

Riziko výskytu karcinomu u nemocných s membranózní glomerulopatií

Bjorneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarod K, Bostad L, Langmark F, Iversen BM. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. Am J Kidney Dis 2007;50:396–403.

Membranózní glomerulopatie (MGN) je častou příčinou nefrotického syndromu u starších nemocných. Histologická

podoba MGN je dobře rozpoznatelná ve světelné i elektronové mikroskopii. V roce 1922 zavedl Galloway koncept paraneoplastické glomerulopatie, vztahující se ke klinickým projevům ledviněho onemocnění, které se objeví následně po zjištění přítomnosti maligního tumoru a jehož vznik může být způsoben sekrecí určitých látek rakovinnými buňkami. Spojitost mezi MGN a maligními nádory poprvé popsal Lee a spol. téměř před půl stoletím (Lee JC, 1966). Frekvence výskytu maligních nádorů u nemocných s MGN je předmětem diskusí. Při analýze dánského registru renálních biopsií (RB) a registru maligních nádorů našli Birkeland a spol. (2003) dvojnásobně zvýšený výskyt malignit u nemocných s MGN proti běžné populaci, zatímco Lefaucher a spol. (2006) odhadovali tento výskyt na více než desetinásobný. Ačkoli se obě práce mohou lišit metodologicky, nezabývala se žádná jiná studie každoroční incidencí karcinomu v období následujícím po stanovení diagnózy renálního onemocnění. Takováto informace má přitom klíčový význam pro sledování nemocných s MGN. U nemocných s nefrotickým syndromem a MGN se obvykle doporučení omezují na vhodnost pátrání po možné maligní příčině v době provedení biopsie. Pokud není v té době karcinom nalezen, nebývá při nepřítomnosti typických či suspektních příznaků zvykem indikovat nové pátrání po možných malignitách. V Norsku se případy MGN zaznamenávají v registru renálních biopsií od roku 1988 a případy maligních nádorů v registru nádorových onemocnění od roku 1953. S cílem získat údaje o výskytu maligních nádorů u MGN jsme propojili oba registry a získali informace o novém výskytu (incidenci) karcinomů u pacientů s MGN; tyto údaje byly pak porovnány s výskytem u běžné norské populace.

Metody: Analýza zahrnovala období 1988–2003. Identifikace pacientů (dle unikátního kódu) umožnila propojit údaje k jednotlivým pacientům z registru RB (především histologické změny, proteinurie, renální funkce v době stanovení diagnózy) a registru maligních nádorů (typ a lokalizace karcinomu). Výskyt maligních nádorů u konkrétních pacientů s MGN byl analyzován v pětiletých intervalech. Tento výskyt byl porovnán s výskytem karcinomu u běžné populace (při zohlednění na věk a pohlaví). Z rozdílu mezi očekávaným výskytem karcinomu (tj. výskytem u běžné populace) a zaznamenaným výskytem u nemocných s MGN byl vypočítáno tzv. standardizované incidenční riziko (SIR). **Výsledky:** Studie zahrnuje 161 nemocných s MGN, průměrná doba sledování byla 6,2 let. U 15/161 (tj. 9,3 %) nemocných byla choroba označena jako sekundární, avšak jiného než maligního původu (ve 12 případech diagnostikován SLE). Z celkového počtu 161 nemocných s MGN bylo propojením s registrem karcinomů identifikováno 33 pacientů (21 %) s prokázaným maligním tumorem. U 9/33 nemocných s MGN a karcinomem předcházela znalost o přítomnosti tumoru diagnóza MGN (medián doby mezi diagnózou karcinomu a diagnózou MGN = 21 měsíců), v ostatních případech (24/33 nemocných) byl karcinom zjištěn v období po RB (medián 60 měsíců, rozmezí 0–157 měsíců). Mortalita v období po RB byla významně vyšší u pacientů s karcinomem než u pacientů bez karcinomu (67 % vs. 26 %; $p < 0,001$). Ve sledovaném období zemřelo 78 % nemocných, u nichž byl karcinom diagnostikován před RB a 63 % nemocných, u nichž byl karcinom diagnostikován později. Nemocní s karcinomem byli starší než pacienti bez karcinomu (průměrný věk 65 vs. 52 let), jinými parametry se však tyto nemocní od sebe neodlišovali. Průměrná incidence karcinomu po RB byla 2,4/100 patientských let, přičemž tento výskyt byl nižší v prvních pěti letech po RB (incidence 2,1) a stoupal v období 5–15 let po RB (incidence 2,8). Během období 5–15 let po RB byl

očekávaný výskyt karcinomu 10,7 a skutečný výskyt 24 – na podkladě těchto údajů byl vypočítán $SIR = 2,25$ (95% IS 1,44–3,35).

Diskuse: Tato studie potvrzuje předchozí zprávy o úzkém vztahu mezi MGN a vývojem maligních nádorů. Silnou stránkou této práce je skutečnost, že pro odhad rizika vývoje malignit u nemocných s MGN byla použita data z norského registru maligních nádorů. Nejdůležitějším výsledkem je zjištění zvýšeného výskytu maligních tumorů v několikaletém období od stanovení diagnózy MGN. Ačkoli nelze na podkladě této studie objasnit mechanismus vzájemné interakce tumorů a MGN, je potřeba věnovat tomuto vztahu zvýšenou pozornost jak výzkumně, tak v klinické praxi. Výstupem z této práce může být doporučení, aby nemocní s MGN byli vyšetřováni opakovaně po dobu několika let od doby provedení RB, a to bez ohledu na závažnost proteinurie v době stanovení diagnózy MGN.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná práce je pozoruhodná mj. tím, že k dosažení zamýšleného cíle – tj. zjištění výskytu maligních nádorů u nemocných s MGN – byla použita metodika propojení dvou národních registrů (norského registru RB a registru maligních nádorů). Podařilo se tak získat poměrně přesné údaje vztahující se ke konkrétním osobám, u nichž byla diagnostikována renální choroba (MGN) a tumor (karcinom). Důvěryhodnost takovéto analýzy primárně závisí na úplnosti údajů shromažďovaných v těchto registrech. Ta se zdá být velmi vysoká, neboť norský registr RB obsahuje údaje přibližně o 90 % všech RB a registr maligních nádorů obsahuje údaje až o 98 % všech solidních nádorů. Poměrně dlouhá doba sledování nemocných s MGN v odstupu od RB umožnila vyjádřit se o dlouhodobé prognóze vývoje maligních tumorů. Analýza přesvědčivě ukázala, že karcinomy vznikají u nemocných s MGN častěji než u běžné populace, dále že vznikají nejen v krátkodobém časovém odstupu od stanovení diagnózy MGN, ale (snad ještě výrazněji) v odstupu řady let (> 5) od RB. Porovnáme-li klinické a další charakteristiky skupiny nemocných s MGN, u nichž došlo k vývoji maligního nádoru v následujícím období po RB, a skupiny nemocných, u nichž k vývoji malignit nedošlo, je zřejmé, že zřetelně (a statisticky významně) se tyto dvě skupiny lišily především věkem (vyšší u skupiny s vývojem malignit). V ostatních parametrech (výše krevního tlaku, glomerulární filtrace, proteinurie) byly příznivější výsledky u skupiny bez malignit; rozdíly mezi oběma skupinami však byly nevýrazné. Jinými slovy, v praxi nelze v době stanovení diagnózy MGN předikovat (na podkladě demografických, klinických či histologických charakteristik), u kterých osob s MGN se vyvine karcinom, a u kterých nikoli. Tato neurčitost odráží naše malé znalosti týkající se samotného vztahu kauzality mezi maligními tumory a MGN. Dlouhá doba latence – preklinické fáze – mezi dobou provedení RB a vznikem maligního nádoru (medián 60 měsíců) naznačuje, že mechanismy, jimiž se karcinom mohl uplatnit na vzniku MGN, je možno odhalit a prokázat dosti obtížně. Situaci navíc komplikuje další faktor, jímž je možná stimulace tvorby sekundárních malignit v důsledku cytostatiké a imunosupresivní léčby. V komentované práci nebyl analyzován možný podíl této léčby na vývoji maligních nádorů, což jistě znesnadňuje vyhodnocení rizikových faktorů pro vývoj malignit v rámci MGN. Ve spektru maligních nádorů pozorovaných u nemocných s MGN v odstupu od RB figurovaly jen v omezené míře typy maligních nádorů, jejichž vznik je dáván do souvislosti s imunosupresivní léčbou (např. lymfomy). Komentovaná studie tak vnáší nový impuls nejen do diskuse o vhodnosti pátrání po maligních nádorech u nemocných s prokázanou MGN (tzn. u kterých nemocných, po jak dlouhém období po stanovení diagnózy), ale také do diskuse týkající vhodnosti užití imunosupresivní

lčby. Zatímco obecně je v současné době přijímán názor o vysoké účinnosti kombinované imunosupresivní lčby (cyklofosamid/leukeran + kortikosteroidy), existují názorové rozdíly v tom, pro které typy nemocných a v jakých dávkách tyto léčebné režimy použít. Ve snaze minimalizovat možnou potenciaci vzniku maligních nádorů působením imunosupresivních látek navrhli Du Buf-Vereijken a spol. (2004) omezit tuto lčbu pro vysoce rizikové pacienty (především nemocné s renální insuficiencí a závažným nefrotickým syndromem). Výsledky komentované práce svědčí ve prospěch volby takových léčebných taktik, které budou cíleně snižovat riziko vzniku nádorů u nemocných s MGN.

Literatura

Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003;63:716–721.

du Buf-Vereijken PW, Feith GW, Hollander D, et al. for Membranous Nephropathy Study Group. Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: high renal survival in a large patient cohort. *Quart J Med* 2004;97:353–360.

Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201.

Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41–51.

Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510–1517.