

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**Lékařská fakulta**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Epidemiologie a genetika karcinomu ledvin**

**2012**

**Mgr. Kateřina AZEEM**

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

Ústav preventivního lékařství

Mgr. Kateřina AZEEM

**Epidemiologie a genetika karcinomu ledvin**

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

Olomouc, 2012



Prohlašuji tímto, že jsem disertační práci vypracovala samostatně a vyznačila v ní všechny prameny, které jsem použila. Jsem si vědoma následků nepravdivosti těchto údajů.

V Olomouci dne 14. 3. 2012

.....  
Mgr. Kateřina Azeem.

### **Poděkování**

Je mou milou povinností poděkovat všem, kteří přispěli k tomu, že tato práce vznikla. Především mému školiteli prof. MUDr. Vladimíru Janoutovi, CSc. za veškerou pomoc laskavé vedení během celého studia. Můj velký dík patří doc. MUDr. Heleně Kollárové, Ph.D. za veškerou pomoc, vlídný přístup a cenné rady a připomínky. Dále děkuji ing. Haně Tomáškové za zpracování statistických výpočtů. Děkuji také celému kolektivu Ústavu preventivního lékařství LF UP v Olomouci za odbornou i technickou pomoc a slova povzbuzení.

\*Předkládaná disertační práce byla podpořena grantem MZČR NS 102 90.

# Obsah

1	Teoretická část.....	9
1.1	Epidemiologie .....	9
1.1.1	Vývoj incidence a mortality karcinomu ledvin.....	20
1.2	Histologie a genetické aspekty karcinomu ledvin.....	22
1.2.1	Světlobuněčný karcinom .....	23
1.2.1.1	VHL gen .....	24
1.2.1.2	Mutace VHL genu .....	26
1.2.1.3	Změny DNA methylace u RCC.....	27
1.2.2	Papilární renální karcinom .....	27
1.2.3	Chromofobní renální karcinom .....	28
1.2.4	Karcinom ze sběrných ductů (medulární renální karcinom).....	28
1.2.5	Neklasifikovaný renální karcinom .....	29
1.3	Hereditární formy karcinomu ledvin.....	31
1.3.1	Syndrom von Hippel-Lindau (VHL).....	34
1.3.2	Hereditární papilární renální karcinom (HPRC) .....	35
1.3.3	Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom (HLRCC) .....	35
1.3.4	Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHD).....	36
1.3.5	Hyperparathyroidismus-nádory čelisti (HPT-JT).....	37
1.3.6	Konstituční translokace chromozomu 3 .....	37
1.3.7	Familiární papilární karcinom štítné žlázy (FPTC).....	38
1.3.8	Familiární karcinom ledvin bez dosud známé genetické příčiny ....	38
1.3.9	Tuberozující skleróza (TS).....	38
1.3.10	Hereditární paragangliom/feochromocytom .....	39
1.3.11	Familiární renální onkocyatomy (FRO).....	39
1.3.12	Wilmsův tumor (nefroblastom).....	39
1.3.13	Genetické faktory ve vztahu k riziku karcinomu ledvin .....	41

1.4	Etiologické a rizikové faktory karcinomu ledvin.....	43
1.4.1	Kouření.....	43
1.4.2	Obezita.....	44
1.4.3	Výživa .....	46
1.4.4	Alkohol.....	47
1.4.5	Zdravotní stav.....	48
1.4.5.1	Hypertenze.....	48
1.4.5.2	Hemodialýza.....	48
1.4.5.3	Infekce a kameny.....	49
1.4.5.4	Diabetes mellitus a další onemocnění .....	49
1.4.6	Léky.....	49
1.4.6.1	Analgetika .....	49
1.4.6.2	Diuretika a léčba hypertenze .....	50
1.4.7	Socioekonomický status .....	50
1.4.7.1	Vzdělání.....	51
1.4.7.2	Velikost bydliště.....	52
1.4.7.3	Náboženské vyznání.....	52
1.4.8	Pracovní prostředí a ionizující záření.....	52
1.5	Klinický obraz a dg .....	57
1.6	Cíl práce .....	58
2	Praktická část.....	59
2.1	Materiál a metoda.....	59
2.2	Výsledky .....	63
2.2.1	Věková struktura souboru .....	63
2.2.2	Genetické faktory .....	66
2.2.3	Konzumace zeleniny a ovoce .....	71
2.2.4	Socioekonomický status .....	73

2.2.4.1	Vzdělání.....	73
2.2.4.2	Velikost bydliště.....	74
2.2.4.3	Způsob topení, vaření a subjektivně vnímané znečištěné ovzduší. .....	76
2.2.4.4	Stav a náboženské vyznání.....	77
2.2.5	Ionizující záření.....	79
2.3	Diskuse.....	83
2.3.1	Genetické faktory.....	83
2.3.2	Výživa.....	85
2.3.3	Socioekonomický status.....	86
2.3.3.1	Vzdělání.....	86
2.3.3.2	Velikost bydliště.....	87
2.3.3.3	Způsob topení, vaření a subjektivně vnímané znečištěné ovzduší. .....	88
2.3.3.4	Stav a náboženské vyznání.....	90
2.3.4	Ionizující záření.....	91
2.4	Epidemiologická opatření.....	94
2.5	Závěr.....	97
3	Souhrn.....	98
4	Summary.....	99
5	Seznam zkratek.....	100
6	Seznam tabulek, obrázků, grafů a schémat.....	102
7	Literatura.....	105



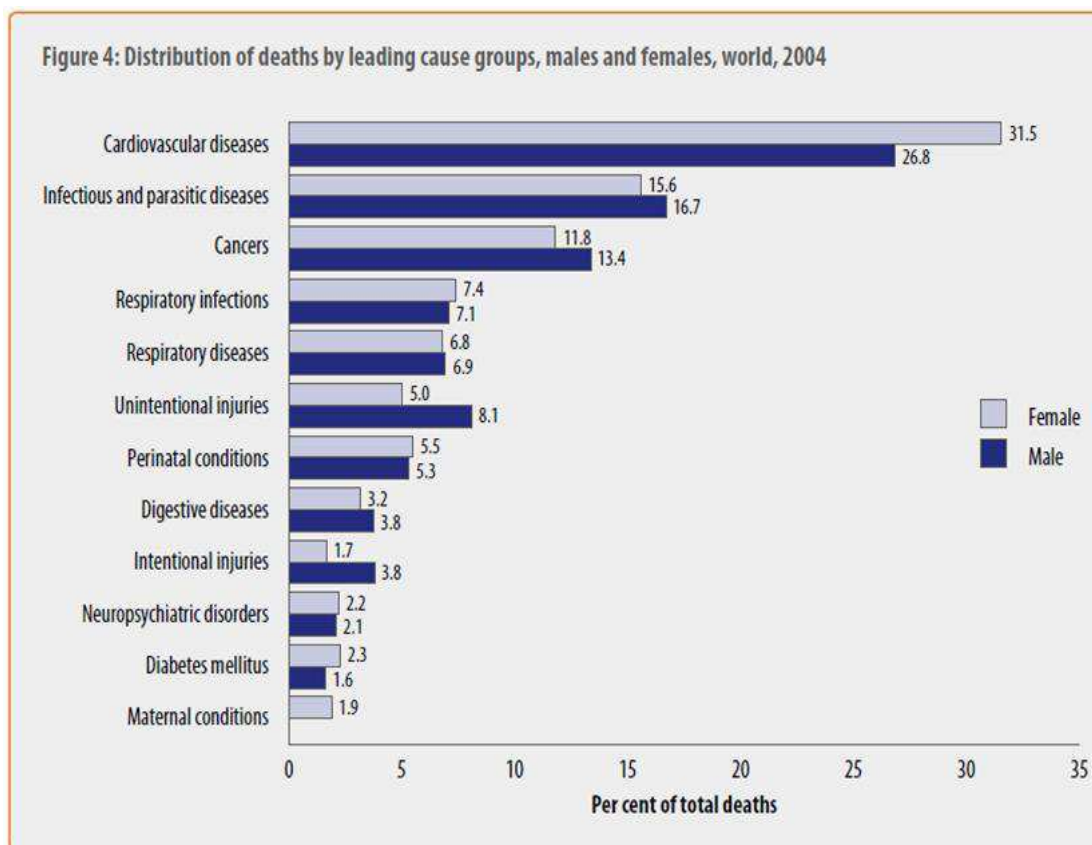
# 1 Teoretická část

## 1.1 Epidemiologie

Nádorová onemocnění jsou po infekčních nemocech a nemocech kardiovaskulární soustavy třetí nejčastější příčinou úmrtí ve světě a druhou nejčastější v rozvinutých zemích<sup>1</sup>.

Odhaduje se, že celosvětově v roce 2008 byla nádorová onemocnění zodpovědná za 7,6 milionu úmrtí<sup>2</sup>.

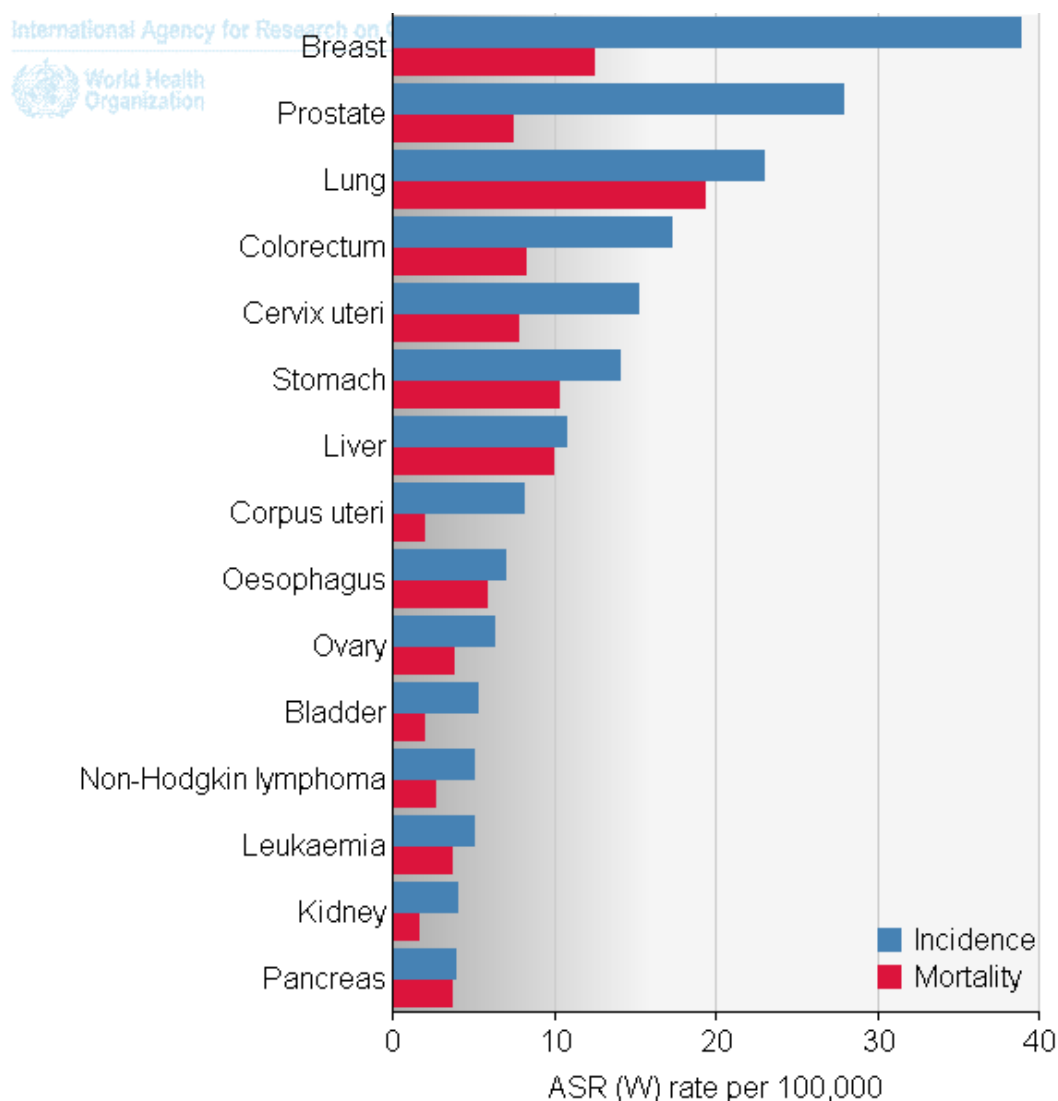
Graf 1. Nejčastější příčiny smrti ve světě<sup>3</sup>.



Zhoubný nádor ledvin patří mezi 15 nejčastějších zhoubných nádorů u nás i ve světě. Vyznačuje se vysokou smrtností, krátkou dobou přežívání a v poslední době vzrůstajícím trendem zejména v civilizovaných zemích světa<sup>4</sup>.

Karcinom ledvin je 13. nejčastějším zhoubným nádorem ve světě, s přibližně 271 000 novými případy diagnostikovanými v roce 2008<sup>5</sup>.

Graf 2. Odhady standardizované incidence a mortality ve světě, obě pohlaví<sup>2</sup>.

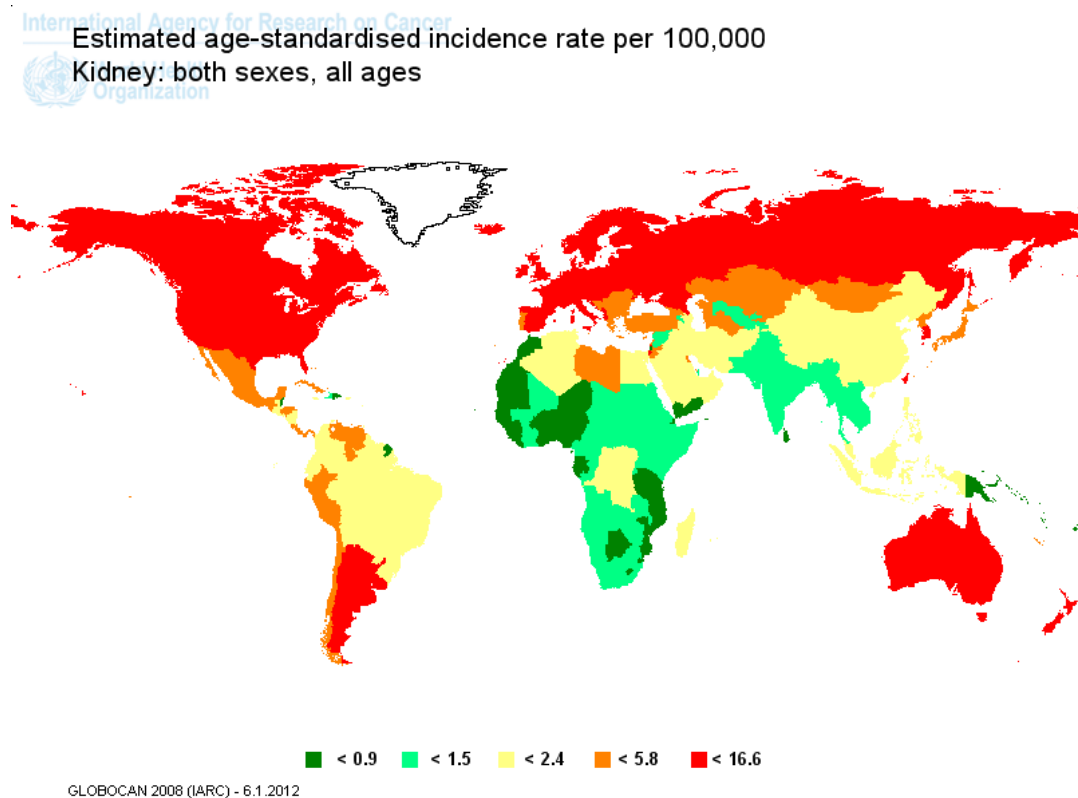


Celosvětově v roce 2008 karcinomem ledvin (renal cell carcinoma, RCC) onemocnělo 265 731 osob a na tuto diagnózu zemřelo 113 315 osob<sup>2</sup>. A jeho incidence stále roste.

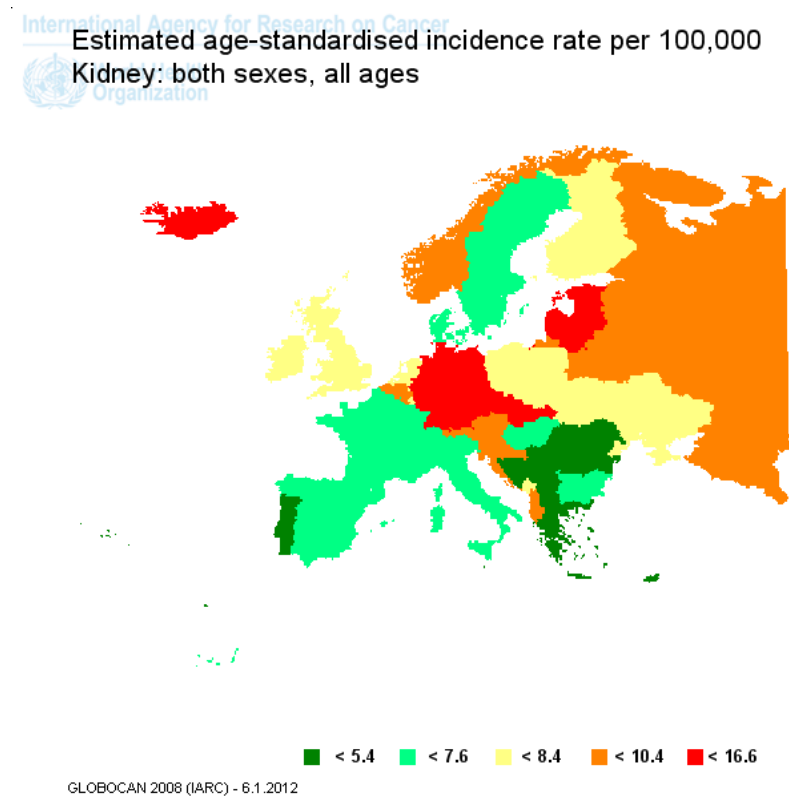
Geografické rozložení incidence a mortality karcinomu ledvin je nerovnoměrné. Incidence karcinomu ledvin je nejvyšší v Evropě, Severní Americe a Austrálii, zatímco nejnižší v Indii, Japonsku a Číně. V roce 2008 se v Evropě vyskytlo přibližně 88 400 nových případů<sup>5</sup> (obrázek 1, 2, graf 3).

Nejvyšší mortalita karcinomu ledvin je v Severní Americe, Austrálii, Novém Zélandu a v Evropě, zatímco nejnižší v Africe a Asii<sup>5</sup>. V Evropské unii v roce 2008 na karcinom ledvin zemřelo přibližně 39 300 osob<sup>5</sup>. Změny v mortalitě u zemí EU se liší, mortalita klesá ve Skandinávii, Francii, Německu, Itálii, Rakousku a Holandsku, zatímco roste například v Irsku a Slovinsku<sup>6</sup> (obrázek 3, 4, graf 3).

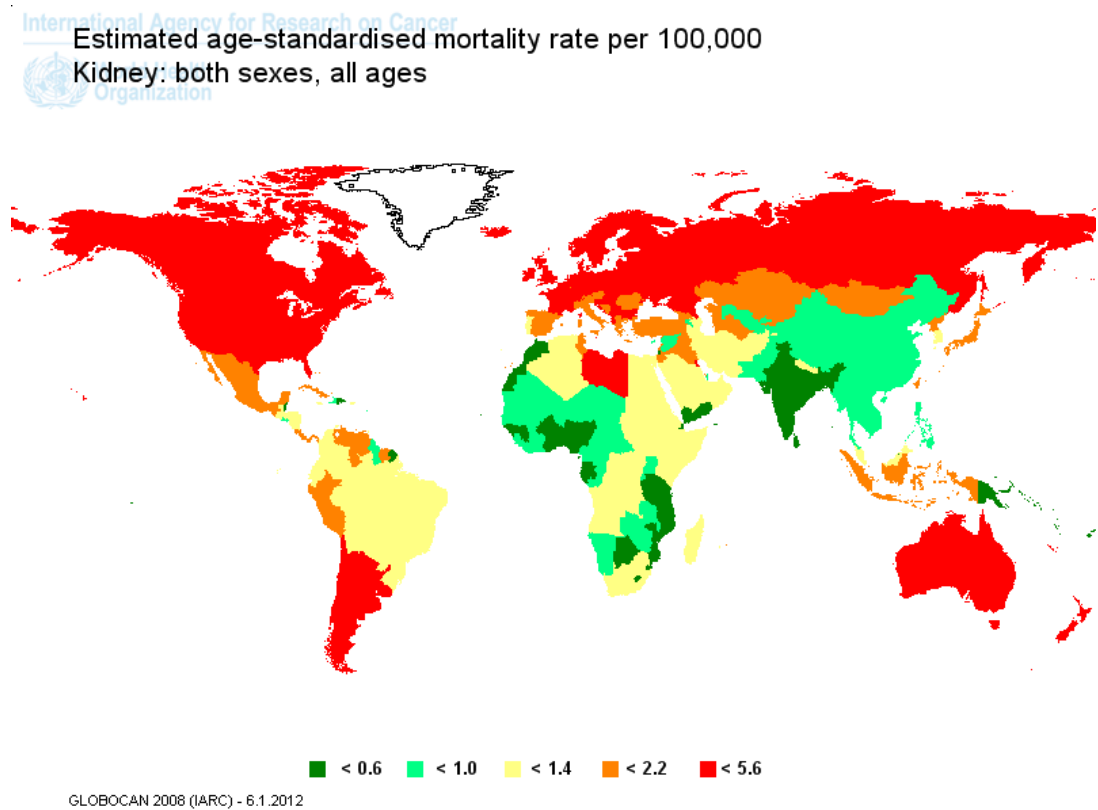
Obrázek 1. Nejvyšší incidence karcinomu ledvin ve světě<sup>2</sup>.



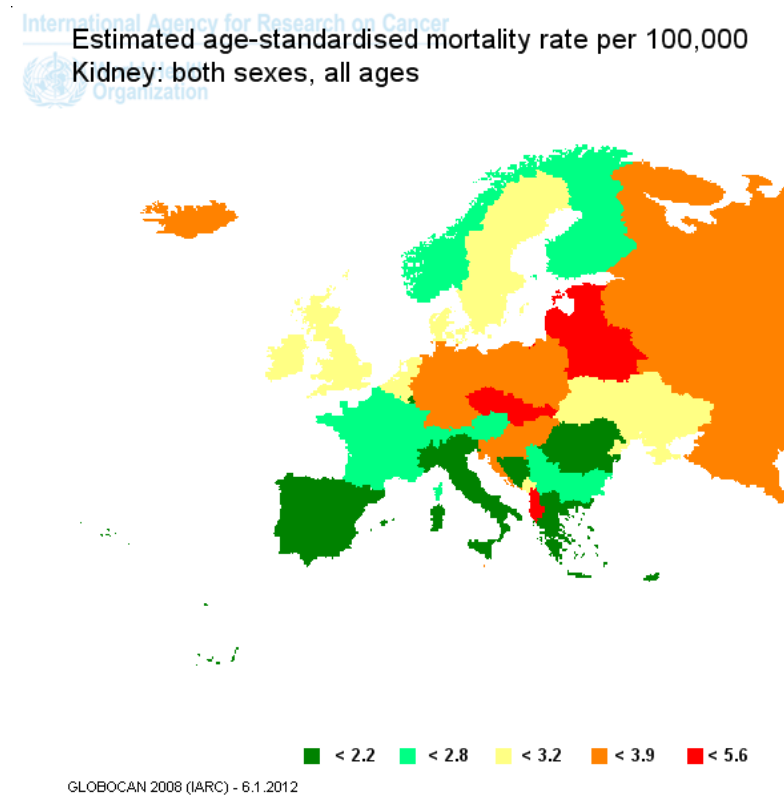
Obrázek 2. Nejvyšší incidence karcinomu ledvin v Evropě<sup>2</sup>.



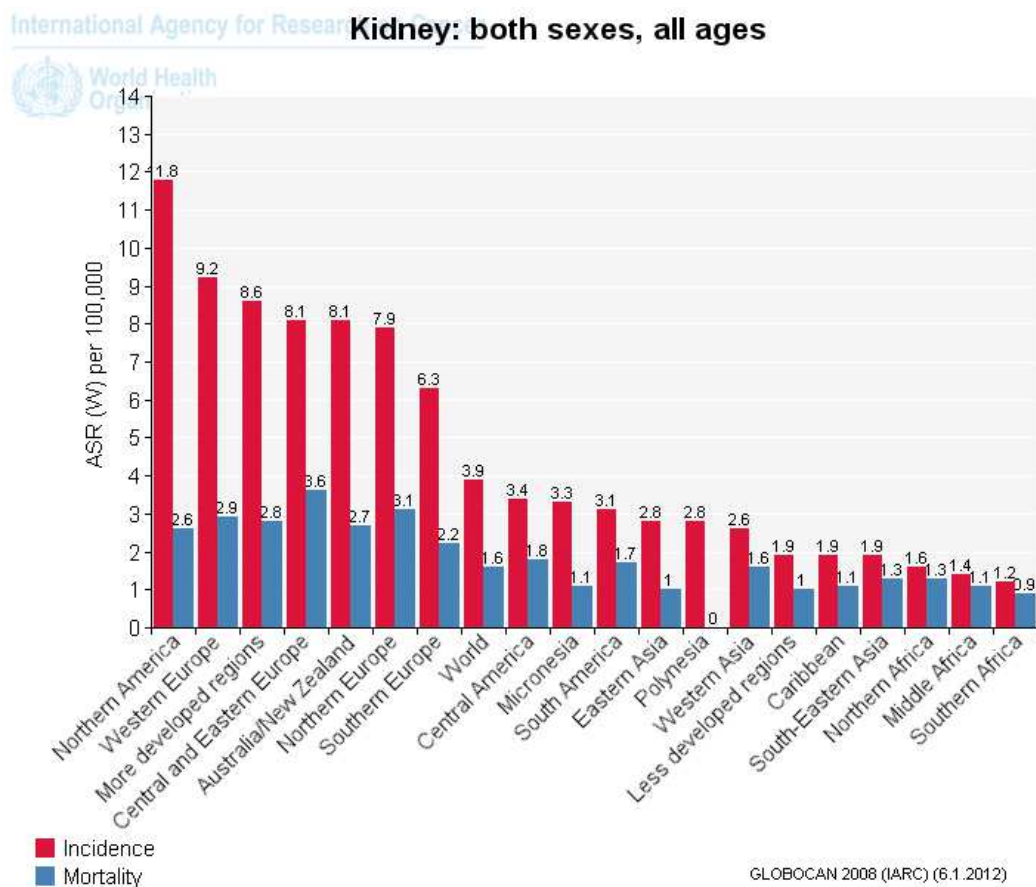
Obrázek 3. Nejvyšší mortalita na karcinom ledvin ve světě<sup>2</sup>.



Obrázek 4. Nejvyšší mortalita karcinomu ledvin v Evropě<sup>2</sup>.



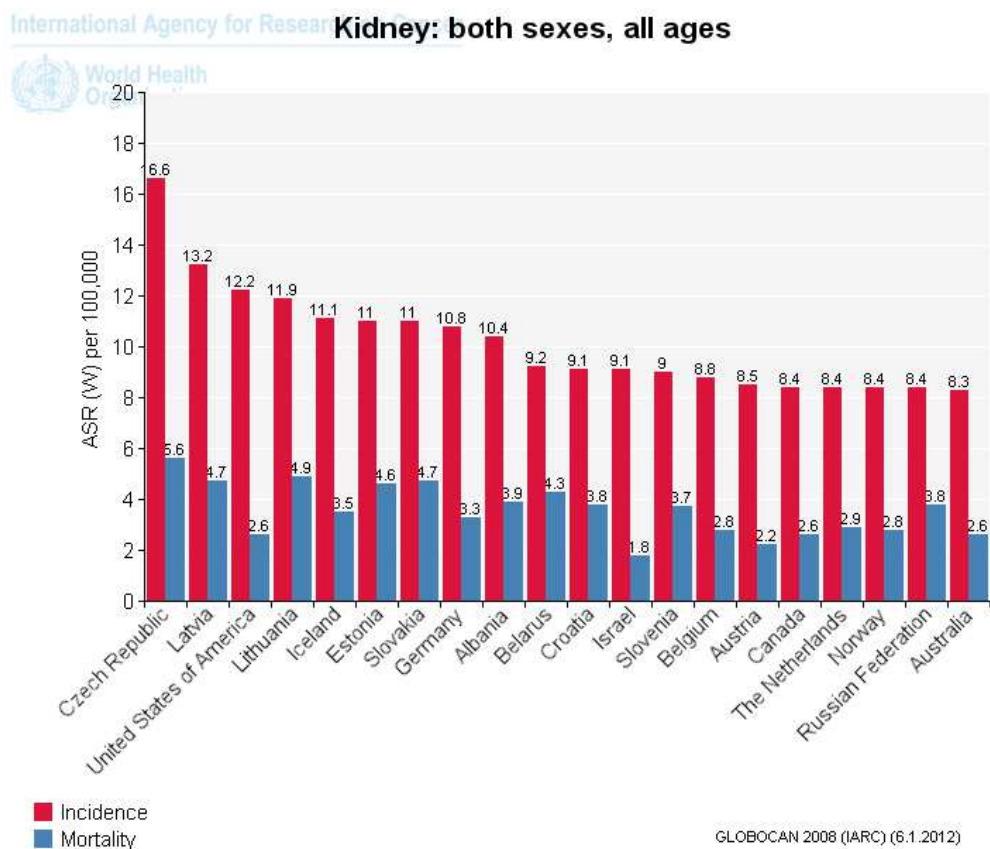
Graf 3. Nejvyšší incidence a mortalita karcinomu ledvin v regionech<sup>2</sup>.



Nádorová onemocnění ledvin tvoří asi 2,1 % z celosvětového výskytu nádorových onemocnění, z toho 2,5 % u mužů a 1,6 % u žen. V absolutních počtech bylo v roce 2008 nově zjištěno 264 146 případů onemocnění karcinomem ledvin ve světě, z toho 164 501 u mužů a 99 645 u žen<sup>5</sup>. Dvě třetiny z tohoto počtu byly zjištěny ve vyspělých zemích v souvislosti s vyšším zastoupením některých rizikových faktorů. Z rozvinutých států jsou to státy evropské, ale i Spojené Státy Americké, které v incidenci jsou na 3. místě ve světě<sup>5</sup>. Nejvyšší incidence karcinomu ledvin ve světě byla zjištěna v České republice a v dalších zemích střední Evropy (Maďarsku, Rakousku, Slovensku). Vysoký výskyt je také pozorován na Islandu, v Německu a v pobaltských zemích (Litva, Estonsko). Naopak u většiny Asijců, Afričanů a u části Jihoameričanů je výskyt 10–15krát nižší. Ve všech populacích je incidence u mužů přibližně 2krát vyšší než u žen, k nárůstu karcinomu ledvin dochází přibližně od věku 30 let a nejvyšší výskyt je ve věku okolo 60–70 let. I když je vyšší výskyt u mužů,

nárůst incidence je rychlejší u žen<sup>7, 5, 8, 9, 10, 6</sup>. Graf 4 ukazuje srovnání incidence karcinomu ledvin v České republice s ostatními zeměmi světa.

Graf 4. Nejvyšší incidence a mortalita karcinomu ledvin ve světě<sup>2</sup>.

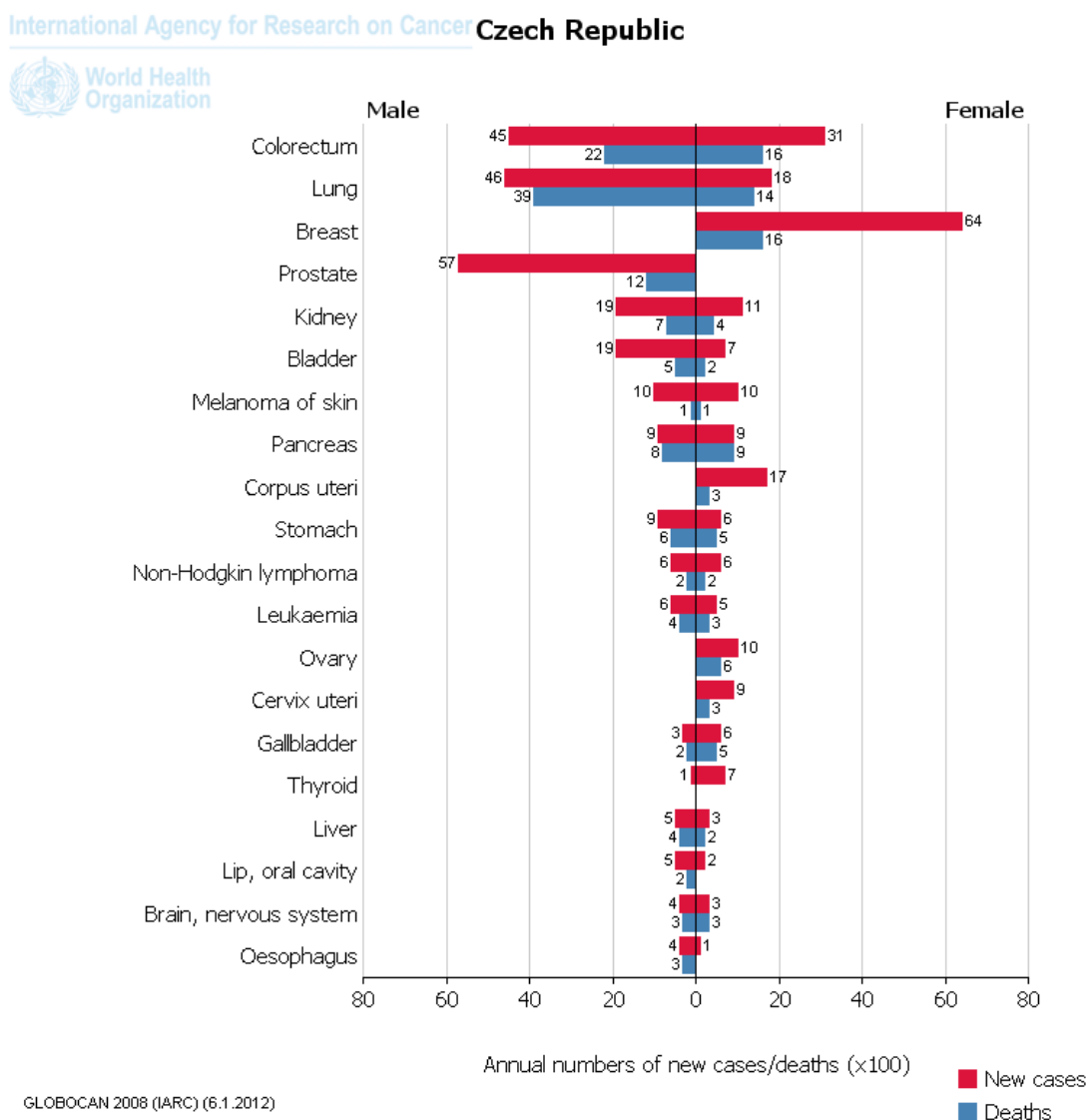


Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutém světě i v **České republice**. V roce 2008 v České republice nově hlášeno 77 541 nových onemocnění a 27 571 úmrtí na zhoubné nádory<sup>11</sup>.

V ČR nejčastěji zachycenými nádory u mužů jsou karcinom prostaty, karcinom plic a kolorekta. U žen to jsou karcinom prsu, následuje karcinom kolorekta a plic. Nejvyšší mortalita u mužů je na karcinom plic a u žen na karcinom prsu (graf 5).

V roce 2008 byla incidence karcinomu ledvin v ČR celkem 2 840, z toho 1 811 postižení u mužů a 1 029 u žen, celková úmrtnost na toto onemocnění pak 1 067, z toho 679 u mužů a 388 u žen. Nejvyšší incidence byla zaznamenána ve věkové skupině 65–69 let u mužů a 70–74 let u žen<sup>11</sup>.

Graf 5. Nejčastější nádory v České republice<sup>2</sup>.



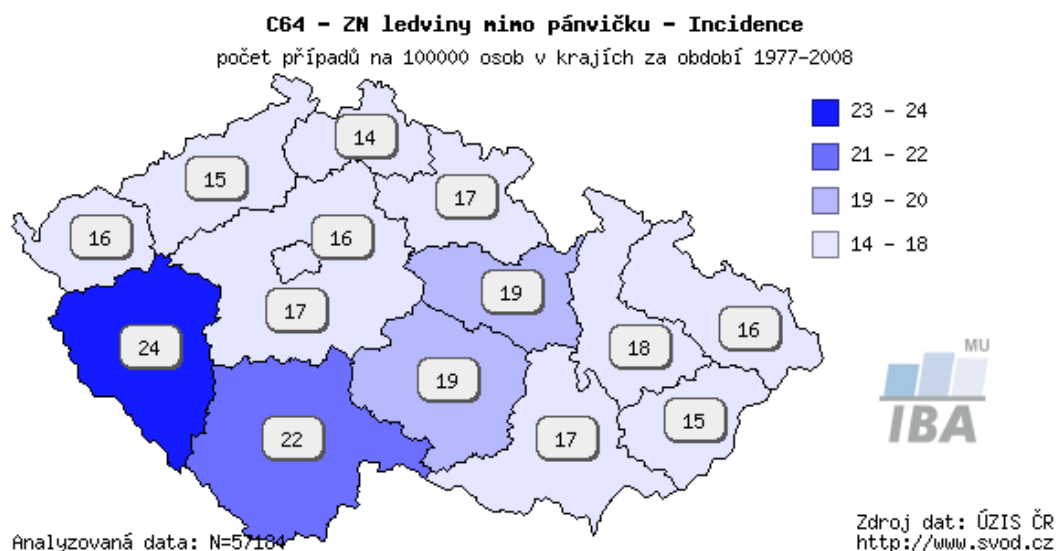
Karcinom ledvin je 4. nejčastějším zhoubným onemocněním u mužů a 8. nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Karcinom ledvin je zároveň nejčastějším urologickým zhoubným nádorem<sup>2</sup>.

Zdá se, že rostoucí trend incidence i mortality se v některých zemích již dostal na maximum, ustálil se či mírně klesá<sup>12</sup>.



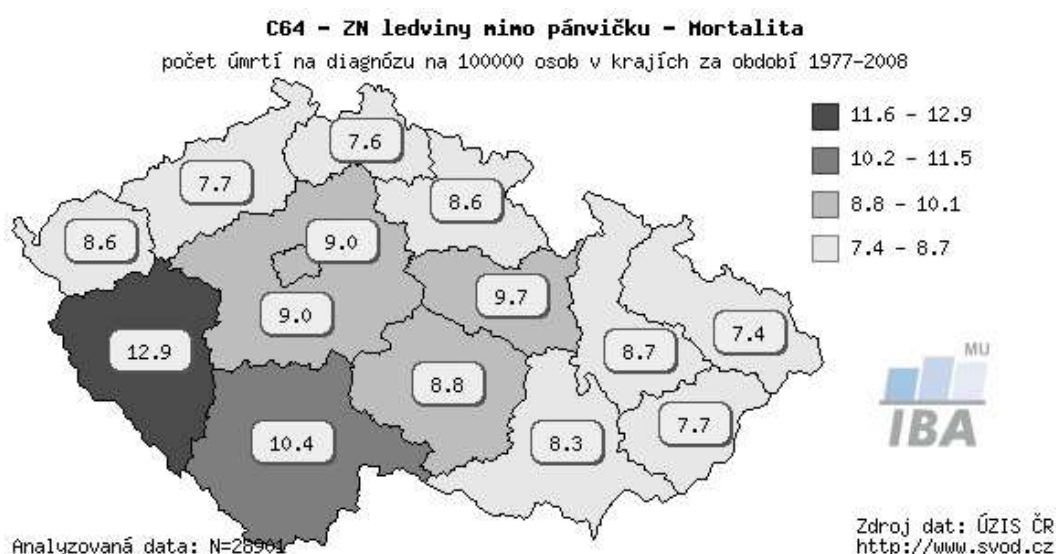
V České republice, nejvyšší incidence zhoubného nádoru ledviny mimo pánvičku je v Plzeňském a Jihočeském kraji, kde dosahuje hodnot 24 a 22 na 100 000 osob. Nejnižší incidence je naopak v kraji Ústeckém a Zlínském<sup>13</sup> (obrázek 5).

Obrázek 5. Incidence zhoubných nádorů ledvin mimo pánvičku<sup>13</sup>.



V České republice, nejvyšší mortalita zhoubného nádoru ledviny mimo pánvičku je v Plzeňském a Jihočeském kraji, kde dosahuje hodnot 12,9 a 10,4 na 100 000 osob. Nejnižší mortalita je v Severomoravském kraji (7,4 na 100 000 osob)<sup>13</sup> (obrázek 6).

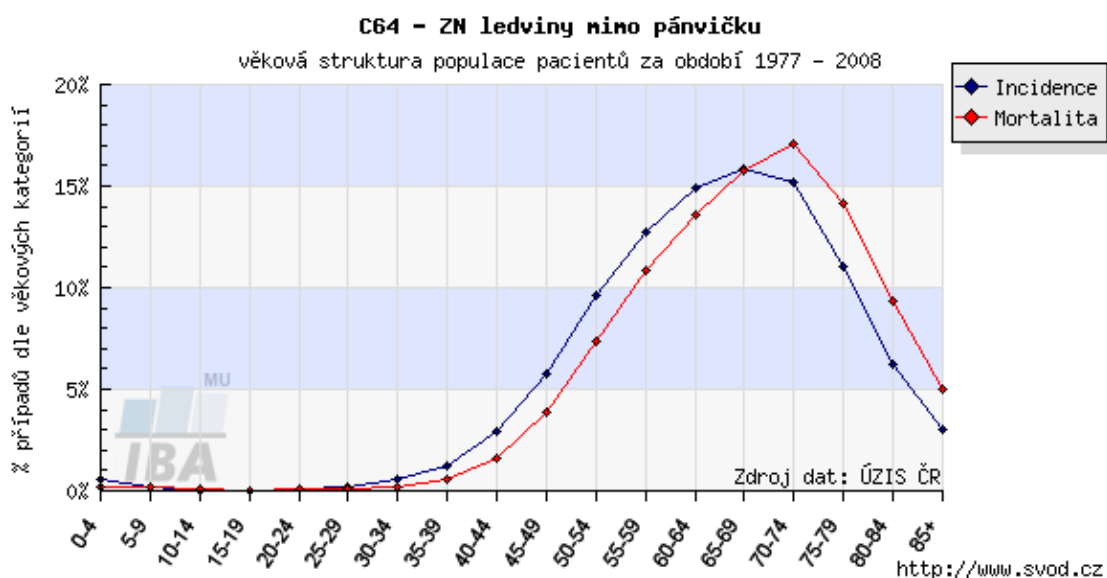
Obrázek 6. Mortalita zhoubných nádorů ledvin mimo pánvičku<sup>13</sup>.



Karcinom ledvin je onemocnění typické pro vyšší věk. Jeho incidence začíná narůstat po 40. roce a maximální výskyt je u věkové skupiny 65–69 let u mužů a 70–74 u žen. Pík mortality se vyskytuje mezi 70–74. rokem.

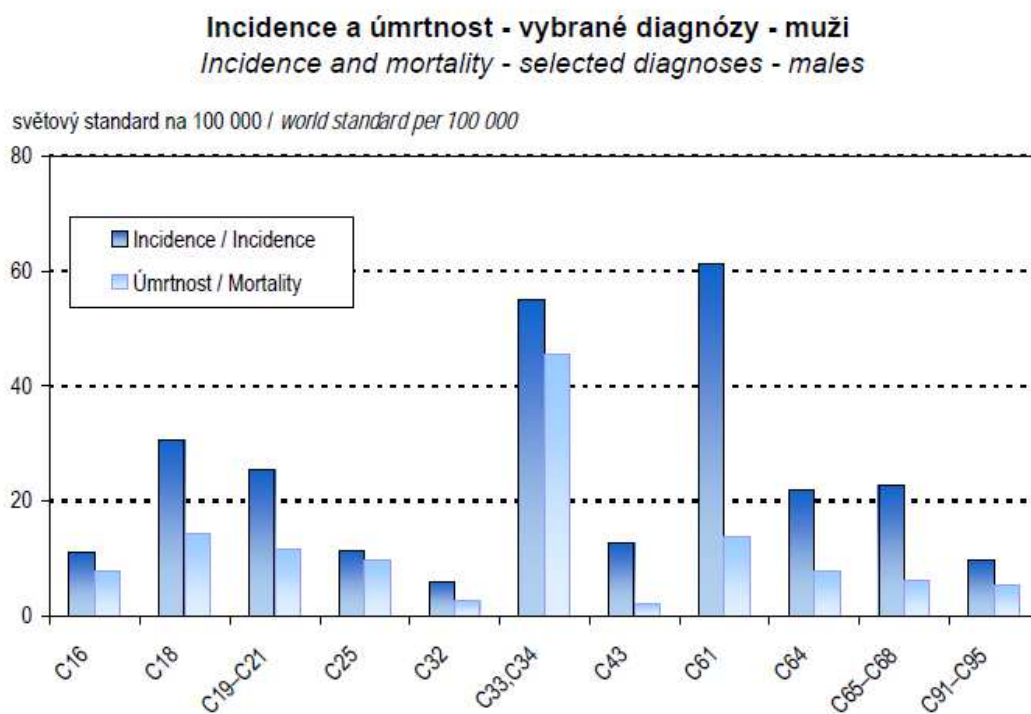
Karcinom ledvin postihuje častěji muže než ženy. Udávaný poměr je 1.8–2 : 1<sup>13</sup>.  
<sup>11</sup> (graf 6).

Graf 6. Věková struktura osob s karcinomem ledvin v České republice<sup>13</sup>.

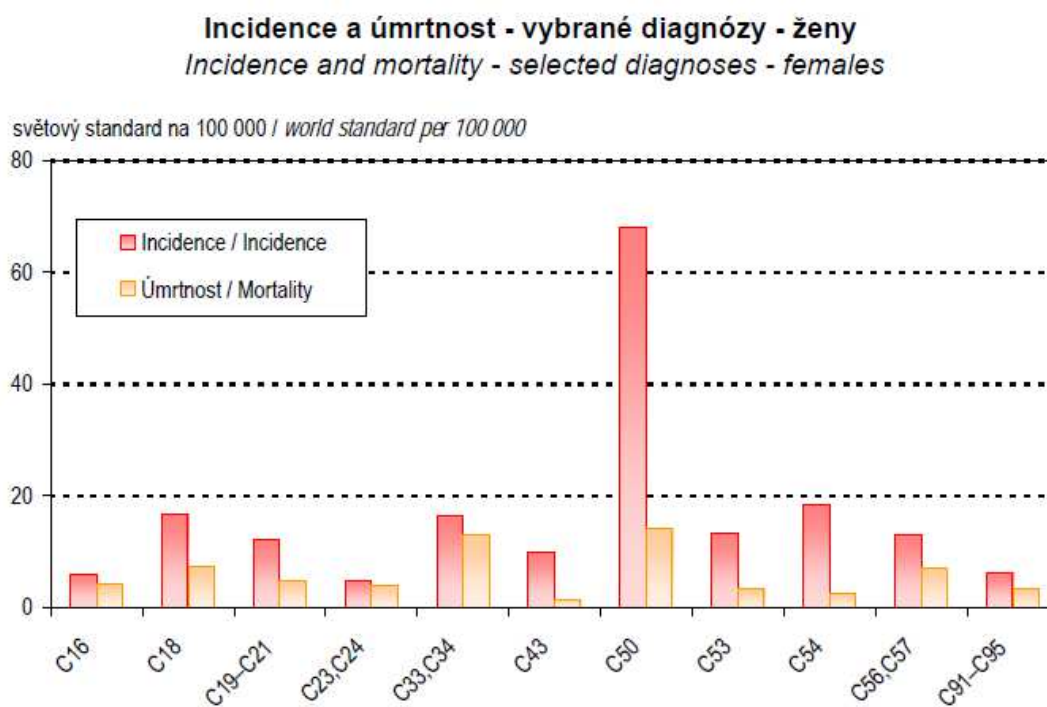


Nádorová onemocnění ledvin se vyznačují poměrně vysokou mortalitou. Nejvyšší incidence u mužů je ve věkové skupině 60-69 let, u žen 70-74 let. Nejvyšší mortalita u mužů i u žen je ve věkové skupině 70-74 let<sup>13</sup>. Srovnání incidence a mortality karcinomu ledvin ukazují grafy 7 a 8.

Graf 7. Incidence a úmrtnost vybraných nádorových onemocnění v České republice, muži<sup>11</sup>.



Graf 8. Incidence a úmrtnost vybraných nádorových onemocnění v České republice, ženy<sup>11</sup>.

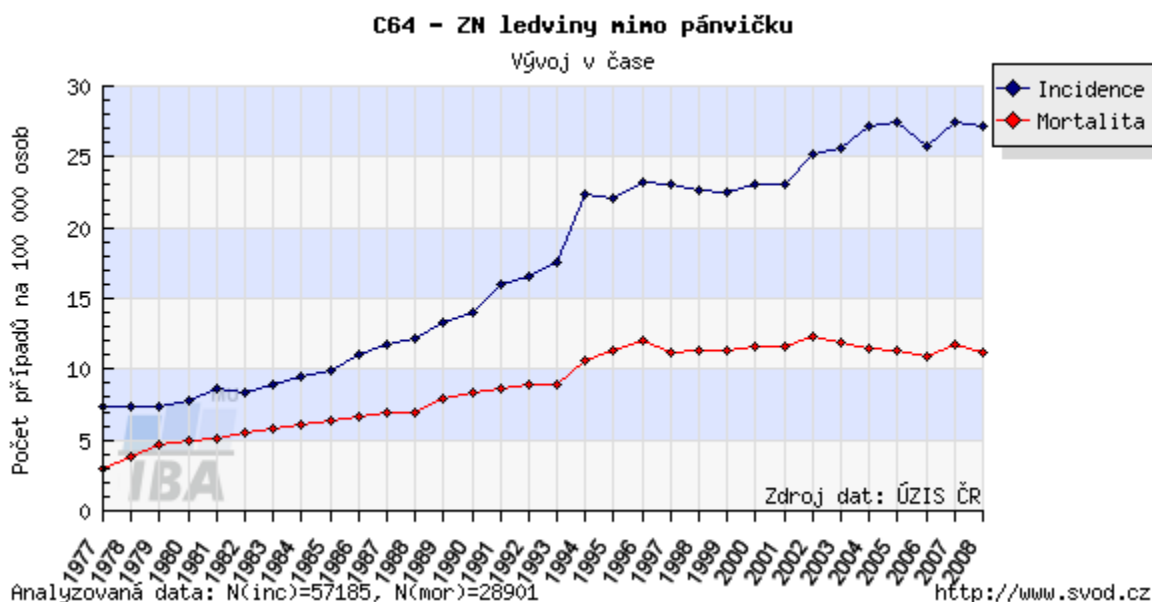


### 1.1.1 Vývoj incidence a mortality karcinomu ledvin

Ač celosvětově výskyt RCC během posledních dekád stoupal<sup>14</sup>, dnes ve vybraných Evropských zemích, jako jsou Švédsko, Polsko, Finsko a Holandsko klesá<sup>15,12</sup>.

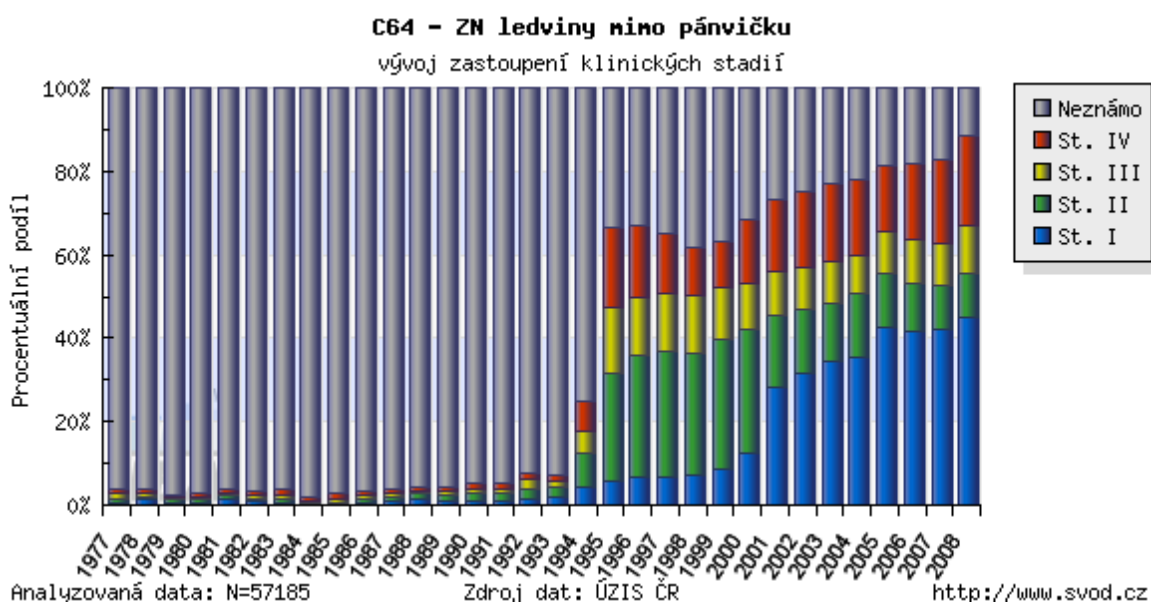
Incidence karcinomu ledvin se v České republice od roku 1977, od kdy existuje Nádorový onkologický registr, do dneška téměř ztrojnásobila. Vývoj vzestupu ukazuje graf číslo 9.

Graf 9. Vývoj incidence karcinomu ledvin v České republice (1977–2008)<sup>13</sup>.



Od roku 2002 prudce vzrostlo zastoupení nádorů ledvin ve stádiu I., což je pravděpodobně v důsledku vyššího využití zobrazovacích metod (a náhodnému záchytu nádoru ledvin při vyšetření pro jinou diagnózu). Naopak setrvalý stav u nádorů III. a IV. stádia ukazuje na to, že i přes technický pokrok a vyšší dostupnost zobrazovacích metod zatím stále nedovedeme odhalit nádory ledvin před manifestací příznaků (se nám stále nedaří zachytit toto onemocnění včas)<sup>13</sup>(graf 10).

Graf 10. Vývoj zastoupení klinických stadií zhoubného nádoru ledviny<sup>13</sup>.



## 1.2 Histologie a genetické aspekty karcinomu ledvin

Karcinom ledvin není jedinou entitou, ale spíše skupinou nádorů, majících původ v ledvinném epitelu<sup>16</sup>. Většina nádorů ledvin (80-85 %) má původ v tubulární struktuře ledviny. Zbýlých 15-20 % jsou hlavně karcinomy z tranzičních buněk ledvinné pánvičky<sup>17, 18, 19, 20, 21</sup>.

Karcinom z ledvinných buněk (renal cell carcinoma, RCC) ledvinného parenchymu čítá přes 80 % všech karcinomů ledvin, z nichž se nejčastěji jedná o adenokarcinomy<sup>20, 21</sup>.

Nádory z ledvinných buněk (RCC) jsou rozděleny do několika histologických subtypů. Nejběžnější nádor, tvořící asi 75–80 % všech RCC, je světlobuněčný karcinom ledvin (clear cell carcinoma, ccRCC)<sup>22</sup>. Dalších 10–15 % tvoří papilární renální karcinom (pRCC)<sup>23, 24, 21</sup>, 5 % chromofobní renální karcinom (chRCC) a přibližně 1 % RCC sběrných kanálek<sup>23</sup>. Tyto nejčastější typy karcinomu ledvin jsou i nejčastěji zkoumanými. Studium vzácnějších forem RCC je závislé na prevalenci těchto forem, a proto jsou znalosti jejich genetiky a epigenetiky pouze omezené<sup>17</sup>.

<b>WHO klasifikace 2004</b>	
<b>Nádory z renálních buněk</b>	Světlobuněčný karcinom
	Multilokulární světlobuněčný renální karcinom
	Papilární renální karcinom
	Chromofobní renální karcinom
	Karcinom ze sběrných Belliniho ductů
	Renální medulární karcinom
	Karcinomy s translokací Xp11
	Karcinom spojený s výskytem neuroblastomu
	Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom
	Renální karcinom neklasifikovatelný

Dělení zhoubných nádorů ledviny z renálních buněk podle WHO klasifikace 2004<sup>25</sup>.

Každý z typů karcinomu ledvin má jinou histologii, odlišný klinický průběh a je zapříčiněn různými genetickými alteracemi<sup>17</sup>.

### **1.2.1 Světlobuněčný karcinom**

Nejvíce a pravděpodobně nejlépe prostudovaným nádorem ledvin je světlobuněčný karcinom ledvin (ccRCC). A zejména jeho dědičná forma, spojená se syndromem von Hippel-Lindau. Od tohoto syndromu byl odvozen i název genu, zodpovědného za toto onemocnění – gen von Hippel-Lindau (VHL). Ve familiárních nádorech je jedna z mutací VHL genu zárodečná a druhá somatická, zatímco u sporadických nádorů jsou obě mutace somatické. Přibližně polovina sporadických případů ccRCC vykazuje mutace VHL genu nebo hypermetylaci jeho promotorové oblasti<sup>26</sup>.

Sporadický ccRCC je charakteristický ztrátou (celého nebo části) krátkého raménka chromozomu 3, a to v důsledku delece či nebalancovanou translokací. Nejčastěji se jedná o ztráty 3p12-14, 2p21 a 3p25. Aby se normální buňka ledviny

změnila v buňku nádorovou, musí dojít ke ztrátě 3p21 a minimálně k ještě jedné další ztrátě<sup>27</sup>.

Další často nacházené aberace, běžné u RCC, jsou částečná trisomie chromozomu 5 (zvláště pak 5q22segmentu), trisomie chromozomu 12, trisomie chromozomu 20, ztráta chromozomu 8, 9, 13q, 14q a také strukturní abnormality dlouhého raménka chromozomu 6 a 10<sup>27, 28</sup>.

Do dneška nebyl identifikován nějaký další tumor-supresorový gen, který by byl (alespoň z části) zodpovědný za vznik ccRCC. Somatické mutace a ztráty heterozygosity (LOH) VHL genu byly nalezeny i u sporadických ccRCC. To ukazuje na možnou funkci VHL genu v onkogenezi. Nicméně VHL gen je inaktivován pouze u 30–50 % sporadických ccRCC, což naznačuje, že existuje možnost, že se v oblasti 3p nachází ještě další nádorový supresorový gen<sup>27</sup>.

Somatické VHL mutace jsou nalezeny u 50–75 % sporadických ccRCC<sup>29-32, 17</sup>. Absence VHL mutací u části sporadických ccRCC ukazuje na roli alternativních metod VHL inaktivace<sup>33, 17</sup>.

### **1.2.1.1 VHL gen**

Identifikace VHL genu byla možná díky studiu rodin postižených VHL syndromem. Gen VHL byl v roce 1988 lokalizován na krátkém raménku chromozomu 3<sup>34-37, 17</sup> a v roce 1993 byl tento gen nalezen u příbuzných postižených VHL syndromem<sup>38, 17</sup>. Roku 1993 bylo také určeno, že VHL gen má vlastnosti nádorového supresoru. Od té doby byla identifikována řada mutací tohoto genu, spojených s VHL onemocněním<sup>39-42, 17</sup>.

VHL gen sestává ze 3 exonů a nachází se v 10 kb oblasti na chromozomu 3p25<sup>27</sup>. Gen VHL kóduje 4,7 kb mRNA, která je hojně exprimovaná ve tkáních.

VHL hraje klíčovou roli v dráze hypoxiálních signálů. U většiny (geneticky determinovaných i sporadických) ccRCC dochází ke ztrátě materiálu na chromozomu 3. Delece 3p mohou zasáhnout oblast 3p21 až 3p25 (kde se nachází VHL gen), nebo postihnout celé krátké raménko chromozomu 3<sup>43</sup>.



### 1.2.1.1.1 pVHL

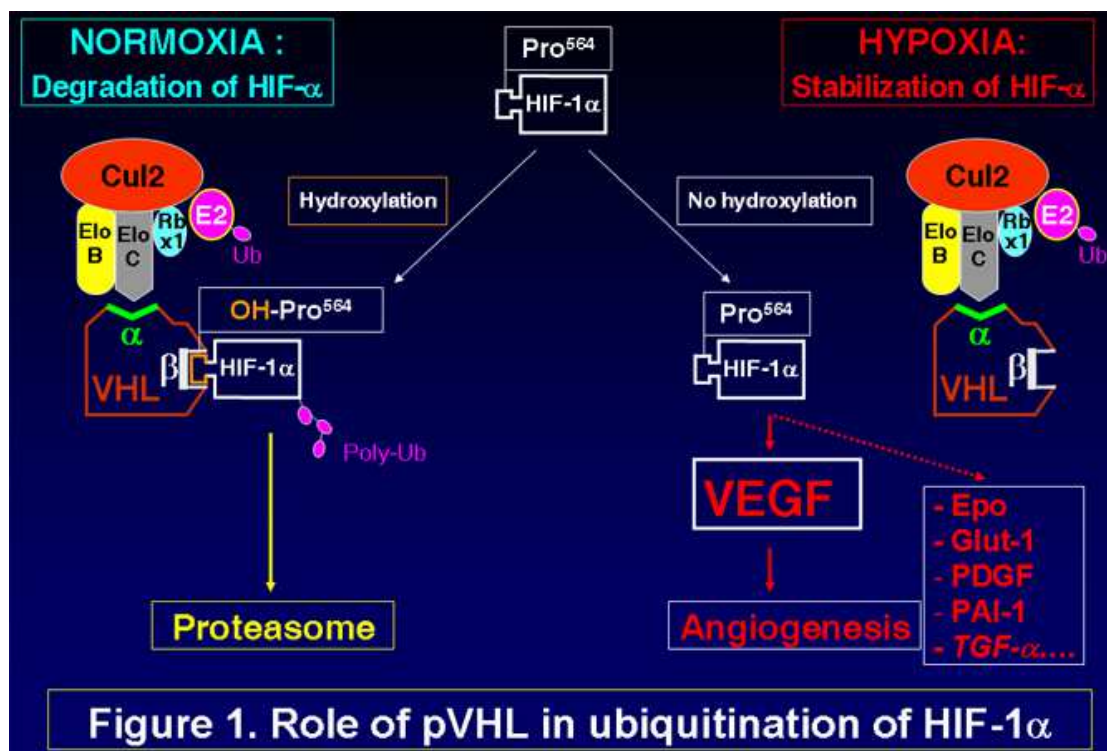
Produktem VHL genu je protein VHL (pVHL). Tento protein se vyskytuje ve 2 formách. První (pVHL<sub>30</sub>) se skládá z 213 aminokyselinových zbytků a má molekulární hmotnost 30kDa. Druhá varianta (pVHL<sub>18/19</sub>) obsahuje něco mezi 54–213 aminokyselinovými zbytky a její hmotnost se pohybuje mezi 18 a 19 kDa. pVHL<sub>18/19</sub> vzniká nejspíše vnitřní translační iniciací<sup>44-46, 17, 27</sup>.

### 1.2.1.1.2 Funkce pVHL

Produkt VHL genu, pVHL, je hojně exprimován ve tkáni fetální i dospělého člověka. pVHL, plní v buňce několik funkcí, jako jsou kontrola hypoxií indukibilních genů<sup>47</sup>, regulace cytoskeletu<sup>48, 49</sup> a údržba primárních cilií<sup>50, 49</sup>. pVHL se nachází v multiproteinových komplexech zvaných VEC, které označují proteiny pro buněčnou degradaci<sup>51, 49</sup>. Tento komplex má několik substrátů, včetně hypoxií indukibilního faktoru  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ).

HIF- $\alpha$  zprostředkovává buněčnou odpověď na hypoxii. Za normoxických podmínek je HIF- $\alpha$  hydroxylovaný a schopný navázat pVHL, který zprostředkuje jeho proteolýzu<sup>52, 49</sup>. Naopak hypoxie inhibuje prolysovou hydroxylaci, čímž zabrání pVHL-mediované HIF- $\alpha$  ubiquitinaci a degradaci<sup>53, 49, 54</sup>. V nepřítomnosti funkčního pVHL, stejně jako za hypoxických podmínek, se HIF- $\alpha$  může vázat na HIF- $\beta$  za vzniku aktivních heterodimerních transkripčních faktorů<sup>55, 49</sup>. Komplex migruje do jádra, kde zesiluje transkripci cílových genů, které zprostředkovávají adaptaci na hypoxické podmínky. HIF-indukované geny podporují angiogenezi (tak, že zvyšují VEGF transkripci)<sup>56, 49</sup>, vstřebávání glukózy (glut 1)<sup>57, 49</sup> a buněčnou proliferaci (TGF  $\alpha$ )<sup>49</sup> (schéma 1).

Schéma 1. Degradace HIF- $\alpha$  za normoxických a hypoxických podmínek (převzato<sup>27</sup>).



Při ztrátě funkce VHL tumor supresorového proteinu nebo v hypoxii dochází v buňce ke tvorbě a hromadění hypoxií-inducibilního faktoru (HIF $\alpha$ ) a transaktivuje se řada genů zodpovědných za schopnost adaptace na hypoxické prostředí. Proteiny regulované hypoxií-inducibilními geny se zapojují v angiogenezi (vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)), buněčném růstu (transformující růstový faktor  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) a destičkami derivovaný růstový faktor (PDGF)), vychytávání glukózy (glukózový transporter GLUT-1) a acidobazické rovnováže (karbon anhydráza IX (CAIX))<sup>17</sup>.

### 1.2.1.2 Mutace VHL genu

Somatická VHL inaktivace je častá u sporadických karcinomů ledvin (RCC), kde hraje klíčovou roli při vzniku těchto nádorů<sup>27</sup>.

Tento nádorový supresorový gen je dle literatury mutován v průměru u poloviny sporadických ccRCC (udávané rozmezí v jednotlivých publikacích se pohybuje mezi 30-90 %)<sup>58, 59, 17, 31</sup>. VHL mutace jsou extrémně heterogenní a distribuovány napříč kódující sekvence.

Současné výzkumy ukazují, že genová funkce může být alterována také epigenetickými změnami<sup>27</sup>.

Epigenetika se odkazuje na mechanismy, které iniciují a udržují dědičné reverzibilní změny genové exprese a genové funkce bez změny genomu<sup>60, 61, 17</sup>. Epigenetická regulace genové exprese je organizována na více úrovních. Může se dít postreplikační DNA methylací, RNA interferencí, či posttranslační histonovou modifikací a tvorbou polycomb group (PcG) proteinových komplexů. Ty mediují dlouhodobý transkripční silencing<sup>60-63, 17</sup>.

### **1.2.1.3 Změny DNA methylace u RCC**

Nejčasteji zkoumanou epigenetickou změnou je hypermethylace promotoru. Analýza methylace VHL wild-type alel odhalila methylaci promotoru v 19 % testovaných RCC nádorů. Tyto data byly potvrzeny dalšími skupinami, které uváděly, že VHL methylace je přítomna ve 20 %<sup>64, 17</sup>, 16 %<sup>65, 17</sup> a 17 %<sup>66, 17</sup> ccRCC.

## **1.2.2 Papilární renální karcinom**

Druhým nejčastějším typem karcinomu ledvin je papilární renální karcinom (pRCC), který byl poprvé popsán Zbar et al v roce 1994<sup>67, 17</sup>. Jako papilární renální karcinom jsou označovány léze až od 5 cm průměru, menší jsou označovány jako adenomy<sup>68</sup>. Papilární renální karcinom tvoří 15 % všech zhoubných nádorů ledvin. I papilární nádory se vyskytují u mužů častěji (poměr muži:ženy je udáván 2:1)<sup>69, 70</sup>.

Patogeneze pRCC je různá u hereditární a sporadické formy<sup>17</sup>. Všechny papilární renální karcinomy mají trisomii chromozomů 3q, 7, 8, 12, 16, 17, 20 a ztrátu chromozomu Y<sup>71-73, 68</sup>. Genetické studie rodinných pRCC vedla k identifikaci MET proto-onkogenu, umístěném na dlouhém raménku chromozomu 7<sup>74, 17</sup>. U pacientů s mutacemi MET genu vznikají papilární nádory typu 1 (pRCC typ 1). Tato mutace je typická zejména pro hereditární formy papilárního karcinomu. Pouze u malé části (asi 5 %)<sup>74, 75, 17</sup> sporadických pRCC případů je nalezena MET mutace<sup>59, 74, 75, 17</sup>.

U sporadických pRCC je nacházena nejčastěji trisomie chromosomu 7 (u přibližně 75 % případů)<sup>76, 17</sup>. Protože na tomto chromozomu se nachází MET gen, zvyšuje se genová dávka.

Dalším genem mutovaným u pRCC je fumarát hydratáza (FH), lokalizovaný na chromozomu 1q42.3-43. Tento gen kóduje fumarát hydratázu, enzym, který je součástí

Krebsova cyklu a katalyzuje konverzi fumarátu na malát. O etiologii a patogenezi těchto nádorů je známo pouze málo. U pacientů s FH mutací jsou nacházeny papilární nádory 2. typu (pRCC typ 2). Nádory od rodinných příslušníků mají omezenou nebo nedetekovatelnou FH aktivitu a vykazují angiogenní fenotyp<sup>77, 17</sup>. Tyto nádory ledvin vedou ke zvýšené expresi HIF proteinů stejně jako produkty HIF-regulovaných cílových genů (jako například VEGF a GLUT1)<sup>17</sup>. Zatímco etiologie hereditárních forem pRCC 2. typu je poměrně známa, u sporadických karcinomů ledvin zatím neexistují důkazy, že by FH gen hrál významnou roli u této skupiny sporadických nádorů<sup>17</sup>.

### 1.2.3 Chromofobní renální karcinom

Chromofobní renální karcinom (chrRCC) je poměrně vzácný. Vyskytuje se u přibližně 5 % pacientů s karcinomem ledvin. Může se prezentovat jako jeden či více uzlů s lehce lobulárním povrchem<sup>68</sup>. Cytogeneticky je tento typ nádoru charakterizován masivní ztrátou chromozomů 1, Y, 2, 19, 6, 21, 13 a 17<sup>68</sup>. Typickou poruchou u chromofobního renálního karcinomu je mutace genu Birt-Hogg-Dubé (BHD). Gen BHD, zvaný také folikulin (FLCN), se nachází na krátkém raménku chromozomu 17<sup>17</sup>. Při mutaci BHD genu dochází ke tvorbě zkráceného BHD proteinu – folikulinu<sup>78, 39, 17</sup>. Folikulin má pravděpodobně funkci nádorového supresoru. U sporadických chrRCC bývají často (asi ve 27 %) <sup>79, 68</sup> nacházeny alterace chromozomu 17, ovšem bez mutace BHD genu<sup>80, 81, 17</sup>. Vzácný výskyt BHD mutací u somatických nádorů je známkou toho, že v etiologii sporadického chromofobního karcinomu ledvin se pravděpodobně podílejí ještě další kauzativní geny nebo jiné mechanismy jejich inaktivace<sup>17</sup>.

### 1.2.4 Karcinom ze sběrných ductů (medulární renální karcinom)

Ještě vzácnější je karcinom ze sběrných Belliniho kanálků, který se vyskytuje přibližně u 0,4–2,6 % nemocných, je ale velmi agresivní, rychle metastazuje, postihuje častěji mladší osoby mezi 30 až 50 lety a zejména muže. Mezi časté změny se u karcinomu ze sběrných ductů řadí delece 1q32<sup>82, 68</sup>. V době diagnózy má 35–40 % osob již založené metastázy<sup>83</sup>.

### 1.2.5 Neklasifikovaný renální karcinom

U 4-7 %<sup>69, 68</sup> operovaných nádorů nelze určit histologický typ. Tyto nádory jsou označeny jako neklasifikovaný renální karcinom. Vyznačují se vysoce agresivním biologickým chováním (vysoký grade i stage) a špatnou klinickou prognózou - medián přežití je 4,3 měsíců<sup>84, 83, 85, 68</sup>. Ve srovnání se světlobuněčnými renálními karcinomy, neklasifikované renální karcinomy jsou obvykle větší, častěji zasáhnou i nadledvinu (až ve 25 % případech), přímo invadují do vzdálených orgánů (42 %), kostí (52 %), regionálních (52 %) a neregionálních (41 %) uzlin<sup>85, 68</sup>.

#### Úloha genetických alterací v klasifikaci karcinomu ledvin

Klasifikace nádorů ledvin se tradičně zakládá na histomorfologických charakteristikách nádoru. Někdy však jsou tyto morfologické charakteristiky nedostačující<sup>43</sup>. Genetické a klinické studie během posledních 2 dekad prokázaly, že RCC není pouze heterogenní skupinou v histologii a klinickém chování, ale i jejich genetických alteracích<sup>17</sup>. Každý z nejběžnějších histologických subtypů skrývá opakující se abnormality, jako například delece 3p u konvenčního světlobuněčného karcinomu, trisomie 7 a 17 u papilárního karcinomu ledvin, mnohočetné monosomie u chromofobního karcinomu ledvin, a téměř diploidní genom u benigních onkocytomů<sup>43</sup>.

Identifikace kandidátních genů, podílejících se na familiárních karcinomech ledvin mohou vnést světlo také do epidemiologie sporadických forem karcinomu ledvin<sup>17</sup>. Nejčastější histologické typy karcinomu ledvin a typické abnormality u těchto forem nádorů jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Neoplázie ledvinného epitelu.

Histologický typ	Původ buněk	Postižené geny	Chromozomální abnormality	%
<b>Světlobuněčný karcinom ledvin</b>	Proximální tubulus	VHL, BHD	-3p, +5q, -Y, -9p, -14q, t(3;5) (p;q)	75 %
<b>Papilární renální</b>	Proximální tubulus	MET, FH, HRPT2	+7, +17, -Y, +12, +16, +20 t(X;1) (p11.2;q21.2) t(X;17) (p11.2;q25.3)	Typ I 5 % Typ II 10 %
<b>Chromofobní renální karcinom</b>	Interkalární buňky Kortikální sběrný kanálek	BHD	-1, -2, -6, -10, -13, -17, -21	5 %
<b>Karcinom ledvin ze sběrných (Belliniho) ductů</b>	Medulární sběrný kanálek	FH	-7q32, -6p, -8p, -21q	-

Převzato z Valladares Ayerbes 2008<sup>86</sup>

Znalosti těchto rozdílů mohou poskytnout podporu pro zlepšení diferenciální diagnostiky, volbě léčby šité na míru, prognostiky, ale i prevence u renálních epiteliálních tumorů.

## 1.3 Hereditární formy karcinomu ledvin

Většina RCC se vyskytne sporadicky. Dědičná predispozice ke karcinomu ledvin je zodpovědná jen za 1–4 % všech případů<sup>16, 86, 17</sup>.

Hereditární formy karcinomu ledvin se vyskytují zpravidla v mladším věku, zatímco karcinom ledvin se v běžné populaci vyskytuje až mezi šedesátým a sedmdesátým rokem života. Hereditární karcinom ledvin je mnohem častěji multifokální a bilaterální. Navíc, proti sporadickým formám karcinomu ledvin, jež se vyskytují dvakrát častěji u mužů než u žen, se tento poměr u hereditárních forem vyrovnává<sup>87, 88</sup>.

Protože u hereditárních forem karcinomu ledvin jde zpravidla o nádorové syndromy, kromě ledvinné manifestace se vyskytují i další, extrarenální, projevy tohoto syndromu. Extrarenální manifestace může mnohdy převažovat a nádory ledvin vznikají jen u menší části pacientů, trpících patřičným syndromem.

Různé geny, mající roli v etiologii karcinomu ledvin, byly identifikovány prostřednictvím studia syndromů a nádorů s rodinným výskytem. Vztahy mezi nejčastějšími genetickými poruchami a jednotlivými histologickými subtypy poskytly důležitý klíč ke studiu kauzálních mechanismů. Tyto znalosti dále mohou vést k porozumění sporadických typů tohoto onemocnění. Ze studovaných genetických změn, jsou to především změny v nádorovém supresorovém genu von Hippel-Lindau (VHL) a jejich spojení se světlobuněčným karcinomem<sup>89, 21</sup>, MET proto-onkogenem a papilárním karcinomem<sup>74</sup>, a dalšími geny spojenými s dědičnými syndromy.

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, není zcela jasná.

Hereditární syndromy související se zvýšeným či časnějším vznikem karcinomu ledvin, postižení genů a drah, jejich manifestace včetně průměrného věku jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Hereditární nádorové syndromy u karcinomu ledvin.

Syndrom	Způsoben genem, v lokalizaci	Renální manifestace	Další manifestace	Genový produkt	Postižení dráhy	Incidence	Penetrance	Typ genu	Průměrný věk manifestace nádoru
<b>Von Hippel-Lindau (VHL)</b>	VHL, 3p25	Světlobuněčný RCC	Hemangioblastomy retiny a CNS, feochromocytozy; pankreatické cysty a neuroendokrinní nádory; nádory endolymfatického vaku; cystadenomy nadvarlat a širokého vazu	VHL protein	Hypoxia inducible factor (HIF)	1:35 000 <sup>(90)</sup> - 1:36 000 <sup>(91)</sup>	Vysoce penetrantní  >90 % do 65 let RCCs se vyskytne u 24-45 % VHL pacientů	Nádorový supresor	39 <sup>(92)</sup>
<b>Hereditární papilární renální karcinom (HPRC)</b>	MET, 7q31 <sup>(91)</sup>	Papilární RCC typ 1	Žádné	Kóduje tyrozin kinázový receptor <sup>(94, 95)</sup>	HGF/c-MET	Dosud neznáma <sup>(92)</sup>	Vysoce penetrantní <sup>(24, 92)</sup>	Proto-onkogen <sup>(96)</sup>	5. – 6. dekáda <sup>(92)</sup>
<b>Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom (HLRCC)</b>	FH, 1q42-43	Papilární RC typ 2, karcinom sběracích kanálků	Leiomyomy dělohy a leiomyosarkomy; kožní uzly (leiomyomy)	Fumarát hydratáza (FH)	Cyklus kys. trikarboxylové v Krebsově cyklu, způsobuje overexpresi HIF	2-6% až 15% U rodin se zárodečnou mutací pak až 32 %	Nízká penetrance	Nádorový supresor	36-39 <sup>(30, 90, 97)</sup>
<b>Birt-Hogg-Dubé (BHD)</b>	Gen dříve označovaný jako BHD, dnes jako FLCN 17q11.2	Hybridní onkocytární RCC, chromofobní RCC, světlobuněčný RCC, onkocytom: mnohočetné, bilaterální	Kožní papuly (fibrofolikulomy); plicní cysty, spontánní pneumotoraxy, možné polypy tlustého střeva	folliculin	Regulace AMPK and mTOR <sup>(30, 98, 96)</sup>	Prevalence 1:200 000 <sup>(99)</sup>	renální nádory u 25-35 % BHD pacientů <sup>(30, 99)</sup>	Nádorový supresor	50 <sup>(90, 96)</sup>
<b>Hyperparathyroidismus-nádory čelistí (HP-JT)</b>	HRPT2, 1q25-31	Směšené epiteliální a stromální nádory, papilární RCC, cysty, Wilmsův TU, renální hamartom, RCC, renální kortikální adenom, mnohočetné cysty ledvin <sup>(100-102)</sup>	Parathyroidní nádory (karcinom), fibro-oseózní mandibulární a maxilární nádory, uterinní nádory	Parafibromin <sup>(103)</sup>	Potlačuje expresi MYC, ktrá kóduje protoonkogen c-MYC	Zaznamenáno asi 50 rodin s HPT-JT syndromem <sup>(101)</sup>	Vysoce penetrantní. Renální abnormality u asi 15 % HPT-JT pacientů <sup>(101)</sup>	Nádorový supresor	-



<b>Konstituční translokace chromozomu 3</b>	Gen neznámý, Kandidáty je řada genů na chromozomu 3 (mj. i FHIT, TRC8, DIRC1, DIRC2, DIRC3, HSBAP1, LSAMP, RASSF5, KCNIP4 a FBW7, SETD2, JARID1C, HNF1B a HNF1A)	Světlobuněčný RCC	Žádné	-	-	-	-	-	-
<b>Familiální papilární karcinom štítné žlázy (FPTC)</b>	Gen neznámý, 1q21	Papilární RCC, onkocytom	Papilární karcinom štítné žlázy, nodulární choroba štítné žlázy	-	-	-	-	-	-
<b>Familiální (světlobuněčný) karcinom ledvin bez dosud známé genetické příčiny</b>	-	ccRCC	-	-	-	-	nízká	-	50-70
<b>Tuberozující skleróza (TS)</b>	TSC1 9q34  TSC2 16p13.3	Renální angioliomy, cysty, onkocytomy, RCC <sup>(104)</sup>	Hamartomy různých orgánů, angiofibromy, fibromy, rhabdomyomy a angiomyoliomy. Epilepsie. <sup>(105, 106)</sup>	Hamartin tuberin <sup>(104)</sup>	Hamartin a tuberin spolu tvoří heterodimer a inhibují downstream dráhy mTOR <sup>(104)</sup>	Incidence není vyšší proti běžné populaci, ale nádory se vyskytují v mladším věku.	U dědičné formy téměř kompletní penetrance, variabilní expresivita. <sup>(90, 107, 108)</sup> Některé odhady uvádějí 1:27 000 <sup>(108)</sup>	Nádorový supresor <sup>(104)</sup>	28 <sup>(106)</sup>
<b>Se SDHB-asociovaný hereditární paraganglion/feochromocytom</b>	SDHB, 1p36 SDHC, 1q21 SDHD, 11q23 <sup>(105, 110)</sup>	ccRCC chRCC onkocytomy <sup>(111, 94)</sup>	paragangliom feochromocytom <sup>(110)</sup>	-	-	-	-	-	výskyt před 30. rokem
<b>Familiální renální onkocytomy (FRO)</b>	gen neznámý, možné překrytí s BHD <sup>(95)</sup>	onkocytom	žádné extrarenální manifestace	-	-	prevalence nízká, incidence neznámá	-	-	55,8 let <sup>(112)</sup>

Hereditární formy karcinomu ledvin jsou vzácné, jsou zodpovědné za 1–4 % případů. Přesto identifikace rodin postižených syndromy asociovanými s karcinomem ledvin, umožnila lepší porozumění molekulárnímu mechanismu karcinogeneze této skupiny nádorů.

### 1.3.1 Syndrom von Hippel-Lindau (VHL)

VHL syndrom je způsoben mutací nádorového supresorového genu VHL.

Objevuje se asi u 1 z 36 000 narozených dětí a vyskytuje se kumulovaně v některých rodinách<sup>90, 113, 114</sup>. Do věku 65 let má téměř 100% penetraci. Mutace VHL genu je přítomna u 80 % VHL rodin a 20 % mutací VHL vzniká u těchto rodin de novo<sup>115, 17</sup>.

Podle klinických projevů v rodině jsou rozlišovány typ I a typy IIA, IIB a IIC von Hippel-Lindauovy choroby.

U VHL syndromu je popisován zvýšený výskyt světlobuněčného renálního karcinomu (ccRCC). RCC u VHL syndromu je výhradně světlobuněčný typ karcinomu ledvin<sup>116, 40</sup>. Nádory jsou zpravidla solidní nebo cystické, velmi často mnohočetné a bilaterální<sup>16, 30, 105, 90</sup>.

VHL pacienti mají vysoký výskyt světlobuněčného karcinomu ledvin, který se obvykle objevuje v časném věku a to typicky mezi 25–60. rokem (v průměru kolem 39. roku)<sup>92</sup>. Karcinom ledvin se projeví u 24–45 % nemocných. Asi 40 % těchto nemocných má buď cisty, nebo nádor v obou ledvinách. Někteří nemocní mohou mít více malých nádorů v obou ledvinách.

Prokázanou příčinou tohoto onemocnění jsou zárodečné mutace genu VHL. Gen VHL je lokalizován na chromozomu 3p25<sup>16</sup>. U nemocných s VHL chorobou bylo identifikováno asi 300 různých mutací. Jsou k dispozici již testy, které mohou vyšetřovat mutace tohoto genu. Některé mutace VHL genu ke karcinomu ledvin nepredisponují. U příbuzných v riziku onemocnění se provádí prediktivní DNA testování. Genetické alterace zahrnující i VHL gen byly pozorovány i u sporadických karcinomů ledvin, což naznačuje možnou účast tohoto genu i v jejich patogenezi.

U přibližně 40 % pacientů s VHL syndromem se vyvine světlobuněčný karcinom ledvin a ccRCC je hlavní příčinou smrti u osob se syndromem VHL<sup>17</sup>.

U dědičných forem karcinomu je první alela ztracena somatickou mutací VHL. Ta je v průběhu života následována ztrátou druhé (wild-type) VHL alely. K této ztrátě

dochází delecí, bodovou mutací nebo hypermetylací VHL promotoru. Somatické VHL mutace jsou vysoce penetrantní. Téměř všichni, kdo mají mutaci VHL genu, onemocní před dosažením 65 let. Manifestace a závažnost karcinomu ledvin je vysoce variabilní, a to i u příbuzných s toutéž mutací. Přibližně 72 % dědičných mutací jsou bodové mutace nebo malé delece/inserce. Zbýlých 28 % jsou částečné mutace<sup>117, 118, 17</sup>.

Mutace VHL genu vede k nemožnosti degradace hypoxií-inducibilního faktoru proteasomem, což způsobuje jeho hromadění a tím dochází ke zvýšené produkci endoteliálního růstového faktoru<sup>119, 7</sup>.

Z extrarenálních manifestací VHL syndromu to pak jsou hemangioblastomy retiny a CNS, feochromocytomy, pankreatické cysty a neuroendokrinní nádory, nádory endolymfatického vaku, cystadenomy nadvarlat a širokého vazů<sup>16, 90, 105</sup>.

Jsou známy také familiární non-VHL ccRCC, u nichž se vyskytují nejčastěji změny způsobené chromozomální translokací v oblasti 3p, nebo vyrůstají u pacientů s Birt-Hogg-Dubé syndromem<sup>120-123, 43</sup>. Existuje však ještě poměrně velký počet familiárních ccRCC, které však nemají známé příčiny<sup>121, 43</sup>.

### **1.3.2 Hereditární papilární renální karcinom (HPRC)**

Hereditární papilární karcinom ledvin je vzácná autosomálně dominantně dědičná predispozice k bilaterálním a multifokálním papilárním karcinomům ledvin, u kterých byla prokázána zárodečná mutace protoonkogenu MET (genu pro mezenchymální epiteliální tranziční faktor) na chromosomu 7q31.1-34<sup>16, 90, 105, 92</sup>. Tato mutace je typická pro familiární papilární karcinom ledvin.

Kromě familiárního papilárního typu se vyskytuje i familiární nepapilární, tj. adenokarcinom ledvin z jasných buněk, pro který gen nebyl zatím identifikován<sup>124</sup>.

Kromě papilárního karcinomu typu 1 nejsou známy další typické manifestace a ani přesná incidence tohoto dědičného nádoru. HPRC se typicky vyskytuje mezi 5. a 6. dekádou života. Tato porucha je vysoce penetrantní. Osoby postižené HPRC syndromem mají 90% likelihood vzniku RCC do 80. roku věku<sup>24, 125</sup>.

### **1.3.3 Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom (HLRCC)**

Syndrom hereditární leiomyomatóza a renální karcinom (HLRCC) je vzácné autosomálně dominantně dědičné onemocnění.

Jedinci postižení HLRCC syndromem trpí zvýšeným rizikem vzniku papilárního karcinomu ledviny morfologie druhého, vzácnějšího, ale agresivnějšího typu<sup>125,126</sup>.

Příčinou onemocnění jsou mutace v tumor supresorovém genu FH na chromosomu 1q42.3–q43.

Kromě postižení ledvin bývají u pacientů s HLRCC nacházeny leiomyomy dělohy, leiomyosarkomy a leiomyomy kůže<sup>16, 30, 90, 105, 127</sup> (u některých rodin se však vyskytují jen leiomyomy kůže a dělohy, ale karcinom ledvin jen zřídka – syndrom se pak jmenuje mnohočetná kožní a uterinní leiomyomatóza<sup>16</sup>).

HLRCC se vyskytuje zejména v mladším věku (nejmladší známý případ byl zaznamenán v 16 letech, medián výskytu je 39 let<sup>90, 114</sup>).

Karcinom ledvin se manifestuje nejčastěji ve věku 26 až 48 let. Jedná se o vzácnou, ale agresivní formu renálního karcinomu<sup>119</sup>.

#### **1.3.4 Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHD)**

Syndrom Birt-Hogg-Dubé byl popsán v roce 1977. Vzniká na podkladě mutace v tumor supresorovém genu, lokalizovaném na chromozomu 17p11.2<sup>119</sup>. Gen mutovaný u Birt-Hogg-Dubé syndromu, dříve označovaný jako BHD, je dnes znám jako folikulin (FLCN). BHD mutace bývá nalezena zejména u dědičných forem karcinomu ledvin<sup>87, 98, 128 129, 96</sup>.

U 25–35 % pacientů postižených BHD syndromem se vyskytnou různé typy renálních nádorů<sup>30, 112, 130, 131</sup>. U osob postižených BHD syndromem je 15-25% šance, že se u nich vyvine karcinom ledvin<sup>39</sup>, s největší pravděpodobností chromofobního typu<sup>78, 17</sup>.

Nádory ledvin se u BHD syndromu vyskytují typicky kolem 50. roku<sup>90, 96, 99</sup>. Rodinní příslušníci v rodinách, kde se vyskytuje BHD syndrom mají 7x vyšší riziko vzniku karcinomu ledvin proti běžné populaci<sup>112</sup>. Různé histologické typy nádorů ledvin se mohou nacházet i v rámci jedné rodiny postižené BHD syndromem, případně i u téhož pacienta nebo dokonce ve stejné ledvině<sup>99, 59</sup>.

Nádorové léze mohou být solitární nebo bilaterální a multifokální. Nádor byl diagnostikován u 45 % nosičů mutace BHD genu, 2,5krát častěji u mužů, většinou do věku 48 let.

Z manifestací BHD syndromu, kromě nádorů ledvin, se u asi 85 % BHD pacientů vyskytují kožní papuly (fibrofolikulomy, nejčastěji na hlavě, krku a přední straně trupu)

a u více než 80 % BHD pacientů také plicní cysty. 25 % osob má v anamnéze spontánní pneumotorax<sup>59</sup>. Ač byl u některých rodin pozorován vyšší výskyt nádorů tlustého střeva, zatím není zřejmé, zda se jedná o manifestaci BHD syndromu<sup>31</sup>.

Prevalence BHD syndromu je 1:200 000<sup>99</sup>.

### 1.3.5 Hyperparathyroidismus-nádory čelisti (HPT-JT)

Dědičný syndrom hyperparathyroidismus-nádory čelisti (HPT-JT) v některých rodinách zvyšuje výskyt nádorů ledvin – nefroblastomů, hamartomů a Wilmsova tumoru a renálních cyst<sup>131, 100, 101</sup>.

U přibližně 95 % osob postižených HPT-JT se vyskytne hyperparathyroidismus, u 5 % osob vzniká parathyroidní karcinom a u asi poloviny osob se vyvinou fibro-oseózní mandibulární a maxilární nádory<sup>100</sup>.

Hyperparathyroidismus-nádory čelisti (HPT-JT) souvisí s mutací nádorového supresorového genu HRPT2 (hyperparathyroidismus typ 2). Protože bylo zaznamenáno zatím jen asi 50 rodin, přesná incidence nebyla ještě stanovena<sup>101</sup>.

### 1.3.6 Konstituční translokace chromozomu 3

Balancované translokace chromozomu 3 jsou vzácnou příčinou vzniku světlobuněčného renálního karcinomu (ccRCC) (OMIM 603046 a 144700)<sup>132, 133, 90</sup>. Bylo popsáno 13 různých konstitučních translokací chromozomu 3, z nichž 7 bylo asociováno s familiárním nádorovým onemocněním ledvin, u zbylých 6 nebyl zjištěn rodinný výskyt<sup>28, 134</sup>.

Kandidáty na původce je řada genů na chromozomu 3 (mj. i FHIT, TRC8, DIRC1, DIRC2, DIRC3, HSBAP1, LSAMP, RASSF5, KCNIP4 a FBW7<sup>135, 136</sup>; SETD2 a JARID1C<sup>135</sup>). Rebouissou naznačil, že vliv zárodečných mutací HNF1B a HNF1A může predisponovat k nádorům ledvin<sup>137</sup>.

O nádorech ledvin způsobených konstitučními translokacemi není zatím mnoho známo. Vodítkem nám zůstává pouze přítomnost translokace chromozomu 3 a výskyt mnohočetných a bilaterálních ccRCC.

### 1.3.7 Familiární papilární karcinom štítné žlázy (FPTC)

U osob postižených tímto syndromem se ve zvýšené míře vyskytují papilární renální karcinom (pRCC) a onkocytom ledviny. Kromě nádorů ledvin pak také papilární karcinom štítné žlázy a nodulární choroba štítné žlázy. Z celkového počtu papilárních karcinomů štítné žlázy je pouze 5 % založeno na dědičném podkladě<sup>2</sup>. FPTC fenotyp byl dán do souvislosti s oblastí 1q21<sup>137</sup>, kde by se mohl nacházet dosud neurčený gen, zodpovědný za tento syndrom<sup>90</sup>.

### 1.3.8 Familiární karcinom ledvin bez dosud známé genetické příčiny

Familiální světlobuněčný renální karcinom (ccRCC) je definován vznikem ccRCC u dvou či více členů téže rodiny a bylo u nich vyloučeno onemocnění VHL a konstituční translokace chromozomu 3<sup>138, 139, 86, 90</sup>. Tento typ nádoru má velmi nízkou frekvenci (je známo něco přes 70 rodin). V těchto rodinách bylo zjištěno, že příbuzní 1. stupně mají 2–3krát vyšší riziko vzniku RCC než běžná populace<sup>121</sup>. Protože příčina zatím není známa, předpokládá se multigenetický mechanismus dědičnosti<sup>16</sup>.

### 1.3.9 Tuberozující skleróza (TS)

Tuberózní skleróza je autozomálně dominantně dědičné onemocnění typické tvorbou hamartomů v mnoha orgánech, rhabdomyomů v srdci a angiomyolipomů v ledvinách, často je přítomen autismus nebo epilepsie. Karcinomy ledvin postihují asi 5 % nemocných a to v mladém věku do 30 let<sup>41, 119</sup>.

Tento dědičný syndrom souvisí s postižením genů TSC1 a TSC2<sup>140, 104</sup>. Celých 70 % onemocnění TS je způsobeno spontánní zárodečnou mutací. Pouze 30 % onemocnění je dědičných. U dědičných forem je pak téměř kompletní penetrance, ale variabilní expresivita.

Renální léze se vyskytnou u 50–80 % TS pacientů (angiomyolipomy, cysty, onkocytomy, RCC)<sup>105, 90</sup>. Renální angioliomy mohou být život ohrožující při jejich krvácení<sup>105</sup>.

U 1–4 % pacientů postižených syndromem TS vznikne karcinom ledvin<sup>106-108, 141</sup>.

Ač je tato incidence shodná se sporadickými formami RCC, vznikají v mladším věku – v průměru v 28 letech<sup>141</sup>. Jsou to nejčastěji ccRCC, ale byly také zaznamenány chRCC, pRCC a onkocytomy<sup>106</sup>.

Celkem 90 % pacientů s TS trpí epilepsií. Jen u 30 % případů je nalezena klasická triáda: epilepsie, mentální retardace a adenoma sebaceum. Kožní projevy zahrnují hypomelanotické makuly, angiofibromy na obličeji, okrsky tzv. žraločí kůže, fibrózní plaky. V ústech se mohou vyskytnout gingivální fibromy. Dalšími možnými extrarenálními projevy mohou být periventrikulární hamartomy, kardiální rhabdomyomy a retinální hamartomy. Až u 75 % pacientů jsou nalezeny renální asymptomatické angiomyolipomy<sup>105</sup>.

### **1.3.10 Hereditární paragangliom/feochromocytom**

Původně byl u dvou rodin s hereditárními paragangliomy zjištěn zvýšený výskyt světlobuněčného RCC. U těchto osob byly mutovány tři ze čtyř genů kódujících sukcinát dehydrogenázu (SDHB, SDHC, SDHD), enzym Krebsova cyklu<sup>111</sup>. Pozdější výzkum u těchto osob odhalil bilaterální, multifokální ccRCC (světlobuněčný RCC) nebo chRCC (chromofobním RCC) s velmi časným vznikem<sup>94</sup>.

Z dalších nádorů, tentokrát mimo ledviny, se vyskytují paragangliom a feochromocytom. Nádorové onemocnění ledvin bývá u pacientů diagnostikováno před 30. rokem života. Protože se jedná o vzácné onemocnění, prevalenci zatím neznáme.

### **1.3.11 Familiární renální onkocytomy (FRO)**

U tohoto syndromu bývají nacházeny zpravidla solitární, multifokální a bilaterální onkocytomy. O FRO syndromu je zatím známo pouze to, že je přenášeno autozomálně dominantně, ale příslušný gen nebyl zatím nalezen. Je zkoumáno možné překrytí s BHD<sup>95</sup>. Osoby postižené FRO onemocní nádory ledvin v průměru v 55,8 letech<sup>112</sup>. Kromě nádorů ledvin nejsou známy žádné další manifestace. V důsledku nízké frekvence výskytu (známo jen asi 20 případů) nebyla zatím stanovena ani přesná prevalence tohoto syndromu.

### **1.3.12 Wilmsův tumor (nefroblastom)**

Jedná se o autosomálně dominantně dědičné onemocnění. Vzniká obvykle u dětí do věku 5 let. Méně než 1 % všech případů je důsledkem zdědění mutace genu od rodiče, většinou se ale jedná o nové zárodečné mutace. Onemocnění Wilmsovým tumorem v dětském věku zvyšuje riziko vzniku nádorových onemocnění ledvin v dospělosti<sup>124, 142</sup>.

Dlouhodobě přežívající osoby po nefrektomii pro Wilmsův tumor v dětství jsou většinou sledovány do 31 let věku. Karcinom ledvin se u těchto osob vyskytne poměrně vzácně, ale je potencialem rizikovým faktorem a mohl by být důvodem pro použití zachovných operací u dětí s tímto onemocněním<sup>83, 143</sup>.

Karcinom ledvin není jedním druhem, ale celým souborem možných typů nádorů, z nichž je každý způsoben různým genem a má odlišnou histologii i klinický průběh. Každý z genů (VHL, MET, FLCN, TSC1, TSC2, FH a SDH) nějakým způsobem je součástí drah metabolického stresu nebo výživové stimulace.

Všechny uvedené syndromy mají autozomálně dominantní typ dědičnosti (kromě karcinomu ledvin souvisejícího s postižením chromozomu 3)<sup>105</sup>.

Při podezření na dědičný typ nádoru může v diferenciální diagnostice od sporadické formy pomoci histologie tumoru a případné extrarenální symptomy<sup>105</sup>.

Mutace každého z těchto genů pro karcinom ledvin vede k deregulaci metabolických drah, jež jsou součástí vnímání hladin kyslíku, železa, energie, živin, což naznačuje, že karcinom ledvin je poruchou buněčného metabolismu<sup>24</sup>.

Hledání dalších genů, zodpovědných za vznik dědičných forem karcinomu ledvin není uzavřeno a pravděpodobně ještě několik genetických abnormalit bude dáno do souvislosti se vznikem tohoto zhoubného nádoru.



### 1.3.13 Genetické faktory ve vztahu k riziku karcinomu ledvin

Nádorová onemocnění ledvin jsou jen vzácně podmíněna hereditární predispozicí. Většinou se jedná o sporadická onemocnění v důsledku získaných genetických změn v nádorové tkáni<sup>119</sup>. 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 výskyt sporadických zhoubných nádorů závisí na věku. Ve vyšším věku dochází k poklesu efektivity protinádorových mechanismů<sup>144</sup>. Ve většině případů se u sporadického výskytu nejčastěji jedná o osoby starší, mezi 60–80 lety.

#### *Rodinné seskupování*

Souvislost mezi genetikou a karcinomem ledvin začala být zřejmá v souvislosti s rodinným výskytem.

Nádorová onemocnění s prokázanou dědičnou příčinou (hereditární forma) tvoří 5–10 % všech nádorů<sup>144</sup>. 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. 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). Zde se pravděpodobně uplatňuje určitý životní styl, případně neznámé predisponující nízké penetrantní geny nebo polymorfismy<sup>144, 145</sup>.

U hereditárního karcinomu ledvin se vždy jedná o onemocnění v rámci syndromu. Hung a kol. ve své multicentrické studii případů a kontrol, která zahrnovala i centra v České republice poukazuje na riziko vzniku onemocnění v rámci rodiny, když ve studii, která zahrnovala 2 652 osob našel pozitivní asociaci i po přizpůsobení dalším rizikovým faktorům. Riziko vzniku karcinomu ledvin rostlo se zvyšujícím se počtem příbuzných, u nichž se vyskytl jakýkoliv karcinom v jeho anamnéze, kdy OR bylo 1,15, pro karcinom ledvin bylo riziko 1,4<sup>145</sup>. Ještě silnější asociaci našli u osob mladších 50 let, kde OR bylo 1,55 a velmi silný vztah byl nalezen u subjektů s postiženými sourozenci, kde riziko

bylo 4,09<sup>145</sup>. V České republice je toto riziko mezi sourozenci velmi vysoké a pozitivní rodinná anamnéza s karcinomem ledvin zvyšuje riziko až na 14,6, výsledek je ale ovlivněn velikostí vzorku<sup>145</sup>. Také další studie případů a kontrol potvrdila významnou asociaci mezi sourozenci, která byla vyšší než mezi rodiči a dětmi<sup>146,7</sup>.

Současné studie ukazují na velmi silnou genetickou komponentu v etiologii RCC<sup>89,74,21</sup>.

Karcinom ledvin je onemocnění, tak jako většina nádorových onemocnění, s předpokládanou multifaktoriální etiologií. Na jeho vzniku se podílí celá řada faktorů ať už samostatně nebo v kombinaci a můžeme hovořit o shlukování rizikových faktorů. Rizikové faktory mohou působit samostatně nebo se vzájemně kombinovat a potencovat. Proto je důležité poznání rizikových faktorů a posouzení jejich vlivu při vzniku tohoto onemocnění a z toho vyplývající návrhy preventivních opatření.

## 1.4 Etiologické a rizikové faktory karcinomu ledvin

### Rizikové faktory vzniku karcinomu ledvin

Vznik nádorového onemocnění je multifaktoriální. Uplatňuje se v něm řada etiologických a rizikových faktorů. K hlavním faktorům, které jsou uváděny v souvislosti se vznikem karcinomu ledvin, patří zejména kouření, obezita a hypertenze a hereditární dispozice.

Nejsilnější vliv byl zaznamenán mezi kouřením a karcinomem ledvin, konzistentní pozitivní asociace i s RCC a obezitou, diabetem, hypertenzí<sup>147, 148, 21</sup>. Dalšími rizikovými faktory pro vznik karcinomu ledvin jsou nadužívání analgetik<sup>149, 150, 21</sup>, historie cystického onemocnění v důsledku dlouhodobé dialýzy<sup>151, 21</sup> a vybrané profese<sup>152, 153, 21</sup>.

#### 1.4.1 Kouření

Kouření je udáváno jako jeden z nejvýznamnějších kauzálních faktorů pro vznik zhoubných nádorů ledvin. Uvádí se, že kouření je zodpovědné za 20–30 % těchto nádorů u mužů a 10–20 % u žen<sup>154, 7, 155</sup>.

V roce 1986 byl tabákový kouř zařazen v seznamu IARC mezi prokázané humánní karcinogeny<sup>156</sup>. Vdechování tabákového kouře je jasně zapojeno v etiologii RCC. Předpokládá se, že kouření poškozuje buňky na úrovni ledviných tubulů takovým způsobem, který může predisponovat k mutagenезi<sup>19</sup>.

Riziko pro kuřáky se nejčastěji pohybuje od 1,2 do 2,3 a je považováno za středně vysoké<sup>157</sup>. Kouření se jako rizikový faktor uplatňuje bez ohledu na pohlaví<sup>158</sup>. Epidemiologické studie potvrzují vliv kouření na vznik karcinomu ledvin také ve vztahu k délce kouření a počtu vykouřených cigaret a riziko pro těžké kuřáky se pohybuje v hodnotách od 2,0 do 3,0.

Na rozdíl od dříve publikovaných názorů je kouření prokazatelným kauzálním faktorem, který může působit samostatně, ale také ovlivňovat další rizikové faktory<sup>158</sup>. Kouření je rizikovým faktorem pro karcinom ledvin pro aktivní, ale i pasivní kuřáky<sup>159</sup>.

Riziko karcinomu ledvin u kuřáků je o 38 % vyšší než u nekuřáků<sup>160</sup>. Relativní riziko vzniku RCC pro kuřáky (současné či bývalé) je 1.38 (95% IS 1.27–1.50). Pro kuřáky – muže bylo 1.54 (95% IS 1.42–1.68) a pro kuřáčky 1.22 (95% IS 1.09–1.36). Jak u mužů, tak u žen byl zjištěn nárůst rizika silně závislý na dávce. Kuřáci (i bývalí),

co kouřili 1–9, 10–20 nebo 21 cigaret denně měli RR 1.60 (95% IS 1.21–2.12)<sup>21</sup>, 1.83 (95% IS 1.30–2.57)<sup>21</sup>, nebo 2.03 (95% IS 1.51–2.74)<sup>21</sup>. Kuřáčky měly RR 0.98 (95% IS 0.71–1.35)<sup>21</sup>, 1.38 (95% IS 0.90–2.11)<sup>21</sup>, nebo 1.58 (95% IS 1.14–2.20)<sup>21</sup>. Studie se zabývala i možnými výhodami zanechání kouření. Zanechání kouření vedlo ve studii Moore et al. ke snížení RR těch, kdo nekouřili 10 a více let, ve srovnání s těmi, kdo přestali kouřit před 1–10 lety. Existuje zde silná závislost dávky a účinku, kdy je nárůst rizika závislý na počtu denně vykouřených cigaret a riziko klesá s dlouhodobým zanecháním kouření<sup>21</sup>.

#### **1.4.2 Obezita**

Existují silné epidemiologické a molekulární důkazy o tom, že obezita je rizikovým faktorem pro vznik několika typů nádorů. Karcinom ledvin je jedním z nádorů spojených s obezitou nejúžeji<sup>161</sup>. Nadváha a obezita jsou odpovědné za asi 30 % karcinomů ledvin u obou pohlaví<sup>162</sup>.

Obezita je konzistentně udávána jako rizikový faktor karcinomu ledvin zejména u žen, kde riziko muže být až trojnásobné<sup>163, 164</sup>, s méně přesvědčivými a slabšími výsledky u mužů<sup>165</sup>, i když jiné studie tento rozdíl nepotvrzují<sup>166, 162</sup>. Scélo a Brennan uvádí, že obezita a nadváha je zodpovědná za 25 % karcinomů ledvin u obou pohlaví<sup>7</sup>.

Mechanismus, kterým obezita přispívá ke karcinomu ledvin, není jasný. Tabulka 3 ukazuje základní druhy změn, nacházených u obézních pacientů, které mohou působit také v patogenezi nádorových onemocnění.

Tabulka 3. Možný patofyziologický základ pro rozvoj nádorových onemocnění u obézních jedinců (převzato<sup>161</sup>).

Hormonální změny	zvýšené hladiny estrogenů
	zvýšené hladiny inzulínu
	zvýšené hladiny inzulínu podobného růstových faktorů
Alterace imunitního systému	poruchy imunitní odpovědi
	zvýšená aktivace NF-kappa B
	zvýšený oxidativní stres
	zvýšená peroxidace
Adipocytokiny	zvýšená hladina leptinu
	snížená hladina adiponektinu
	další adipocytokiny – TNF-alpha, IL-6, PAI-1.
Ostatní	hypertenze
	chronický systémový zánět
	zvýšený reflux kyselin
	zvýšený příjem jodu
	stížená biologická dostupnost vitamínu D

Možným etiologickým mechanismem vzniku nádoru je endokrinní funkce tukové tkáně. U pacientů s obeziou jsou přítomny hormonální změny, jako například zvýšená hladina estrogenů, inzulínu a inzulínu podobného růstového faktoru. U obezity jsou navíc běžně nacházeny změny imunitní odpovědi, oxidativního stresu a peroxidace<sup>167</sup>. Obezita je spojena se zvýšenými hladinami leptinu a sníženými hladinami adiponektinu, stejně jako se zvýšenými hladinami dalších adipocytokinů (interleukin-6, tumor necrosis faktor-alfa). Další adipocytokiny, jako jsou IL-6 a TNF-alfa, řídí proinflamatorní stav, který následně vede k poškození DNA<sup>168, 161</sup>, angiogenezi<sup>169, 161</sup> a k podpoře karcinogeneze a metastazování<sup>170-172, 161</sup>. Dalším důsledkem obezity je zvýšení inzulínové rezistence, kdy pak následná hyperinzulinémie zvyšuje riziko vzniku nádorového onemocnění<sup>161</sup>. Adiponektin, produkovaný maturovanými adipocyty, hraje roli v inzulínové senzitivitě. Cirkulující (sérové) hladiny adiponektinu byly inverzně spojeny s obezitou a inzulínovou rezistencí (OR=0,76, p=0,05, vztah se nezměnil po přizpůsobení BMI; v regresních modelech nevyšel významný a ukazuje se, že vztah je ovlivněn centrální čili intraabdominální obezitou). Hladiny adiponektinu klesají se zvyšující se celkovou nebo

centrální adipositou a rostou při dlouhodobém úbytku hmotnosti<sup>173-175</sup>. Studie případů a kontrol z Atén zjistila, že nízké hladiny adiponektinu jsou spojeny s nárůstem rizika karcinomu ledvin<sup>176</sup>. Adiponektin zvyšuje inzulínovou senzitivitu<sup>177, 178</sup> a lipidový profil<sup>173</sup>, snižuje zánětlivé mechanismy podílející se na ateroskleróze<sup>179</sup>. Jsou známy mechanistické a epidemiologické důkazy, poukazující na protektivní vliv adiponektinu u s obezitou asociovaných zhoubných onemocnění<sup>180-183</sup>.

### 1.4.3 Výživa

Možný vztah mezi karcinomem ledvin a výživou byl potvrzen v řadě studií<sup>184-186</sup>. Vliv výživy na vznik zhoubných nádorů s přihlédnutím k lokalizaci nádoru se uvádí od 10 do 75 %, přičemž průměrný vliv se pohybuje kolem 35 %<sup>187, 188</sup>.

Četné studie se zabývaly rolí jednotlivých složek výživy u karcinomu ledvin. Ukázalo se, že se zde uplatňuje se jednak celkový energetický přísun, ale také základní nutriční složky, komplexnější složky v podobě potravin a nápojů a jejich zpracování, skladování a příprava.

Zvýšené riziko bylo nalezeno u osob s vyšším energetickým příjmem. Wolk pozoroval signifikantní, statisticky významnou asociaci u celkového energetického příjmu (RR 1,7, 95% IS 1,4-2,2) u skupiny s nejvyšší expozicí při srovnání s expozicí nejnižší<sup>189</sup>.

Skladba potravin může hrát jednak negativní roli, zejména při nadměrném energetickém přísunu a při nadbytku tuků v potravinách, ale vhodná skladba stravy může hrát významnou roli v prevenci nádorů, především trávicího traktu, ale i nádorů ledvin. U karcinomu ledvin se mohou uplatňovat jídla z masa, mléčné výrobky, ale i konzumace zeleniny a kuřecího masa.

Pokrmy z masa jsou bohaté na tuky a významnou roli hraje i kuchyňská úprava a vysoký obsah kuchyňské soli. Při přípravě potrawy vysokými teplotami, zejména v plameni, mohou vznikat polycyklické aromatické uhlovodíky a heterocyklické aminy<sup>162</sup>. Naopak konzumace bílého masa a ryb nádorové riziko nezvyšuje, nalezené OR pro konzumaci drůbeže bylo 0,74<sup>190</sup>.

Smažená masa byla spojena s vyšším rizikem RCC. Lindbland et al. zjistili vyšší riziko u osob často konzumujících smažená masa, masa s omáčkou, či drůbež<sup>191</sup>. Naopak u konzumace zeleniny a ovoce našel protektivní vliv. Signifikantně protektivní vliv byl

patrný zejména při zvýšené konzumaci citrusů. Naopak snížená konzumace vitamínu E a hořčíku ve jmenované studii vedla ke zvýšení rizika karcinomu ledvin<sup>191</sup>.

Jako možný rizikový faktor karcinomu ledvin bývá udávána i zvýšená konzumace mléka a jogurtů, kde odds ratio (OR) je 1,46 respektive 1,34<sup>188,190, 192</sup>. Ovoce a zelenina svým obsahem vitaminů, minerálních látek, vlákniny a celé řady dalších bioaktivních látek se považují za nejdůležitější ochranný faktor výživy. Hsu a spol. ve studii v zemích střední a východní Evropy, která zahrnovala 2 574 osob, potvrdili statisticky významný protektivní vliv konzumace zeleniny<sup>192</sup>.

Yuan et al. pozorovali silnou inverzní asociaci mezi konzumací košťálové a tmavě zelené zeleniny a rizikem RCC (p-trend menší než 0,001)<sup>193</sup>.

Některé studie našly zvýšení rizika u konzumace vybraných potravin, jako jsou masa, a snížení rizika při konzumaci zeleniny a ovoce<sup>194-197, 189, 21</sup>.

#### 1.4.4 Alkohol

Čistý etanol nemá karcinogenní účinky, a přesto řada epidemiologických studií přináší důkazy, že konzumace alkoholu zvyšuje riziko vzniku nádorových onemocnění. Alkoholické nápoje byly klasifikovány jako karcinogeny 1. třídy. Karcinogenně působí pravděpodobně jeho metabolit acetaldehyd a také některé příměsi alkoholických nápojů. Alkohol dobře rozpouští řadu toxických látek, může usnadňovat vstup jiných karcinogenů přes tkáňové bariéry změnou jejich propustnosti<sup>188, 198</sup> a zanedbatelnou není ani otázka nutriční deficience.

Studie případů a kontrol z Dánska a také studie z dalších zemí pozorovaly statisticky významný inverzní vztah mezi konzumací alkoholu a karcinomem ledvin<sup>199, 200</sup>. Také Setiawan v multietnické kohortě našel inverzní asociaci pro muže, kteří pili jeden nebo více alkoholických nápojů za den a měli o 3 % nižší riziko ve srovnání s těmi, kteří alkohol nekonzumovali<sup>158</sup>. Ani studie prováděná v zemích střední a východní Evropy nenalezla pozitivní asociaci mezi konzumací alkoholu a karcinomem ledvin<sup>192</sup>.

## 1.4.5 Zdravotní stav

### 1.4.5.1 Hypertenze

Na vztah mezi hypertenzí a rizikem vzniku karcinomu ledvin upozorňuje celá řada epidemiologických studií. Ve většině studií byla zjištěna asociace hypertenze se zvýšením rizika rozvoje karcinomu ledvin. Toto zvýšení se pohybovalo mezi 1,2-3<sup>201-204</sup>.

Hypertenze se vyskytuje až u 40 % dospělých s adenokarcinomem ledvin. Některé studie případů a kontrol našly asociaci mezi hypertenzí a karcinomem ledvin, kdy OR bylo 1,4–3,2 a to i po přizpůsobení nejčastějším ovlivňujícím faktorům jako jsou věk, kouření a BMI, ale ne na antihypertenzivní léčba<sup>205</sup>. Tyto závěry potvrdily také kohortové studie, kdy nalezené RR bylo 1,12–2,2. Další „follow – up“ studie, která sledovala 36 728 žen a 35 688 mužů našla pozitivní asociaci u žen v závislosti na výšce krevního tlaku, kde riziko bylo od 1,7 do 2,0<sup>206</sup>.

Z mnoha studií<sup>202, 165, 207-209, 21</sup> není zřejmé, zda je hlavním rizikovým faktorem sama hypertenze nebo její léčba. Některé studie zjistily zvýšené riziko i po přizpůsobení antihypertenzní léčbě. Jiné studie po přizpůsobení antihypertenzní medikaci našly výrazný pokles rizika na nevýznamné<sup>149, 148, 201, 210, 21</sup> a další na medikaci nepřizpůsobovaly, protože užívání antihypertenzních léků vysoce koreluje s onemocněním hypertenzí<sup>203, 204, 201, 117, 21</sup>.

I když je prevalence hypertenze v populaci poměrně stabilní, roste počet užívaných druhů léků. Navíc, dlouhodobý efekt užívání antihypertenzní medikace a vaskulární a celulární vliv na ledviny není dosud znám<sup>202, 165, 209, 21</sup>.

Dalšími rizikovými faktory, které jsou ve vztahu s RCC, jsou historie cystické choroby v důsledku dlouhodobé dialýzy<sup>151, 211, 212, 21</sup>, ledvinných kamenů a cyst, infekcí močových cest, onemocnění diabetem a možný vliv mohou mít i alergie.

### 1.4.5.2 Hemodialýza

U pacientů s hemodialýzou, zejména u mužů, je zvýšený výskyt získané cystické nemoci ledvin, která predisponuje ke vzniku karcinomu ledvin<sup>213</sup>. Kojima et al. u souboru 2 624 dialyzovaných pacientů sledoval od července 1993 do března 2004 vztah mezi karcinomem ledvin a dialýzou a také vztah mezi cystickou nemocí ledvin a karcinomem ledvin. Pacienti byli každoročně vyšetřeni pomocí CT a ultrazvuku a výsledkem tohoto "screeningu" bylo potvrzení vyšší incidence karcinomu ledvin ve vztahu k normální



populaci. Více než 80 % pacientů s diagnostikovaným karcinomem ledvin mělo také cystické onemocnění ledvin. Prognóza pro tyto pacienty ale byla příznivá, protože díky pravidelnému sledování byly nalezené nádory velmi malé a chirurgicky řešitelné<sup>213</sup>.

#### **1.4.5.3 Infekce a kameny**

Podle některých studií zvyšují riziko vzniku RCC i prodělané infekce močového traktu. Nicméně to nebylo zjištěno konzistentně<sup>148, 214-219, 21</sup>.

Některé epidemiologické studie ukazující na možný vztah mezi ledvinnými kameny a rizikem vzniku karcinomu ledvin, zjistily OR v rozmezí od 1,3 do 6,5, při sledování vztahu k pohlaví, bylo riziko významnější pro muže. Vztah mezi onemocněním močového ústrojí a karcinomem ledvin nalezen nebyl, ale potvrdila se asociace mezi poraněním ledvin a karcinomem ledvin a to pro obě pohlaví, kde OR bylo 3,2<sup>157</sup>.

#### **1.4.5.4 Diabetes mellitus a další onemocnění**

Onemocnění diabetem mellitus zvyšuje riziko močových infekcí, narušuje imunitní odpověď a souvisí s obezitou a hypertenzí<sup>205</sup>.

Studie případů a kontrol i kohortové studie našly asociaci i mezi diabetem mellitus a karcinomem ledvin, kde riziko bylo 1,4–2,2 a onemocněním štítnou žlázou a karcinomem ledvin s rizikem kolem 1,6<sup>157, 220, 221</sup>.

Diabetes mellitus může z části souviset s hypertenzí a obezitou, protože obezita ovlivňuje obě tato onemocnění<sup>222</sup>. Výsledky několika studií případů a kontrol zjistily pouze slabou asociaci, která však může být ještě v důsledku confounding<sup>223, 222, 21</sup>.

Některé studie ukazují i na možný vztah mezi alergickými onemocněními a karcinomem ledvin, kde u alergické rýmy a astmatu byla nalezena pozitivní asociace<sup>224</sup>.

### **1.4.6 Léky**

Riziko vzniku karcinomu ledvin může být zvýšené také v důsledku užívání vybraných skupin léčiv, zejména fenacetinem a antihypertenzivy.

#### **1.4.6.1 Analgetika**

Užívání analgetických a antipyretických léků postupně narůstalo od poloviny minulého století a vrcholu dosáhlo v 70. až 80. letech minulého století, kdy se začalo snižovat užívání fenacetinu. Historické a kauzální spojení mezi užíváním fenacetinu

a rizikem vzniku karcinomu ledvin je tedy obtížné, protože více než 20 let není ve většině zemí dostupný<sup>154</sup>. Od konce minulého století začíná převažovat užívání nesteroidních antiflogistik např. ibuprofenu<sup>225</sup>.

Také jiná analgetika, antipyretika a antiflogistika mají význam při vzniku karcinomu ledvin, ale jejich vliv není tak jednoznačný jako u fenacetinu a při nepravidelném užívání mají jen okrajový význam. Dhôte ve svém systematickém přehledu nenalezl vztah mezi užíváním paracetamolu a karcinomem ledvin<sup>157</sup>.

#### **1.4.6.2 Diuretika a léčba hypertenze**

Většina pacientů s hypertenzí je zároveň pro tuto diagnózu léčena. Proto je v některých studiích předmětem diskusí, zda vyšší riziko u pacientů s hypertenzí vzniká v důsledku hypertenze či její terapie.

Užívání diuretik pozorované některými studiemi bylo spojeno se vzestupem rizika karcinomu ledvin u žen i u mužů<sup>157, 159</sup>, přičemž riziko bylo 2,3–4. Také jiné studie ukazují na pozitivní asociaci zejména mezi užíváním tiazidů a rizikem vzniku karcinomu ledvin, kdy OR u mužů bylo 2,2 a u žen 1,8. Tyto výsledky potvrzují i některé kohortové studie, které zjistily také vztah mezi karcinomem ledvin a užíváním diuretik, kde nalezené riziko bylo 1,53<sup>227</sup>.

#### **1.4.7 Socioekonomický status**

Životní styl je největší měrou zodpovědný za vznik nádorových onemocnění obecně a také u karcinomu ledvin. Životní styl bývá výraznou měrou určen vzděláním a profesí. Tyto zase souvisí s velikostí bydliště a znečištěním životního prostředí. Řada studií tyto faktory uvádí pod souhrnným názvem socioekonomický status.

Socioekonomický status dle Webera vyjadřuje postavení jedince ve společnosti ve srovnání s ostatními lidmi a určuje tedy jeho pozici v sociální stratifikaci. Socioekonomický status zahrnuje složku materiální, kam je řazen příjem, vybavení domácností, vlastnictví nemovitosti a složku nemateriální, statusovou, která hodnotí například vzdělání, postavení ve společnosti z hlediska prestiže a vykonávané povolání a také životní styl<sup>228</sup>. U socioekonomického statusu se tedy uplatňují jednak faktory individuální, jako bydlení, vzdělání a jednak faktory na úrovni oblastí, jako nezaměstnanost, infrastruktura oblasti a kvalita životního prostředí<sup>229, 230</sup>.

### **1.4.7.1 Vzdělání**

Vzdělání a bydlení jsou tedy považovány za faktory umožňujících hodnocení socioekonomického postavení. Zejména úroveň vzdělání významně ovlivňuje socioekonomické postavení jednotlivců i celých rodin a hierarchii jejich hodnot a chování. Úroveň vzdělání se po ukončení studií nemění, umožňuje lepší pozici při hledání zaměstnání, ovlivňuje přístup k informacím a k jejich využití.

Řada studií se zabývá vlivem socioekonomického statusu (SES) na incidenci různých typů nádorů. V urologické literatuře je SES nejužěji spojen s karcinomem prostaty<sup>232, 19</sup>. V samostatných studiích z Nového Zélandu a Holandska, vykazovali lidé s nižším SES vyšší incidenci několika typů nádorů, včetně RCC<sup>233, 234, 19</sup>. Studie provedená v Dánsku u RCC zjistila 2,3x vyšší šanci u osob s nejnižším SES, že se u nich vyskytne RCC<sup>235, 19</sup>.

Podle některých epidemiologických studií je vyšší socioekonomický status ochranným faktorem karcinomu ledvin a nalezené OR se pohybuje od 0,4–0,7 a to i po přizpůsobení věku, BMI, kouření, ale ne rizikovým faktorům pracovního prostředí<sup>157</sup>. Také studie případů a kontrol prováděná v Dánsku potvrdila vztah mezi socioekonomickým statutem a vznikem karcinomu ledvin, kdy riziko narůstalo s poklesem socioekonomického statusu a bylo 2,2–2,4<sup>235, 153</sup> a zůstalo významné i po přizpůsobení dalším ovlivňujícím faktorům. Prospektivní kohortová studie provedená u norských žen tuto asociaci také potvrdila<sup>236</sup>. Asociace mezi dosaženým vzděláním a nádorovým onemocněním je výraznější u osob středního a vyššího věku.

Ženy s nízkým socioekonomickým statutem mají vyšší výskyt karcinomu ledvin<sup>230</sup>. Studium vlivu socioekonomického statusu na riziko vzniku nádoru se zabývalo více publikací. Vliv SES je znám u karcinomu kolorekta, prostaty, prsu a melanomu. Inverzní asociace byla nalezena u SES a karcinomu plic, žaludku, orofaryngu, jícnu a cervixu<sup>237-241</sup>. Další studie se zabývaly vlivem vzdělání a rizikem vzniku nádorů včetně nádorů ledvin<sup>242, 236, 243</sup>. Na základě studií je vzdělání udáváno jako nejvhodnější ukazatel SES na Islandu<sup>244, 241</sup>, tedy v evropských podmínkách, proto i předkládaná studie použila vzdělání jako indikátor socioekonomického statusu.

### **1.4.7.2 Velikost bydliště**

Vliv zevního prostředí na vznik nádorových onemocnění se obecně spíše přeceňuje a jeho podíl se pohybuje průměrně kolem 2 %. Přesto je třeba zvažovat i možný zvyšující se vliv faktorů životního prostředí, což je dáno akumulací nových chemických a karcinogenních látek v životním prostředí, protože neustále narůstá počet látek, které jsou považovány za karcinogenní nebo suspektně karcinogenní<sup>245, 246</sup>. Vliv životního prostředí můžeme sami jen málo ovlivnit a jeho faktory mohou být spojené s životním stylem. O možném vlivu životního prostředí svědčí i to, že nádory ledvin se vyskytují častěji u osob žijících ve velkých městech než na venkově. Příčinou vyššího výskytu karcinomu ledvin v městských aglomeracích může být větší znečištění životního prostředí, profesionální expozice v průmyslových oblastech nebo odlišný životní styl. Velikost obce může být dalším měřítkem socioekonomického postavení. Zavádějícím faktorem by mohla být snadnější dostupnost lékařské péče ve velkých městech<sup>154, 83, 10</sup>.

### **1.4.7.3 Náboženské vyznání**

Náboženské vyznání je opomíjeným faktorem životního stylu, přestože do určité míry ovlivňuje chování jedince. Náboženství stanovuje pravidla životního stylu (střídmost ve výživě, zodpovědnost ke svému tělu), omezuje rizikové aktivity, jako je užívání nadměry alkoholu či jiných návykových látek, zvládání stresu (zpověď a rozhřešení).

## **1.4.8 Pracovní prostředí a ionizující záření**

### **Profesionální expozice**

Ač karcinom ledvin není běžně považován za profesionální onemocnění, několik studií poukázalo na možnou souvislost profesionálně derivovaných expozic a tímto nádorovým onemocněním. Mezi jinými se jednalo o expozici azbestu, výfukovým plynům, výparům benzínu, chlorovaným rozpouštědly, polycyklickým aromatickým uhlovodíkům, barvám, kadmiu a olovu<sup>21, 247, 248</sup>.

Z profesních rizik je uváděna jako riziková práce v kožedělném a textilním průmyslu a také karcinogenní vliv kadmia a azbestu, který se může resorbovat z gastrointestinálního traktu a jehož vylučování do moči je potvrzeno. K rizikovým profesím patří také práce v čistírnách, ve sklárnách, expozice v železárnách, v petrochemickém průmyslu, práce hasičů a také chronická expozice ionizujícímu záření zvyšuje riziko vzniku nádorů ledvin. Ve vyšším riziku vzniku karcinomu ledvin

v souvislosti s výkonem povolání, podle studie Parent et al., byli tiskaři, farmáři, zahradníci, letečtí mechanici. Jako rizikové sloučeniny byly v této studii uváděny ozon, soli chromu a azbest<sup>249</sup>.

Kromě expozice chemickým faktorům se může uplatňovat také vliv fyzické aktivity. Studie z Itálie zjistila, že osoby ve skupině s fyzicky nejnáročnější profesí měli o 30–35 % nižší riziko vzniku karcinomu ledvin ve srovnání s osobami s nejméně fyzicky náročnou profesí<sup>250, 19</sup>.

Muži vykonávající vysoce fyzicky náročné profese mají nižší riziko vzniku karcinomu ledvin. Tento vztah nebyl nalezen u žen. Studie Bergstrom et al. 1999 zjistila nárůst incidence u mužů karcinomu s klesající fyzickou aktivitou v zaměstnání<sup>251</sup>. Studie však nepotvrdila tento vztah u žen. To může být v důsledku nižších expozic (méně namáhavé profese), confounding – péče o domácnost nebo reprodukčních faktorů či rozdílnou biologickou odpovědí na fyzickou aktivitu mužů a žen.

Expozice škodlivým látkám může pocházet také z prostředí: ze vzduchu, vody či potravy. Několik studií se pokusilo odhalit další možné rizikové faktory prostředí, jako jsou chlorování vody, arsen v pramenité vodě – studnách či azbest ve vodě – azbesto-cementové potrubí a rezidua azbestu z těžby<sup>21</sup>.

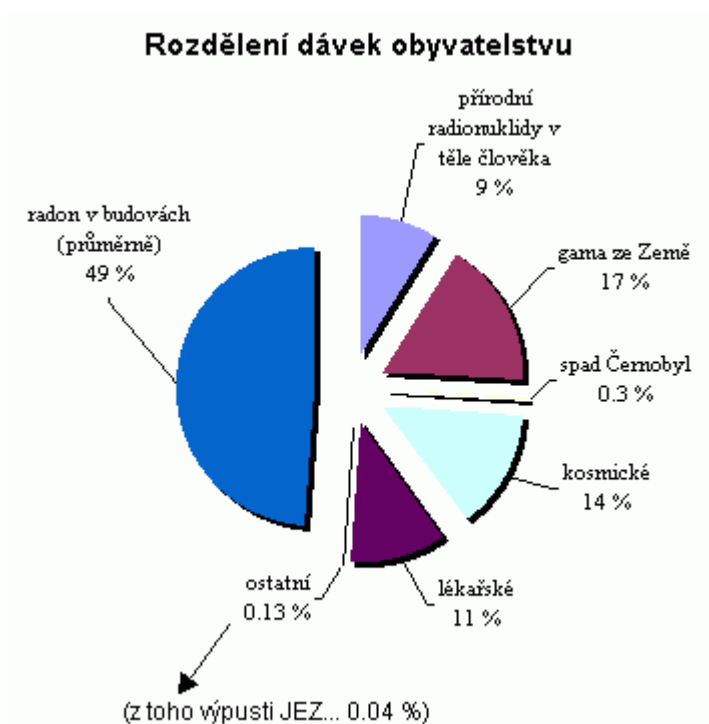
Studie případů a kontrol ze Slovenska srovnávala expozici polychlorovaným bifenylym ve dvou okresech a výskyt vybraných typů nádorů. Tato studie sice našla vyšší incidenci některých typů nádorů v okrese Michalovce (místě s vyšším znečištěním), avšak u karcinomu ledvin se tato závislost neprokázala<sup>252</sup>.

### **Ionizující záření**

Ionizující záření je všudypřítomné. Záření přírodního pozadí má původ v podloží (půdě a vodě, z nich se uvolňuje mj. také radon) i kosmu. Přírodní radiační pozadí není všude na světě stejné, ale liší se podle geografické oblasti, nadmořské výšky a vlastností podloží. Světová střední roční efektivní dávka je 2,4 mSv/rok, s rozpětím 1–10 mSv<sup>253</sup>.

Přírodní radiační pozadí ve světě ale může být i několikanásobně vyšší než je světová střední roční efektivní dávka (Kerala v Indii 17 mSv/rok, Guapara v Brazílii 175 mSv/rok, Ramsar v Iránu 400 mSv/rok)<sup>253</sup>. V České republice je úroveň přírodního radiačního pozadí poněkud vyšší než celosvětový průměr udávaný United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) a činí kolem 3–4 mSv/rok<sup>253</sup>.

Graf 11. Rozdělení dávek obyvatelstvu.



\* převzato z webu Státního ústavu radiační ochrany<sup>254</sup>.

Průměrná roční dávka ozáření člověka z přírodních zdrojů činí zhruba 2,4 mSv, z umělých zdrojů se odhaduje na cca 0,6 mSv/rok<sup>255</sup>. V současné době tedy v průměru asi 80 % radiační zátěže představují přírodní zdroje a 20 % zdroje umělé.

Radioaktivita pozadí nebývá chápána jako faktor způsobující signifikantní riziko vzniku nádoru u daného jedince<sup>256</sup>.

Umělé zdroje ionizujícího záření představují přístroje a zařízení užívané v medicíně, technice, energetice i jinde. Umělé zdroje přispívají průměrně roční efektivní dávkou asi 1 mSv na obyvatele ČR. Z toho je uváděno 0,6 mSv z radiodiagnostických vyšetření, 0,005 mSv z profesionálních expozic, zatímco atmosférické jaderné testy a jaderné havárie přispívají roční efektivní dávkou 0,007 mSv<sup>255</sup>.

### Mechanismus účinku ionizujícího záření

Ionizující záření působí na člověka dvěma hlavními biologickými mechanismy. Prvním je přímá interakce ionizujícího záření s makromolekulami, která vede k mutacím DNA či smrti buňky. Druhým mechanismem je nepřímá interakce, kdy ionizující záření při průchodu tkání způsobí vznik volných radikálů. Ty pak interferují s chemickými vazbami mezi makromolekulami, které regulují klíčové buněčné procesy (volné radikály poškozují esenciální enzymy buňky). Radiosenzitivita tkáně se liší dle rychlosti její buněčné proliferace a stupně buněčné diferenciace. V tomto ohledu jsou ledviny pouze nízké radiosenzitivní. Šance, že následkem expozice ionizujícímu záření vznikne nádor, závisí na celkové radiační dávce, ač závažnost následku není dána čistě expozicí ionizujícímu záření, ale je ovlivněna i dalšími faktory (enviromentálními, genetickými)<sup>256</sup>.

Ve většině případů interakce kvant ionizujícího záření s živou tkání nedochází k žádnému účinku. Je to tehdy, když reparační mechanismy na úrovni buňky úspěšně opraví poškození DNA či jiných látek, když buňky usmrčené zářením jsou rychle nahrazeny dělením zdravých buněk, když imunitní mechanismy organismu rozpoznají a zlikvidují geneticky zmutované buňky, a když dojde k rekombinaci volných radikálů dříve, než tyto stačí reagovat s biologicky důležitými látkami.

Zatím neexistuje epidemiologická studie, která by dokládala přímé důkazy k podpoře toho, že nádor vznikl v souvislosti s použitím radiologických metod v medicíně<sup>256</sup>. Společným znakem většiny studií o biologických účincích ionizujícího záření je to, že se jedná o střední, vyšší a vysoké dávky (od několika desetin Sv až do mnoha desítek Sv). Pro nízké dávky ionizujícího záření (na úrovni jednotek a desítek mSv) je obtížné prokázat nějaké kauzální zákonitosti<sup>257</sup>.

Obecně se má za to, že proces vzniku nádoru začíná mutací jednoho nebo skupiny genů či delecí a ztrátou některých genů v jediné buňce. Ukazuje se, že výsledkem působení ionizujícího záření jsou častěji delece. Tyto mutace či delece jsou obvykle opraveny či buňka zanikne. Pokud buňka přežije, existuje šance, že změna nastartuje funkci onkogenu. Klony této buňky získávají selekční výhodu a progredují v nekontrolovatelně se množící tkáň. Navíc expozice ionizujícímu záření nemusí nutně vyvolat změnu pouze na úrovni buňky, ale může například způsobit adaptaci buněk a tkání na nízké dávky záření a tím způsobit jejich vyšší rezistenci případně způsobit genovou instabilitu nebo narušit přenos signálů v buňce a jejím okolí (bystander efekt)<sup>258, 255</sup>. Incidence a závažnost vedlejších účinků ozáření závisí na místě, objemu ozářeného

tkáň, dávce a typu aplikovaného záření. Absorbovaná dávka totiž závisí na několika faktorech a to na charakteristikách pacienta (věk, genetika, zdravotní metabolicko-reparační stav, tělesná konstituce), na charakteristikách přístroje (variabilita dle typu a stáří lampy) a na typu a režimu dané procedury. Odhady dávek pro jednotlivé pacienty proto bez přímé kontroly dokumentace (a případného měření přímo při daném výkonu) nemohou přesně určit míru ozáření konkrétní oblasti (ledvin)<sup>256</sup>.

Ionizující záření zvyšuje riziko vzniku RCC, zejména u pacientů léčených pro ankylozující spondylitidu a karcinom děložního čípku, ale riziko je jen mírné (Strom 1985, Vogelzang 1998)<sup>259, 260</sup>. Také u pacientů s neuroblastomem se po terapeutickém ozáření vyskytl RCC<sup>261</sup>. Zvýšené riziko bylo zaznamenáno i u pacientů léčených Ra-224 pro kostní tuberkulózu. Nicméně ani studie sledující radiologické laborantky, nenalezla vztah mezi expozicí ionizujícímu záření a karcinomem ledvin<sup>262</sup>.

### **Jiná profesionální rizika**

U některých dalších profesí, jako jsou pracovníci v tiskárnách, v obuvnickém průmyslu, u koželuhů, dřevorubců, zdravotnických pracovníků, řidičů kamionů, byl pozorován vztah ke zvýšenému riziku vzniku karcinomu ledvin, ale jen s velmi nejasnými výsledky<sup>157, 263</sup>. Také expozice pesticidům zvyšuje riziko vzniku karcinomu ledvin, kde nalezené OR je 1,6 a je statisticky významné<sup>264</sup>.

Celkově je možno konstatovat, že důkazy o vztahu karcinomu ledvin k různým pracovním expozicím jsou stále neprůkazné.



## 1.5 Klinický obraz a dg

V minulosti se karcinom ledvin podařilo zachytit až v době, kdy se prezentovaly klinické příznaky tohoto onemocnění. Těmi byly bolest v boku, výrazná hematurie a palpovatelná masa. V současné době, široké využití zobrazovacích metod vedlo ke zvýšenému zachytu nádorů v časnějším stádiích a zvýšil se i počet chirurgických výkonů a ablativních terapií<sup>265, 19</sup>. Přesto však narůstá i počet nádorů diagnostikovaných v pozdních stádiích<sup>14, 19</sup> (z neznámého důvodu bylo zvýšení incidence RCC v nižších stádiích výraznější u černochů proti stejně starým bělochům<sup>266, 19</sup>).

Bolest v boku či zádech, anemie, hematurie a ztráta hmotnosti jsou nejčastějšími symptomy karcinomu ledvin<sup>267</sup>. Zvyšující se počet zjevně asymptomatických případů karcinomu ledvin je v důsledku vyššího využití radiografie pro jiné poruchy<sup>268, 267</sup>. Osoby s takto zachycenými nádory mají lepší prognózu. Rutinní využití ultrasonografického screeningu může být doporučeno, a to zejména u VHL pacientů<sup>269, 267</sup>, hemodialyzovaných pacientů s intaktními ledvinami<sup>270, 267</sup>, pro vysoce rizikové rodiny a zřejmě pro pacienty po předešlém ozáření ledvin<sup>271, 260, 267</sup>. V souvislosti s velmi vysokou incidencí karcinomu ledvin v české populaci, by ultrazvukové vyšetření bylo vhodné také u starších osob, kde je maximální výskyt tohoto nádorového onemocnění. Absence lokálních známek či symptomů je příčinou, že v době prezentace příznaků jsou u 20-30 % pacientů již přítomny metastázy<sup>272, 12</sup>. U dalších 20 % pacientů po nefrektomii se vyskytne relaps<sup>273, 12</sup>.

## 1.6 Cíl práce

Kauzální etiologie karcinomu ledvin není známá. Přesto je v literatuře v souvislosti s parenchymovými nádory ledvin opakovaně diskutována řada rizikových faktorů včetně některých genetických vlivů. Protože u souboru z nemocniční studie případů a kontrol, který zahrnoval subjekty z Fakultní nemocnice Olomouc a Fakultní nemocnice České Budějovice, a.s., byl již dříve zjištěn rodinný výskyt nádorových onemocnění, studie si dala za cíl přiblížit souvislosti mezi rizikovými faktory a postižením nejčastěji alterovaného genu u karcinomu ledvin (genu VHL). Práce je doplněna o další analýzy, které nebyly zatím během zpracování databáze provedeny, jako například vliv konzumace zeleniny a ovoce a jejich kulinární přípravy, vzdělání, velikosti bydliště, subjektivně vnímaného znečištění ovzduší, náboženského vyznání, ionizujícího záření.

## 2 Praktická část

### 2.1 Materiál a metoda

#### Studie případů a kontrol

Studie byla prováděna v rámci mezinárodní multicentrické studie případů a kontrol vedené Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC) v Lyonu, která probíhala v 7 centrech v Evropě: Moskva (Rusko), Bukurešť (Rumunsko), Lodž (Polsko), Praha, Olomouc, České Budějovice, Brno (Česká republika). Cílem studie bylo zjistit vztah mezi životním stylem a jeho riziky a poruchami zdraví. Nemocniční analytická observační studie případů a kontrol byla navržena tak, aby stanovila vliv rizikových faktorů životního stylu a jejich vliv na poruchy zdraví.

#### Identifikace případů a kontrol

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 případy. 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 ledviny a 335 kontrolních osob ze dvou center uvedené studie a to z Fakultní nemocnice v Olomouci a Nemocnice České Budějovice, a.s.

Jako případy byly vybírány osoby s nově diagnostikovaným a histologicky potvrzeným karcinomem ledvin (ICD-O-2 kód C64), které byly ve věku od 20 do 79 let.

Kriteriem 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. Pacienti do kontrolní skupiny byli vybíráni z osob s nejrůznějšími diagnózami zejména s vertebrogenním syndromem, lupénkou, po operaci kyčelního kloubu, stavy po úrazech, poruchami sluchu, atopickou dermatitidou a dalšími.

### **Získávání dat**

Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc a ode všech osob ve studii byl získán informovaný souhlas. Poté byl s každým případem i každou kontrolou byl proveden pohovor za pomoci standardizovaného dotazníku.

Pohovor byl veden školeným tazatelem, údaje byly poskytnuty respondenty studie.

S každým případem 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 a výška a váha dotyčného jedince. Dalším sledovaným údajem byla hypertenze a její případná léčba.

Součástí dotazníku byly otázky na výživové zvyklosti. Kategorie konzumace zeleniny a ovoce byly rozděleny na základě jejich kulinární přípravy na čerstvou zeleninu, vařenou zeleninu, konzervovanou a nakládanou zeleninu a čerstvé ovoce.

Každá položka potravy byla klasifikována do 6 kategorií, v závislosti na frekvenci konzumace: nikdy (0), méně než 1 měsíčně (1), méně než jednou týdně (2), 1-2x týdně (3), 3-5x týdně (4) denně (5). U vybraných analýz pak byly frekvence sloučeny do nízké konzumace (0-2) a vysoké konzumace (3-5), aby byl zajištěn dostatečný počet subjektů v jednotlivých skupinách. Konzumace byla hodnocena jako nízká a vysoká. Jako 1 porce bylo považováno množství přibližně 100 gramů. Referenční skupinou byla zvolena skupina s nejnižší frekvencí konzumace.

V rámci pohovoru se zjišťovala expozice ionizujícímu záření. První okruh otázek se týkal expozice rentgenovému záření při RTG vyšetření z důvodů pracovního zařazení, druhá skupina otázek byla zaměřena na terapeutické ozařování. U žen byly tyto otázky ještě doplněny o dotaz na mamografické vyšetření včetně jeho četnosti a věku zahájení.

Dotazník životního stylu obsahoval následující otázky:

- pohlaví
- věk
- stav (svobodný, ženatý, vdovec, rozvedený)
- výška dosaženého vzdělání (základní, střední bez maturity, střední s maturitou, vysokoškolské)
- bydliště, převažující způsob vaření, topení a subjektivně vnímané znečištěné ovzduší
- výška a hmotnost 2 roky před stanovením diagnózy, pro výpočet BMI
- výskyt nenádorových onemocnění plic v anamnéze (tuberkulóza, chronická bronchitida, astma, zápal plic a jiné)
- počet RTG vyšetření z důvodu pracovního zařazení
- počet mamografických vyšetření u žen
- výskyt nádorových onemocnění u prvostupňových příbuzných
- kouření (počet vykouřených cigaret za den, počet kuřáckých let, ukončení kouření)
- pasivní expozice cigaretovému kouři v domácím prostředí, případně na pracovišti
- konzumace alkoholu (frekvence a počet dávek alkoholu za týden, 1 dávka je 20 g etanolu, což odpovídá 1 velkému pivu nebo 2 dcl vína nebo 5 cl destilátu)
- výživové zvyklosti (frekvence konzumace žádoucích, méně žádoucích a nežádoucích potravin)

**Průměrný věk osob** s karcinomem ledviny byl 60,2 let, se směrodatnou odchylkou 10,1 let a věkovým rozpětím od 26 let do 83 let. Z celkového počtu případů bylo 184 mužů a 116 žen. Průměrný věk žen byl 62 let, minimální věk 26 let, maximální 83 let. Průměrný věk mužů byl 59 let, minimální 32 let, maximální 79 let.

Průměrný věk osob v kontrolní skupině byl 60,8 let, se směrodatnou odchylkou 9,9 let a věkovým rozpětím od 27 let do 82 let. Z celkového počtu kontrol bylo 220 mužů a 115 žen. Průměrný věk žen byl 61 let, minimální 27 let, maximální 79 let. Průměrný věk mužů byl 60 let, minimální 31 let, maximální 82 let. Poměr mužů a žen v předkládané studii byl 1,5 : 1.

**Nejčastějším typem karcinomu** ledvin v předkládané studii byl světlobuněčný karcinom, který byl nalezen u 82 % případů. Dalších 10 % tvořil papilární renální karcinom a zbylé histologické typy tvořily pouze nepatrnou část zachycených zhoubných onemocnění.

Od srpna 1999 do ledna 2003 onemocnělo v Olomouckém a Jihočeském kraji 936 osob karcinomem ledvin z toho 602 mužů (64 %) a okolo 334 žen (36 %). V roce 2003 byl v ČR poměr mezi muži a ženami ve výskytu karcinomu ledvin podle pohlaví 1,8 : 1. Sledovaný soubor tvořilo 300 osob, z toho 184 mužů a 116 žen, tedy celkem 32,1 % osob, z toho 30,6 % mužů a 34,7 % žen z celkového počtu hlášených karcinomů ledvin v obou krajích. Pacienti, kteří byli zařazeni do studie, pocházeli převážně z Olomouckého a Jihočeského kraje a z 80 % přímo z okresu Olomouc a České Budějovice.

### **Statistické zpracování**

Výsledky v rámci studie případů a kontrol byly hodnoceny pomocí hrubého odds ratio (OR) a dále pomocí logistické regrese přizpůsobením k potenciálním proměnným, které mohly výsledek ovlivňovat.

Pro vyhodnocení vztahu mezi onemocněním RCC a rizikovými faktory byl použit výpočet hrubého a přizpůsobeného odds ratio (OR) s 95% intervaly spolehlivosti (IS). Modely logistické regrese byly přizpůsobeny nejvýznamnějším rizikovým faktorům ke kontrole možných confoundinérů. Jako hranice významnosti byla zvolena hodnota  $p$  menší než 0,05.

Statistické výpočty byly provedeny v programu STATISTICA, STATA v. 10 a EPI INFO.

Z velikosti souboru je zřejmé, že do studie byla zařazena jen část pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním karcinomem ledvin. Z tohoto aspektu je třeba se dívat i na další prezentované výsledky.

## 2.2 Výsledky

### 2.2.1 Věková struktura souboru

Věk a pohlaví řadíme k nezávislým a neovlivnitelným rizikovým faktorům, pravděpodobnost vzniku nádorového onemocnění se zvyšuje se stoupajícím věkem a vyšší výskyt karcinomu ledvin je u mužů v poměru 1,6–2 : 1. V roce 2003 byl poměr mužů a žen ve výskytu karcinomu ledvin v České republice 1,8 : 1 a v roce 2008 1,8 : 1, tento poměr byl v naší studii zjištěn na dolní hranici rozpětí tj. jen 1,5 : 1.

Rozložení podle věku a pohlaví v souboru případů a kontrol bylo v podstatě shodné, protože věk a pohlaví patřily k základním kritériím při výběru osob do kontrolní skupiny (tabulka 4, graf 12, 13).

Celkem bylo hodnoceno 300 **případů** karcinomu ledvin. Jejich průměrný věk byl 60,2 let, se směrodatnou odchylkou 10,1; minimální věk byl 26 let, maximální věk byl 83 let. Z celkového počtu případů bylo 184 mužů a 116 žen. Průměrný věk žen byl 62 let, minimální věk u žen byl 26 let, maximální 83 let. Průměrný věk mužů byl 59 let, minimální věk u mužů byl 32 let, maximální 79 let.

Celkem bylo hodnoceno 335 **kontrol**. Jejich průměrný věk byl 60,8 let, se směrodatnou odchylkou 9,9; minimální věk byl 27 let, maximální věk byl 82 let. Z celkového počtu kontrol bylo 220 mužů a 115 žen. Průměrný věk žen byl 61 let, minimální věk u žen byl 27 let, maximální 79 let. Průměrný věk mužů byl 60 let, minimální věk u mužů byl 31 let, maximální 82 let.

Tabulka 4. Charakteristika případů a kontrol v závislosti na pohlaví.

Sledovaný soubor z Olomouce a Českých Budějovic	Případy		Kontroly	
	Počet	%	Počet	%
Počet celkem	300	100,0 %	335	100,0 %
Počet mužů	184	61,3 %	220	65,7 %
Počet žen	116	38,7 %	115	34,3 %

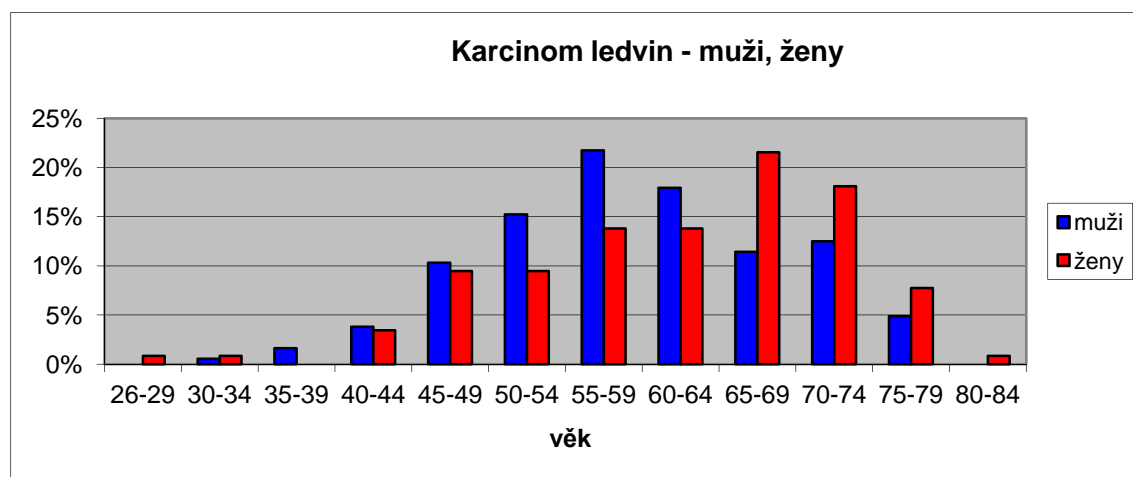
Ve složení obyvatelstva spádových území Olomouckého a Jihočeského kraje sice mírně převažují ženy, ale rozložení osob s karcinomem ledvin podle pohlaví v těchto oblastech odpovídá rozložení i v námi sledovaném souboru. Celkem za sledované období onemocnělo ve sledovaných krajích 64 % mužů a 36 % žen a v námi sledovaném souboru 61,3 % mužů a 38,7 % žen.

Nejvyšší incidence karcinomu ledvin v České republice se vyskytuje ve věkové skupině 65–69 let u mužů a 70–74 let u žen, ale v některých letech sledovaného období byl u mužů vyšší výskyt i ve vyšších věkových skupinách<sup>70</sup>.

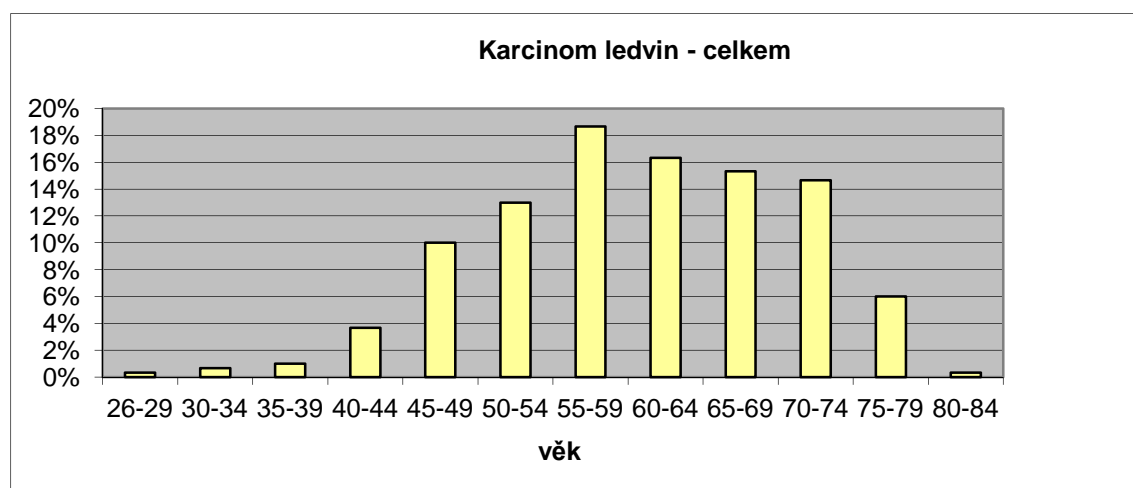
Ve sledovaném souboru z Olomouce a Českých Budějovic byla u mužů největší četnost ve věkové skupině 55–59 let a u žen ve věkové skupině 65–69 let tedy v nižších věkových skupinách než je výskyt v České republice. Bez ohledu na pohlaví je nejvyšší výskyt ve věkové skupině 55–59 let. Rozdělení ukazují grafy 12 a 13.



Graf 12. Věkové rozložení souboru osob s karcinomem ledvin podle pohlaví.



Graf 13. Věkové rozložení souboru osob s karcinomem ledvin bez ohledu na pohlaví.



Při analýze, zda je vyšší riziko vzniku karcinomu ledvin v některém ze sledovaných krajů, byla nalezena slabá, statisticky významná pozitivní asociace pro Jihočeský kraj (tabulka 5).

Tabulka 5. Vztah mezi jednotlivými kraji a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Sledovaný faktor		Hrubé OR (95% IS)	P
Kraje ČR	Olomoucký	1*	
	Jihočeský	1,38 (1,01-1,89)	0,043

1\* základní kategorie

## 2.2.2 Genetické faktory

Dřívější analýza na předkládaném souboru našla vztah mezi výskytem nádorového onemocnění u prvostupňových příbuzných a karcinomem ledvin<sup>240</sup>. V případě, že se u příbuzného prvního stupně (rodič, sourozenec, potomek) vyskytlo zhoubné onemocnění, měl tento jedinec téměř dvojnásobnou šanci, že se u něj rozvine karcinom ledvin (OR = 1,89), pokud toto zhoubné onemocnění bylo jiné než karcinom ledvin, bylo zjištěné OR = 1,83. Oba tyto výsledky byly statisticky významné.

Nejčastějším typem karcinomu ledvin je světlobuněčný karcinom, který tvoří více než 80 % všech nádorů ledvinného parenchymu. Nejběžnějšími genetickými i epigenetickými alteracemi u světlobuněčného karcinomu ledvin jsou změny VHL genu.

Přítomnost genetických a epigenetických alterací VHL genu byla studována pouze u podskupiny případů. Z celkového počtu 300 případů byla přítomnost VHL mutace analyzována u 202 osob (67 %), u nichž byl k dispozici požadovaný biologický materiál. Četnost mutací VHL genu jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Četnost mutací VHL genu

Počet funkčních mutací VHL genu	Četnost	%
0	54	26,73
1	141	69,80
2	6	2,97
3	1	0,50
<b>Celkem</b>	202	100

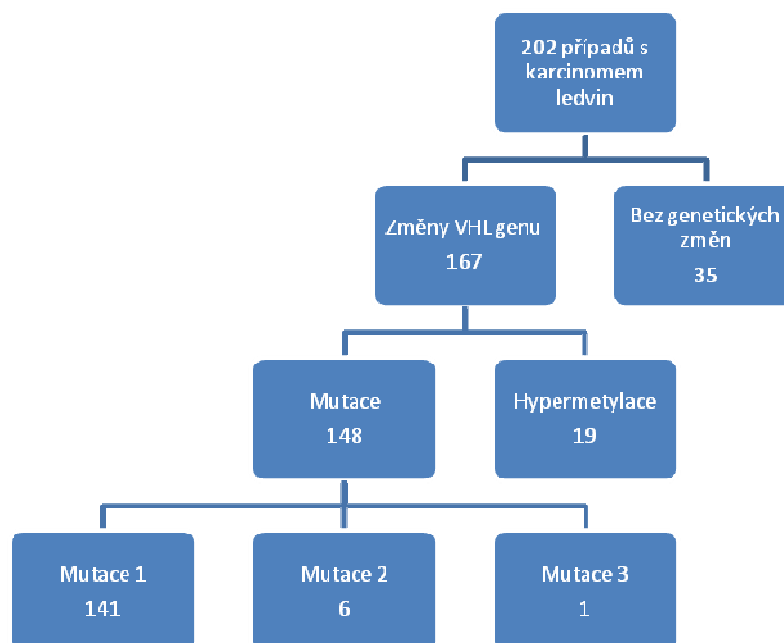
Při analýze metylace VHL genu byl k dispozici materiál od 185 osob. Methylace VHL promotoru byla přítomna pouze v 10 % vzorků (tabulka 7).

Tabulka 7. Četnost hypermetylací VHL genu.

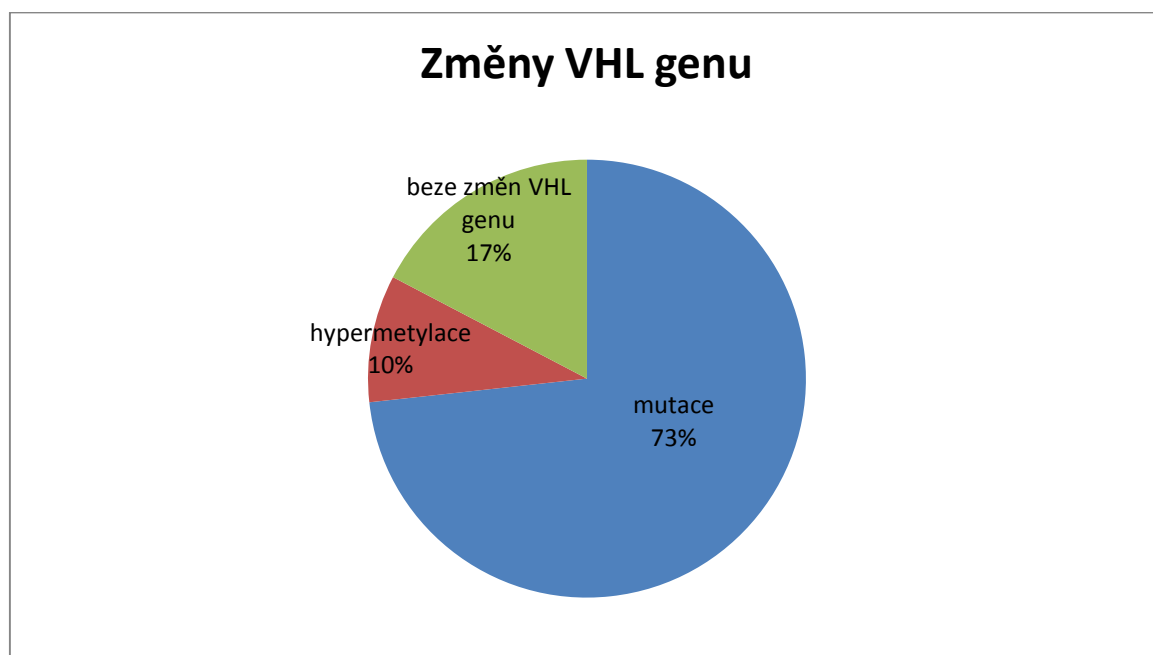
<b>Metylace VHL genu</b>	<b>Četnost</b>	<b>%</b>
<b>Ne</b>	166	89,73
<b>Ano</b>	19	10,27
<b>Celkem</b>	185	100

Mutace a metylace se vzájemně vylučovaly. Z celkového počtu 202 osob s karcinomem ledvin nebyly nalezeny změny VHL genu pouze u 35 (17 %) osob (schéma 2, graf 14).

Schéma 2. Rozdělení souboru v závislosti na přítomnosti VHL alterací.



Graf 14. Zastoupení VHL alterací.



Následně proběhla druhá analýza, která testovala souvislost mezi výskytem těchto alterací a expozici vybraným rizikovým faktorům. Předkládaná studie si dala za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi vybranými rizikovými faktory a přítomnosti mutace či hypermethylace VHL genu.

Při analýze vztahu mezi VHL mutacemi a metylacemi VHL promotoru ve vztahu k pohlaví, věku, kouření, BMI, hypertenzi, rodinnému výskytu, vzdělání, konzumaci zeleniny a ovoce, RTG z důvodu pracovního zařazení, a u žen počtu mamografických vyšetření nebyla ani v jednom případě zjištěna statisticky významná asociace. Výsledky jednotlivých analýz jsou uvedeny v tabulkách 8 a 9. Presentované výsledky byly přizpůsobeny pohlaví, věku, kouření, BMI, hypertenzi, rodinnému výskytu, vzdělání, konzumaci zeleniny a ovoce, RTG z důvodu pracovního zařazení, a u žen počtu mamografických vyšetření.

Tabulka 8. Hodnocení vztahu mezi případy s funkčními mutacemi a dalšími sledovanými faktory pomocí hrubého OR.

Rizikové faktory	Kategorie	Mutace		Počet celkem	Analýza	
		ano	ne		OR	95% IS
Pohlaví	muž	89	32	121	1*	
	žena	59	22	81	0,96	(0,51–1,82)
Věk	do 50	21	11	32	1*	
	50 – 64	77	23	100	1,75	(0,74–4,17)
	65 – 74	42	15	57	1,47	(0,57–3,75)
	75 – 84	8	5	13	0,84	(0,22–3,18)
Kouření	ne	76	24	100	1*	
	ano	72	30	102	0,76	(0,41–1,42)
BMI	≥18,5<25	30	11	41	1*	
	≥25<30	69	20	89	1,27	(0,54–2,96)
	≥30	49	23	72	0,78	(0,33–1,83)
Hypertenze	ne	68	29	97	1*	
	ano	80	25	105	1,36	(0,73–2,54)
Familiární výskyt	ne	79	34	113	1*	
	ano	69	20	89	1,48	(0,78–2,81)
Vzdělání	základní	43	16	59	1*	
	vyučen	35	14	49	0,93	(0,39–2,16)
	střední	61	22	83	1,03	(0,49–2,19)
	vysokoškolské	9	2	11	1,67	(0,32–8,60)
RTG	1-9	10	1	11	1*	
	10-19	7	5	12	0,14	(0,01–1,47)
	20-29	7	2	9	0,35	(0,03–4,65)
	≥30	3	1	4	0,30	(0,01–6,38)
Alkohol	ne	25	7	32	1*	
	ano	123	47	170	1,36	(0,55–3,37)
Zelenina čerstvá	ne	93	37	130	1*	
	ano	55	17	72	1,28	(0,66–2,50)
Ovoce čerstvé	ne	45	21	66	1*	
	ano	103	33	136	1,45	(0,76–2,79)

1\* základní kategorie

Tabulka 9. Hodnocení vztahu mezi případy s hypermetylací a dalšími sledovanými faktory pomocí hrubého OR.

Rizikové faktory	Kategorie	Hypermetylace		Počet celkem	Analýza	
		ano	ne		OR	95% IS
Pohlaví	muž	10	104	114	1*	
	žena	9	62	71	1,50	(0,58–3,91)
Věk	do 50	4	27	31	1*	
	50 – 64	8	84	92	0,64	(0,17–2,30)
	65 – 74	5	46	51	0,73	(0,18–2,96)
	75 – 84	2	9	11	1,50	(0,23–9,61)
Kouření	ne	8	81	89	1*	
	ano	11	85	96	1,31	(0,50–3,42)
BMI	≥18,5<25	5	32	37	1*	
	≥25<30	6	76	82	0,51	(0,14–1,78)
	≥30	8	58	66	0,88	(0,26–2,92)
Hypertenze	ne	10	81	91	1*	
	ano	9	85	94	0,86	(0,33–2,22)
Familiární výskyt	ne	13	85	98	1*	
	ano	6	81	87	0,48	(0,18–1,34)
Vzdělání	základní	7	46	53	1*	
	vyučen	2	44	46	0,30	(0,59–1,52)
	střední	9	66	75	0,90	(0,31–2,58)
	vysokoškolské	1	10	11	0,66	(0,07–5,95)
RTG	1-19	1	17	18	1*	
	20-29	1	8	9	2,13	(0,12–38,48)
	≥30	1	3	4	5,67	(0,27–117,45)
Alkohol	ne	16	141	157	1*	
	ano	3	25	28	1,06	(0,28–3,90)
Zelenina čerstvá	ne	13	108	121	1*	
	ano	6	58	64	0,86	(0,31–2,38)
Ovoce čerstvé	ne	6	57	63	1*	
	ano	13	109	122	1,13	(0,40–3,14)

1\* základní kategorie

### 2.2.3 Konzumace zeleniny a ovoce

Možný vztah mezi karcinomem ledvin a výživou byl naznačen v mnoha studiích<sup>184-186</sup>. Přesto epidemiologické důkazy o vztahu mezi RCC a výživou zůstávají omezené a nejasné. V předkládané studii se předpokládal protektivní vliv konzumace zeleniny a ovoce. Cílem předkládané studie bylo zjistit, zda konzumace zeleniny a ovoce snižuje riziko vzniku karcinomu ledvin. Studie se zaměřila na konzumaci zeleniny a ovoce a jejich kulinární přípravu. Předkládaná práce poskytuje hlubší pohled do vztahů mezi RCC a konzumací zeleniny a ovoce a používá k tomu data z nemocniční studie případů a kontrol z České republiky. Analýza některých vybraných rizikových a ochranných faktorů byla provedena již dříve<sup>274,275</sup>. Hlavními rizikovými faktory asociovanými s rizikem karcinomu ledvin u sledovaného souboru byly obezita, hypertenze a hereditární predispozice<sup>276</sup>. Současná analýza byla přizpůsobena těmto signifikantním faktorům.

V předkládané práci byl studován efekt konzumace zeleniny a ovoce a jeho dopad na riziko vzniku karcinomu ledvin. Případy a kontroly se významně nelišily s ohledem na věk a pohlaví. Případy však měly signifikantně vyšší BMI, častěji příbuzného postiženého nádorovým onemocněním a častěji udávaly, že trpí hypertenzí. Proto byly v základním regresním modelu výsledky přizpůsobeny věku, pohlaví a v dalších regresních modelech počtu vykouřených cigaret, pacientem udávané hypertenzi, BMI, hereditární predispozici k nádorovým onemocněním, vzdělání a konzumaci zeleniny a ovoce.

Konzumace zeleniny a ovoce byla klasifikována do skupin podle počtu porcí za týden. Tabulka 10 ukazuje efekt konzumace zeleniny a ovoce v závislosti na počtu konzumovaných porcí týdně.

Tabulka 10. Vyhodnocení vztahu mezi konzumací zeleniny a ovoce a karcinomem ledvin pomocí modelů logistické regrese.

	<b>Porcí za týden</b>	<b>Počet</b>	<b>Hrubé OR</b>	<b>Model 1</b>	<b>Model 2</b>	<b>Model 3</b>
<b>Vařená zelenina</b>	0–14	337	1*	1*	1*	1*
	15 a více	298	0.64 (0.46–0.87)	0.63 (0.46–0.87)	0.61 (0.44–0.86)	0.71 (0.51–1.00)
<b>Čerstvá zelenina</b>	0–6	335	1*	1*	1*	1*
	7 a více	300	0.44 (0.32–0.60)	0.42 (0.31–0.59)	0.39 (0.28–0.55)	0.42 (0.29–0.60)
<b>Konzervovaná a nakládaná zelenina</b>	0–2	335	1*	1*	1*	1*
	3 a více	300	0.73 (0.53–0.997)	0.73 (0.53–0.997)	0.76 (0.54–1.05)	0.97 (0.68–1.37)
<b>Čerstvé ovoce</b>	0–7	176	1*	1*	1*	1*
	8 a více	459	0.71 (0.50–1.00)	0.67 (0.47–0.96)	0.70 (0.54–1.03)	1.08 (0.71–1.64)

1\* základní kategorie

Model 1 přizpůsoben věku, pohlaví

Model 2 přizpůsoben věku, pohlaví, kouření, hypertenzi, BMI, hereditární predispozici, vzdělání

Model 3 přizpůsoben věku, pohlaví, kouření, hypertenzi, BMI, hereditární predispozici, vzdělání, konzumaci vařené zeleniny, čerstvé zeleniny, konzervované zeleniny



## 2.2.4 Socioekonomický status

### 2.2.4.1 Vzdělání

Úroveň vzdělání patří k významným charakteristikám socioekonomického statusu, souvisí s lepšími sociálními zdroji a zdravějším životním stylem. Podle některých epidemiologických studií je vyšší socioekonomický status ochranným faktorem vzniku karcinomu ledvin a uplatňuje se i po přizpůsobení dalším rizikovým faktorům<sup>199</sup>. Vzdělání patří k nejčastěji používaným indikátorům socioekonomického statusu<sup>228</sup>.

Dotazem na vzdělání byla zjišťována úroveň nejvyššího dosaženého vzdělání. V předkládané studii měly největší zastoupení osoby se středoškolským vzděláním, a to jak ve skupině případů, tak ve skupině kontrol. Vysokoškolské vzdělání mělo 11 % osob ve skupině případů a 11,7 % v kontrolní skupině. V kategorii vyučen bylo 24,3 % případů a 31,3 % kontrol. Základní vzdělání mělo 28,0 % případů a 20,0 % kontrol. Tabulka 11.

Tabulka 11. Charakteristika případů a kontrol podle vzdělání.

Vzdělání	Případy		Kontroly		Celkem	
	počet	%	počet	%	počet	%
<b>Základní</b>	84	28,0	67	20,0	151	23,8
<b>Vyučen</b>	73	24,3	105	31,3	178	28,0
<b>Středoškolské</b>	110	36,7	124	37,0	234	36,9
<b>Vysokoškolské</b>	33	11,0	39	11,7	72	11,3
<b>Celkem</b>	300	100,0	335	100	635	

Při analýze, kdy byly srovnávány osoby se vzděláním základním, učebním oborem a vzděláním středoškolským s osobami s vysokoškolským vzděláním, nebyly nalezeny statisticky významné výsledky, pouze hodnoty u osob se základním vzděláním, kdy celkové OR bylo 1,48 (95% IS 0,81–2,71), pro muže 1,22 (95% IS 0,56–2,62) a pro ženy 2,10 (95% IS 0,60–7,84), naznačují možnou asociaci. Vyšší stupeň vzdělání jako ochranný faktor se v naší studii nepotvrdil a statistická nevýznamnost výsledku může být ovlivněna malým počtem respondentů ve studii při rozdělení do jednotlivých podskupin a bude potřeba dalšího sledování při větším rozsahu souboru, aby se případný vliv vzdělání signifikantně projevil (tabulka 12).

Tabulka 12. Vztah mezi vzděláním a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Rizikový faktor		Případy	Kontroly	Hrubé OR (95% IS)	P
<b>Vzdělání muži</b>	vysokoškolské	27	30	1,00*	
	středoškolské	70	84	0,93 (0,48-1,78)	0,8044
	vyučen	52	74	0,70 (0,40-1,54)	0,4405
	základní	35	32	1,22 (0,56-2,62)	0,5888
<b>Vzdělání ženy</b>	vysokoškolské	6	9	1,00*	
	středoškolské	40	40	1,50 (0,43-5,61)	0,4770
	vyučen	21	31	1,02 (0,27-3,83)	0,9787
	základní	49	35	2,10 (0,60-7,84)	0,1881
<b>Vzdělání celkem</b>	vysokoškolské	33	39	1,00*	
	středoškolské	110	124	1,05 (0,60-1,84)	0,8613
	vyučen	73	105	0,82 (0,46-1,48)	0,4848
	základní	84	67	1,48 (0,81-2,71)	0,1708

1\* základní kategorie

#### 2.2.4.2 Velikost bydliště

Nádory ledvin jsou častěji diagnostikovány u osob žijících ve velkých městech než na venkově<sup>10</sup>. Příčinou vyššího výskytu karcinomu ledvin v městských aglomeracích může být rozdíl ve znečištění životního prostředí, různé druhy energie používané k vaření a vytápění, rozdíly v profesionálním uplatnění, odlišný životní styl a také snadnější dostupnost lékařské péče. V předkládaném souboru byla sledována lokalita podle počtu obyvatel, ve které osoby žily nejdéle. Při analýze nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami případů a kontrol a velikostí místa bydliště. Počty osob žijících v jednotlivých velikostních kategoriích obcí byly srovnatelné. Největší počet osob žil v obcích s počtem obyvatel nad 10 000 a méně než 100 000 obyvatel. Pouze 11,3 % případů a 16,7 % kontrol žilo ve velkých městských aglomeracích nad 100 000 obyvatel (tabulka 13).

Tabulka 13. Charakteristika případů a kontrol podle velikosti obce.

Velikost obce podle počtu obyvatel	Případy		Kontroly	
	počet	%	počet	%
<1 000	83	27.7	79	23.6
≥1000 <10 000	78	26.0	87	26.0
≥10 000 <100 000	105	35.0	113	33.7
≥100 000	34	11.3	56	16.7
<b>Celkem</b>	300	100.0	335	100

Při analýze bylo provedeno srovnání osob žijících v obcích podle velikosti, za základní kategorii byla zvolena obec s počtem do 1 000 obyvatel. Nalezená rizika nebyla statisticky významná, i když s přibývajícím počtem obyvatel riziko narůstalo, což může souviset s vyšší proporcí vysokoškolsky vzdělaných osob ve větších městech. V kategorii  $\geq 100\ 000$  bylo hrubé OR bez ohledu na pohlaví 1,73 (95% IS 0,99-3,03),  $p=0,040$  a bylo na hranici významnosti, což potvrzuje i hodnota  $p$ . Také hodnota pro muže, ale zejména pro ženy naznačuje možnou asociaci, kdy hrubé OR pro muže bylo 1,47 (95% IS 0,72-3,03) a pro ženy 2,30 (95% IS 0,90-5,96). Výsledky znázorňuje tabulka 14.

Tabulka 14. Hodnocení vlivu bydlení na riziko vzniku karcinomu ledvin.

Rizikový faktor		Případy	Kontroly	Hrubé OR (95% IS)	p
Velikost obce podle počtu obyvatel – muži	<1 000	49	54	1,00*	
	≥1000 <10 000	44	56	1,15 (0,64-2,09)	0,6095
	≥10 000 <100 000	70	76	0,99 (0,58-1,68)	0,9538
	≥100 000	21	34	1,47 (0,72-3,03)	0,2576
Velikost obce podle počtu obyvatel – ženy	<1 000	34	25	1,00*	
	≥1000 <10 000	34	31	1,24 (0,57-2,68)	0,5522
	≥10 000 <100 000	35	37	1,44 (0,68-3,05)	0,3038
	≥100 000	13	22	2,30 (0,90-5,96)	0,0548
Velikost obce podle počtu obyvatel – celkem	<1 000	83	79	1,00*	
	≥1000 <10 000	78	87	1,17 (0,74-1,85)	0,4737
	≥10 000 <100 000	105	113	1,13 (0,74-1,73)	0,5540
	≥100 000	34	56	1,73 (0,99-3,03)	0,0401

1\* základní kategorie

### 2.2.4.3 Způsob topení, vaření a subjektivně vnímané znečištění ovzduší.

V rámci analýz se zjišťoval i vztah mezi způsobem vytápění, vaření, subjektivně vnímaným znečištěným ovzduším a vznikem karcinomu ledvin. Zjištěné výsledky, i když naznačují pozitivní asociace, nejsou statisticky významné a jejich vliv je pravděpodobně pouze okrajový. Zjištěné asociace ukazují tabulky 15, 16, 17, které mají pouze doplňující charakter provedené analýzy.

Tabulka 15. Vztah mezi způsobem vytápění a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Rizikový faktor		Hrubé OR (95% IS)	p
Typ topení	Plynové	1*	
	Centrální	1,29 (0,85-1,96)	0,234
	Kamna na uhlí	1,32 (0,83-2,10)	0,234
	Kamna na dřevo	1,16 (0,62-2,18)	0,642

1\* základní kategorie

Tabulka 16. Vztah mezi způsobem vaření a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Rizikový faktor		Hrubé OR (95% IS)	p
Způsob vaření	Plynový sporák	1*	
	Elektrický sporák	0,99 (0,66-1,49)	0,990
	Kamna na uhlí	0,69 (0,42-1,13)	0,143
	Kamna na dřevo	1,45 (0,84-2,52)	0,179

1\* základní kategorie

Tabulka 17. Vztah mezi subjektivně vnímaným průmyslovým znečištěním a karcinomem ledvin.

Rizikový faktor		Hrubé OR (95% IS)	p
Průmyslové znečištění	Ne	1*	
	Ano	1,49 (0,89-2,47)	0,384

1\* základní kategorie

#### 2.2.4.4 Stav a náboženské vyznání

Součástí dotazníku byla i otázka na rodinný stav. Při posuzování, zda stav má nějakou asociaci ke vzniku karcinomu ledvin, byli respondenti sloučeni a rozděleni do dvou skupin, podle toho, zda žili sami nebo s partnerem. Nalezená asociace byla středně silná, statisticky významná (tabulka 18) a v předkládané studii ukazovala na vyšší riziko pro osoby, které žily s partnerem, tato skupina, ale byla početnější.

Tabulka 18. Vztah mezi stavem a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Rizikový faktor		Hrubé OR (95% IS)	p
Stav	Bez partnera	1*	
	S partnerem	1,99 (1,39-2,85)	0,000

1\* základní kategorie

Ke sledovaným charakteristikám patřilo i náboženské vyznání. Ze sledovaného souboru 28 osob s karcinomem ledvin a 103 v kontrolní skupině uvedlo, že jsou věřící (katolíci a evangelíci) a 127 osob s karcinomem ledvin a 92 v kontrolní skupině uvedlo, že nejsou žádného náboženského vyznání (tabulka 19). Při analýze, zda existuje vztah mezi náboženským vyznáním a karcinomem ledvin bylo nalezené OR=5,66 (95% IS 3,39–9,45), p=0,000. Výsledek byl statisticky významný a poukazuje na pozitivní asociaci, kdy osoby bez náboženského vyznání měly vyšší riziko vzniku karcinomu ledvin ve srovnání s osobami, které uvedly, že jsou věřící. Při srovnání mužů a žen bez náboženského vyznání, byla nalezena významnější asociace pro muže (tabulka 20). Tato charakteristika může vypovídat o rozdílech v rámci životního stylu (konzumace alkoholu, masa aj.). Po rozdělení dle věku nebyl zjištěn statisticky významný výsledek.

Tabulka 19. Vztah mezi náboženským vyznáním a rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Rizikový faktor		Hrubé OR (95% IS)	p
Náboženské vyznání	Katolík	1*	
	Bez vyznání	5,66 (3,39-9,45)	0,000
	Ženy bez vyznání	1*	
	Muži bez vyznání	1,79 (1,12-2,88)	0,015

1\* základní kategorie

Tabulka 20. Vztah mezi pohlavím, věkem a vyznáním po adjustaci na tyto faktory.

Parametr	Kategorie	OR** (95% IS)	p
Věřící	Věřící	1*	
	Bez vyznání	6,49 (3,71 – 11,33)	<0,001
Pohlaví	Ženy	1*	
	Muži	1,68 (1,03 – 2,72)	0,036
Věková skupina	< 50 let	1*	
	50-64 let	0,94 (0,48 – 1,84)	0,861
	65-74 let	1,58 (0,73 – 3,42)	0,250
	> 75 let	1,24 (0,44 – 3,46)	0,682

1\* základní kategorie

\*\* Model logistické regrese adjustován na náboženské vyznání, pohlaví a věk.

## 2.2.5 Ionizující záření

Celkem 52 osob s RCC a 79 osob v kontrolní skupině v dotazníku uvedlo, že byly opakovaně RTG vyšetřovány z důvodu pracovního zařazení. Osoby byly rozděleny do 4 skupin podle udaného počtu RTG vyšetření. Za nadměrnou zátěž byl zvolen počet RTG vyšetření 30 a více, tento počet RTG vyšetření uvedlo 10 osob s RCC a 6 osob v kontrolní skupině. Nalezené riziko (OR=3,57, p=0,037) bylo statisticky významné a ukazuje na možný vztah mezi vyšším počtem RTG vyšetření a vzestupem rizika vzniku karcinomu ledviny ve srovnání se skupinou osob, které podstoupily 1–9 RTG vyšetření a byly zvoleny za skupinu základní. Pozitivní statisticky významná asociace byla nalezena i po přizpůsobení vzdělání a BMI (OR=4,43, p=0,025). Stupeň vzdělání byl v předkládané studii indikátorem socioekonomického statusu. Nižší vzdělání (a potažmo tedy i nižší socioekonomický status) a vyšší BMI jsou nezávislými rizikovými faktory karcinomu ledvin. V naší studii se vztah vyššího vzdělání s nižším rizikem nepotvrdil, ale byl pouze naznačen. Obézní osoby byly ve vyšším riziku vzniku karcinomu ledvin než osoby s normálním BMI. Z analýzy je také zřejmé, že se stoupající RTG zátěží stoupá i riziko vzniku RCC (tabulka 21).

Tabulka 21. Zhodnocení vlivu RTG vyšetření z pracovních důvodů na vznik karcinomu ledvin pomocí hrubého OR a přizpůsobeného OR

Rizikový faktor		Karcinom ledvin		Hrubé OR (95% IS)	p	Adjustované OR** (95% IS)	p
		ano	ne				
Počet RTG vyšetření z pracovních důvodů	1-9	14	30	1*		1*	
	10-19	18	32	1,21 (0,51-2,84)	0,670	1,55 (0,59-4,08)	0,380
	20-29	10	11	1,95 (0,67-5,66)	0,220	2,34 (0,73-7,47)	0,152
	>30	10	6	3,57 (1,08-11,79)	0,037	4,43 (1,21-16,29)	0,025

1\* základní kategorie

\*\* Model s přizpůsobením věku, pohlaví, vzdělání a BMI

Dalším sledovaným faktorem bylo ozařování ze zdravotních důvodů. Z celkového souboru 635 osob odpovědělo na tuto otázku 632 osob, u 3 osob nebyl uveden žádný údaj (2 s RCC a 1 z kontrolní skupiny) a tyto osoby nebyly zařazeny do analýzy. Celkem 26 osob uvedlo, že byly ozařovány ze zdravotních důvodů, což je 4,1 % z celkového souboru. Z toho bylo 17 osob s RCC (5,7 %) a 9 osob v kontrolní skupině (2,7 %). Z tohoto počtu 14 osob s karcinomem ledviny uvedlo, že ve své anamnéze měly i jiné nádorové onemocnění, v kontrolní skupině to byly osoby 4. Ostatní osoby (3 s RCC a 5 v kontrolní skupině) uvedly jinou, než nádorovou diagnózu, pro kterou byly ozařovány. Rozdělení podle příčiny ozařování ze zdravotních důvodů ukazuje tabulka 22. Nalezené OR=2,18 (p=0,063) není statisticky významné, ale nalezená asociace poukazuje na možný vztah mezi ozařováním ze zdravotních důvodů a vyšším rizikem vzniku RCC (tabulka 23). Obdobná hodnota (OR=2,19, p=0,069) byla zjištěna i po přizpůsobení věku, pohlaví, vzdělání a BMI.

Tabulka 22. Rozdělení podle příčiny ozařování ze zdravotních důvodů.

<b>Důvod ozařování</b>	<b>Karcinom ledvin</b>	<b>Kontrolní skupina</b>
<b>Karcinom prsu</b>	4	1
<b>Karcinom ledvin</b>	2	0
<b>Karcinom prostaty</b>	2	0
<b>Jiný karcinom</b>	6	3
<b>Jiná diagnóza*</b>	3	5
<b>Celkem</b>	<b>17</b>	<b>9</b>

\*ostruha, bércový vřed, zánět potních žláz, výrůstky a bulky aj.



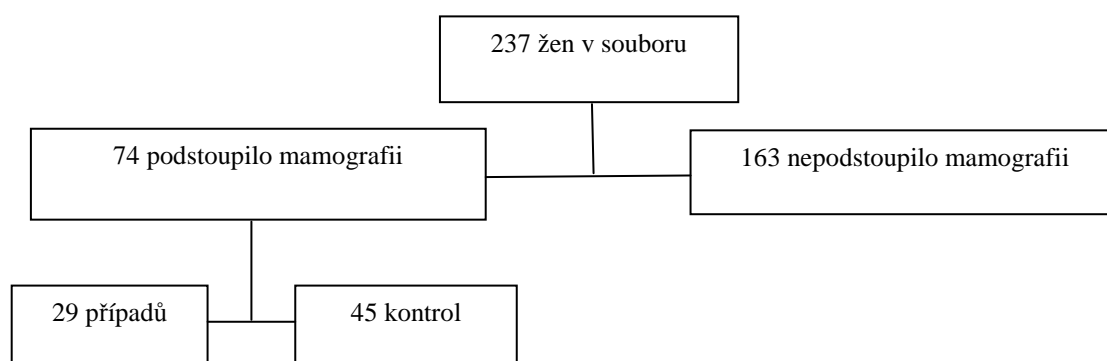
Tabulka 23. Zhodnocení vlivu ozařování na vznik karcinomu ledvin pomocí hrubého OR.

Rizikový faktor		Karcinom ledvin		Hrubé OR (95% CI)	p	Přizpůsobené OR* (95% IS)	p
		ano	ne				
Ozáření ze zdravotních důvodů	ano	17	9	2,18 (0,90-5,39)	0,063	2,19 (0,94-5,11)	0,069
	ne	281	325				

\* Regresní model přizpůsoben věku, pohlaví, vzdělání a BMI

U žen ve sledovaném souboru bylo zjišťováno, zda podstoupily mamografické vyšetření a pokud ano, kolikrát. Na tento dotaz kladně odpovědělo 74 žen z celkových 237 žen v našem souboru. Z toho 29 s RCC a 45 žen v kontrolní skupině (schéma 3). Při porovnání výskytu karcinomu ledviny u žen, které mamografické vyšetření podstoupily v poměru k těm, které toto vyšetření nepodstoupily, bylo nalezené hrubé OR=0,53 (95%IS 0,29-0,97) a tedy statisticky významné (p=0,026, tabulka 24). Po přizpůsobením dalším sledovaným faktorům (věk, pohlaví, vzdělání a BMI) byla zjištěna hodnota OR obdobná, ale výsledek již nebyl statisticky významný (tabulka 24). Ženy podstupovaly mamografické vyšetření nejčastěji jednou (35 žen), dvakrát (20 žen) či třikrát (11 žen), 9 žen pak více než třikrát. Jejich věk se pohyboval mezi 25 a 74 lety, s průměrem 52 let a směrodatnou odchylkou 10 let. Po rozdělení do podskupin dle četnosti vyšetření prsu a přizpůsobení na počet mamografických vyšetření se tento inverzní vztah nepotvrdil. Výsledky analýzy ukazuje tabulka 25. U dvou žen ze skupiny RCC nebyla uvedena žádná odpověď a nebyly proto zařazeny do analýzy.

Schéma 3. Rozdělení souboru žen dle účasti na mamografickém vyšetření.



Tabulka 24. Zhodnocení vlivu mamografického vyšetření na vznik karcinomu ledvin pomocí hrubého OR.

Rizikový faktor		Karcinom ledvin		Hrubé OR (95% CI)	p	Přizpůsobené OR* (95% IS)	p
		ano	ne				
Mamografické vyšetření	ano	29	45	0,53 (0,29-0,97)	0,026	0,56 (0,30-1,01)	0,055
	ne	85	70				

\* Regresní model přizpůsoben věku, pohlaví, vzdělání a BMI

Tabulka 25. Zhodnocení asociace mezi počtem mamografických vyšetření a vznikem karcinomu ledviny.

Rizikový faktor		Karcinom ledvin		Přizpůsobené OR** (95% IS)	p
		ano	ne		
Počet mamografických vyšetření	1	18	17	1*	
	2	5	15	0,31 (0,09-1,06)	0,061
	3	3	8	0,35 (0,08-1,56)	0,170
	4 a více	4	5	0,76 (0,17-3,29)	0,709

1\* základní kategorie

\*\* Regresní model přizpůsoben na počet mamografických vyšetření

## 2.3 Diskuse

Hlavními rizikovými faktory karcinomu ledvin jsou kouření, hypertenze a hereditární predispozice<sup>199</sup>. Kromě již uvedených se na vzniku RCC může podílet celá řada dalších faktorů jako užívání analgetik, nesteroidních antiflogistik, hormonálních a antihypertenzivních léků, hemodialýza, ionizující záření, faktory pracovního (azbest, polychlorované uhlovodíky, tetrachloretylén, benzín včetně ostatních ropných produktů aj.) a životního prostředí (ionizující záření, trichlorethylen, kadmium, uran, arsen, život ve velkých městech, nedostatek zeleně, vyšší míra stresu), stejně jako socioekonomické a genetické faktory<sup>9, 199, 246, 144, 10, 277, 278, 7, 157, 279</sup>.

### 2.3.1 Genetické faktory

Je uváděno, že pouze 3–5 % případů karcinomu ledvin vzniká na hereditárním podkladě. Přes tento nízký počet právě studium hereditárních forem karcinomu ledvin vedlo k objevu základních genetických změn u této skupiny nádorů.

Nejčastějším histologickým typem ve sledovaném souboru byl světlobuněčný karcinom ledvin, který se vyskytuje u přibližně 80 % postižených. Nejběžnějšími genetickými změnami u karcinomu ledvin jsou alterace VHL genu. VHL mutace jsou typickou změnou právě u světlobuněčného karcinomu ledvin. VHL gen je mutován u více jak poloviny sporadických ccRCC<sup>58, 30, 17, 31</sup>. Předkládaná studie našla mutace VHL genu u 73 % případů, což je v souladu s dosud publikovanými údaji.

Současné výzkumy ukazují, že genová funkce může být alterována také epigenetickými změnami. Mezi tyto změny se řadí postreplikační DNA methylace, RNA interference, či posttranslační histonové modifikace. Nejčastěji se vyskytujícími epigenetickými alteracemi jsou metylace promotoru genu a histonová acetylace. Udává se, že metylace VHL genu se vyskytuje u 15–20 % pacientů s karcinomem ledvin<sup>27, 64-66, 17</sup>. Předkládaná práce našla silencing VHL genu prostřednictvím hypermetylace u 10 % pacientů s karcinomem ledvin. Tento nižší počet nebude pravděpodobně v důsledku nepřesnosti analýzy, protože úroveň metylace byla stanovena vysoce senzitivní metodou bisulfitové modifikace a byly použity testy kvality, které by na nesoulad poukázaly. Protože ale hypermetylace nejsou až tak častou změnou, zjištěný výsledek může být ovlivněn velikostí vzorku.

Výskyt mutací a hypermetylací se navzájem vylučoval. Studie zjistila, že VHL gen byl inaktivní u 83 % případů. Změny funkce VHL genu, ať už jsou způsobené mutací či epigenetickou změnou, vedou k tvorbě zkráceného pVHL. pVHL hraje kritickou roli v označení hypoxií inducibilního transkripčního faktoru  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) pro degradaci proteasomem. HIF-1 $\alpha$  se podílí na tvorbě HIF-1 transkripčního komplexu, zodpovědného za aktivaci genů, podléjících se na metabolismu, angiogenezi a apoptóze. V případě, že je VHL mutován, absence HIF degradace vede k akumulaci VEGF a dalších hypoxií-inducibilních mRNA, což vysvětluje angiogenní fenotyp VHL nádorů<sup>17</sup>.

Fakt, že se karcinom ledvin vyvine pouze u části (a ne všech) osob postižených VHL syndromem, a VHL mutace není nalezena u 25–50 % sporadických ccRCC, naznačuje účast dalších genů, které také mohou predisponovat k tumorigenezi ccRCC, pravděpodobně ovlivňující stejnou signální dráhu jako VHL, nebo jiným mechanismem inaktivují VHL<sup>17</sup>.

Studie se pokusila určit, zda existuje souvislost mezi výskytem genetických a epigenetických alterací a expozici nejčastějším rizikovým faktorům. Při srovnání výskytu mutací a hypermetylací VHL genu a tradičních rizikových faktorů nebyl zjištěn statisticky významný výsledek. Výskyt genetických a epigenetických změn se v předkládané studii ukázal být nezávislý na vybraných charakteristikách případů (pohlaví, věku, kouření, BMI, hypertenze, rodinného výskytu, vzdělání, konzumace zeleniny a ovoce, RTG z důvodu pracovního zařazení, a u žen počtu mamografických vyšetření). To však může být z důvodu malé velikosti sledovaného vzorku a nízkého počtu případů bez VHL altrace. Vzhledem k malému počtu a faktu, že žádný výsledek nebyl statisticky významný, nebyla prováděna analýza s adjustací na jednotlivé sledované faktory.

Je také pravděpodobné, že tradiční rizikové faktory budou ovlivňovat riziko vzniku karcinomu ledvin jiným mechanismem, než je přímá alterace VHL genu. Vybrané studie naznačují možný vztah k lipidové peroxidaci či dalším biochemickým a hormonálním změnám<sup>280-283</sup>, které zasahují do stejných drah, jako VHL alterace. To by mohlo vysvětlovat vysoké riziko u obézních osob.

Význam epigenetiky v procesu tumorigeneze byl odhalen v průběhu posledních dekád a byl přijat jako skutečná alternativa pro s mutacemi a delecemi asociované ztráty genové funkce, které mohou poskytnout selekční výhodu neoplastickým buňkám. Epigenetické změny mohou být stejně významné jako změny sekvence DNA nebo počtu

kopí při změnách genové exprese. A souhra mezi genetikou a epigenetikou během progresu nádorů se dostává do popředí zájmu<sup>284-286, 17</sup>.

### 2.3.2 Výživa

**Výživové zvyklosti** a incidence nádorových onemocnění se liší napříč populacemi. Vztah mezi konzumací zeleniny a ovoce a rizikem vzniku nádorového onemocnění byly v posledních letech předmětem výzkumu<sup>162</sup>. Výživa je zdrojem jak protektivních, tak škodlivých faktorů. Expozice výživě je celoživotní. Výživové zvyklosti jsou často fixovány v rodinách (komunitách). Tato variabilita odráží také socioekonomické rozdíly a výši dosaženého vzdělání.

Možný vztah mezi rizikem vzniku karcinomu ledvin a výživou byl naznačen v mnoha studiích<sup>184-186</sup>. Nicméně epidemiologické důkazy o vztahu RCC a výživy jsou omezené a nejasné. Je známo, že dostatečná konzumace zeleniny a ovoce snižuje riziko vzniku nádorových onemocnění. Protektivní vliv konzumace zeleniny a ovoce byl předpokládán i v předkládané studii. Cílem analýzy bylo ověřit tuto závislost a zaměřit se také na kulinární přípravu těchto potravin.

Předkládaná nemocniční studie případů a kontrol se zaměřila na vliv konzumace zeleniny a ovoce na vznik karcinomu ledvin. Analýza zaměřená na některé výživové faktory, však již byla provedena dříve<sup>274</sup>. Předkládaná analýza se však soustředí pouze na konzumaci zeleniny a ovoce a jejich kulinární přípravu ve vztahu ke karcinomu ledvin.

Analýzy byly přizpůsobeny na hlavní rizikové faktory karcinomu ledvin, které se v předchozí části studie ukázaly jako signifikantní. Výsledky ukázaly protektivní vliv konzumace čerstvé a vařené zeleniny na karcinom ledvin. Výsledky u vlivu konzumace ovoce a nakládané zeleniny nebyly konzistentní. Signifikantní protektivní vliv byl zjištěn pouze při výpočtu hrubého OR a po přizpůsobení věku a pohlaví. Při další adjustaci se výsledky u konzumace ovoce a nakládané zeleniny staly nesignifikantními.

Protektivní vliv konzumace zeleniny a ovoce je výrazně vyšší než efekt konzumace ovoce. Zjištěný ochranný vliv výživy bohaté na zeleninu je v souladu s dřívějšími studiemi<sup>287, 10</sup>.

Riziko vzniku karcinomu ledvin je rovněž maskováno dalšími faktory, jako je obezita nebo profesionální expozice. Množství průměrně konzumované zeleniny v České republice je hluboko pod hodnotami doporučenými Světovou zdravotnickou organizací

(WHO). Protektivní vliv konzumace zeleniny a ovoce u české populace byl v předkládané studii přesto nalezen.

### **2.3.3 Socioekonomický status**

#### **2.3.3.1 Vzdělání**

Některé epidemiologické studie poukazují na vztah mezi vyšším socioekonomickým postavením a nižším rizikem vzniku karcinomu ledvin<sup>235, 157, 199</sup>. Vztah mezi úrovní vzdělání a rizikem vzniku nádorových onemocnění je dobře znám. Norská prospektivní studie, která sledovala vztah mezi vzděláním a rizikem vzniku nádorových onemocnění zjistila, že vzdělanější ženy mají nižší riziko vzniku karcinomu ledvin ve srovnání se ženami s nízkou úrovní vzdělání, přitom ženy se středoškolským vzděláním měly riziko vzniku karcinomu ledvin nejnižší ze sledovaného souboru, pro ostatní úrovně vzdělání nebyly výsledky signifikantní<sup>236</sup>. Výsledky velké prospektivní studie z USA naznačily vyšší riziko vzniku karcinomu ledvin u žen s nižším než středoškolským vzděláním. Riziko u této skupiny žen bylo 1.68 (95% IS 1,12–2,54) ve srovnání se ženami s nejvyšším vzděláním (postgraduálním)<sup>242</sup>. Longitudinální studie z Itálie naopak zjistila, že muži s nižším vzděláním měli nižší riziko vzniku karcinomu ledvin<sup>288</sup>. Také studie, která sledovala specifickou úmrtnost na nádorová onemocnění u starších obyvatel Francie, zjistila asociaci mezi vzděláním a úmrtností na nádorová onemocnění, kde jako další významný faktor se uplatnil věk, který je řazen k neovlivnitelným a jednoznačným rizikovým faktorům, přičemž ve vyšších věkových skupinách byl zjištěn nižší počet vysokoškolsky vzdělaných osob<sup>279</sup>. Hussain et al. zjistili statisticky významně vyšší přežití u osob s vysokoškolským vzděláním, u osob s nižším vzděláním byl tento trend pouze naznačen<sup>243</sup>. Četné publikace popisují rozdíly v přežití u různých socioekonomických skupin ve světě a mezi rozdílnými zdravotními systémy<sup>289</sup>.

Vzdělání patří k nejčastěji používaným indikátorům socioekonomického statusu<sup>228</sup>. I když některé studie upozorňují, že vzdělání a profese nejsou vždy zaměnitelnými proměnnými pro výzkum zdravotních dopadů<sup>290</sup>, jiné, například studie z Islandu, tedy z evropského prostředí<sup>244</sup>, naopak udávají, že vzdělání je nejvhodnějším ukazatelem SES, proto i předkládaná studie použila vzdělání jako indikátor socioekonomického statusu.

Je známo, že vybrané socioekonomické faktory, jako například vyšší vzdělání či příslušnost k vyšší socioekonomické třídě (vyšší SES) predisponují ke zdravějšímu

životnímu stylu. Osoby z těchto skupin častěji vyhledávají zdravé potraviny, podílejí se na programech podpory zdraví a screeningových programech<sup>291</sup>. Vzdělanější osoby v případě výskytu obtíží dříve vyhledají lékaře a mívají vyšší compliance s léčebnými doporučeními. Vysokoškolsky vzdělané osoby častěji využívají zdravotnická vyšetření z preventivních důvodů<sup>230</sup> a tím je umožněna včasnější diagnóza tohoto nádorového onemocnění, které je často zachyceno náhodně při ultrazvukovém vyšetření dutiny břišní pro jinou indikaci. Vyšší výskyt karcinomu ledvin vidíme také například u afroameričanů<sup>7</sup>, kde je otázkou, zda se jako rizikový faktor uplatňuje socioekonomické postavení, rasa nebo spíše jiné zavádějící faktory, jako vysoké BMI, vysoká konzumace tuků v potravinách, nadměrná spotřeba alkoholu, nízká pohybová aktivita, případně vyšší výskyt diabetes mellitus a také možná profesionální expozice<sup>292, 10</sup>.

V předkládané studii měly největší zastoupení osoby se středoškolským vzděláním a to jak ve skupině případů, tak ve skupině kontrol. Při srovnání podle vzdělání bylo zjištěno, že u osob se základním vzděláním bylo hrubé OR celkem 1,48; pro muže 1,22 a pro ženy 2,10, ale výsledky nebyly statisticky významné. Při hodnocení výsledků je třeba brát v úvahu i možné zavádějící faktory, zejména výživu, kouření a konzumaci alkoholu. Přesto však nalezené hodnoty naznačují inverzní asociaci a možný ochranný efekt vyššího vzdělání.

### **2.3.3.2 Velikost bydliště**

Vliv životního prostředí můžeme sami jen málo ovlivnit. Bylo zaznamenáno, že ve velkých městech a jejich okolí je vyšší incidence a mortalita na řadu onemocnění, včetně nádorových. Výsledky některých publikovaných prací poukazují na vyšší výskyt karcinomu ledvin ve velkých městských aglomeracích ve srovnání s menšími obcemi<sup>154, 83, 10</sup>. Zvýšená mortalita u karcinomu ledvin byla pozorována kolem industriálních měst ve Španělsku<sup>293</sup>.

Vyšší incidence a mortalita ve velkých městech může mít několik příčin. Jednou je fakt, že se zde nacházejí spádové nemocnice. Další je soustředění určitých skupin obyvatel ve městech (vyšší vzdělání a SES). Profese osob žijících ve městech jsou velmi často méně fyzicky náročné – je zde vyšší zastoupení osob pracujících v administrativě. Ve městech a jejich okolí bývají naměřeny vyšší emise. A to nejen z průmyslu, ale velkou měrou přispívá i doprava. K horšímu stavu ovzduší přispívají zhoršené rozptylové podmínky v městských aglomeracích. Všechny tyto vlivy vedou ke zvýšené expozici řadě

látek. Hromadění, délka expozice a vzájemné potencování těchto faktorů může být vysvětlením pozorované vyšší incidence karcinomu ledvin.

Menší obce se snadnějším přístupem do přírody, parkovými plochami a rekreačními oblastmi působí obecně velmi pozitivně na zdravotní stav. Umožňují fyzickou aktivitu, usnadňují sociální kontakty a tím zlepšují emocionální a regenerační stavy. Podporují zotavení z únavy a stresu<sup>294, 279</sup>.

Zavádějícím faktorem může být i vzdálenost zdravotnického zařízení, dostupnost screeningových vyšetření, vlastnictví nebo dostupnost automobilů, telefonů, případně obava z ekonomických nákladů<sup>234</sup>.

Při vyhodnocení výsledků podle velikosti bydliště, kdy za základní kategorii byla zvolena obec s počtem obyvatel do 1 000, bylo zjištěno, že v kategorii  $\geq 100\ 000$  bylo hrubé OR bez ohledu na pohlaví 1,73 a výsledek byl na hranici statistické významnosti. V Olomouckém a Jihočeském kraji patří k tak velkým městským aglomeracím pouze Olomouc a České Budějovice. Z těchto měst a jejich nejbližšího okolí bylo také nejvíce osob s karcinomem ledvin (80 %). Proto by právě u těchto osob mohla být vyšší expozice průmyslovou činností znečištěnému prostředí. Přímo v krajských městech žilo pouze 11,3 % případů a 16,7 % kontrol. Největší počet osob žil v obcích s počtem obyvatel nad 10 000 a méně než 100 000 obyvatel. Řada osob z těchto oblastí dojíždí do zaměstnání do velkých měst, kde je soustředěna průmyslová výroba a tím se mohou uplatňovat i faktory pracovního prostředí jako zavádějící.

Ve sledovaném souboru byl naznačen vztah mezi životem ve velkých průmyslových aglomeracích a rizikem vzniku karcinomu ledvin. Protože vliv životního prostředí nebývá uváděn jako výrazný, ke stanovení možného rizika by byl zapotřebí vyšší počet subjektů ve studii.

### **2.3.3.3 Způsob topení, vaření a subjektivně vnímané znečištěné ovzduší.**

#### *Vaření a topení*

Protože člověk v současné době tráví velkou část dne v obydlí, může mít kvalita ovzduší ve vnitřních prostorách poměrně výrazný vliv na zdraví<sup>294</sup>. Znečištění ovzduší v obydlí pochází většinou z vaření a vytápění. Zdravotní dopady znečištěného ovzduší v domácnosti plynoucího z užívání otevřeného ohně jsou známy z rozvojových zemí<sup>295-301</sup>. Nejčastějšími zdravotními důsledky znečištění ovzduší v obydlí z nedokonalého spalování jsou akutní respirační infekce, chronická obstrukční plicní nemoc, astma a karcinom plic<sup>295-297, 300</sup>.



Při spalování tuhých paliv vznikají polyaromatické uhlovodíky. Ty, zvláště při nedostatečném odvětrávání, se hromadí uvnitř obydlí<sup>302</sup>. Ač je nejvyšší riziko známo pro karcinom plic, nelze vyloučit vliv znečištění ovzduší v obydlí na rozvoj dalších nádorových onemocnění.

Předkládaná studie se pokusila zjistit, zda existuje vztah mezi typem vytápění a vaření a rizikem vzniku karcinomu ledvin. Za referenční typ topiva i vaření byl zvolen zemní plyn. Výsledky, ač jak v případě vytápění, tak v případě vaření byly statisticky nevýznamné, naznačily vyšší riziko u vytápění jiného než plynem. U způsobu vaření nebyly nalezeny rozdíly v riziku karcinomem ledvin a vařením.

Ke zlepšení kvality ovzduší v obydlí se obecně doporučuje přejít na čistější paliva s nižšími emisemi<sup>296</sup>. Úskalím však může být fakt, že tento přechod je závislý na ekonomických podmínkách<sup>302</sup>.

#### *Subjektivně vnímané znečištění ovzduší*

Mnoho lidí žije v blízkosti bodových zdrojů emisí. V okolí takovýchto míst pak dochází k hromadění určitých typů onemocnění. Existují důkazy, že znečištěné ovzduší má nepříznivý vliv na zdraví vnímavých osob (dětí, starých osoby, osob s preexistujícím respiračním onemocněním)<sup>303, 304</sup>. Tato onemocnění se pak často hromadí v okolí zdrojů znečištění. Hlavními bodovými zdroji znečištění ovzduší jsou průmysl, doprava a přírodní zdroje, mobilními zdroji pak doprava. Osoby žijící v blízkosti zdrojů znečištění mohou být exponovány řadou cest. Hlavní drahou pro většinu polutantů je prostřednictvím dýchacích cest. Polutanty mohou také vstupovat do potravního řetězce poté, co byly deponovány v půdě, na rostlinách nebo prostřednictvím masa.

Mezi hlavní faktory znečištění životního prostředí se řadí znečištění ovzduší. Předkládaná studie zjišťovala subjektivní vnímání znečištění ovzduší. Na znečištění ovzduší se podílí jak průmyslové zdroje, tak doprava. Tyto jsou soustředěny zejména v okolí velkých průmyslových aglomerací, což může být důvodem vyššího rizika v těchto oblastech. A právě z těchto oblastí a jejich nejbližšího okolí pocházelo téměř 80 % sledovaného souboru. Subjektivní hodnocení neumožňuje přímo ukázat na příčinu vyššího výskytu nádorů u osob žijících v blízkosti zdroje znečištění, ale může naznačit směr budoucího sledování v okolí takovýchto zdrojů. Výsledek, ač statisticky nevýznamný, naznačil možný vliv subjektivně vnímaného znečištění ovzduší na riziko vzniku karcinomu ledvin, ač vliv znečištění ovzduší bude pravděpodobně pouze okrajový a je převážen faktory životního stylu.

Existuje dostatek důkazů o tom, že na úrovni populace, s rostoucí úrovní znečištění ovzduší roste počet hospitalizací a mortalita<sup>303, 304</sup>. Nicméně současné epidemiologické metody mají omezenou schopnost získat spolehlivé a přesné údaje o exponované populaci. Ve výsledku je obtížné stanovit, zda daný zdroj byl zodpovědný za vyšší expozici u sledované populace, nebo nárůst expozice pocházel z jiných zdrojů v okolí<sup>304</sup>.

#### **2.3.3.4 Stav a náboženské vyznání**

##### *Stav*

Je známo, že osoby žijící v manželství mají obecně vyšší kvalitu života a dožívají se vyššího věku. Pinqart a kolektiv v rozsáhlé metaanalýze zjistili, že svobodní, rozvedení a vdovci mají vyšší mortalitu na nádorová onemocnění než ženatí<sup>305</sup>.

Výsledky předkládané studie našly statisticky významnou, středně silnou asociaci mezi rodinným stavem a rizikem vzniku karcinomu ledvin. Osoby, které žijí s partnerem, měly dvojnásobnou šanci, že onemocní karcinomem ledvin, než osoby bez partnera. Výsledky však mohou být ovlivněny vyšším zastoupením osob žijících s partnerem.

##### *Náboženské vyznání*

Vlivem náboženského vyznání ve vztahu k nádorovému onemocnění se zabývá pouze hrstka studií. A i tyto se zaměřují zpravidla na riziko úmrtí či progresi onemocnění a kvalitu života pacientů s nádorovým onemocněním. Powel a kolektiv například zjistili, že s rostoucí frekvencí docházky do kostela klesala mortalita u těchto osob. Nepodařilo se jim však prokázat, že s rostoucí frekvencí docházky do kostela souvisí zpomalení progresu nádorových onemocnění<sup>306</sup>.

Štefánek a kolektiv uvádí přehled studií, zabývajících se touto problematikou. V této přehledové práci autoři identifikovali pouze dvě studie, které našly inverzní asociaci mezi vyznáním a mortalitou na nádorová onemocnění. Šest dalších studií zjistilo, že náboženské vyznání zpomaluje progresi nádoru. Ve výsledku však autoři uzavřeli, že porovnávat ukazatele, jako například frekvenci docházení do kostela s dopadem na výskyt nádorových onemocnění, je velmi komplikované<sup>307</sup>.

Předkládaná práce zjišťovala pouze, zda je osoba věřící a o jaký druh náboženství se jednalo. Ve skupině případů byl podíl věřících 18 %, ve skupině kontrol 52 %. Studie našla ochranný efekt náboženského vyznání (věřící měli 6x menší šanci, že se u nich

vyskytne karcinom ledvin, ve srovnání s osobami bez vyznání). Nižší riziko zjištěné u věřících osob může být způsobeno zejména rozdílným životním stylem, nižším zastoupením kuřáků či střídmejším přístupem k alkoholu<sup>308-310</sup> v této komunitě. Vliv může mít i dodržování půstu<sup>311</sup>. Věřící mají užší rodinné vazby a více se navzájem podporují<sup>305, 309</sup>. A v neposlední řadě i možnost jít ke zpovědi může být částečně důvodem toho, že tyto osoby lépe zvládají stres. Hoff a kolektiv ve své přehledové práci uvádí, že nalezený protektivní vliv náboženského vyznání u křesťanů je v důsledku dodržování zdravého životního stylu<sup>312</sup>.

### 2.3.4 Ionizující záření

Ionizující záření vede ke změnám DNA, nejčastěji delecím. V předkládané studii byl sledován počet RTG vyšetření z důvodu pracovního zařazení, terapeutické použití ionizujícího záření a samostatně byl hodnocen vliv mamografického screeningu. Počet RTG vyšetření byl uváděn jednotlivými respondenty. Nelze tedy přesně určit, o jaký typ vyšetření se jednalo, ale vzhledem k popisu vyšetření se jednalo zejména o RTG plic. U pracovního zařazení byl za nadměrnou expozici považován počet RTG vyšetření 30 a vyšší. Nalezené riziko (OR=3,57) můžeme považovat za statisticky významné (p=0,037) a ukazuje na pozitivní asociaci mezi nadměrnou expozicí ionizujícímu záření a rizikem vzniku RCC. Po přizpůsobení věku, pohlaví, vzdělání a BMI byla pozitivní asociace ještě výraznější a nalezené OR bylo 4,43 (95% IS 1,21-16,29) a hodnota p=0,025 a z tohoto výsledku se dá usuzovat, že při nadměrné zátěži (30 a více RTG vyšetření) se vliv tohoto faktoru uplatňuje.

Terapeutické použití ionizujícího záření bylo hodnoceno samostatně a naznačuje pozitivní středně silnou, ale statisticky nevýznamnou, asociaci pro osoby, které tuto léčbu podstoupily. Při terapeutickém použití ionizujícího záření je také třeba zvážit možnost vzniku duplicitního nádorového onemocnění. Ve skupině s RCC uvedlo 14 osob (82 %) jako důvod terapeutického ozařování právě jiné nádorové onemocnění v anamnéze, zatímco v kontrolním souboru to byly pouze osoby 4 (44 %). Protože se ale jednalo o subjektivní informace respondentů, mohla být provedena analýza pouze této skutečnosti (odpověď ano x ne), bez přihlédnutí ke konkrétní dávce a počtu ozáření. Vzhledem k tomu, že se pravděpodobně jedná o slabou asociaci, je sledovaný soubor pro průkaz statisticky významného výsledku malý, protože pouze 26 osob uvedlo, že bylo ze zdravotních důvodů ozařováno. Výsledky také mohou být zkresleny neznalostí

léčebných dávek, což se může uplatnit jako bias. I přesto je získaný výsledek v souladu s publikovanými údaji, že pacienti léčení pro ankylozující spondylitidu (AS) a karcinom děložního čípku měli vyšší výskyt karcinomu ledvin<sup>9, 313</sup>. Terapeutické použití ionizujícího záření může vyvolat poškození okolních tkání. Výsledky předkládané studie jsou také konzistentní se studií z Chicaga, kde Vogelzang a kolektiv našli pozitivní asociaci u čtyř případů, které byly ozařovány pro neuroblastom a seminom<sup>260</sup>. Schulte a kolektiv v práci zaměřené na léčbu AS pomocí 224-Ra našel pozitivní asociaci mezi léčbou ionizujícím zářením a vyšším rizikem vzniku RCC<sup>314</sup>. Také Weiss a kolektiv našel v obdobné studii vyšší než očekávanou mortalitu na RCC<sup>262</sup>. Dánská studie sekundárních nádorů u pacientek po radiační léčbě u karcinomu děložního hrdla zjistila 25% nárůst nádorových onemocnění, včetně karcinomu ledviny<sup>259</sup>.

Výsledek zjištěný v předkládané studii naznačuje pozitivní asociaci, ale spíše jen marginální. Po přizpůsobení dalším sledovaným faktorům (věk, pohlaví, vzdělání, BMI) byla naznačena středně silná, ale statisticky nevýznamná asociace (OR=2,19; 95% IS 0,945,11), která ukazuje na možný vztah mezi ionizujícím zářením a rizikem vzniku karcinomu ledviny. Prokázání statisticky významné asociace by vyžadovalo sledování většího souboru s přihlédnutím k jednotlivým dávkám a typu terapeutického použití. Rozpor je možné spatřovat u mamografického vyšetření, kde se také jedná o expozici ionizujícímu záření a přitom se jedná o preventivní vyšetření, od kterého očekáváme včasný záchyt nádorového onemocnění prsu. U mamografického vyšetření žen ve vztahu k RCC byla zjištěna statisticky významná inverzní asociace (OR=0,53). Po přizpůsobení věku, vzdělání a BMI je nalezená asociace inverzní (OR=0,56), ale výsledek již není statisticky významný (95% IS 0,30–1,01). Při další analýze, kdy byly respondentky rozděleny do skupin podle počtu mamografických vyšetření se však předpokládaný vztah vyššího počtu podstoupených mamografických vyšetření a nižšího výskytu RCC již nepotvrdil.

Předložená analýza je limitovaná informacemi, které se opírají o subjektivní údaje od respondentů zařazených do studie. Ty nebyly dále verifikovány, a není tedy možné přihlédnout k vlastnímu objemu radiační zátěže. Osoby do kontrolní skupiny byly získávány ze stejných lokalit jako osoby s RCC, dá se tedy předpokládat, že přírodní radiační zátěž bude pro obě skupiny shodná. Zpracovávané údaje byly získávány v rámci dotazníkového šetření, a proto mohou být zatíženy informačním bias (možnou chybou vzniklou v souvislosti se získáváním podkladů). Vzhledem k již výše uvedenému nebylo

ani možné hodnotit konkrétní dávky ionizujícího záření u osob, které udávaly ozařování ze zdravotních důvodů. Jistým omezením je i to, že analyzované dotazníky nezahrnovaly informace o profesi, což jsme se snažili alespoň částečně korigovat adjustací na vzdělání. I přes tyto nedostatky přináší analýza výsledky, které jsou konzistentní s již publikovanými studii<sup>9, 314, 262, 259</sup> a tím ukazují na možnou asociaci.

Výsledky předkládané studie se pokouší upozornit na možný vztah radiace k etiologii RCC a na možné další směry sledování tohoto onemocnění. Pro přímé prokázání by byla vhodnější prospektivní studie, která by mohla přímo sledovat typ vyšetření, měřit použitou dávku a počet nebo dobu vyšetření a tím umožnit eliminování vlivu řady dalších ovlivňujících rizikových faktorů.

## 2.4 Epidemiologická opatření

Účinná prevence tohoto nádorového onemocnění není možná, neboť nejsou přesně známy rizikové faktory, které nemoc způsobují. Zvýšené riziko vzniku nádorů ledvin je zaznamenáno v rodinách s vícečetným výskytem některých nádorových onemocnění, kde by mohlo být uplatněno především vyhledávání tohoto onemocnění a následná dispenzarizace.

Hlavní rizikové faktory, u kterých je možné preventivně zasáhnout, jsou kouření, způsob výživy a obezita. Tyto rizikové faktory se uplatňují asi u 50 % případů karcinomu ledvin. Takže prevence založená na redukování kuřáctví, zlepšení výživy a snižování obezity jsou v dnešní době nejlepší možnou preventivní strategií pro snižování výskytu této nemoci. Podstatná část případů je také ve vztahu k hypertenzi, ale zde je třeba nejprve dořešit, zda hypertenze sama nebo její léčba jsou rizikovými faktory pro karcinom ledvin, aby se mohlo přikročit k preventivním opatřením. Nicméně kontrola hypertenze a její správná léčba je dalším krokem k ovlivnění incidence tohoto onemocnění, protože vlastní hypertenze se jeví při vzniku tohoto onemocnění významnějším rizikovým faktorem než její terapie. U osob, v jejichž rodinách se vyskytovala onkologická onemocnění častěji, je vhodná konzultace s genetikem, který rozhodne o dalším postupu.

Molekulárně genetické testování při podezření na heditární výskyt je indikováno podle stanovených kritérií pro jednotlivé typy nádorů. Provádí se nejprve u pacienta se zhoubným onemocněním, v případě nálezu patogenní mutace u pacienta je nabídnuto prediktivní testování příbuzným v riziku. Pokud jsou příbuzní také nositeli zmutovaných genů, nesou vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění a je u nich nutná včasná prevence.

Pokud nejsou nositeli zmutovaného genu, je jejich riziko na úrovni běžného populačního rizika a mimořádná preventivní opatření nejsou nutná<sup>144, 145</sup>.

Karcinom ledvin je onemocnění, které je v počátku asymptomatické, z tohoto důvodu se ukazuje význam sekundární prevence, která se musí zaměřit na včasný záchyt již existujících nádorů, a tím umožnit účinnou terapii. Znalost míry nárůstu rizika způsobného expozicí rizikovým faktorům může hrát roli v identifikaci osob pro screening RCC. Bohužel, není zatím k dispozici vhodný plošně screeningový test pro toto onemocnění, který by byl dostatečně senzitivní i specifický a RCC bývá náhodně diagnostikován při ultrazvukovém či CT vyšetření břicha z jiných příčin. Ultrazvukové

vyšetření břicha by mohlo sloužit i jako preventivní vyšetření pro včasný záchyt tohoto onemocnění, zejména u věkové skupiny, kde už je zřejmý nárůst tohoto onemocnění a osob ve vyšším riziku. Toto naznačila i studie z Japonska provedená u dialyzovaných pacientů. Kojima u souboru dialyzovaných pacientů sledoval vztah mezi karcinomem ledvin a dialýzou. Tito pacienti byli každoročně vyšetřeni pomocí CT a ultrazvuku a výsledkem tohoto "screeningu" bylo potvrzení vyšší incidence karcinomu ledvin ve vztahu k normální populaci. Prognóza pro tyto pacienty byla příznivá, protože díky pravidelnému sledování byly nalezené nádory velmi malé a chirurgicky řešitelné<sup>213</sup>. Vyšetření ultrazvukem nebo pomocí CT by bylo vhodné pro běžnou populaci jako vyšetření screeningové, zejména od věkové skupiny, kdy je zřejmé, že dochází k nárůstu tohoto nádorového onemocnění. Nejvyšší incidence byla zaznamenána ve věkové skupině 65–69 let u mužů a 70–74 let u žen a k nárůstu dochází již mezi 55–60 rokem a tento věk by mohl být vhodný pro zahájení screeningového vyšetření.

### **Význam genetiky a epigenetiky v terapii karcinomu ledvin**

Geny spojené s karcinomem ledvin a jejich dráhy mohou pomoci v diagnostice i léčbě tohoto onemocnění. Právě porozumění genetickým alteracím u ccRCC a jejich dopadu na VHL-HIF dráhu vedlo k rozvoji cílených léčiv pro ccRCC pacienty s metastatickým onemocněním. Mnoho HIF-regulovaných genů jsou cíli nových terapeutických přístupů pro ccRCC, jako například bevacizumab, sunitinib, sorafenib a pazopanib<sup>98, 141, 43</sup>.

### **Silné a slabé stránky studie**

Nalezené výsledky jsou posíleny použitím velkého souboru a téměř kompletní participací. Velký důraz byl kladen na vyřazení osob s diagnózami, které by mohly být ve vztahu s urologickými či nádorovými onemocněními. Vliv recall bias mezi případy a kontrolami byl srovnatelný díky použití validovaného dotazníku, dotazování školeným tazatelem a faktem, že jak případy, tak kontroly byly dotazovány během hospitalizace.

Omezeními studie je nemocniční uspořádání studie, které nekoresponduje přesně s obecnou populací (vyšší zastoupení kuřáků, obézních osob a komorbidit) a použití dotazníku (osoby samy udávaly jednotlivé expozice). Retrospektivní design observační studie je náchylný ke vzniku bias a confounding, což umožňuje pouze upozornit na vztah,

ale nemůže potvrdit příčinu vzniku onemocnění, na což je nutno brát ohled při interpretaci výsledků.



## 2.5 Závěr

Karcinom ledvin je nejčastějším urologickým nádorovým onemocněním. Incidence karcinomu ledvin v České republice je nejvyšší na světě. Etiologie karcinomu ledvin je multifaktoriální. Mechanismus vlivu jednotlivých rizikových faktorů není jasný. Předkládaná práce si dala za cíl zjistit, zda existuje vztah mezi nejčastějšími rizikovými faktory a alteracemi VHL genu (mutacemi a hypermetylacemi promotoru). Zjištěné výsledky neukázaly na přímou souvislost mezi expozicí rizikovým faktorům a výskytem mutací či hypermetylací u VHL genu. Výsledky naznačily, i když nevýznamně, že vyšší výskyt mutací VHL genu by mohl být nalezen u osob s nádorovým onemocněním v rodinné anamnéze a hypertoniků. U metylace VHL promotoru výsledky pouze naznačily možný ochranný vliv vyššího vzdělání. K prokázání možného rizika by však bylo zapotřebí většího počtu subjektů ve studii, případně i prospektivní design k vyšší kontrole možných bias a confounding.

Následné analýzy byly zaměřeny na vybrané ochranné (konzumace zeleniny a ovoce) a rizikové (socioekonomický status, velikost bydliště, subjektivně hodnocené znečištění ovzduší, expozice ionizujícímu záření z důvodu pracovního zařazení) faktory.

Při analýze vlivu zeleniny byl potvrzen ochranný vliv zvýšené konzumace čerstvé a vařené zeleniny. Úroveň socioekonomického statusu, zastoupená v předkládané studii nejvyšším dosaženým vzděláním, neukázala na možnou souvislost. Pozitivní asociace byla zjištěna u velikosti bydliště, kdy osoby, žijící ve velkých aglomeracích (nad 100 000 obyvatel) měly vyšší riziko vzniku karcinomu ledvin, i když výsledek nebyl statisticky významný. Druh paliva používaného k vytápění a vaření nebyl rizikový pro vznik karcinomu ledvin u daného souboru. Expozice ionizujícímu záření (RTG vyšetření) z důvodu pracovního zařazení byla ve vztahu k riziku vzniku karcinomu ledvin.

Nalezené výsledky neprokázaly vliv tradičních rizikových faktorů na vznik alterací VHL genu. Působení vybraných rizikových faktorů však vedlo k mírnému zvýšení rizika (RTG z důvodu pracovního zařazení, velikost bydliště). Konzumace zeleniny, zejména čerstvé, se ukázala jako ochranný faktor karcinomu ledvin.

### 3 Souhrn

Disertační práce se snažila ověřit, zda existuje vztah mezi expozicí tradičním rizikovým faktorům a alteracemi VHL genu. K určení míry rizika expozice rizikovým faktorům a jejich vztahu k VHL alteracím byla použita nemocniční studie případů a kontrol. Soubor zahrnoval 300 případů (nově diagnostikovaných, histologicky potvrzených karcinomů ledvin) a 335 kontrolních osob.

U souboru případů byla provedena analýza, zaměřená na zjištění mutací a hypermetylací VHL genu. Výsledné hodnoty VHL alterací byly srovnány s expozicemi rizikovým faktorům udávanými respondenty ve validovaném dotazníku.

Výsledky však neukázaly na možnou souvislost mezi výskytem alterace VHL genu a expozicí rizikovým faktorům. To může být z důvodu velmi nízkého vlivu těchto faktorů na přímé změny VHL, případně jejich působením na stejné dráhy, ale jinými cestami než mutací či hypermetylací VHL genu. Dalším možným vysvětlením by mohla být nedostatečná velikost souboru ke stanovení tohoto mírného rizika.

Doplňující analýzy srovnávaly socioekonomické faktory, vliv konzumace zeleniny a ovoce v závislosti na kulinární přípravě a vliv expozice ionizujícímu záření z důvodu pracovního zařazení. Výsledky naznačily pozitivní asociaci mezi stupněm vzdělání a velikostí obce, přičemž nízké vzdělání a bydlení ve velkých průmyslových aglomeracích mohou zvyšovat riziko vzniku karcinomu ledvin. Vysoké úrovně ionizujícímu záření z důvodu pracovního zařazení se prokázaly být rizikovým faktorem vzniku karcinomu ledvin, vliv mamografie se po adjustaci neprokázal být ochranný. Ochranný vliv byl zjištěn také u vyšší konzumace čerstvé a vařené zeleniny, a to i v modelech logistické regrese.

Výsledky předkládané studie se pokouší přispět k objasnění etiologie a tím stanovit možnosti primární prevence tohoto nádorového onemocnění. Znalost rizikových faktorů pak umožnila formulaci vhodných epidemiologických opatření, které by měly vést ke snížení rizika i dopadů tohoto zhubného onemocnění.

## 4 Summary

The thesis sought to verify whether there is a relationship between exposure to traditional risk factors and VHL gene alterations. To determine the extent of the risk from exposure to risk factors and their relationship to VHL alterations was used hospital-based case-control study. The study group included 300 cases (newly diagnosed, histologically confirmed renal cell carcinomas) and 335 controls.

At the cases was performed analysis, designed to detect mutations and hypermethylations of VHL gene. VHL alterations were compared with exposures to risk factors, obtained from a validated questionnaire.

However, the results didn't show possible association between alterations of VHL gene and exposure to risk factors. This may be due to the very low impact of these factors on the direct VHL changes or their effects on the same pathway, but by other ways than by mutations or VHL promoter hypermethylations. Another possible explanation could be insufficient sample size for the determination of the moderate risk.

Additional analyzes compared the impact of socio-economic factors, consumption of vegetables and fruits, with respect to the culinary preparation, and impact of ionizing radiation. The results indicated a positive association between educational level, size of place of residence, and the risk of kidney cancer. High levels of ionizing radiation due to employment status have been shown to be a risk factor for kidney cancer, the impact of mammography has not proven to be protective in logistic regression model. The protective effect was also found at a higher consumption of fresh and cooked vegetables, and even in the logistic regression models.

The results of the presented study attempts to clarifying the etiology of kidney cancer and to determine the possibilities of primary prevention of this disease. Knowledge of risk factors enabled the formulation of appropriate epidemiological measures that should reduce the risks and impacts of this malignancy.

## 5 Seznam zkratek

AS – ankylozující spondylitida

ASR(W) – age world standardized rate

BHD – Birt-Hogg-Dubé

BMI – body mass index

CAIX – karbon anhydráza IX

ccRCC – světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal cell carcinoma)

CT – počítačová tomografie

ČR – Česká republika

DIRC1, DIRC2, DIRC3 – disrupted in renal carcinoma (1, 2, 3)

DNA – kyselina deoxyribonukleová

EU – Evropská unie

FBW7 – F-box and WD repeat domain containing 7

FH – fumarát hydratáza

FHIT – fragile histidine triad gene

FLCN – folikulin, jiný název pro gen BHD

FPTC – familiární papilární karcinom štítné žlázy

FRO – familiární renální onkocytozy

GLUT-1 – glukózový transporter 1

HIF- $\alpha$  – hypoxií indukibilní faktor  $\alpha$

HLRCC – hereditární leiomyomatóza a renální karcinom

HPRC – hereditární papilární renální karcinom

HPT-JT – hyperparathyroidismus-nádory čelisti

HRPT2 – nádorový supresorový gen asociovaný s HPT-JT

HSBAP1 – heat-shock 27-kD protein-associated protein 1

chRCC – chromofobní renální karcinom

IARC – Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer)

IL-6 – interleukin 6

IS – interval spolehlivosti

JARID1C – Jumonji, AT rich interactive domain 1C

KCNIP4 – Kv channel interacting protein 4  
LOH – ztráty heterozygosity  
LSAMP – gene coding limbic system-associated membrane protein  
MET – mezenchymální epitheliální tranziční faktor  
mRNA – mitochondriální kyselina ribonukleová  
OR – odds ratio  
p – hladina významnosti  
PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1  
PcG – polycomb group (proteinové komplexy)  
PDGF – destičkami derivovaný růstový faktor  
pRCC – papilární renální karcinom  
pVHL – protein VHL  
pVHL18/19 – protein VHL o velikosti 18-19 kDa  
pVHL30 – protein VHL o velikosti 30 kDa  
RASSF5 – Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 5  
RNA – kyselina ribonukleová  
RR – relativní riziko  
RTG – radiologické vyšetření  
SDHB, SDHC, SDHD – typy sukcinát dehydrogenázy  
SES – socioekonomický status  
SETD2 – SET domain containing  
SURO – Státní ústav radiační ochrany  
TGF  $\alpha$  – transformující růstový faktor  $\alpha$   
TNF-alpha – tumor nekrotizující faktor alfa  
TRC8 – translokace u karcinomu ledvin z chromozomu 8  
TS – tuberozující skleróza  
TSC1, TSC2 – geny postižené u tuberozující sklerózy  
UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation  
VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor  
VHL – von Hippel-Lindau  
WHO – Světová zdravotnická organizace

# 6 Seznam tabulek, obrázků, grafů a schémat

Tabulka 1. Neoplázie ledvinného epitelu.....	30
Tabulka 2. Hereditární nádorové syndromy u karcinomu ledvin. ....	32
Tabulka 3. Možný patofyziologický základ pro rozvoj nádorových onemocnění u obézních jedinců (převzato <sup>161</sup> ). ....	45
Tabulka 4. Charakteristika případů a kontrol v závislosti na pohlaví.....	63
Tabulka 5. Vztah mezi jednotlivými kraji a rizikem vzniku karcinomu ledvin. ....	65
Tabulka 6. Četnost mutací VHL genu .....	66
Tabulka 7. Četnost hypermetylací VHL genu. ....	67
Tabulka 8. Hodnocení vztahu mezi případy s funkčními mutacemi a dalšími sledovanými faktory pomocí hrubého OR. ....	69
Tabulka 9. Hodnocení vztahu mezi případy s hypermetylací a dalšími sledovanými faktory pomocí hrubého OR. ....	70
Tabulka 10. Vyhodnocení vztahu mezi konzumací zeleniny a ovoce a karcinomem ledvin pomocí modelů logistické regrese. ....	72
Tabulka 11. Charakteristika případů a kontrol podle vzdělání. ....	73
Tabulka 12. Vztah mezi vzděláním a rizikem vzniku karcinomu ledvin. ....	74
Tabulka 13. Charakteristika případů a kontrol podle velikosti obce. ....	75
Tabulka 14. Hodnocení vlivu bydlení na riziko vzniku karcinomu ledvin.....	76
Tabulka 15. Vztah mezi způsobem vytápění a rizikem vzniku karcinomu ledvin. ....	76
Tabulka 16. Vztah mezi způsobem vaření a rizikem vzniku karcinomu ledvin.....	77
Tabulka 17. Vztah mezi subjektivně vnímaným průmyslovým znečištěním a karcinomem ledvin.....	77
Tabulka 18. Vztah mezi stavem a rizikem vzniku karcinomu ledvin.....	77
Tabulka 19. Vztah mezi náboženským vyznáním a rizikem vzniku karcinomu ledvin. ....	78
Tabulka 20. Vztah mezi pohlavím, věkem a vyznáním po adjustaci na tyto faktory. .	78
Tabulka 21. Zhodnocení vlivu RTG vyšetření z pracovních důvodů na vznik karcinomu ledvin pomocí hrubého OR a přizpůsobeného OR .....	79

Tabulka 22. Rozdělení podle příčiny ozařování ze zdravotních důvodů.....	80
Tabulka 23. Zhodnocení vlivu ozařování na vznik karcinomu ledvin pomocí hrubého OR.....	81
Tabulka 24. Zhodnocení vlivu mamografického vyšetření na vznik karcinomu ledvin pomocí hrubého OR.....	82
Tabulka 25. Zhodnocení asociace mezi počtem mamografických vyšetření a vznikem karcinomu ledviny. ....	82
Obrázek 1. Nejvyšší incidence karcinomu ledvin ve světě <sup>2</sup> .....	12
Obrázek 2. Nejvyšší incidence karcinomu ledvin v Evropě <sup>2</sup> .....	12
Obrázek 3. Nejvyšší mortalita na karcinom ledvin ve světě <sup>2</sup> .....	13
Obrázek 4. Nejvyšší mortalita karcinomu ledvin v Evropě <sup>2</sup> .....	13
Obrázek 5. Incidence zhoubných nádorů ledvin mimo pánvičku <sup>13</sup> .....	17
Obrázek 6. Mortalita zhoubných nádorů ledvin mimo pánvičku <sup>13</sup> .....	17
Graf 1. Nejčastější příčiny smrti ve světě <sup>3</sup> .....	9
Graf 2. Odhady standardizované incidence a mortality ve světě, obě pohlaví <sup>2</sup> .....	10
Graf 3. Nejvyšší incidence a mortalita karcinomu ledvin v regionech <sup>2</sup> .....	14
Graf 4. Nejvyšší incidence a mortalita karcinomu ledvin ve světě <sup>2</sup> .....	15
Graf 5. Nejčastější nádory v České republice <sup>2</sup> .....	16
Graf 6. Věková struktura osob s karcinomem ledvin v České republice <sup>13</sup> .....	18
Graf 7. Incidence a úmrtnost vybraných nádorových onemocnění v České republice, muži <sup>11</sup> .....	19
Graf 8. Incidence a úmrtnost vybraných nádorových onemocnění v České republice, ženy <sup>11</sup> .....	19
Graf 9. Vývoj incidence karcinomu ledvin v České republice (1977–2008) <sup>13</sup> .....	20
Graf 10. Vývoj zastoupení klinických stadií zhoubného nádoru ledviny <sup>13</sup> .....	21
Graf 11. Rozdělení dávek obyvatelstvu.....	54
Graf 12. Věkové rozložení souboru osob s karcinomem ledvin podle pohlaví.....	65
Graf 13. Věkové rozložení souboru osob s karcinomem ledvin bez ohledu na pohlaví. .....	65
Graf 14. Zastoupení VHL alterací.....	68

Schéma 1. Degradace HIF- $\alpha$ za normoxických a hypoxických podmínek (převzato <sup>27</sup> ). .....	26
Schéma 2. Rozdělení souboru v závislosti na přítomnosti VHL alterací. ....	67
Schéma 3. Rozdělení souboru žen dle účasti na mamografickém vyšetření. ....	82



# 7 Literatura

1. **World Health Organisation.** WHO Global Infobase. Dostupný online: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx?l=&Group1=RBTCntyByRg&DLCntyByRg=ALL&DDLCntyName=999&DDLYear=2004&TextBoxImgName=go>.
2. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10** [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. **World Health Organisation.** The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization 2008.
4. **Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr** editors. Cancer Epidemiology and Prevention, second edition. New York: Oxford University Press, 1996.
5. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
6. **Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C.** The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008 Apr;101(8):949-958.
7. **Scélo G, Brennan P.** The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 Apr;4(4):205-217.
8. **Plesko I, Obsitnikova A, Cuninkova M, Tomasek L, Stefanakova D, Kubik A.** Increasing occurrence of urological cancers in Slovakia. *Neoplasma.* 2004;51(4):248-254.
9. **Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH.** Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Dec;64(3):247-62.
10. **Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-2358.

11. **Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.** Novotvary 2008 ČR. Praha: ÚZIS 2011.
12. **Ljungberg B,** Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21. Erratum in: *Eur Urol.* 2011;60(6):1317.
13. **Dušek L,** Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík Jan, Vyzula Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2012-3-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
14. **Mathew A,** Devesa SS, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11(2):171-178.
15. **Karim-Kos HE,** de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer.* 2008;44(10):1345-1389.
16. **Pavlovich CP,** Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(5):381-393.
17. **Baldewijns MM,** van Vlodrop IJ, Schouten LJ, Soetekouw PM, de Bruïne AP, van Engeland M. Genetics and epigenetics of renal cell cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1785(2):133-155.
18. **Jemal A,** Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):133-4
19. **Hellenthal NJ,** Bermejo CE. The role of socioeconomic status in renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2012;30(1):89-94.
20. **Lynch CF,** Cohen MB. Urinary system. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):316-329.
21. **Moore LE,** Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest.* 2005;23(3):240-55.
22. **Nickerson ML,** Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Mukeria A, Holcatova I, Schmidt LS, Toro JR, Karami S, Hung

- R, Gerard GF, Linehan WM, Merino M, Zbar B, Boffetta P, Brennan P, Rothman N, Chow WH, Waldman FM, Moore LE. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15):4726-4734.
23. **Linehan WM**, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2163-72.
24. **Banumathy G**, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(7):658-64.
25. **Zemanová M**. Karcinom ledviny v roce 2011. *Postgraduální medicína 2011/ 8.* Dostupný online: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-ledviny-v-roce-2011-461813>.
26. **Mancini V**, Battaglia M, Ditunno P, Palazzo S, Lastilla G, Montironi R, Bettocchi C, Cavalcanti E, Ranieri E, Selvaggi FP. Current insights in renal cell cancer pathology. *Urol Oncol.* 2008;26(3):225-38.
27. **Richard S**. VHL (von Hippel-Lindau tumor suppressor) . *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2002. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/VHLID132.html>
28. **McKusick VA.**, M. J. (6. 4 1986). Renal cell carcinoma, nonpapillary; RCC. Načteno z OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/144700>
29. **Weiss RH**, Lin PY. Kidney cancer: identification of novel targets for therapy. *Kidney Int.* 2006;69(2):224-232.
30. **Zbar B**, Klausner R, Linehan WM. Studying cancer families to identify kidney cancer genes. *Annu Rev Med.* 2003;54:217-233.
31. **Gnarra JR**, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994;7(1):85-90.
32. **Foster K**, Prowse A, van den Berg A, Fleming S, Hulsbeek MM, Crossey PA, Richards FM, Cairns P, Affara NA, Ferguson-Smith MA, et al. Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma. *Hum Mol Genet.* 1994;3(12):2169-2173.

33. **Escudier B**, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;357(2):203.
34. **Seizinger BR**, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, Haines J, Yuen JW, Collins D, Majoor-Krakauer D, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*. 1988;332(6161):268-269.
35. **Vance JM**, Small KW, Jones MA, Stajich JM, Yamaoka LH, Roses AD, Hung WY, Pericak-Vance MA. Confirmation of linkage in von Hippel-Lindau disease. *Genomics*. 1990;6(3):565-567.
36. **Hosoe S**, Brauch H, Latif F, Glenn G, Daniel L, Bale S, Choyke P, Gorin M, Oldfield E, Berman A, et al. Localization of the von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. *Genomics*. 1990;8(4):634-640.
37. **Maher ER**, Bentley E, Yates JR, Barton D, Jennings A, Fellows IW, Ponder MA, Ponder BA, Benjamin C, Harris R, et al. Mapping of von Hippel-Lindau disease to chromosome 3p confirmed by genetic linkage analysis. *J Neurol Sci*. 1990;100(1-2):27-30.
38. **Latif F**, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260(5112):1317-1320.
39. **Linehan WM**, Zbar B. Focus on kidney cancer. *Cancer Cell*. 2004;6(3):223-8.
40. **Kim WY**, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4991-5004.
41. **Choyke PL**, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. *Radiology*. 2003;226(1):33-46.
42. **Mandriota SJ**, Turner KJ, Davies DR, Murray PG, Morgan NV, Sowter HM, Wykoff CC, Maher ER, Harris AL, Ratcliffe PJ, Maxwell PH. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell*. 2002;1(5):459-68.

43. **Hagenkord JM**, Gatalica Z, Jonasch E, Monzon FA. Clinical genomics of renal epithelial tumors. *Cancer Genet.* 2011;204(6):285-97.
44. **Blankenship C**, Naglich JG, Whaley JM, Seizinger B, Kley N. Alternate choice of initiation codon produces a biologically active product of the von Hippel Lindau gene with tumor suppressor activity. *Oncogene.* 1999 25;18(8):1529-1535.
45. **Iliopoulos O**, Ohh M, Kaelin WG Jr. pVHL19 is a biologically active product of the von Hippel-Lindau gene arising from internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(20):11661-11666.
46. **Schoenfeld A**, Davidowitz EJ, Burk RD. A second major native von Hippel-Lindau gene product, initiated from an internal translation start site, functions as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(15):8817-8822.
47. **Nyhan MJ**, O'Sullivan GC, McKenna SL. Role of the VHL (von Hippel-Lindau) gene in renal cancer: a multifunctional tumour suppressor. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 3):472-8.
48. **Calzada MJ**, Esteban MA, Feijoo-Cuaresma M, Castellanos MC, Naranjo-Suárez S, Temes E, Méndez F, Yáñez-Mo M, Ohh M, Landázuri MO. von Hippel-Lindau tumor suppressor protein regulates the assembly of intercellular junctions in renal cancer cells through hypoxia-inducible factor-independent mechanisms. *Cancer Res.* 2006;66(3):1553-1560.
49. **Zacchia M**, Vilasi A, Capasso A, Morelli F, De Vita F, Capasso G. Genomic and proteomic approaches to renal cell carcinoma. *J Nephrol.* 2011;24(2):155-64.
50. **Bigrove BW**, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development.* 2006;133(21):4131-4143.
51. **Leung SK**, Ohh M. Playing Tag with HIF: The VHL Story. *J Biomed Biotechnol.* 2002;2(3):131-135.
52. **Gnarra JR**, Zhou S, Merrill MJ, Wagner JR, Krumm A, Papavassiliou E, Oldfield EH, Klausner RD, Linehan WM. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(20):10589-10594.

53. **Iliopoulos O**, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(20):10595-9.
54. **Linehan WM**, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro DP, Srinivasan R. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med*. 2010;61:329-43.
55. **Bunn HF**, Poyton RO. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev*. 1996;76(3):839-885.
56. **Arany Z**, Huang LE, Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, Bunn HF, Livingston DM. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):12969-73.
57. **Wenger RH**. Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. *J Exp Biol*. 2000;203(Pt 8):1253-1263.
58. **van Houwelingen KP**, van Dijk BA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schouten LJ, Gorissen HJ, Schalken JA, van den Brandt PA, Oosterwijk E. Prevalence of von Hippel-Lindau gene mutations in sporadic renal cell carcinoma: results from The Netherlands cohort study. *BMC Cancer*. 2005;5:57.
59. **Zbar B**, Klausner R, Linehan WM. Studying cancer families to identify kidney cancer genes. *Annu Rev Med*. 2003;54:217-33.
60. **Callinan PA**, Feinberg AP. The emerging science of epigenomics. *Hum Mol Genet*. 2006;15 Spec No 1:R95-101.
61. **Esteller M**. The necessity of a human epigenome project. *Carcinogenesis*. 2006;27(6):1121-5.
62. **Bernstein BE**, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*. 2007;128(4):669-681.
63. **Brock MV**, Herman JG, Baylin SB. Cancer as a manifestation of aberrant chromatin structure. *Cancer J*. 2007;13(1):3-8.
64. **Banks RE**, Tirukonda P, Taylor C, Hornigold N, Astuti D, Cohen D, Maher ER, Stanley AJ, Harnden P, Joyce A, Knowles M, Selby PJ. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res*. 2006;66(4):2000-2011.

65. **Dulaimi E**, Ibanez de Caceres I, Uzzo RG, Al-Saleem T, Greenberg RE, Polascik TJ, Babb JS, Grizzle WE, Cairns P. Promoter hypermethylation profile of kidney cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(12 Pt 1):3972-3979.
66. **Battagli C**, Uzzo RG, Dulaimi E, Ibanez de Caceres I, Krassenstein R, Al-Saleem T, Greenberg RE, Cairns P. Promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in urine from kidney cancer patients. *Cancer Res.* 2003;63(24):8695-8699.
67. **Zbar B**, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Lerman M, Linehan WM. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994 r;151(3):561-566.
68. **Algaba F**, Akaza H, López-Beltrán A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, Reuter V. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):634-43.
69. **Eble JN**, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 10.
70. **Dušek P**. Czech Care in Numbers 2008–2009. Grada 2009.
71. **Hes O**, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosi M, Mina M, Boudova L, Menestrina F, Martignoni G. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2006;10(3):133-139.
72. **Mai KT**, Kohler DM, Robertson SJ, Belanger EC, Marginean EC. Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: mimic of renal oncocytoma. *Pathol Int.* 2008;58(3):164-168.
73. **Argani P**, Netto GJ, Parwani AV. Papillary renal cell carcinoma with low-grade spindle cell foci: a mimic of mucinous tubular and spindle cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(9):1353-1359.
74. **Schmidt L**, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJ, Walther MM, Tsui LC, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H, Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B. Germline and somatic mutations in the tyrosine

kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* 1997;16(1):68-73.

75. **Schmidt L**, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, Lubensky I, Neumann HP, Brauch H, Decker J, Vocke C, Brown JA, Jenkins R, Richard S, Bergerheim U, Gerrard B, Dean M, Linehan WM, Zbar B. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene.* 1999;18(14):2343-2350.
76. **Cohen HT**, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2477-2490.
77. **Tomlinson IP**, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, Leigh I, Gorman P, Lamlum H, Rahman S, Roylance RR, Olpin S, Bevan S, Barker K, Hearle N, Houlston RS, Kiuru M, Lehtonen R, Karhu A, Vilkki S, Laiho P, Eklund C, Vierimaa O, Aittomäki K, Hietala M, Sistonen P, Paetau A, Salovaara R, Herva R, Launonen V, Aaltonen LA; Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002;30(4):406-410.
78. **Sudarshan S**, Linehan WM. Genetic basis of cancer of the kidney. *Semin Oncol.* 2006 Oct;33(5):544-551.
79. **Rumpelt HJ**, Störkel S, Moll R, Schärfe T, Thoenes W. Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology.* 1991;18(2):115-122.
80. **Nagy A**, Zoubakov D, Stupar Z, Kovacs G. Lack of mutation of the folliculin gene in sporadic chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Int J Cancer.* 2004;109(3):472-475.
81. **Khoo SK**, Kahnoski K, Sugimura J, Petillo D, Chen J, Shockley K, Ludlow J, Knapp R, Giraud S, Richard S, Nordenskjöld M, Teh BT. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. *Cancer Res.* 2003;63(15):4583-4587.
82. **Gregori-Romero MA**, Morell-Quadreny L, Llombart-Bosch A. Cytogenetic analysis of three primary Bellini duct carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;15(3):170-172.
83. **Kawaciuk I**. Prognóza karcinomu ledvin. *Galen.* 2005, 248s.



84. **Hušek K**, Lžičarová E. Adultní nádory ledvin vycházející z tubulárního epitelu. Available from: URL:[http://www.linkos.cz/vzdelavani/2\\_00/03.php](http://www.linkos.cz/vzdelavani/2_00/03.php)
85. **Zisman A**, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, Said JW, Beldegrun AS. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol*. 2002;168(3):950-955.
86. **Valladares Ayerbes M**, Aparicio Gallego G, Díaz Prado S, Jiménez Fonseca P, García Campelo R, Antón Aparicio LM. Origin of renal cell carcinomas. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(11):697-712.
87. **Toro JR**, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, Turner M, Choyke P, Merino MJ, Pinto PA, Steinberg SM, Schmidt LS, Linehan WM. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*. 2008;45(6):321-331.
88. **Alam NA**, Olpin S, Leigh IM. Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):11-17.
89. **Linehan WM**, Lerman MI, Zbar B. Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Its role in renal cancer. *JAMA*. 1995;273(7):564-570.
90. **Pfaffenroth EC**, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(6):779-790.
91. **Weirich G**, Glenn G, Junker K, Merino M, Störkel S, Lubensky I, Choyke P, Pack S, Amin M, Walther MM, Linehan WM, Zbar B. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol*. 1998;160(2):335-340.
92. **Lonser RR**, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361(9374):2059-2067.
93. **Favier J**, Brière JJ, Strompf L, Amar L, Filali M, Jeunemaitre X, Rustin P, Gimenez-Roqueplo AP; PGL.NET Network. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res*. 2005;63(4):171-179.

94. **Vanharanta S**, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD, Lehtonen R, Januszewicz A, Järvinen H, Juhola M, Mecklin JP, Pukkala E, Herva R, Kiuru M, Nupponen NN, Aaltonen LA, Neumann HP, Eng C. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):153-159.
95. **Ricketts C**, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, Maher ER. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(17):1260-1262.
96. **Hartman TR**, Nicolas E, Klein-Szanto A, Al-Saleem T, Cash TP, Simon MC, Henske EP. The role of the Birt-Hogg-Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene.* 2009;28(13):1594-1604.
97. **Toro JR**, Nickerson ML, Wei MH, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, Stewart L, Duray P, Tourre O, Sharma N, Choyke P, Stratton P, Merino M, Walther MM, Linehan WM, Schmidt LS, Zbar B. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet.* 2003;73(1):95-106.
98. **Rosner I**, Bratslavsky G, Pinto PA, Linehan WM. The clinical implications of the genetics of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2009;27(2):131-136.
99. **Pavlovich CP**, Walther MM, Eyster RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, Merino MJ. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1542-1552.
100. **Toschi B**, Genuardi M. Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* February 2006. Available from: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Kprones/BirtHoggDubeID10091.html>
101. **Hobbs MR**. Hyperparathyroidism-Jaw tumor syndrome (HPTJT). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* May 1999. Available from: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Kprones/Hyperpar-JawID10052.html>
102. **Sharretts JM**, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;24(3):491-502.
103. **Grubb RL 3rd**, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, Torres-Cabala C, Glenn GM, Choyke P, Merino MJ, Zbar B, Pinto PA, Srinivasan R, Coleman JA, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer:

a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*. 2007;177(6):2074-2079; discussion 2079-2080.

104. **McKusick**, V. A. (10. 2 1992). TSC2 gene; TSC2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/191092>
105. **Axwijk PH**, Kluijt I, de Jong D, Gille H, Teertstra J, Horenblas S. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(5):433-439.
106. **Yates JR**. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(10):1065-1073.
107. **McKusick**, V. A. (6. 2 1986). Tuberous sclerosis 1; TSC1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/191100>
108. **Coleman JA**. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):563-572.
109. **Sampson JR**, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet*. 1989;26(1):28-31.
110. **Carpten JD**, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF, Gillanders EM, Kennedy AM, Chen JD, Agarwal SK, Sood R, Jones MP, Moses TY, Haven C, Petillo D, Leotlela PD, Harding B, Cameron D, Pannett AA, Höög A, Heath H 3rd, James-Newton LA, Robinson B, Zarbo RJ, Cavaco BM, Wassif W, Perrier ND, Rosen IB, Kristoffersson U, Turnpenny PD, Farnebo LO, Besser GM, Jackson CE, Morreau H, Trent JM, Thakker RV, Marx SJ, Teh BT, Larsson C, Hobbs MR. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32(4):676-680.
111. **Crino PB**, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1345-1356
112. **Toro JR**, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, Linehan M, Turner ML. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol*. 1999;135(10):1195-1202.
113. **Maher ER**, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet*. 1991;28(7):443-447.

114. **Verine J**, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, Mongiat-Artus P. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol*. 2010;58(5):701-710.
115. **Stolle C**, Glenn G, Zbar B, Humphrey JS, Choyke P, Walther M, Pack S, Hurley K, Andrey C, Klausner R, Linehan WM. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat*. 1998;12(6):417-423.
116. **Linehan WM**, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs JS, Glenn G, Toro J, Zbar B, Bottaro D, Neckers L. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.
117. **Shapiro JA**, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*. 1999;149(6):521-530.
118. **Brennan JF**, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol*. 1991;67(4):342-348.
119. **Křepelová A**. Dědičné formy nádorů ledvin – spectrum predispozičních genů a jejich testování. *Klinická onkologie*. 2006, 19, suppl. s. 82-84.
120. **Poland KS**, Azim M, Folsom M, Goldfarb R, Naeem R, Korch C, Drabkin HA, Gemmill RM, Plon SE. A constitutional balanced t(3;8)(p14;q24.1) translocation results in disruption of the TRC8 gene and predisposition to clear cell renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(9):805-812.
121. **Woodward ER**, Ricketts C, Killick P, Gad S, Morris MR, Kavalier F, Hodgson SV, Giraud S, Bressac-de Paillerets B, Chapman C, Escudier B, Latif F, Richard S, Maher ER. Familial non-VHL clear cell (conventional) renal cell carcinoma: clinical features, segregation analysis, and mutation analysis of FLCN. *Clin Cancer Res*. 2008;14(18):5925-5930.
122. **McKay L**, Frydenberg M, Lipton L, et al. Case report: renal cell carcinoma segregating with a t(2;3)(q37.3;q13.2) chromosomal translocation in an Ashkenazi Jewish family. *Fam Cancer* 2010: 1e5.
123. **Bodmer D**, van den Hurk W, van Groningen JJ, Eleveld MJ, Martens GJ, Weterman MA, van Kessel AG. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet*. 2002;11(20):2489-2498.

124. **Plevová P**, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. *Klinická onkologie*. 2006, 19, suppl. s. 68-75.
125. **Schmidt L**, Junker K, Weirich G, Glenn G, Choyke P, Lubensky I, Zhuang Z, Jeffers M, Vande Woude G, Neumann H, Walther M, Linehan WM, Zbar B. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res*. 1998;58(8):1719-1722.
126. **Launonen V**, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3387-3392.
127. **Kiuru M**, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimaa O, Salovaara R, Arola J, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol*. 2001;159(3):825-829.
128. **Baba M**, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, Esposito D, Gillette WK, Hopkins RF 3rd, Hartley JL, Furihata M, Oishi S, Zhen W, Burke TR Jr, Linehan WM, Schmidt LS, Zbar B. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(42):15552-15557.
129. **Kluger N**, Giraud S, Coupier I, Avril MF, Dereure O, Guillot B, Richard S, Bessis D. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 10 French families. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):527-537.
130. **Coleman JA**, Russo P. Hereditary and familial kidney cancer. *Curr Opin Urol*. 2009;19(5):478-485.
131. **Zbar B**, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, Walther M, Choyke P, Weirich G, Hewitt SM, Duray P, Gabril F, Greenberg C, Merino MJ, Toro J, Linehan WM. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(4):393-400.
132. **Newey PJ**, Bowl MR, Thakker RV. Parafibromin--functional insights. *J Intern Med*. 2009;266(1):84-98.

133. **McKusick VA**, P. A. (18. 9 1998). Ring finger protein 139; RNF139. Načteno z OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/603046>
134. **Woodward ER**, Skytte AB, Cruger DG, Maher ER. Population-based survey of cancer risks in chromosome 3 translocation carriers. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(1):52-58.
135. **Kuiper RP**, Vreede L, Venkatachalam R, Ricketts C, Kamping E, Verwiel E, Govaerts L, Debiec-Rychter M, Lerut E, van Erp F, Hoogerbrugge N, van Kempen L, Schoenmakers EF, Bonne A, Maher ER, Geurts van Kessel A. The tumor suppressor gene FBXW7 is disrupted by a constitutional t(3;4)(q21;q31) in a patient with renal cell cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;195(2):105-111
136. **Dalgliesh GL**, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, Davies H, Edkins S, Hardy C, Latimer C, Teague J, Andrews J, Barthorpe S, Beare D, Buck G, Campbell PJ, Forbes S, Jia M, Jones D, Knott H, Kok CY, Lau KW, Leroy C, Lin ML, McBride DJ, Maddison M, Maguire S, McLay K, Menzies A, Mironenko T, Mulderrig L, Mudie L, O'Meara S, Pleasance E, Rajasingham A, Shepherd R, Smith R, Stebbings L, Stephens P, Tang G, Tarpey PS, Turrell K, Dykema KJ, Khoo SK, Petillo D, Wondergem B, Anema J, Kahnoski RJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature*. 2010;463(7279):360-363.
137. **Rebouissou S**, Vasiliu V, Thomas C, Bellanné-Chantelot C, Bui H, Chrétien Y, Timsit J, Rosty C, Laurent-Puig P, Chauveau D, Zucman-Rossi. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *J Hum Mol Genet*. 2005;14(5):603-14.
138. **Malchoff CD**, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, Arnold A, Malchoff DM. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1758-1764.
139. **Zbar B**. Inherited epithelial tumors of the kidney: old and new diseases. *Semin Cancer Biol*. 2000;10(4):313-318.
140. **Gudbjartsson T**, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jónsdóttir GM, Kristjánsson K, Hardarson S, Magnússon K, Gulcher J, Stefánsson K, Amundadóttir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2002;100(4):476-479.

141. **Linehan WM**, Pinto PA, Bratslavsky G, Pfaffenroth E, Merino M, Vocke CD, Toro JR, Bottaro D, Neckers L, Schmidt LS, Srinivasan R. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*. 2009;115(10 Suppl):2252-2261.
142. **Schüz J**, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. High-birth weight and other risk factors for Wilms tumour: results of a population-based case-control study. *Eur J Pediatr*. 2001;160(6):333-338.
143. **Taylor AJ**, Winter DL, Pritchard-Jones K, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2008;122(9):2085-2093.
144. **Goetz P**, Foretová L, Puchmajerová A. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. *Klinická onkologie*. 2006;19(suppl):44-47.
145. **Hung RJ**, Moore L, Boffetta P, Feng BJ, Toro JR, Rothman N, Zaridze D, Navratilova M, Bencko V, Janout V, Kollarova H, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Chow WH, Brennan P. Family history and the risk of kidney cancer: a multicenter case-control study in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1287-1290.
146. **Negri E**, Foschi R, Talamini R, et al. Family history of cancer and the risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(12):2441-2444.
147. **Mellemgaard A**, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity and reproductive factors. *Int J Cancer*. 1994;56(1):66-71.
148. **Yu MC**, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1986;77(2):351-356.
149. **Kreiger N**, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1993;4(2):101-110.

150. **McCredie M**, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Mellemgaard A, Schlehofer B, Niwa S. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *Int J Cancer*. 1995;60(3):345-349.
151. **Bretan PN Jr**, Busch MP, Hricak H, Williams RD. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Case reports and review of the literature. *Cancer*. 1986;57(9):1871-1879.
152. **McCredie M**, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br J Ind Med*. 1993;50(4):349-354.
153. **Mellemgaard A**, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20(3):160-165.
154. **McLaughlin JK**, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2006;33(5):527-533.
155. **Hunt JD**, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114(1):101-108.
156. **IARC**, 1986. Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 38. Tobacco Smoking. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Dostupné z: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos47.php>
157. **Dhôte R**, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int*. 2000;86(1):20-27.
158. **Setiawan VW**, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):932-940.
159. **Hu J**, Ugnat AM; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer*. 2005;41(5):770-778.
160. **Dusilová-Sulková S**. Kouření a ledviny. *Lékařské listy*. 2006;5:14-15.



161. **Paz-Filho G**, Lim EL, Wong ML, Licinio J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci*. 2011;16:1634-1650.
162. **Key TJ**, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr*. 2004;7(1A):187-200.
163. **Pischon T**, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;118(3):728-738.
164. **Pischon T**, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(2):128-45.
165. **McCredie M**, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control*. 1992;3(4):323-331.
166. **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(18):1305-1311.
167. **Renahan AG**, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-578.
168. **Jaiswal M**, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res*. 2000;60(1):184-190.
169. **Jackson JR**, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J*. 1997;11(6):457-65.
170. **Balkwill F**, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-545.

171. **Lazennec G**, Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation. *Trends Mol Med*. 2010;16(3):133-44.
172. **Mantovani A**, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444
173. **Scherer PE**, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-26749.
174. **Kern PA**, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes*. 2003;52(7):1779-1785.
175. **Yang WS**, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3815-3819. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1626.
176. **Spyridopoulos TN**, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS; Obesity and Cancer Oncology Group. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer*. 2007;120(7):1573-1578.
177. **Yamauchi T**, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-1295.
178. **Stefan N**, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2002;51(6):1884-1888.
179. **Ouchi N**, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296-1301.

180. **Mantzoros C**, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Chrousos G, Trichopoulos D. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1102-1107.
181. **Dal Maso L**, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, Mantzoros CS, La Vecchia C. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1160-1163.
182. **Petridou E**, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, Chrousos G, Trichopoulos D. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):993-997.
183. **Goktas S**, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology.* 2005;65(6):1168-1172.
184. **Wiseman M**. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(3):253-256.
185. **Rashidkhani B**, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Major dietary patterns and risk of renal cell carcinoma in a prospective cohort of Swedish women. *J Nutr.* 2005;135(7):1757-1762.
186. **Bidoli E**, Talamini R, Zucchetto A, Polesel J, Bosetti C, Negri E, Maruzzi D, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and renal cell cancer risk. *Int J Cancer.* 2008;122(11):2586-2589.
187. **Doll R**, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66(6):1191-1308.
188. **Fiala J**, Brázdová Z. Výživa v prevenci nádorových onemocnění. *Klinická onkologie.* 2000; zvláštní číslo: 8-16.
189. **Wolk A**, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Mellempgaard A, Mandel JS, Wahrendorf J, McLaughlin JK, Adami HO. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer.* 1996;65(1):67-73.
190. **Bravi F**, Bosetti C, Scotti L, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Food groups and renal cell carcinoma: a case-control study from Italy. *Int J Cancer.* 2007;120(3):681-685.

191. **Lindblad P**, Wolk A, Bergström R, Adami HO. Diet and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(4):215-223.
192. **Hsu CC**, Chow WH, Boffetta P, Moore L, Zaridze D, Moukeria A, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Brennan P. Dietary risk factors for kidney cancer in Eastern and Central Europe. *Am J Epidemiol.* 2007;166(1):62-70.
193. **Yuan JM**, Gago-Dominguez M, Castelao JE, Hankin JH, Ross RK, Yu MC. Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 1998;77(2):211-216.
194. **Armstrong B**, Garrod A, Doll R. A retrospective study of renal cancer with special reference to coffee and animal protein consumption. *Br J Cancer.* 1976;33(2):127-136.
195. **Talamini R**, Barón AE, Barra S, Bidoli E, La Vecchia C, Negri E, Serraino D, Franceschi S. A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy. *Cancer Causes Control.* 1990;1(2):125-131.
196. **Maclure M**, Willett W. A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology.* 1990;1(6):430-440.
197. **McLaughlin JK**, Gao YT, Gao RN, Zheng W, Ji BT, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Risk factors for renal-cell cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer.* 1992;52(4):562-5.
198. **Žaloudík J**. Kouření a rakovina. Masarykův onkologický ústav 2006: 16s.
199. **Dhôte R**, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2004;31(2):237-247.
200. **Hu J**, La Vecchia C, DesMeules M, Negri E, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Meat and fish consumption and cancer in Canada. *Nutr Cancer.* 2008;60(3):313-324.
201. **McLaughlin JK**, Chow WH, Mandel JS, Mellemegaard A, McCredie M, Lindblad P, Schlehofer B, Pommer W, Niwa S, Adami HO. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer.* 1995;63(2):216-221.

202. **Raynor WJ Jr**, Shekelle RB, Rossof AH, Maliza C, Paul O. High blood pressure and 17-year cancer mortality in the Western Electric Health Study. *Am J Epidemiol.* 1981;113(4):371-377.
203. **Buck C**, Donner A. Cancer incidence in hypertensives. *Cancer.* 1987;59(7):1386-1390.
204. **Hole DJ**, Hawthorne VM, Isles CG, McGhee SM, Robertson JW, Gillis CR, Wapshaw JA, Lever AF. Incidence of and mortality from cancer in hypertensive patients. *BMJ.* 1993;306(6878):609-611.
205. **Zucchetto A**, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, Canzonieri V, Garbeglio A, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(3):596-600.
206. **Vatten LJ**, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer.* 2007;97(1):112-114.
207. **Goldbourt U**, Holtzman E, Yaari S, Cohen L, Katz L, Neufeld HN. Elevated systolic blood pressure as a predictor of long-term cancer mortality: analysis by site and histologic subtype in 10,000 middle-aged and elderly men. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77(1):63-70.
208. **Asal NR**, Geyer JR, Risser DR, Lee ET, Kadamani S, Cherng N. Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions. *Cancer Detect Prev.* 1988;13(3-4):263-279.
209. **Chow WH**, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Niwa S, Fraumeni JF Jr. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(4):327-331.
210. **Mellemgaard A**, Niwa S, Mehl ES, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: role of medication and medical history. *Int J Epidemiol.* 1994;23(5):923-930.
211. **Matson MA**, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine (Baltimore).* 1990;69(4):217-226.
212. **Levine E**, Slusher SL, Grantham JJ, Wetzel LH. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients: a prospective longitudinal CT study. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156(3):501-506.

213. **Kojima Y**, Takahara S, Miyake O, Nonomura N, Morimoto A, Mori H. Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience. *Int J Urol*. 2006;13(8):1045-1048.
214. **McLaughlin JK**, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, Adami HO. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer*. 1995;60(2):194-198.
215. **Chow WH**, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS, Pennello GA, Adami HO, Fraumeni JF Jr. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1453-1457.
216. **McCredie M**, Ford JM, Stewart JH. Risk factors for cancer of the renal parenchyma. *Int J Cancer*. 1988;42(1):13-16.
217. **McLaughlin JK**, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF Jr. A population--based case--control study of renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72(2):275-284.
218. **Brownson RC**. A case-control study of renal cell carcinoma in relation to occupation, smoking, and alcohol consumption. *Arch Environ Health*. 1988;43(3):238-241.
219. **Parker AS**, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*. 2004;159(1):42-48.
220. **Washio M**, Mori M, Sakauchi F, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi K, Miki T, Nakao M, Mikami K, Ito Y, Wakai K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Risk factors for kidney cancer in a Japanese population: findings from the JACC Study. *J Epidemiol*. 2005;15 Suppl 2:S203-11.
221. **Washio M**, Mori M, Khan M, Sakauchi F, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi K, Miki T, Nakao M, Mikami K, Ito Y, Kubo T, Wakai K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: the results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *Int J Urol*. 2007;14(5):393-397.
222. **Chow WH**, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1305-1311.

223. **Benichou J**, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF Jr. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol.* 1998;148(5):424-430.
224. **Hwang CY**, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Chu SY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cancer.* 2012;130(5):1160-1167.
225. **Horáčková M**. Analgetika a ledviny. *Lékařské listy* 2001; 18: 27-32.
226. **Chow WH**, McLaughlin JK, Linet MS, Niwa S, Mandel JS. Use of analgesics and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer.* 1994;59(4):467-470.
227. **Nicodemus KK**, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2004;108(1):115-121.
228. **Stronks K**, van de Mheen H, van den Bos J, Mackenbach JP. The interrelationship between income, health and employment status. *Int J Epidemiol.* 1997;26(3):592-600.
229. **Šplíchalová A**, Šlachťová H, Fejtková P, Tomášková H. Vliv socioekonomických faktorů na zdraví v epidemiologických studiích. *Hygiena.* 2007;52(2):51-58.
230. **Šplíchalová A**, Tomášková H, Šlachťová H. Risks of different self-approach to health in an industrial city population. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11(3):142-148.
231. **Robbins AS**, Yin D, Parikh-Patel A. Differences in prognostic factors and survival among White men and Black men with prostate cancer, California, 1995-2004. *Am J Epidemiol.* 2007;166(1):71-78.
232. **Hellenthal NJ**, Parikh-Patel A, Bauer K, Ralph W, deVere W, Koppie TM. Men of higher socioeconomic status have improved outcomes after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology.* 2010;76(6):1409-1413.
233. **Aarts MJ**, van der Aa MA, Coebergh JW, Louwman WJ. Reduction of socioeconomic inequality in cancer incidence in the South of the Netherlands during 1996-2008. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2633-2646.

234. **Jeffreys M**, Sarfati D, Stevanovic V, Tobias M, Lewis C, Pearce N, Blakely T. Socioeconomic inequalities in cancer survival in New Zealand: the role of extent of disease at diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):915-921.
235. **Mellemgaard A**, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control.* 1994;5(2):105-113.
236. **Braaten T**, Weiderpass E, Kumle M, Lund E. Explaining the socioeconomic variation in cancer risk in the Norwegian Women and Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(11 Pt 1):2591-2597.
237. **Andersen A**, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health.* 1999;25 Suppl 2:1-116.
238. **Faggiano F**, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ.* 1997;(138):65-176.
239. **Pukkala E**, Boice JD Jr, Hovi SL, Hemminki E, Asko-Seljavaara S, Keskimäki I, McLaughlin JK, Pakkanen M, Teppo L. Incidence of breast and other cancers among Finnish women with cosmetic breast implants, 1970-1999. *J Long Term Eff Med Implants.* 2002;12(4):271-279.
240. **Pukkala E**, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ.* 1995;311(7006):649-652.
241. **Vidarsdottir H**, Gunnarsdottir HK, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, Pukkala E, Tryggvadottir L. Cancer risk by education in Iceland; a census-based cohort study. *Acta Oncol.* 2008;47(3):385-390.
242. **Mouw T**, Koster A, Wright ME, Blank MM, Moore SC, Hollenbeck A, Schatzkin A. Education and risk of cancer in a large cohort of men and women in the United States. *PLoS One.* 2008;3(11):e3639.
243. **Hussain SK**, Lenner P, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on cancer survival in Sweden. *Ann Oncol.* 2008;19(1):156-162.
244. **Broddason T**, Webb K. On the myth of social equality in Iceland. *Acta Sociol.* 1975;18:49-61.



245. **Irigaray P**, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, Epstein S, Belpomme D. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(10):640-658.
246. **Clapp RW**, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008;23(1):1-37.
247. **Ji J**, Granström C, Hemminki K. Occupational risk factors for kidney cancer: a cohort study in Sweden. *World J Urol.* 2005;23(4):271-278.
248. **Stiborová M**, Arlt VM, Henderson CJ, Wolf CR, Frei E, Schmeiser HH, Phillips DH. Molecular mechanism of genotoxicity of the environmental pollutant 3-nitrobenzanthrone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(2):191-197.
249. **Parent ME**, Hua Y, Siemiatycki J. Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med.* 2000;38(6):609-618.
250. **Tavani A**, Zucchetto A, Dal Maso L, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C. Lifetime physical activity and the risk of renal cell cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(9):1977-1980.
251. **Bergström A**, Moradi T, Lindblad P, Nyrén O, Adami HO, Wolk A. Occupational physical activity and renal cell cancer: a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer.* 1999;83(2):186-191.
252. **Pavuk M**, Cerhan JR, Lynch CF, Schechter A, Petrik J, Chovancova J, Kocan A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere.* 2004;54(10):1509-1520.
253. **United nations scientific committee on the effects of atomic radiation unscear 2000** (Unscear 2000). Sources and effects of ionizing radiation: report to the general assembly, with scientific annexes. vol. I. United Nations.
254. **Státní ústav radiační ochrany (SURO)**, v.v.i. Přírodní radioaktivita a problematika radonu [online] [cit. 2011-04-19]. Dostupný z <http://www.suro.cz/cz/prirodnioz>
255. **United nations scientific committee on the effects of atomic radiation unscear 2008** (Unscear 2008). Sources of ionizing radiation: report to the general assembly, with scientific annexes, report vol. I. Vienna: 2010.

256. **Lee CI**, Elmore JG. Radiation-related risks of imaging studies. 2011: 05–25. Dostupný z [http://www.uptodate.com/contents/radiation-related-risks-of-imaging-studies? source=search\\_result&selectedTitle=6~150](http://www.uptodate.com/contents/radiation-related-risks-of-imaging-studies?source=search_result&selectedTitle=6~150).
257. **Ullmann V**. Biologické účinky ionizujícího záření. 2011:04–19. Dostupný z <http://astronuklfyzika.sweb.cz/RadiacniOchrana.htm>.
258. **Freitinger Skalická Z**, Halaška J, Havránková R, Kubeš J, Navrátil L, Navrátil V, Sabol J, Zölzer F. Radiobiologie (online). Dostupný z <http://fbmi.sirdik.org/obsah/400.html>.
259. **Storm HH**, Ewertz M. Second cancer following cancer of the female genital system in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68: 331–340.
260. **Vogelzang NJ**, Yang X, Goldman S, Vijayakumar S, Steinberg G. Radiation induced renal cell cancer: a report of 4 cases and review of the literature. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 1):1987-1990.
261. **Morin Doody M**, Mandel JS, Linet MS, et al. Mortality among Catholic nuns certified as radiologic technologists. *Am J Ind Med* 2000; 37(4): 339–348.
262. **Weiss HA**, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994; 59(3): 327–338.
263. **Ji J**, Hemminki K. Socioeconomic/occupational risk factors for lymphoproliferative diseases in Sweden. *Ann Epidemiol*. 2006; 16(5):370-376.
264. **Karami S**, Brennan P, Hung RJ et al. : Vitamin D receptor polymorfisms and renal cancer risk in central and Eastern Europe. *J Toxicol Environ Health A*. 2008; 71(6):367-372.
265. **Hollingsworth JM**, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses: A need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1331–1334.
266. **Vaishampayan UN**, Do H, Hussain M, Schwartz K. Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. *Urology*. 2003;62(6):1012-1017.
267. **Vogelzang NJ**, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet*. 1998;352(9141):1691-1696.

268. **Bosniak MA**, Krinsky GA, Waisman J. Management of small incidental renal parenchymal tumors by watchful waiting in selected patients based on observations of growth rate. *J Urol.* 1996; 155: 584–591.
269. **Choyke PL**, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Weiss GH, Alexander RB, Hayes WS, Long JP, Thakore KN, Linehan WM. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1229-1234.
270. **Ishikawa I**, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology.* 1993;22(2):135-139.
271. **van Leeuwen FE**, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1909 patients. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 415–424.
272. **Gupta K**, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:193–205.
273. **Athar U**, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol.* 2008;15:3954–3966.
274. **Janoutová G**, Kollárová H, Horáková D, Čížek L, Reif R, Starczewski J, Janout V. Rizikové faktory výživy u karcinomu ledvin. *Klin Onkol.* 2007; 4:294–297.
275. **Kollárová H**, Janoutová G, Horáková D, Janout V. Hereditární predispozice u karcinomu ledvin. *Hygiena.* 2009;54(1):8-1
276. **Kollárová H**, Azeem-Skrejpková K, Tomášková H, Horáková D, Magnusková S, Janout V. Analyzing selected risk factors for the development of kidney cancer. *Cent Eur J Med.* 2012; 7(1):78–84.
277. **Scott CS**, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect.* 2006;114(9):1471-1478.
278. **Il'yasova D**, Schwartz GG. Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207(2):179-186.

279. **Richardson E**, Pearce J, Mitchell R, Day P, Kingham S. The association between green space and cause-specific mortality in urban New Zealand: an ecological analysis of green space utility. *BMC Public Health*. 2010;10:240.
280. **Gago-Dominguez M**, Castelao JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(3):287-293.
281. **Gago-Dominguez M**, Castelao JE. Lipid peroxidation and renal cell carcinoma: further supportive evidence and new mechanistic insights. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(4):721-733.
282. **Ganesamoni R**, Bhattacharyya S, Kumar S, Chauhan A, Mete UK, Agarwal MM, Mavuduru R, Kaushik G, Mandal AK, Singh SK. Status of Oxidative Stress in Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2012 (epub).
283. **McGuire BB**, Fitzpatrick JM. BMI and the risk of renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2011 Sep;21(5):356-61.
284. **Balmain A**, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet*. 2003;33 Suppl:238-244.
285. **Jones PA**, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002;3(6):415-428.
286. **Schuebel KE**, Chen W, Cope L, Glöckner SC, Suzuki H, Yi JM, Chan TA, Van Neste L, Van Criekinge W, van den Bosch S, van Engeland M, Ting AH, Jair K, Yu W, Toyota M, Imai K, Ahuja N, Herman JG, Baylin SB. Comparing the DNA hypermethylome with gene mutations in human colorectal cancer. *PLoS Genet*. 2007 Sep;3(9):1709-1723.
287. **Grieb SM**, Theis RP, Burr D, Benardot D, Siddiqui T, Asal NR. Food groups and renal cell carcinoma: results from a case-control study. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(4):656-667.
288. **Spadea T**, D'Errico A, Demaria M, Faggiano F, Pasian S, Zanetti R, Rosso S, Vicari P, Costa G. Educational inequalities in cancer incidence in Turin, Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(3):169-178.
289. **Kogevinas M**, Pearce N, Susser M et al. *Social Inequalities and Cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publications 1997.

290. **Geyer S**, Hemström O, Peter R, Vågerö D. Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(9):804-810.
291. **Hemminki K**, Li X. Level of education and the risk of cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):796-802.
292. **Moyad MA**. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(4):280-293.
293. **López-Abente G**, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Ramis R, Vidal E, García-Pérez J, Fernández-Navarro P, Pollán M. Kidney cancer mortality in Spain: geographic patterns and possible hypotheses. *BMC Cancer*. 2008;8:293.
294. **Maas J**, van Dillen SM, Verheij RA, Groenewegen PP. Social contacts as a possible mechanism behind the relation between green space and health. *Health Place*. 2009;15(2):586-95.
295. **Hosgood HD** 3rd, Wei H, Sapkota A, Choudhury I, Bruce N, Smith KR, Rothman N, Lan Q. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):719-728.
296. **Hu G**, Ran P. Indoor air pollution as a lung health hazard: focus on populous countries. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(2):158-164.
297. **Perez-Padilla R**, Schilmann A, Riojas-Rodriguez H. Respiratory health effects of indoor air pollution. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(9):1079-1086.
298. **Chen BH**, Hong CJ, Pandey MR, Smith KR. Indoor air pollution in developing countries. *World Health Stat Q*. 1990;43(3):127-138.
299. **Schwela D**. Cooking smoke: a silent killer. *People Planet*. 1997;6(3):24-25.
300. **Zhang JJ**, Smith KR. Household air pollution from coal and biomass fuels in China: measurements, health impacts, and interventions. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):848-855.
301. **Kaplan C**. Indoor air pollution from unprocessed solid fuels in developing countries. *Rev Environ Health*. 2010;25(3):221-242.

302. **Millman A**, Tang D, Perera FP. Air pollution threatens the health of children in China. *Pediatrics*. 2008;122(3):620-628.
303. **Committee on the medical effects of air pollutants**, Department of Health. Quantification of the Effects of Air Pollution on Health in the United Kingdom. London: HMSO, 1998.
304. **Kibble A**, Harrison R. Point sources of air pollution. *Occup Med (Lond)*. 2005;55(6):425-431.
305. **Pinquant M**, Duberstein PR. Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(2):122-137.
306. **Powell LH**, Shahabi L, Thoresen CE. Religion and spirituality. Linkages to physical health. *Am Psychol*. 2003;58(1):36-52.
307. **Štefánek M**, McDonald PG, Hess SA. Religion, spirituality and cancer: current status and methodological challenges. *Psychooncology*. 2005;14(6):450-463.
308. **Mullen K**, Blaxter M, Dyer S. Religion and attitudes towards alcohol use in the Western Isles. *Drug Alcohol Depend*. 1986;18(1):51-72.
309. **Koenig HG**. Religion and medicine II: religion, mental health, and related behaviors. *Int J Psychiatry Med*. 2001;31(1):97-109.
310. **Kerr-Corrêa F**, Igami TZ, Hiroce V, Tucci AM. Patterns of alcohol use between genders: a cross-cultural evaluation. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):265-275.
311. **Trepanowski JF**, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J*. 2010;9:57.
312. **Hoff A**, Johannessen-Henry CT, Ross L, Hvidt NC, Johansen C. Religion and reduced cancer risk: what is the explanation? A review. *Eur J Cancer*. 2008;44(17):2573-9.
313. **Boice JD Jr**, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*. 1988;116(1):3-55.

314. **Schulte TL**, Nekolla EA, Wick RR. Long-term investigation of the risk of malignant diseases following intravenous radium-224 treatment for ankylosing spondylitis. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(9):549-56.

### **Publikace autora související s disertační prací**

[1] Kollárová H, Azeem K, Tomášková H, Horáková D, Magnusková S, Janout V. **Analyzing selected risk factors for the development of kidney cancer.** Central European Journal of Medicine, 2012, roč. 7, č. 1, s. 78-84. ISSN 1895-1058.

**IF 0,244**

[2] Azeem K, Kollárová H, Reif R, Tomášková H, Horáková D, Janout V. **Ionizující záření a karcinom ledviny.** Urologie pro praxi, 2012, roč. 13, č. 1, s. 34-38. ISSN 1213-1768.

[3] Kollárová H, Azeem K, Tomášková H, Janout V. **Socioekonomické postavení a riziko vzniku karcinomu ledvin.** Hygiena: časopis pro ochranu a podporu zdraví, 2010, roč. 55, č. 4, s. 112-116. ISSN 1802-6281.

[4] Azeem K, Kollárová H, Horáková D, Magnusková S, Janout V. **Genetic syndromes associated with renal cell carcinoma – a review.** Biomedical Papers-Olomouc, 2011, roč. 155, č. 3, s. 231-238. ISSN 1213-8118. **IF 0,716**

### **Abstrakta uveřejněná ve sbornících**

[1] Azeem K, Kollárová H, Janout V. **Molecular epidemiology of kidney cancer.** Folia medica cassovensia, 2011, s. 160-161.

[2] Azeem K, Kollárová H, Horáková D, Tomášková H, Janout V. **Výživa a riziko vzniku karcinomu ledvin.** Sborník abstrakt Globální problémy veřejného zdravotnictví 2011, 2011, s. 31-31.

[3] Azeem K, Horáková D, Kollárová H, Janout V. **Genetický podklad karcinomu ledvin.** Moravské epidemiologické dny sborník abstrakt, 2011, s. 16-16.

[4] Azeem K, Kollárová H, Horáková D, Janout V. **Životní styl a karcinom ledvin.** Slezské dny preventivní medicíny 2011 sborník abstrakt, 2011, s. 6-6.



[5] Azeem K, Kollárová H, Horáková D, Janout V. **Karcinom ledvin – další perspektiva.** Slezské dny preventivní medicíny 2011 sborník abstrakt, 2011, s. 5-5.

[6] Azeem K, Kollárová H, Horáková D, Janout V. **Studium familiárních forem karcinomu ledvin.** Sborník abstrakt (Konference Globální problémy veřejného zdravotnictví 2010), 2010, s. 46-46.

[7] Skřejpková K. **Rizikové faktory u karcinomu ledvin.** Slezské dny preventivní medicíny 2010 sborník abstrakt, 2010.

[8] Skřejpková K., Janoutová G., Janout V. **Molekulární epidemiologie nádorů.** Slezské dny preventivní medicíny 2009 sborník abstrakt, 2009.

#### **Další publikační aktivity**

[1] Horáková D, Kollárová H, Azeem K, Janout V. **Diabetes a nádory.** Gynekolog: Časopis ženských lékařů, 2011, roč. 20, č. 4, s. 152-154. ISSN 1210-1133.

[2] Magnusková S, Kollárová H, Kamarád V, Azeem K. **Dvojitá tvář rakoviny jícnu - epidemiologie a etiologie.** Gastroenterologie a hepatologie, 2011, roč. 65, č. 5, s. 255-263. ISSN 1804-7874.

[3] Horáková D, Kollárová H, Azeem K, Pastucha D, Janout V. **Diabetes jako rizikový faktor karcinomu pankreatu.** Interní medicína pro praxi, 2010, roč. 2010, č. 12, s. 583-584. ISSN 1212-7299.