 75-83).

3 Riziko maligního onemocnění u zdravotnických pracovníků pracujících s ionizujícím zářením

Již během několika prvních let od objevu rentgenového záření narůstal počet krátkodobých nežádoucích účinků – dermatitida, kožní ulcerace nebo podráždění očí. V pozdějších letech však narůstaly i důkazy o dlouhodobějších účincích, jako je katarakta nebo karcinom kůže. V roce 1963 autor Lewis přišel s důkazem o vyšší úmrtnosti na leukémii u těch pracovníků, v roce 2002 pak dle autora Wenzla se zvyšuje riziko maligního onemocnění mozku u lékařů, kteří provádějí intervenční radiologické postupy, i přestože roční efektivní dávky pro lékařské radiační pracovníky se snižují. Zatímco na počátku 60. let 20. století dosahovala hodnot méně než 5 mSv, po roce 2000 se již jednalo o 0,23-0,08 mSv.

Epidemiologické studie lékařských radiačních pracovníků zjistily riziko leukémie, karcinomu kůže a prsu u žen, zejména pro ty, kteří byli zaměstnáni před rokem 1950 (Linet, Kwang et. al, 2010, s. 1-24). U zdravotnických pracovníků, kteří pracovali před lety 1935 vzrůstalo riziko maligního onemocnění prsu, navíc se zvyšovalo s počtem odpracovaných let před rokem 1940 a u těch pracovníků, kteří začali pracovat před 17. rokem svého života. Stejně tak riziko leukémie je zvýšené u radiačních zdravotnických pracovníků, kteří pracovali pět nebo více let před rokem 1950, nebo drželi pacienta 50x a více při rentgenovém vyšetření. Rovněž riziko karcinomu bazálních buněk kůže se zvyšuje u radiačních pracovníků pracujících před rokem 1940 (U.S. Radiologic Technologists Cohort,[b.r.]).

Zvyšující se počet úmrtnosti na některá zhoubná onemocnění související s vnitřními i vnějšími zdroji záření vedl k většímu zájmu zajištění radiační ochrany (Linet, Kwang et. al, 2010, s. 8). Byly zavedeny principy, které vedou k zajištění radiační ochrany:

- princip zdůvodnění – každá činnost musí být zdůvodněna pozitivy, které převýší daná rizika,
- princip optimalizace – vychází z anglického ALARA (as low as reasonably achievable), tedy že ozáření má být tak nízké, jak lze dosáhnout,
- princip limitování – celkové ozáření by nemělo přesáhnout stanovené limity,
- princip fyzické bezpečnosti zdrojů – zajištění zdrojů tak, aby nad nimi nemohlo dojít ke ztrátě kontroly.

Lze uvést tři způsoby, které vedou k zajištění radiační ochrany před ionizujícím zářením – ochrana časem, vzdáleností a stíněním (Hušák, 2009, s. 63-64).

Zdravotní radiační pracovníci mají obecně velmi nízkou expozici radiací,

potencionálně kromě těch, kteří podávají radionuklidy pro postupy nukleární medicíny. Pracovní expozice se však v dnešní době snižuje, a to i navzdory tomu, že v průběhu posledních 30ti let došlo k podstatnému nárůstu lékařských radiačních postupů (Linet, Kwang et al, 2010, s. 1-9).

Závěr

Cíle mé bakalářské práce zahrnovaly sumarizaci dohledaných aktuálních poznatků o kancerogenezi, fázích kancerogeneze, faktorech, které se na ní podílejí a rizikových faktorech nádorových onemocnění. Těmito tématy jsem se postupně zabývala, kdy jsem objasnila pojem kancerogeneze, který znamená proces, díky kterému dochází ke vzniku nádoru a skládá se z několika na sebe navazujících kroků, tedy fází – iniciaci, promoci a progresi. Ke změně zdravé buňky na buňku nádorovou napomáhají onkogeny a mutace v tumor-supresorových genech. I morfologické změny ve tkáních mohou přispět ke vzniku nádoru. Tyto změny nazýváme prekancerózy.

Dále jsem se zabývala rizikovými faktory nádorových onemocnění, mezi které patří hlavně zevní faktory. Největší podíl na vznik nádorových onemocnění má špatná životospráva. Včetně nevhodně zvolené stravy, konzumaci tabáku, alkoholu a z toho plynoucí obezity, která nejen vede ke vzniku mnohých civilizačních onemocnění, ale také přispívá ke vzniku některých nádorových onemocnění.

Dohledané informace a jejich sumarizace by mohly být použity jako výukový materiál sloužící pro přehlednost daného tématu. Tyto informace by mohly být užitečné pro širokou veřejnost vzhledem k závažnosti tématu a stoupajícím počtem některých nádorových onemocnění.

Referenční seznam

1. ADAM, Zdeněk, Jana KOPTÍKOVÁ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0677-6.
2. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
3. ARENDT, Lisa M. a Charlotte KUPERWASSER. Working stiff: How obesity boosts cancer risk. *Science Translational Medicine* [online]. 2015, 7(301), [cit. 2018-01-30]. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9446. ISSN 1946-6234. Dostupné z: <http://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.aac9446>
4. ARNOLD, Melina, Michael LEITZMANN, Heinz FREISLING, Freddie BRAY, Isabelle ROMIEU, Andrew RENEHAN a Isabelle SOERJOMATARAM. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiology* [online]. 2016, 41, 8-15 [cit. 2018-01-30]. DOI: 10.1016/j.canep.2016.01.003. ISSN 18777821. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782116000059>
5. BARTOŇKOVÁ, H. *Manuál prevence a časné detekce nádorových onemocnění: prevence nádorových onemocnění ve 21. století*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2002. ISBN 80-238-9513-3.
6. CANISTRO, Donatella, Fabio VIVARELLI, Silvia CIRILLO, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Scientific Reports* [online]. 2017, 7(1), - [cit. 2018-01-21]. DOI: 10.1038/s41598-017-02317-8. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-02317-8>
7. CONNOR, Jennie. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction* [online]. 2017, 112(2), 222-228 [cit. 2018-01-26]. DOI: 10.1111/add.13477. ISSN 09652140. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.13477>
8. Conteduca, V., Sansonno, D., Russi, S., Dammacco, F: *Precancerous colorectal lesions (Review)*. *International Journal of Oncology* 43 [online]. no. 4 (2013), 973-984. [cit. 2017-11-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2041>
9. ESPINA, Carolina, Kurt STRAIF, Søren FRIIS, Manolis KOGEVINAS, Rodolfo SARACCI, Harri VAINIO a Joachim SCHÜZ. European Code against Cancer 4th Edition: Environment, occupation and cancer. *Cancer Epidemiology* [online]. 2015, 39, S84-S92 [cit. 2018-02-04]. DOI: 10.1016/j.canep.2015.03.017.

ISSN 18777821. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782115000995>

10. GATHIRUA-MWANGI, Wambui G., Patrick O. MONAHAN, Mwangi J. MURAGE a Jianjun ZHANG. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes & Control* [online]. 2017, 28(2), 127-136 [cit. 2018-02-21]. DOI: 10.1007/s10552-016-0843-1. ISSN 0957-5243. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-016-0843-1>
11. GREINERT, Rüdiger, Esther DE VRIES, Friederike ERDMANN, Carolina ESPINA, Anssi AUVINEN, Ausrele KESMINIENE a Joachim SCHÜZ. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiology* [online]. 2015, 39, S75-S83 [cit. 2018-02-10]. DOI: 10.1016/j.canep.2014.12.014. ISSN 18777821. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782115000028>
12. HUŠÁK, Václav. *Radiační ochrana pro radiologické asistenty*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2350-0
13. HYMOWITZ, Norman. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Pediatric Roots. *Lung cancer international* [online]. 2012 [cit. 2018-01-21]. DOI: 10.1155/2012/790841
14. ISLAMI, Farhad, Lindsey a. Torre, Ahmedin Jemal. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Translational Lung Cancer Research*. 2015;4(4):327-338. [cit. 2018-01-20]. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.04.
15. KAMPA, Marilena a Elias CASTANAS. Human health effects of air pollution. *Environmental Pollution* [online]. 2008, 151(2), 362-367 [cit. 2018-02-06]. DOI: 10.1016/j.envpol.2007.06.012. ISSN 02697491. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749107002849>
16. KASPRZAK, Aldona, Wojciech KWASNIEWSKI, Agnieszka ADAMEK a Anna GOZDZICKA-JOZEFIAK. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutation Research - Reviews* [online]. 2017(772), 78-104 [cit. 2017-11-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>
17. KASTNEROVÁ, Markéta, Blanka Žižková. Kouření jako zdravotně sociální problém. *Prevence úrazů, otrav a násilí* [online]. 2007, roč. 3, č.2 [cit. 2018-01-20]. ISSN 1804-7858. Dostupné z: <http://casopis-zsfju.zsf.jcu.cz/prevence-urazu-otrav-a-nasili/administrace/clankyfile/20120501144046460431.pdf>

18. KINNAIRD, Adam a Evangelos D., MICHELAKIS. Metabolic modulation of cancer: a new frontier with great translational potential. *Journal of molecular medicine* [online]. 2015, 93:127. s.127-142. [cit. 2017-10-14]. ISSN: 1432-1440. Dostupné na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00109-014-1250-2>
19. KLENER, Pavel a Pavel KLENER jr. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Praha: Grada Publishing, 2010, 113-119 s. ISBN 978-80-247-2808-7
20. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002, 39-75 s. ISBN 80-7262-151-3
21. KŘIBSKÁ, Michaela a Marie NAKLÁDALOVÁ. Noční směnná práce a vznik nádorových onemocnění – základní informace. *Pracovní lékařství*. 2017, 69(1-2), 22-26. [cit. 2018-01-20]. ISSN 0032-6291. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/pracovni-lekarstvi-clanek/nocni-smenna-prace-a-vznik-nadorovych-onemocneni-zakladni-informace-61879>
22. LÁZARO, Miguel López. Stem cell division theory of cancer. *Cell cycle* [online]. 2015, 14:16. s. 2547-2548. [cit. 2017-10-15]. ISSN: 1551-4005. Dostupné na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384101.2015.1062330>
23. LINET MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon S, de Gonzalez AB. Historical Review of Cancer Risks in Medical Radiation Workers. *Radiation research*. 2010;174(6):793-808. [cit. 2018-03-31]. DOI:10.1667/RR2014.1. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4098897/>
24. LIPPI, Giuseppe, Camilla MATTIUZZI a Gianfranco CERVELLIN. Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2016, 97, 1-14 [cit. 2018-01-22]. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.008. ISSN 10408428. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842815300780>
25. LIU, Li, Yun SHI, Tingting LI, Qin QIN, Jieyun YIN, Shuo PANG, Shaofa NIE a Sheng WEI. Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. *British Journal of Sports Medicine* [online]. 2016, 50(6), 372-378 [cit. 2018-02-02]. DOI: 10.1136/bjsports-2015-094728. ISSN 0306-3674. Dostupné z: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2015-094728>
26. Lu Zhang, Jerry W. Shay; Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*[online]. 109(8), 2017, [cit. 2017-11-13]. djw332, <https://doi.org/10.1093/jnci/djw332>

27. LU, Wei, Hanwen CHEN, Yuequn NIU, Han WU, Dajing XIA a Yihua WU. Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutrition Journal* [online]. 2016, 15(1), - [cit. 2018-01-23]. DOI: 10.1186/s12937-016-0210-9. ISSN 1475-2891. Dostupné z: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-016-0210-9>
28. LUKEŠOVÁ, Šárka a kol. Nádorová angiogeneze. *Vnitřní lékařství* [online]. 2006, 52(9), s.797-800. [cit. 2017-10-01]. ISSN 0042-773X. Dostupné z: <http://www.vnitrnilekarstvi.eu/vnitri-lekarstvi-clanek/nadorova-angiogeneze-51162>
29. MACACU, Alina, Philippe AUTIER, Mathieu BONIOL a Peter BOYLE. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. 2015, 154(2), 213-224 [cit. 2018-01-21]. DOI: 10.1007/s10549-015-3628-4. ISSN 0167-6806. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-015-3628-4>
30. MÁČEK, Miloš a Jiřina MÁČKOVÁ. Pohybová aktivita jako prevence vzniku rakoviny. *Medicina sportiva Bohemica et Slovaca*. 2004, 13(3), 145-152. [cit. 2018-01-20]. ISSN 1210-5481. Dostupné z: http://www.estl.cz/file/2014/02/MSBS-2004_03.pdf#page=33
31. MAISHI, Nako a Kyoko HIDA. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis. *Cancer Science*. 2017, 108(10), 1921-1926. [cit. 2017-10-22]. ISSN 13479032. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/cas.13336>
32. MAMTANI, Ravinder, Sohaila CHEEMA, Javaid SHEIKH, Ahmad AL MULLA, Albert LOWENFELS a Patrick MAISONNEUVE. Cancer risk in waterpipe smokers: a meta-analysis. *International Journal of Public Health* [online]. 2017, 62(1), 73-83 [cit. 2018-01-21]. DOI: 10.1007/s00038-016-0856-2. ISSN 1661-8556. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00038-016-0856-2>
33. MICUCCI, Carla, Debora VALLI, Giulia MATACCHIONE a Alfonso CATALANO. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget* [online]. 2016, 7(25), - [cit. 2018-02-22]. DOI: 10.18632/oncotarget.8341. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <http://www.oncotarget.com/fulltext/8341>
34. NEUWIRTHOVÁ, Jana, Břetislav GÁL, Pavel SMILEK a Pavla URBÁNKOVÁ. Coffee in Cancer Chemoprevention. *Klinická Onkologie*[online]. 2017, 30(2), 106-114 [cit. 2018-01-24]. DOI: 10.14735/amko2017106. ISSN 0862495x. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/klinicka-onkologie-journal/search-for-articles/skupina/a/zobrazit/ids/5143/>

35. NUNEZ, Carlos, Adrian BAUMAN, Sam EGGER, Freddy SITAS a Visalini NAIR-SHALLIKER. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiology* [online]. 2017, 47, 56-63 [cit. 2018-01-30]. DOI: 10.1016/j.canep.2017.01.002. ISSN 18777821. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782117300024>
36. OTOVÁ, Berta a Romana MIHALOVÁ. *Základy biologie a genetiky člověka*. Praha: Karolinum, 2012, 157-166 s. ISBN 978-80-246-2109-8
37. PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003, 12-25 s. ISBN 8024603950
38. REJTHAR, Aleš a Bořivoj VOJTĚŠEK. *Obecná patologie nádorového růstu*. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0238-x.
39. RENEHAN, Andrew G., Marcel ZWAHLEN a Matthias EGGER. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Reviews Cancer* [online]. 2015, 15(8), 484-498 [cit. 2018-01-30]. DOI: 10.1038/nrc3967. ISSN 1474-175x. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrc3967>
40. SCOCCIANI, Chiara, Kurt STRAIF a Isabelle ROMIEU. Recent evidence on alcohol and cancer epidemiology. *Future Oncology* [online]. 2013, vol. 9, no. 9, s. 1315-22. [cit. 2018-01-25]. ISSN 1479-6694.
41. SEITZ, Helmut K. Alcohol and cancer-individual risk factors. *Addiction* [online]. 2017, 112(2), 232-233 [cit. 2018-01-26]. DOI: 10.1111/add.13664. ISSN 09652140. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.13664>
42. SHIELS, Meredith S., Todd GIBSON, Joshua SAMPSON, et al. Cigarette Smoking Prior to First Cancer and Risk of Second Smoking-Associated Cancers Among Survivors of Bladder, Kidney, Head and Neck, and Stage I Lung Cancers. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2014, 32(35), 3989-3995 [cit. 2018-01-20]. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8220. ISSN 0732-183x. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.56.8220>
43. ŠMARDOVÁ, Jana a Jana KOPTÍKOVÁ. Dva pohledy na vývoj nádorů. *Klinická onkologie* [online]. 2016, 29(4), s.259-266. [cit. 2017-10-14]. ISSN 0862-495x. Dostupné na: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/206/4999.pdf>
44. U.S. Radiologic Technologists Cohort. *National Cancer Institut* [online]. NIH...Turning Discovery Into Health® [cit. 2018-03-31]. Dostupné z: <https://dceg.cancer.gov/research/who-we-study/cohorts/us-radiologic-technologists>

45. XU, Jie, Peng LIU, Xiangning MENG, Jing BAI, Songbin FU, Rongwei GUAN a Wenjing SUN. Association between sister chromatid exchange and double minute chromosomes in human tumor cells. *Molecular Cytogenetics* [online]. 2015, 8(1), - [cit. 2017-11-07]. DOI: 10.1186/s13039-015-0192-x. ISSN 1755-8166. Dostupné z: <http://www.molecularcytogenetics.org/content/8/1/91>
46. YUE, Xuetian, Yuhan ZHAO, Yang XU, Min ZHENG, Zhaohui FENG a Wenwei HU. Mutant p53 in Cancer: Accumulation, Gain-of-Function, and Therapy. *Journal of Molecular Biology* [online]. 2017, 429(11), 1595-1606 [cit. 2017-11-13]. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.03.030. ISSN 00222836. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283617301638>
47. 12 zásad, jak předcházet vzniku rakoviny » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2018 ČOS ČLS JEP [cit. 2018-01-26].
Dostupné z: <https://www.linkos.cz/onkologicka-prevence/zasady-zdraveho-zivotniho-stylu/12-zasad-jak-predchazet-vzniku-rakoviny/>

Seznam zkratek

ATP	adenosintrifosfát
BMI	body mass index
CAF	nádorové fibroblasty
CRC	kolorektální karcinom
DMs	double minute chromosone
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGF	receptory pro epidermální růst
Gy	gray
HPV	human papilloma virus
IARC	Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
IGF	inzulinu podobný růstový faktor
IGFBPs	vázající proteiny pro IGF
mSv	mili Sievert
NGF	nervový růstový faktor
RNA	ribonukleová kyselina
SCE	sesterská výměna chromatid
SMT	somatická mutační teorie
TEC	nádorové endoteliální buňky
TOFT	teorie pole tkáňové organizace
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů
TSP	trombospondin
UV	ultrafialové záření
VEGF	růstový faktor pro endoteliální buňky
WHO	Světová zdravotnická organizace

Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Podíl jednotlivých příčin na nádorové mortalitě.....	19
--	----