

Epidemiologie maligních onemocnění u dialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin

Chien CC, Han MM, Ciu YH, et al.

Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. J Cancer 2017;8:9–18.

Maligní onemocnění jsou celosvětově jednou z hlavních příčin úmrtí. Nemocní se selháním ledvin, kteří jsou závislí na dialyzačních metodách nebo se nacházejí v predialýze, mají zvýšené riziko, že onemocní maligním onemocněním. Z doposud provedených studií vycházejí statisticky významné rozdíly ve výskytu různých druhů nádorů mezi nemocnými s terminálním selháním ledvin (ESRD) a obecnou populací. U nemocných se selháním ledvin je výskyt nádorů ledvin, vývodných močových cest, štítné žlázy, jazyka, jater a děložního hrdla vyšší než v obecné populaci.¹ Přesnější data o incidenci malignit, jejich typech a jimi způsobené mortalitě nejsou u ESRD známa, proto byla s cílem doplnit tyto informace realizována představená studie.

Data byla sbírána z databáze národního programu pojištění na Tchaj-wanu, který poskytuje zdravotní pojištění všem občanům tohoto státu kromě vězňů. Veškerá takto placená péče podléhá povinnému hlášení, takže dokumentace je přesná. Do studie bylo zařazeno 43 361 pacientů s ESRD, kteří zahájili léčení dialýzou v období mezi 1. lednem 1999 a 31. prosincem 2004. Jako chronicky dialyzovaní byli definováni pacienti, kteří byli léčení dialýzou déle než 90 dní. Vyřazeni byli pacienti, kteří měli anamnézu transplantace ($n = 2\,223$), a pacienti se známým maligním onemocněním před vstupem do dialyzačního programu ($n = 273$). Sledování pacientů probíhalo od prvního dne zahájení dialyzačního léčení do doby transplantace ledviny, ukončení dialyzačního léčení, úmrtí nebo do 31. prosince 2008. Celkem bylo analyzováno 40 833 pacientů. Ze zdravotnické dokumentace zařazených pacientů byly získány informace o pohlaví, věku, datu narození, zahájení a ukončení dialyzačního léčení, datu stanovení diagnózy malignity a jejím typu a intervalu od zahájení dialýzy do stanovení diagnózy maligního onemocnění a o základních přidružených onemocněních, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze, kardiovaskulární

onemocnění, chronické onemocnění plic, jater a vrozené onemocnění ledvin a močových cest.

Výsledky

Z celkové skupiny 40 833 dialyzovaných nemocných jich 2 352 (5,8 %) mělo nově diagnostikovanou malignitu. Kumulativní výskyt malignity po 1, 5 a 9 letech byl u mužů i žen podstupujících dialýzu stejný – 0,1 %, 0,2 % a 0,5 %. Časový interval od zahájení dialýzy ke stanovení diagnózy malignity byl $41,29 \pm 26,58$ měsíce. Nezávislými rizikovými faktory pro nově vzniklou malignitu u dialyzovaných byl věk, mužské pohlaví a chronické onemocnění jater. Ve srovnání s věkovou kategorií 18–35 let měli pacienti ve věku 35–64 let třikrát vyšší pravděpodobnost vzniku malignity (poměr rizik [HR] 3,42; 95% interval spolehlivosti [CI] 2,60–4,48) a pacienti starší 65 let měli téměř pětinasobně zvýšené riziko vzniku malignity (HR 4,73; 95% CI 1,550–1,990).

Nejčastějším nádorem u mužů byl nádor jater (20 %), dále pak močového měchýře (17 %), ledvin (12 %), kolorekta (11 %), plic (8 %) a žaludku (7 %). U žen byl nejčastější nádor močového měchýře (25 %), následně pak ledvin (16 %), prsu (11 %), jater (10 %) a kolorekta a plic (10 % a 3 %). U žen s malignitou bylo pozorováno lepší přežívání než u mužů – po 1, 3, 5 a 7 letech to bylo 64 %, 43 %, 33 % a 29 % u mužů a 74 %, 57 %, 49 % a 44 % u žen. Nezávislými prediktory úmrtí byly věk > 35 let, mužské pohlaví, přítomnost diabetu a kardiovaskulárního onemocnění.

Autoři uzavírají, že problém maligních onemocnění u nemocných se selháním ledvin je zatím obvykle přehlížen pro extrémně vysokou mortalitu těchto pacientů způsobenou kardiovaskulárními a infekčními onemocněními. Nicméně s prodlužující se dobou přežití dialyzovaných a jejich progresivním stárnutím získává maligní onemocnění dialyzovaných na důležitosti, zejména malignity s velmi častým výskytem a u pacientů s vysoce

rizikovým profilem. Ten se může v závislosti na typu populace a geografickém výskytu lišit, pro asijskou populaci je typický vysoký výskyt nádorů jater (vysoká incidence hepatitid) a ledvin a vývodných močových cest (zřejmě

konzumace produktů s obsahem kyseliny aristolochové). Tyto informace mohou pomoci k individualizaci screeningových vyšetření a programů pro nemocné v závislosti na stupni jejich rizika.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Nemocní se selháním ledvin léčení dialýzou mají vyšší riziko vzniku malignity než obecná populace. Ukazuje se to až ve studiích z posledních let, pravděpodobně díky zlepšenému přežívání a delší očekávané době přežití dialyzovaných pacientů. Co se týče typu malignity, jsou podobné jako u transplantovaných pacientů, ale liší se od obecné populace. U dialyzovaných pacientů se často vyskytují nádory močového měchýře, ledvin, jater, štítné žlázy, jazyka a cervixu, málo pak mnohočetný myelom a non-hodgkinský lymfom.

Jak je vysvětlován vyšší výskyt nádorů u dialyzovaných pacientů? Jistě se může uplatnit imunodeficit a zhoršený nutriční stav. Dále se může uplatnit interakce známých rizikových faktorů (UV záření, kouření tabáku, alkohol) s dysfunkcí imunitou dialyzovaných pacientů navozenou uremickým prostředím a dialyzačním systémem jako takovým.²

Další otázku vyvolává vliv erythropoetinu, který je u dialyzovaných pacientů indikován dlouhodobě. Je známo, že receptory pro erythropoetin jsou i na povrchu nádorových buněk. Navíc angiogeneze indukovaná erythropoetinem může podporovat růst nádoru. Nicméně časové trendy nárůstu a poklesu incidence nádorů v souvislosti se zvýšením a omezením užívání erythropoetinu nebyly pozorovány, naopak nárůst incidence nádorů byl konstantní, a reálný klinický vliv erythropoetinu se tedy nezdá pravděpodobný.³

Získané cysty vlastních ledvin v průběhu dialyzačního léčení zvyšují riziko karcinomu ledvin.⁴

Protrahované užívání analgetik je rizikovým faktorem pro vznik karcinomu močového měchýře, ureteru a ledvinové pánvičky a také karcinomu ledviny, podobně jako dlouhodobé užívání cyklofosfamidů.⁴

Samozřejmě i virové infekce (hepatitida typu B, C, lidský papilomavirus [HPV]) predisponují k hepatocelulárnímu karcinomu, respektive ke karcinomu cervixu a jazyka.

V současné době nejsou žádná standardní doporučení pro onkologický screening u dialyzovaných pacientů (např. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [NKF-KDOQI] nebo Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]).

Předchozí analýzy efektivity nákladů ukazovaly, že onkologický screening u dialyzovaných pacientů by prodloužil

přežívání o minimální počet dnů.⁵ V praxi se tedy do současné doby onkologický screening provádí na individuální bázi se zohledněním individuálních rizikových faktorů, očekávané doby přežití a transplantability. Včasné zachycení karcinomu prsu by u 50leté hemodialyzované Afroameričanky zachránilo potenciálně 41–291 dnů života, zatímco u 60leté bělošky s diabetem pouze asi 1–16 dnů života.⁶

Onkologický screening kolorektálního karcinomu komplikuje skutečnost, že incidence pozitivních nálezů okultního krvácení je u dialyzovaných vysoká pro vysoký výskyt nemaligních lézí v trávicím ústrojí, např. gastrointestinálních teleangiectazií, gastritidy a dalších. V indikovaných případech je pak vhodné provést kolonoskopii.

I u dialyzovaných pacientů jsou kontroverzní názory na stanovování koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) v séru v rámci onkologického screeningu, přičemž jeho koncentrace v séru nejsou zásadně ovlivněny stupněm renální dysfunkce. Screening karcinomu čípku a vakcinace proti viru HPV se indikuje individuálně na základě rizikových faktorů, transplantability a očekávané doby přežití. Rutinní screening zaměřený na karcinom prsu pomocí mamografie nelze s ohledem na zkrácené přežívání doporučit u všech žen,⁷ navíc kalcifikace cév mohou interferovat s vyšetřovanou tkání.⁸

Nádorové markery jsou glykoproteiny s relativně vysokou molekulovou hmotností a nejsou dostatečně účinně odstraňovány dialýzou.⁹ Markery, jejichž metabolismus závisí na funkci ledvin nebo na jejich odstraňování při dialýze (a/nebo na funkci ledvin) – např. karcinoembryonálního antigenu (carcinoembryonic antigen, CEA) – dávají často falešně pozitivní výsledky a nemají valný význam pro screening nebo léčení pacientů trpících nádorem. Účinnost ostatních karbohydrátových antigenů (CA 19-9, CA 50, CA 125, CA 15-3) jako nádorových markerů je nejasná. Zejména CA 125 se nezdá být spolehlivým markerem ovariálního tumoru u žen léčených peritoneální dialýzou.^{10,11}

Lze uzavřít, že onkologicky nemocných bude mezi dialyzovanými pacienty v souvislosti s prodlužováním doby života a dožíváním se vyššího věku přibývat. Onkologický screening je v této populaci nutno individualizovat, jednotné doporučení neexistuje.

LITERATURA

1. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93–99.
2. Heidland A, Bahner U, Vamvakas S. Incidence and spectrum of dialysis-associated cancer in three continents. *Am J Kidney Dis* 2000;35:347–351.
3. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996–2009. *Am J Kidney Dis* 2015;65:763–772.
4. Stewart JH, Buccianty G, Agodoa L, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:197–207.
5. Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF, et al. Cost-effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1345–1350.
6. LeBrun CJ, Diehl LF, Abbott KC, et al. Life expectancy benefits of cancer screening in the end-stage renal disease population. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:237–243.
7. Kajbaf S, Nichol G, Zimmerman D. Cancer screening and life expectancy of Canadian patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1786–1789.
8. Castellanos M, Varma S, Ahern K, et al. Increased breast calcifications in women with ESRD on dialysis: implications for breast cancer screening. *Am J Kidney Dis* 2006;48:301–306.
9. Fillela X, Cases A, Molina R, et al. Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990;5:85–88.
10. Bastani B, Chu N. Serum CA-125 level in end-stage renal disease patients maintained on chronic peritoneal dialysis or hemodialysis. The effect of continuous presence of peritoneal fluid, peritonitis and peritoneal catheter implantation. *Am J Nephrol* 1995;15:468–472.
11. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888–893.