

KOUŘENÍ A RAKOVINA PLIC

Rakovina plic je nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem. Hlavním rizikovým faktorem je u tohoto nádoru kouření, které přispívá k úmrtnosti na rakovinu plic cca 90%. Nekuřáci s nálezem rakoviny plic mívají obvykle profesionální expozici některým plicním karcinogenům (azbestu, chromu, beryliu, záření apod.). Kouření je významným rizikovým faktorem i u mnoha dalších zhoubných nádorů: v dutině ústní, hrtanu, hltanu, jícnu, ledvin a močovém měchýři, slinivky břišní, střev, žaludku, děložního čípku a u myeloidní leukemie.

Podle četných epidemiologických studií umírá na rakovinu plic 20% aktivních kuřáků. Ve většině zemí jsou dosud velké rozdíly mezi úmrtností mužů a žen na tento typ nádorů, protože epidemické šíření kuřáctví žen začalo o několik desetiletí později než u mužů. Trend úmrtnosti žen na rakovinu plic však stoupá strměji než u mužů a v současné době se statistické údaje vyrovnaly v USA, kde úmrtnost žen na rakovinu plic je na prvním místě onkologické mortality. Dosud nevíme přesně důvody, proč u mužů dominuje skvamocelulární histologický typ, zatímco u žen převažují adenokarcinomy.

Proces karcinogeneze zahrnuje mnoho jednotlivých kroků, v nichž se jednotliví kuřáci navzájem odlišují, které však rozhodujícím způsobem ovlivní patogenezi a klinickou manifestaci onemocnění. I když je jasné, že primární prevence, tj. nekouření, by byla nejefektivnějším způsobem pro radikální redukcii výskytu rakoviny plic, je v současné době zřejmé, že šíření konzumace této legální drogy se nepodaří v dostupném časovém horizontu omezit. Proto se výzkum zaměřuje na studium mechanismů, kterými kouření v patogenezi rakoviny plic působí.

Dnes neumíme určit, který kuřák bude ke karcinogenním účinkům vnímavý. Vnímavost ovlivňuje mnoho faktorů: míra expozice, metabolická aktivace chemických karcinogenů, jejich detoxikace, reparační schopnost DNA, apoptosa a rozdílné účinky na geny ovlivňující patogenezi a regulaci buněčného cyklu (K-RAS, p53, MYC, p16, FHIT, RB).

Cigaretový kouř obsahuje podle současných znalostí asi 5000 chemických látek, včetně většiny prokázaných humánních karcinogenů. Nejobvyklejší jsou těkavé látky (**benzen, butadien, aldehydy**); v 1 cigaretě je těchto látek 10 až 1000 µg. Za nejpotentnější plicní karcinogeny jsou pokládány **polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU), N-nitrosaminy a aromatické aminy**: jejich množství v 1 cigaretě je relativně malé (5-200 ng), ale uplatní se dlouholetou kumulací mutagenních atak DNA. Kuřák se stává brzy závislým na nikotinu a proto pokračuje v kouření mnoho let. Vedle PAU byl silný karcinogenní potenciál k plicní tkáni prokázán u nitrosaminového derivátu nikotinu **NNK (4-metylnitrosamin-1-(3-pyridyl)-1-butanon)**. Dávkování škodlivin se opakuje s každým jednotlivým vdechem cigaretového kouře.

Karcinogeny typu PAU se metabolizují různými biochemickými reakcemi: v první fázi transformace vznikají metabolity s různou biologickou aktivitou. Pokud se katalyticky zapojí enzymy cytochromu P450 (u PAU CYP 1A1), dochází k oxidačním reakcím, při nichž mohou vznikat jak méně reaktivní fenoly, tak aktivnější epoxidy a dioly. Tyto látky pak vytvářejí kovalentní vazby s DNA, pokládané za hlavní iniciační krok v patogenezi zhoubného bujení. Vzniklé mutagenní změny se opravují v buněčném systému reparace, který však není dokonalý. Některé addukty DNA mohou perzistovat a být základem chybného kódování (např. s následnou pravidelnou konverzí baze G-C na bazi A-T). Perzistující mutace DNA

mohou aktivovat onkogeny (např. RAS), nebo naopak inaktivovat tumor supresivní geny (např. p 53).

Dosavadní poznatky z molekulární biologie jsou dostatečným důkazem, že tyto jednotlivé mechanismy jsou individuálně velmi rozdílné a souvisí jak s dědičností (genotypový polymorfismus), tak s odpovědí na chronickou opakovanou expozici (fenotypový polymorfismus).

Také druhá fáze metabolismu xenobiotik je ovlivňována vrozenou schopností indukce potřebných katalyzačních enzymů (především glutathion-S-transferáz GSTM₁, GSTA₁, GSTP₁). Ve 2. fázi dochází ke konjugaci metabolitů na hydrofilní glukuronidy: tato fáze je pokládána za detoxikační.

Nulový genotyp GSTM₁ se vyskytuje u 40-50% populace a je spojen s mírným zvýšením plicní rakoviny kuřáků. Řada studií však doložila výrazně zvýšené riziko plicních nádorů u kuřáků s nepříznivou kombinací genotypu CYP1A1 s nulovým genotypem GSTM1, které vynikne zejména při srovnání stejně exponovaných kuřáků s opačnými genotypy. Nicméně i v této oblasti je výzkum teprve na začátku, výsledky zatím např. nepřihlízejí k objasnění vlivu fenotypu.

Příspěvek expozice polycyklickým aromatickým uhlovodíkům k iniciaci a progresi rakoviny plic neumíme přesněji určit: na Zemi není žádný živočich, včetně člověka, který by těmto látkám, vznikajícím při hoření organické hmoty, nebyl exponován.

NNK se vyskytuje jak v tabáku (1-2 μ g/g), tak v cigaretovém kouři (100-200ng/cigaretu). Je potentním plicním karcinogenem u experimentálních myší, potkanů, morčat při kterémkoliv způsobu podání. K plicní tkáni proniká v cirkulující krvi. Nejnižší účinná experimentální dávka je obdobná, jakou získávají dlouholetí kuřáci (1.8 mg/kg, resp. 1.1 mg/kg). Zjištěné DNA addukty jsou obdobné u člověka i experimentálních hlodavců. Některé epidemiologické studie zjistily vyšší výskyt rakoviny plic (hlavně adenokarcinomů) u výhradných kuřáků doutníků, kteří kouř neinhaliují: za příčinu je pokládán NNK, který byl z kouře zapálených doutníků izolován. V epidemiologii karcinomů plic dochází v posledních dekádách k nárůstu poměrného zastoupení adenokarcinomů, což zajímavě koresponduje se zvyšováním obsahu NNK v cigaretovém kouři, zatímco obsah PAU se snižuje.

V organismu hlodavců i člověka se NNK metabolizuje: hlavním metabolitem je **alkoholový derivát NNAL**, který se vylučuje močí buď v této formě nebo po glukuronidaci. NNK i NNAL jsou metabolicky aktivovány na hydroxyderiváty, které vytvářejí addukty s DNA, pokládané za induktory karcinogenního procesu. V plicní tkáni experimentálních zvířat byly nalezeny receptory, na které se NNK a NNAL váží. Část NNK se také metabolicky detoxikuje (denitrosací a tvorbou pyridin-N-oxidu).

Bylo zjištěno, že obsah **kotininu** (metabolit nikotinu) a metabolitů NNK (NNAL a jeho glukuronidů) v moči významně korelují (korelační koeficienty $r = 0.68$ resp. $r = 0.71$). V těle perzistuje NNK déle než nikotin: po týdnu absolutní abstinence bylo v moči kuřáků jen 1.1% původního množství kotininu a 34.5% NNAL a jeho glukuronidů. Zvýšené vylučování NNAL a jeho glukuronidů bylo nalezeno i u pasivně exponovaných nekuřáků.

Poměr množství vylučovaného glukuronidu NNAL (deaktivovaného metabolitu) a NNAL (aktivního karcinogenu) vykazuje individuální rozdíly: u většiny kuřáků se pohybuje mezi 0.5

až 5.0, zatímco někteří mají mnohem vyšší (až 9). Lidé s vyšším poměrem mohou být určitým způsobem méně vnímaví ke karcinogenním účinkům NNK.

Možnost chemické prevence rakoviny je rovněž v popředí výzkumného zájmu, který se soustřeďuje zejména na blokádu genetického iniciačního poškození a na stimulaci reparačních procesů. V tomto ohledu byly studovány účinky **N-acetylcysteinu, kyseliny 13-cis-retinové a beta karotenů** na rakovinu plic, ale výsledky nesvědčí o preventivních vlivech těchto látek.

Epidemiologické studie naopak potvrdily protektivní účinky vysoké konzumace ovoce a zeleniny u mnoha zhoubných nádorů, včetně rakoviny plic. Další výzkum se proto zaměřil na významné složky těchto potravin: isothiocyany a myo-inositol.

Isothiocyany u experimentálních zvířat inhibovaly metabolickou aktivaci NNK a účinně inhibovaly vývoj tumorů po podání NNK. K extrapolaci experimentálních výsledků na člověka je třeba znát mechanismus účinků a vědět, zda látky jsou bez vedlejších toxických účinků. Zatím se podařilo prokázat, že **fenetyl isothiocyant** inhibuje některé enzymy cytochromu P450 v plicní tkáni a redukuje průkazně počet adduktů DNA (u hlodavců i lidí). Ani po 4 týdenním podávání dávek 160 mg/den nevykazovalo výskyt vedlejších účinků. Látka však není účinná u nádorů vyvolaných benzo/a/ pyrenem. Tady se naopak ukázal účinný **benzyl-isothiocyant**, který inhibuje enzymy komplexu P450, podporuje indukci enzymů 2. fáze metabolismu a ovlivňuje příznivě i apoptózu. Kombinace obou chemopreventivních preparátů isothiocyantů měla prokazatelné protektivní účinky u hlodavců exponovaných cigaretovému kouři. U lidí se protektivní účinky projevily ve studiích, které cíleně podávaly isothiocyany obsažené přirozeně v zelenině (hlavně košťálové).

Myo-inositol byl v pokusech účinný jak u nádorů vyvolaných NNK či benzo/a/pyrenem, tak u exponovaných cigaretovému kouři, i když méně než isothiocyany. Jeho přirozenými zdroji jsou obiloviny a ořechy, a předností je extrémně nízká toxicita: vedlejší účinky se neprojevily u lidí ani po dávkách 20g/den.

Koncept chemoprevence má svá omezení:

- mohl by snížit vůli kuřáků zanechat kouření
- jsou pochybnosti o ochotě kuřáků dlouhodobě dodržovat chemopreventivní péči
- není zřejmé, zda dlouhodobá karcinogenní zátěž kuřáků není příliš vysoká pro jakékoli chemopreventivní agens: tuto hypotézu podporují výsledky dosud neúspěšného chemopreventivního působení u takoviny plic kuřáků
- otázka ceny chemoprevence by byla podružná v případě využívání přirozených zdrojů zkoumaných chemopreventivních látek (zeleniny).

Závěr: rakovina plic je vedoucí příčinou onkologické úmrtnosti mužů a její podíl narůstá i v úmrtnosti žen. Zásadní a nejspolehlivější je zamezení expozice, tzn. nekouření, resp. zanechání kouření. Chemoprevence byla úspěšná v experimentech a v malých preklinických studiích: její praktické využití bude možno případně doporučit po delším studiu. Lze očekávat, že by mohla podpořit reparační změny u osob, které zanechaly kouření. Vyhledávání vnímavých kuřáků pomocí fenotypizace karcinogenních metabolitů je v zásadě novou výzkumnou oblastí: možná, že se zde dočkáme i slibných výsledků využitelných v prevenci.

LITERATURA

První moderně pojaté epidemiologické studie o souvislostech kouření s rakovinou průdušek a plic publikovali angličtí (Sir. R. Doll) a američtí (...Wynder) autoři nezávisle na sobě v r. 1952. Od té doby byly prezentovány výsledky stovek studií, potvrzujících a upřesňujících tyto průkopnické práce. Přesto dosud nevíme, jakým mechanismem kouření cigaret rakovinu plic způsobuje. Tabákový průmysl této určité nejistoty vědců opakovaně využívá ve své strategii zpochybňování škodlivosti kouření pro zdraví.

Přehledový článek Stephena S. Hechta, profesora univerzity v Minnesotě, publikovaný v Lancetu, přináší zásadní průlom. Autor shrnuje poznatky 71 vědeckých studií, v nichž jsou zahrnuty i jeho vlastní výsledky výzkumu a dokládá, že dnes již dobře rozumíme působení řady chemických látek z cigaretového kouře. Mnohé z nich mají specifickou afinitu k plicní tkáni. Známe rovněž ústřední význam adduktů DNA v procesu karcinogeneze. Proto byl použit jako zástupce obsáhlé literatury věnované této tématice

Hecht S S: Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *The Lancet Oncology*,2002; (3): 461-469