

EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU LEDVINY

doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.

Urologická klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Karcinom ledviny tvoří přibližně 2–3 % všech solidních nádorů dospělé populace. Muži jsou postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy, někdy se uvádí poměr 3:2. Většina karcinomů ledviny je sporadických, jenom asi 4 % je familiálních. U jedné třetiny nemocných je v době diagnózy zjištěno metastatické onemocnění a u více než poloviny nemocných s lokalizovaným nádorem onemocnění v dalším průběhu progreduje. Karcinom ledviny je nejletálnějším urologickým maligním onemocněním s mortalitou >40 %. Jeho incidence se v posledních 25 letech zvýšila o 23–70 %. Standardizovaná incidence se pohybuje mezi 2–10 onemocněními na 100 tisíc obyvatel. Česká republika byla v roce 2000 s hrubou incidencí 22,3/100 tisíc obyvatel (26,9 pro muže a 17,9 pro ženy) na prvním místě světového žebříčku. Mortalita byla v roce 1997 ve Spojených Státech 3,5/100 tisíc obyvatel a v ČR v roce 2000 11,5/100 tisíc obyvatel. Incidence karcinomu ledviny je mezi Afroameričany z dosud neznámých důvodů o 10–20 % vyšší než mezi bělochy. V posledních dvaceti letech se incidence všech stadií zvýšila třikrát více než mortalita. Mortalita by byla vyšší, nebýt zvyšující se detekce incidentálních lokalizovaných nádorů. Migrace stadií v době diagnózy směrem ke stadiím nižším („down-migration“) je především důsledkem zatím nesystematického skríninku. Pětileté přežití se zdvojnásobilo z 34 % v roce 1954 na 62 % v roce 1996. Zlepšení přežití na konci šedesátých a v sedmdesátých letech způsobilo zavedení Robsonovy modifikace nefrektomie a zvýšený výskyt incidentálních nádorů se odrazil ve zlepšení přežití v průběhu let osmdesátých. Pilotní studie skríninkových programů ukázaly velmi malou zachytlost karcinomu ledviny při jeho nízké prevalenci v populaci. Pro větší efektivitu systematického skríninku by bylo třeba vyšetřovat kromě ledvin také další břišní orgány. Zatím je skrínink omezen jenom na cílové populace s vysokým rizikem.

Klíčová slova: karcinom ledviny, epidemiologie, incidence, mortalita, skrínink.

KIDNEY CANCER EPIDEMIOLOGY

Renal cell carcinoma makes up 2–3 % solid tumors in total in adults. Incidence is 2-fold higher in men in comparison to women, sometimes the ratio is 3:2. The majority of renal cell carcinomas is sporadic, 4 % only is familial. Metastatic disease at the time of diagnosis is found in one third of the patients. In more than half of the patients with localized tumor develop the disease progression in later course of the disease. Renal cell carcinoma is the most lethal urological malignancy, the mortality is >40 % of patients. The incidence of renal carcinoma has in the last 25 years risen in 23–70 %. Standardized incidence is reported between 2–10 per 100 000 person-years. The Czech republic was in the year 2000 in the first place in the world, the rough incidence was 22.3 per 100 000 person-years (26.9 in men and 17.9 in women). Mortality in the United States in 1997 was 3.5 per 100 000 person-years, in the Czech Republic in 2000 11.5 per 100 000 person-years, respectively. Incidence of renal cell carcinoma is 10–20 % higher in blacks in comparison to whites, the reason remains unclear. In the last two decades the incidence has risen 3-fold in comparison to mortality. Due to increasing detection of localized incidental tumors the mortality has not increased as much. Down-migration is mainly the result of so far non-systematic screening. Five-years survival has doubled (34 % in 1954 versus 62 % in 1996). The higher survival rate at the end of the 1960s and in the 1970s is due to Robson modification of nephrectomy, in the 1980s due to increased incidence of incidental tumors, respectively. Pilot screening programme study has shown very low capture of renal cell carcinoma in populations with low prevalence. Systematic screening would be more effective if all abdominal organs were examined, not only kidneys. For the time being the screening is limited to target high-risk population.

Key words: renal cell carcinoma, epidemiology, incidence, mortality, screening.

Úvod

Karcinom ledviny tvoří přibližně 2–3 % všech solidních nádorů dospělé populace. Každý rok se diagnostikuje kolem 30 000 nádorů v USA a 20 000 v Evropské unii (11, 21). Muži jsou postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy, někdy se uvádí poměr 3:2 (14). Nádor se nejčastěji vyskytuje ve věkové skupině 50–70 let. Většina karcinomů ledviny je sporadických, jenom asi 4 % je familiálních. U jedné třetiny nemocných je v době diagnózy zjištěno metastatické onemocnění a u více než poloviny nemocných s lokalizovaným nádorem onemocnění v dalším průběhu progreduje. Karcinom ledviny je nejletálnějším urologickým maligním onemocněním. Více než 40 %

nemocných na něj zemře, zatímco na karcinom močového měchýře nebo prostaty umírá jenom 20 % nemocných (14).

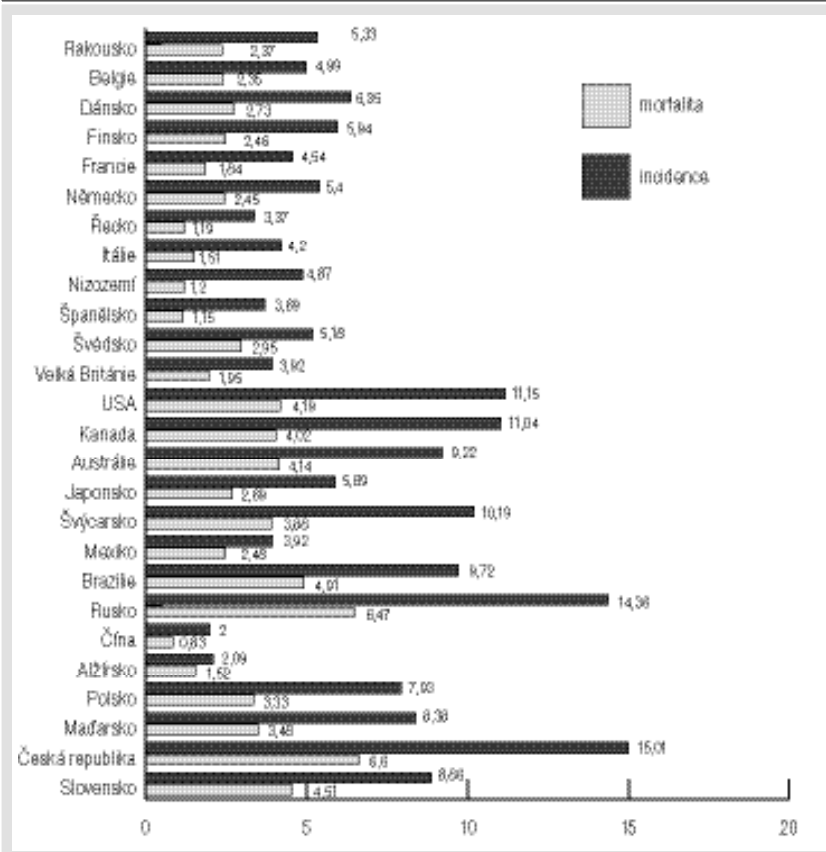
Cílem přehledného sdělení je uvést základní epidemiologické charakteristiky karcinomu ledviny ve světě a v České republice se zaměřením na trendy, týkající se incidence a mortality. Diskutován je také význam incidentálního zachytu nádoru a nesystematického a systematického skríninku tohoto karcinomu s poměrně malou prevalencí v populaci.

Incidence

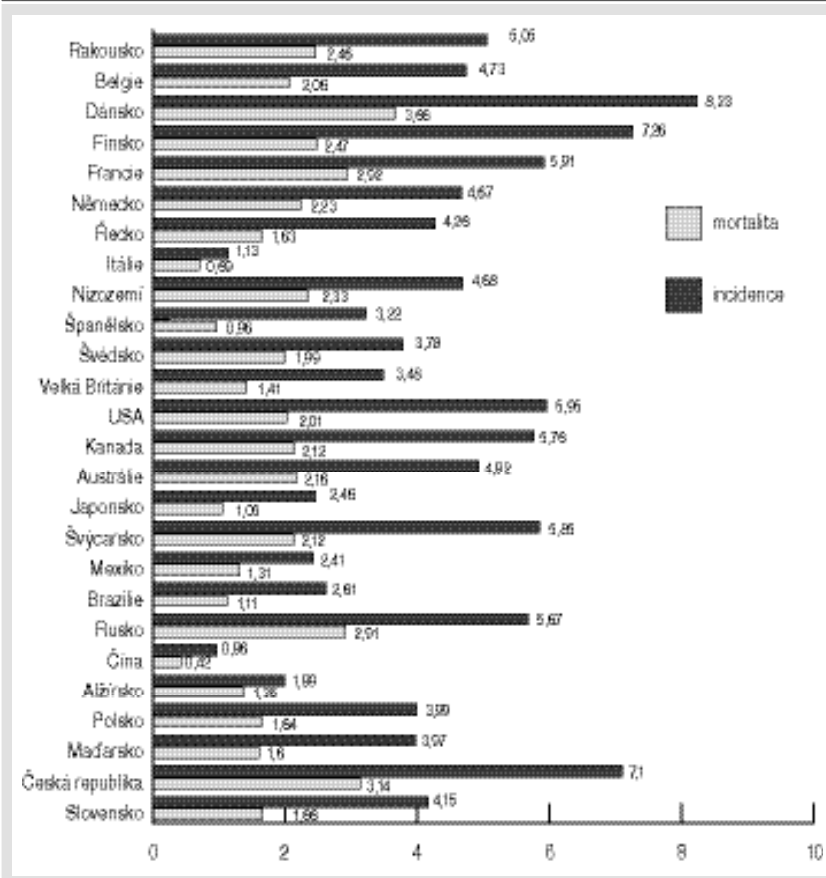
Incidence karcinomu ledviny se v posledních 25 letech zvýšila o 23–70 % především díky rozšíření nových diagnostických metod,

zejména ultrazvuku a výpočetní tomografie (27, 29, 31). Standardizovaná incidence se v průměru pohybuje mezi 2–10 onemocněními na 100 tisíc obyvatel (1, 5, 8, 10, 24). Nejvyšší incidence u mužů byla v roce 1985 uváděna v Terstu v Itálii a nejnižší v Setifu v Alžírsku. Mezi těmito dvěma extrémy byl 78násobný rozdíl (20). Více než 80 % těchto nádorů roste z parenchymu ledviny a většina jsou karcinomy (3, 19). Standardizovaná incidence nádorů ledvin a příslušná standardizovaná mortalita u mužů a žen se v různých státech světa liší (obrázky 1 a 2) (6). Důvody pro tyto mnohdy výrazné odchylky zatím v plné míře neznáme. Hrubá incidence („crude rate“) vyjadřuje podíl počtu onemocnění bez vymezení věkové sku-

Obrázek 1. Nádory ledvin u mužů – standardizovaná incidence a mortalita – rok 2000 (6)



Obrázek 2. Nádory ledvin u žen – standardizovaná incidence a mortalita – rok 2000 (6)



piny k celkové populaci. Udává se na 100 tisíc obyvatel. Přímou standardizovanou incidence („age standardized rate“) umožňuje porovnání

incidencí různých populací s odlišnou věkovou strukturou. Základem je přepočtení relativních incidencí jednotlivých věkových skupin na po-

čty osob stejného věku zvoleného standardu (mezinárodně definovaná „Světová standardní populace“). Výsledkem je hodnota, vyjadřující teoretický počet nádorů na 100 tisíc obyvatel, pokud by jejich věkové rozložení bylo shodné (12). Česká republika zaujala v incidenci karcinomu ledviny nelichotivé první místo na světě. V roce 2000 bylo v ČR hlášeno celkem 2 289 nových karcinomů ledviny (1 346 u mužů a 943 u žen). To znamenalo hrubou incidenci 22,3/100 tisíc obyvatel (26,9 pro muže a 17,9 pro ženy). Tato incidence představovala 3,8% všech hlášených zhoubných nádorů (4,5% u mužů a 3,2% u žen) (30). V roce 2000 zemřelo na karcinom ledviny celkem 1 185 nemocných (728 mužů a 457 žen). To znamenalo mortalitu 11,5/100 tisíc obyvatel (14,6/100 tisíc mužů a 8,7/100 tisíc žen). Mortalita představovala 4,1% všech zemřelých na maligní nádory v ČR (4,6% u mužů a 8,7% u žen) (30). Od roku 1980 až do poloviny devadesátých let se neustále zvyšovaly nejenom počty karcinomů ledviny, ale nádorů ledvin a močového obecně (obrázek 3) (30). Rozvírající se nůžky mezi vzestupem počtu nových nádorů a mortalitou představují jak významný pokrok v úspěšnosti komplexních léčebných postupů, tak především vzrůstající záchyt jejich časnějších, radikálně léčitelných forem díky explozivnímu vývoji diagnostické techniky v posledních desetiletích. Z grafu je vidět, že zásadněji se začaly obě křivky vzdalovat ve druhé polovině osmdesátých let, spolu se zaváděním ultrazvukového vyšetřování do diagnostické praxe, kdy se pravděpodobně začaly v širší míře příznivě projevit důsledky „migrace stadií“, vzhledem ke stále vyššímu záchytu lokalizovaných karcinomů. Ve druhé polovině devadesátých let již vykazuje incidence a mortalita těchto nádorů stabilizaci. V roce 2000 bylo v ČR maximum výskytu nových karcinomů ledviny u mužů i žen v první polovině osmdesátého decénia (obrázek 4) (30). Mortalita na karcinom ledviny v ČR byla ve stejném roce zhruba o polovinu nižší než výskyt nových nádorů u obou pohlaví s maximem u mužů ve druhé polovině sedmého a u žen ve druhé polovině osmdesátého decénia (obrázek 5) (30).

Incidence a mortalita

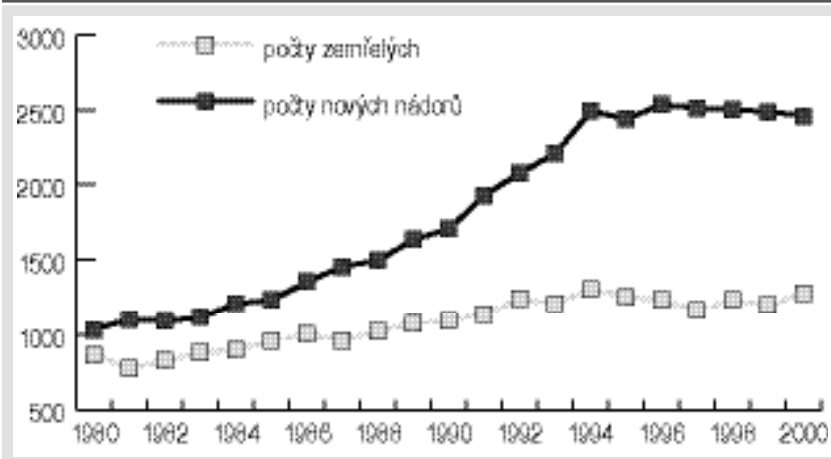
Incidence a mortalita na karcinom ledviny se ve světě neustále zvyšují v různých relacích. Od roku 1950 je ve Spojených státech 126% nárůst incidence spojený se zvýšením mortality o 36,5%. Trvale rostoucí mortalita se týká obou pohlaví a všech etnik (7). V roce 1997 byla incidence 9,1/100 tisíc obyvatel, zatímco mortalita byla 3,5/100 tisíc obyvatel (21). Zvýšení incidence se týkalo všech věkových skupin s největším zvýšením u nemocných s lokalizovaným nádorem (přibližně ze 4% na

6% v průběhu 20 let), což vypovídá o určité migraci k časnějším stadiím v době diagnózy jako výsledku včasné detekce karcinomu ledviny (7). V sedmdesátých letech bylo přibližně 10% nádorů odhaleno náhodně (13, 25) v porovnání s 61% incidentálních nádorů v roce 1998 (9). Incidence karcinomu ledviny se zvyšuje v Severní Americe a Severní Evropě, ale ne v ostatních oblastech ve světě. Ve Spojených státech se zvyšuje přibližně o 3% ročně s největším zvýšením mezi Afroameričany, mezi nimiž je incidence ze zatím neznámých důvodů o 10%–20% vyšší (7). Ačkoliv se poměrně snížil počet pokročilých nádorů proti nádorům lokalizovaným, absolutně počet pokročilých nádorů, včetně těch s regionálním šířením nebo vzdálenými metastázami, stabilně vzrůstá u mužů i žen a negativně ovlivňuje míru mortality. Mortalita na karcinom ledviny by pravděpodobně byla dokonce ještě vyšší, kdyby nebylo trendu směřujícího k vyšší detekci incidentálních nádorů (7). Vývoj mortality v posledních dvaceti letech napovídá, že mohlo dojít k biologickým změnám v karcinomu ledviny, které vedou k jeho současné vyšší agresivitě. Přes zvýšení ročního počtu pokročilých nádorů se incidence všech stadií zvýšila v tomto období 3krát více než mortalita. V souvislosti s tím se také ve všech případech zdvojnásobilo pětileté přežití z 34% v roce 1954 na 62% v roce 1996 (21). Není tak složité nalézt důvody pro toto zjištění. Zlepšení přežití na konci šedesátých a v sedmdesátých letech velmi pravděpodobně způsobilo zavedení modifikace operačního přístupu k nefrektomii definované Robsonem (22). Zvýšený výskyt menších incidentálních nádorů zjištěných náhodně pomocí ultrasonografie (USG), výpočetní tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR) se odrazil ve zlepšení přežití v průběhu osmdesátých let (7).

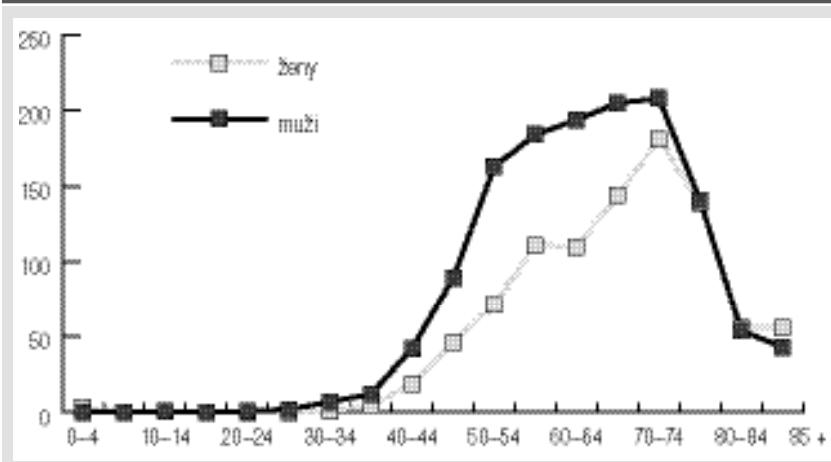
Nesystematický skrínig

Nesystematický skrínig v populaci byl také jedním z důvodů zvýšení počtu odhalených incidentálních nádorů. Úspěšný skrínig by měl vést ke zvýšení incidence, které je výsledkem detekce dalších případů v klinicky němé fázi, následované snížením směřujícím opět k „pravé“ incidenci, když jsou tyto „rezervy“ incidentálních karcinomů vyčerpány. Například incidence karcinomu ledviny v USA se od osmdesátých let zvýšila 4–5krát proti létům sedmdesátým. Incidence se stabilně zvyšovala mezi roky 1975–1995 o 2,3% ročně mezi bělochy, o 3,1% mezi běloškami, o 3,9% mezi černochoy a o 4,3% mezi černoškami. Zvýšení bylo největší u lokalizovaných nádorů, ale také u nádorů pokročilejších a neklasifikovatelných (7). Tato zvýšená incidence měla svůj vrchol v roce 1994 a nyní se opět pohybuje blíže inci-

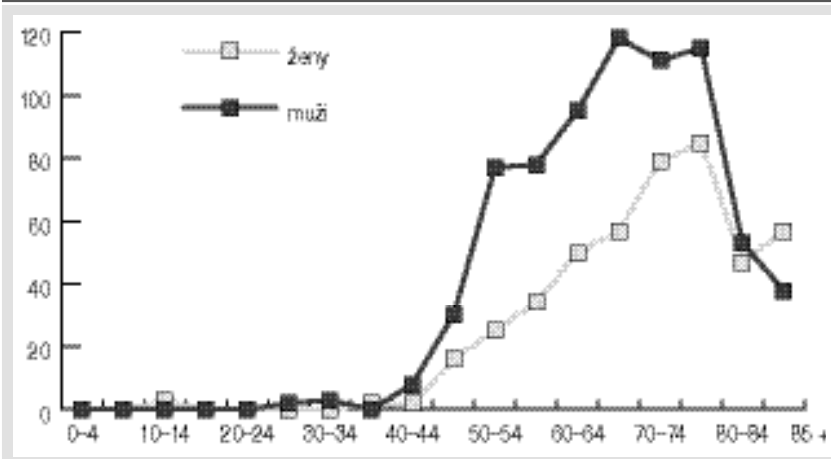
Obrázek 3. Vývoj počtu nových nádorů a počtu zemřelých na nádory ledvin a močového v letech 1980–2000 (C64–C66 a C68) v ČR (17)



Obrázek 4. Hlášené karcinomy ledvin v ČR v roce 2000 podle věkových skupin (17)



Obrázek 5. Počty zemřelých na karcinom ledviny v ČR v roce 2000 podle věkových skupin (17)



denci z konce let osmdesátých. Migrace stadií v době diagnózy směrem ke stadiím nižším („down-migration“) by měla být důsledkem efektivního skrínigu. Největší zvýšení incidence karcinomu ledviny při porovnání se sedmdesátými léty se týkalo skutečně lokalizovaných nádorů a byla zaznamenána tendence k migraci směrem k menším nádorům nižšího stadia (15, 17). V Memorial Sloan-Kettering Cancer Center se tato migrace manifestovala snížením průměru tumoru ze 7,8 cm na 5,3 cm

a zvýšením počtu lokalizovaných nádorů ze 47% na 78% od roku 1989 do roku 1998 (15). V klasické práci Robsona s dlouhodobým přežitím po radikální nefrektomii mělo lokalizované onemocnění jenom 38% nemocných (23). Snížení věku v době diagnózy by mělo být konečným výsledkem úspěšného skrínigu. Je ovšem faktem, že v USA zůstal medián věku v době diagnózy a v době úmrtí nezměněn od roku 1989 do roku 1997 (21). Ve Francii je průměrný věk nemocných s incidentálním kar-

cinomem proti nemocným se symptomatickým nádorem obdobný (2) a v Itálii je průměrný věk manifestace incidentálního a symptomatického karcinomu nyní dokonce vyšší (16). Zajímavé je také zjištění, že se incidentální karcinom častěji zachytí u žen (15). Tento paradox může zčásti vysvětlit fakt, že abdominální skríníng není prováděn jako skríníng, ale častěji odráží skutečnost, že se více zobrazovacích vyšetření dělá u starší populace, u které se toto onemocnění častěji vyskytuje a reflektuje fakt větší starostlivosti žen o svoje zdraví.

Systematický skríníng

Systematický skríníng v populaci pomocí ultrasonografie by mohl být jedním ze způsobů, jak dále zlepšit současné výsledky léčby karcinomu ledviny. Koncept širokého skríníngu ovšem zůstává rozporuplný, protože jeho oponenti argumentují poměrem užitek/cena skríníngu pro onemocnění s tak nízkou prevalencí v obecné populaci. Pilotní studie byly zatím provedeny v Japonsku (18), Kanadě (26) a v Německu (4). V Japonsku byla abdominální ultrasonografie provedena u více než 200 tisíc jednotlivců v období třinácti let a bylo prokázáno 192 karcinomů ledviny a dalších 500 jiných malignit (18). U karcinomů ledviny šlo v 88 % o lokalizovaný karcinom (třetina byla <2,5 cm) a žádný nemocný neměl metastázy. Kumulativní desetileté přežití bylo 95 %. Incidence dalších abdominálních nálezů byla 15 %. V Saitamě v Japonsku bylo při preventivních zdravotních prohlídkách vyšetřeno sonograficky 60 604 respondentů s nálezem 14 (0,023 %) karcinomů ledviny a 24 (0,04 %) angiomyolipomů (28). V Německu zahrnul skríníngový program osoby starší 40 let v Mainzu a Wuppertalu (4). Celkem 9959 dobrovolníků se zúčastnilo prvního skríníngu a 79 % z nich také opakovaného vyšetření za rok. Bylo prokázáno 13 (0,1 %) expanzí ledviny a z toho bylo 9 karcinomů. Senzitivita programu byla 82 % v prvním roce sledování. Prediktivní hodnota pro nejasné nálezy byla 2 % a 50 % pro patologické nálezy. Incidence dalších abnormálních nálezů byla 12 %. Záchyt karcinomu ledviny představuje 10krát vyšší číslo než roční incidence v USA. Mnohem vyšší než očekávaná incidence byla zjištěna také ve studii v Kanadě, kde v průběhu půl roku vyšetřili abdominální ultrasonografií v rámci preventivních zdravotních prohlídek 1000 asymptomatických jedinců a zachytili 4 (0,4 %) karcinomy ledviny a v průběhu dalších dva a půl roku v souboru 7925 vyšetřených dalších 23 (0,3 %) karcinomů (26). Je zřejmé, že pro větší efektivitu takového skríníngu by bylo třeba vyšetřovat kromě ledvin také další břišní orgány. Skríníng karcinomu

ledviny je většinou omezen jenom na cílové populace s vysokým rizikem. Jde o nemocné v konečném stadiu renálního selhání, nemocné s von Hippelovým-Lindauovým onemocněním, jejich příbuzné, kteří mají specifické genové defekty, příbuzné nemocných s dalšími familiálními formami karcinomu ledviny a nemocné s tuberózní sklerózou.

Závěr

Karcinom ledviny představuje 2–3 % všech solidních nádorů dospělých. Standardizovaná incidence se pohybuje mezi 2–10 onemocněními na 100 tisíc obyvatel. Česká republika byla v roce 2000 s hrubou inci-

dencí 22,3/100 tisíc obyvatel (26,9 pro muže a 17,9 pro ženy) na prvním místě světového žebříčku. Incidence neustále stoupá, v posledních 25 letech o 23–70 %. Mortalita byla v roce 1997 ve Spojených státech 3,5/100 tisíc obyvatel a v ČR v roce 2000 11,5/100 tisíc obyvatel. Byla by ještě vyšší, nebýt vyšší detekce incidentálních nádorů. Migrace stadií v době diagnózy směrem ke stadiím nižším („down-migration“) je důsledkem zatím nesystematického skríníngu. Pro větší efektivitu systematického skríníngu by bylo třeba vyšetřovat kromě ledvin také další břišní orgány. Zatím je omezen jenom na cílové populace s vysokým rizikem.

Literatura

1. Bartsch G. Renal cell carcinoma: An introduction. *World J Urol*, 1984; 2: 87–88.
2. Bretheau D, Koutani A, Lechevallier E, et al. A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. Oncology Committee of the Association Française d'Urologie. *Cancer*, 82, 1998; 3: 538–544.
3. Devesa SS, Silverman DT, McLaughlin JK, et al. Comparison of the descriptive epidemiology of urinary tract cancers. *Cancer Causes Control*, 1990; 1: 1133–1141.
4. Filipas D, Spix C, Schultz-Lampel D, et al. Pilot study on early diagnosis of renal cell carcinoma by sonography. *Radiologie*, 39, 1999; 5: 350–353.
5. Giuliani L, Martorana G, Giberti C, et al. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1983; 130: 664–668.
6. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC Press, 2001.
7. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 1999; 281: 1628–1631.
8. Javadpour N (ed.). *Cancer of the kidney*. New York: Thieme-Stratton Inc., 1984.
9. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 51, 1998; 2: 203–205.
10. Kantor AF. Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1977; 117: 415–417.
11. Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int.*, 88, 2001; 8: 818–824.
12. Kolcová V, Geryk E, Jechová M. Zhoubné novotvary – Česká republika a vybrané státy. Praha: Galén, 1999, s. 45.
13. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol*, 1985; 134: 1094–1096.
14. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics: 1999. *CA Cancer J Clin*, 1999; 49: 8–31.
15. Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol*, 2000; 161: 730–736.
16. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma – age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1987). *Urology*, 2000; 56: 58–62.
17. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and American Cancer Society. *Cancer*, 88, 1997; č. 11: 2167–2174.
18. Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, et al. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening: based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol*, 1999; 25: 1033–1039.
19. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001; 166: 1611–1623.
20. Parkin DM, Muir CS. Comparability and quality of data. In: Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. (eds.): *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon: IARC Scientific, 1997; 7: 45–46.
21. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997*. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute, 2000.
22. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1963; 89: 37–41.
23. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1969; 101: 297–301.
24. Skinner DG, de Kernion JB, et al. (eds.). *Genitourinary cancer*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1978.
25. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 1971; 28: 1165–1177.
26. Spouge AR, Wilson SR, Wooley B. Abdominal sonography in asymptomatic executives: prevalence of pathologic findings, potential benefits, and problems. *J Ultrasound Med*, 1996; 15: 763–767.
27. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J. Urol.*, 144, 1990; 5: 1097–1099.
28. Tsuboi N, Horiuchi K, Kimura G, et al. Renal masses detected by general health checkup. *Int. J. Urol.*, 7, 2000; č. 11: 404–408.
29. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, et al. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. *Eur. Urol.*, 1991; 19: 109–113.
30. ÚZIS ČR: Zdravotnická statistika. Novotvary 2000 ČR. Praha, 2004.
31. Warren M, Kelalis P, Utz D. The changing concept of hypernephroma. *J. Urol*, 1970; 104: 376–379.