

## SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KANSER

### CANCER IN END STAGE RENAL DISEASE

**Özlem Er**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD,  
Medikal Onkoloji Bilim Dalı. Kayseri

Son dönem böbrek hastalığında daha uzun ve kaliteli yaşam sağlanmasıyla diyaliz uygulanan hasta popülasyonu prevalansı artmıştır. Bu popülasyonda kanser gelişme riski söz konusudur (1). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında malignansi insidansında artış vardır (2-4). 15 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; 72484 SDBY hastasını kapsayan 10 çalışmada kanser gözlenme riski ortalama 7.6 iken 35407 SDBY hastasını kapsayan 5 çalışmada ise ortalama risk 0.98 bulunmuştur (5). Çalışmalar incelendiğinde tüm kanser tiplerinden ziyade belli kanser tiplerinde artış vardır. Maisonneuve ve ark. diyaliz tedavisi gören geniş bir grup hastada kanser riskini uluslararası işbirliği çalışmasında incelemiştir. ABD, Avr.upa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) nedeniyle diyaliz tedavisi gören 831804 hastada kanser sıklığı genel popülasyonla karşılaştırıldığında risk SDBY hastalarında artmıştır. 35 yaşından genç hastalarda daha yüksek risk olup yaşla birlikte bu risk azalmaktadır. Böbrek, mesane, tiroid ve diğer endokrin organ kanserlerinde yüksek risk belirlenmiştir. Sözü edilen çalışmada virüslerin neden olabileceği düşünülen organ kanserlerinde artış saptanırken, akciğer, kolorektal, prostat, meme ve mide kanserleri artmamıştır (6).

SDBY hastalarında özellikle renal hücreli karsinom insidansında artış saptanmaktadır. Port ve ark. çalışmasında 4161 SDBY hastasında renal kanser riskinde 4 kat artış (7), Japonlara ait bir çalışmada ise idame hemodiyaliz uygulanan 88534 hastada 41 kat artış bildirilmiştir (8). Diyaliz öncesi hastaların %8'inde ve hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz uygulanan hastaların süreye bağlı olarak %10-90'ında görülen edinilmiş kistik böbrek hastalığı ile renal kanser gelişimi arasındaki ilişki tanımlanmıştır (9). Bu hastalarda gelişen tümörler sıklıkla multifokaldir ve %6-27'si diğer organlara netastaz yapabilir (10-11). Proksimal tübül

hücrelerinin proliferasyonu ve renal iskemi bu durumda malign transformasyona katkıda bulunan faktörler olabilir (12). Polikistik böbrek hastalığı ve atnalı böbrek de renal kanser riskinin yüksek olduğu durumlardır (13).

Epidemiyolojik çalışmalarda fenasetin aşırı kullanımı ile renal pelvis karsinomu (14) ve kadınlarda mesane kanseri (15) arasında ilişki saptanmıştır. Diğer analjeziklerin karsinojenite riskini belirlemek için henüz yeterli gözlem süresine ulaşılmadığından bu özelliğin fenasetine özgü olduğunu söylemek için erken kabul edilebilir.

Kinlen ve ark., 1651 hastayı kapsayan **çok** merkezli bir çalışmada non-Hodgkin lenfoma (NHL) insidansında artış bildirmişlerdir (16). ABD'de yapılan benzer bir çalışmada ise NHL riskinde artış saptanmazken, renal ve endometrial kanserlerde 4 kat ve erkeklerde prostat kanserlerinde küçük bir artış bildirilmiştir (7). Prostat kanseri riskindeki artış nedeniyle tarama amacıyla PSA tayini önerilmekte ancak diyaliz hastalarında yapılan çalışmada serbest PSA moleküllerinin yüksek akım membranından geçtiği gösterildiğinden düşük akım membrani ile güvenilir sonuç alınabilir veya total PSA molekülleri membranı geçmediğinden diyaliz işleminden bağımsız olarak taramada **kullanılabilir** (17). İtalya'da yapılan toplum taramasında ise diyaliz uygulanan hastalarda renal hücreli karsinom, karaciğer kanseri ve lenfoma yüksek oranda saptanmıştır (18). Inamoto ve ark., Japonya'da 23309 diyaliz hastasını kapsayan çalışmalarında karaciğer, kolon, rektum, mesane ve renal kanserlerin prevalansında yükseklik saptamışlardır (19).

Diyaliz tedavisi uygulanan popülasyonda kanser patogenezinde renal hastalık veya tedavi rejimiyle direk veya indirek ilişkili birçok faktör rol oynayabilir. İmmün sistem fonksiyonunda ve DNA tamir mekanizmalarında bozulmanın yanısıra azalmış antioksidan defans, kısmen renal eliminasyonun azalmasına bağlı olarak kansinojenik maddelerin birikimi, kronik infeksiyon ve

inflamasyonlar normal popülasyona göre SDBY hastalarında daha sık görülür, malign transformasyon ve tümör oluşumunda birlikte rol oynayabilir (Tablo 1) (20).

**Tablo 1:** SDBY Hastalarında Görülen Malign Transformasyonun Potansiyel Mekanizmaları

1. İmmün sistem fonksiyonunda bozulma
2. Antioksidan kapasitesinde azalma
3. Paratiroid hormon fazlalığı ve 1,25-dihidroksil-olekalsiferol eksikliği
4. Kronik infeksiyon ve inflamasyonlar
5. İlaçlar (immünsüpresif tedavi, analjezik kullanımı, diüretikler)
6. Karsinojenik maddelerin birikimi (heterosiklik aminler)
7. Hipometilasyon
8. Sigara
9. Dializle ilgili faktörler
10. DNA onarım bozukluğu

### **İminin Sistem Fonksiyonunda Bozulma**

SDBY hastalarında hücrel ve humoral immün yanıtın ikisi de sıklıkla etkilenmiştir (21-23). Üremik hastalarda immunizasyon yanıtında azalma, dolaşımdaki B ve T lenfosit sayısında azalma, yardımcı T hücrelerin supresör T hücrelere oranında azalma ve gecikmiş kutanöz hipersensitivite görülür (24-26).

### **Antioksidan Kapasitesinde Azalma**

Oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz, katalaz gibi enzimleri ve askorbat, karotenoid, tokoferol, koenzim Q10'u kapsar (27). SDBY'de hasarlı proksimal tübül hücrelerinde sentez defektine bağlı olarak plazma glutatyon peroksidaz aktivitesi azalmıştır (28,29). Serum selenyum düzeyindeki azalma da buna katkıda bulunur, çünkü selenyum enzimin aktif merkezinde yer alır (30-31). Epidemiyolojik çalışmalarda, düşük serum selenyum düzeyi kanser gelişimi için risk faktörü olarak görülmüştür (32). Selenyumun tümör gelişimindeki koruyucu etkisi prokarsinojenlerin karsinojenlere aktivasyonundaki rolü ile ilişkili olabilir. Selenyumla beraber hemodiyaliz hastalarında askorbat, tokoferol, karotenoid ve koenzim Q10 gibi antioksidanların diyetle alımı da azalmıştır, bu durumun da hemodiyaliz hastalarında kanser riskinin artmasında rolü olabilir (33,34).

### **Paratiroid Hormon(PTH) Fazlalığı ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol Eksikliği**

Primer hiperparatiroidizmin tiroid, meme ve

gastrointestinal traktüs kanserleri ile olan birlikteliği nedeniyle, SDBY'de de sekonder hiperparatiroidizm sık görüldüğünden PTH fazlalığının bu hastalarda karsinogenezle ilişkisi tartışılmalıdır (35). PTH'nin in vivo olarak kemik iliği ve karaciğer, in vitro olarak T lenfositlerde proliferasyonu artırdığı gösterilmiştir (36). 1,25-dihidroksikolekalsiferol ise hücre proliferasyonunu baskılar ve immatür veya neoplastik hücrelerin diferansiyasyonunu sağlar, ancak SDBY'de , 1,25-dihidroksikolekalsiferol eksikliği olması nedeniyle PTH'nin tümör oluşumundaki olumsuz etkilerini önleyemez (37).

### **Kronik İnfeksiyon ve İnflamasyonlar**

Hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C infeksiyon prevalansı yüksektir, bu durum kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gelişimine neden olabilir (38,39). Japonyada hemodiyaliz hastalarında onkojenik insan T-hücre lösemi virüs tip I'in aktivasyonunun neden olduğu erişkin T hücre lösemilerinde artış tanımlanmıştır (40).

### **İlaçlar**

Azatiopirin, metotreksat, siklofosfamid ve siklosporin kullanımı deri, dudak, uterus, mesane ve karaciğer kanserleri ile lenfoma ve sarkomların prevalansında artışa neden olabilir (41). Analjezik kullanımı özellikle fenasetin ile üriner traktüsün transizyonel hücreli karsinomu ilişkilendirilmiştir (13,14).

Diüretiklerin kronik kullanımı renal hücreli kanser gelişiminde risk faktörü olabilir (42). Kalsiyum kanal blokerlerinin de kanser defans mekanizmalarından apoptozu inhibe ettikleri deneysel olarak gösterildiğinden kronik kullanımları kanser görülme riskinde relativ artış yapabilir (43).

### **Karsinojenik Maddelerin Birikimi**

Üremik hastaların plazmasında diyaliz uygulaması başlamadan hemen önce yapılan ölçümlerde karsinojenik heterosiklik aminlerin yüksek olduğu gösterilmiştir (44,45).

### **Hipometilasyon**

DNA hipometilasyonu hücrel dediferansiyasyon ve malign transformasyonu kolaylaştırır (46). Hipometilasyon SDBY hastalarında tümör gelişimi sıklığındaki artıştan sorumlu faktörlerden olabilir.

### **Sigara**

SDBY hastalarında artmış kanser riski ile sigara arasındaki ilişkinin genel popülasyona göre farklılık gösterdiğine dair veri yoktur.

## Diyaliz ile İlişkili Faktörler

Diyaliz karsinojenik bir potansiyele sahiptir. Hemodiyaliz hastaları etilen oksid, dietilhexilphthalate ve nitrosaminler gibi karsinojenlere maruz kalırlar. Periton diyaliz tedavisi gören hastaların diyalizatında glutamik asit piroliz ürünleri bulunabilir (47).

## DNA Onarımı Bozukluğu

Konservatif tedavi uygulanan kronik üremik hastalarda DNA onarımı deprese olur, hemodiyaliz tedavisinin birinci yılında üremik toksinlerin eliminasyonuna bağlı olarak bu durumda düzelme gözlenir, ancak uzun dönem hemodiyaliz tedavisi ile advers etkiler ve kısmen üreminin sebat etmesi nedeniyle DNA onarımı baskılanır (20).

Bu çalışmalar özellikle diyaliz uygulanan SDBY hastalarında normal popülasyona göre kanser insidansında artış olduğunu göstermektedir. Bu grup hastalar, kanserin erken tanı ve tedavisi amacıyla dikkatli izlenmelidir. Renal, endometrial ve prostatik kanserlere daha sık rastlandığından her yıl pelvik, prostatik ve renal ultrasonografi yapılmalıdır. Makroskopik veya de novo mikrohematürisi olan hastalarda renal görüntüleme gereklidir. Gastroenterolojik malignitelerin taramasında gaitada gizli kan bakılması, üst ve alt gastrointestinal incelemeleri, abdominal ultrasonografi kullanılarak bu grup hastada erken tanıya gidilebilir (48). Serum tümör belirleyicileri üremik hastalarda güvenilir değildir. Doku polipeptid antijeni, karsinoembriyojenik antijen, non-spesifik enolaz diyaliz hastalarının % 40-90'ında kanser olmaksızın yükselir. CA72-4 renal fonksiyondan bağımsız olarak izlemde kullanılabilir (49).

## KAYNAKLAR

1. Ponticelli C. Oncology and the kidney. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls EG (eds), Oxford, 1998, 2745-2752.
2. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975;1: 883-886.
3. Giacchino F, Formica M, Quarello F, Bonello F, Piccoli G. High incidence of cancer in uremic patients. *Clin Nephrol* 1983;22: 265-266.
4. Iseki K, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:308-313.
5. Marple JT, MacDougall M. Development of malignancy in the end-stage renal disease patient. *Semin Nephrol* 1993;13(3):306-314.
6. 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(9173): 93-99.
7. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: A population based study. *Am J Kidney Dis* 1989; 14(2): 119-123.
8. Ishikawa I. Renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients-A 1990 questionnaire study in Japan. *Kidney Int* 1993;41 :S 167-S169.
9. Levine E. Renal cell carcinoma in uremic acquired renal cystic disease: Incidence, detection and management. *UrolRadiol* 1992;13:203-210.
10. Marple, J. T., MacDougall, M., and Chonko, A. M. Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 1994;4: 1951-1956.
11. Noronha, I. L., Ritz, E., Waldherr, R., Stein, G., and Fassbinder, W. Renal cell carcinoma in dialysis patients with acquired renal cysts. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1989;4: 763-769.
12. Grantham JJ. Fluid selection, cellular proliferation and the pathogenesis of renal epithelial cysts. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1843-1857.
13. Wagner H, Altwein JE, Possinger K. Nierenzellkarzinome. In:Willmanns W, Huhn D, Wilms K(eds), Thieme, Stuttgart, 1994, pp484-489.
14. McCredie M. Analgesics as human carcinogens-clinical and epidemiological evidence. In *Analgesic and NSAID-induced kidney disease* (ed. J. H. Stewart). Oxford University Press , 1993. pp. 197-210.
15. Piper J, Tonascia J, and Matanoski G. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *New England Journal of Medicine* 1985; 313:292-295.
16. Kinlen LJ, Eastwood JB, Kerr DN, et al. Cancer in patients receiving dialysis. *Brit Med J* 1980;280: 1401-1403.
17. Djavan B, Shariat S, Ghawidel K, et al. Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio:is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology* 1999;53(6): 1169-1174.
18. Buccianti G, Maisonneuve P, Ravasi B, et al. Cancer among patients on renal replacement therapy: A population based survey in Lombardy. Italy. *Int J Cancer* 1996;66:591-593.
19. Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, et al. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron* 1991 ;59: 611-617.
20. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end stage renal disease:potential factors involved-editorial-. *Am J Nephrol* 1998; 18(2):89-95.
21. Goldblum SE, Reed WP. Host defences and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis, *Ann Intern Med* 1980; 93:579-613.
22. Schollmeyer P, Bozkurt F. The immune system of the uremic patient; Hemodialysis vs CAPD. *Clin Nephrol* 1988;30(suppl):37-40.

23. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M, Linker-Israeli M, Pitts TO, Massry SG. Evidence of impaired T cell function in hemodialysis patients: Potential role for secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1990;10:495-501.
24. Hoy WE, Cestero RV, Freeman RB. Deficiency of B and T lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron* 1978;20:182-188.
25. Köhler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer HH, Meyer zum Büschenfelde KH. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 1984;25:124-128.
26. Massry SG, Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in chronic renal failure. *Semin Oncol* 1991;11:186-201.
27. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen T. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1915-1922.
28. Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, et al. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol* 1994;266:367-375.
29. Yoshimura S, Suemizu H, Nomoto Y, et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron* 1996;73:207-211.
30. Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadi K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and hemodialysis: Serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 1985;41:217-222.
31. Bonomini M, Forster S, De-Risio F, Rychly J, et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in chronic uraemic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1654-1661.
32. Lange JH. Reanalysis of epidemiological data for selenium anticancer activity. *Toxicol Ind Health* 1991;7:319-325.
33. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1-29.
34. Triolo L, Lippa S, Oradei A, De-Sole P, Mori R. Serum coenzyme Q10 in uremic patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1994;66: 153-156.
35. Koppler JD, Massry SG. Is there an association between neoplasia and primary or secondary hyperparathyroidism? *Am J Nephrol* 1988;8:437-448.
36. Perris A, MacManus J, Whitfield J, Weiss L. Parathyroid glands and mitotic stimulation in rat bone marrow after hemorrhage. *Am J Physiol* 1971 ;220:773-778.
37. Koeffler H, Amatruda T, Ikekawa N, et al. Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitaminD3 and its fluorinated analogues. *Cancer Res* 1984;44:5624-5628.
38. Colombo M, de-Franchis R, Del-Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis (comments). *N Engl J Med* 1991;325:675-680.
39. Fabrizi F, Marcelli D, Bacchini G, et al. Antibodies to hepatitis C virus in chronic renal failure patients on conservative therapy: Prevalence, risk factors and relationship to liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9: 780-784.
40. Uematsu T, Hanada S, Saito T, et al. Adult T cell leukemia in hemodialysis patients from the Kagoshima district, an area, in which human T cell leukemia virus type I is highly endemic. *Nephron* 1989;51: 257-260.
41. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7: 431-445.
42. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, et al. International renal cell cancer study, role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995; 63: 216-221.
43. Whitfield JF. Calcium signals and cancer. *Crit Rev Oncog* 1992;3:55-90.
44. Manabe S, Suzuki M, Kusano E, Wada O, Asano Y. Elevation of levels of carcinogenic tryptophan pyrolysis products in plasma and red blood cells of patients with uremia. *Clin Nephrol* 1992;37(1):28-33.
45. Yanagisawa H, Wada O. Significance of IQ-type heterocyclic amines, dietary carcinogens in the plasma of patients with uremia just before induction of hemodialysis treatment. *Nephron* 1989;52: 6-10.
46. Wainfan E, Poirier LA. Methyl groups in carcinogenesis: Effects on DNA methylation and gene expression. *Cancer Res* 1992;52(suppl 7):2071S-2077S.
47. Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. *Nephrol Dial Trnsplant* 1994;9(suppl2):162-164.
48. Ito T, Tanaka I, Kadoya T, et al. Screening for gastroenterological malignancies in new and maintenance dialysis patients. *J Gastroenterol* 1999;34(1):35-40.
49. Gonzales GAM, Encabo DG, Bermyo FB, et al. Utility of tumor marker CA72-4 in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1999;14(2):1 18-121.