

HYPERTENZE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR U KARCINOMU LEDVINY

Ing. Gabriela Janoutová¹, MUDr. Jiřina Koutná², MUDr. František Beška, CSc.³, Ing. Luděk Čížek¹, Ing. Jiří Lorenc³, prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.¹

¹Ústav preventivního lékařství, LF UP v Olomouci

²Onkologické oddělení, M–VIA NOVA Ltd., Zábřeh

³Krajské pracoviště Národního onkologického registru, FNŠP Ostrava

Hypertenze je uváděna jako jeden z rizikových faktorů pro vznik karcinomu ledviny. V databázi preventivních onkologických prohlídek z okresu Šumperk byl formou studie případů a kontrol ověřován tento vztah na souboru 221 nemocných s karcinomem ledviny a 30 329 kontrolních zdravých osob. Bylo zjištěno mírně zvýšené odds ratio pro systolický i diastolický krevní tlak, a to jak u celého souboru, tak i při jeho rozdělení na muže a ženy. Hodnoty odds ratio u žen byly výrazně vyšší než u mužů. Práce potvrdila, že existuje souvislost mezi hypertenzí a rizikem vzniku karcinomu ledviny, i když se nedá vyloučit primární účinek antihypertenzivní léčby.

Úvod

Karcinom ledviny patří mezi nejzávažnější nádorová onemocnění pro svou vysokou smrtnost a narůstající incidenci v některých částech světa, zejména mezi příslušníky bílé rasy a v Japonsku. V celém světě v roce 2002 jím onemocnělo přibližně 189 000 osob, dvě třetiny z nich v rozvinutých zemích v souvislosti s vysokým výskytem různých rizikových faktorů (2).

Nejvyšší incidence karcinomu ledviny byla zjištěna v České republice, s četností asi 22 onemocnění na 100 000 mužů a 11 na 100 000 žen. Vysoký výskyt je také pozorován v Estonsku, Maďarsku, Slovensku, Litvě, Lotyšsku a Německu a mezi částí černošské populace Ameriky. Naopak u většiny Asijců, Afričanů a u části Jihoameričanů je výskyt 10–15× nižší. Ve všech populacích je incidence u mužů přibližně 2× vyšší než u žen, logaritmičtě vzrůstá od věku 30 let a vrcholí okolo věku 60–70 let.

Nejvyšší mortalita karcinomu ledvin je hlášena v České republice, s hodnotami přibližně 10 úmrtí na 100 000 mužů a 4,5 úmrtí na 100 000 žen. Vysoký růst mortality je udáván v Litvě, Estonsku, Islandu, Lotyšsku, Maďarsku, Slovensku a Německu.

Zhoubné nádory parenchymu ledviny zahrnují okolo 4,5% všech zhoubných nádorů v České republice (11), karcinom ledviny je čtvrtým nejčastějším maligním nádorem u mužů a sedmým nejčastějším u žen. V roce 2001 byla nejvyšší incidence zaznamenána ve věkové skupině osob starších 65 let u obou pohlaví. Pokud se týká geografického rozložení karcinomu ledvin v různých regionech ČR, je nejvyšší incidence pozorována v regionech jihozápadní části České republiky (Plzeňský kraj, Jihočeský kraj a Kraj Vysočina). Naopak nejnižší incidence je v regionech severozápadní části ČR (Liberecký kraj, Karlovarský kraj, Moravskoslezský kraj, Královéhradecký kraj a Ústecký kraj).

Mezi hlavní rizikové faktory, které jsou uváděny v souvislosti se vznikem karcinomu ledvin patří kouření, obezita, užívání analgetik, diuretik a estrogenů, nutriční faktory včetně pití kávy a alkoholických nápojů, profesionální expozice azbestu, polychlorovaným uhlovodíkům, tetra-chloretylenem a benzinu včetně ostatních ropných produktů, hemodialýza, radiace a genetické faktory (7). Také hypertenze je v literatuře uváděna jako jeden z rizikových faktorů (6). Cílem předložené práce je ověření vztahu hypertenze jako rizikového faktoru pro karcinom ledviny na souboru nemocných z bývalého okresu Šumperk.

Materiál a metodika

Pro vyhodnocení vlivu hypertenze na vznik karcinomu ledviny byla použita analytická observační studie případů a kontrol z databáze preventivních onkologických prohlídek někdejšího šumperského okresu, která zahrnuje 49 426 osob sledovaných v letech 1975–1978. Tato databáze (5) se v roce 2002 propojila s nádorovým registrem, kde bylo celkem registrováno 7 699 osob, které měly nádorové onemocnění. Z tohoto souboru bylo vybráno celkem 221 osob s karcinomem ledviny, u kterých byly k dispozici údaje o krevním tlaku. Průměrný interval od expozice (v tomto případě roku preventivní prohlídky) do vzniku následku (karcinomu ledviny) byl $13,9 \pm 6,2$ let. Kontrolní skupina byla tvořena 30 329 osobami z této databáze, které neměly onemocnění karcinomem ledviny. Průměrný věk nemocných byl $48,1 \pm 8,6$ let, průměrný věk kontrol byl $43,6 \pm 7,8$ let.

Krevní tlak byl hodnocen ve vztahu ke karcinomu ledvin pomocí odds ratio (OR), tj. poměru proporce expozice (hypertenze) u nemocných a kontrol. Za hypertenzi byly považovány hodnoty systolického tlaku nad 140 mmHg, diastolického tlaku nad 90 mmHg. Hodnocení bylo provedeno pro celý soubor pří-

padů a kontrol dohromady, dále odděleně pro muže a ženy a pro kuřáky a nekuřáky.

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí programu STATISTICA a EPI INFO.

Výsledky

V tabulce 1 je znázorněno vyhodnocení vztahu mezi zvýšeným krevním tlakem, a to jen systolickým nebo jen diastolickým, případně obou hodnot pomocí odds ratio.

Při hodnocení celého souboru bylo zjištěno OR v mírně zvýšených pozitivních hodnotách a to pro systolickou hypertenzi 1,76, pro diastolickou hypertenzi 1,96 a pro zvýšení obou hodnot krevního tlaku 2,29.

U mužů bylo OR také jen v mírně zvýšených hodnotách, a to jak pro systolickou hypertenzi 1,55, tak pro diastolickou hypertenzi 1,56 i pro zvýšení obou hodnot krevního tlaku 1,73.

U žen bylo ve všech kategoriích zjištěno vyšší OR než u mužů a to na poměrně významných hodnotách, které byly pro systolickou hypertenzi 2,26, pro diastolickou hypertenzi 2,66 a pro zvýšení obou hodnot krevního tlaku 3,37.

U kuřáků (případy i kontroly dohromady) bylo zjištěno mírně zvýšené a statisticky nevýznamné OR pro systolickou hypertenzi 1,47 a pro diastolickou hypertenzi 1,71, pouze při zvýšení obou hodnot krevního tlaku bylo OR statisticky významné 1,88.

U nekuřáků (případy i kontroly dohromady) byly všechny hodnoty OR výrazně vyšší než u kuřáků a všechny byly statisticky významné. Pro systolickou hypertenzi 2,16, pro diastolickou hypertenzi 2,24 a pro zvýšení obou hodnot krevního tlaku 2,86.

Diskuze

Hypertenze je v řadě publikací uváděna mezi rizikovými faktory pro vznik karcinomu ledviny. Průkaznost tohoto tvrzení však bývá často výraz-

Tabulka 1. Srovnání případů (karcinom ledviny) a kontrol pomocí odds ratio (OR)

kategorie	OR	95% interval spolehlivosti
Celý soubor		
TK systolický	1,76	1,33 – 2,32
TK diastolický	1,96	1,41 – 2,72
TK systolický a diastolický	2,29	1,61 – 3,27
Muži		
TK systolický	1,55	1,07 – 2,24
TK diastolický	1,56	0,98* – 2,46
TK systolický a diastolický	1,73	1,03 – 2,87
Ženy		
TK systolický	2,26	1,46 – 3,49
TK diastolický	2,66	1,64 – 4,29
TK systolický a diastolický	3,37	1,99 – 5,68
Kuřáci		
TK systolický	1,47	0,95* – 2,28
TK diastolický	1,71	0,99* – 2,92
TK systolický a diastolický	1,88	1,04 – 3,36
Nekuřáci		
TK systolický	2,16	1,49 – 3,13
TK diastolický	2,24	1,47 – 3,41
TK systolický a diastolický	2,86	1,79 – 4,56

* hodnota OR není statisticky významná

ně zredukována po přihlednutí k současnému užívání diuretik a ostatních antihypertenzních léků. To naznačuje, že i medikamentózní léčba hypertenze by mohla být primárním rizikovým faktorem, nikoliv hypertenze jako taková. Jak diuretika tak ostatní léky k léčbě hypertenze jsou totiž uváděny ve spektru suspektních rizikových faktorů pro karcinom ledviny. Tato skutečnost má i svoji oporu v pokusech na zvířatech (4). Ale stále nebylo rozhodnuto, zda reálné riziko je v důsledku hypertenze jako takové, nebo antihypertenzivní léčby. Ale ať už je platná kterákoliv varianta, postihuje případné riziko velký okruh subjektů neboť prevalence hypertenze v České republice je vysoká a stejně tak i počet léčených osob. Ve světě je odhadováno atributivní riziko hypertenze nebo léčby antihypertenzivními léky na 21 % celkem a 39 % u žen. V předložené studii nebyly informace o medikamentózní léčbě hypertenze k dispozici.

Práce, které studovaly vztah mezi hypertenzí a rizikem vzniku karcinomu ledvin dosahovaly většinou jen mírně zvýšeného relativního rizika (RR) nebo odds ratio. Wong-Ho Chow (1) na velkém souboru mužů ve Švédsku zjistila RR 2,1–2,3 pro diastolickou hypertenzi a 1,4–1,7

pro systolickou hypertenzi. Tyto výsledky, zejména u systolické hypertenze, přibližně korelují i s nálezy v předložené studii osob z okresu Šumperk. Také RR pro kuřáky bylo u diastolické hypertenze nižší (RR=1,3) než pro nekuřáky (RR=1,5). Také tyto výsledky se shodují s nálezy v předložené studii. McLaughlin (8) uvádí

Literatura

1. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1305–1311.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000 – cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001.
3. Grove JS, Nomura A, Severson RK, Stemmermann GN. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 942–947.
4. Lijinsky W, Reuber MD. Pathologic effects of chronic administration of hydrochlorothiazide, with and without sodium nitrate, to 344 rats. *Toxicol Ind Health* 1987; 3: 413–422.
5. Máchová L, Janout V, Koutná J, Beška F, Čížek L, Lorenc J. Preventive oncologic check-ups in the district Šumperk, 1975–1986: the description of a database. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2002; 146: 99–101.
6. McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. II. Urological disease, hypertension, obesity and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 323–331.
7. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press 1996: 1142–1155.
8. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Møllerhaug A, McCredie M, Lindblad P, Schlehofer B, Pommer W, Niwa S, Adami HO. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other antihypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995; 63: 216–221.
9. Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer* 1995; 75: 2552–2557.
10. Raynor WJ Jr, Shekelle RB, Ross AH, Maliza C, Paula O. High blood pressure and 17-year cancer mortality in the Western Electric Health Study. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 371–377.
11. ÚZIS ČR, Aktuální informace č.1, 2004.

RR pro hypertenzi 1,4 po přizpůsobení k efektu diuretik a ostatních antihypertenzivních léků.

Někteří autoři sledovali vztah mezi hypertenzí a mortalitou na karcinom ledviny. Dosažené výsledky ukázaly, že byla nalezena souvislost mezi hypertenzí a mortalitou na karcinom ledviny, ale u ostatních nádorů nebyla zjištěna (10). Grove (3) v prospektivní studii nenašel souvislost mezi hypertenzí a mortalitou na nádorová onemocnění celkově, ale pokud šlo specificky o karcinom ledviny, závislost byla zjištěna, i když se jednalo jen o malý počet případů (17).

Jiní autoři sledovali kombinovaný efekt na příklad zvýšeného BMI a hypertenze (9). OR se zvýšilo na 1,9 pro muže a 3,2 pro ženy.

V předložené práci byl prokázán vztah mezi hypertenzí a karcinomem ledviny, a to jak u hypertenze systolické, tak i diastolické a zejména pokud se jednalo o zvýšení obou hodnot krevního tlaku. U žen byla v souladu s některými literárními údaji situace výraznější, kde OR nabývalo už statisticky významných hodnot. Zajímavá je situace u nekuřáků, kde byly zjištěny jednoznačně vyšší hodnoty OR než u kuřáků.

Závěr

V práci byl potvrzen vztah mezi hypertenzí a rizikem vzniku karcinomu ledviny, a to výrazněji u žen než u mužů. Závislost se stupňovala, pokud byl zvýšen jak systolický tak i diastolický krevní tlak. U hypertoniků-nekuřáků bylo zjištěno výrazně vyšší riziko vzniku karcinomu ledvin než u kuřáků s hypertenzí.

Tato práce byla podpořena grantem č. NC/7286-3 IGA MZ ČR.