

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**Postgraduální doktorské studium biomedicíny**

**Obor: Preventivní medicína**

**RIZIKOVÉ FAKTORY ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ KŮŽE  
A MOŽNOSTI JEJICH PREVENCE**

**Disertační práce**

**Doc. MUDr. Jozef Rosina**

**Pracoviště: Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky**

**3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze**

**Školitel: Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.**

**Školitel konzultant: Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA**

**Praha 2008**

## **PODĚKOVÁNÍ:**

Chci poděkovat všem, kteří mi pomáhali a podporovali mě. Děkuji Doc. MUDr. Alexandru Martinu Čelkovi, CSc. a Prof. MUDr. Petru Arenbergerovi, DrSc, MBA za jejich pomoc a podporu a za to, že mi vždy ochotně věnovali svůj volný čas. Děkuji některým kolegům na Ústavu lékařské biofyziky a lékařské informatiky, zejména však paní Ing. Janě Vránové, CSc., za významnou pomoc při statistickém hodnocení. Děkuji i všem, kteří mne odváděli od práce. Učí mne vážit si čas.

Doc. MUDr. Jozef Rosina

## Obsah

<b>1. Cíl práce</b>	<b>1</b>
<b>2. Úvod</b>	<b>2</b>
<b>3. Etiologie a patogeneze maligního melanomu</b>	<b>6</b>
<b>4. Ultrafialové záření</b>	<b>14</b>
<b>5. Ozon</b>	<b>19</b>
<b>6. Prevence maligního melanomu</b>	<b>25</b>
<b>7. Metodika</b>	<b>33</b>
<b>8. Výsledky a jejich interpretace</b>	<b>42</b>
<b>9. Analýza dat a výsledky</b>	<b>44</b>
<b>10. Diskuse</b>	<b>57</b>
<b>11. Závěry a doporučení</b>	<b>61</b>
<b>12. Souhrn</b>	<b>63</b>
<b>13. Summary</b>	<b>65</b>
<b>14. Literatura</b>	<b>67</b>
<b>15. Publikace autora související s ultrafialovým zářením a maligním melanomem</b>	<b>79</b>

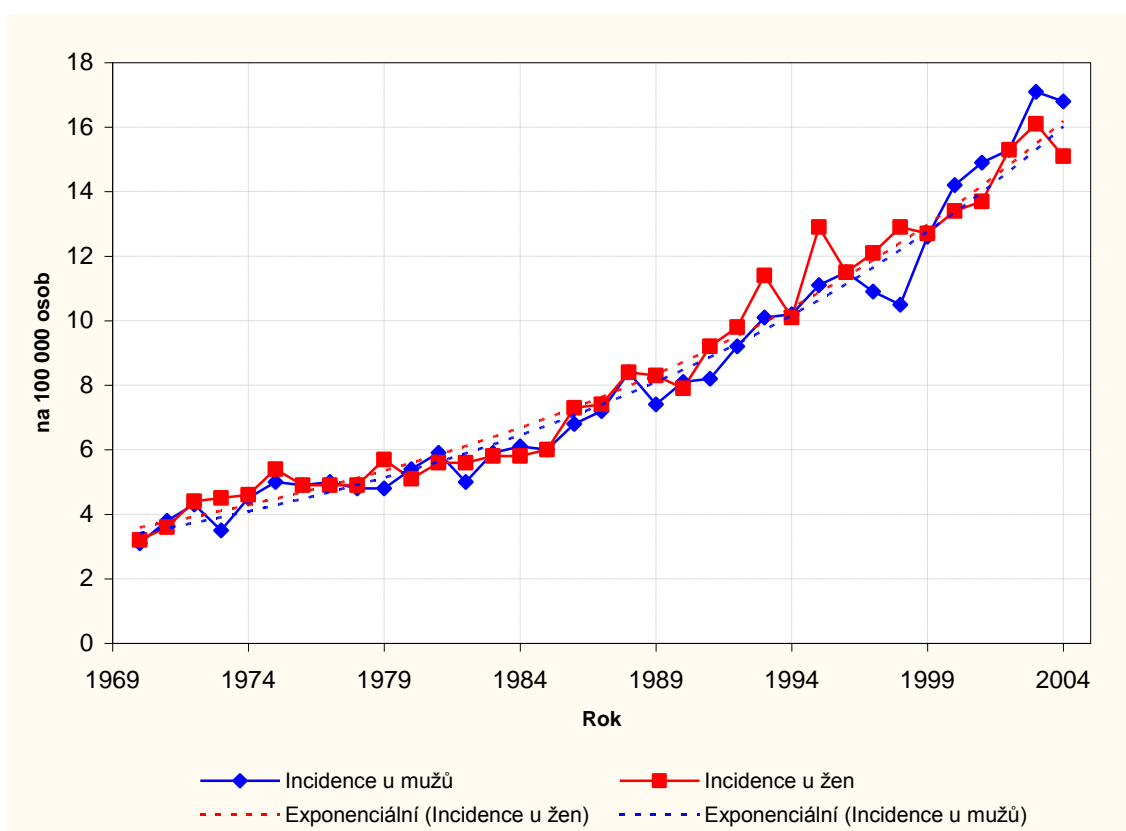
Všechny fotografie v práci byly převzaty z publikace: Ivana Krajsová – Melanom (klasifikace, diagnostika, terapie, prevence), vydal Maxdorf v roce 2006

## **CÍL PRÁCE**

Cílem předložené práce bylo epidemiologickými metodami sledovat, zda degradace ozonové vrstvy v atmosféře Země je rozhodující příčinou růstu incidence maligního melanomu u mužů i žen. Dalším cílem bylo zhodnotit, které faktory (fenotypické i faktory behaviorální při opalování se v dětství i dospělosti) mohou být z hlediska rizika možného vzniku maligního melanomu důležité. Dále pak výsledky statistického hodnocení z našeho výzkumu porovnat s pracemi jiných autorů a sledovat, jestli se některý ze sledovaných faktorů (fenotypických i sociálních) pro naši populaci liší od výsledků získaných jinými autory.

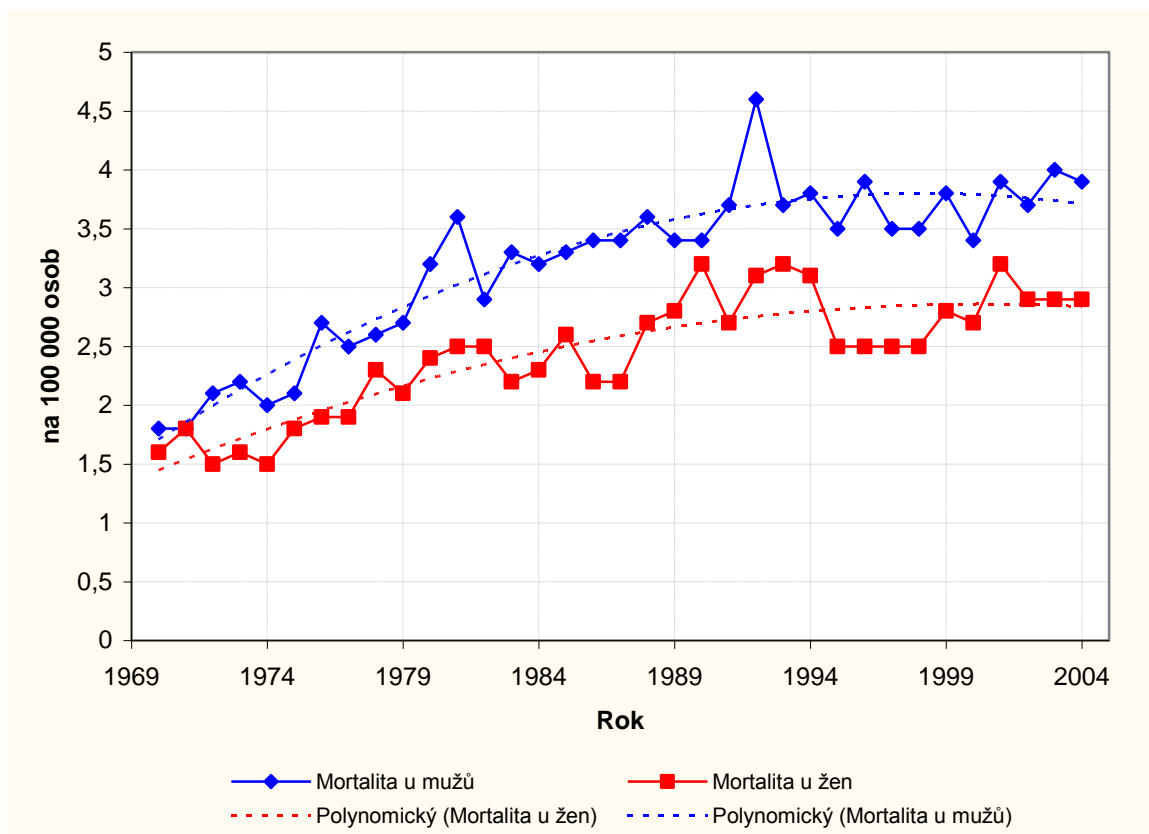
## ÚVOD

Incidence maligního melanomu na celém světě trvale stoupá a toto onemocnění se stává významným celosvětovým problémem. I v České republice (ČR) se jeho výskyt v posledních desetiletích významně zvýšil. V roce 1970 byla v ČR incidence maligního melanomu u mužů 3,1 na 100 000 obyvatel a u žen 3,2 (mortalita u mužů byla 1,8 na 100 000 obyvatel; u žen 1,6). Údaje z roku 2004 již uvádějí incidenci maligního melanomu u mužů 16,8 na 100 000 obyvatel a u žen 15,1 na 100 000 obyvatel (obr. 1).



**Obr. 1** Časový průběh incidence maligního melanomu kůže u mužů a žen v ČR v letech 1970 až 2004

Mortalita pro mužskou populaci je 3,9 a pro ženy 2,9 na 100 000 obyvatel (obr. 2). Ze statistických údajů je zřejmé, že za posledních 35 let se incidence maligního melanomu v naší republice zvýšila více než 5x. Onemocnění se objevuje u stále mladších osob a je hlavní příčinou úmrtí na kožní malignity.



**Obr. 2** Časový průběh mortality na maligní melanom kůže u mužů a žen v ČR v letech 1970 až 2004

Maligní melanom (obr. 3, 4, 5) je nebezpečný zhoubný nádor, vycházející z některých pigmentových buněk schopných tvořit melanin, tzv. melanocytů, buněk neuroektodermového původu. Jeho agresivní chování jej řadí mezi nejzávažnější zhoubné nádory.



**Obr. 3** Zhrubělý kožní reliéf a patrný počínající růst maligního melanomu

Obvyklým místem výskytu maligního melanomu je kůže trupu a končetin, vyskytuje se též na dlaních a ploskách nohou, pod nehtovými ploténkami. Nejčastěji

se vyskytuje na plochách nejvíce vystavovaných slunečnímu záření. Melanocyty jsou však přítomny i v dalších částech těla. Primárně může proto vzniknout maligní melanom rovněž v oku, v játrech, je možné se s ním setkat i v dutině ústní (obr. 6), nosní, ve vedlejších nosních dutinách, v sliznici kolem análního otvoru a genitálu. Slizniční formy jsou ale vzácné.

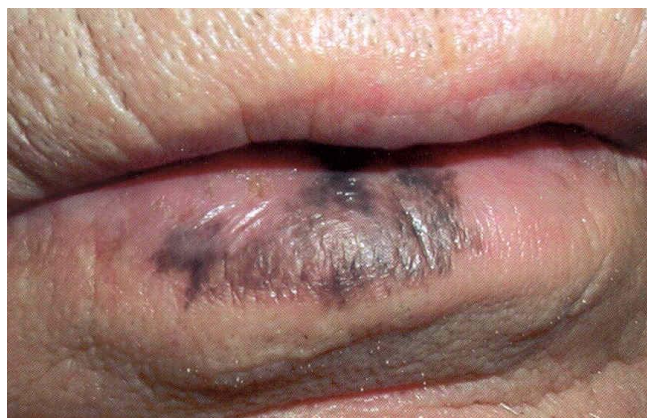


**Obr. 4** Typická lokalizace maligního melanomu u žen na dolní končetině



**Obr. 5** Typická lokalizace maligního melanomu u mužů na zádech

Vzhledem k tomu, že se jedná o nádor, který je nejčastěji uložen na kůži a je barevný, je možno jej v naprosté většině případů odhalit v časném stádiu, kdy se pravděpodobnost vyléčení může blížit až ke sto procentům. Je to velice důležité, neboť maligní melanom se vyznačuje poměrně časným hematogenním či lymfogenním metastazováním.



**Obr. 6** Slizniční melanom postihující ret a ústní sliznici

Proč celosvětově roste incidence maligního melanomu? Z četných publikovaných zdrojů víme, že na vzniku maligního melanomu se podílí ultrafialové (UV) záření, které je součástí slunečního záření dopadajícího na zemský povrch. Jsou důkazy o tom, že významným prediktorem je také citlivá kůže (zejména fototyp I a II), opalování, zejména přes polední dobu, spálení kůže, především u dětí a adolescentů. Rizikovým faktorem je také pobyt na slunci i když je kůže chráněna přípravky s vysokým UV faktorem, které uměle prodlužují možnost pobytu na slunci bez rizika spálení, ale mohou ovlivnit a změnit imunitu v kůži.

Rizikovou skupinou jsou také osoby, které onemocněly maligním melanomem v minulosti. Tyto osoby mají větší pravděpodobnost opětovného vzniku zhoubného melanomu. Více ohroženou skupinou jsou i osoby, jejichž příímí pokrevní příbuzní měli v anamnéze maligní melanom. V genetické dispozici se uplatňuje několik dědičně podmíněných syndromů. Na vzniku melanomu se spolupodílí i oslabený imunitní systém organismu (např. AIDS, transplantace orgánů apod.). Mezi rizikové řadíme i osoby pracující většinu dne v zevním prostředí (např. některé práce ve stavebnictví a v zemědělství apod.). Zvýšené riziko vzniku maligního melanomu mají také lidé s větším počtem pigmentových znamének (névů). Jsou to benigní kožní léze, vznikající ložiskovým zmnožením a transformací melanocytů. Protože se předpokládá, že tyto névy se vytvářejí v útlém dětství nejčastěji působením ultrafialového záření, je jedním z nejefektivnějších preventivních mechanismů účinná ochrana dětí před sluncem.

Významným rizikovým faktorem, sledovaným zejména v posledních desetiletích, je degradace ozonové vrstvy, zejména ve stratosféře. Ozon, nacházející se ve stratosféře, brání pronikání UV záření (zejména jeho UVB spektra) k zemskému povrchu. Jeho úbytek umožňuje zvýšení pronikání UV záření na kůži člověka. To může způsobit vyšší výskyt nádorů kůže.

Protože genetická výbava a vzhled své kůže (fototyp) jsou každému z nás dány, jedinou účinnou prevencí před zhoubným melanomem je ochrana proti slunečnímu záření. Nesmíme také zapomenout, že je vhodné (alespoň jednou ročně) navštívit kožního lékaře a nechat si vyšetřit pigmentové névy, nejlépe digitálním dermatoskopem.



## ETIOLOGIE A PATOGENEZE MALIGNÍHO MELANOMU

Incidence maligního melanomu se v posledních dekádách celosvětově zvyšuje a navzdory všem preventivním programům se tento trend zatím nedaří zastavit. Podle různých autorů roste jeho incidence ročně o 3 % až 8 % a tak se maligní melanom stává významným celosvětovým problémem. K zdvojnásobení počtu případů dochází podle různých autorů v zemích s vysokým výskytem tohoto onemocnění každých deset až patnáct let (3, 6, 15, 24, 30, 51, 70, 79). Například v USA je průměrné tempo růstu incidence maligního melanomu od padesátých let 20. století asi 3 % ročně (81). Nejvyšší incidence na světě je popisována u osob bílé pleti v místech s vysokou intenzitou slunečního záření, jakými jsou Queensland v Austrálii a oblasti Nového Zélandu. V těchto oblastech je popisován nárůst mezi 60 - 70 novými případy ročně na 100 000 obyvatel (64, 110, 117, 135). V České republice je patrný stejný vzestupný trend incidence, jako v jiných evropských krajinách (64).

Některé faktory, které ovlivňují vznik a vývoj maligního melanomu jsou již známé, některé jsou dosud neobjasněné. Mezi známé řadíme působení rizikových faktorů vnějšího prostředí, jakými jsou zejména ultrafialová složka slunečního záření a degradace ozonové vrstvy (1, 7, 47, 49, 65), chronické působení různých karcinogenů (10, 34, 94), fenotyp člověka, zejména fototyp jeho kůže (22, 24, 75, 101, 120). Významným faktorem, uplatňujícím se při patogeneze maligního melanomu, je akutní, intermitentní spálení kůže, zejména v dětském a dorostovém věku (2, 17, 53, 82, 98, 111). Z dalších známých rizikových faktorů můžeme jmenovat zvýšenou tendenci k tvorbě pih po vystavení kůže slunečnímu záření a přítomnost pigmentových névů (18, 35, 91, 100). Podle citovaných autorů přítomnost vyššího počtu névů zvyšuje pravděpodobnost vzniku onemocnění 2 až 10x (obr. 7, 8). Na základě klinických a histologických studií lze doložit, že 1/3 maligních melanomů vzniká v předchozí pigmentové lézi, 2/3 vznikají *de novo*, ve zdravé, předem nepostížené kůži, v místech, kde pigmentové ložisko nebylo (64). U některých osob lze nalézt genetický podklad (76, 96, 117). Odhad genetické zátěže je mezi 4 až 8 % pacientů s maligním melanomem (97). Rozbor genových mutací v nádorech kůže identifikoval UV záření jako příčinu těchto nádorů (24, 93). Významná pro možnost vzniku malignity kůže je i imunosuprese (13, 20, 41, 118). Zejména UVB záření indukuje v kůži řadu patologických procesů, jakými jsou imunosupresivní účinek, vznik volných kyslíkových radikálů a poškození DNA melanocytů (90, 131).

Vystavení kůže UV záření snižuje regulaci odpovědi organismu na antigen (imunitní odpovědi) a to jednak v kůži, jednak systémově, kombinací mechanismů zahrnujících generace zvláště účinných podmnožin T regulačních buněk. Taková imunosuprese je známá tím, že je rozhodujícím činitelem ve vývoji nádoru kůže (93). Podle některých autorů roste riziko vzniku maligního melanomu u lidí, kteří v anamnéze měli již jednou diagnostikováno toto onemocnění, o 1 % ročně (71).



**Obr. 7** Mnohočetné névy v solární lokalizaci



**Obr. 8** Typický pestrý vzhled a vysoký počet dysplastických névů

Vzhledem k tomu, že u některých osob není možné najít souvislost mezi nádorovým postižením kůže a výše uvedenými rizikovými faktory, je zřejmé, že do etiologie můžeme zahrnout i faktory dosud neznámé.

**Etiologii maligního melanomu můžeme proto definovat jako komplex známých a dosud ještě neznámých rizikových faktorů, které se navzájem ovlivňují** a jejich výsledkem může být nádorová transformace melanocytů (129). Ta začíná nejčastěji onkogenní mutací. Pokud poškozená DNA není účinně opravena, může být zpuštěna kaskáda následných procesů. Jejich výsledkem je nekontrolované množení patologicky změněných melanocytů nebo postupný nárůst chromozomální nestability a vznik následných mutací, které se mohou v buňce hromadit a dále prohlubovat nádorové změny. Na konci řetězce nacházíme maligní melanom, vznikající primárně z jedné nádorově transformované buňky (anebo z několika buněk transformovaných v témže časovém intervalu). Konečným výsledkem je pak nekontrolovaně a invazivně rostoucí populace melanocytů se schopností metastazovat.

Protože působení známých faktorů, ovlivňujících poškození kůže s možným pozdějším nádorovým vývojem je nejčastěji komplexní, i v literárních zdrojích je ve většině případů uváděno více faktorů, podílejících se současně na poškození kůže a vzniku nádorových onemocnění (76). Vidíme to například v práci autorů, kteří popisují takové modifikační faktory, jakými jsou ozonová vrstva, znečištění ovzduší, zeměpisná šířka, nadmořská výška, roční období, čas dne nebo oblačnost. Distribuce záření na tělesném povrchu se mění v souladu s úhlem dopadu slunečního záření a s pozicí člověka při dopadu. Kumulativní dávka UV záření je ovlivňována také pracovní aktivitou konanou venku, nebo například rekreačními aktivitami. Používání solárií a také používání UV záření při fototerapeutických zákrocích přispívá k rostoucí kumulativní dávce UV záření (55).

O komplexnosti etiologie maligního melanomu je přesvědčena řada autorů (64, 83, 99, 123). Na jedné straně jsou to fenotypické faktory - světlá kůže, světlé či rezavé vlasy a neschopnost se opálit bez spálení, na straně druhé geneticky podmíněná snížená schopnost opravovat poškození DNA vzniklé působením UV záření je dalším významným rizikovým faktorem.

Souvislost mezi sluněním a vznikem maligního melanomu byla popsána poprvé až v roce 1952 (23). Autoři uvádějí, že lidé žijící v klimatických podmínkách intenzivního slunečního záření mají vyšší riziko vzniku nádorových onemocnění kůže než lidé žijící v chladnějších klimatech, rizikovou skupinou jsou však zejména přistěhovalci se světlou kůží do prostředí s vyšším UV zářením.

Cílem práce některých autorů bylo kvantitativní hodnocení fenotypických determinant citlivosti kůže vůči UV záření se všemi možnými pozdějšími následky (14, 130). Z výsledků vyplývá, že hlavními fenotypickými determinanty možného poškození kůže byl fototyp kůže, tj. obsah melaninu v kůži. Fototyp korespondoval také s barvou vlasů a barvou oční duhovky. Výsledky byly stejné u obou pohlaví s tím rozdílem, že muži jsou na UV záření citlivější než ženy, tj. minimální erytémová dávka byla nižší ve srovnání s ženami. Podobně i dánští nebo japonští autoři našli „pozitivní“, tj. přímou korelaci mezi odezvou na UV záření a typem kůže, zejména v reakci na UVB oblast ultrafialového záření (54, 95, 103).

O fototypu kůže I a II jako o významném faktoru, podílejícím se na vzniku maligního melanomu, píše i jiní autoři (131). Kromě toho ve své práci uvádějí, že největší riziko vzniku maligního melanomu na kůži je spojeno s akutním, intermitentním spálením kůže (obr. 9, 10), zejména v dětském věku. Stejně závěry

jsou publikovány i z USA z roku 2007 (68). Práce uvádí, že expozice UVB záření je jasným faktorem rizika pro vznik maligního melanomu. Autoři provedli šetření dotazníkovou metodou, ve které sledovali nejenom frekvenci opalování, ale také kumulativní dávky UVB záření. Ukázalo se, že asi 29 % celoživotní dávky UVB záření sledovaná skupina lidí obdržela v prvních 15 letech života. Výsledky potvrdily hypotézu, že frekvence opalování v dětství (ale i v dospělosti) byla spojena přímo úměrně s rizikem vzniku maligního melanomu. Z výsledků také vyplývá, že nejenom sporadické a intenzivní, ale i chronické vystavení kůže UV záření může hrát roli v etiologii maligního melanomu.



**Obr. 9** Spálení kůže při windsurfingu



**Obr. 10** Spálení kůže při práci na zahradě

Řada prací potvrzuje již zmíněnou teorii, že riziko vzniku maligního melanomu je spojeno zejména s akutním, intermitentním spálením kůže v dětském věku (37, 40, 58, 68). Kůže dětí je mnohem vnímavější k vlivům slunečního záření. U dětí není vyzrálá schopnost pigmentace. Mají tenčí rohovou vrstvu, která je též významnou součástí přirozené ochrany před slunečním zářením. Na základě toho dochází k hlubšímu průniku radiace (zejména UVB) do kůže dítěte. Nejzávažnější je karcinogenní působení. V patogenezi maligního melanomu se uplatňují expozice velkému množství slunečního záření v dětství, následované radiačním zánětem vedoucím až k tvorbě puchýřů. Autoři dále uvádějí řadu dalších rizikových faktorů u malých dětí a jejich význam pro vznik maligního melanomu. Mezi ně řadí například tvorbu pigmentových névů, které přibývají s věkem, zvláště na místech vystavených slunci. Děti se světlejší pletí, a tím větší tendencí ke spálení, mají ve všech věkových kategoriích větší počet pigmentových névů. Souvislost mezi množstvím pigmentových névů a vznikem melanomu je podle autorů těchto prací prokázána.

Problematicke vztahu mezi dopadajícím UV zářením a množstvím pigmentových névů u dětí se věnují i australští lékaři. Sami autoři uvádějí, že

přítomnost névů je výrazným determinantem vzniku a vývoje maligního melanomu. Je obecně přijato, že expozice slunečnímu záření způsobuje vznik névů během dětství. Některé studie o tom poskytly důkazy (40, 48, 52, 61). Bylo prokázáno, že australské děti měly nejméně 5x tolik névů jako děti v Anglii. Citují i práce jiných autorů, kteří popisují, že UVB spektrum UV záření způsobuje erytém a ten je pravděpodobně složkou, která způsobuje vznik névů a zvyšuje tak později riziko vzniku maligního melanomu (88). Závěrem jejich rozsáhlého výzkumu bylo zjištění, že růst expozice UV záření, kterému je vystavena dětská kůže, je přímo úměrně spojen s rostoucím počtem pigmentových névů. I práce jiných autorů ukázaly, že pigmentové névy se vyvíjejí brzo po vystavení dětské kůže UV záření (37).

Komplexnost etiologie maligního melanomu je popsána v rozsáhlé studii dalších australských autorů. Výsledky ukázaly, že „nejsilnějším“ rizikovým faktorem pro vznik maligního melanomu byla přítomnost více než 100 névů velikosti o průměru 2 mm a více. Dalšími rizikovými determinanty byly zrzavé vlasy, modré oči, neschopnost získat snědou barvu při opakované expozici slunečnímu záření, pihy na obličeji, přítomnost maligního melanomu v rodinné anamnéze a faktory signalizující genetickou vnímavost (135). Riziko vzniku maligního melanomu je spojeno méně se samotným opalováním (venku nebo v soláriích) v porovnání s fenotypickými rizikovými faktory a s přítomností pigmentových névů (11, 12).

Význam UVB spektra jako významného rizikového faktoru je citován v literatuře velice často (99, 102, 110, 121, 126, 133).

Někteří autoři ale uvádějí, že epidemiologické studie poskytují důkazy o tom, že UVA spektrum UV záření může být pro vznik maligního melanomu možná ještě důležitějším faktorem rizika než UVB spektrum (9, 42, 44, 72, 115, 116, 128). Jestli by byl takový závěr správný, znamenalo by to, že riziko vzniku maligního melanomu nemusí tak významně souviset s degradací ozonové vrstvy (47). V tomto smyslu je zajímavá práce norských autorů, ve které se uvádí, že většina ochranných opalovacích krémů absorbuje UVB spektrum UV záření, ale pokud je za vznik maligního melanomu odpovědná i UVA část spektra, tyto prostředky neposkytují prakticky žádnou ochranu před rizikem vzniku maligního melanomu. V souvislosti s výše uvedeným autoři vyslovují závěr, že užívání solárií může být nebezpečnější, než se dosud předpokládalo. Pokud je tato teze pravdivá, tak i degradace ozonové vrstvy má jen malý dopad na incidenci maligního melanomu, protože ozon pohlcuje pouze malé množství UVA záření. Pouze používání opalovacích krémů absorbujících i UVA

záření, nebo neutrální filtry (obsahující oxid titanu) poskytují skutečnou ochranu před vznikem maligního melanomu (89). Podobnou myšlenku prezentují A.D. Woodhead, R.B. Setlow a M. Tanaka (133). Podle nich většina krémů chrání kůži zejména před UVB zářením a jejich použití tak prodlužuje čas, který můžeme strávit na slunci bez zvýšeného rizika spálení kůže, avšak člověk může být vystaven nadměrnému působení UVA záření. Epidemiologické průzkumy a také experimenty na zvířecích modelech naznačují, že skutečně UVA záření může indukovat vznik maligního melanomu. Studie vědců z univerzity v San Diegu měla zhodnotit, zda je mortalita maligního melanomu spojena více s UVB anebo UVA spektrem slunečního záření (43). Všechny údaje ze 45 krajín získali autoři z podkladů dat o nádorech Světové zdravotnické organizace. Stratosférické hodnoty ozonu získali z družic NASA. Průměrné hodnoty pigmentace jednotlivých krajín byly získané pomocí refraktometrických metod měření. Výsledky jejich studie ukázaly, že úmrtnost na maligní melanom se snižuje se stoupajícím podílem UVB záření dopadajícím na muže i ženy a roste s rostoucím dopadajícím UVA zářením u obou pohlaví. Po úpravě, zahrnující taky kontrolu fototypu kůže se ukázalo, že pouze u mužů zůstává i poté statisticky průkazný vztah UVA spektra a úmrtnosti na maligní melanom, u žen byla korelace sice naznačena, ale tento trend byl statisticky nevýznamný. V závěru autoři uvádějí důležitou roli UVA spektra, ale vnímají i roli UVB spektra a pigmentace kůže při vzniku maligního melanomu.

Rozdílné výsledky byly získány v práci na myším modelu. Pokusy ukázaly, že za indukci savčího maligního melanomu bylo odpovědno UVB spektrum, zatímco UVA část spektra byla neúčinná, dokonce v dávkách považovaných za fyziologicky důležité (29). Tyto závěry mohou mít, podle autorů, významné implikace při odhadu rizika při expozici kůže slunečnímu (nebo umělému) UVB záření a při vývoji ochranných strategií proti indukci maligního melanomu. Na základě protichůdných závěrů někteří autoři uvádějí, že dosud není úplně zřejmé, která část spektra UV záření nese v etiologii vzniku maligního melanomu hlavní odpovědnost (43). Jejich myšlenku nepřímo podporují práce těch autorů, kteří popisují, že zaměstnanci, pracující primárně ve venkovních profesích, mají tendenci k nižší incidenci maligního melanomu ve srovnání s lidmi pracujícími ve vnitřním prostředí (21, 39, 45).

Na závěr této kapitoly cituji z rozsáhlé práce amerických autorů z roku 2005 (109). V ní se vědci věnují globálnímu pohledu na kožní nádory jak z hlediska jejich epidemiologie, etiologie, dopadů, tak i z hlediska rizikových faktorů. Ve své práci



uvádějí, že nádory kůže jsou nejběžnějšími typy nádorů člověka a jsou rozšířené po celém světě. Jejich incidence i mortalita se dramaticky zvyšuje. Vzhledem k tomu porozumění etiologie a patogeneze nádorů kůže zůstává hlavním cílem pro systém zdravotní péče. Pochopení kauzálních faktorů je základním krokem v prevenci kožních nádorů. Článek recenzuje ty rizikové faktory, které hrají důležitou roli ve vývoji nádorů kůže. Jak autoři uvádějí, UV záření je nejdůležitější příčinou vzniku nádorů kůže. Opalování (zejména v dětském a pubertálním věku) a nadměrná expozice, spálení kůže slunečním zářením, způsobují kumulativní poškození, které může navodit imunosupresi a nádor kůže.

Degradace ozonové vrstvy a s ní související zvýšená úroveň UV záření, nadmořská výška, zeměpisná šířka a povětrnostní podmínky ovlivňují množství dopadajícího UV záření na zemský povrch (81, 84, 86, 87, 92, 114). Lidé po transplantaci orgánů a pacienti s AIDS mají zvýšený výskyt nádorů kůže. Některé varianty léčby, včetně radiační terapie a také léčba UVB a UVA zářením mohou být rizikovým faktorem pro vznik nádoru kůže. Virové infekce, jako např. papilomaviry, mohou být příčinou vzniku spinaliomu. Jedinci s dědičnými genetickými syndromy jsou citliví k specifickým druhům nádorů kůže. Ionizující záření, enviromentální imise, chemické karcinogenní látky, pracovní expozice, to jsou taky faktory, které mají význam, pro vznik a vývoj nádorů kůže. Expozice kůže umělému UV záření v soláriích, barva pleti, strava, věk a kouření jsou taky atributy rizika. Nádory kůže byly popsány u různých typů keratóz, v poraněních a v nehojících se zraněních a v jizvách (obr. 11) .



**Obr. 11** Rozsáhlý akrolentiginózní maligní melanom s modulárním růstem i ložisky kompletní regrese. Pigmentace, i když je oddělena okrskem normální kůže, patří k nádoru.

Z výše uvedeného výčtu známých rizikových faktorů podílejících se na vzniku a rozvoji maligního melanomu vyplývá, že etiologie tohoto novotvaru je bezpochyby

komplexní. I když mechanismy a struktury vzájemné interakce těchto rizikových faktorů nejsou dosud jednoznačně definované, je již dostatečně prokázáno, že expozice kůže UV záření hraje v tomto procesu rozhodující roli.



## ULTRAFIALOVÉ ZÁŘENÍ

Ultrafialové záření (označované často zkratkou UV - z anglického slova ultraviolet) je součástí příčného elektromagnetického vlnění, které dopadá ze Slunce na Zem. Má stejnou fyzikální podstatu jako např. viditelné světlo nebo infračervené záření, liší se jen vlnovou délkou. Má významné biologické účinky.

Optické záření se skládá z:

50 % viditelného světla	vlnová délka $\lambda = 365 \text{ nm} - 780 \text{ nm}$
45 % infračerveného záření	vlnová délka $\lambda = 780 \text{ nm} - 1 \text{ mm}$
5 % ultrafialového záření	vlnová délka $\lambda = 100 \text{ nm} - 365 \text{ nm}$

**Elektromagnetické vlnění** je vlnění příčné a má dvě navzájem neoddělitelné složky. Elektrickou charakterizuje vektor intenzity elektrického pole E a magnetickou vektor magnetické indukce H. Vektory E a H jsou navzájem kolmé, mají souhlasnou fázi a jejich kmity probíhají napříč ke směru, kterým se vlnění šíří. Šíří se vakuem rychlostí  $c = 3 \cdot 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ . To je mezní rychlost ve vesmíru.

Ze světelného zdroje se světlo šíří jako vlnění, které má ve vakuu vlnovou délku:

$$\lambda = c/f$$

$c$  je rychlost světla ( $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ ),  $f$  je frekvence světelného vlnění (Hz)

Fyziologické i biologické účinky UV záření závisí na energii fotonů, intenzitě záření, době trvání ozáření, schopnosti absorpce záření tkání a na reaktivitě organismu.

Na základě biologických účinků dělíme UV záření na 3 úseky:

**dlouhovlnné UVA** záření (320 - 365 nm) vyvolává zhnědnutí kůže produkcí melaninu, negativně se podílí na předčasném stárnutí kůže s tvorbou vrásek a vzniku deformací hlubších vrstev kůže;

**středněvlnné UVB** záření (280 - 320 nm) vyvolává celou řadu biologických efektů (způsobuje zčervenání, zánět kůže, tj. akutní a chronické poškození kůže, při vyšších dávkách může dojít až ke tvorbě puchýřů), tato část UV záření je nejvíce pohlcována ozonem a proto množství dopadajícího UVB záření závisí na stavu ozonové vrstvy;

**krátkovlnné UVC** záření (100 - 280 nm), i když je pro organismus nejvíce toxické, je absorbováno ozonovou vrstvou i atmosférickými plyny a na zemský povrch nedopadá. Poškozuje DNA, proto se využívá ve formě baktericidních (germicidních) zářivek k dezinfekci laboratoří nebo operačních sálů v době, kdy v místnostech není přítomen personál.

Přirozeným zdrojem ultrafialového záření je Slunce. Kolik UV záření dopadá na zemský povrch, závisí na ročním období (v letním období dopadá na zemský povrch asi 3 x větší množství UV záření než v zimě, výrazný rozdíl je zejména v UVB složce, které je v létě nejméně 10 x více než v zimních měsících; citlivost kůže na UV ozáření je největší v květnu, nejmenší v říjnu), denní době (intenzita UV záření dosahuje maxima v době, kdy je slunce nejvýše na obloze, kdy nám září přímo nad hlavou, v zimě je to ve 12 hodin, v létě ve 13 hodin). Oblačnost obecně UV záření redukuje, zeslabení však závisí na optické tloušťce oblaků. „Tenké“ oblaky mají jen malý vliv na UV záření. „Hrubé“ oblaky překrývající Slunce podstatně snižují intenzitu UV záření. Množství UV záření závisí také na nadmořské výšce, protože se zmenšuje sloupec atmosféry, který UV záření absorbuje (na každých 1000 m nadmořské výšky se zvyšuje množství záření UVA asi o 5 %, UVB asi o 15 % proti nulové nadmořské výšce). Množství UV záření, které je zemským povrchem pohlcováno a odráženo, závisí i na druhu povrchu. Většina přírodních povrchů odráží méně než 10 % záření. Čerstvý sníh může odrazit až 80 % UV záření, které na něj dopadne, čím významně zvyšuje množství UV paprsků dopadajících na nechráněné tváře lyžařů, je proto nutné chránit ochranným krémem i rty. Intenzita UV záření totiž může, zejména v jarních měsících na zasněžených horách, dosáhnout téměř letních hodnot. To stačí ke spálení kůže i v zimě.

#### Ultrafialové záření a jeho účinky

Díky tomu, že UV záření neproniká do hloubky tkání, nejcitlivějším orgánem jsou kůže a oči (oční spojivka a rohovka, u dlouhověkého UVA také oční čočka).

Biologické účinky UV záření se nejvíce projevují na kůži. Základním projevem je zčervenání kůže (erytém) s následnou pigmentací - zhnědnutím kůže. Erytém se objevuje za jednu až tři hodiny po expozici UV záření, maximum je asi za 24 hodin po ozáření kůže. Vlnové délky UV záření, uplatňující se při vzniku erytému, jsou kolem 254 nm a 294 nm. Současně infračervené záření (ve slunečním záření) zvyšuje účinek UV záření, a tím se zvyšuje i citlivost kůže k ultrafialovému záření.

Pigmentace je obranná reakce organismu, vzniká i po zčervenání a je způsobena novotvořením melaninu v pigmentových buňkách kůže. Vytvořený pigment brání pronikání UV záření do hlubších vrstev kůže.

Účinek ochranných krémů je preventivní, spočívá v tom, že pohlcují erytémovou složku UV záření, zatímco pigmentaci neovlivňují a zvyšují tak odolnost

kůže. Nové generace ochranných krémů pohlcují také UVA spektrum. Vzhledem k stále se zvyšujícímu počtu publikací o vztahu této oblasti UV záření a možnosti vzniku maligního melanomu je to odůvodněné.

Při dlouhotrvajícím působení UV záření na kůži může jeho předávkování vést až k popáleninám kůže, mohou vznikat i puchýře a edém. Při větším rozsahu postižení se vyskytují celkové příznaky, jako horečka a zvracení. Chronické působení UV záření na kůži se může projevit suchostí kůže, pigmentovými skvrnami, tvorbou vrásek, předčasným stárnutím kůže a celého organismu až vznikem nádoru kůže.

Působení UV záření na oči může vést po 30 minutách až 24 hodinách k zánětu spojivek i rohovky, který je provázený zpravidla zánětlivou reakcí kůže očních víček a kůže obličeje. Příznaky mizí bez následků během 48 hodin. Po dlouhodobém působení vzniká katarakta (šedý zákal oční čočky). Proto je nutné při použití UV zářičů a baktericidních zářivek chránit oči. V létě je proto vhodné nosit ochranné brýle (sklo prakticky nepropouští UV záření).

Z pozitivních účinků UV záření lze uvést, že vlnové délky pod 300 nm způsobují vznik vitamínu D. Ten se ukládá do kůže, jater, mozku a kostí. Účinně řídí metabolismus vápníku a podporuje vstřebávání vápníku ve střevě, ukládání vápníku do kostí a reguluje dynamickou přestavbu kostí. Proto se UV záření těchto vlnových délek využívá v léčbě a prevenci křivice, která je způsobena nedostatkem vitamínu D. Pokud je expozice UV záření nedostatečná musí být vitamin D podáván perorálně. UV záření se užívá také k léčbě špatně se hojících ran a vředů a u některých kožních onemocnění. V oblasti 254 nm má největší účinky baktericidní. Hlavní mechanismus účinku UV záření spočívá ve změnách DNA, která absorbuje záření těchto vlnových délek. Baktericidní zářivky jsou nízkotlaké rtuťové výbojky a užívají se tam, kde je nutno chránit ovzduší před bakteriemi. Zdroje UV záření se používají i ke sterilizaci ovzduší, např. v místnostech transfuzních stanic, v dětských jeslích, chirurgických sálech, vědeckých institucích apod..

Zkoumá se vliv autotransfuze krve ozářené ultrafialovými paprsky na průběh různých onemocnění. Jsou to např. zánětlivá onemocnění, flegmóny, peritonitidy, psoriáza, chronické ekzémy, asthma bronchiale apod. Výsledky jsou uspokojivé (5, 69, 106, 107, 108, 124).

Člověk by měl vědět co možná nejvíce o možnostech ochrany. Před sluncem se můžeme chránit brýlemi s UV filtrem, oděvem a každý by si měl pečlivě vybrat krém na opalování (podle typu své kůže – viz tabulka 1). Nejčastějším zdravotním

problémem vznikajícím z nadměrného oslunění je zánět kůže doprovázený erytémem (zrudnutí). Efektivní UV dávka, po jejímž překročení pokožka začíná rudnout, se nazývá „minimální erytémová dávka“ a označuje se jako 1 MED. Vzhledem k tomu, že každý člověk má více či méně různou citlivost své pokožky, liší se i jeho MED. Kvalita aplikovaných krémů na opalování je udávána hodnotou SPF (sun protecting factor - faktor sluneční ochrany), který má hodnoty od 4 až do 100. SPF nám udává, kolikrát je prodloužena doba MED (minimální erytémová dávka), tj. čas strávený na poledním slunci než dojde ke zčervenání kůže.

Absolutní ochrana před UV zářením neexistuje a jsou skupiny osob, které by měly svůj pobyt na slunci minimalizovat. Kojence před sluncem chráníme a děti do tří let by měly být na slunci jen minimálně.

Pro ozařování UV světlem nejsou zatím k dispozici žádné státní normy. Objektivní dozimetrie je ztížena především rozdíly v individuální vnímavosti, ale i změnami spektra zářičů při jejich opotřebení. O účinku UV rozhoduje dávka záření ( $\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$ ), kterou lze vypočítat z intenzity záření a doby expozice. Osvědčilo se určování prahové erytémové dávky. Doporučené limity pro solária pro UVA spektrum jsou asi  $10^{-15} \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$ , pro UV-B se pohybují ve stovkách  $\mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Spektrum UVC se nesmí v soláriích nacházet. Monitorování expozice UV se u nás rutinně neprovádí. Nejsou také stanoveny pro UV záření nejvyšší přípustné hodnoty (104, 105).

**Tab. 1** Typy kůže a jejich reakce na sluneční záření

**Typy kůže a jejich reakce na sluneční záření**

Typ kůže	Reakce na slunění	Ochranná reakce kůže	Možný čas pro první expozici bez reakce
<p><b>I.:</b>  Pleť nápadně světlá  Pihy husté  Vlasy rezavé  Oči modré, zřídka hnědé  <b>Keltský typ</b>  <b>(2%)</b></p>	Vždy – těžká	<p>Žádná  Červená kůže bez pigmentace  Za 1 – 2 dny se loupe</p>	3 – 10 minut
<p><b>II.</b>  Pleť trochu tmavší  Pihy řídké  Vlasy blond až hnědé  Oči modré, zelené, šedé  <b>Evropan se světlou pletí</b>  <b>(12%)</b></p>	Vždy – silná	<p>Velmi slabá pigmentace  Kůže se loupe</p>	10 – 20 minut
<p><b>III.</b>  Pleť světle hnědá  Pihy žádné  Vlasy tmavě blond až hnědé  Oči šedé a hnědé  Pigmentové névy hnědé  <b>Evropan s tmavou kůží</b>  <b>(78%)</b></p>	Vždy – mírná	<p>Průměrná reakce s pigmentací</p>	20 – 30 minut
<p><b>IV.</b>  Pleť světle hnědá, olivová  Pihy žádné  Pigmentové névy tmavé  Vlasy tmavé  Oči tmavé  <b>Středomořský typ</b>  <b>(8%)</b></p>	Téměř nikdy	<p>Rychlá reakce  Hluboká pigmentace</p>	40 minut

## OZON

Jednotlivé atomy kyslíku (O) nemohou existovat samostatně a proto se nejčastěji seskupují do dvouatomových molekul (O<sub>2</sub>). Některé atomy kyslíku se však vážou i do tříatomových molekul, nazývaných ozon (O<sub>3</sub>) s velmi volnou vazbou.

**Ozon** (O<sub>3</sub>) byl objeven v roce 1840. Za normálních podmínek je to plyn, těžší jako vzduch, s molekulovou hmotností 48. Za teploty nižší než -192,5 °C (bod tání) tvoří černomodré krystaly, za teploty -111,9 °C (bod varu) je ozon tmavomodrou kapalinou. Je málo rozpustný ve vodě, působí jako silný oxidační činitel. Je charakterizován vysokou absorpcí UV spektra slunečního záření (73). V zemské atmosféře byla jeho přítomnost poprvé pozorována kolem roku 1880. V ní vytváří jakýsi přirozený štít, chránící veškerý pozemský život před škodlivými účinky UV záření (absorpcí jeho B a C spektra).

V přírodě vzniká ozon v horní části atmosféry z dvouatomového kyslíku různými fotochemickými procesy, vlivem slunečního záření, nebo také při bouřkách, při výbojích blesku i při jiných přirozených elektrických výbojích. Elektrické výboje se používají rovněž pro umělou výrobu ozonu (8).

Celkové množství ozonu se měří ve vertikálním sloupci **atmosféry**. Z měření víme, že v zemské atmosféře je ozon rozložen nerovnoměrně. V **troposféře**, spodní části atmosféry, sahající od zemského povrchu ke stratosféře (na rovníku má troposféra tloušťku kolem 18 km, v mírných šířkách sahá k 11 km a u pólů dosahuje kolem 9 km; jsou v ní soustředěny přibližně tři čtvrtiny hmotnosti atmosféry; charakteristickým znakem je pokles teploty s výškou v průměru o 6,5° C na 1 km) se nachází 10 až 20 % ozonu a v **stratosféře** (sahá až do 50 km výšky nad hladinou moře; do výšky 20 až 25 km se teplota s výškou mění málo, nad touto výškou teplota stoupá; ohřívání je způsobené pohlcováním energie slunečního UV záření při fotochemických reakcích) 80 až 90 % ozonu. Nejvyšší koncentrace ozonu pozorujeme ve výškách 19 až 25 km. V geografickém rozložení je ozonu nejméně v rovníkové oblasti a nejvíce v polární oblasti. V mírných šířkách severní polokoule (naše území) má celkový atmosférický ozon výrazný roční chod s maximem na přelomu března a dubna a minimem na přelomu října a listopadu (56).

**Ozonová vrstva** je často užívané označení pro ozon, nacházející se ve stratosféře. V užším smyslu slova je to vrstva největší koncentrace ozonu (obvykle mezi 19 až 25 km, ve středních - „našich“ zeměpisných šířkách mezi 17 až 23 km.).

Ve všeobecnosti při používání tohoto pojmu jde o celkové množství ozonu, který se v atmosféře vyskytuje od zemského povrchu až do výšky kolem 50 km.

Jednotka, udávající celkové množství atmosférického ozonu se nazývá **Dobsonova jednotka** (D.U. - z anglického slova Dobson Unit). 1 Dobsonova jednotka je množství ozonu měřené ve vertikálním sloupci atmosféry, které by při tlaku 101,3 kPa a teplotě 15 °C vytvořilo vrstvu o tloušťce 0,01 mm. Za uvedených podmínek by například celkové množství ozonu o velikosti 300 D.U. vytvořilo vrstvu o tloušťce 3 mm.

Látky poškozující ozonovou vrstvu jsou uvolňovány do zemské atmosféry převážně v důsledku lidské činnosti.

Patří sem zejména halogenované uhlovodíky (chlorované a fluorované uhlovodíky byly poprvé vyrobeny v Belgii v roce 1892). Nejznámější jsou freony. V průmyslu se tyto látky používaly jako chladicí média do lednic anebo jako hnací plyny v rozprašovačích. Později se zjistilo (kolem roku 1974), že tyto, v nižších vrstvách ovzduší stabilní látky, se po průniku do stratosféry rozkládají působením UV spektra slunečního záření a uvolněný chlór intenzivně rozkládá atmosférický ozon. Dnes je již výroba většiny těchto látek zakázána na základě mezinárodních dohod a protokolů. Jiným, v minulosti často se vyskytujícím typem ozon poškozující látky byly sloučeniny, které na rozdíl od freonů obsahují ve své molekule brom. Ukázalo se, že brom rozkládá atmosférický ozon ještě agresivněji než chlor, naštěstí těchto látek bylo vyrobeno méně než freonů. Nejčastěji se používaly jako hasící média.

**Ozonovou dírou** se nazývá pokles celkového množství ozonu pod 220 D.U.. Taková situace je v současnosti například nad oblastí Antarktidy. Tento jev je teď třikrát intenzivnější než na počátku 80tých let. Například v průběhu zimy a na jaře v roce 1998 na jižní polokouli rozsah ozonové díry překročil 25 milionů km<sup>2</sup> a nejnižší hodnota naměřeného množství ozonu byla kolem 100 D.U.. Poškození ozonové vrstvy, které označujeme jako ozonovou díru, bývalo v minulých desetiletích nejčastěji pozorováno v říjnu, dnes se často vyskytuje již v září a pokračuje až do polovice prosince (56).

Nejrozšířenější metodou měření množství atmosférického ozonu je jeho spektrofotometrické měření v atmosféře. Při měření se vyhodnocuje zeslabení UV spektra slunečního záření na vlnových délkách, které leží v absorpční oblasti ozonu. Tato metoda se používá při měření celkového množství atmosférického ozonu a také při měření koncentrace přízemního (troposférického) ozonu (koncentrace ozonu se

v přízemních vrstvách atmosféry zvyšují zvláště za příznivých meteorologických okolností, zejména slunečních letních dní; vzniká fotochemickým rozkladem oxidů dusíku, uhlovodíků, oxidu uhelnatého, metanu; vyšší koncentrace přízemního ozonu však nejsou žádoucí pro jeho negativní vliv na živé organizmy a jsou sledovány hygienickými normami). Z výše uvedeného vyplývá, že zatímco přítomnost stratosférického ozonu je vzhledem k jeho schopnosti pohlcovat část nebezpečného UV záření žádoucí, poškozují zvýšené koncentrace přízemního ozonu rostliny, živočichy (včetně člověka) a také mnohé technické materiály. Troposférický ozon je proto v nadměrných koncentracích považován za nežádoucí a znečišťující látku, přestože i ona pohlcuje část UV spektra slunečního záření. V současnosti se diskutuje o podílu vlivu troposférického ozonu na umírání lesů.

Již v polovině 70tých let bylo zjištěno, že některé uměle připravené látky mohou ničit molekuly ozonu ve stratosféře. Objevení úlohy freonů (chlorovaného fluoruhlovodíku) zvýšilo výzkum a monitorování v této oblasti. Počítačové modely již v té době předikovaly pozdější nebezpečí, jestliže nebudou přijata adekvátní opatření k ochraně ozonové vrstvy. Po mnoha výzkumech a po monitorování stavu ovzduší národy světa učinily poprvé opatření směřující k ochraně ozonové vrstvy v roce 1985 ve Vídni, následované níže vícekrát citovaným Montrealským protokolem, několikrát upraveným podle toho, jak se získávaly nové znalosti. Shromáždění účastníků v Montrealu jmenovalo tři „panely“ k hodnocení pokroku ve vědeckých znalostech – v odhadu vlivu životního prostředí, v technologickém pokroku a v ekonomickém odhadu environmentálních efektů. Všechny zprávy jsou dostupné na webové stránce (<http://ozone.unep.org>) (8).

Prvním krokem k aktivní ochraně ozonové vrstvy Země se staly mezinárodní smlouvy: Vídeňská úmluva na ochranu ozonové vrstvy (přijata 22. března 1985), dále pak dokumenty, které vypracovaly seznam zakázaných látek a stanovily časový harmonogram zastavení jejich výroby a spotřeby, jakými jsou Montrealský protokol o látkách, které poškozují ozonovou vrstvu (přijat 16. září 1987) a jeho čtyři dodatky: Londýnský (přijat 29. června 1990), Kodaňský (přijat 25. listopadu 1992), Montrealský (přijat 17. září 1997) a Pekingský (přijat 3. prosince 1999) (113).

Nesmíme zapomenout ani na Kjótský protokol k Rámcové úmluvě OSN o klimatických změnách z 11. prosince 1997. Průmyslové země se v něm zavázaly snížit emise skleníkových plynů o 5,2 %.



Pozitivní roli ve zvyšování obecného povědomí o rizicích spojených se zeslabováním ozonové vrstvy a tím se zvětšováním ozonové díry hraje u nás také periodický tisk. Upozorňuje například, že na přelomu září a října 2007 se velikost ozonové díry nad Antarktidou rovnala dvojnásobku velikosti Evropy. Podle publikovaných údajů má oblast zeslabeného množství ozonu v uvedených měsících dosahovat plochy přes 20 milionů km<sup>2</sup> (Evropa – 10,38 milionů km<sup>2</sup>). V závěrečné části článku je uveden známý fakt, že ozonová vrstva byla oslabena v důsledku masového používání freonů, ale díky globálnímu zákazu těchto plynů tzv. Montrealským protokolem vědci předpokládají, že v asi šedesátých létech tohoto století bude opět scelena (33).

Je nutné říct, že i když je Montrealský protokol funkční, celkové množství ozonu je stále nižší než v roce 1980 (28). Návrat koncentrace ozonu ve stratosféře do hodnot naměřených v uvedeném roce se očekává až za několik desítek let a proto v současnosti i nadále dopadá na zemský povrch více UV záření. Podle řady publikovaných prací existují přesvědčivé důkazy, že intenzita dopadajícího UVB záření se zvýšila v období degradace ozonové vrstvy (59, 66, 76, 93, 99, 112, 134). Dostupnost naměřených dat umožňuje hodnotit změny v ozonové vrstvě v současné době a porovnávat je s obdobím po roce 1920, kdy se poprvé začala měřit ozonová vrstva. Díky tomu současné modelové kalkulace předpovídají, že ve středních zeměpisných šířkách se návrat koncentrace ozonu ve stratosféře na hodnoty naměřené před rokem 1980 očekává v polovině 21. století. Ukazuje se taky, že vzájemné ovlivňování mezi změnou ozonové vrstvy a změnou klimatu je komplexní a může být zprostředkované změnami v chemickém složení, radiaci a povětrnostními zákonitostmi cirkulace ovzduší. Změny mohou být v obou směrech: změny v ozonové vrstvě mohou ovlivnit klima a změna klimatu může působit na ozon. Zdá se, že změny klimatu mohou ovlivňovat množství dopadající UV záření i bez přímé souvislosti s ozonem, zejména změnami oblačnosti a součinitelem odrazu (albedo). Teplotní změny budou ve 21. století větší (podle autorů asi 5x) než v minulém století. Tyto změny mohou mít závažné důsledky na budoucí oblačnost, mlhu a odraz od povrchů. Jestliže nebudou přijata opatření ke zmírnění změn klimatu, mohou mít ve svém důsledku tyto změny účinek na biosféru a na množství dopadajícího slunečního záření (a tím i na množství dopadajícího UV záření) na zemský povrch. Je zřejmé, že teplejší počasí umožní lidem trávit venku více času a tím bude jejich kůže nakonec vystavena vyšší expozici UV záření. I když se očekává, že v průběhu několika

desetiletí se zvýší koncentrace stratosférického ozonu, neví se, jestli tyto úrovně budou na hladině, kterou jsme pozorovali před začátkem jeho spotřebování v 70tých letech (85).

Již v roce 1983 bylo uvedeno, že je obecně známé, že při snižování množství ozonu v atmosféře dopadá na zemský povrch více UVB záření, které má za následek zvýšenou incidenci spinaliomů a bazaliomů (93, 99, 133). Výsledky sledování ukázaly, že jestli se zvýší expozice UVB záření o 30 %, incidence nádorů kůže se zvýší o 60 % u mužů a o 45 % u žen (38). Jiní autoři uvádějí, že v důsledku degradace ozonové vrstvy se každoročně zvýší incidence maligního melanomu v průměru o 4 %. Z empirických vztahů odvozují odhady pro dopad degradace ozonové vrstvy. Předpokládají, že 1% degradace ozonové vrstvy by měla mít za následek zvýšení incidence maligního melanomu o 1 až 2 % a zvýšení mortality o 0,8 až 1,5 % (76). Podobné výsledky publikují i jiní autoři. Uvádějí, že 1% snížení ozonu v ovzduší může způsobit zvýšení výskytu maligního melanomu o 0,6 % (126). Práce Goldsmitha uvádí, že každé 1% snížení ozonu v ovzduší má za následek 2% zvýšení dopadajícího UVB záření na kůži a tím se zvýší riziko vzniku nádorů kůže o 2 % (46). I podle některých jiných autorů má spotřebování stratosférického ozonu za následek zvýšení úrovně dopadajícího UVB záření. Výsledkem je zvýšení incidence maligního melanomu (1, 78, 84).

Stav ozonové vrstvy, zejména její stav v posledních desetiletích, je ve velké pozornosti lékařů i vědců, zabývajících se nádory kůže. V současnosti je zřejmý epidemiologicky a klinicky potvrzený vztah mezi degradací ozonové vrstvy a růstem nádorů kůže. V průběhu posledních dekad klesla tloušťka ozonové vrstvy nad severní polokoulí o 10 až 40 % (zejména v zimních a jarních měsících). Desetiprocentní snížení ozonové vrstvy způsobuje 20% zvýšení dopadajícího UV záření a 40% zvýšení incidence nádorů kůže. I relativně malé změny v tloušťce ozonové vrstvy mohou mít značný dopad na zdraví lidí (96). Také američtí vědci, ale i španělští, japonští, turečtí nebo němečtí odborníci sledují se znepokojením spotřebování stratosférického ozonu (19, 23, 26, 29, 47, 57). Všichni uvádějí, že degradace ozonové vrstvy vede k zvýšení dopadajícího UVB spektra slunečního záření na zemský povrch s velice závažnými důsledky pro lidské zdraví, které se týkají zejména poškození oka a kůže. Jasně taky definují, že za růst incidence nádorů kůže může degradace ozonové vrstvy a s ní spojená vyšší expozice kůže UV záření. Jak je časté v publikacích napsaných zejména v posledních letech, i tito autoři upozorňují na

možné vzájemné ovlivňování mezi degradací ozonové vrstvy a změnami klimatu. To taky může mít vliv na chování člověka vzhledem k expozici slunečnímu záření. Opatrně vyjadřují myšlenku, že chování lidí povede k častějšímu pobytu venku s delší dobou strávenou v tomto prostředí a to povede k vyšší expozici UV záření. Již tři desetiletí je patrné poškození stratosférické ozonové vrstvy, na úrovni asi 6 % za deset let. Ztráty ozonové vrstvy v letních měsících jsou menší, kolem 3 % za deset let. Výsledkem je zvýšený dopad UV záření na zemský povrch a z něj vyplývající nepříznivý dopad i na zdraví člověka. Předpovídaná změna klimatu povede k zvýšení četnosti extrémně teplých dní a v průběhu léta bude více dnů s vysokými teplotami. To by také mohlo mít dopad na expozici kůže UV zářením, protože teplé počasí umožní trávit lidem venku „na slunci“ více času. Zatímco budoucí společenské trendy zůstávají nejisté, je pravděpodobné, že v tomto století by změny klimatu mohly mít větší dopad na budoucí růst nádorů kůže v severní Evropě než degradace ozonové vrstvy (31).

Odhady zvýšeného rizika bazaliomů a spinaliomů u obyvatel Británie mohou souviset s degradací stratosférické ozonové vrstvy. Pro dospělé osoby pokračující snižování ozonu v atmosféře v současných poměrech má za následek relativně malé dodatečné celoživotní riziko (méně než 5 %), když se výrazně nezmění klima, jejich čas strávený venku, způsob odívání a jiné zvyky v chování. Celoživotní riziko pro dnešní děti je však větší (o 10 % až 15 %) než bychom očekávali, pokud by nedošlo k degradaci ozonové vrstvy. Pokud produkce a použití látek, které spotřebovávají ozon bude nižší (i díky Montrealskému protokolu), pak celoživotní riziko vzniku nádorů kůže bude menší než tento odhad (31).

## PREVENCE MALIGNÍHO MELANOMU

Incidence maligního melanomu celosvětově stoupá. Vzhledem k vysoké mortalitě, která toto onemocnění provází, je maligní melanom závažným zdravotnickým a také socioekonomickým problémem.

Cílem úspěšné prevence maligního melanomu musí být nejenom trvalý pokles incidence tohoto nádoru – **primární prevence**, ale také snížení mortality způsobené maligním melanomem – **sekundární prevence**, což platí také pro ostatní typy kožních nádorů

Hodnocení výsledků prevence (její efektivita), tj. pokles křivky incidence a mortality, je vzhledem k delší době mezi „příčinou“ onemocnění a „důsledkem“ obtížné a výsledek prevence je tak známý až za více než 10 let po přijatých opatřeních, vedoucích k omezení „příčiny“ vzniku onemocnění.

Jak je již opakovaně zmíněno výše, etiologie vzniku maligního melanomu je multifaktoriální. Ukazuje se, že převažují faktory známé, které je možno ovlivnit a tím významně snížit incidenci maligního melanomu i mortalitu na toto onemocnění. Vždyť prostou změnou způsobu opalování se může incidence maligního melanomu snížit o mnoho desítek procent (podle některých údajů až o 90 %). Je zřejmé, že hlavní podmínkou prevence maligního melanomu je pochopení zásad správného opalování se širokou veřejností.

Ukazuje se, že i pořádání tzv. melanomového dne („Melanomový“ den probíhá v Evropě každoročně od roku 2000, v České republice je pořádán od roku 2001) má pro záchyt nádorů kůže velký význam.

(Ve dnech 21. a 22. 5. 2007 vyšetřovali lékaři Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady ve speciálně upraveném stanu v dolní části Václavského náměstí pigmentová znaménka s cílem prevence kožních nádorů. V 5 ordinacích bylo vyšetřeno 1103 příchozích. Lékaři diagnostikovali optickým a digitálním dermatoskopem 21 bazaliomů, 9 spinaliomů a 9 melanomů. Je to obrovsky vysoký záchyt, který přesahuje běžný výskyt melanomu v populaci více než padesátkrát. Stan navštívilo 65 % žen, což odpovídá celosvětovým statistikám, které ukazují, že v prevenci melanomu jsou opatrnější ženy. Průměrný věk návštěvníka stanu byl 52 let. Nejmladšími vyšetřenými byla dvouletá dvojčata a nejstarším byl muž z Kutné hory, kterému je 92 let. Z průzkumu vyplynulo, že zájemci o vyšetření se při tomto způsobu vyhledávání rizikových pacientů oprostí od určitých zábran návštěvy nemocnice nebo lékařské ordinace. Zdá se, že tento přístup je z psychologického hlediska pro preventivní screeningové akce vhodný, protože lékař z pohledu pacienta nezůstává sedět v bezpečí za hradbami své nemocnice nebo ordinace, ale prolomí pomyslnou bariéru a přiblíží se nejen svým přístupem, ale i fyzicky do regionu, který je pacientovi bližší. Je třeba zdůraznit, že taková akce skutečně přináší očekávané výsledky ve smyslu procentuálně vysokého záchytu nemocných s maligními kožními onemocněními) (119).

Základním cílem **sekundární prevence** je naučit populaci rozpoznávat počínající kožní nádor. Proto je vhodné, aby byla část aktivit zaměřena také na

výchovu veřejnosti k „samoprohlížení se“ s cílem včasného rozpoznání maligního melanomu. Je jasné, že včasná diagnóza, tj. rozpoznání nádoru v počínající fázi onemocnění, vede ve svém důsledku ke snížení mortality. Ze všech výše uvedených možností jak získat informace, se musí lidé dozvědět, jaké jsou základní klinické projevy možného počínajícího onemocnění. Aby totiž lidé přišli k lékaři včas, musí například vědět, že nepravidelný tvar stále rostoucího a zvětšujícího se ložiska se skvrnitým pigmentováním může být známkou iniciálního růstu maligního melanomu.

V dovednostech samovyšetřování névů je u nás o krok napřed ženská populace, čehož důkazem je po léta stejná, nebo i vyšší incidence maligního melanomu u žen, ale trvale nižší mortalita na tento nádor ve srovnání s populací mužskou.

Druhou zásadou výchovy veřejnosti je pochopení nutnosti periodických návštěv odborně erudovaného lékaře, úkolem kterých je při prohlídce dokázat eventuelní počínající nádor diagnostikovat a přijmout správné rozhodnutí o nezbytných následných krocích. Proto mezi sekundární programy prevence můžeme zařadit i výchovu lékařů ke správné diagnostice a následujících terapeutických postupů.

V mnohých níže citovaných pracích jsou uváděny pozitivní výsledky primárních a sekundárních programů prevence, zejména v zemích s celosvětově vysokým výskytem rakoviny kůže. Primární preventivní programy v Austrálii jsou velkou měrou postaveny na vládních programech, ale jsou vedeny i různými nevládními organizacemi a kampaně jsou zaměřené na specifické skupiny veřejnosti, zejména mladistvé a starší obyvatele (84). Nejrozšířenější program primární prevence začal v roce 1980 (pod názvem „Slip, Slop, Slap“). Úlohou bylo dát veřejnosti základní školení o nádorech kůže a zlepšit povědomí o možné ochraně proti slunečnímu UV záření. „Slip, Slop, Slap“ znamená: hod'te na sebe košili, natřete se ochranným opalovacím krémem proti UV záření a plácněte na hlavu kšiltovku. Toto heslo bylo představeno ve veškerých sdělovacích prostředcích (v televizi, rádiu, v tisku, na obrázcích a v kreslených filmech jako specifické postavičky racka). Kromě toho obrázky specifických postaviček racka byly vyobrazeny na předmětech sloužících k ochraně před slunečním zářením (opalovací krémy) a také na sportovních předmětech, které používají lidé v průběhu svých aktivit na plážích a v průběhu různých jiných venkovních aktivit. Poselství používat „zdravý rozum na slunci“ je kompatibilní se životním stylem Australanů (tzv. venkovní životní styl) a

s australským životním prostředím. Jiné programy, jako například „Sun Smart“ a „Me No Fry“ byly vytvořeny, aby zvýšily povědomí o negativních účincích slunečního záření a zvýšily tím význam programu „Slip, Slop, Slap“. Celá Austrálie přijala prvky těchto programů a počáteční iniciativa se stala celonárodní akcí. V nedávném období byl důraz dán programům, specificky nasměrovaných k ochraně dětí. Cílená primární prevence dětí vyplynula z epidemiologických studií, podle kterých většina poškození kůže UV zářením nastává před dospělostí. Úspěch tohoto primárně preventivního programu je zřejmý přinejmenším ve změně chování rodičů malých dětí na australských plážích, kde většinu dětí mladších deseti let je možné vidět ve sportovních tričkách nejenom na pláži, ale i v průběhu pobytu ve vodě. Je patrné i častější používání pokrývky hlavy a mnoho škol se teď drží zásady: „žádná čepice, žádná hra venku“. To znamená, že pokud dítě nemá na hlavě čepici, nemůže opustit třídu. Autor dále uvádí, že adolescenti jsou skupinou „nejvíce odolných“ k preventivním programům. Dosud žádný primární preventivní program nezaznamenal víc než omezený úspěch v této skupině. To potvrzují i výsledky průzkumu, které ukázaly, že populace adolescentů má malý, nebo žádný zájem o vyvarování se pobytu na slunci bez ochrany (74). Ochrana před UV zářením na pracovištích dostala po zahájení primárních preventivních programů značnou pozornost a přiměřené oblečení a bezplatně poskytované opalovací krémy s ochranou před UV zářením jsou na mnohých pracovištích již normou. Několik případů vysokých kompenzací za případy poškození a nádory kůže, indukovaných slunečním zářením při práci, donutila manažéry, aby zvýšili důraz na strategii ochrany zaměstnanců před účinky slunečního záření. Jsou patrné změny i v takových oblastech života australské společnosti, jakými jsou stavby a konstrukce, kde jsou evidentní konstrukce s clonami (na hřištích, na plážích, autobusových zastávkách apod.). Spolu s celosvětovými přístupy k ochraně ozonové vrstvy jsou i v Austrálii přijaté velice přísné předpisy pro výrobu, distribuci a uvolňování látek poškozujících ozonovou vrstvu. Mnoho lékařských a dalších zdravotnických profesních sdružení podpořilo preventivní přístup. Použití a účinnost opalovacích krémů s ochranou proti UV záření se stalo významným tématem diskuse a výzkumu v celosvětovém měřítku a toto téma se setkal s velkým zájmem i v Austrálii vzhledem k rozdílným závěrům o jejich účinnosti na jedné straně a jejich možnému negativnímu působení na kůži na straně druhé (uvádí se, že krémy jsou užívány často nedostatečně a nevhodně; krémy by mohly být potenciálně kancerogenní; krémy prodlouží expozici UVA záření). Tyto

diskuse ovlivnily veřejné vzdělávací programy. Veřejné zdravotnictví v ochraně před slunečním zářením propaguje postupy, týkající se vyvarování pobytu venku v poledne, použití vhodného oděvu, provozování venkovních sportovních aktivit brzo ráno a v pozdním odpoledni jako nejlepší metody ochrany. Opalovací krémy chránící před UV zářením jsou pouze podpůrným faktorem a doporučují se pouze v případech, pokud mají ochranný faktor (SPF) nejméně 30 a chrání proti UVB a UVA záření a jsou odolné vůči vodě.

Theobald v úvodu kapitoly o sekundárních programech prevence uvádí, že v Austrálii byl připraven velice kvalitní program propagace časně diagnostiky nádorů kůže (zejména maligního melanomu). Počátky tohoto programu sahají do 60tých let 20. století, kdy ve státu Queensland pomocí vzdělávacích programů odborníci učili lidi rozpoznat ranné znaky nádorů kůže. Tyto programy dosáhly téměř plné saturace uvnitř australské společnosti. V roce 1985 Australian Cancer Society (teď Australan Cancer Council) inicioval zahájení „týdne uvědomění si nádorů kůže“, který je v současné době veden národně s podporou výše jmenované organizace a také mnohých kvalifikovaných skupin - farmaceutů a lékařů. Brožurky a letáky jsou dodávány do čekáren lékařů a do všech organizací, projevujících zájem pomoci (tento program zahrnuje prvky primární a sekundární prevence). Aktivity ve veřejné oblasti (v průběhu sportovních událostí na plážích a na jiných venkovních sportovištích) cíleně směřují k poskytování informací o nutnosti „samoprohlížení“ kůže a v průběhu těchto akcí často provádějí odborníci kontroly kůže. Takové aktivity se týkají i dalších míst s vysokou přítomností lidí, například nákupních středisek a zábavních podniků. I televize byla použita velice často v programech časně diagnostiky. Nejefektivnější veřejný vzdělávací program časně diagnostiky pod názvem „Goodbye Sunshine“ byl připravený a představený „Melanoma Foundation“ Univerzity v Sydney jako šedesátiminutový vzdělávací program. Byl představen na jaře 1987 a prezentuje vývoj maligního melanomu, jeho další „chování“. Program končí úmrtím charismatického mladého muže na tento nádor. Odpověď na tento program byla mimořádná. Šest měsíců po jeho uvedení bylo dodatečně (navíc) diagnostikováno 750 maligních melanomů. Například ve státu Victoria bylo v následujících třech měsících po uvedení tohoto vzdělávacího programu diagnostikováno o 167 % maligních melanomů více v porovnání se stejným obdobím před rokem. 20 % obyvatel státu v důsledku tohoto jediného televizního programu vyhledalo lékaře kvůli prohlídce své kůže. To znamenalo významný posun v poměru vyléčených maligních melanomů.

Vysoký poměr časné diagnostiky byl patrný ještě rok po odvysílání tohoto programu (122). Úspěch tohoto programu byl evidentní ihned po odvysílání v značném zvýšení incidence maligního melanomu. Program byl odvysílán šest let později s nižším dopadem. „Melanoma Foundation“ provádí i jiné kampaně, například „Mole Patrol“, jehož počátek je datován do období, kdy i Americká společnost proti rakovině (American Cancer Society's) použila symbol krtka jako program ochrany před slunečním zářením (anglicky „mole“ znamená mateřské znaménko, ale také krtek). Úspěch těchto programů v časném odhalování kožních nádorů je evidentní, zejména ve snížení tloušťky diagnostikovaného nádoru. Průměrná tloušťka diagnostikovaného nádoru se po zahájení tohoto programu sekundární prevence podstatně snížila (< 0,7 mm). Vzhledem ke zvyšujícímu se poměru časného zachytu klesá mortalita maligního melanomu. Současně se zlepšuje kvalita lékařů a tím i schopnost rozpoznat a diagnostikovat nádorové onemocnění kůže v počátečních stádiích. Roste také počet klinických pracovišť po celé Austrálii.

Počátečním přístupem v mnoha zemích bylo zejména vyvinout nějakou formu časně detekce poškození kůže a pokusit se tak diagnostikovat a léčit maligní melanom v takové fázi, která je pro prognózu pacienta nejméně nebezpečná. Teď se ukazuje, že primární prevence melanomu zahrnuje mnohem více přístupů k řešení tohoto problému. K řešení pomáhá zájem o stav degradace stratosférického ozonu, máme k dispozici epidemiologické údaje sjednocující riziko vzniku maligního melanomu se zvýšeným vystavením kůže slunečnímu ozáření u lidí se světlou kůží. Epidemiologické údaje také ukazují, že vystavování dětské kůže slunečnímu záření v dávkách postačujících k způsobení opálení, se „připomene“ o mnoho let později v dospělém věku zvýšeným rizikem maligního melanomu. I když není přesně určené spektrum UV záření odpovědné za vznik maligních nádorů kůže, mnoho autorů uvádí, že je to zejména UVB oblast, ale někteří uvádějí i UVA oblast. Přístupem v ochraně před dopadajícím slunečním zářením je snížení celkové expozice slunečnímu světlu. To znamená přirozenou ochranu, pobyt ve stínu, oblečení a použití klobouků anebo jiných pokrývek hlavy. To jsou nejlepší možnosti ochrany před slunečním zářením. Ochranné opalovací krémy, chránící před UV zářením, se v mnohých krajinách staly významnou komponentou programu primární prevence. Tyto programy jsou založeny na jejich „pohodlí“ v používání a také na jejich obecně rozšířené propagaci těmi, kteří mají komerční zájem na jejich prodeji. Tyto produkty chrání převážně proti UVB spektru, pro který je v těchto krémech i určován ochranný faktor (sun protection



factor - SPF). Mají taky určitou schopnost ochrany před UVA spektrem, ale pro toto spektrum není dosud ještě uspokojivá metoda hodnocení ochranného faktoru (80).

V souvislosti s dostatečně vysokým počtem nádorů kůže ve Finsku navrhuji autoři diskusi, výsledkem které by byla změna zvyků opalování (96). Vzhledem k velké mortalitě na maligní melanom a značné morbiditě na jiné nádory kůže, je důležité informovat celou veřejnost o rizicích nadměrného vystavování kůže slunečnímu záření a najít optimální způsoby ochrany kůže. Správné oblečení a použití ochranných krémů, chránících před UV zářením, redukuje riziko vzniku maligního melanomu a jiných nádorů kůže. Dále je důležité identifikovat a edukovat jedince s vysokým rizikem, zejména s fototypem I, a také jedince s pigmentovými névy, nebo s rodinnou anamnézou nádorového postižení kůže.

Někteří autoři uvádějí, že i když různé kampaně přinášejí obyvatelům dostatek srozumitelných informací o riziku slunění, obecné stanovisko a chování lidí se zatím ještě nezměnilo do té míry, že by trendy morbidit získaly zřejmý klesající charakter (24, 78).

Pozornost veřejného zdravotnictví se podle autorů z Nového Zélandu může ubírat například vydáním metodických postupů k omezování rizika, zejména pro děti základních škol. Degradace ozonové vrstvy a zvýšená expozice dětské kůže slunečnímu záření vede v pozdějším věku ke vzniku maligního melanomu. Metodické pokyny by měly pomoci pochopit toto nebezpečí a výsledkem by mělo být zkrácení času pobytu dětí venku. Školy jsou, podle autorů, významným místem v edukaci, mohou totiž dobře kombinovat zprávy, týkající se chování a zvyků žáků s ochranou životního prostředí (19, 60, 125). Výsledky studie jiných autorů ukazují, že i když jsou si studenti vědomi vedlejších účinků slunečního záření, nevěnují dostatečnou pozornost ochrannému chování (27). Některé práce ukazují, že edukace formou dobře připraveného plakátu může mít větší význam než slovní sdělení (127).

Ozáření kůže je dáno zvýšeným dopadem UV záření na zemský povrch v důsledku degradace stratosférického ozonu a také nepřiměřeným sociálním chováním v používání solárií, které jsou velmi populární (50). Jiní autoři uvádějí, že z pohledu rizik může dát pobyt v soláriu populaci adolescentů na nechráněnou kůži každoročně takovou celkovou dávku energie UV záření, která je srovnatelná s dávkou ze slunečního záření. Výsledky sledování ukazují, že riziko vzniku nádorů kůže u mladých lidí používajících solária  $\geq 10x$  ročně se podstatně zvyšuje (132). Ukazuje se, že úroveň znalostí rodičů o rizicích návštěvy solárií předikuje použití těchto

zařízení dětmi (77). V srpnu 2004 se proto Světová zdravotnická organizace (WHO) obrátila na vlády zemí, které se nově staly členy EU, s informací o své iniciativě v oblasti prevence poškozování zdraví vlivem UV záření při opalování v soláriích. Podle WHO je umělá expozice UV záření nežádoucí a je třeba ji výhledově účinně regulovat. Na přípravě mezinárodní směrnice se pracuje v rámci globálního projektu Intersun.

V současnosti má jen několik zemí účinnou regulaci užívání a provozu solárií. Švédsko, Belgie a Francie mají legislativně limitovanou maximální dávku UV-B záření u zářičů na 1,5 %. Ve Francii musí být veškeré zářiče ze zákona hlášeny orgánu ochrany zdraví, lidé mladší než 18 let je nesmějí navštěvovat, školený personál musí kontrolovat veškerá komerční zařízení a jakékoliv šíření informací o pozitivním působení UV záření na zdraví je zakázáno. V mnoha zemích zůstává zavedení účinné regulace stále důležitým úkolem. WHO vyzývá vlády k formulaci a uplatnění vládního zákona, týkajícího se užívání solárií. Musí v nich být omezení pro osoby mladší než 18 let a zákaz provozu solárií bez odborného dozoru. Velkým problémem je zvyšující se počet nekontrolovaných komerčních solárií. Bez školeného personálu a odpovídajících ochranných prostředků dojde v budoucnu k ohromným škodám na zdraví neinformovaných uživatelů.

Mezinárodní komise pro ochranu před neionizujícím zářením ICNIRP doporučuje vyhnout se zcela návštěvě solária, jestliže: jde o osobu mladší než 18 let; jde o těhotnou ženu; člověk má teplotu nebo jakoukoliv nemoc; má pokožku, která se špatně opaluje a snadno spálí; má na těle velký počet névů (více než 30) nebo pigmentové névy velikosti  $\geq 2$  mm v průměru na celém těle, nebo má mateřské znaménko širší než 5 mm; má tendenci k tvorbě pih; v minulosti se na slunci spálil; má prekancerózy (např. solární keratózy) nebo měl v minulosti maligní kožní onemocnění; má sluněním poškozenou pokožku (vrásky ve tváři, nepravidelné pigmentové skvrny na tváři či na rukou; byla použita kosmetika, která zvyšuje citlivost vůči UV záření (zejména parfémy); užívá jakékoliv léky. V tomto případě je nutná konzultace lékaře. Tato doporučení byla přijata na 1. mezinárodní konferenci EUROSIN v Ženevě v r. 2000 (67).

Mnoho krajin uvádí každý den ve zprávách o počasí informaci o stavu ozonové vrstvy. V této souvislosti bylo zajímavé šetření, jestli získané údaje o množství UV záření v předpovědích počasí pomáhají dospělým k lepší ochraně před nadměrným slunečním ozářením. Výsledky studie, provedené v Austrálii signalizují,

že informace o množství UV záření v předpovědích počasí a informace o možnostech ochrany nezvýšily osobní ochranu mezi dospělými (25).

Vystavení dětské kůže slunečnímu záření způsobuje zvýšení počtu névů. Je ale málo důkazů týkajících se účinnosti ochranných strategií na snížení růstu jejich počtu. Autoři z Austrálie sledovali, zda charakteristické ochranné programy (například snaha naučit děti, aby v průběhu poledne v letním období zůstávaly doma a nechodily na ulici, aby se oblékaly když jdou ven a v případě, že mají některé části těla nechráněné, aby používaly ochranné opalovací krémy) mají význam z hlediska menšího nárůstu počtu névů. Výsledky jednoznačně ukázaly, že čas strávený venku mezi 11. hodinou dopoledne a 14. hodinou odpoledne a také celkový čas strávený venku má jasnou korelaci s počtem névů. Ukázalo se, že na zádech u dětí, chráněných oblečením před slunečním zářením bylo pozorováno mnohem méně névů než u dětí, jejichž záda nebyla chráněna. Také použití ochranných krémů proti UV záření bylo z hlediska zvyšujícího se počtu névů významné. Autoři uvedli, že děti, které zůstávaly doma v hodinách kolem poledne a venku nosily vhodné oblečení, měly mnohem méně névů, než ostatní děti (36).

## METODIKA

Česká republika je zemí, kde se množství ozonu v atmosféře měří již od roku 1962 v Solární a ozonové laboratoři Českého hydrometeorologického ústavu v Hradci králové. Observatoř poskytuje denně informace o stavu ozonu a UV záření pro veřejnost formou denních průměrů celkového ozonu a rozdílů proti dlouhodobým průměrům. V měsících květen až září uvádí také polední UV-indexy a dobu doporučeného pobytu na slunci včetně 24-hodinové předpovědi.

Vzhledem k přesvědčivým důkazům, že degradace ozonové vrstvy zvyšuje intenzitu dopadajícího UVB záření (1, 7, 47, 49, 62, 63, 65, 93) a tím zvyšuje riziko vzniku maligního melanomu, jsme statistickými metodami sledovali vztah mezi klesajícím množstvím ozonu v atmosféře Země nad územím České republiky od roku 1970 do roku 2004 let a rostoucí incidencí maligního melanomu u mužů i žen v tomto období.

Jako vstupní data byly použity průměrné roční hodnoty atmosférického ozonu měřeného spektrofotometricky nad územím ČR. Údaje o incidenci a mortalitě na maligní melanom byly získány ze statistických údajů Národního onkologického registru každoročně publikovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky.

V současné době je mnoho publikací, které informují o možných rizikových faktorech, zodpovědných za vznik maligního melanomu. Ve většině z nich se však neurčuje „pořadí rizika“ jednotlivých sledovaných faktorů. Konstatuje se, že daný faktor nese riziko při vzniku maligního melanomu, ale jeho „síla“ není sledována.

Abychom mohli posoudit vliv jednotlivých rizikových faktorů (fenotypických i genotypických, anamnestických, behaviorálních, apod.) a posoudit, které z nich jsou ty „nejsilnější“, ty nejvíce rizikové, provedli jsme šetření formou kombinované, tj. nemocniční a populační studie případů a kontrol. Jako „případ“ byl definován náhodně vybraný pacient, splňující kritéria onemocnění C 43 – maligní melanom kůže, který byl diagnostikován na Dermatovenerologické klinice 3. LF UK a FN KV v Praze v roce 2007 a počátkem roku 2008. Informace od pacientů, u kterých byl maligní melanom diagnostikován ještě před konstrukcí dotazníku, byly od těchto osob získány při pravidelných kontrolách v období po začátku září 2007. Jako kontroly byli vybráni vysokoškolští studenti prezenční, a zejména kombinované formy studia z různých vysokých škol z Prahy a Českých Budějovic.

Dotazník pro naši studii byl připraven v průběhu léta roku 2007. Byl vypracován za pomoci lékařů Dermatovenerologické kliniky 3. LF UK a FNKV (Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc. a odb. as. MUDr. Monika Arenbergerová, PhD.). Dotazník zahrnoval 25 otázek, týkajících se věku, pohlaví, fototypu, melanomu v rodině, chování při opalování v dětství i v dospělosti, návštěvy solárií apod.. Pro pacienty s diagnostikovaným maligním melanomem byl doplněn dotazník o body týkající se stádia onemocnění dle AJCC klasifikace, typu maligního melanomu a jeho lokalizace. Tyto body dotazníku vyplnil ošetřující lékař (kompletní znění otázek v dotazníku a kódové hodnoty jejich odpovědí jsou uvedeny na konci této kapitoly). Vlastní sběr dat proběhl v průběhu pěti měsíců, v říjnu až prosinci 2007 a v lednu a únoru v roce 2008. Bylo získáno celkem 453 vyplněných dotazníků od osob bez diagnostikovaného maligního melanomu a 108 vyplněných dotazníků od osob s diagnostikovaným maligním melanomem.

Vzhledem k vyššímu průměrnému věku nemocných osob jsme ze skupiny zdravých osob pro statistickou analýzu vyloučili osoby mladší 20ti let. Kohortu těchto mladých osob (297 jedinců) použijeme pro statistické vyhodnocení změn návyků chování (zda vůbec došlo ke změně chování) v porovnání se starší generací. Výsledkem bude posouzení míry rizika výskytu maligního melanomu u těchto mladých lidí (pokud vstupní parametry budou v určité korelaci s parametry nemocných, resp. zdravých osob).

Po statistickém zhodnocení jsme chtěli jednotlivé rizikové faktory, zodpovědné za vznik maligního melanomu kůže, seřadit do určitého pořadí podle míry rizika.

Rizikové faktory jsme pro statistické zpracování, vzhledem k velkému množství údajů, rozdělili do několika skupin:

1. faktory fenotypické a genotypické (barva vlasů, barva očí, fototyp kůže);
2. faktory anamnestické a genetické (výskyt melanomu v rodině, výskyt melanomu nebo jiného kožního nádorového onemocnění u sledované osoby v minulosti);
3. tendence k tvorbě pih po oslunění (výskyt mateřských znamének, výskyt zvýšeného počtu pigmentových névů);
4. užívání imunosupresivních léků;
5. faktory související s našim chováním při opalování;

- opalování v dětství (spálení v dětství a používání opalovacího krému s ochranným faktorem v dětství);
- opalování v dospělosti (frekvence opalování, čas vystavení kůže slunečnímu záření, činnost, při které se opalujeme, počet a pravidelnost letních a i zimních dovolených u moře a na horách, používání opalovacího krému, ochranný faktor opalovacího krému, počet ošetření opalovacím krémem při slunění);
- a nakonec dnes velmi rozšířené a módní návštěvy solárií.

Pro statistickou analýzu jsme použili statistické programy STATISTICA 7.1 společnosti Statsoft, Inc. a SPSS 16, společnosti SPSS, Inc..

# DOTAZNÍK

## Identifikační číslo osoby

### 1. Pohlaví

Muž

Žena

### 2. Věk

Věk.....

### 3. Nejvyšší ukončené vzdělání

ZŠ

SŠ

VŠ

### 4. Fototyp kůže (reakce po jedné hodině expozice v poledne na jarním či časně letním slunci)

- I. Kůže vždy zrudne, nezhnědne
- II. Kůže vždy zrudne, občas zhnědne
- III. Kůže zřídka zrudne, vždy zhnědne
- IV. Kůže nikdy nezrudne, vždy zhnědne
- V. Kůže nikdy nezrudne (tmavší rasy)
- VI. Černoši

### 5. Barva vlasů (původní barva vlasů)

Rusá

Blond

Hnědá

Černá

### 6. Barva očí

Modrá

Zelená

Šedá

Hnědá

### 7. Měl někdo z Vašich rodinných příslušníků melanom kůže?

Ano

Ne

### 8. Měl/a jste někdy v minulosti?

Melanom kůže

Jiný typ kožního nádoru

Kožní nádor jsem doposud neměl/a

jaký?.....

**9. Užíváte imunosupresivní léky?**

Ne

Ano

důvod:.....

**10. Máte na kůži větší množství pigmentových névů?**

Ano

Ne

OPALOVÁNÍ V DĚTSTVÍ

**11. Spálil/a jste se v dětství do puchýřů?**

Nikdy

Občas (do 10)

Často (>10x)

**12. Používal/a jste v dětství při pobytu na slunci krém na opalování?**

Nikdy

Občas

Pravidelně

**13. Pokud ano, uveďte s jakým ochranným faktorem .....**

OPALOVÁNÍ V DOSPĚLOSTI

**14. Opalujete se**

Nikdy

Několik dní v létě

Prakticky celé letní období

**15. Slunečnímu záření se vystavuji**

V práci

Při sportu

Při aktivním opalování

Nikdy

**16. Účinkům slunečního záření se vystavuji v čase**

Do 11 hod a od 15 hod

Mezi 11 a 15 hod

Kdykoliv

**17. Dovolenu u jižních moří trávím**

Zřídka

Pravidelně každé léto

V létě i v zimě



**18. Navštívujete solárium**

Nikdy

2-3 návštěvy do roka

Pravidelně (>10 x v roce)

**19. Používáte opalovací krémy s ochranným faktorem?**

Ano

Někdy

Ne

**20. Pokud ano, s jak vysokým ochranným faktorem? Uveďte číslem .....**

**21. Pokud ano, jak jste si krém s ochranným faktorem vybral/a?**

Sám/sama v drogerii

Nechal/a jsem si poradit v lékárně

Na doporučení dermatologa

**22. Pokud jste na slunci celý den, ošetříte si kůži prostředkem s ochranným faktorem během dne**

Pouze jednou

Několikrát za den

**23. Dovolenu na horách trávím**

Zřídka

Pravidelně každou zimu

V létě i v zimě

**24. Počet těhotenství u žen**

**25. Počet porodů u žen**

**PRO PACIENTY S DIAGNOSTIKOVANÝM MALIGNÍM MELANOMEM**

**Vyplní ošetřující lékař**

**Kód pacienta**

**Stádium dle AJCC klasifikace** .....

**Typ melanomu**

Superficiálně se šířící melanom

Nodulární melanom

Lentigo maligna melanom

Akrolentiginózní melanom

Jiný

**Lokalita melanomu**

Hlava

Krk

Horní končetiny

Trup

Dolní končetiny

# KÓDOVÝ SYSTÉM PRO JEDNOTLIVÉ PROMĚNNÉ

Byl zaveden pro detailní analýzu dat

## **Proměnné – ovlivňující faktory, vstupující do modelu.**

- **Fototyp ... FOTOTYP**
  - 1 ... kůže vždy zrudne, nezhnědne
  - 2 ... kůže vždy zrudne, někdy zhnědne
  - 3 ... kůže zřídka zrudne, vždy zhnědne
  - 4 ... kůže nikdy nezrudne, vždy zhnědne
  - 5 ... kůže nikdy nezrudne, tmavší vlasy
- **Barva vlasů ... BARVAVLASU**
  - 1 ... rusá
  - 2 ... blond
  - 3 ... hnědá
  - 4 ... černá
- **Barva očí ... BARVAOCI**
  - 1 ... modrá
  - 2 ... zelená
  - 3 ... šedá
  - 4 ... hnědá
- **Melanom v rodině ... MELANOMVRODINE**
  - 0 ... Ne
  - 1 ... Ano
- **Melanom v minulosti ... MELANOMVMIN**
  - 0 ... Ne
  - 1 ... Ano
- **Kožní nádor v minulosti ... KOZNINADOR**
  - 0 ... Ne
  - 1 ... Ano
- **Imunosuprese ... IMUNOSUPRESE**
  - 0 ... Ne
  - 1 ... Ano

- **Více než 50 névů ... VICE50NEVU**
  - 0 ... Ne
  - 1 ... Ano
- **Spálení v dětství ... SPALENIVDETSTVI**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... občas (do 10)
  - 2 ... často (více než 10)
- **Krém při opalování v dětství ... OKDETI**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... občas
  - 2 ... pravidelně
- **Opalování v dospělosti ... OPALOVANIVDOPELOSTI**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... několik dní v létě
  - 2 ... prakticky celé letní období
- **Vystavení slunečnímu záření ... SLUNECNIZARENI**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... v práci
  - 2 ... při sportu
  - 3 ... při aktivním opalování
- **Čas vystavení slunečnímu záření ... CASVYSTAVENISZ**
  - 1 ... do 11 hodiny a od 15 hodiny
  - 2 ... od 11 hodin do 15 hodiny
  - 3 ... kdykoliv
- **Dovolená u moře ... DOVOLENAMORE**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... zřídka
  - 2 ... pravidelně každé léto
  - 3 ... v létě i v zimě
- **Dovolená na horách ... DOVOLENAHORY**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... zřídka
  - 2 ... pravidelně každou zimu, jaro
  - 3 ... v létě i v zimě

- **Solárium ... SOLARIUM**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... 2-3x do roka
  - 3 ... pravidelně (více než 10x v roce)
- **Použití opalovacího krému ... OKDOSP**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... někdy
  - 2 ... pravidelně
- **Faktor opalovacího krému ...OKGROUP**
  - 0 ... žádný
  - 1 ... 0 – 15
  - 2 ... nad 15
- **Počet ošetření opalovacím krémem ... POCETOSTRENIOK**
  - 0 ... nikdy
  - 1 ... pouze jednou
  - 2 ... vícekrát

## VÝSLEDKY A JEJICH INTERPRETACE

Analýzu dat a z ní vyplývající výsledky jsme rozdělili do dvou částí.

V první části jsme statistickými metodami hodnotili vztah mezi neustále se snižujícím množstvím ozonu v atmosféře nad územím České republiky a růstem incidence maligního melanomu u mužů a žen naší republiky.

Mezi množstvím ozonu (reprezentovaným ročními průměry měřeními nad územím České republiky) a incidencí maligního melanomu u mužů i u žen, jsme v období let 1970 až 2004 prokázali statisticky významnou nelineární korelaci, což jinými slovy znamená, že úbytek celkového ozonu nad územím střední Evropy jednoznačně přispívá ke zvyšování incidence maligního melanomu u českých mužů a žen.

Ve druhé části jsme zpracovali výsledky studie případů a kontrol, provedené v období říjen 2007 až únor 2008. Bylo získáno celkem 453 vyplněných dotazníků od osob bez diagnostikovaného maligního melanomu a 108 vyplněných dotazníků od osob s diagnostikovaným maligním melanomem. Analýzou dat a to jak fenotypických, genotypických, behaviorálních i enviromentálních se nám podařilo prokázat „sílu“ řady rizikových faktorů, nesporně se podílejících na vzniku a vývoji maligního melanomu.

Jestliže se v rodině již vyskytl melanom, je odhad relativního rizika – Odds Ratio (OR), že přímý příbuzný v 1. linii onemocní melanomem kůže **10,9**krát větší, než v opačném případě, tj. že v rodině se maligní melanom nevyskytl; při výskytu více než 50 névů na kůži jedince je jeho OR onemocnět maligním melanomem **6,3**krát větší, než u osoby minimem névů na kůži. U osob se zelenou barvou očí (fototyp I) je OR onemocnění maligním melanomem **4,9**krát (1/0,204) vyšší než u osob s hnědýma očima. Pokud v dospělém věku používáme opalovací krém jenom někdy a ne pravidelně, zvýší se naše OR **4,4**krát. Pokud při aktivním opalování používáme opalovací krém jen jednou za den, místo pravidelného ošetření, zvýší se odhad relativního rizika výskytu maligního melanomu **4,2**krát. Ještě větší zvýšení OR výskytu onemocnění zhoubným melanomem vidíme při používání opalovacího krému v dětství – při použití občas naproti pravidelně vidíme zvýšení až **6,5**krát. Pokud jezdíme pravidelně na dovolenou na hory v létě i v zimě zvýší se OR výskytu onemocnění **12,8**krát (1/0,078). Pokud se pravidelně vystavujeme v letních měsících slunečnímu záření od 11:00 do 15:00 zvýší se OR **4,2**krát. A nakonec při vystavování

se slunečnímu záření při práci na rozdíl od aktivního opalování se zvýší odhad relativního rizika výskytu onemocnění **5,3krát**, což může být způsobeno právě nepoužíváním ochranných prostředků v normálním pracovním procesu – neplánované vystavení slunečnímu záření a také delší dobou strávenou na slunci.

Detailní postupy statistické analýzy dat obou částí našeho výzkumu jsou uvedeny v následující kapitole Analýza dat a výsledky.

## ANALÝZA DAT A VÝSLEDKY

### První část

Nejprve jsme statisticky sledovali vztah mezi neustále se snižujícím množstvím ozonu v atmosféře země nad územím České republiky a rostoucí incidencí maligního melanomu u mužů i žen v letech 1970 až 2004. Jako vstupní data jsme použili již dříve změřené průměrné hodnoty atmosférického ozonu za toto období a hodnoty incidence maligního melanomu u žen a mužů za stejné období.

### Statistické metody

K hodnocení byl použit model obecné regresní analýzy a model jednoduché nelineární regrese statistického programu STATISTICA 7.1 společnosti Statsoft, Inc.

### Výsledky

#### POPISNÉ STATISTIKY.

Časový průběh incidence melanomu u mužů (Incidence\_M) a u žen (Incidence\_F) a časový průběh množství ozonu v atmosféře (D.U.) vidíme na obrázcích 12 a 13. Na obrázku 12 vidíme silnou exponenciální závislost obou incidencí na čase v letech 1970 až 2004 a na obrázku 13 vidíme mírný lineární pokles průměrné hodnoty atmosférického ozonu v tomto období. Základní popisné statistiky pro tyto proměnné jsou v tabulce 2.

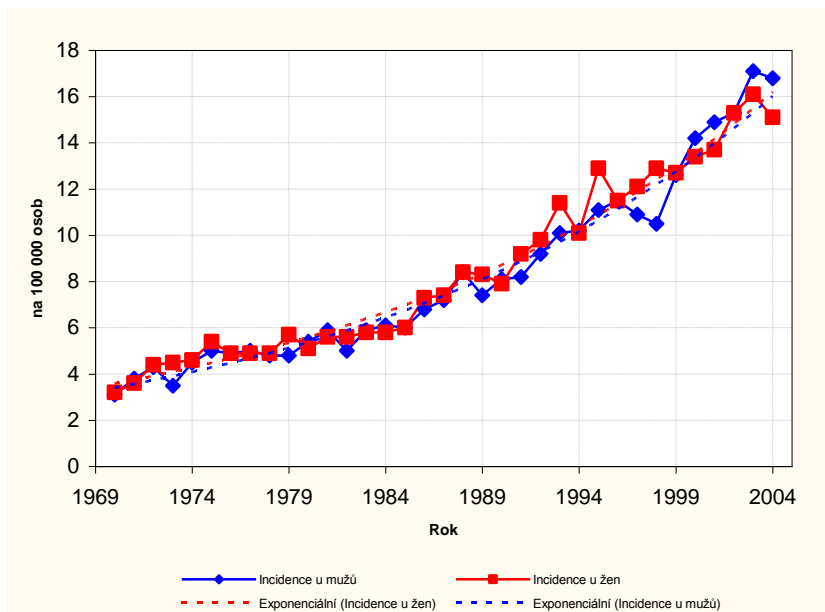
**Tab. 2** Popisné statistiky.

Proměnná	Střední hodnota ± stand. odchylka	Medián	Interval spolehlivosti - 95%	Interval spolehlivosti + 95%
D.U.	332,77 ± 9,95	334,35	329,40	336,14
Incidence_M	8,51 ± 4,23	7,30	7,08	9,94
Incidence_F	8,70 ± 4,08	7,65	7,32	10,08

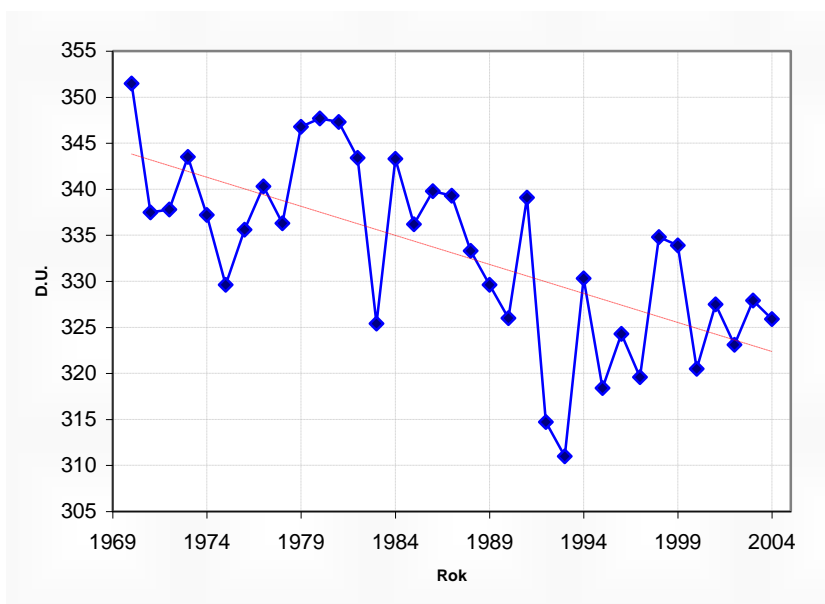
#### NELINEÁRNÍ REGRESNÍ MODEL

V nelineární regresní analýze jsme jako závislou proměnnou stanovili incidenci melanomu kůže u mužů (Incidence\_M) a incidenci melanomu kůže u žen

(Incidence\_F), jako vysvětlující nezávislou proměnnou jsme v obou případech použili průměrné roční hodnoty atmosférického ozonu (D.U.).



**Obr. 12** Časový průběh incidence melanomu kůže u mužů a žen v letech 1970 až 2004



**Obr. 13** Časový průběh množství ozonu v atmosféře země v letech 1970 až 2004

Z důvodů problémů s homoscedasticitou reziduí u modelu lineární regresní analýzy, jsme museli použít nelineární transformaci závislé proměnné (Incidence\_M a Incidence\_F). Pro nalezení nejlepšího vztahu mezi oběma incidencemi a ozonovou vrstvou jsme testovali exponenciální, logaritmický, mocninný, polynomický model a model s lomenou funkcí. Těmito testy jsme zjistili, že korelace mezi incidencemi a



ozonovou vrstvou je nejvyšší, když obě incidence transformujeme logaritmičticky, tj.  $\ln(\text{Incidence\_M})$  a  $\ln(\text{Incidence\_F})$ .

Mezi množstvím ozonu D.U. a incidencí melanomu Incidence\_M, resp. Incidence\_F jsme našli statisticky významnou nelineární korelaci. Výsledky nelineární regresní analýzy – regresní koeficienty a hladina jejich významnosti, korelační koeficient R a koeficient determinace  $R^2$  – jsou v tabulce 3.

Regresní rovnice pro obě závislé proměnné jsou:

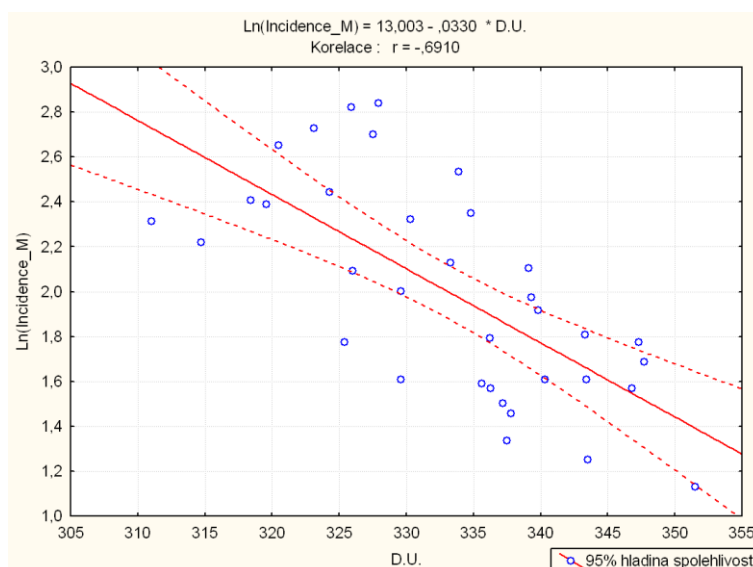
$$\text{Incidence\_M} = \text{Exp } 13,56 - 0,035 \cdot \text{D.U.}, \quad R = 0,69, \quad p < 0,001, \quad \text{resp.}$$

$$\text{Incidence\_F} = \text{Exp } 13,48 - 0,034 \cdot \text{D.U.}, \quad R = 0,71, \quad p < 0,001$$

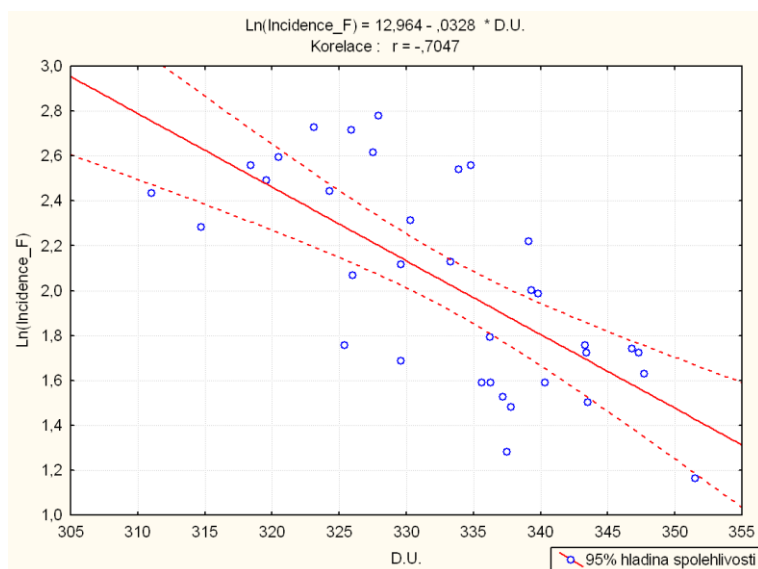
Grafy těchto korelací vidíme na obrázcích 14 a 15. Z naší analýzy vidíme, že strmý nárůst incidence maligního melanomu jak u mužů tak u žen v letech 1970 až 2004 v České republice, vykazuje velmi silnou koincidenci s neustále se snižující vrstvou atmosférického ozonu nad územím střední Evropy (silná negativní exponenciální závislost).

**Tab. 3** Nelineární regresní analýza mezi incidencí melanomů u mužů a žen a neustále se snižujícím se množstvím ozonu v atmosféře Země v letech 1970 – 2004

a) Muži			b) Ženy		
proměnná	Regresní koeficient	Hladina významnosti	proměnná	Regresní koeficient	Hladina významnosti
Úsek	13,56	0,000000	Úsek	13,48	0,000000
D.U.	-0,035	0,000002	D.U.	-0,034	0,000001
R	0,69		R	0,71	
$R^2\%$	48,0		$R^2\%$	50,5	



**Obr. 14** Korelace D.U. vs.  $\ln(\text{Incidence\_M})$



**Obr. 15** Korelace D.U. vs. Ln(Incidence\_F)

## **Druhá část**

Pravděpodobnost vzniku maligního melanomu závisí, v současné době již prokazatelně, na fenotypu jedince, na anamnestických údajích a na působení rizikových faktorů zevního prostředí, především na přítomnosti slunečního záření. Proto jsou velmi důležité i naše návyky a chování, především návyky při opalování, při návštěvě solárií a chování zejména v letních měsících nebo i v zimě při pobytu na horách.

Ve druhé části jsme se proto pokusili potvrdit silný vztah mezi onemocněním maligním melanomem a slunečním zářením a také nalézt vztah mezi dalšími rizikovými faktory. Proto jsme se, pomocí mnohorozměrné analýzy dat (do modelu vstoupilo mnoho ovlivňujících rizikových faktorů), pokusili tyto faktory seřadit podle odhadu relativního rizika – Odds Ratio (OR).

## **Statistické metody**

Pro statistické hodnocení „síly“ vlivu jednotlivých rizikových faktorů jsme použili model mnohorozměrné analýzy dat, a to konkrétně model logistické regrese s binární výstupní závislou proměnou statistického programu SPSS verze 16.0, společnosti SPSS, Inc..

## **Výsledky**

Po vyloučení skupiny mladých lidí jsme získali soubor 259 jedinců, kteří byli rozdělení do dvou skupin:

1. skupina: Kontroly - zdraví jedinci (celkový počet 151, s věkovým průměrem 43 let, počet žen 93 - věkový průměr 43,5 let; počet mužů 58 - věkový průměr 42,3 let);

2. skupina: Melanomy - pacienti s diagnostikovaným maligním melanomem kůže s AJCC klasifikací IA až IV (celkový počet 108, s věkovým průměrem 52,3 let, počet žen 46 – věkový průměr 49,3 let; počet mužů 62 – věkový průměr 55,2 let).

## ČETNOSTNÍ TABULKY.

Celkové nominální i procentuální počty jednotlivých odpovědí na všechny otázky dotazníku jsou shrnuty v tabulce 4.

**Tab. 4** Deskriptivní statistiky pro 2 skupiny pacientů: Kontroly vs. Melanomy

proměnná	Kontroly		Melanomy	
	počet	%	počet	%
<b>Fototyp</b>				
kůže vždy zrudne, nezhnědne	7	4,64	3	2,78
kůže vždy zrudne, někdy zhnědne	48	31,79	67	62,04
kůže zřídka zrudne, vždy zhnědne	79	52,32	37	34,26
kůže nikdy nezrudne, vždy zhnědne	14	9,27	0	0,00
kůže nikdy nezrudne, tmavší vlasy	2	1,32	1	0,93
<b>Barva vlasů</b>				
Rusá	11	7,28	4	3,70
Blond	24	15,89	28	25,93
Hnědá	104	68,87	72	66,67
Černá	11	7,28	4	3,70
<b>Barva očí</b>				
Modrá	49	32,45	48	44,44
Zelená	42	27,81	9	8,33
Šedá	11	7,28	7	6,48
Hnědá	48	31,79	43	39,81
<b>Melanom v rodině</b>				
Ne	145	96,03	101	93,52
Ano	6	3,97	7	6,48
<b>Melanom v minulosti</b>				
Ne	151	100,00	98	90,74
Ano	0	0,00	10	9,26
<b>Kožní nádor v minulosti</b>				
Ne	148	98,01	100	92,59
Ano	3	1,99	7	6,48
<b>Imunosuprese</b>				
Ne	147	97,35	105	97,22
Ano	4	2,65	3	2,78
<b>Více než 50 znamének</b>				
Ne	115	76,16	54	50,00
Ano	36	23,84	54	50,00
<b>Více než 50 névů</b>				
Ne	142	94,04	86	79,63
Ano	9	5,96	22	20,37
<b>Spálení v dětství</b>				
Nikdy	50	33,11	9	8,33
Občas (do 10)	81	53,64	80	74,07
Často (více než 10)	19	12,58	19	17,59

<b>Opalovací krém v dětství</b>				
Nikdy	61	40,40	74	68,52
Občas	70	46,36	26	24,07
Pravidelně	18	11,92	7	6,48
<b>Opalování v dospělosti</b>				
Nikdy	13	8,61	7	6,48
Několik dní v létě	99	65,56	90	83,33
Celé letní období	39	25,83	11	10,19
<b>Vystavení slunečnímu záření</b>				
Nikdy	11	7,29	7	6,48
V práci	13	8,61	26	24,07
Při sportu	43	28,48	38	35,19
Při aktivním opalování	84	55,63	37	34,26
<b>Doba vystavení slunečnímu záření</b>				
Do 11 a od 15	48	31,78	72	66,67
Od 11 do 15 hod.	8	5,29	2	1,85
Kdykoliv	91	60,27	32	29,63
<b>Dovolená u moře</b>				
Nikdy	12	7,95	6	5,56
Zřídka	87	57,62	57	52,78
Každé léto	46	30,46	42	38,89
V létě i v zimě	4	2,65	3	2,78
<b>Solárium</b>				
Nikdy	123	81,46	101	93,52
2 – 3 x do roka	17	11,26	5	4,63
Více než 10x za rok	10	6,62	2	1,85
<b>Použití opalovacího krému</b>				
Nikdy	15	9,93	16	14,81
Někdy	95	62,91	37	34,26
Pravidelně	41	27,15	55	50,93
<b>Faktor opalovacího krému</b>				
Žádný opalovací krém	15	9,93	16	14,82
0 – 15	77	51,00	22	20,37
Nad 15	46	30,46	59	54,60
<b>Dovolená na horách</b>				
Nikdy	26	17,22	11	10,19
Zřídka	72	47,68	63	58,33
Pravidelně každou zimu, jaro	27	17,88	30	27,78
V létě i v zimě	4	2,65	4	3,70
<b>Počet ošetření opalovacím krémem</b>				
Nikdy	8	5,30	10	9,26
Pouze jednou	41	27,15	61	56,48
Vícekrát za den	101	66,89	30	27,78

## LOGISTICKÁ REGRESE.

Logistická regrese byla navržena v 60. letech minulého století jako alternativní postup k metodě nejmenších čtverců pro případ, že vysvětlovaná (závisle) proměnná je binární, tj. nabývá pouze dvou hodnot – 0 a 1. Většina úloh aplikace logistické regrese se týká oblasti medicíny a epidemiologie – vysvětlovaná proměnná představuje přítomnost nebo nepřítomnost choroby. Také můžeme říci, že pomocí logistického regresního modelu lze vyhodnocovat retrospektivní studie, jejichž účelem je odhalit rizikové faktory, které mají vliv na úmrtnost nebo onemocnění danou chorobou.

Logistická regrese úzce souvisí s diskriminační analýzou a je vlastně alternativní metodou klasifikace, když nejsou splněny předpoklady vícerozměrného normálního modelu. Může se aplikovat na různou kombinaci diskrétních nebo spojitých proměnných. Výsledný model může být využit k budoucímu klasifikování, když jsou uživateli dostupné pouze vysvětlující nezávislé proměnné.

V souladu s výše uvedeným jsme logistickou regresi aplikovali na naše respondenty a rozdělil jsme je do dvou skupin:

- skupina: zdraví jedinci .... ..hodnota závislé proměnné, kategorie = 0
- skupina: pacienti s maligním melanomem kůže..... hodnota závislé proměnné, kategorie = 1

Z důvodu velkého počtu vstupujících nezávislých proměnných, navíc kvalitativních, se nám nepodařilo vytvořit model pro všechny proměnné najednou. Podařilo se nám však postupně, kombinací různých proměnných, které jsme do modelu pokusně zařazovali a když byly nevyhovující, z modelu opět odebírali, vytvořit model s maximálním možným počtem vstupních nezávislých proměnných.

#### **maximální model se všemi možnými proměnnými**

- a. Fototyp
- b. Barva očí
- c. Barva vlasů
- d. výskyt melanomu v rodině
- e. výskyt více než 50 pigmentových névů
- f. spálení v dětství
- g. používání opalovacího krému v dětství
- h. opalování v dospělosti
- i. používání opalovacího krému v dospělosti
- j. vystavení slunečnímu záření
- k. čas vystavení slunečnímu záření
- l. počet ošetření opalovacím krémem při slunění
- m. dovolená u moře
- n. dovolená na horách
- o. návštěva solárií

Při hodnocení kvality tohoto modelu jsme postupně vyčíslili následující statistiky:

1. Nejdříve jsme spočetli základní statistiku logistické regrese – test významnosti regresních koeficientů modelu: **-2LL (-2 log likelihood)**. Test postaveného logistického modelu vychází z nulové hypotézy  $H_0$ : „Směrnice všech parametrů jsou nulové“ proti alternativní  $H_A$ : „... nejsou nulové.“ Pokud vypočtena hladina významnosti je menší než hladina  $\alpha = 0,05$ , nulovou hypotézu  $H_0$  zamítáme a přijímáme alternativní hypotézu, že aspoň jeden z regresních koeficientů  $\beta_i$  je různý od nuly. *Hladina významnosti tohoto testu je v tabulce 5 v prvním sloupečku s názvem - 2 LL.*
2. V dalším kroku jsme provedli odhad regresních parametrů a test jejich významnosti. Pro velké výběry se užívá u logistické regrese **Waldova testačního kritéria**, které vyčísluje statistickou významnost nulové hypotézy pro jednotlivé odhady regresních koeficientů. Waldova statistika má  $\chi^2$  – rozdělení s 1 stupněm volnosti. Pro kategorizované proměnné má o 1 stupeň volnosti méně, než je počet kategorií. Opět jsme určili hladinu významnosti  $p$  a pokud tato hladina byla menší než  $\alpha = 0,05$ , prohlásili jsme tento regresní koeficient za statisticky významný. *Waldovy statistiky a hladiny jejich významnosti pro statisticky významné nezávislé proměnné jsou zobrazeny v tabulce 6. Regresní koeficienty jsou seřazeny sestupně od nejlepšího k nejhoršímu.*
3. Dále jsme testovali těsnost proložení logistickým modelem, a to pomocí **Hosmer – Lemeshowova testu** dobré shody, který byl navržen v roce 1982. Tento test má opět  $\chi^2$  – rozdělení. V tomto případě zní nulová hypotéza  $H_0$ : „Naměřené hodnoty a hodnoty predikované modelem jsou stejné.“ Zde tedy potřebujeme aby hodnota  $\chi^2$  byla malá a spočtená hladina významnosti  $p$  byla větší než 0,05, abychom nulovou hypotézu neodmítli. Naopak velká hodnota  $\chi^2$  a malá hodnota spočtené hladiny významnosti indikují, že proložení není dobré. Musíme mít však na paměti, že všechny testy dobré shody jsou přibližné a vyžadují velké výběry. *Hladina významnosti Hosmer –*

*Lemeshowova testu je zobrazena v tabulce 5 ve sloupečku Hosmer – Lemeshow test.*

4. Nakonec jsme se zajímali o predikční a klasifikační schopnosti modelu. Táto otázka se liší od statistické významnosti, protože je možné získat statisticky významné výsledky, které ale nemusí přiřazovat jednotlivé objekty do jedné ze dvou tříd správně a mít tím pádem praktický smysl pro klasifikaci. Jednou z možných kritérií je **klasifikační tabulka**, která porovnává pozorované a modelem predikované zařazení do tříd výstupní proměnné a stanovuje celkové procento správně klasifikovaných *Toto procento opět vidíme v tabulce 5 ve sloupečku s názvem Procento správně klasifikovaných*. Někdy se používá graf prahové operační charakteristiky ROC. Na ose  $y$  je procento správně zařazených (skutečná pozitivita, v lékařském výzkumu nazývaná *SENSITIVITA*) a na ose  $x$  je procento nesprávně zařazených (falešná pozitivita, v lékařském výzkumu nazývaná *I – SPECIFICITA*). **Plocha pod ROC křivkou AUC** (Area Under Curve) je populární kritérium hodnocení správnosti navrženého logistického modelu. Maximální plocha pod křivkou je jedna čili 100%. Numerická hodnota velikosti této plochy bude blízká 1, když predikce modelu bude výtečná. Když bude plocha naopak blízká hodnotě 0,5, bude predikce modelu špatná (kvalita predikce regresním modelem je stejná jako „při házení mincí“). *Hodnota plochy pod křivkou je zobrazena v tabulce 5 ve sloupečku AUC.*

Výsledky testů vidíme v tabulce 5. Tabulka 6 obsahuje seznam statisticky významných regresních koeficientů, které jsou seřazeny sestupně od nejlepšího k nejhoršímu.

Model splňuje základní podmínky statistické významnosti pro přijetí – test významnosti regresních koeficientů, statistika – 2LL, je vysoce statisticky významný ( $p = 0,000$ ); model adekvátně prokládá data – hladina významnosti Hosmer – Lemeshowova testu je větší než 0,05 ( $p = 0,158$ ); klasifikační schopnost modelu je 84 % a rozlišovací schopnost modelů (AUC) je až 0,90 (dobrá ... good).

V následujícím kroku jsme se pokusili na základě obdržených výsledků o interpretaci regresních koeficientů. K této interpretaci slouží sloupeček  $Exp(\beta)$

v tabulce 6. Hodnota  $Exp(\beta_k)$  vyjadřuje odhad relativního rizika vyjádřeného poměrem pravděpodobnosti expozice – Odd Ratio (OR). V případě kategorických proměnných je to vlastně násobek, o který se změní rizika (v našem případě rizika výskytu onemocnění zhoubným melanomem), jestliže hodnota nezávislé proměnné  $X_k$  se změní o jednotku a hodnoty ostatních proměnných se nezmění.

**Tab 5** Přehled některých statistických testů, které rozhodují o přijatelnosti regresního modelu Procento správně klasifikovaných, AUC, hladina významnosti pro Hosmer – Lemeshowův test

Model	- 2 LL	Procento správně klasifikovaných	AUC	Hosmer-Lemeshow test
Fototyp, Barva vlasů, Barva očí, Opalování v dětství, Použití opalovacího krému v dětství, Opalování v dospělosti, Použití opalovacího krému v dospělosti, Vystavení slunečnímu záření, Čas vystavení slunečnímu záření, Počet ošetření opalovacím krémem, Solárium, Dovolená na horách, Dovolená u moře, Melanom v rodině, Více než 50 névů	0,000	83,64 %	0,8967	0,158

**Tab. 6** Seznam statisticky významných regresních koeficientů jednotlivých modelů (koeficienty jsou seřazené podle dosažené hladiny významnosti)

proměnná	Regresní koeficient	Waldovo kritérium	p	Exp( $\beta$ )
<b>Maximální model s největším možným počtem nezávislých proměnných</b>				
<b>Čas vystavení slunečnímu záření</b> (od 11 do 15 vs. kdykoliv)	1,427	11,045	0,001	4,167
<b>Počet ošetření opalovacím krémem</b> (jednou vs. vícekrát)	1,427	8,620	0,003	4,188
<b>Barva očí</b> (zelená vs. hnědá)	-1,588	12,106	0,003	0,204
<b>Opalovací krém v dospělosti</b> (někdy vs. pravidelně)	1,488	8,526	0,004	4,427
<b>Vystavení slunečnímu záření</b> (v práci vs. při aktivním opalování)	1,666	6,282	0,012	5,293
<b>Více než 50 névů</b> (Ano vs. Ne)	1,837	5,837	0,016	6,279
<b>Opalovací krém v dětství</b> (občas vs. pravidelně)	1,878	5,527	0,019	6,541
<b>Opalovací krém v dětství</b> (nikdy vs. pravidelně)	0,987	4,854	0,028	2,683
<b>Dovolená na horách</b> (nikdy vs. v létě i zimě)	-2,549	4,840	0,028	0,078
<b>Melanom v rodině</b> (Ano vs. Ne)	2,385	4,426	0,035	10,856



### Interpretace jednotlivých regresních koeficientů:

Jestliže se v rodině již vyskytl melanom, je odhad relativního rizika – Odds Ratio (OR), že přímý příbuzný v 1. linii onemocní melanomem kůže **10,9**krát větší, než v opačném případě, tj. že v rodině se maligní melanom nevyskytl; při výskytu více než 50 névů na kůži jedince je jeho OR onemocnět maligním melanomem **6,3**krát větší, než u osoby minimem névů na kůži. U osob se zelenou barvou očí (fototyp I) je OR onemocnění maligním melanomem **4,9**krát (1/0,204) vyšší než u osob s hnědýma očima. Pokud v dospělém věku používáme opalovací krém jenom někdy a ne pravidelně, zvýší se naše OR **4,4**krát. Pokud při aktivním opalování používáme opalovací krém jen jednou za den, místo pravidelného ošetření, zvýší se odhad relativního rizika výskytu maligního melanomu **4,2**krát. Ještě větší zvýšení OR výskytu onemocnění zhoubným melanomem vidíme při používání opalovacího krému v dětství – při použití občas naproti pravidelně vidíme zvýšení až **6,5**krát. Pokud jezdíme pravidelně na dovolenou na hory v létě i v zimě zvýší se OR výskytu onemocnění **12,8**krát (1/0,078). Pokud se pravidelně vystavujeme v letních měsících slunečnímu záření od 11:00 do 15:00 zvýší se OR **4,2**krát. A nakonec při vystavování se slunečnímu záření při práci na rozdíl od aktivního opalování se zvýší odhad relativního rizika výskytu onemocnění **5,3**krát, což může být způsobeno právě nepoužíváním ochranných prostředků v normálním pracovním procesu – neplánované vystavení slunečnímu záření a také delší dobou strávenou na slunci.

Z klasifikační tabulky 7 můžeme určit další důležité parametry:

**Tab. 7** Klasifikační tabulka.

Pozorované (Přítomnost onemocnění)		Predikované (podle maximálního modelu)		
		MALIGNÍ MELANOM		Procento správně klasifikovaných
		Ne	Ano	
MALIGNÍ MELANOM	Ne	106	15	87,6
	Ano	21	78	78,8
Celkové procento				83,6

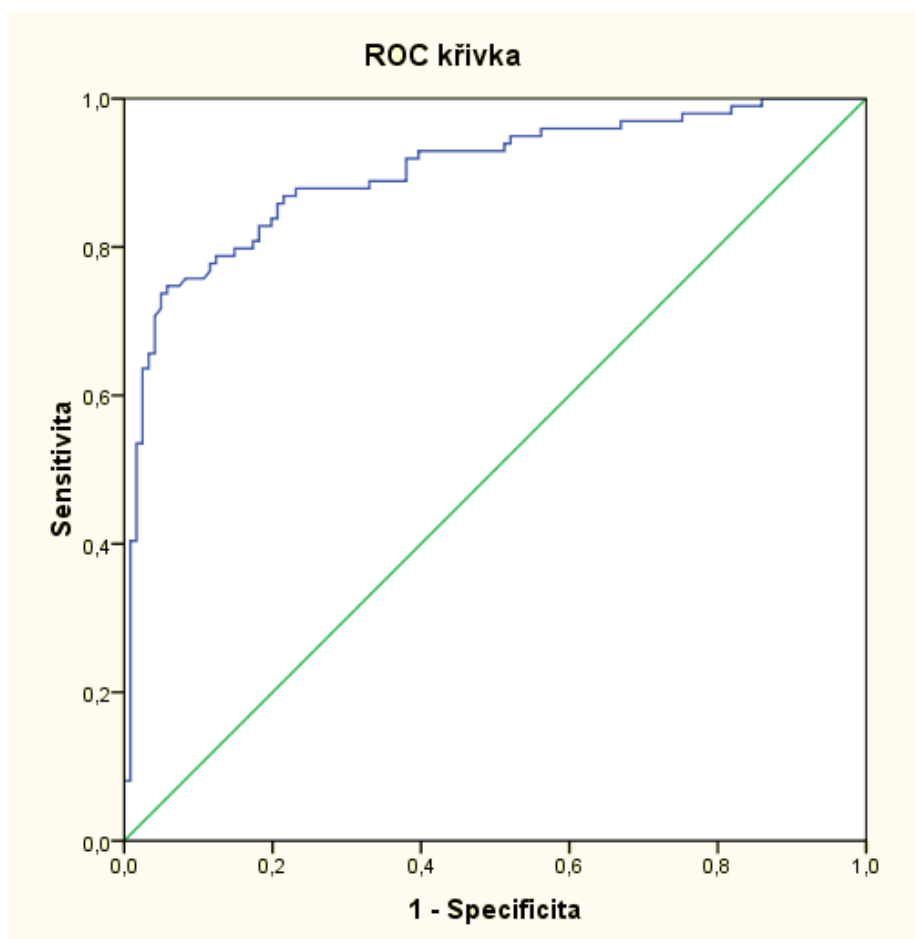
Další parametry klasifikačních a predikčních schopností regresního modelu:

- **Sensitivita: 78,79** ... pravděpodobnost, že prediktivní hodnota (výsledek testu) je pozitivní u nemocných ...  $78 / (78+21)$

- **Specificita: 87,60** ... pravděpodobnost, že prediktivní hodnota (výsledek testu) je negativní u zdravých jedinců ...  $106 / (106+15)$
- **PPV (Positive Predictive Value): 83,87** ... pravděpodobnost, že pacient je nemocný, když prediktivní hodnota je negativní ...  $78 / (78+15)$
- **NPV (Negative Predictive Value): 83,44** ... pravděpodobnost, že onemocnění není přítomno, když prediktivní hodnota je negativní ...  $106 / (106+21)$
- **Přesnost regresního modelu: 83,64** ...  $(78 + 106) / 220$  ...  
(true positive + true negative) / celkový počet pacient

A nakonec ROC křivku pro náš maximálně možný model vidíme na obrázku 16. Plocha pod křivkou a teda diskriminační síla modelu je až 0,90 (asymptotická významnost křivky je 0,000)

**Můžeme konstatovat, že všechny testy a parametry nabývají hodnot, které silně potvrzují náš model a jsou velmi silným kritériem pro jeho přijetí.**



**Obr. 16** ROC křivka celého regresního modelu

Přidáním jakéhokoliv dalšího faktoru (ovlivňující proměnné) k našemu modelu dochází k vytvoření modelu se vstupními daty, které jsou „QUASI-COMpletely SEPARATED“. Takto rozdělena data představují problém pro logistickou regresi, protože nemusí dojít ke konvergenci, Waldovy statistiky se nedají spočítat, nebo naopak nabývají nesmyslných extrémně vysokých hodnot (jednoznačný indikátor, že model má nesprávně rozložena data). A tak i přesto, že spočtené hladiny významnosti  $p$  jsou v důsledku těchto vysokých hodnot vysoce statisticky významné, o celém modelu nemůžeme s matematickou přesností nic říct a proto takový model musíme zamítnout.

## DISKUSE

Podle nám dostupných informací představuje tato studie případů a kontrol pokus o jeden z prvních detailních rozborů určení „síly“ jednotlivých rizikových faktorů, odpovědných za vznik maligního melanomu kůže. Ta je vyjádřena odhadem relativního rizika (OR) používaného v epidemiologických studiích případů a kontrol.

Z výsledků práce je zřejmé, že sluneční záření je jasným rizikovým faktorem, odpovědným za vznik tohoto nebezpečného zhoubného nádoru. Rozhodujícím faktorem v tomto procesu ovšem není samotné sluneční záření dopadající na zemi, ale naše chování se na slunci. Pokud dodržíme vhodnou dobu dne, po kterou bude naše kůže vystavena slunečnímu záření, použijeme vhodný ochranný krém s dostatečně vysokým projektičním faktorem a doporučenou frekvencí jeho aplikací, riziko vzniku maligního melanomu se podstatně sníží. Tyto výsledky jsou v úplné shodě s výsledky mnohých námi citovaných autorů, kteří popisují sluneční záření jako jasný rizikový faktor při vzniku maligního melanomu.

Vzhledem k výše uvedenému můžeme také konstatovat, že degradace ozonové vrstvy a tím větší pronikání slunečního záření na zemský povrch, zejména jeho UVB spektra, je v jasné souvislosti se zvýšením incidence maligního melanomu. Jednoznačně je prokázána vzájemná příčinná souvislost, zejména v publikacích autorů z krajin, ve kterých je popisována ozonová díra. A tak práce autorů z Austrálie, Nového Zélandu i Chile detailně ukazují, že degradace ozonové vrstvy je spojena s vyšším dopadem UV záření na kůži člověka a s růstem počtu nádorových onemocnění kůže. Naše výsledky růstu incidence maligního melanomu u obyvatel České republiky za posledních 35 let při snižující se ozonové vrstvě tyto zprávy potvrzují.

Pro úplnost je nezbytné zmínit i v posledních letech stále častěji zdůrazňovaný fenomén, kterým jsou změny klimatu. Mnozí autoři upozorňují na možné vzájemné ovlivňování mezi degradací ozonové vrstvy a změnami klimatu. To bude mít vliv na chování člověka vzhledem k expozici slunečnímu záření. Předpokládaná změna klimatu povede k zvýšení četnosti extrémně teplých dní a v průběhu léta bude více dnů s vysokými teplotami, což by také mohlo mít dopad na expozici kůže UV zářením, protože teplé počasí umožní trávit lidem venku „na slunci“ více času. Je proto možné, že změny klimatu mohou mít větší dopad na budoucí růst nádorů kůže než degradace ozonové vrstvy.

V literatuře je jako významný rizikový faktor popisován fototyp člověka (barva vlasů a očí), který je dán množstvím melaninu v kůži. Naše výsledky potvrzují práce mnohých autorů. Statisticky významně větší odhad rizika onemocnět v průběhu života maligním melanomem mají jedinci, vystaveni slunečnímu záření a mající zelené oči, proti osobám, které jsou vystaveni expozici slunečnímu záření stejnou dobu, ale barva jejich očí je hnědá.

Z dalších, v současné době známých rizikových faktorů, můžeme jmenovat počet pigmentových névů. Přítomnost jejich vyššího počtu zvyšuje pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění 2 až 10x. Naše výsledky jsou v naprostém souladu s údaji některých autorů. Ukázali jsme, že přítomnost více než 50 névů na kůži člověka (oproti téměř žádnému névu) zvyšuje riziko maligního melanomu až 6,3x.

Významnou kapitolou je dětská kůže. Mnoho autorů uvádí, že největší riziko vzniku maligního melanomu na kůži je spojeno s akutním, intermitentním spálením kůže, zejména v dětském věku. Mnohé práce ukazují, že i rostoucí počet pigmentových névů je spojen s vystavením dětské kůže slunečnímu záření. Proto lze jednoznačně konstatovat, že sluneční záření je obzvláště nebezpečné pro citlivou dětskou pokožku. Kojenci by přímému slunečnímu záření neměli být vystaveni vůbec. U právě narozených dětí se teprve tvoří přirozená ochrana proti UV záření. Kromě toho je nezbytné u malých dětí dodržovat zásadu pravidelného použití vhodného ochranného krému s dostatečnou frekvencí jeho aplikace.

Velice často se zapomíná, že mnoho lidí tráví při pracovním režimu mnoho času ve vnějším prostředí. Zaměstnanci a také zaměstnavatelé v drtivé většině případů podceňují riziko spojené s dlouhodobým pobytem na slunci. Je již popisováno několik případů kompenzací za případy nádorů kůže, indukovaných slunečním zářením při práci. V některých krajinách tato situace donutila management zvýšit důraz na strategii ochrany zaměstnanců před účinky slunečního záření. Proto je v některých státech poskytováno nejenom přiměřené oblečení, ale zaměstnavatelem jsou poskytovány bezplatně opalovací krémy s ochranou před UV zářením. Naše výsledky ukazují, že vystavení kůže slunečnímu záření v práci proti aktivnímu opalování, zvyšuje riziko vzniku maligního melanomu až 5,3x. Domnívám se, že je to právě proto, že při aktivním opalování je mnohem častěji uplatňována zásada používání ochranných krémů. Zdá se, že v tomto bodě bude muset naše společnost začít vnímat šíře zásady bezpečnosti při práci.

Na několika místech práce jsme uváděli fakt, že mezi významné rizikové faktory můžeme počítat i faktory genetické. Protože naše genetická výbava je každému z nás dána, jedinou účinnou prevencí před zhoubným melanomem je ochrana proti slunečnímu záření. Bylo by nanejvýš vhodné, aby lidé, v rodinách kterých se maligní melanom vyskytl, se pobytu na slunci vyhýbali. „Neopalování“ by se mělo stát jejich životním stylem.

Naše práce je v souladu s většinou citovaných publikací. Ukazuje se, že rozhodujícím faktorem pro snížení rizika vzniku maligního melanomu je rozumný životní styl. V současné době známe již téměř všechny rizikové faktory a tak by pro nás neměl představovat tento nebezpečný nádor takový problém. Bohužel naše výsledky ukazují, že tomu není tak. Proč? Domnívám se, že vše je spojeno s chováním lidí. Zejména podceňování rizika je patrné v průběhu každého dne. Ve většině případů si tak za vznik maligního melanomu může člověk sám. Hlavními důvody, proč se nedaří změnit směr křivky incidence a „donutit ji“ k trvalému poklesu, je zejména neochota velké části populace změnit svůj styl života (jakýsi pocit, že mně se nic nemůže stát). Je zřejmé, že maligní melanom je typ nádoru, v poklesu jehož incidence má prevence první místo. Změna přístupu ke slunění, zejména u nejvíce ohrožených skupin lidí, povede ke snížení incidence všech nádorových onemocnění kůže.

Rozhodující roli sehrává v celém systému prevence. Jakým způsobem však podat informaci veřejnosti, zejména nejvíce ohroženým skupinám obyvatel? Významným nástrojem, pomocí kterého se informace dostává k veřejnosti nejlépe, je televize a rozhlas, a také tisk (letáky a informační brožury, informace v periodickém tisku). V televizi a rozhlase jde zejména o dostatek laické populaci srozumitelných vzdělávacích programů, vedených zejména zkušenými dermatology, s možností v průběhu pořadu přijímat otázky diváků (nebo posluchačů) a okamžitě na ně reagovat. Přítomnost zkušených epidemiologů (nebo alespoň epidemiologických dat ve formě přehledných tabulek a grafů) v takových programech může významně pomoci, protože většina důkazů, týkajících se účinků UV záření na kůži vychází právě z epidemiologických výzkumů. Mám za to, že spojení klinických výsledků včetně popisů obrázků maligního melanomu v různých fázích růstu a na různých místech těla a epidemiologických dat (křivek incidence, morbidity a mortality v dostatečně dlouhém časovém úseku) by mohlo přinést veřejnosti množství důležitých informací. Pokud se do kampaně zapojí i mediálně známí lidé, které

veřejnost „bere“, jistě to celé kampani může jenom pomoci. V tiskových materiálech všeho druhu jde zejména o to, aby informace byla jasná, stručná, aby grafické zpracování bylo výstižné. Všechny písemné materiály musí obsahovat zásady správného opalování se a musí veřejnost informovat o nejvíce ohrožených skupinách.

Závěrem chci říct, že výsledky naší práce jsou podpořeny výsledky mnohých autorů. Podařilo se nám statistickými metodami hodnocení studie prokázat, že rizikové faktory zahrnují genotyp kůže člověka, jeho chování na slunci a roli hrají i faktory genetické. Pracovní pobyt na slunci je také jasným rizikovým faktorem. Nesmíme zapomínat i na genetickou zátěž.

Z toho jednoznačně vyplývá, že pouze změna chování lidí dokáže „přinutit“ křivku incidence a mortality na maligní melanom k trvalému poklesu.

## ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ

Česká republika patří ke státům s dostatečně vysokým počtem slunečních dnů v roce. Známé doporučení: slunce, voda, vzduch jako zdravý životní styl nás provází od dětství. Proto je opalování bráno jako součást zdravého životního stylu již dlouhou dobu. Nadměrné slunění však vede k předčasnému stárnutí kůže, v horším případě může vést až k nádorovému onemocnění kůže.

V posledních desetiletích celosvětově pozorujeme dramatický růst incidence nádorových onemocnění kůže. V současné době již prakticky nikdo z odborníků nepochybuje o příčinné souvislosti mezi vystavením kůže slunečnímu záření a vznikem nádoru kůže. Tento fakt je zřejmý také z výsledků naší studie. Je jednoznačně prokázáno, že růst incidence nádorů kůže je v přímé souvislosti s degradací ozonové vrstvy a se zvýšeným dopadem UV spektra slunečního záření na zemi. Výsledky měření ozonové vrstvy nad územím naší republiky ukazují, že degradace ozonové vrstvy je zřejmá i u nás. Proto má křivka incidence maligního melanomu trvale rostoucí charakter.

Z mnohých epidemiologických studií, z rozsáhlých klinických údajů, ale také z výsledků naší práce jasně vyplývá, že etiologie maligního melanomu je ale mnohem více komplexní.

Mnohočetné literární údaje ukazují, že na vzniku maligního melanomu se kromě UV spektra slunečního záření může významnou měrou podílet i frekvence nadměrného opálení, zejména v dětském věku, počet névů na kůži, fototyp kůže i genetické faktory. Rizikovými faktory jsou také práce ve vnějším prostředí. Pokud mezi rizikové faktory zařadíme i sociální chování, nebo spíš „nechování“ lidí, z výsledků naší práce, podpořených i výsledky z literatury, můžeme mezi rizikové faktory zařadit i používání (či lépe nepoužívání) krémů s ochranným faktorem, nebo návštěvy solárií, ale také např. taky čas dne, kdy vystavujeme kůži slunečnímu záření.

Zastavit celosvětově růst incidence, morbidity a mortality zhoubných nádorů kůže je společným úkolem epidemiologů, klinických lékařů, vědců i všech těch, kteří se zabývají interakcí vztahů mezi vnějším prostředím a odezvou organismu na toto prostředí.

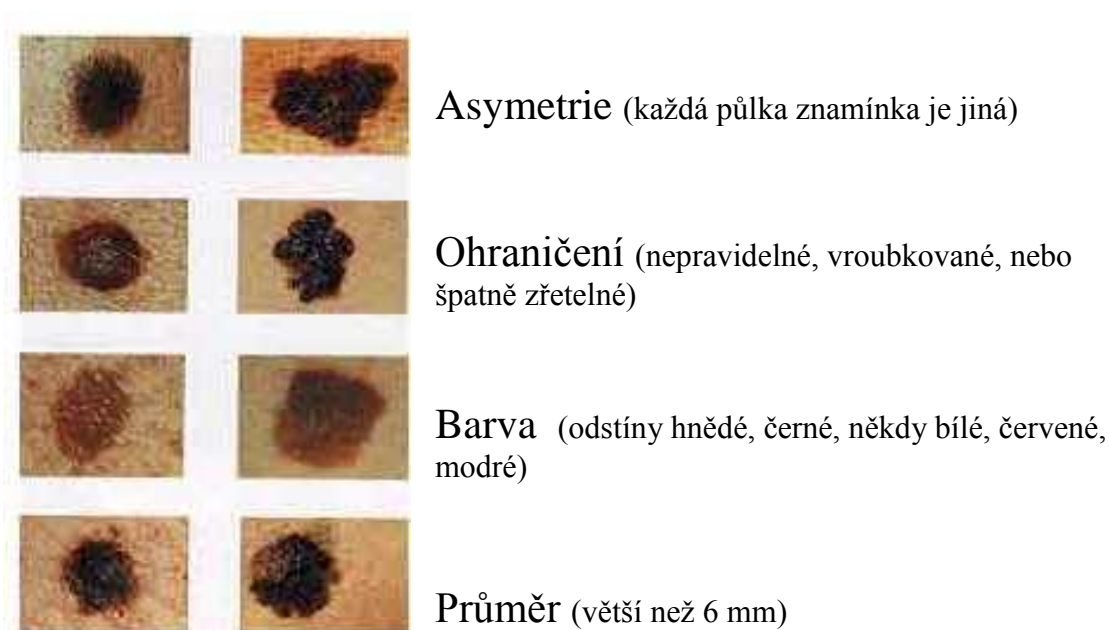
Význam vzdělávání širokých vrstev obyvatel je naprosto nezbytný. Zejména proto, že dosud jedinou jasnou a nezpochybnitelnou ochranou před zhoubnými nádory



kůže je vyhýbat se nadměrnému vystavení kůže slunečnímu záření. Vždyť sám pojem prevence je chápán jako „předcházení nežádoucímu jevu a ochranu před ním“.

Výsledkem úspěšné primární prevence musí být snížení incidence zhoubných nádorů kůže a sekundární prevence snížení mortality zapříčiněné těmito nádory. Proto musí být fotoprotekce nezbytnou každodenní součástí zdravého životního stylu.

V sekundární složce prevence je patrná úloha výchovy veřejnosti k „samovyšetřování se“, s cílem včasného rozpoznání kožních malignit (obr. 17). Mezi sekundární programy prevence můžeme zařadit i výchovu lékařů ke správné diagnostice a následujících terapeutických postupů.



**Obr. 17** Samovyšetřování – znaky maligního melanomu

Na závěr chci zdůraznit, že pouze důsledná výchova dětí i dospělých jak se chovat na slunci a také přijetí vhodných ochranných opatření může zabránit růstu incidence tohoto neobyčejně závažného onemocnění.

## SOUHRN

Nádory kůže jsou nejběžnějšími typy nádorů u člověka. Jejich incidence trvale roste. Zvyšuje se i mortalita, zejména u maligního melanomu.

Mezi rizikové faktory, hrající důležitou roli ve vývoji nádorů kůže, řadíme sluneční záření. UV spektrum tohoto slunečního je nejdůležitější příčinou vzniku nádorů kůže. Proto je degradace ozonové vrstvy a s ní související zvýšená úroveň dopadajícího UV záření celosvětově tolik sledována. Mezi další známé faktory rizika řadíme fenotyp člověka, akutní, intermitentní spálení kůže, zejména v dětském a dorostovém věku, zvýšená tendence ke tvorbě pih po vystavení kůže slunečnímu záření a přítomnost pigmentových névů. U některých osob lze nalézt genetický podklad. Riziko vzniku maligního melanomu roste také u lidí, kteří v anamnéze měli již jednou diagnostikováno toto onemocnění. Významná pro možnost vzniku malignity kůže je i imunosuprese.

Většinu výše jmenovaných rizikových faktorů jsme se pokusili dát v naší práci „statistickou“ sílu.

Jestliže se v rodině již vyskytl melanom, je odhad relativního rizika – Odds Ratio (OR), že přímý příbuzný v 1. linii onemocní melanomem kůže **10,9**krát větší, než v opačném případě, tj. že v rodině se maligní melanom nevyskytl. Při výskytu více než 50 névů na kůži jedince je jeho OR onemocnět maligním melanomem **6,3**krát větší, než u osoby bez névů (nebo s minimem névů) na kůži. U osob se zelenou barvou očí (fototyp I) je OR onemocnění maligním melanomem **4,9**krát (1/0,204) vyšší než u osob s hnědými očima (fototyp III a IV). Pokud v dospělém věku používáme opalovací krém jenom někdy a ne pravidelně, zvýší se naše OR **4,4**krát. Pokud při aktivním opalování používáme opalovací krém jen jednou za den, místo pravidelného ošetření, zvýší se odhad relativního rizika výskytu maligního melanomu **4,2**krát. Ještě větší zvýšení OR výskytu onemocnění zhoubným melanomem vidíme při používání opalovacího krému v dětství – při použití občas naproti pravidelně vidíme zvýšení až **6,5**krát. Pokud jezdíme pravidelně na dovolenou na hory v létě i v zimě zvýší se OR výskytu onemocnění **12,8**krát (1/0,078). Pokud se pravidelně vystavujeme v letních měsících slunečnímu záření od 11:00 do 15:00 zvýší se OR **4,2**krát. A nakonec při vystavování se slunečnímu záření při práci na rozdíl od aktivního opalování se zvýší odhad relativního rizika výskytu onemocnění **5,3**krát,

což může být způsobeno právě nepoužíváním ochranných prostředků v pracovním procesu a také delší dobou strávenou na slunci.

Uvedená situace je spojena s nevhodným chováním lidí při pobytu na slunci. Vedoucí místo musí ve strategii zlepšení současného stavu zaujmout prevence. Výsledkem úspěšné prevence musí být nejenom snížení incidence maligního melanomu, ale také snížení mortality zapříčiněné tímto nádorem.

Základním cílem sekundární prevence je naučit rozpoznávat počínající kožní nádor. Část aktivit musí být proto zaměřena na výchovu veřejnosti k „samoprohlížení se“ s cílem včasného rozpoznání maligního melanomu. Pouze včasná diagnóza vede ve svém důsledku ke snížení mortality.

## LITERATURA

1. Abarca JF, Casiccia CC.: Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002 Dec;18(6):294-302
2. Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM, Krowchuk D, Kaur M.: Tanning and skin cancer. *Pediatr Dermatol.* 2005 Nov-Dec;22(6):501-512
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 2003, American Cancer Society, Atlanta 2003
4. Anosov AK, Rosina J, Roščupkin DI.: Modifikacija agregacionnych svojstv trombocytov v sostave obogaščonnoj trombocytami plazmy krovi pri UV - oblučenii. *Biofizika* 1983;28(5):893
5. Apollonova LA, Lebkova NP, Stepanova EN, Tugushi OA.: Therapeutic effect of ultraviolet irradiation of autologous blood in early period of acute radiation sickness. *Radiats Biol Radioecol.* 1999 Mar-Jun;39(2-3):287-292
6. Armstrong BK, Krickler A.: Cutaneous melanoma. *Cancer Surv.* 1994;19-20: 219-240
7. Asuquo ME, Agweye P, Ugare G, Ebughe G.: Basal cell carcinoma in five albino Africans from the south-eastern equatorial rain forest of Nigeria. *Int J Dermatol.* 2007 Jul;46(7):754-756
8. Aucamp PJ.: Questions and answers about the effects of the depletion of the ozone layer on humans and the environment. *Photochem Photobiol Sci.* 2007 Mar;6(3):319-330
9. Autier P, Dore JF, Schiffers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel KF.: Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer.* 1995;61(6):749-755
10. Basset-Séguin N, Molès JP, Mils V, Dereure O, Guilhou JJ.: TP53 tumor suppressor gene and skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol.* 1994 Nov;103(5 Suppl):102S-106S.
11. Bataille V, Boniol M, De Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, Cuzick J, Eggermont A, Ringborg U, Grivegnée AR, Coebergh JW, Chignol MC, Doré JF, Autier P.: A multicentre epidemiological study on sunbed use

and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2141-2149

12. Bataille V, Winnett A, Sasieni P, Newton Bishop JA, Cuzick J.: Exposure to the sun and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma in the UK: a case-control study. *Eur J Cancer*. 2004 Feb;40(3):429-435

13. Bishop JA, Taylor T, Potts HW, Elliott F, Pinney E, Barrett JH, Bishop DT, Fallowfield L.: Sun-protective behaviors in families at increased risk of melanoma. *J Invest Dermatol*. 2007 Jun;127(6):1343-1350

14. Broekmans WM, Vink AA, Boelsma E, Klöpping-Ketelaars WA, Tijburg LB, van't Veer P, van Poppel G, Kardinaal AF.: Determinants of skin sensitivity to solar irradiation. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Oct;57(10):1222-1229

15. Brown L, Palmer PH.: Melanoma incidence in Tauranga 1980–9. *N. Z. Med. J*. 1991;104:109-111

16. Casiccia CC.: Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002 Dec;18(6):294-302

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sunburn prevalence among adults--United States, 1999, 2003, and 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Jun 1;56(21):524-528

18. Cockburn M, Hamilton A, Mack T.: The simultaneous assessment of constitutional, behavioral, and environmental factors in the development of large nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Feb;16(2):200-206

19. Collins DC, Kearns RA, Mitchell H.: "An integral part of the children's education": placing sun protection in Auckland primary schools. *Health Place*. 2006 Dec;12(4):436-448

20. Cotignola J, Reva B, Mitra N, Ishill N, Chuai S, Patel A, Shah S, Vanderbeek G, Coit D, Busam K, Halpern A, Houghton A, Sander C, Berwick M, Orlov I.: Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) polymorphisms in patients with cutaneous malignant melanoma. *BMC Med Genet*. 2007 Mar;8(8):10

21. Cristofolini M, Franceschi S, Tassin L, Zumiani G, Pisciolli F, Talamini R.: Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Northern Italian population. *Int J Cancer*. 1987;39:150-154

22. Čáp R., Dobeš D, Hošek F, Hyža P.: Maligní melanom, *Vojenské zdravotnické listy* 2005;LXXIV(1):4-8

23. Dalli D, Ogce F, Okcin FA.: Knowledge of the effects of sun exposure of Turkish high school students and their sun bathing habits. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004 Oct-Dec;5(4):366-369
24. de Gruij FR.: Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer.* 1999 Dec;35(14):2003-2009
25. Dixon HG, Hill DJ, Karoly DJ, Jolley DJ, Aden SM.: Solar UV forecasts: a randomized trial assessing their impact on adults' sun-protection behavior. *Health Educ Behav.* 2007 Jun;34(3):486-502
26. Grether-Beck S, Wlaschek M, Krutmann J, Scharffetter-Kochanek K.: Photodamage and photoaging--prevention and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Sep;3 Suppl 2:19-25
27. Dalli D, Ogce F, Okcin FA.: Knowledge of the effects of sun exposure of Turkish high school students and their sun bathing habits. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004 Oct-Dec;5(4):366-369
28. De Fabo EC.: Arctic stratospheric ozone depletion and increased UVB radiation: potential impacts to human health. *Int J Circumpolar Health.* 2005 Dec;64(5):509-522
29. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G.: Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res.* 2004 Sep 15;64(18):6372-6376
30. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (Suppl. 61):1-6
31. Diffey BL.: Stratospheric ozone depletion and the risk of non-melanoma skin cancer in a British population. *Phys Med Biol.* 1992 Dec;37(12):2267-2279
32. Diffey BL: Climate change, ozone depletion and the impact on ultraviolet exposure of human skin. *Phys Med Biol.* 2004 Jan 7;49(1):1-11
33. Denník Právo - 15.10.2007: "Ozonová díra je nyní velká jako dvě Evropy", strana 8
34. Demierre MF, Sondak VK.: Chemoprevention of melanoma: theoretical and practical considerations. *Cancer Control.* 2005 Oct;12(4):219-222
35. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW.: Sun exposure and number of nevi in 5-

to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol*. 2002 Nov;55(11):1075-1081

36. English DR, Milne E, Simpson JA.: Sun protection and the development of melanocytic nevi in children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Dec;14(12):2873-2876

37. English DR, Milne E, Simpson JA.: Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in children (Australia). *Cancer Causes Control*. 2006 Feb;17(1):103-107

38. Fears TR, Scotto J.: Estimating increases in skin cancer morbidity due to increases in ultraviolet radiation exposure. *Cancer Invest*. 1983;1(2):119-126

39. Franceschi S, La Vecchia C, Lucchini F, Cristofolini M.: The epidemiology of cutaneous malignant melanoma: aetiology and European data. *Eur J Cancer Prev*. 1991;1(1):9-22

40. Fritschi L, McHenry P, Green A, Mackie R, Green L, Siskind V.: Naevi in schoolchildren in Scotland and Australia. *Br J Dermatol*. 1994;1(30):599-603

41. Gaddipati H, Herlyn M.: Association of polymorphisms of FAS-1377, FAS-670, and FASL-844 genes with risk factors for cutaneous malignant melanoma. *Cancer J*. 2007 Jul-Aug;13(4):226-228

42. Garland CF, Garland FC, Gorham ED.: Rising trends in melanoma: an hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Ann Epidemiol*. 1993;3:103-110

43. Garland CF, Garland FC, Gorham ED.: Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol*. 2003 Jul;13(6):395-404

44. Garland F, Gorham E, Garland C.: Sunlight, vitamin D, and cancer: possible hazards of pharmacological sunscreens. In: National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases. Consensus Conference on Effects of Ultraviolet Radiation on the Skin; May 8-10, 1989. Bethesda, MD; 1989

45. Garland FC, White M, Garland CF, Shaw E, Gorham ED.: Occupational sunlight exposure and melanoma in the US Navy. *Arch Environ Health*. 1990;45:261-267

46. Goldsmith LA.: Skin effects of air pollution. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Feb;114(2):217-219
47. Grant WB, Moan J, Reichrath J.: Comment on "the effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change" by Norval M, Cullen AP, de Gruijl FR, Longstreth J, Takizawa Y, Lucas RM, Noonan FP, van der Leun JC.: *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2007, 6, 232. *Photochem Photobiol Sci.* 2007 Aug;6(8):912-5; discussion 916-918
48. Green A, Sorahan T, Pope D.: Moles in Australian and British school children [letter]. *Lancet* 1988;2:1497
49. Green A, Whiteman D, Frost C, Battistutta D.: Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. *J Epidemiol.* 1999 Dec;9(6 Suppl)
50. Grether-Beck S, Wlaschek M, Krutmann J, Scharffetter-Kochanek K.: Photodamage and photoaging--prevention and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Sep;3 Suppl 2:19-25
51. Hall H, Miller D, Rogers J, Bewerse B.: Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:35-42
52. Harrison SL, MacKie RM, MacLennan R Development of melanocytic nevi in the first three years of life. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1436-1438
53. Harrison SL, Saunders V, Nowak M.: Baseline survey of sun-protection knowledge, practices and policy in early childhood settings in Queensland, Australia. *Health Educ Res.* 2007 Apr;22(2):261-71
54. Henriksen M, Na R, Agren MS, Wulf HC.: Minimal erythema dose after multiple UV exposures depends on pre-exposure skin pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004 Aug;20(4):163-169
55. Hölzle E, Hönigsmann H.: UV-radiation--sources, wavelength, environment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Sep;3 Suppl 2:3-10
56. <http://www.shmu.sk/sk/?page=54>, 4.10.2007
57. Ichihashi M, Ueda M, Budiyanto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T.: UV-induced skin damage. *Toxicology.* 2003 Jul 15;189(1-2):21-39
58. Jirásková M, Jirásek L.: Je opalování pro děti vhodné, nebo jim škodí? *Pediatr. pro praxi*, 2007;3: 163–167



59. Kaczmarek J, Jankowski J, Cader A.: Prognosis of the skin UV-incidence increase in Poland, *Med Pr.* 1998;49(4):313-323
60. Karlsson PM, Fredrikson M.: Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002: the increasing trend is broken. *Int J Cancer.* 2007 Jul 15;121(2):323-328
61. Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R, Harrison S, Lewis AE, Tate BJ: Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:40-48
62. Kligman L, Akin F, Kligman A.: Sunscreens prevent ultraviolet carcinogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:30-35
63. Knox J, Griffin A, Hakim H.: Protection from ultraviolet carcinogenesis. *J Invest Dermatol.* 1960;34:51-57
64. Krajsová I.: Melanom, Maxdorf Jessenius, 2006: 14
65. Kricger A, Armstrong BK, Gouma, C, Litchfield M, Begg CB, Hummer AJ, Marret, LD, Theis B, Millikan RC, Thomas N, Culver HA, Gallagher RP, Dwyer T, Rebbeck TR, Kanetsky PA, Busam K, From L, Mujumdar U, Zanetti R, Berwick M; for the GEM Study Group: Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer Causes Control.* 2007 Apr;18(3):295-304
66. Kripke ML.: Impact of ozone depletion on skin cancers. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988 Aug;14(8):853-7
67. Lajčíková A.: Světová zdravotnická organizace varuje před UV zářením v soláriích. Vytápění větrání instalace 2005 Apr;2:
68. Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, Fine J, Barnhill RL, Berwick M.: Ambient UVB and Melanoma Risk in the United States: A Case-Control Analysis. *Ann Epidemiol.* 2007 Jun;17(6):447-453
69. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Fabiano S, Bencivelli W, Scatena F, Mosca F.: In vitro treatment of monocytes with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces dendritic cells with a tolerogenic phenotype. *Clin Exp Immunol.* 2007 Jun;148(3):564-572
70. Lens MB, Dawes M.: Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 179-85

71. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C.: High constant incidence rates of second cutaneous melanomas. *Int J Cancer* 2005 117:877-879
72. Lim HW, Naylor M, Hönigsman H, Gilchrest BA, Cooper K, Morison Wl.: American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:505-508
73. Lippert E.: Ozonová vrstva Země Praha, Vesmír a MŽP 1995, 155 stran
74. Livingston PM, White V, Hayman J.: Sun exposure and sun protection behaviours among Australian adolescents: Trends over time. *Prev Med* 2003;37:577-584
75. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC.: Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm Venereol.* 1999 Jan;79(1):74-80
76. Longstreth J.: Cutaneous malignant melanoma and ultraviolet radiation: a review. *Cancer Metastasis Rev.* 1988 Dec;7(4):321-333
77. Magee KH, Poorsattar S, Seidel KD, Hornung RL.: Tanning device usage: what are parents thinking? *Pediatr Dermatol.* 2007 May-Jun;24(3):216-221
78. Mang R, Krutmann J.: Sun protection during holidays. *Hautarzt.* 2003 Jun;54(6):498-505
79. Manson J, Rexrode K, Garland F, Garland C, Weinstock M.: The case for a comprehensive national campaign to prevent melanoma and associated mortality. *Epidemiology* 2000;11:728-734
80. Marks R.: Photoprotection and prevention of melanoma. *Eur J Dermatol.* 1999 Jul-Aug;9(5):406-412
81. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;25:459-463
82. Masnec, I.S, Voda, K., Situm, M.: UV radiation: what we know and do we protect ourselves adequately? *Coll Antropol.* 2007 Jan;31 Suppl 1:97-100

83. Matichard E, Le Hénanff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V.: Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. *Arch Dermatol.* 2006 Dec;142(12):1599-1604
84. McCarthy WH.: The Australian experience in sun protection and screening for melanoma. *J Surg Oncol.* 2004, Jul 1;86(4):236-245
85. McKenzie RL, Aucamp PJ, Bais AF, Björn LO, Ilyas M.: Changes in biologically-active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface. *Photochem Photobiol Sci.* 2007 Mar;6(3):218-231
86. McKenzie R, Bodeker G, Scott G, Slusser J, Lantz K. Geographical differences in erythemally-weighted UV measured at midlatitude USDA sites. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2006;5:343-352
87. McKenzie RL, Kotkamp M, Seckmeyer G, Erb R, Gies R, Toomey S.: First southern hemisphere intercomparison of measured. solar UV spectra. *Geophys. Res. Lett.* 1993;20: 2223–2226
88. McKinlay AF, Diffey BL.: A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *CIE J.* 1987;6:17-22
89. Moan J.: Is UV-A a cause of malignant melanoma? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1994 Mar;114(8):935-938
90. Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A, Cierniewska-Cieslak A, Boncela J, Jochymycki C, Kozłowski W, Zalewska A, Skibinska M, Norval M.: Repeated low-dose ultraviolet (UV) B exposures of humans induce limited photoprotection against the immune effects of erythemal UVB radiation. *Br J Dermatol.* 2007 Mar;156(3):539-547
91. Nekulová M, Šimíčková M, Pecen L, Bolák K, Valík D.: S 100B protein u maligního melanomu. *Labor Aktuell,* 2005;4:14-15
92. New Zealand Health Information Service. *Cancer: New Registrations and Deaths 2000.* Wellington: Ministry of Health, 2004; 31
93. Norval M, Cullen AP, de Gruijl FR, Longstreth J, Takizawa Y, Lucas RM, Noonan FP, van der Leun JC.: The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. *Photochem Photobiol Sci.* 2007 Mar;6(3):232-251. Comment in: *Photochem Photobiol Sci.* 2007 Aug;6(8):912-5; discussion 916-8
94. Oba-Shinjo SM, Correa M, Ricca TI, Molognoni F, Pinhal MA, Neves IA, Marie SK, Sampaio LO, Nader HB, Chammas R, Jasiulionis MG.

Melanocyte transformation associated with substrate adhesion impediment. *Neoplasia*. 2006 Mar;8(3):231-241

95. Ohnaka T.: Health effects of ultraviolet radiation. *Ann Physiol Anthropol*. 1993 Jan;12(1):1-10

96. Oikarinen A, Raitio A.: Melanoma and other skin cancers in circumpolar areas. *Int J Circumpolar Health*. 2000 Jan;59(1):52-56

97. Petruželka L, Novotný J, Krajsová I.: Maligní melanom, Doporučené postupy pro praktické lékaře –na <http://www.cls.cz/dokumenty2/resitele/t101.rtf>

98. Polednak AP.: Incidence of skin melanoma in Connecticut towns and counties, 1997-2003. *Conn Med*. 2007 May;71(5):275-279

99. Pons M, Quintanilla M.: Molecular biology of malignant melanoma and other cutaneous tumors. *Clin Transl Oncol*. 2006 Jul;8(7):466-474

100. Purdue MP, From L, Armstrong BK, Krickler A, Gallagher RP, McLaughlin JR, Klar NS, Marrett LD; for the Genes, Environment, and Melanoma Study Group.: Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Aug;14(8):2015-2022

101. Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, Pierard-Franchimont C, Pierard GE.: Mosaic subclinical melanoderma: an Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis? *Int J Oncol*. 2004 Dec;25(6):1763-1767

102. Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J.: UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Dec;13(12):2006-2011

103. Ravnbak MH, Wulf HC.: Pigmentation after single and multiple UV-exposures depending on UV-spectrum. *Arch Dermatol Res*. 2007 Apr;299(1):25-32

104. Rosina J, Kolářová H, Stanek J.: Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů. Grada Publishing, a.s., 2006, (ISBN 80-247-1383-7):162-166

105. Rosina J, Starec M.: Ultrafialové a infračervené záření. *Prac. lék*. 1997;49(1):30-31

106. Rosina J, Starec M, Čelko AM, Výmola F.: Reinfusion of UV-irradiated blood in the treatment of infection. II. Course of Staphylococcal infection. *Živ. výroba* 1997;42(7), 315-3 17
107. Rosina J, Starec M, Čelko AM, Výmola F.: Intravenous irradiation of blood using 337 nm laser in rabbits inoculated with *Staphylococcus aureus*. *Živ. výroba* 1997;42(6):261-263
108. Rosina J, Vrana A, Vymola F, Krylova, M.: Reinfusion of UV-irradiated blood in the treatment of infection. I. Experimental infection with staphylococci. *J. Hyg.Epidemiol.Microbiol.Immunol.* 1990;34(4):349-352
109. Saladi RN, Persaud AN.: The causes of skin cancer: a comprehensive review. *Drugs Today (Barc).* 2005 Jan;41(1):37-53
110. Salmon PJ, Chan WC, Griffin J, McKenzie R, Rademaker M.: Extremely high levels of melanoma in Tauranga, New Zealand: Possible causes and comparisons with Australia and the northern hemisphere. *Australas J Dermatol.* 2007 Nov;48(4):208-216
111. Sand C.: Dermatologic problems arising during foreign travel. *Ugeskr Laeger.* 2005 Oct 24;167(43):4085-4087
112. Sánchez CF.: The relationship between the ozone layer and skin cancer. *Rev Med Chil.* 2006 Sep;134(9):1185-90
113. Sbíрка zákonů, Česká republika, Ročník 2003, Částka 51 30. 9. 2003
114. Seckmeyer G, McKenzie RL. Increased ultraviolet radiation in New Zealand (45°S) relative to Germany (48°N). *Nature* 1992; 359: 135-137
115. Setlow R, Grist E, Thompson K, Woodhead A.: Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90 (1993): 6666-6670
116. Setlow R, Woodhead A.: Temporal changes in the incidence of malignant melanoma: explanation from action spectra. *Mutat Res.* 307 (1994): 365-374
117. Siskind V, Aitken J, Green A, Martin N.: Sun exposure and interaction with family history in risk of melanoma, Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 2002 Jan 1;97(1):90-95
118. Smith JH, Padnick-Silver L, Newlin A, Rhodes K, Rubinstein WS.: Genetic study of familial uveal melanoma: association of uveal and cutaneous

melanoma with cutaneous and ocular nevi. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):774-779

119. Souhrnná zpráva Prof. MUDr. Petra Arenbergera, DrSc, MBA

120. Stoebner-Delbarre A, Defez C, Borrel E, Sancho-Garnier H, Guillot B; Groupe EPI-CES: Prevention of skin cancer programs: analysis of the impact of randomized trials. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Aug-Sep;132(8-9):641-647

121. Tatalovich Z, Wilson JP, Mack T, Yan Y, Cockburn M.: The objective assessment of lifetime cumulative ultraviolet exposure for determining melanoma risk. *J Photochem Photobiol B*. 2006 Dec 1;85(3):198-204

122. Theobald T, Marks R, Hill D.: "Goodbye Sunshine": Effects of a television program about melanoma on beliefs, behavior, and melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:717-723

123. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Millikan RC, Groben PA, Hao H, Tolbert D, Berwick M, Busam K, Begg CB, Mattingly D, Ollila DW, Tse CK, Hummer A, Lee-Taylor J, Conway K.: Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 May;16(5):991-997

124. Totolian NA, Barbas IM, Skoromets AA, Smirnov AI, Totolian AA.: UV irradiation of the cerebrospinal fluid in the treatment of patients with disseminated sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1993;93(4):9-14

125. Truhan AP.: Sun protection in childhood. *Clin Pediatr (Phila)*. 1991 Dec;30(12):676-681

126. Urbach F. Ultraviolet radiation and skin cancer of humans. *J Photochem Photobiol B*. 1997 Aug;40(1):3-7

127. Walkosz B, Voeks J, Andersen P, Scott M, Buller D, Cutter G, Dignan M.: Randomized trial on sun safety education at ski and snowboard schools in western North America. *Pediatr Dermatol*. 2007 May-Jun;24(3):222-229

128. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW.: Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 44 5 (2001):. 837-846

129. Weinstock MA.: Overview of ultraviolet radiation and cancer: what is the link? How are we doing? *Environ Health Perspect*. 1995 Nov;103 Suppl 8:251-254

130. Westerhof W, Estevez-Uscanga O, Meens J, Kammeyer A, Durocq M, Cario I: The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. *J Invest Dermatol.* 1990 Jun;94(6):812-816
131. Wiecker TS, Luther H, Buettner P.: Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. *Cancer* 2003;97:628-638
132. Wester U, Boldemann C, Jansson B, Ullén H.: Population UV-dose and skin area-do sunbeds rival the sun? *Health Phys.* 1999 Oct;77(4):436-440
133. Woodhead AD, Setlow RB, Tanaka M.: Environmental factors in nonmelanoma and melanoma skin cancer. *J Epidemiol.* 1999 Dec;9(6 Suppl):102-114
134. Yamaguchi N, Kinjo Y, Akiba S, Watanabe S.: Ultraviolet radiation and health: from hazard identification to effective prevention. *J Epidemiol.* 1999 Dec;9(6 Suppl):1-4
135. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, Martin N, Green A.: Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 2002 Mar 1;98(1):92-98

## **PUBLIKACE AUTORA SOUVISEJÍCÍ S ULTRAFIALOVÝM ZÁŘENÍM A MALIGNÍM MELANOMEM**

Anosov, A.K., Rosina, J., Roščupkin, D.I.:

**Modifikácia agregacionnych svojstv trombocytov v sostave obogaščonnoj trombocytami plazmy krvi pri UV - oblučení.**

Biofyzika, 1983, 28 (5), s. 893. (IF 0.435)

Rosina J, Vrana A, Vymola F, Krylova M.

**Reinfusion of UV-irradiated blood in the treatment of infection. I. Experimental infection with staphylococci.**

J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1990;34(4):389-92.

Rosina, J.:

**Učebnice Biofyzika II.**

Scientia Medica, 1995

ISBN 80 - 85526 - 42 -5, 79 s.

Rosina, J., Starec, M.:

**Ultrafialové a infračervené záření.**

Prac. lék., 1997, 49 (1), s. 30 – 31.

Lajčíková A., Jandák Z., Rosina J., Starec, M., Jeřábek, J., Musil, J.:

**Ochrana zdraví při práci se zdroji ultrazvuku a neionizujícího záření ve zdravotnictví.**

Prac.lek., 1997, 49(1) s. 28-33

Rosina, J., Starec, M., Čelko, A.M., Výmola, F.:

**Intravenous irradiation of blood using 337 nm laser in rabbits inoculated with Staphylococcus aureus.**

Czech J. Animal Science (Ziv. vyr.), 1997, 42(6), s. 261 - 263. (IF 0.421)

Rosina, J., Starec, M., Čelko, A.M., Výmola, F.:

**Reinfusion of UV-irradiated blood in the treatment of infection. II. Course of Staphylococcal infection.**

Czech J. Animal Science (Ziv. vyr.), 1997), 42(7), s. 315 -3 17. (IF 0.421)

Rosina, J., Navrátil, L., Čelko, A.,M.:

**Vlivanje reinfuzii ablučonoj ultrafioletovymi lučami krvi na stafylokokovuju infekciju v eksperimente**

Konference: Mediko-biologičeskije aspekty dejstvija fytičekych faktorov, Bělorusko, Minsk, Říjen 24 - 25, 2006, 96 – 97

Rosina, J., Kolářová, H., Stanek, J.:

**Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů**

Praha, Grada 2006

ISBN 80 – 247 – 1383 – 7 , 230 s.

Kubes J., Svoboda, J., Rosina, J., Starec, M., Fiserova, A.:

**Immunological response in the mouse melanoma model after local hyperthermia**

Physiol Res., přijato k publikaci v čísle 3/2008, (IF 2.093)