

Metabolické rizikové faktory renálního karcinomu

doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU

Urologická klinika FN Brno

Lékařská fakulta MU Brno

Renální karcinom se ve zvýšené míře vyskytuje v rozvinutých zemích Evropy a Severní Ameriky, pro které je typický vysoký finanční příjem a tzv. západní životní styl. S ním souvisí výskyt metabolického syndromu a jeho komponent, které mají vliv nejen na kardiovaskulární onemocnění a cukrovku, ale rovněž na vznik maligních nádorů. U renálního karcinomu jsou typickými rizikovými faktory obezita a hypertenze. Přehledový článek popisuje vztah mezi známými metabolickými rizikovými faktory a karcinogenezí zhoubných nádorů ledvin, současně diskutuje i možné preventivní strategie, jak zlepšit metabolickou dysfunkci a snížit tak riziko vzniku (nejen) renálního karcinomu.

Klíčová slova: diabetes, metabolický syndrom, obezita, renální karcinom, rizikové faktory.

Metabolic risk factors or renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma is common in developed countries in Europe and North America. These regions are characterized by high income and the so-called „western“ lifestyle which is associated with the occurrence of metabolic syndrome and its components. These have an impact not only on cardiovascular disease and diabetes, but also on the development of malignant tumours. Obesity and hypertension are typical risk factors for renal cell carcinoma. This review describes the relationship between known metabolic risk factors and renal cancer carcinogenesis, while also discussing possible preventive strategies to improve metabolic dysfunction and thus reduce the risk of (not only) renal cell carcinoma.

Key words: diabetes, metabolic syndrome, obesity, renal cell carcinoma, risk factors.

Úvod

Renální karcinom (neboli karcinom z renálních buněk, renal cell carcinoma – RCC) je nejčastějším zhoubným nádorem ledviny. Tvoří přibližně 3 % všech zhoubných nádorů. Celosvětově bylo v roce 2022 diagnostikováno 434 840 případů, standardizovaná incidence je 4,4 případu na 100 000 obyvatel. Jedná se o 10. nejčastější malignitu u mužů a 14. u žen (1). Incidence však vykazuje napříč kontinenty značnou variabilitu. Zatímco například na Šalamounových ostrovech nebo v Belize je pouze 0,12, resp. 0,26/100 000, v zemích s nejvyšší incidencí dosahuje až 14 případů na 100 000 (2). Tyto rozdíly jsou vysvětlovány hlavně vyšší prevalencí malých nádorů v oblastech s velmi častým využíváním zobrazovacích metod a incidentální detekcí jinak asymptomatických nádorů (3). Českými

urology je často zdůrazňovaná jedna z nejvyšších incidencí RCC na světě právě v ČR. Dle nejaktuálnějších dat z roku 2022 je ČR na čtvrtém místě za Běloruskem, Uruguayí a Lotyšskem (viz Tab. 1).

Tab. 1. Země s nejvyšší standardizovanou incidencí RCC, zdroj: Globocan 2022 (1)

Země	ASR (počet nových případů na 100 000 obyvatel)
Bělorusko	14,1
Uruguay	14
Lotyšsko	13,7
Česko	13,3
USA	12,8
Rusko	11,8
Litva	11,6
Francie	11,4
Norsko	11,1
Slovensko	11,1

RCC – renální karcinom, ASR – Age-Standardized Rate

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial disclosures:

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2024;25(3):110-113

<https://doi.org/10.36290/uro.2024.055>

Článek přijat redakcí: 12. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 5. 2024

doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU

fedorko.michal@fnbrno.cz

V roce 2022 přibýlo v ČR 3 033 nových případů RCC (což je nejméně od roku 2011) a 907 pacientů s renálním karcinomem zemřelo (4). Trend stabilizované incidence a mírně klesající mortality koreluje s vývojem v jiných vyspělých zemích. Kumulativní riziko vzniku RCC u obyvatele ČR je 2,83 % (2). Příčina vysoké incidence RCC v ČR ve srovnání s jinými (zejména okolními evropskými) zeměmi nebyla zatím spolehlivě vysvětlena (5). Studie srovnávající molekulární charakteristiky světlobuňčného RCC v ČR a USA neprokázala významné rozdíly – genové profily se z velké části překrývají a nádory vykazují stejné abnormality, nejčastěji zvýšenou expresi cílových genů HIF (hypoxia-inducible factor) kaskády (6).

Pokud nebereme v úvahu hereditární syndromy spojené s RCC, jsou za tři hlavní rizikové faktory vzniku RCC považovány kouření, obezita a hypertenze (7). Tyto tři faktory mohou být odpovědné až za 50 % všech RCC (8). Dvoj- až trojnásobně vyšší riziko vzniku RCC je dále u pacientů s chronickým renálním selháním ve stadiu tzv. ESRD (end-stage renal disease) na pravidelné dialyzační léčbě (9). O množství jiných faktorů (dieta, medikace, profesionální expozice potenciálním karcinogenům) se spíše spekuluje a data nejsou jednoznačná (10). I proto jsou dle doporučení Evropské urologické asociace neúčinnějšími preventivními opatřeními zvýšení tělesné aktivity, zanechání kouření a redukce tělesné hmotnosti u obézních pacientů (7). Cílem tohoto sdělení je přehledná informace o tzv. metabolických rizikových faktorech pro vznik RCC.

Metabolický syndrom a jeho vztah k malignitám

Metabolický syndrom je soubor rizikových faktorů kardiiovaskulárního onemocnění a diabetu 2. typu, které představují zvýšený krevní tlak, dyslipidemie (elevace triglyceridů [TG] a snížená hladina HDL [high density lipoprotein] cholesterolu), zvýšená hodnota lačné glykemie a centrální obezita (11). Pokud jsou přítomny současně 3 z 5 uvedených faktorů, mluvíme o metabolickém syndromu (Tab. 2).

Vztah mezi metabolickým syndromem a rakovinou je předmětem dlouholetého výzkumu a asociace byla prokázána u mnoha zhoubných nádorů, jako jsou kolorektální karcinom, karcinom endometria, prsu, jater, žluč-

Tab. 2. Kritéria pro klinickou diagnózu metabolického syndromu. Upraveno podle Albertiho a kol. (11)

Kritérium	Hraniční hodnota	Poznámka
Abdominální obezita	Odvod pasu u mužů > 94 cm, u žen > 80 cm	Hodnoty pro různé populace se liší, uvedeny hodnoty pro evropskou populaci
Zvýšená hladina triglyceridů nebo léčba hypertriglyceridemie	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	
Nízká hladina HDL cholesterolu nebo léčba dyslipidemie	< 1 mmol/l (40 mg/dl) u mužů, < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u žen	
Zvýšený krevní tlak nebo léčba hypertenze	Systolický tlak ≥ 130 mmHg a/nebo diastolický tlak ≥ 85 mmHg	
Zvýšená hodnota lačné glykemie nebo léčba hyperglykemie	≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)	Většina pacientů s diabetem 2. typu má metabolický syndrom

HDL – high-density lipoprotein

níku, žaludku a rovněž u urologických malignit (12). Prevalence metabolického syndromu je u pacientů s RCC několikanásobně vyšší než u zdravé populace a pokud se počet přítomných faktorů zvýší ze 3 na 5, riziko vzniku RCC oproti normální populaci stoupá ze 4 až na 6násobek (13). Vzhledem k tomu, že jednotlivé komponenty metabolického syndromu jsou samy o sobě rizikovými faktory zhoubných nádorů (a to např. i u pacienta s normální hodnotou body mass indexu – BMI), mluvíme v případě výskytu některé ze součástí metabolického syndromu (aniž by bylo splněno kritérium 3 z 5) o tzv. metabolické dysfunkci (14). Definovat tuto dysfunkci lze pomocí biomarkerů viscerální tukové tkáně, inzulinové rezistence, zánětu či jaterní funkce, např. leptin, adiponektin a jejich poměr, ALP (alkalická fosfatáza), GGT (gamma-glutamyltransferáza), ALT (alaninaminotransferáza), AST (aspartátaminotransferáza), inzulin, glykovaný hemoglobin (HbA1c), C-peptid, CRP (C-reaktivní protein), pankreatický polypeptid (PP), gastrický inhibiční polypeptid (GIP), bilirubin, celková bílkovina nebo albumin, různé studie však využívají pro stanovení tzv. fenotypu metabolického zdraví různá kritéria. Poměrně jednoduchým nástrojem pro vyhodnocení metabolického syndromu, a zejména agresivity nádoru u pacientů s RCC, je tzv. kardiometabolický index (CMI), který je součinem poměrů TG k HDL cholesterolu a obvodu pasu k tělesné výšce (TG/HDL × obvod pasu/výška). Byla prokázána korelace vyššího CMI s velikostí nádoru i s vyšším nukleárním gradingem (15). Ovlivnění dyslipidemie pomocí statinů redukuje *in vitro* nádorový růst, invazi, angiogenezi i plicní metastázy RCC, slibné výsledky ale novější práce nepotvrdily, užívání statinů jako chemoprevence tedy doporučit nelze (16).

Vliv obezity a inzulinové rezistence

Obezita je rizikovým faktorem mnoha nádorů, kauzální asociaci lze na základě dostatečných důkazů prokázat minimálně u 13 malignit včetně RCC (17). Souvislost obezity a rizika RCC byla prokázána i při analýze pacientů ve známém screeningovém studii PLCO – Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (18). Vznik RCC je obvykle následkem dlouhodobého příjmu stravy s vysokým obsahem tuků. Relativní riziko vzniku RCC se s 5 kg hmotnosti navíc zvyšuje u mužů o 25 % a u žen o 35 % (19). Biologické mechanismy, které jsou odpovědné za spojitost mezi obezitou a vznikem RCC, zahrnují:

1. hyperinzulinemii; inzulinovou rezistenci a abnormální signalizaci IGF-1 (insulin-like growth factor) a adipokinů,
2. hormonální poruchy spojené s biosyntézou a signalizací pohlavních hormonů (zvýšená hladina estrogenů),
3. subklinický zánět a oxidační stres,
4. narušení střevní mikroflóry a vliv toxických metabolitů (2, 19).

IGF signální dráha obsahuje dva základní růstové faktory, IGF-1 a IGF-2. Buňky RCC ve zvýšené míře exprimují receptor pro IGF-1. Zvýšené hladiny IGF-1 stimulují progresi buněčného cyklu a inhibují apoptózu (20). Navíc zvýšená hladina inzulinu a IGF-1 stimuluje jednu ze základních onkogenních drah PI3K/Akt/mTOR (fosfatidylinositol-3-kináza/proteinkináza B/savčí cíl rapamycinu). Spolu s působením adipokinů a dalších cytokinů (leptin, IL-6 [interleukin 6] nebo TNF-α [tumor necrosis factor alpha]) přispívá k angioneogenezi a příznivé prostředí pro nádorový růst dále udržuje zánět mírného stupně, který je výsledkem inzulinové

rezistence (14). Diskutuje se i o vlivu obezity na střevní mikrobiotu, kdy dieta s vysokým obsahem tuku vede ke změnám mikrobiomu se zvýšenou produkcí deoxycholové kyseliny, která urychluje degradaci p53 a navíc vede k tvorbě reaktivních kyslíkových metabolitů (21).

V souvislosti s obezitou je nutno zmínit i tzv. „paradox obezity“. Zatímco je obezita jasně spojená se vznikem RCC, u pacientů s diagnostikovaným RCC má naopak z hlediska přežití vyšší BMI protektivní vliv, a to jak u lokalizovaného onemocnění, tak u pacientů s metastatickým RCC léčeným cílenou léčbou (22, 23). Nakolik spolehlivé vysvětlení tohoto jevu neexistuje, má tento paradox samozřejmě své odpůrce, přičemž hlavním argumentem je nespolehlivost BMI z hlediska posouzení celkového stavu pacienta a množství dalších ovlivňujících faktorů, např. kouření, spojené běžně s nižší tělesnou hmotností (24). Výsledky švédské studie zkoumající vliv bariatrické chirurgie jasně dokumentují, že obezita je modifikovatelným rizikovým faktorem, její léčba snižuje celkovou mortalitu a vede k poklesu incidence diabetu, infarktu myokardu, cévních mozkových příhod a rakoviny (25).

Fyzická aktivita naopak snižuje hmotnost, krevní tlak, inzulinovou rezistenci a peroxidaci lipidů. Vysoká fyzická aktivita (definovaná v různých studiích různě od „fyzicky velmi aktivní“ po „> 5 hodin náročné fyzické aktivity týdně“) oproti nízké („fyzicky neaktivní“ po „< 5 hodin náročné fyzické aktivity týdně“) prokazatelně snižuje relativní riziko vzniku RCC až o 22 % (26).

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1) [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. [cit. 12-3-2024]. Dostupné z: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(5):529-542.
3. Turner RM, Morgan TM, Jacobs BL. Epidemiology of the Small Renal Mass and the Treatment Disconnect Phenomenon. *Urol Clin North Am.* 2017;44(2):147-154.
4. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, 2005. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802-8861. [cit. 12-3-2024]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
5. Ondrušová M, Bujdák P. Epidemiologie zhoubných nádorů obličky. In: Breza J a kol. *Nádory obliček*. Bratislava: OG – Vydavatelstvo Poľana; 2008. p. 23-31.
6. Wozniak M, Le Calvez-Kelm F, Abedi-Ardekani B, et al. Integrative Genome-Wide Gene Expression Profiling of Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Czech Republic and in the Uni-

Pokud přepočítáme fyzickou aktivitu na tzv. metabolický ekvivalent (MET), chůze nebo běh odpovídající > 7,5 MET-hodinám/týden (minimální doporučená intenzita) snižuje riziko incidentálního RCC o 61 %, pokud je aktivita dvakrát vyšší, dokonce o 76 %. V případě běhu odpovídá jeden uběhnutý kilometr 1,02 MET-hodině, u chůze se vypočítává na základě odchozených hodin a vzdálenosti (27).

Diabetes mellitus a RCC

Diabetes mellitus 2. typu vzniká v prostředí inzulinové rezistence, kdy přebytek volných mastných kyselin a prozánětlivých cytokinů stimuluje produkci inzulinu a postupně vede k degradaci β -buněk pankreatu. Prozánětlivé cytokiny uvolňované adipocyty mohou indukovat poškození DNA a tedy působit karcinogenně (28). Navíc se při hyperinzulinemii spouští již zmíněná proliferační kaskáda IGF-1. V souvislosti s léčbou diabetu se v minulosti objevilo několik studií prokazujících lepší přežití pacientů s různými malignitami (včetně RCC) při užívání metforminu. Byť by se jednalo o zajímavý poznatek z hlediska chemopresevence, signifikantní asociaci mezi užíváním metforminu a přežitím pacientů s RCC se zatím prokázat nepodařilo (29).

Hypertenze a RCC

Positivní asociaci mezi hypertenzí a rizikem RCC potvrdilo množství prospektivních studií i metaanalýz. Anamnéza hypertenze zvyšuje riziko RCC o 67 %, přičemž zvýšení hodnoty krevního tlaku o každých 10 mmHg odpovídá zvýšení rizika o 10–22 % (30).

Mechanismus působení hypertenze není jasný, předpokládá se chronická renální hypoxie (s nadměrnou produkcí HIF), peroxidace lipidů a tvorba volných kyslíkových radikálů, vliv ale nakonec může mít i častější vyšetřování pacientů s hypertenzí a s ním spojená detekce incidentálních nádorů (19). Vliv hypertenze v adolescentním věku na vznik tzv. „early onset“ RCC prokázán nebyl (31). Někteří autoři samotnou hypertenzi jako rizikový faktor RCC sice zpochybňují (za hlavní faktor považují obezitu, která vede k hypertenzi u pacientů s již zvýšeným rizikem RCC), máme ale poměrně přesvědčivé důkazy o kumulativním efektu obou těchto faktorů, což svědčí o nezávislém biologickém působení obezity a hypertenze (32). Ačkoliv se objevují i data o zvýšení rizika RCC při užívání antihypertenzní léčby, není úplně jasné, zda je primárním rizikovým faktorem samotná léčba, nebo závažnost a trvání hypertenze (33).

Závěr

Etiologie RCC je multifaktoriální a uplatňuje se v ní řada tzv. metabolických rizikových faktorů, jako jsou metabolický syndrom, cukrovka nebo obezita. Zatím neexistuje žádný způsob farmakologické prevence vzniku RCC, nejdůležitějšími preventivními opatřeními tedy nadále zůstávají nekuřáctví, dostatečná fyzická aktivita a redukce hmotnosti v případě nadváhy. Lze očekávat, že objasnění molekulárně genetických změn zvyšujících riziko vzniku RCC se v budoucnu projeví v identifikaci terapeutických cílů, které zlepší výsledky léčby právě u tzv. rizikových pacientů.

- ted States. *Plos One.* 2013;8(3):e57886.
7. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023 ed. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. p. 1-100.
8. Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, et al. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol.* 1998;148(5):424-430.
9. Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, et al. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: a population-based case-control study. *BMC Nephrol.* 2012;13:65.
10. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol.* 2018;28(1):62-79.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federa-

- tion; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645.
12. Belladelli F, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. *Curr Opin Urol.* 2022;32(6):594-597.
13. Bulut S, Aktas BK, Erkmén AE, et al. Metabolic syndrome prevalence in renal cell cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7925-7928.
14. Karra P, Winn M, Pauleck S, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity.* 2022;30(7):1323-1334.
15. Dursun M, Besiroglu H, Otunctemur A, et al. Is Cardiometabolic Index a Predictive Marker for Renal Cell Cancer Aggressiveness? *Prague Med Rep.* 2019;120(1):10-17.
16. Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis. *Clin Cancer Res.* 2004;10(24):8648-8655.

17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798.
18. Liao LM, Hofmann JN, Cho E, et al. Circulating levels of obesity-related markers and risk of renal cell carcinoma in the PLCO cancer screening trial. *Cancer Causes Control*. 2017;28(7):801-807.
19. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-84.
20. Solarek W, Koper M, Lewicki S, et al. Insulin and insulin-like growth factors act as renal cell cancer intratumoral regulators. *J Cell Commun Signal*. 2019;13(3):381-394.
21. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013;499(7456):97-101.
22. Kim LH, Doan P, He Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Significance of Body Mass Index on Kidney Cancer Outcomes. *J Urol*. 2021;205(2):346-355.
23. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3655-63.
24. Venkatesh N, Martini A, McQuade JL, et al. Obesity and renal cell carcinoma: Biological mechanisms and perspectives. *Semin Cancer Biol*. 2023;94:21-33.
25. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234.
26. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2013;108(4):798-811.
27. Williams PT. Reduced risk of incident kidney cancer from walking and running. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(2):312-317.
28. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, et al. The Role of Metabolic Factors in Renal Cancers. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7246.
29. Nayan M, Punjani N, Juurlink DN, et al. Metformin Use and Kidney Cancer Survival Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(3):275-284.
30. Hidayat K, Du X, Zou SY, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017;35(7):1333-1344.
31. Leiba A, Kark JD, Afek A, et al. Hypertension in adolescence is not an independent risk factor for renal cancer: a cohort study of 918,965 males. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(4):283-288.
32. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1305-1311.
33. Xie Y, Xu P, Wang M, et al. Antihypertensive medications are associated with the risk of kidney and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(2):1545-1562.