

HEREDITÁRNÍ PREDISPOZICE U KARCINOMU LEDVIN

HEREDITARY PREDISPOSITIONS OF KIDNEY CARCINOMA

HELENA KOLLÁROVÁ, GABRIELA JANOUTOVÁ, DAGMAR HORÁKOVÁ, VLADIMÍR JANOUT

Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Ústav preventivního lékařství

SOUHRN

Nejvyšší výskyt karcinomu ledvin ve světě u obou pohlaví je v České republice. Sledovali jsme vliv genetické dispozice u prvnostupňových příbuzných ve studii případů a kontrol v České republice. Pozitivní asociace byla nalezena v kategorii celkového výskytu nádorových onemocnění, kde nalezené OR = 1,89 (95% IS 1,34–2,67), pozitivní vztah byl nalezen také u jiných nádorových onemocnění, než je karcinom ledvin, kde OR = 1,83 (95% IS 1,28–2,61) a ukazují na mírné riziko u osob s pozitivní rodinnou anamnézou. Statisticky významné riziko bylo nalezeno mezi sourozenci u jiných nádorových onemocnění než u karcinomu ledvin, kde OR = 2,11 (95% IS 1,19–3,76). V předkládané studii byla zjištěna pozitivní asociace mezi hereditární predispozicí a vznikem karcinomu ledvin.

Klíčová slova: karcinom ledvin, genetická dispozice, studie případů a kontrol

SUMMARY

The world's highest incidence of kidney carcinoma in both sexes is found in the Czech Republic. A case-control study observed the impact of genetic predisposition in first-degree relatives in the Czech Republic. Positive association was detected in overall incidence where OR = 1.89 (95% CI 1.34–2.67). Positive correlation was also found in tumours other than carcinoma with OR = 1.83 (95% CI 1.28–2.61) and shows low risk in subjects with positive family history. Statistically significant risk was found in siblings and tumours other than carcinoma of the kidney, where OR = 2.11 (95% CI 1.19–3.76). The presented study has revealed positive association between hereditary predisposition and kidney carcinoma occurrence.

Key words: kidney cancer, family history, case-control study

Úvod

Karcinom ledvin patří k deseti nejčastěji se vyskytujícím nádorovým onemocněním ve světě i v České republice. Vyznačuje se vysokou smrtností, krátkou dobou přežívání a v poslední době vzrůstajícím trendem zejména v civilizovaných zemích světa. Výskyt karcinomu ledvin v České republice zaujímá první místo ve světě v incidenci i úmrtnosti, proto je důležité poznání rizikových faktorů a posouzení jejich vlivu při vzniku tohoto onemocnění a z toho vyplývající návrhy preventivních opatření (9). V roce 2005 onemocnělo nově tímto nádorem v České republice 1821 mužů a 1093 žen (10). Karcinom ledvin je onemocnění, tak jako většina nádorových onemocnění, s multifaktoriální etiologií. Na jeho vzniku se podílí celá řada faktorů ať už samostatně, nebo v kombinaci a můžeme hovořit o shlukování rizikových faktorů, neboli „clusteringu“. K hlavním rizikovým faktorům, které jsou uváděny v souvislosti se vznikem karcinomu ledvin, patří kouření, obezita, hypertenze, užívání analgetik, antihypertenzivních léků a estrogenů, dále nutriční faktory včetně pití kávy, čaje a alkoholických nápojů, profesionální expozice azbestu, polychlorovaným uhlovodíkům, tetrachlorethylenu a benzínu

včetně ostatních ropných produktů, hemodialýza, ionizující záření a genetické faktory (1, 2, 7, 8).

Nádorová onemocnění ledvin jsou jen vzácně podmíněna hereditární predispozicí. Většinou se jedná o sporadická onemocnění v důsledku získaných genetických změn v nádorové tkáni (6). V kterékoli somatické buňce může vzniknout mutace obvykle tumor supresorového genu. K dosažení plně rozvinutého maligního fenotypu je třeba asi 6–7 dalších mutací onkogenů, tumor supresorových genů, reparačních genů a dalších epigenetických událostí. Tyto změny vyžadují určitý čas a proto sporadické nedědičné malignity závisí na věku, kdy už také dochází k poklesu efektivity protinádorových mechanismů (3). Ve většině případů se u sporadického výskytu nejčastěji jedná o osoby starší, mezi 60–80 lety. Nádorová onemocnění s prokázanou dědičnou příčinou (hereditární forma) tvoří 5–10 % všech nádorů (3). Pro hereditární predispozici k nádorovým onemocněním ledvin svědčí nižší věk při onemocnění, než je průměrný věk nemocných s karcinomem ledvin, někdy i mladším 30 let, výskyt oboustranných nádorů ledvin, nádor je multifokální a nejde o metastázy, u nemocného se vyskytují mnohočetné primární nádory, stejný typ nádoru se vyskytl u pokrevních příbuzných, tzv.

Tab. 1: Hodnocení vlivu rodinného výskytu na riziko vzniku karcinomu ledvin

Rizikový faktor		Případy	Kontroly	Hrubé OR (95% IS)	p
Rodinná dispozice	žádný karcinom	176	244	1,00 ⁺	
	karcinom	124	91	1,89 (1,34-2,67)	0,0002
	karcinom ledvin	12	6	2,77 (0,94-9,16)	0,0377
	jiný karcinom	112	85	1,83 (1,28-2,61)	0,0005

⁺ základní kategorie

Tab. 2: Hodnocení vlivu rodinného výskytu na riziko vzniku karcinomu ledvin

Rizikový faktor			Případy	Kontroly	Hrubé OR (95% IS)	p
Rodinná dispozice	Rodinný příslušník	žádný karcinom	176	244	1,00 ⁺	
		karcinom ledvin	12	6	2,77 (0,94–9,16)	0,0377
		jiný karcinom	112	85	1,83 (1,28–2,61)	0,0005
	Rodiče	žádný karcinom	211	260	1,00 ⁺	
		karcinom ledvin	7	5	1,73 (0,46–6,99)	0,3521
		jiný karcinom	82	70	1,44(0,98–2,12)	0,0494
	Sourozenci	žádný karcinom	234	284	1,00 ⁺	
		karcinom ledvin	5	1	6,07(0,67–288,01)	0,0621
		jiný karcinom	40	23	2,11(1,19–3,76)	0,0060
	Potomci	žádný karcinom	267	299	1,00 ⁺	
		karcinom ledvin	0	0	-	-
		jiný karcinom	6	1	6,72(0,81–310,07)	0,0424

⁺ základní kategorie

genealogická linie (otcovská, mateřská). Příbuzní pacientů s hereditární formou nádoru mají 50% pravděpodobnost, že predispozici také zdědili. Mimo to se vyskytují rodiny, které nesplňují monogenní typ dědičnosti a přesto se u nich vyskytuje vyšší počet nádorových onemocnění (familiární výskyt), kde se pravděpodobně uplatňuje určitý životní styl, případně neznámé predisponující nízké penetrantní geny nebo polymorfismus (3). U hereditárního karcinomu ledvin se vždy jedná o onemocnění v rámci syndromu. Někteří pacienti s karcinomem ledvin mohou mít zděděný jeden nebo více genů, které zvyšují riziko vzniku tohoto karcinomu. Přesná funkce těchto genů a mechanismus, jak přispívají ke vzniku karcinomu ledvin, nejsou zcela jasné. Hereditární forma karcinomu ledvin vychází jak ze světlobuněčných buněk, tak z papilárních buněk (9).

Cílem předkládané práce je objasnit vztah mezi genetickou dispozicí a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Soubor a metodika

Studie byla prováděna v rámci multicentrické studie pod vedením International Agency for Research on Cancer (IARC) v Lyonu v sedmi centrech: Moskva (Rusko), Bukurešť (Rumunsko), Lodž (Polsko), Praha, Olomouc, České Budějovice, Brno (Česká republika) za účelem objasnění vztahů mezi životním stylem a jeho riziky a poruchami zdraví. Byla použita forma nemocniční (hospital-based study) analytické observační studie případů a kontrol, ve které se zjišťovaly vybrané faktory životního stylu u skupiny nově diagnostikovaných pacientů s karcinomem ledvin a ve

stejně početné skupině kontrolní. V těchto sedmi centrech bylo vybráno v období od srpna 1999 do ledna 2003 celkem 1097 nově diagnostikovaných a histologicky potvrzených případů karcinomu ledvin (ICD-O-2 kód C64), které byly ve věku od 20 do 79 let. Celkem 1555 kontrolních osob bylo vybráno z pacientů stejných nemocnic jako nemocní s karcinomem ledvin. Míra návratnosti (response rate) pro případy byl od 90 do 98,6 % a pro kontroly od 90,3 do 96,1 %.

Soubor zařazený do předložené studie tvořilo 635 osob, z toho 300 případů karcinomu ledvin a 335 kontrolních osob z Fakultní nemocnice v Olomouci a Nemocnice České Budějovice, a. s. S každým nemocným i každou kontrolou byl proveden pohovor pomocí standardizovaného dotazníku, při kterém byly získávány informace o demografických charakteristikách, kuřáctví včetně expozice pasivnímu kouření, požívání alkoholu, výživových zvyklostech, osobní, rodinné a pracovní anamnéze včetně výskytu nádorových onemocnění v rodině u prvostupňových příbuzných a výška a váha dotyčného jedince. Kritériem pro zařazení do kontrolní skupiny byl věk (s možnou odchylkou 3 let), pohlaví a zdravotní stav, kde bylo podmínkou, že tyto osoby nesmí mít žádné zhoubné nádorové onemocnění, důvod hospitalizace nesouvisí se studovaným onemocněním karcinomu ledvin a nemají ani jiné život ohrožující onemocnění. Jedinci do kontrolní skupiny byli vyhledáváni do 3 měsíců od stanovení diagnózy u pacienta s karcinomem ledvin. Vyhodnocení výsledků bylo provedeno pomocí programů Statistica a Epi info.

Výsledky

Vzestup rodinného výskytu nádorových onemocnění může být dán dědičnou dispozicí nebo shodnými faktory životního stylu ve sledované populaci, případně stejnou expozicí v rámci rodinných vztahů. V předkládané studii uvedly osoby s karcinomem ledvin, že 124 rodinných příslušníků mělo nádorové onemocnění v anamnéze, z toho bylo 12 karcinomů ledvin a 112 jiných malignit. Zjišťovaná rodinná anamnéza byla zaměřena pouze na výskyt zhoubných nádorů u příbuzných prvního stupně.

Ve skupině kontrol bylo celkem 91 nádorových onemocnění u rodinných příslušníků, z toho 6 karcinomů ledvin a 85 jiných nádorových onemocnění. Pozitivní asociace byla nalezena v kategorii celkového výskytu nádorových onemocnění, kde nalezené OR = 1,89 (95% IS 1,34–2,67) a hodnota $p = 0,0002$. Pozitivní vztah byl nalezen také u jiných nádorových onemocnění než karcinom ledvin, kde OR = 1,83 (95% IS 1,28–2,61), $p = 0,0005$. Oba výsledky ukazují na mírné riziko u osob s pozitivní rodinnou anamnézou. Nalezené riziko pro osoby s rodinným výskytem karcinomu ledvin bylo OR = 2,77 (95% IS 0,94–9,16), $p = 0,0377$ a je na hranici významnosti. Při další analýze zaměřené na riziko mezi sourozenci a potomky uvedly osoby s karcinomem ledvin výskyt jiných nádorových onemocnění u 40 sourozenců a u 5 výskyt karcinomu ledvin. U kontrolní skupiny to bylo 23 nádorových onemocnění a 1 karcinom ledvin. Nalezené riziko pro vznik karcinomu ledvin u sourozenců je 6,07 (95% IS 0,67–288,1) a výsledek není signifikantní pravděpodobně pro malý počet respondentů ve studii. Statisticky významné riziko bylo nalezeno mezi sourozenci u jiných nádorových onemocnění, kde OR = 2,11 (95% IS 1,19–3,76), $p = 0,0600$ a ukazuje na vztah mezi pozitivní rodinnou anamnézou mezi sourozenci a rizikem vzniku karcinomu ledvin. U potomků sledovaných subjektů se nevyskytl ani jeden případ karcinomu ledvin a celkem 7 jiných nádorových onemocnění, 6 u případů karcinomu ledvin a 1 u kontrolní skupiny. Nalezené riziko (OR = 6,72), i když není statisticky významné, naznačuje poměrně silnou asociaci mezi osobami s karcinomem ledvin a rizikem vzniku nádorových onemocnění u jejich potomků. Výsledky ukazují tabulky 1, 2.

Diskuse

Hereditární predispozice se u nádorů ledvin uplatňuje méně než u karcinomu prsu nebo tlustého střeva, přesto existuje spektrum predispozičních genů, které se podílejí na dědičných formách nádorů ledvin (6). Incidence karcinomu ledvin je obzvláště vysoká ve střední Evropě a zejména v České republice a přitom nejsou k dispozici údaje o rodinném výskytu nebo genetické dispozici. Hung a kol. ve své studii, která zahrnovala 7 center v zemích střední Evropy, včetně České republiky, zjistili zvýšené riziko pro osoby, které mají alespoň jednoho prvostupňového příbuzného s nádorem ledvin. Nalezené riziko po přizpůsobení kouření, BMI a léčbě hypertenze bylo 1,4 a tato asociace byla zjevná zejména mezi sourozenci, kde OR bylo 4,09 (4). V předkládané studii uvedlo 124 osob

s karcinomem ledvin a 91 kontrol, že se u příbuzných prvního stupně vyskytlo nádorové onemocnění. Pozitivní asociace byla nalezena pro vznik nádorového onemocnění obecně, kde OR bylo 1,89 a pro jiný nádor než karcinom ledvin, kde nalezené OR bylo 1,83 a tyto výsledky byly statisticky významné. Při podrobnějším hodnocení jednotlivých skupin příbuzných prvního stupně bylo zjištěné signifikantní riziko pro sourozence, kde OR bylo 2,11 a naznačené riziko pro potomky (dětí nemocných osob), kde OR bylo 6,72 pro jiné nádorové onemocnění než karcinom ledvin. Tento výsledek nebyl statisticky významný, protože analýza byla výrazně ovlivněna malou velikostí souboru. Naše výsledky jsou konzistentní s výsledky studie pro země střední a východní Evropy a potvrzují asociaci mezi hereditární predispozicí a rizikem vzniku karcinomu ledvin (3, 4, 5).

Závěr

V předkládané studii byla zjištěna pozitivní asociace mezi hereditární predispozicí a vznikem karcinomu ledvin, a to zejména mezi sourozenci a potomky nemocných osob.

V rámci epidemiologických studií je třeba dále zkoumat genetickou podstatu onemocnění, úlohu polymorfismů a jejich možné ovlivnění například výživou, vitaminy a jinými faktory zevního prostředí.

LITERATURA

1. Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH. Renal cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Dec;64(3):247-62.
2. Dhote R, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2004 May;31(2):237-47.
3. Goetz P, Foretová L, Puchmajerová A. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. Klin Onkol. 2006;19 Suppl:44-7.
4. Hung RJ, Moore L, Boffetta P, Feng BJ, Toro JR, Rothman N, et al. Family history and the risk of kidney cancer: a multicenter case-control study in Central Europe. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jun;16(6):1287-90.
5. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galén; 2005.
6. Křepelová, A. Dědičné formy nádorů ledvin - spektrum predispozičních genů a jejich testování. Klin Onkol. 2006;19 Suppl:82-4.
7. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
8. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2006 Oct;33(5):527-33.
9. Scélo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. Nat Clin Pract Urol. 2007 Apr;4(4):205-17.
10. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotvary 2005 ČR. Praha: ÚZIS ČR; 2008.

Došlo do redakce: 27. 10. 2008

Přijato k tisku: 22. 12. 2008

MUDr. Helena Kollárová, Ph.D.

Ústav preventivního lékařství LF UP v Olomouci

Hněvotínská 3

775 15 Olomouc

E-mail: kollarb@tunw.upol.cz