doi:10.11659/jjssx.05E019147

·综 述·

慢性透析患者恶性肿瘤的发病特征及研究进展

尹 娜,唐茂芝,梅 玫,彭侃夫,赵洪雯,余文洪 (陆军军医大学第一附属医院肾科,重庆 400038)

[摘 要] 慢性透析患者死亡原因中恶性肿瘤居于第3位,仅次于心血管疾病和感染,严重影响患者生存质量和生存期,然而临床上对慢性透析合并恶性肿瘤的早期诊断、治疗、管理方面做得不足。本文对慢性透析患者肿瘤发生的机制、临床特征及治疗现状等进行综述,目的在于提高慢性透析患者合并恶性肿瘤的诊治水平,延长透析生存期。

[关键词] 恶性肿瘤;终末期肾病;透析

[中图分类号] R737.11 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-05-16

Pathogenesis characteristics and research progress of malignant tumor in chronic dialysis patients

YIN Na,TANG Mao-zhi,MEI Mei,PENG Kan-fu,ZHAO Hong-wen,YU Wen-hong (Department of Nephrology,First Hospital Affiliated to Army Medical University,Chongqing 400038,China)

Abstract: Malignant tumor in chronic dialysis patients ranks in the forefront of causes of death,which seriously affects their quality of life and survival period. However,the early diagnosis,treatment and management of chronic dialysis patients with malignant tumor are insufficient in clinical practice. In this paper,the mechanism of tumor occurrence,clinical characteristics and treatment status of chronic dialysis patients were summarized as follows,aiming to improve the diagnosis and treatment level of chronic dialysis patients with malignant tumor and prolong the life of dialysis.

Keywords: malignant tumor;end-stage renal disease;dialysis

透析是终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)的主要治疗方法。慢性透析患者恶性肿瘤发病率高于正常人群,恶性肿瘤已在透析患者死因中位居第3位,仅次于心血管疾病和感染,严重影响了透析患者的生存质量和生存期[1-2]。然而,受制于临床认识不充分、患者经济负担大及总体不良预后等因素,慢性透析患者并发恶性肿瘤在临床治疗中容易被忽视。目前透析患者中恶性肿瘤发病特点尚不完全清楚,如何早期筛查、诊断恶性肿瘤及制定何种治疗策略是临床处理难点。目前我国内地尚缺乏对慢性透析患者发生恶性肿瘤的现状及特点进行分析的权威数据,因此我们针对以上问题结合文献复习进行综述,以提高肾脏病医生对透析并发肿瘤的认识,力求早期诊断及联合肿瘤科医师制定最佳的治疗策略,延长透析患者生存期。

1 慢性透析患者罹患恶性肿瘤的流行病学现状

国内外发表的关于终末期肾病透析患者肿瘤发病情况见表1。欧美国家肿瘤发病率为2.31%~3.7%,相对于普通人群的标化发病比1.1~1.8,即发病风险增高10%~80%[1];中国香港发病率为3.52%,标化发病比1.44,较普通人群发病风险增高44%[2];台湾发病率5.8%[3]。我国台湾、香港地区发病风险高于欧美国家。各地区的肿瘤类型分布有差异,前五位的肿瘤中,欧美主要以肺癌、直结肠癌、肾癌较常见,我国香港、台湾地区以膀胱癌、肾癌、结肠癌较常见(表1)。

表1 慢性透析合并恶性肿瘤的发病现状

研究文献(发病时间)	Cheung,et al. 2016[2]	Chien,et al. 2017[3]	(Maisonneuve,et al. 1999)[1]	(Maisonneuve,et al. 1999)[1]	(Maisonneuve,et al. 1999)[1]
地区/研究年限	香港/1994-2014	台湾/1999-2004	欧洲/1980-1994	美国/1980-1994	澳大利亚/新西兰/1980-1994
慢性透析患者肿瘤发病率	3.52%(220/6254)	5.8%(2352/40833)	2.31%(6849/296903)	3.39%(17695/521404)	3.70%(500/13497)
肿瘤标化发病比(SIR)	1.44(95% *CI*:1.26~1.65)	无	1.1(95% *CI*:1.0~1.1)2(95% *CI*:1.2~1.2)		1.8(95% *CI*:1.7~2.0)
肿瘤分布(前五位)	结直肠癌(20.00%)	膀胱癌(21.40%)	肺癌(14.28%)	肺癌(16.39%)	肾癌(14.00%)
	肾癌(15.90%)	肝细胞癌(14.83%)	结直肠癌(12.13%)	结直肠癌(13.24%)	肺癌(11.40%)
	肺癌(13.60%)	肾癌(14.07%)	肾癌(9.93%)	前列腺癌(11.40%)	膀胱癌(10.60%)
	乳腺癌(8.20%)	结肠癌(10.20%)	膀胱癌(9.64%)	乳腺癌(7.63%)	结直肠癌(9.80%)
	肝细胞癌(6.40%)	乳腺癌(5.86%)	乳腺癌(8.23%)	肾癌(7.36%)	乳腺癌(8.20%)

[基金项目] 国家自然科学基金(81370836)

[通信作者] 余文洪,E-mail:ywh729@126.com

ESRD 透析患者肿瘤患病有年龄特点,Maisonneuve 等[1]研究发现澳大利亚/新西兰地区 ESRD 透析患者小于 35 岁组肿瘤标化发病比 SIR = 4.4(2.5 ~ 7.1),美国肿瘤标化发病比 SIR = 4.6(4.1 ~ 5.1),均依次高于 35 ~ 64 岁组及≥65 岁组。Cheung 等[2]文献报道在≤文献年龄组的香港患者 SIR 高达 40.48,明显高于 45 ~ 64 岁组(SIR = 3.37)及 R 组(SIR = 0.81)。以上研究提示 ESRD 透析人群年龄越小,相对于同龄正常人群的肿瘤发病率越高。Chien 等[3]研究发现对于 ESRD 透析人群患者肿瘤总体发病率无明显差异,但女性 7 年生存率高于男性,且比较了不同性别 7 年累计生存率,发现女性膀胱癌生存率高于男性膀胱癌透析患者,而两种性别患肾癌、肝癌、结肠癌的 7 年生存率无明显差异。有研究分析透析方式与肿瘤发病风险,提示血液透析(hemo dialysis, HD)患者发病风险增高 59%(HR = 1.59);腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者发病风险增高 38%(HR = 1.38),其中 PD 患者膀胱癌风险高于 HD,两者口腔癌、肝癌、肾癌发病率比较无明显差异[4]。

2 发病机制及研究进展

通过文献复习,我们总结慢性透析患者并发恶性肿瘤的发病机制如下:①尿毒症毒素、致癌化合物。尿毒症毒素参与慢性炎症、氧化应激损伤、免疫损伤等导致肿瘤风险升高,同时肾脏排泄功能丢失导致致癌化合物蓄积[5-6]。②抗氧化应激防御系统受损。慢性炎症相关补体激活、细胞因子产生、中性粒细胞聚集及尿毒症毒素作为氧化损伤的底物,导致尿毒症的促氧化损伤[7-8]。③DNA 修复机制受损。研究显示尿毒症患者体内多种 DNA 病变的生物标志物已经证明终末期肾病患者体内基因组损伤的水平升高。DNA 病变可能诱导原癌基因和抑癌基因的突变,DNA 修复受损导致癌症的发生[9-10]。④免疫功能紊乱。研究发现尿毒症患者 T 细胞功能/数量缺陷,NK 细胞缺如,IL-6 水平上调等[11-14]。⑤微生物感染及炎症。人 T 淋巴细胞病毒 1(human T-lymphotropicvirus 1, HTLV1)、乳头瘤状病毒(human papilloma virus, HPV)病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、EB 病毒感染[15-16]。⑥细胞毒性药物或免疫抑制药。免疫抑制药物都可能损害机体对肿瘤的免疫监管;细胞毒性药物代谢产物具有致癌性[17-18]。⑦获得性囊性肾病。获得性多囊肾,强烈的细胞增殖可引发各种癌变[19]。⑧EPO 使用。红细胞生成素可通过与红细胞生成素受体(EphB4)结合,磷酸化 Src 并激活 STAT3,从而促进肿瘤的生长与发展,且临床研究显示促红细胞生成素剂量越大,发生肿瘤风险越高[20-21]。⑨其他。如营养不良/维生素 D 缺乏、透析导致的生物相容性问题等。

3 临床防治进展

3.1 慢性透析患者并发恶性肿瘤的危险因素

除了上述机制相关的内容是慢性透析患者发生肿瘤的危险因素外,我们发现获得性囊性肾病患者透析期间发生肾癌的风险增加 3.6 ~ 24.1 倍,患有巴尔干半岛肾病或口服环磷酰胺的透析患者发生膀胱、输尿管癌的风险为标化人群的 1.5 ~ 16.4 倍;HPV 感染的透析患者发生宫颈癌及子宫癌风险为标化人群的 2.7 ~ 4.3 倍;合并乙肝或丙肝的透析患者发生肝癌风险为标化人群的 1.4 ~ 4.5 倍[22]。

3.2 恶性肿瘤的筛查

慢性透析合并恶性肿瘤的筛查建议(FOBT:粪便隐血试验;FIT:粪便免疫化学试验;HPV:人乳头瘤病毒;Pap:巴氏涂片筛查;PSA:前列腺特异抗原)参考文献[22]。乳腺癌:等待器官移植者,超过 40 岁时每年做一次乳房 X 射线检查。20 岁以上者即开始乳房自检;20 ~ 39 岁者每 3 年行 1 次临床乳房查体; 40 岁及以上者每年行临床乳房查体。对预期存活时间较长的高危人群每年行上述筛查。直结肠癌:等待器官移植者,50 岁及以上者每年 1 次(FOBT)或者(FIT);根据移植评估计划每年 1 次行可屈性乙状结肠镜检查、结肠镜检查或双对比灌肠造影。所有 FOBT 或 FIT 阳性者需要结肠镜检查。对预期存活时间较长的高危人群每年行上述筛查。宫颈癌:阴道性交 3 年以上者每年 1 次行 Pap 筛查,最迟不晚于 21 岁开始。等待器官移植者每年 1 次巴氏涂片检查,特别是移植等待者,HPV DNA 和 HPV 疫苗需要考虑。对预期存活时间较长的高危人群每年进行 Pap 筛查。前列腺癌:从 50 岁开始每年 1 次的 PSA 血液检测和直肠指诊,同时适用于等待移植的男性。对预期存活时间较长的高危人群每年进行上述筛查。

3.3 临床治疗

透析医师在日常临床管理慢性透析患者时应该定期评估是否合并肿瘤,特别是有恶性肿瘤家族史的患者,同时结合物理查体、定期影像学、肿瘤标志物等做出初步判断;然后结合肿瘤科医师进行联合管理,肿瘤科医师首先应该明确患者肾损害是否继发于恶性肿瘤,而这类肾损害可能随着原发恶性肿瘤的治疗好转而减轻,甚至脱离透析治疗。抗肿瘤治疗需要综合管理,特别是需要基于患者残余肾功能、化疗药物的药代动力学、化疗药物的白蛋白结合率、化疗药物能否被透析膜清除等因素安排给药间期及调整剂量。在临床工

作中,由于慢性透析合并肿瘤患者生存预期较差,抗肿瘤治疗及规范管理往往不被患者甚至透析医师重视,目前国内尚无慢性透析患者抗肿瘤治疗的较大样本量临床研究,同样国外的治疗现状仍不如人意。2013 年 Janus 等[23]在肿瘤顶级期刊肿瘤学年鉴会上报道 178 例慢性透析合并恶性肿瘤患者的抗肿瘤管理中仅 28% 患者使用抗肿瘤药物,在所使用抗肿瘤药物中有 75% 药物需要根据透析进行调整,然而遗憾的是,经过 2 年观察,发现 44% 的抗肿瘤透析患者出现抗肿瘤药物毒性不良反应,经过分析发现 51% 的不良反应与透析状态下剂量调整不当或未进行抗肿瘤药物管理相关。

目前有研究显示 NSAIDs 能够通过诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤的侵袭和转移而发挥抗肿瘤的作用,与 NSAIDs 抑制环氧合酶 COXs 相关(COX-2 促进细胞增殖和抑制细胞凋亡使 DNA 受损的细胞生存期延长)。基于以上机制,Ou 等[24]进行了 10 年队列研究,包含了 55 742 例慢性透析患者,其中 12 486 例使用 NSAIDs,43 256 例未使用 NSAID,观察指标为倾向评分匹配后肿瘤发生风险,相对于未使用 NSAID 慢性透析患者,使用高剂量 NSAIDs 组肿瘤发生风险下降了 45%,中等剂量 NSAIDs 组肿瘤发生风险下降 22%,低剂量 NSAIDs 组肿瘤发生风险下降 18%。研究同时发现使用 NSAIDs 的慢性透析患者胃癌风险下降 66%,呼吸道肿瘤下降 61%,乳腺癌下降 59%,结直肠癌下降 58%,肾癌下降 42%,膀胱癌下降 27%。以上结论提示 NSAIDs 使用可有效降低肿瘤发生风险,但是研究也发现使用 NSAIDs 将增加 15% 的上消化道出血风险。另有研究发现慢性透析患者使用大剂量促红细胞生成素(每周超过 70 μg)将使肿瘤发生风险增加 77%,中等剂量(每周 30 ~ 69 μg)使肿瘤发生风险增加 18%,结合机制研究提示红细胞生成素可通过与红细胞生成素受体(EphB4)结合,磷酸化 Src 并激活 STAT3,从而促进肿瘤的生长与发展,因此临床上对促红细胞生成素使用需持谨慎态度,严格控制 EPO 用量[21]。

目前血液净化技术联合化疗在治疗多发性骨髓瘤方面已取得较好疗效。Bridoux 等[25]2017 年在 JAMA 上发表了高截留分子量滤器(HCO)对比传统高通量透析在治疗骨髓瘤管型肾病中疗效分析,发现随访治疗 6、12 个月后高截留分子量滤器组脱离透析率显著高于传统高通量透析组,且高截留分子量滤器组 κ 链、λ 链清除水平明显更高。有类似结果提示 HCO 在治疗 MM 方面有较大优势[26]。

3.4 肿瘤标志物临床认识调整

慢性透析的 ESRD 患者中,因透析清除及疾病状态等原因,临床中多肿瘤标志物指标存在水平变化甚至假阳性等改变,对临床诊断肿瘤指导意义有限,因此需要根据透析调整对肿瘤标志物的认识。目前研究认为指标可信的肿瘤标志物包括甲胎蛋白(AFP)、幽门螺杆菌(HP)、绒毛膜促性腺激素(HCG)和前列腺特异性抗原(PSA)。特别指出游离 PSA 可被高通量透析器滤过,仅在低通量透析器时该指标不需调整。部分肿瘤标志物在透析患者中通常升高,解读时需要谨慎,比如 CA19-9、CA125、CA50 等,这些指标通常在腹水、胸腔积液、心包积液中呈中等程度升高。另外,透析患者中假阳性较高的肿瘤标志物包括:癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)[22]。

4 总结与展望

慢性透析合并恶性肿瘤是影响 ESRD 预后的重要因素,但临床上仍未受到足够重视,根据已发表的香港及台湾的研究显示,恶性肿瘤在慢性透析患者中的发病率为 3.51% ~ 5.8%,较全世界其他地区高。我国实际透析患者可能超过 60 万,尿毒症合并肿瘤患者估计有 20 000 ~ 30 000 例,该类人群往往因为不及时、不规范诊治导致生活质量及预后极差,总体医疗费用也可能因反复住院治疗而增加。ESRD 合并肿瘤有其年龄特点,年轻的透析患者相对于同龄健康人群发生肿瘤的风险升高数十倍,因此需对透析患者定期行肿瘤相关筛查。肿瘤诊断需要结合临床表现及影像学检查的同时,肿瘤标志物可作为重要参考,但需要根据透析清除情况判断肿瘤标志物是否有临床意义。在肿瘤的治疗上,患者治疗意愿不强烈、医疗负担重、治疗不规范以及抗肿瘤药物调整、管理困难等因素存在,肾病医师特别是血液透析医师在日常医疗工作中应评估患者是否合并肿瘤,对于肿瘤科医生而言,需应充分考虑如何进行化疗药物剂量的调整。慢性透析患者大多存在各种疼痛,NSAIDs 有广泛使用的空间,基于 NSAIDs 的使用可以降低肿瘤发病风险,是否积极在透析患者中使用 NSAIDs 仍需要谨慎评估,毕竟长期大剂量使用可带来消化道出血风险。在透析管理中,EPO 被广泛推荐于纠正尿毒症相关贫血,甚至存在不同程度大剂量 EPO 使用习惯,EPO 可通过与红细胞生成素受体(EphB4)结合,磷酸化 Src 并激活 STAT3,从而促进肿瘤的生长与发展,且临床研究显示当每周促红细胞生成素用量超过 70 μg 时,肿瘤发病风险增加 77%,因此在使用 EPO 时尽量控制用量,避免肿瘤发生风险。

我国内地慢性透析患者并发恶性肿瘤情况不详,国内尚无大型的流行调查数据,说明国内大多数透析

中心对此关注不足,因此鼓励进行多中心联合研究探讨该现象,提高尿毒症合并恶性肿瘤诊治水平。临床中需要注意的是,对于预期生存较差的一部分合并恶性肿瘤的终末期肾病患者,积极强化治疗还是选择舒缓医疗,是患者家属、肾科医师、肿瘤科医师面临的艰难抉择,因此基于医疗人性化及整体化观念,终末期肾病合并肿瘤的诊治不但涉及临床医师对预期生存的准确评估,甚至需要医学伦理学、医学心理学、卫生经济学以及社会医学的共同参与。血液透析一方面作为肿瘤发生的重要危险因素,另一方面血液净化技术的进步也带来了治疗肿瘤的新途径,特别在血液系统肿瘤的治疗方面已取得重要进展。目前对于肿瘤细胞的血液途径转移、肿瘤细胞清除及肿瘤细胞有害代谢产物的清除,血液净化技术应有重要前景。

[参考文献]

[1] Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study[J]. Lancet, 1999, 354(9173): 93 - 99.

[2] Cheung CY, Chan GC, Chan SK, et al. Cancer Incidence and mortality in chronic dialysis population: a multicenter cohort study[J]. Am J Nephrol, 2016, 43(3): 153 - 159. doi: 10.1159/000445362.

[3] Chien CC, Han MM, Chiu YH, et al. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan[J]. J Cancer, 2017, 8(1): 9 - 18. doi: 10.7150/jca.16550.

[4] Lee YC, Hung SY, Wang HK, et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? [J]. Cancer Med, 2018, 7(2): 485 - 498. doi: 10.1002/cam4.1289.

[5] Rutkowski P. Are so-called uremic toxins always toxic? [J]. J Ren Nutr, 2008, 18(1): 7 - 11.

[6] Hsu YH, Huang HP, Chang HR. The uremic toxin p-cresol promotes the invasion and migration on carcinoma cells via Ras and mTOR signaling[J]. Toxicol In Vitro, 2019, 58: 126 - 131. doi: 10.1016/j.tiv.2019.03.029.

[7] Capusa C, Stoian I, Rus E, et al. Does dialysis modality influence the oxidative stress of uremic patients? [J]. Kidney Blood Press Res, 2012, 35(4): 220 - 225. doi: 10.1159/000331560.

[8] Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017: 3081856. doi: 10.1155/2017/3081856.

[9] Sebeková K, Wagner Z, Schupp N, et al. Genomic damage and malignancy in end-stage renal failure: do advanced glycation end products contribute? [J]. Kidney Blood Press Res, 2007, 30(1): 56 - 66.

[10] Rao M, Li L, Demello C, et al. Mitochondrial DNA injury and mortality in hemodialysis patients[J]. J Am SocNephrol, 2009, 20(1): 189 - 196. doi: 10.1681/ASN.2007091031.

[11] Peraldi MN, Berrou J, Métivier F, et al. Natural killer cell dysfunction in uremia: the role of oxidative stress and the effects of dialysis[J]. Blood Purif, 2013, 35(2): 14 - 19. doi: 10.1159/000350839.

[12] Chiu YL, Shu KH, Yang FJ, et al. A comprehensive characterization of aggravated aging-related changes in T lymphocytes and monocytes in end-stage renal disease: the iESRD study[J]. Immun Ageing, 2018, 15: 27. doi: 10.1186/s12979 - 018 - 0131 - x.

[13] Lisowska KA, Pindel M, Pietruczuk K, et al. The influence of a single hemodialysis procedure on human T lymphocytes[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5041. doi: 10.1038/s41598 - 019 - 41619 - x.

[14] Yang TY, Chuang YF, Chiu YL, et al. T-cell aging in end-stage renal disease: an evolving story with CMV[J]. Med MicrobiolImmunol, 2019, 208(3 - 4): 281 - 287. doi: 10.1007/s00430 - 019 - 00596 - 8.

[15] Hekmat R, Gholami F, Ahmadnia H, et al. Serum human T-lymphotropic virus 1 proviral load in patients on hemodialysis[J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(2): 124 - 128.

[16] RidaoCurty NF, da Silva Martins LF, Sanches Ito CA, et al. Morbimortality study of infection in patients undergoing different types of dialysis in a renal replacement therapy center[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18(3): 281 - 286. doi: 10.1016/j.bjid.2013.08.007.

[17] Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer[J]. Toxicology, 2003, 185(3): 229 - 240.

[18] Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, et al. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia[J]. Int J Toxicol, 2010, 29(5): 435 - 466. doi: 10.1177/1091581810374654.

[19] Bonsib SM. Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review[J]. Clin J Am SocNephrol, 2009, 4(12): 1998 - 2007. doi: 10.2215/CJN.02020309.

[20] Pradeep S, Huang J, Mora EM, et al. Erythropoietin stimulates tumor growth via EphB4[J]. Cancer Cell, 2015, 28(5): 610 - 622. doi: 10.1016/j.ccell.2015.09.008.

[21] René é, Lazrak HH, LaurinLP, et al. Association of erythropoiesis-stimulating agents and the incidence risk of cancer diagnosis among chronic dialysis patients: a nested case-control study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(6): 1047 - 1052. doi: 10.1093/ndt/gfw268.

[22] Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients[J]. Clin J Am SocNephrol, 2007, 2(3): 604 - 610.

[23] Janus N, Launay-Vacher V, Thyss A, et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study[J]. Ann Oncol, 2013, 24(2): 501 - 507. doi: 10.1093/annonc/mds344.

[24] Ou SM, Chen Y, Chao PW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with cancer risk reduction in chronic dialysis patients[J]. Kidney Int, 2013, 84(1): 198 - 205. doi: 10.1038/ki.2013.79.

[25] Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial[J]. Jama, 2017, 318(21): 2099 - 2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924.

[26] Gerth HU, Pohlen M, Gorlich D, et al. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients: results from a case-control study[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154993. doi: 10.1371/journal.pone.0154993.

(编辑:杨 颖)