

## 217 Rizikové faktory nádorů varlat v české populaci – vícerozměrná srovnávací analýza dat pacientů a zdravých kontrol.

Dušek L.<sup>1</sup>, Abrahámová J.<sup>2</sup>, Lakomý R.<sup>3</sup>, Vyzula R.<sup>3</sup>, Koptíková J.<sup>1</sup>, Pavlík T.<sup>1</sup>, Mužík J.<sup>1</sup>

1) *Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno*

2) *Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha*

3) *Masarykův onkologický ústav, Brno*

### Úvod

Studium rizikových faktorů nádorů varlat je vysoce aktuálním tématem. I přes velké množství publikovaných prací nejsme stále schopni uspokojivě vysvětlit rostoucí incidenci těchto nádorů, ani jejich etiologii. Vedle všeobecně známých rizikových faktorů, jako je kryptorchismus, *carcinoma in situ* (CIS) a prenatální expozice estrogeny jsou stále častěji zmiňovány i faktory související s postnatálním vývojem a s environmentální vlivy. Autoři rozsáhlých shrnutí literatury z poslední doby konstatují nedostatečnou znalost etiologických a rizikových faktorů nádorů varlat a navrhují další výzkum [1,2,3].

Situace v české populaci je obdobná jako v zahraničí a nádory varlat vykazují rostoucí incidenci. Věkově standardizovaná incidence narostla z 3,9/100 tis. v roce 1980 na 8,7/100 tis. v roce 2004 [4]. Inspirováni výše zmíněnými souhrny mezinárodní literatury jsme uskutečnili rozsáhlou dotazníkovou studii zaměřenou na potenciální rizikové faktory nádorů varlat. Primárním cílem studie bylo jednak popsat pozici a význam rizikových faktorů u českých mužů a jednak přispět k metodice studia v této oblasti. Mnoho rizikových analýz je totiž zkresleno vzájemnými interakcemi faktorů. Z tohoto důvodu naše studie zahrnuje široké spektrum parametrů a pokryla genetická a prenatální rizika, perinatální a postnatální vývoj, sociální faktory i faktory životního stylu. Získaná data byla podrobena vícerozměrné analýze s cílem vyloučit vzájemně související parametry a získat informace o skutečně nezávislých rizikových faktorech.

### Metodika a získaná data

Údaje o rizikových faktorech jsme od pacientů a zdravých kontrol získali pomocí parametrického dotazníku, u jehož vyplňování vždy asistoval lékař. Zpracování dat kladlo důraz na úplnost klíčových záznamů, tedy především diagnostických údajů u pacientů, dále údajů o přítomnosti nádorových onemocnění v rodině a údajů týkajících se prenatálního období. Výsledný soubor zahrnuje 356 pacientů s germinálními nádory varlat (seminomy:  $n = 195$ ; nádory neseminomového typu:  $n = 161$ ) a 317 zdravých kontrol. Kontroly byly nabírány stratifikovaně dle věku tak, aby bylo možné provést srovnání případ – kontrola dle frekvenčního přiřazení. Náběr probíhal v období 01/2005 – 01/2007 ve Fakultní Thomayerově nemocnici a na Masarykově onkologickém ústavu. Obě zařízení přispěla do souboru vyrovnaným počtem pacientů i kontrol a analýzy nezjistily žádný významný vliv nemocnice na hodnocení rizikových faktorů. Náběr byl u pacientů omezen na osoby diagnostikované s primárním nádorem varlete v letech 2000 – 2006, a to ve věku od 18 do 64 let. Věk rodičů nebyl nijak kontrolován. Kontroly byly nabírány mezi dárci krve a částečně mezi nemocničním personálem. Vedle standardních statistických metod byla do analýzy rizikových faktorů zapojena především logistická regrese, jednorozměrná i vícerozměrná. Význam rizikových faktorů jsme hodnotili pomocí tzv. poměru šancí („odds ratio“) doplněného odhadem 95% intervalu spolehlivosti.

### Stručný přehled výsledků

Významné rizikové faktory a s nimi související hodnoty OR z jednorozměrných analýz jsou uvedeny na obrázku 1. Jednorozměrné analýzy odhalily významnou rizikovou asociaci ke skupině TGN u následujících faktorů (v závorkách OR): testikulární atrofie (5.3), kouření v intenzitě vyšší než 12 balíčko-roků (4.9), kryptorchismus (2.9), skrotální trauma (2.0), porodní váha < 3 000 g (1.6), základní vzdělání nebo vyučení (3.0) v korelaci s manuálním zaměstnáním (2.3) a výskyt zhoubného nádoru v rodině (1.5), konkrétně pro nádor prsu (1.8) a prostaty (3.9). Věk matky při porodu nad 20 let a rekreační sportování naopak významně snižují riziko vzniku TGN (OR < 0.5).

Riziko související s kryptorchismem (OR = 2.9; 95% interval spolehlivosti = 1.5 – 5.9) bylo ještě významně zvýšeno u osob s orchidopexi po pátém roce života (OR = 5.2; 95% interval spolehlivosti = 1.5-18.1). Oddálená orchidopexie zvyšovala riziko především u seminomů (OR = 7.5; 95% interval spolehlivosti = 2.1-26.7).

Výsledné vícerozměrné modely jsou dokumentovány v tabulce 1, a to jednak pro všechny germinální nádory a dále odděleně pro seminomy a nádory neseminomového typu. Jenom některé z potenciálních rizikových faktorů uspěly ve výsledných vícerozměrných rizikových modelech: testikulární atrofie (5.9), nádory prostaty v rodině (4.8), kryptorchismus (3.8) a interakce nižší úrovně vzdělání + manuální práce (3.0). Historie karcinomu prsu v rodině zvyšovala riziko pouze u seminomů (OR: 2.01 – 2.18). Nízká porodní váha byla zařazena pouze do modelu pro celou skupinu TGN, a to na hranici statistické významnosti (OR = 1.67).

Studie také ukázala na řadu faktorů, které se sice v jednorozměrné analýze významně asociovaly s rizikem vzniku TGN (Obr. 1), ale tento vztah byl buď zprostředkovaný nebo bez příčinné interpretace. Takto se chová shluk vzájemně korelovaných faktorů jako je nižší stupeň vzdělání, manuální práce (typicky s nočními směny), v našem souboru asociovaný s významně vyšším podílem kuřáků a lidí žijících na vesnici. Spíše než specifické mechanismy vlivu odrážejí tyto parametry určitý životní styl, který je sám o sobě obecně rizikový. Nositelé těchto znaků také typicky téměř vůbec nesportují a jsou tak připraveni o jistý

**TESTIKULÁRNÍ NÁDORY**

protektivní účinek rekreačního sportu. Dalším typickým zástupcem problematických faktorů je skrotální trauma s hodnotou OR = 2,02 vůči všem TGN (obr. 1), ale bez významného umístění ve vícerozměrné analýze (tab. 1). Detailní analýza prokázala, že k většině deklarovaných traumat došlo v relativně krátké době před diagnózou TGN a šlo tedy o událost, která s vysokou pravděpodobností pouze uspíšila objevení již existujícího nádoru. Pacienti, kteří prodělali skrotální trauma také uváděli vyšší intenzitu samovyšetřování varlat než ostatní.

U některých faktorů s nízkou prevalencí nemohla studie poskytnout průkazné srovnání pacientů a kontrol (ureter fissus, polythelie, hypospadie, virové orchitidy). Taková důkazní nouze nastala bohužel i v případě testikulárních nádorů v rodině, které jsme zachytili pouze u 1,3 % kontrol a 2,8 % pacientů.

Pacienti i zdraví muži byli ve studii také dotazováni na samovyšetřování varlat. Výsledky nejsou nijak uspokojivé, neboť pouze cca 70 % pacientů zná techniku samovyšetřování a pouze 50 % se pravidelně samovyšetřuje. U zdravých mužů jsou výsledky ještě horší, znalost techniky potvrdilo 35 % mužů a pravidelně samovyšetřování necelých 9 % dotázaných.

**Závěr**

Studie prokázala, že populace českých mužů se z hlediska výskytu a vlivu rizikových faktorů nádorů varlat neliší od známých mezinárodních údajů. Dále jsme zjistili podobný profil rizikových faktorů u seminomů a u nádorů neseminomového typu. Obě skupiny se ale liší významností vlivu jednotlivých faktorů, což může reflektovat různý modulační efekt na riziko vzniku nádoru. Žádná ze zařazených skupin rizikových faktorů nebyla zcela vyloučena, genetické, pre i postnatální faktory, životní styl i sociální atributy měly své reprezentanty ve výsledných vícerozměrných modelech. Výsledky tedy potvrzují hypotézu, že jak genetické a prenatalní vlivy, tak i vlivy působící během života jedince mohou ovlivňovat riziko vzniku germinálních nádorů varlat.

**Poděkování**

Studie vznikla za podpory grantu IGA (č. NR8442-3/2005.) a výzkumného grantu společnosti Astra-Zeneca v rámci projektu Národní onkologický program on-line.

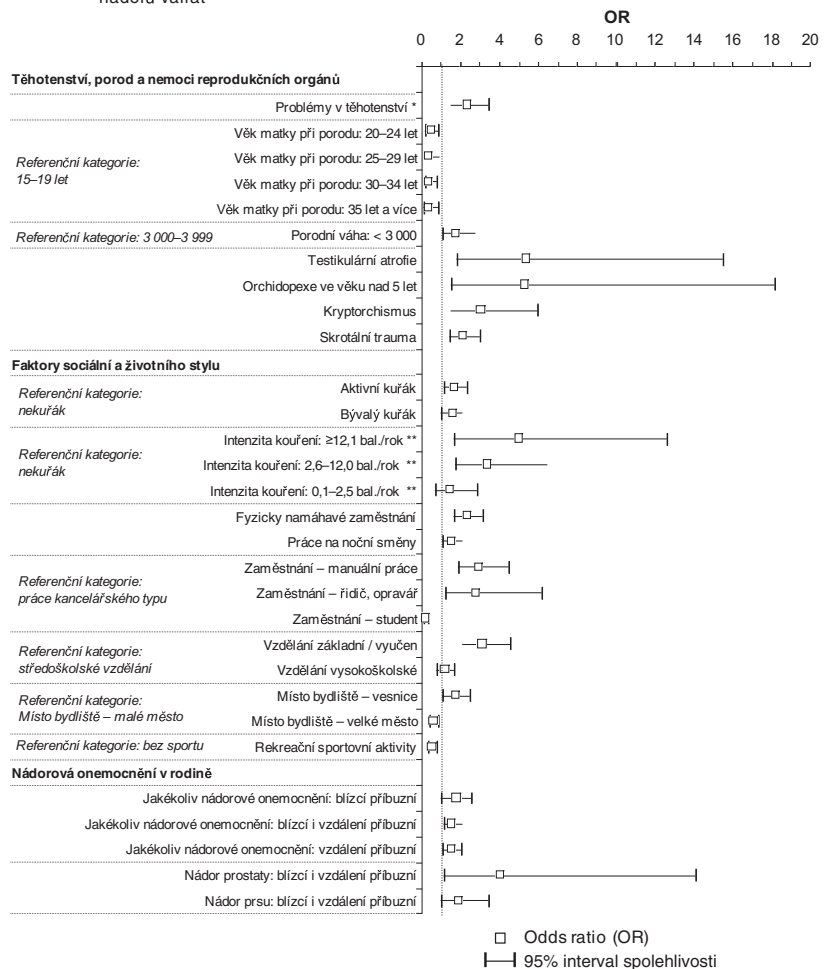
Studie je částí rozsáhlejšího výzkumného programu zaměřeného na nádory varlat, který je prezentován na portálu. Zde jsou také dostupné dotazníky na rizikové faktory nádorů varlat, epidemiologie tohoto onemocnění v ČR on-line a další výsledky.

Všechny germinální nádory (n = 356) Rizikové faktory a OR <sup>2</sup>		Seminomy (n = 195) Rizikové faktory a OR <sup>2</sup>		Nádory neseminomového typu (n = 161) Rizikové faktory a OR <sup>2</sup>	
Testikulární atrofie	5.88 (2.04; 16.78)	Testikulární atrofie	6.25 (2.41; 17.52)	Testikulární atrofie	6.31 (1.96; 19.81)
Nádor prostaty v rodině	4.81 (2.33; 16.83)	Kryptorchismus	4.11 (2.42; 7.10)	Nádor prostaty v rodině	4.91 (2.18; 18.18)
Kryptorchismus	3.83 (2.46; 5.70)	Nádor prostaty v rodině	4.01 (1.61; 17.11)	Nízké vzdělání & manuální práce	3.44 (2.17; 5.47)
Nízké vzdělání & manuální práce	3.01 (2.15; 5.41)	Nízké vzdělání & manuální práce	2.81 (1.92; 4.40)	Kryptorchismus	2.29 (1.56; 5.59)
Nádor prsu v rodině	2.01 (1.05; 3.66)	Nádor prsu v rodině	2.18 (1.06; 4.48)		
Porodní hmotnost < 3,000 g	1.67 (1.03; 2.60)				

<sup>1</sup> Tabulka obsahuje pouze parametry, které dosáhly statistické významnosti alespoň u jedné skupiny  
<sup>2</sup> OR: odhady "odds ratio" doplněné 95% intervalem spolehlivosti (korigováno na věk mužů a na parametry

**Tabulka 1.** Vícerozměrné logistické regresní modely s rizikovými faktory pro germinální nádory varlat<sup>1</sup>

**Obrazek 1.** Výsledky jednorozměrné logistické regrese pro rizikové faktory u všech germinálních nádorů varlat



\* Binární skóre pro komplikace v těhotenství (krvácení, zvracení, proteinurie, diabetes, hypertenze) a jiné rizikové události;  
 \*\* Data v tzv. balíčko-rociích; zohledněna doba od ukončení kouření, kategorizováno dle kvartilů rozložení hodnot kontrolního souboru