

## KOURENÍ A OSTATNÍ ZHOUBNÉ NÁDORY

V cigaretovém kouři – ve směsi vdechované aktivním kuřákem i v dýmu, který uniká z doutnající cigarety do kuřákovy okolí – byla identifikována většina chemických látek, které jsou v současné době pokládány za prokázané humánní karcinogeny. Emise z cigaretového kouře jsou komplexnější karcinogenní směsí než emise ze spaloven toxických odpadů, neboť obsahují kromě polycyklických aromatických uhlovodíků, těžkých kovů (včetně radioaktivního polonia), polycyklických halogenovaných uhlovodíků, některých průmyslových karcinogenů i řadu karcinogenních nitrosaminů, jejichž výskyt je specifický jen pro tabák. Nikotin, který sám nemá mutagenní potenciál, se částečně metabolizuje na nitrosaminovou sloučeninu NNK pokládanou za potentní karcinogen. Většina karcinogenních látek v cigaretovém kouři se metabolicky aktivuje na látky s vyšší mutagenní a karcinogenní aktivitou za katalytického působení některých enzymů z komplexu P 450: proto vnímavost kuřáků ke karcinogenním účinkům je determinována genetickým polymorfismem genů určujících schopnosti produkce enzymů v první i ve druhé (detoxikační) fázi metabolismu.

### **Karcinom ledvin a močového měchýře**

patří k relativně častým nádorovým onemocněním s nepříznivou prognózou a v našich podmínkách kouření přispívá k úmrtnosti na tyto nádory 40 až 50% (RR je 2 až 3 krát vyšší u kuřáků). Téměř všechny epidemiologické studie našly vztah mezi intenzitou kouření (počet cigaret/den) a velikostí relativního rizika. Po zanechání kouření se riziko redukuje, obvykle však ne až na úroveň nikdy nekouřících osob.

V některých zahraničních studiích se potvrdil i potenční účinek konzumace větších množství piva, což se vysvětluje obvykle častou zvýšenou náplní močového měchýře a v jejím důsledku větší průchodností buněčné membrány pro karcinogenní látky přítomné v moči. U kuřáků bývají časté nálezy vyšší mutagenní aktivity moče (v Amesově testu) a vysoký podíl na tomto druhu nádorových onemocnění se přičítá zejména přítomností chemických látek se specifickou afinitou k vylučovacímu ústrojí (5- amino bifenyl, beta-naftylamin). Karcinogenní působení těchto látek bylo původně podrobně sledováno u profesionálně exponovaných dělníků v gumárenském a plastikářském průmyslu, kde karcinom močového měchýře se vyskytoval častěji (obě látky jsou přidávány do výrobních surovin), a jejich karcinogenní účinky byly potvrzeny v experimentálních studiích.

### **Karcinom děložního čípku**

Za hlavní cervikální karcinogen je pokládán perzistentní Human Papillomavirus (HPV), takže karcinom děložního čípku je v podstatě pohlavně přenášeným onemocněním. Řada epidemiologických studií však dokumentuje, že dalším nezávislým rizikovým faktorem tohoto zhoubného nádoru je i kouření: při standardizaci všech faktorů souvisejících s přenosem HPV a dalšími gynekologickými okolnostmi bylo opakovaně zjištěno, že kuřáctví zvyšuje relativní riziko v průměru o 30%. Za mechanismus, kterým kouření k rakovině v této lokalitě přispívá, se pokládá průnik cigaretových karcinogenů z krevního oběhu do těchto tkání: z vaginálního sekretu byl izolován nikotin jako přímý indikátor průniku škodlivin z tabákového kouře.

### **Karcinom tlustého střeva a konečníku**

má ve vztahu ke kouření zajímavou historii: zatímco pro rozvoj adenomů a polypů tlustého střeva, které jsou pokládány za prekarcinomatозní změny, je kouření prokázaným rizikovým faktorem (RR 2 až 3, vztah dávky a účinku), k vlastním karcinomům se dlouho souvislost s kouřením neprojevila. Pro tyto podivné výsledky byla formulována hypotéza o možné

heterogenitě adenomů, podle které kouření by mohlo podporovat vznik těch, které nemají schopnost maligního zvratu.

Změnu přinesly až epidemiologické analýzy dlouhodobě probíhajících prospektivních studií (např. britských lékařů, amerických veteránů): první statisticky významné souvislosti jsou stále častěji publikovány od 80. let. Důvodem původních nesrovnalostí je to, že u této lokalizace nádorového bujení je podstatně delší latentní perioda a vztahy se projeví až po 30 až 40 letech. Lze předpokládat, že u dnešní mladé generace patnáctiletých kuřáků bude zvýšená incidence kolorektálního karcinomu od 55 let jejich věku. Signifikantní souvislosti kouření a rakoviny střev a konečníku jsou nacházeny u obou pohlaví. Význam má i osobní vnímavost, daná genetickým polymorfismem ovlivňujícím produkci metabolických enzymů cytochromu P450, glutathion-S-transferázy (GST) a N-acetyl transferázy (NAT-2). Česká republika zaujímá v rámci Evropské unie přední místo s vysokou incidencí kolorektálního karcinomu, s vzestupným trendem. Vedle rozhodujících změn v oblasti výživových zvyklostí může k zásadnímu zvratu přispět i redukce kuřácké epidemie.

### **Karcinomy kůže**

Zhoubné nádory na kůži jsou z 90% tvořeny třemi typy: skvamocelulárním karcinomem, bazaliomem a melanomem; incidence všech 3 typů se v posledních dekádách zvyšuje.

Kouření je významným rizikovým faktorem pro vývoj **skvamocelulárního karcinomu kůže** (riziko je zhruba dvojnásobné). Naopak nebylo prokázáno, že by kouření ovlivňovalo riziko maligního melanomu, i když kouřící pacienti s tímto nádorem mívají horší prognózu. Také nebyly popsány vztahy k výskytu bazaliomů.

Vliv kouření na vývoj kožních karcinomů se dá vysvětlit řadou mechanismů: látky v cigaretovém kouři mohou být karcinogenní pro kůži (nitrosaminy, polycyklické aromatické uhlovodíky, aromatické aminy, nenasycené aldehydy, fenolové skupiny; některé působí přímo, jiné po metabolické bioaktivaci. Některé karcinogeny mohou vyvolat mutace genu p53, u něhož byl prokázán vztah ke skvamocelulárnímu karcinomu kůže, stejně jako k řadě dalších nádorů souvisejících s kouřením (v dutině ústní, plicích, močovém měchýři). V tomto ohledu lze pokládat kouření za faktor potencující stejné účinky UV záření na p53.

Dalším mechanismem může být imunosupresivní působení kouření: častější manifestace skvamocelulárního karcinomu bývá pozorována u pacientů s významně sníženou imunitou (např. při transplantaci ledvin). Pacienti s kožními nádory a sníženou imunitou mívají vyšší prevalenci výskytu lidského papilomaviru (HPV).

### **Karcinom prsu**

Problematiku vztahů kouření k výskytu rakoviny prsu se zabývá mnoho studií, jejichž výsledky nejsou zcela konzistentní: v některých mají kuřáčky nižší výskyt rakoviny prsu (RR = 0,8), v jiných je riziko u kouřících žen zvýšené (RR = 1,2 až 1,3). V mnoha studiích bylo signifikantní zvýšení rizika nalezeno u žen, které kouřily v době puberty a adolescence, případně před prvním těhotenstvím.

Pro obě skupiny nálezů je biologicky přijatelné vysvětlení: nikotinu a obecně kouření má antiestrogenní účinky a proto může být protektivním faktorem u gynekologických nádorů souvisejících se zvýšenou celoživotní expozicí estrogenům.

Na druhou stranu, do tkáně prsní žlázy pronikají karcinogeny z cigaretového kouře, což bylo prokázáno objektivními nálezy nikotinu a kotininu v sekretu z mléčné žlázy i v mateřském mléce kuřáček a také zvýšeným výskytem adduktů benzo/a/pyrenu na DNK buněk prsní tkáně kuřáček.

### **Karcinom slinivky břišní**

je onemocnění s velmi závažnou prognózou a velmi nedostatečně poznanou etiologií: kouření je nejčastějším rizikovým faktorem zmiňovaným v epidemiologických i klinických studiích: v průměru je riziko u kuřáků o 70% (ale i až o 200%) vyšší než u nekuřáků. Pravděpodobnost kauzálních vztahů posiluje nacházený vztah dávky a účinku a snížení rizika po zanechání kouření (po 10 a více letech abstinence).

#### Literatura:

**Doll R, Peto R** et al: Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-911

**Gram IT, Braaten T, Terry PD** et al: Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14: 61-66

**Grodstein F** aj: A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the Nurses' Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1061-1066

**Hecht SS**: Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Laugenbeck's Archives of Surgery*, 2006

**Heineman EF** aj: Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int J Cancer* 1995; 59: 728-738

**Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ** et al: Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: Nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 910-913

**DeHertog SAE** aj: Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 231-238

**Nagata Ch, Mizoue T, Tanaka K** et al: Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jap J Clin Oncol* 2006; 36: 387-394

**Olsen J, Kronborg O**: Coffee, tobacco and alcohol as risk factors cancer and adenocarcinoma of the large intestine. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 398-402

**Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN** et al: Cigarette smoking and Pancreat Cancer. *JNCI* 1994; 86: 1510-1516

**Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS**: Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin NA*, 1992; 6: 1 - 30