

Patogeneze kancerogenity etanolu u karcinomů hlavy a krku

Jana Neuwirthová¹, Pavel Smilek¹, Břetislav Gál¹, Rom Kostřica¹, Zdeněk Mechl²

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny v Brně

²Klinika hematologie a onkologie, FN Brno

V tomto článku budou souhrnně rozebrány jednotlivé mechanismy, kterými etanol podporuje vznik a růst karcinomů horních dýchacích a polykacích cest. Etanol v kancerogenezi působí jako kokancerogen tím, že usnadňuje průnik jiných kancerogenů do buněk. Etanol však představuje i přímý kancerogen, neboť z něj vzniká kancerogenní formaldehyd. Podporovat růst nádorů může i skrze oslabení imunity anebo hormonální dysbalanci.

Klíčová slova: karcinomy hlavy a krku, etanol, acetaldehyd, alkoholdehydrogenáza, aldehyddehydrogenáza, estrogeny, androgeny.

Patogenesis of ethanol cancerogenity in head and neck carcinomas

This article summarizes mechanisms through which ethanol promotes the genesis and growth of carcinomas of an upper aerodigestive tract. Ethanol plays a role in cancerogenesis as a cocancerogen because it facilitates penetration of other cancerogens to cells. However, ethanol also represents a direct cancerogen, because the cancerogenic acetaldehyde is formed of it. Ethanol can also promote the tumor growth through immunosuppression or hormonal disturbances.

Key words: head and neck carcinomas, ethanol, acetaldehyde, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, estrogens, androgens.

Onkologie 2015; 9(1): 19–21

Úvod

Do kancerogeneze horních dýchacích a polykacích cest zasahuje etanol významným způsobem, zejména ve spojitosti s tabákovým kouřem. Etiologická souvislost mezi konzumací etanolu a karcinomy dutiny ústní, hltanu, hrtanu, jícnu, žaludku, střeva, jater je již dlouhodobě známá a v 70. letech 20. století byla navíc odhalena korelace se vznikem karcinomu prsu. Etanol v menší míře zasahuje do vzniku maligních nádorů i dalších lokalit (1).

Udává se, že pro vlastní kancerogenezi je riziková především vysoká konzumace etanolu, která znamená 3 a více alkoholických nápojů denně. Jeden alkoholický nápoj je přitom standardizován obsahem etanolu na 14 g a představuje přibližně 0,5 l 10° piva, 0,2 l 12% vína anebo 0,05 l 40% tvrdého alkoholu. V metaanalýze několika desítek studií vycházelo zvýšené relativní riziko vzniku karcinomů horních polykacích cest při srovnání 25 g, 50 g a 100 g etanolu denně na 2, 3 a 6násobky (2). Po ukončení konzumace etanolu riziko kancerogeneze dlouhodobě přetrvává a udává se, že k poklesu zvýšeného rizika dochází dokonce až po 15–20 letech abstinence (3, 4).

Je známo, že kombinace etanolu a kouření riziko kancerogeneze mnohanásobně zvyšuje a u těžkých kuřáků alkoholiků může vyskyt karcinomů horních polykacích cest dosáhnout až 300násobku rizika ve srovnání s populací abstinentů nekuřáků (5). Etanol zvyšuje také re-

lativní riziko karcinomů hrtanu a v metaanalýze studií se udává u konzumace 25 g, 50 g a 100 g etanolu denně 1, 4 a 5násobky.

Základní pojmy kancerogeneze a mechanismus kancerogenity etanolu

Kancerogeneze představuje multifaktoriální a vícestupňový proces. Kancerogeny v prostředí mohou být chemické, fyzikální a biologické a jejich společnou charakteristikou je tzv. mutagenní potenciál na různých úrovních. Při vzniku maligního nádoru se uplatňuje jak přímé poškození genů buněk kancerogeny, tak i tzv. epigenetické poškození (příkladem je rozvolnění mezibuněčných spojení, vedoucí k poruše mezibuněčné komunikace a ztrátě kontroly z okolí). V rámci tzv. nepřímé kancerogeneze se můžeme setkat s pojmy jako je proximální kancerogen neboli prokancerogen, který sám o sobě nevyvolává nádorové změny. Po jeho metabolizaci však v organismu vzniká kancerogenní produkt, tzv. ultimátní kancerogen, který je zároveň i tzv. terminálním kancerogenem. Promotory, které usnadňují kancerogenům maligní transformaci a proliferaci buněk, se nazývají kokancerogeny (příkladem je etanol, působící jako rozpouštědlo, a usnadňující tak prostup jiných kancerogenů do buněk). Je známo, že iritačně na zvýšenou proliferaci působí i lokálně přítomný zánět a infekce (33).

Etanol působí jako tzv. kokancerogen, usnadňující průnik jiných kancerogenů jako

jejich rozpouštědlo, ale i jako nezávislý faktor kancerogeneze. Etanol poškozuje buněčné membrány a mezibuněčné spojení a tím oslabuje bariéru vůči jiným kancerogenům. Oxidací etanolu vznikají toxické reaktivní produkty, jako je kancerogenní acetaldehyd. Vedle toho se generují reaktivní volné kyslíkové radikály, oxidační stres a dochází k poškození buněčných struktur a DNA (7). Jeho kancerogenní vliv spočívá i v nepřímém působení a sice skrze indukované hormonální změny (zvýšení hladin estrogenů a pokles testosteronu), deficit určitých mikronutrientů jako jsou foláty, vitaminy B₁, B₁₂, A, E, C a skrze oslabení imunitního systému ve spojitosti s malnutricí, vyskytující se u alkoholiků (7).

Acetaldehyd jako kancerogenní produkt etanolu a vlivy genetických polymorfizmů metabolizujících enzymů

Acetaldehyd je považován Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC – International Agency for Research on Cancer) za významný lidský tzv. přímý kancerogen. Je známo, že nejen jeho alimentární vliv, ale i inhalace může způsobit vznik karcinomů horních dýchacích a polykacích cest. Jeho relativně vysoké množství se vyskytuje v alkoholických nápojích jako je například whisky a pivo (8). Acetaldehyd je vedle toho sekundárním metabolitem etanolu, vznikající v organismu za pomoci mito-

Tabulka 1. Zvýšené relativní riziko (RR) kancerogeneze dle jednotlivých lokalit a množství konzumace etanolu za den (6)

	počet zhodnocených případů	RR 25 g /den	RR 50 g /den	RR 100 g /den
dutina ústní a hltan	7 954	1,8	2,9	6
jícen	7 239	1,5	2,2	4,2
hrtan	3 759	1,4	1,9	4
prsní žláza	44 033	1,3	1,7	2,7
játra	2 294	1,2	1,4	1,9
kolorektum	11 296	1,1	1,2	1,4
žaludek	4 518	1,1	1,2	1,3
ovarium	1 651	bez asociace	1,2	1,5
prostata	4 094	bez asociace	1,1	1,2

Tabulka 2. Proces metabolizace etanolu

Etanol - ^{ADH} - **Acetaldehyd** - ^{ALDH} - **Acetát**

chondriálního enzymu alkoholdehydrogenázy (ADH) ve sliznicích horních polykacích a dýchacích cest, ale i v průšních žlázách, tlustém střevě, játrech a prsní žláze (9). Výskyt enzymu ADH s sebou proto přináší pro výše uvedené lokality vyšší výskyt karcinomů v návaznosti na konzumaci etanolu. Bylo prokázáno, že kancerogenně působící acetaldehyd může vznikat jak prostřednictvím mitochondriální metabolizace v buňkách sliznic, tak i jako produkt mikrobiálního metabolismu v dutině ústní a tlustém střevě (10, 11). Je zajímavé, že koncentrace acetaldehydu ve slinách po konzumaci etanolu je mnohem vyšší než jeho hladina v krvi a navíc podání antibiotik před požitím etanolu způsobí snížení koncentrace acetaldehydu ve slinách. Toto pozorování potvrzuje existenci významné spoluúčasti lokální konverze etanolu na acetaldehyd v dutině ústní mikrobiální flórou (12). U alkoholiků působí navíc nepříznivě kouření a špatná hygiena dutiny ústní, což jsou faktory, které ještě více zvyšují hladiny acetaldehydu ve sliznicích polykacích cest (13).

Za vznikem acetaldehydu vlivem mikrobiální oxidace stojí především streptokoky, ale i jiné mikroorganizmy. Vysoké hladiny acetaldehydu v dutině ústní oproti jiným lokalitám jsou způsobeny tím, že aktivita acetaldehyd detoxikujícího enzymu, tzv. aldehyddehydrogenázy (ALDH), mikrobů a sliznice dutiny ústní je poměrně nízká, díky čemuž se v této oblasti acetaldehyd i více kumuluje. Akumulace acetaldehydu ve sliznici následkem vyšší aktivity ADH a současně nižší aktivity detoxikujícího ALDH má na svědomí výrazně vyšší riziko kancerogeneze v souvislosti s konzumací etanolu v oblasti polykacích cest ve srovnání například se žaludkem, kde je poměr opačný, a kde se tím pádem vliv acetaldehydu tolik neuplatní (je zde přítomno méně ADH a naopak více ALDH) (14).

Situace s rizikem vzniku karcinomu v souvislosti s konzumací etanolu však není tak jednoduchá a kromě výše uvedených faktorů zde hrají roli i genetické vlivy, jako jsou polymorfismy ADH a ALDH s následkem individuálně nižší anebo naopak vyšší akumulace acetaldehydu ve slinách po konzumaci ethanolu (15). Tyto polymorfismy v metabolismu jsou zodpovědné za interindividuální rozdíly jak co se týče snášenlivosti etanolu, tak i za interindividuální rozdíly rizika kancerogeneze. Známá je alela ALDH2*2, která má na svědomí téměř inaktivní formu enzymu ALDH2, a je zodpovědná jak za zrudnutí (tzv. flush syndrom), tak i za vyšší riziko kancerogeneze díky nemožnosti inaktivovat toxický acetaldehyd ve sliznicích (16). Udává se, že ALDH2*2 homozygoti mají 18x vyšší a heterozygoti 5x vyšší koncentraci acetaldehydu ve slinách (17) a úměrně tomu i mnohonásobně vyšší riziko kancerogeneze v rizikových oblastech spojených s metabolizací etanolu (18). Muži s nízkou aktivitou ALDH2 alely, kteří jsou konzumenti etanolu, mají přibližně 10x vyšší riziko vzniku karcinomů dutiny ústní, hltanu, hrtanu a jícnu (19). Navíc inaktivní alela ALDH je spojena i s vyšším výskytem sekundárních karcinomů v oblasti polykacích cest. Tato genetická odchylka se vyskytuje až u 50% východních Asiatů, zejména u čínské, japonské a korejské populace. Příznakem geneticky dané poruchy metabolizace acetaldehydu a tím výrazně zvýšeného rizika kancerogeneze v souvislosti s konzumací etanolu jsou příznaky jako je nevolnost, tachykardie a zrudnutí a tato porucha proto tvoří do jisté míry na straně druhé ochranu proti vzniku alkoholové závislosti. Je však nutno poznamenat, že ne u všech jedinců se příznak zrudnutí po etanolu dá spojit s inaktivní formou ALDH a tím nadměrným hromaděním acetaldehydu, neboť se může jednat i o reakci na oxid siřičitý, taniny a histaminy přítomné ve vínu.

Vliv etanolu na kancerogenezi skrze hormonální dysbalanci

Etanol aktivuje hypotalamo-hypofyzární stresovou osu a nadledviny (HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis), což je spojeno se zvýšením adrenokortikotropního hormonu (ACTH), katecholaminů a kortizolu (34, 35). Bylo prokázáno, že u alkoholiků dochází k chronické aktivaci stresové osy s dlouhodobou elevací kortizolu, což je stav, který má nepřímo vliv na kancerogenezi oslabením protinádorové imunity (20). Organizmus alkoholika se vedle toho dostává do stavu katabolizmu spojeného s inzulínovou rezistencí, rezistencí na anabolické hormony (GH, IGF-1) a do celkově zánětlivého prostředí s elevací prozánětlivých cytokinů jako je TNF-alfa, IL-1 a IL-6 s dalším negativním kachektizujícím a prokancerogenním vlivem. Tento stav vede k hepatopatiím, myopatiím, neuropatiím a poruchám imunitního systému s vlivem na kancerogenezi (20).

Karcinomy polykacích a dýchacích cest jsou nositelé steroidních receptorů a na jejich vznik a progresi proto mohou mít vliv i pohlavní hormony (21, 22, 23). Vedle toho bylo prokázáno, že jak akutní, tak i chronická konzumace etanolu je spojena se zvýšením estrogenů v krvi, ke které dochází jak následkem zvýšené produkce estrogenů, tak i následkem poruchy jejich metabolizace (24, 25, 26). Etanol u nádorů zvyšuje estrogenem zprostředkovanou proliferaci buněk nejen zvýšením krevních hladin estrogenu, ale i na úrovni samotného nádoru zvýšením exprese estrogenních receptorů s jejich zvýšenou citlivostí na hormonální stimulaci (27). U mnoha nádorů včetně karcinomů hlavy a krku, které jsou nositelé estrogenních receptorů, se předpokládá přímý vliv estrogenů na kancerogenezi. Konkrétně byl v nedávných letech prokázán stimulační vliv estrogenů na progresi karcinomů dutiny ústní a další studie v tomto smyslu pokračují (28). Možnou spojitost mezi konzumací etanolu, pohlavními hormony a zvýšeným rizikem kancerogeneze podporují také pozorování, kdy byly po konzumaci etanolu detekovány zvýšené hladiny toxického acetaldehydu v závislosti na estrogenní fázi menstruačního cyklu anebo v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce (29). Pohlavní hormony a alkohol tedy interagují, což vysvětluje i přítomnost více nežádoucích účinků po konzumaci etanolu u žen ve srovnání s muži.

Na tomto místě je nutno poznamenat, že hormonální dysbalance s vlivem na kancerogenezi může v obecném smyslu vznikat jak přirozeně v důsledku stárnutí, tak i při patologických stavech při oslabení jaterních funkcí

poruchou detoxikace estrogenů. U alkoholiků bylo zjištěno, že následkem poruchy jater dochází k hormonálním změnám ve smyslu nárůstu sérových hladin folikulostimulačního hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a estrogenu, současně doprovázené poklesem testosteronu, a tento stav je nepříznivý prognostický ukazatel vývoje karcinomů hlavy a krku (30). Podobně nepříznivý je i pokles volného testosteronu následkem stárnutí u mužů. Je známo, že nejvyšší výskyt karcinomu laryngu je v populaci stárnoucích mužů a karcinomy laryngu se vyskytují mnohonásobně častěji u mužů než u žen. Tyto případy jsou charakteristické poklesem růstového faktoru IGF-1 a volného testosteronu (31). Co se vlivu androgenů týče, ukazuje se, že rizikový pro kancerogenezi je vlastní nadbytek jen jedné formy androgenu a sice dihydrotestosteronu (DHT) a vliv tedy může mít jeho nepoměr k testosteronu (u starších mužů klesá testosteron a zůstává poměrně vyšší rizikový DHT) (32).

Závěr

Prevážnou většinu maligních nádorů oblasti horních polykacích a dýchacích cest tvoří spinocelulární karcinomy. Typickým pacientem s karcinomem ORL oblasti je kuřák alkoholik a zplodiny tabákového kouře jsou nejvýznamnějšími kancerogeny. Etanol zde představuje významný nezávislý kancerogen jak skrze tvorbu kancerogenního acetaldehydu a reaktivních kyslíkových radikálů, tak i změnou hormonálního profilu a vznikem malnutrice. Uvedené studie týkající se významné úlohy alkoholu v procesu kancerogeneze, potvrzují a zdůvodňují známá fakta, týkající se zdravého životního stylu jako prevence vzniku karcinomů. Mezi další nezávislé faktory kancerogeneze v ORL oblasti patří virové infekce (36, 37, 38), průmyslové kancerogeny aj. (39, 40, 41). Navíc se mohou uplatnit i genetické polymorfizmy ve smyslu zvýšené citlivosti k vlivu kancerogenů a oslabené obranné imunitní mechanismy organismu (42).

Literatura

1. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(8): 599–612.
2. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001; 85(11): 1700–1705.
3. Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF Jr, Harty LC, Winn DM. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control*. 1999; 10(1): 27–33.
4. Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Talamini R, Conti E, Negri E, La Vecchia C. Cessation of alcohol drinking and risk of cancer of the oral cavity and pharynx. *Int J Cancer*. 2000; 85(6): 787–790.
5. Zheng T, Boyle P, Zhang B et al. Tobacco use and risk of oral cancer. In: Boyle P, Gray, N; Henningfield J, Seffrin J; and

- Zatonski W, eds. *Tobacco: Science, Policy and Public Health*. Oxford: Oxford University Press. 2004: 399–432.
6. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001; 85(11): 1700–1705.
7. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006; 7(2): 149–156.
8. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(8): 599–612.
9. Castro GD, Delgado de Layño AM, Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Castro JA. Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *J Appl Toxicol*. 2008; 28(3): 315–321.
10. Kurkivouri J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Grönroos L, Meurman JH, Salaspuro M. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol*. 2007; 43(2): 181–186.
11. Meurman JH, Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontol Scand*. 2008; 66(6): 321–326.
12. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenic implications. *Carcinogenesis*. 1997; 18(9): 1739–1743.
13. Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamäki H, Lindqvist C, Rautio M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*. 2000; 21(4): 663–668.
14. Yin SJ, Chou FJ, Chao SF, Tsai SF, Liao CS, Wang SL, Wu CW, Lee SC. Alcohol and aldehyde dehydrogenases in human esophagus: comparison with the stomach enzyme activities. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993; 17(2): 376–381.
15. Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24(6): 873–877.
16. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health*. 2007; 30(1): 5–13.
17. Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, Takada A. Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991; 15(1): 141–144.
18. Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK. Research advances in ethanol metabolism. *Pathol Biol (Paris)*. 2001; 49(9): 676–682.
19. Hiraki A, Matsuo K, Wakai K, Suzuki T, Hasegawa Y, Tajima K. Gene-gene and gene-environment interactions between alcohol drinking habit and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzyme genes and the risk of head and neck cancer in Japan. *Cancer Sci*. 2007; 98(7): 1087–1091.
20. Ronis MJ, Wands JR, Badger TM, de la Monte SM, Lang CH, Calissendorff J. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(8): 1269–1285.
21. Ferguson BJ, Hudson WR, McCarty KS Jr. Sex steroid receptor distribution in the human larynx and laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 113: 1311–1315.
22. Resta L, Marsigliante S, Leo G, Fiorella R, Di Nicola V, Maiorano E. Molecular biopathology of metaplastic, dysplastic, and neoplastic laryngeal epithelium. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997; 527: 39–42.
23. Lukits J, Remenár E, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Timár J. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol*. 2007; 30: 155–160.
24. Ronis MJ, Wands JR, Badger TM, de la Monte SM, Lang CH, Calissendorff J. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31(8): 1269–1285.
25. Emanuele N, Emanuele MA. The endocrine system: alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health Res*. 1997; 21(1): 53–64.

26. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Barbieri RL, Teoh SK, Rothman M, Gao X, Sholar JW. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA*. 1996; 276(21): 1747–1751.
27. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2008; 122(8): 1832–1841.
28. Shatalova EG, Klein-Szanto AJ, Devarajan K, Cukierman E, Clapper ML. Estrogen and cytochrome P450 1B1 contribute to both early- and late-stage head and neck carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(1): 107–115.
29. Eriksson CJ, Fukunaga T, Sarkola T, Lindholm H, Ahola L. Estrogen-related acetaldehyde elevation in women during alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20(7): 1192–1195.
30. Remenár E, Számel I, Buda B, Orosz Z, Kásler M. Why men? 'Hormones and hormone receptors in male head and neck cancer patients. In: Klainsasser O, Glanz H, Olofsson J, editors. *Advances in Laryngology in Europe*. Elsevier. 1997: 137–140.
31. Józkow P, Medraś M, Krecicki T, Zalesska-Krecicka M. Hormonal markers of aging in men with laryngeal carcinoma. *Head Neck*. 2005; 27(3): 243–247.
32. Kleemann D, Kunkel S. Serum dihydrotestosterone versus total testosterone values of patients with laryngeal carcinomas and chronic laryngitis. *Laryngorhinootologie*. 1996; 75(6): 351–355.
33. Doolittle JM, Webster-Cyriaque J. Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis. *MBio*. 2014 Apr 29; 5(3): e01015–1014.
34. Redei E, Branch BJ, Taylor AN. Direct effect of ethanol on adrenocorticotropin (ACTH) release in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986; 237(1): 59–64.
35. Haugvad A, Haugvad L, Hamarsland H, Paulsen G. Ethanol Does Not Delay Muscle Recovery, but Decreases the Testosterone: Cortisol Ratio. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 Mar 20. [Epub ahead of print].
36. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet*. 2004; 363 (9420): 1488–9.
37. Parker TM, Smith EM, Ritchie JM, Haugen TH, Vonka V, Turek LP, Hamsikova E. Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors. *Oral Oncol*. 2006; 42(3): 288–296.
38. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, Sidransky D, Califano JA. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope*. 2004; 114(6): 1027–1031.
39. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes and Control*. 2003; 14(3): 203–212.
40. Luce D, Leclerc A, Bégin D, et al. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes and Control*. 2002; 13(2): 147–157.
41. Rastogi SK, Kesavachandran C, Mahdi F, Pandey A. Occupational cancers in leather tanning industries: A short review. *Indian J Occup Environ Med*. 2007; 11(1): 3–5.
42. Biolchini F, Pollastri G, Figurelli S, Chiarini L. Carcinogen metabolism, DNA damage repair and oral head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Minerva Stomatol*. 2005; 54(7–8): 405–414.

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2014

MUDr. Jana Neuwirthová, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku,
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
janeuwi@gmail.com