

Glomerularne bolesti i malignom: paraneoplastička manifestacija i maligni potencijal imunosupresivnog liječenja

Ivana Vuković Brinar

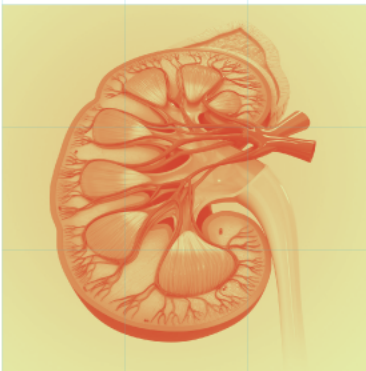
Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

Zavod za nefrologiju, art.hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

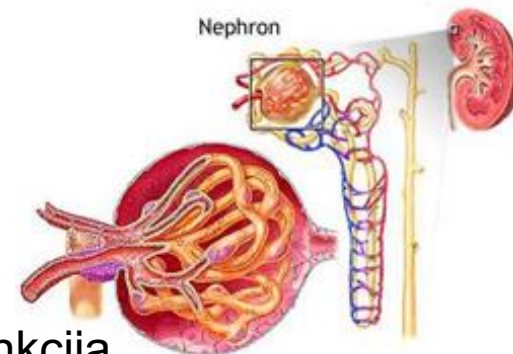
Zajednički simpozij Hrvatskog društva za
internističku onkologiju i Hrvatskog društva
za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju
Hrvatskog liječničkog zbora

8.2.2020.

Hrvatski liječnički
zbor, Zagreb



Glomerularne bolesti bubrega



Nefritički obrazac

Pogoršanje bubrežne funkcije
Arterijska hipertenzija
Smanjeno izlučivanje urina, edemi

Nefrotski obrazac

Većinom uredna bubrežna funkcija
Edemi

24-h urin ili albumin/kreatinin u jednokratnom urinu

300-3500 mg/d ili mg/g



“aktivni” sediment

dismorfični eritrociti, leukociti,
eritrocitni cilindri, leukocitni cil.



Difuzno ili fokalno proliferativni, membranoproliferativni, mezangioproliferativni GN, IgA nefropatija, rapidoprogresivni GN, antiGBM GN, ANCA vaskulitis, lupus nefritis

>3500 mg/d ili mg/g



“bland” sediment

malo stanica,
voštani cilindri, lipidurija



>90% u odraslih-
bolest minimalnih promjena, FSGS, membranska nefropatija, dijabetička nefropatija, amiloidoza

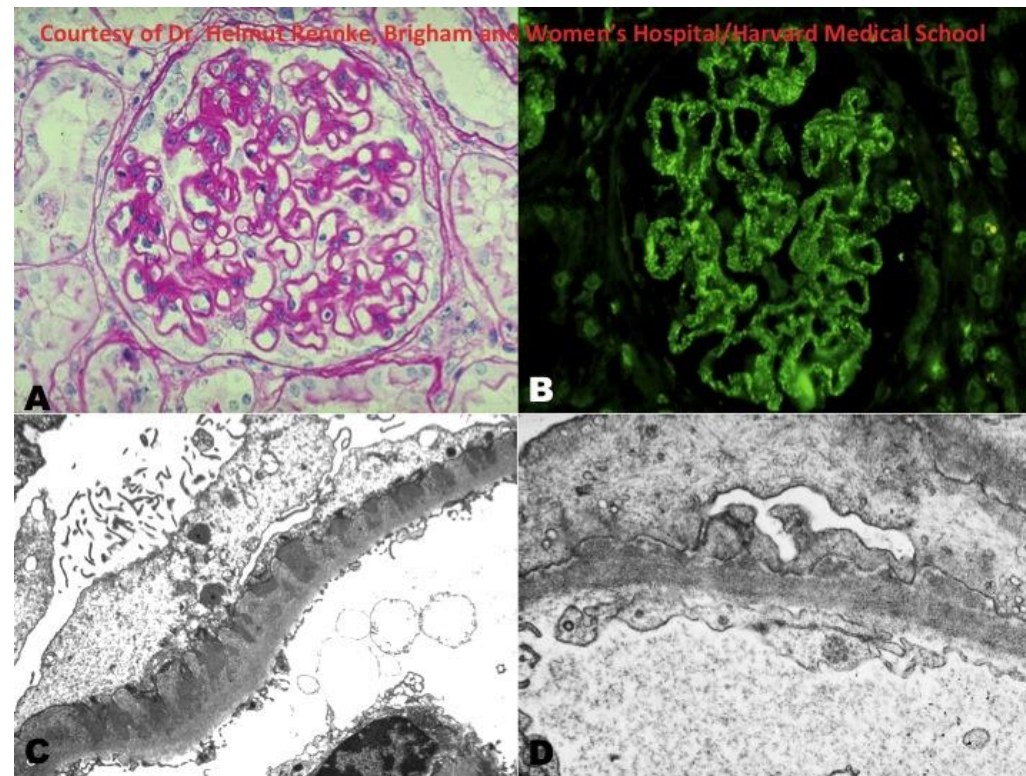
Biopsija bubrega



Patohistološki nalaz

Svjetlosna mikrosk.

Imunofluorescencija



Elektronska mikroskopija

Glomerularne bolesti bubrega – glavno pitanje?



- PRIMARNO – IDIOPATSKO STANJE ILI

- SEKUNDARNO –

Infekcije

Autoimuna
zbivanja

Tumori

Reakcija na lijek

- ZAŠTO?

Razlika u liječenju!!!

Nefrološki pogled



Onkološki pogled

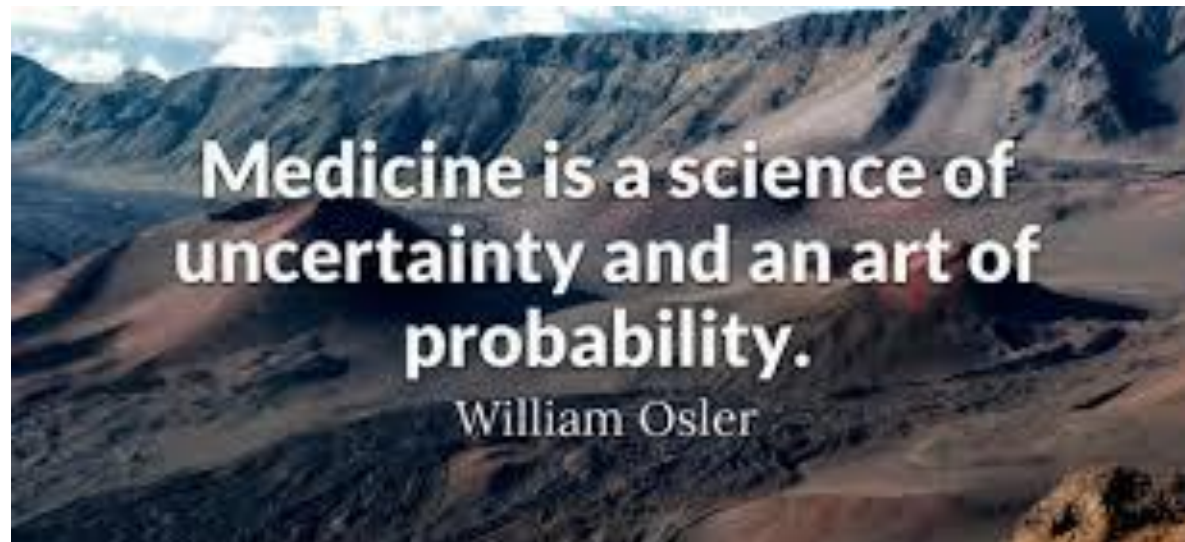
Koliko detaljan i koliko dugo
probir za malignitet?

Multidisciplinarno liječenje
– operativno – kemo / radioterapija bolesti –
promjena prognoze uz glomerularnu bolest?

Nefrotska proteinurija – veći rizik infekcije,
fraktura, kardiovaskularne smrtnosti...

GLOMERULARNE BOLESTI SU RIJETKE, TUMORI SU ČESTI

Definicija povezanosti?



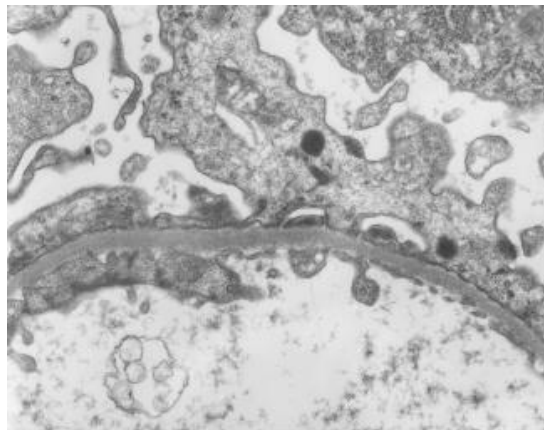
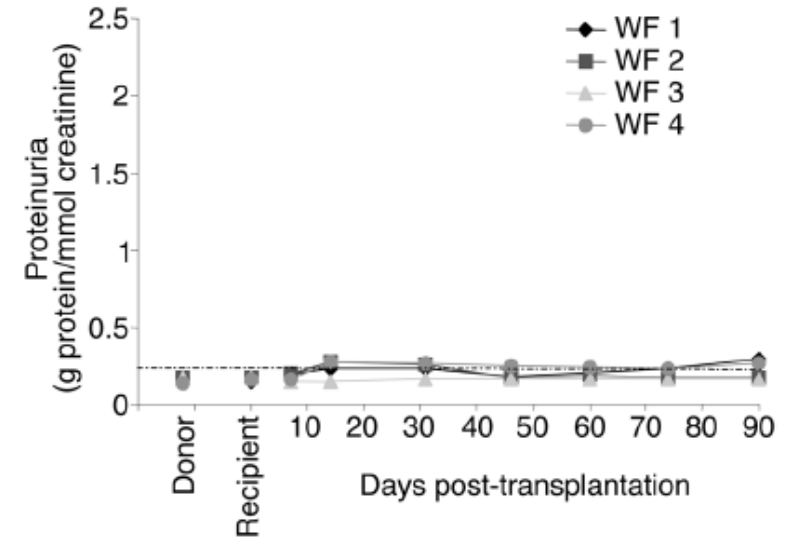
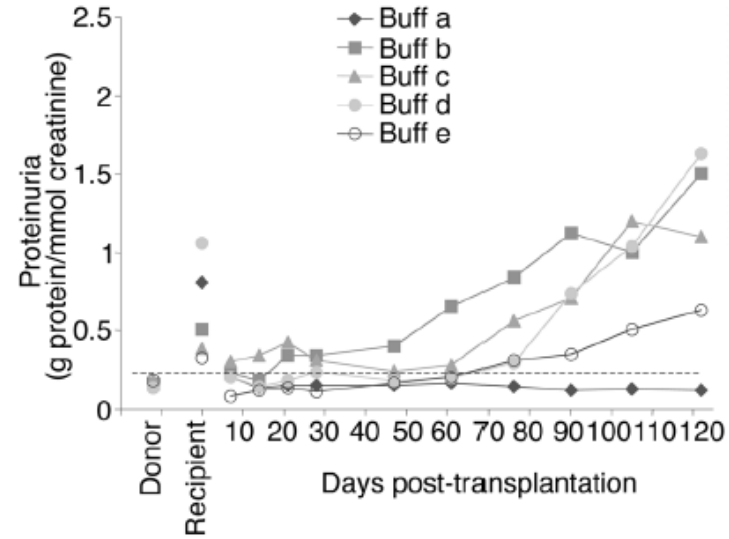
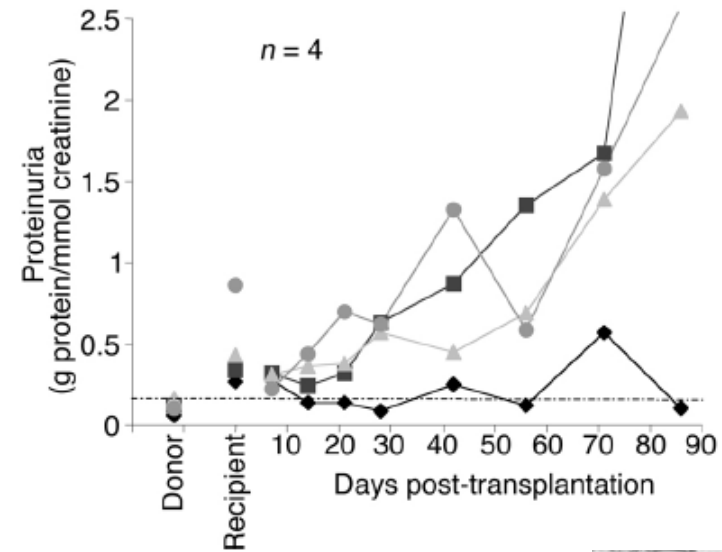
Definicija povezanosti glomerulonefritisa s tumorima

- pojavljuju se simultano
- liječenjem maligniteta dolazi do remisije glomerularne bolesti
- recidiv maligniteta prati relaps glomerularne bolesti i *vice versa*
- dokaz uzročno posljedične (patofiziološke) povezanosti – protutijela, tm markeri ?

Glomerularne bolesti i tumori

- brojni prikazi slučeva ili serija slučajeva
- premali brojevi za snagu statističke analize

Patofiziološki mehanizmi paraneopl. glomerulonefritisa – eksperimentalni model

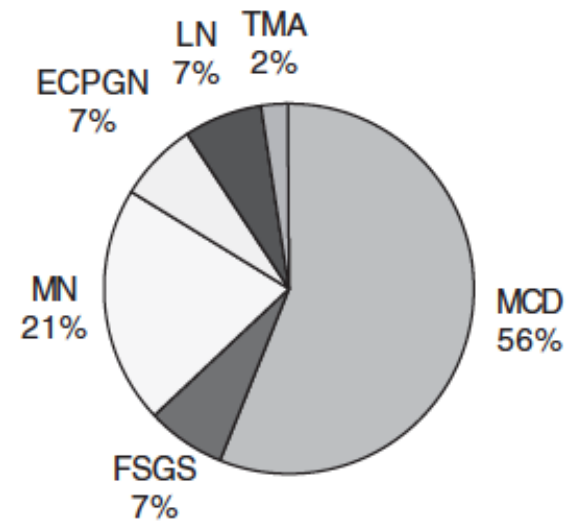
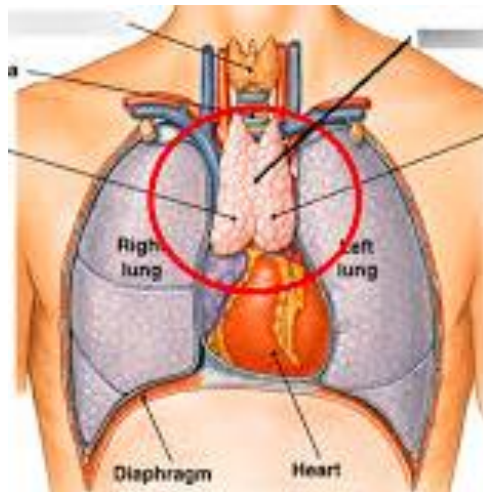
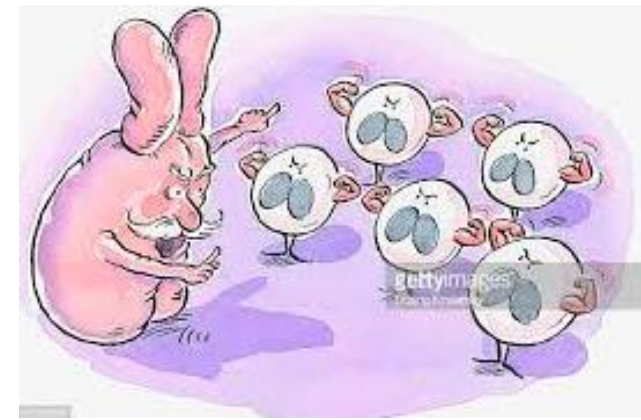


Patofiziološki mehanizmi – timom

21 bolesnika i nakon timektomije zbog tumora razviju glomerularnu bolest.

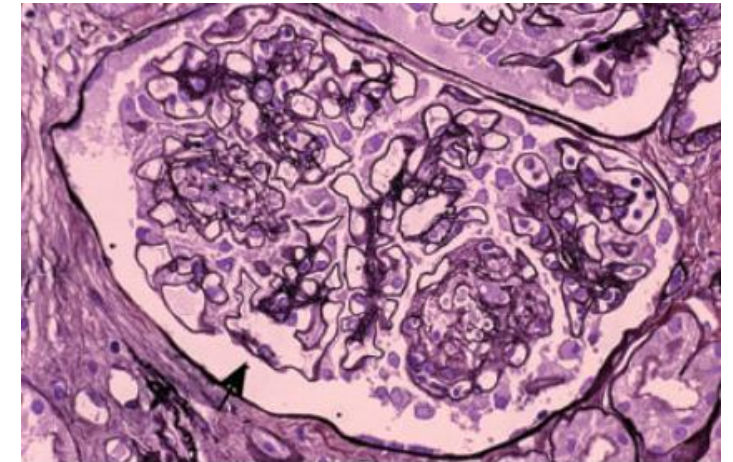
Disregulaciju imunološkog sustava – imunološki odgovor se nastavi i nakon odstranjenja tumora

Predominantno T limfociti – bolest minimalnih promjena ili predominantno epitelne stanice – mebranska nefropatija

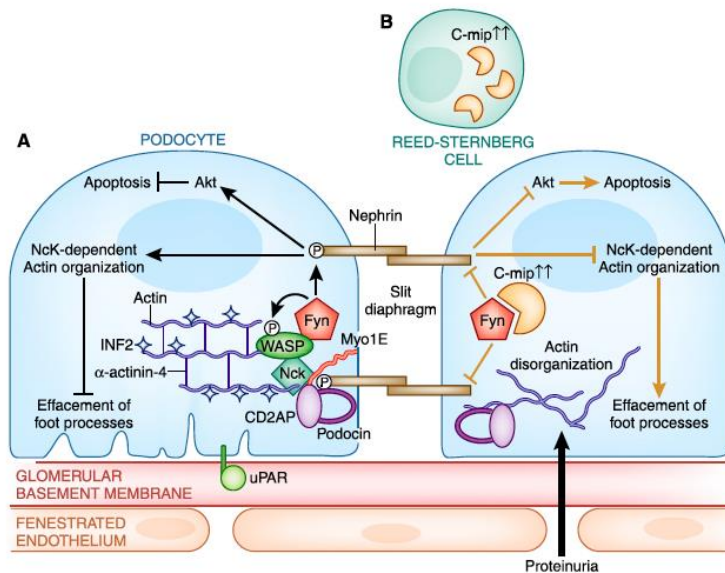


Kronični GVHD - glomerulonefritis

Disregulacija interakcija donorski T limfocita i primateljevih B limfocita



Klasični Hodgkin limfom – bolest minimalnih promjena



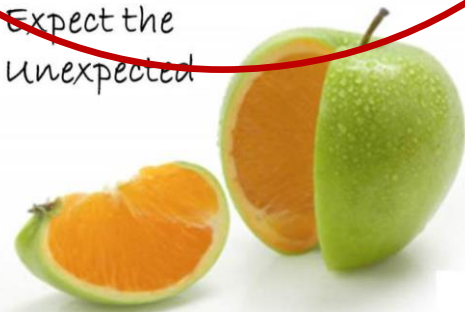
Povijesno

SOLIDNI TUMORI



MEMBRANSKA NEFROPATIJA

Expect the unexpected



u glomerularnim bolestima

HEMATOLOŠKI MALIGNITETI



BOLEST „MINIMALNIH PROMJENA“
MEMBRANOPROLIFERATIVNI GN

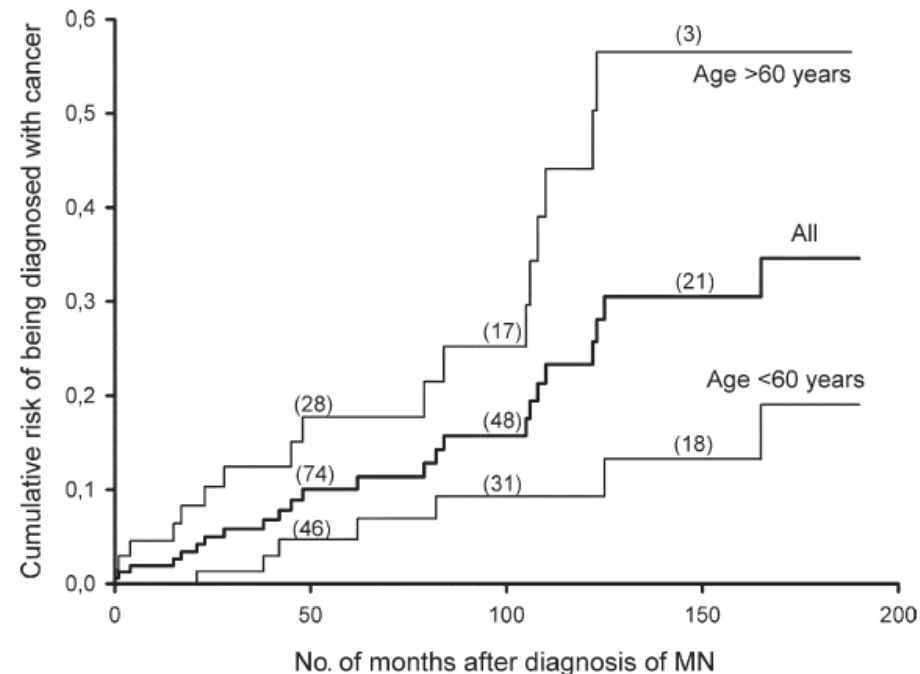


Dugoročni rizik razvoja tumora kod bolesnika s membranskom nefropatijom

Table 1. Cohort Characteristics at Time of MN Diagnosis

Variable (n = 161)	Value
Age (y)	53.5 ± 18
Men	103 (64)
Cancer before diagnosis of MN	9 (5.6)
MN secondary to nonmalignant cause	15 (9.3)
Nephrotic-range proteinuria	118 (73)
Proteinuria (g/24 h)	7.6 ± 6
GFR (mL/min/1.73 m ²)	73 ± 29
Serum albumin (g/dL)	2.54 ± 0.7
Systolic blood pressure (mm Hg)	142 ± 25
Diastolic blood pressure (mm Hg)	84 ± 14

Note: Values expressed as mean ± SD or number (percent). To convert GFR in mL/min/1.73 m² to mL/s/1.73 m², multiply by 0.01667; albumin in g/dL to g/L, multiply by 10.



33/161 - 2,25 viši rizik razvoja karcinoma kod bolesnika s MN vs. opća populacija
tijekom cijelog razdoblja praćenja

Primarno vs. Sekundarno?



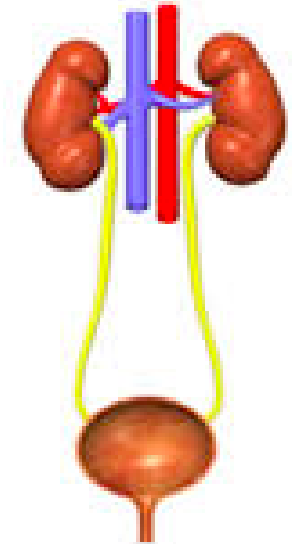
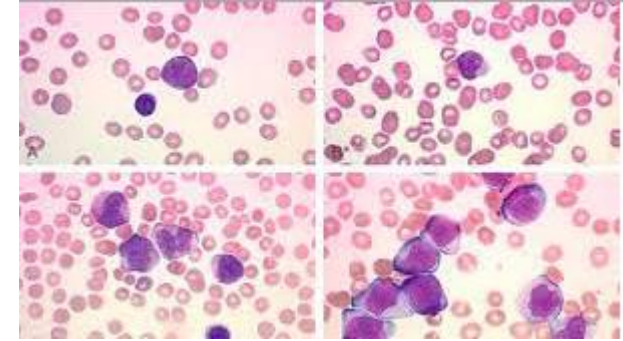
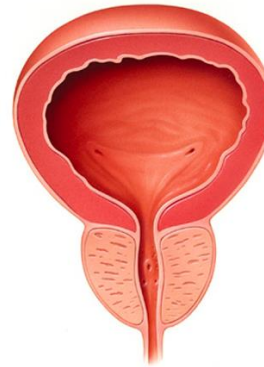
Dob pri prezentaciji:
>65 godina

Biomarkeri:
antiPLAR2R neg

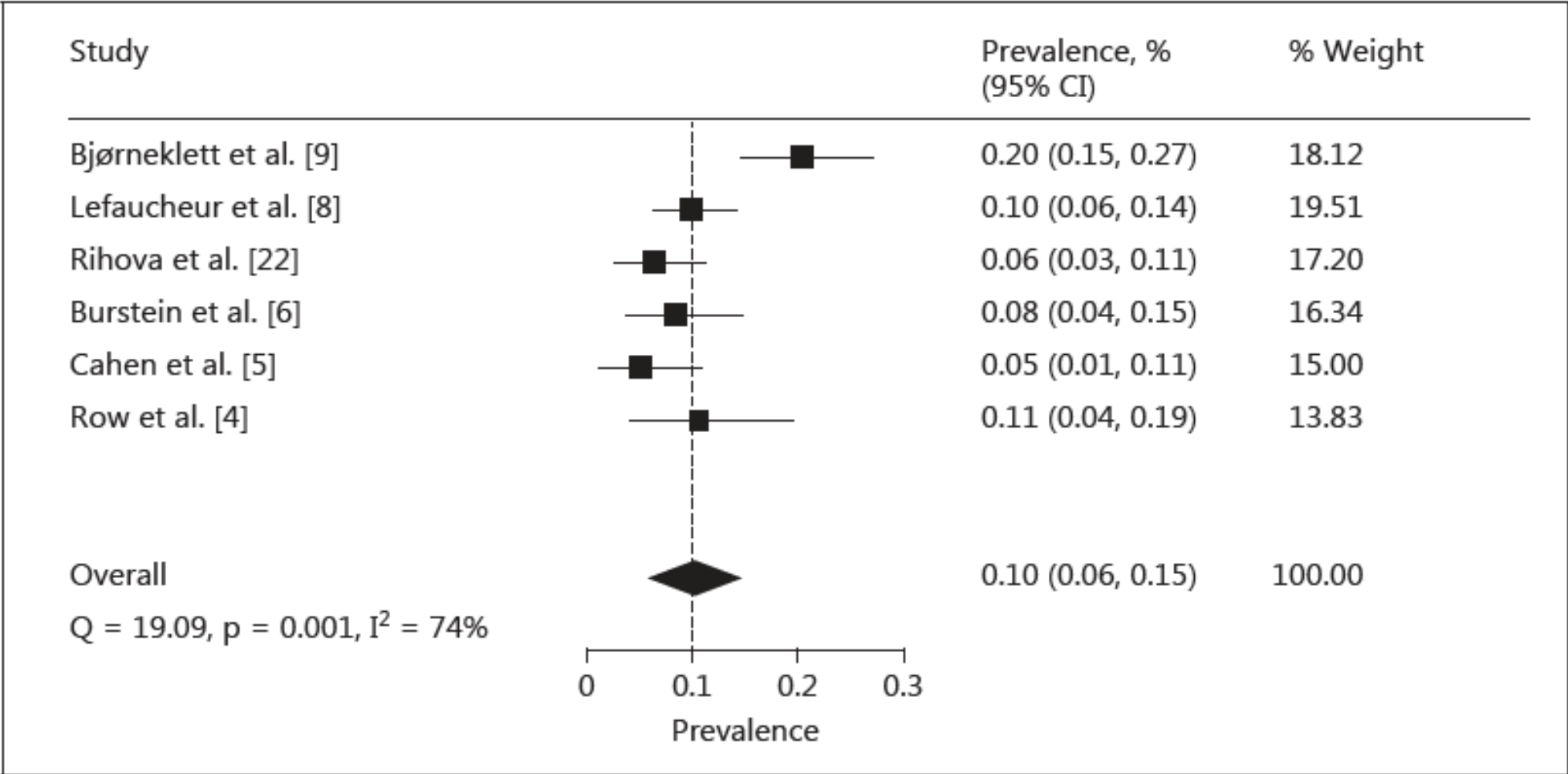
Patohistološki pokazatelji:

- mezangijski depoziti
- subendotelni depoziti...
- I gG1 i IgG2 depoziti
- infiltracija više od 8 upalnih stanica

Prevalencija karcinoma kod membranske nefropatije – meta analiza opservacijskih studija



Prevalencija karcinoma kod membranske nefropatije – meta analiza opservacijskih studija



Rizik tumora i razvoja tumora kod glomerulonefritisa

- Od 1985 do 2015 godine danski registar biopsija bubrega, karcinoma i uzroka smrti
- Analizirano razdoblje 10 godina prije i poslije phd dg GN
- 911 karcinoma kod 5594 (16 %)
- 330 (35%) pri biopsiji



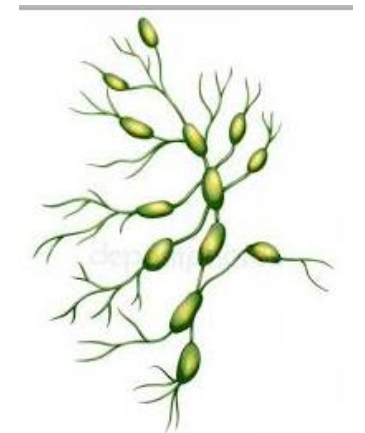
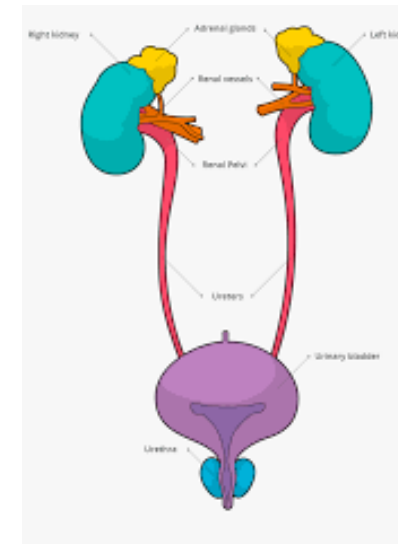
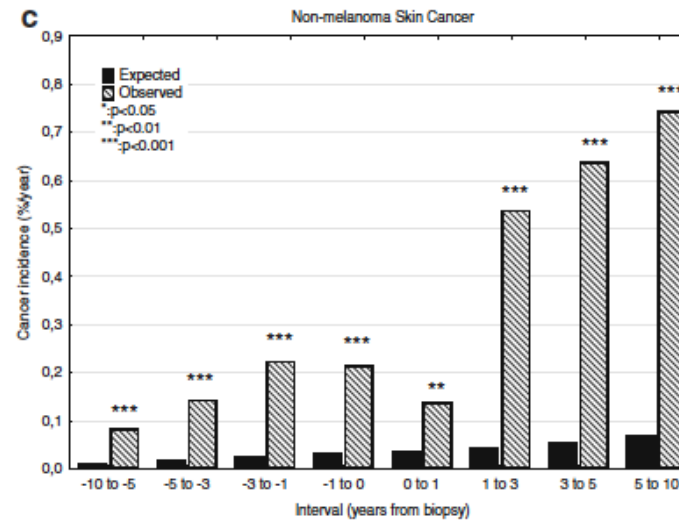
Rizik tumora i razvoja tumora kod glomerulonefritisa

- Povećana incidencija za pojavnost karcinoma kod:
bolest minimalnim promjena, endokapilarni, mezangioproliferativni,
membranski, FSGS, membranoproliferativni, ANCA, lupus, neklasificirani ...

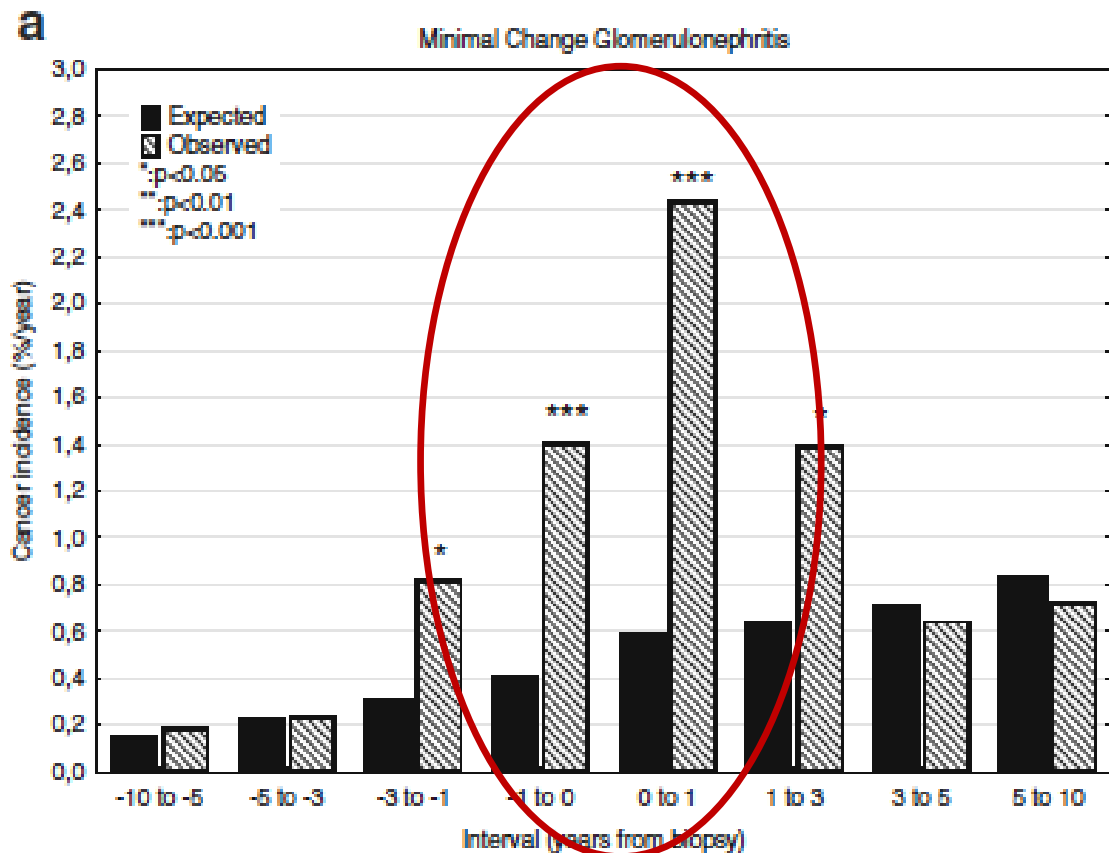
- lakše odgovoriti za koji nije

Rizik tumora i razvoja tumora kod glomerulonefritisa

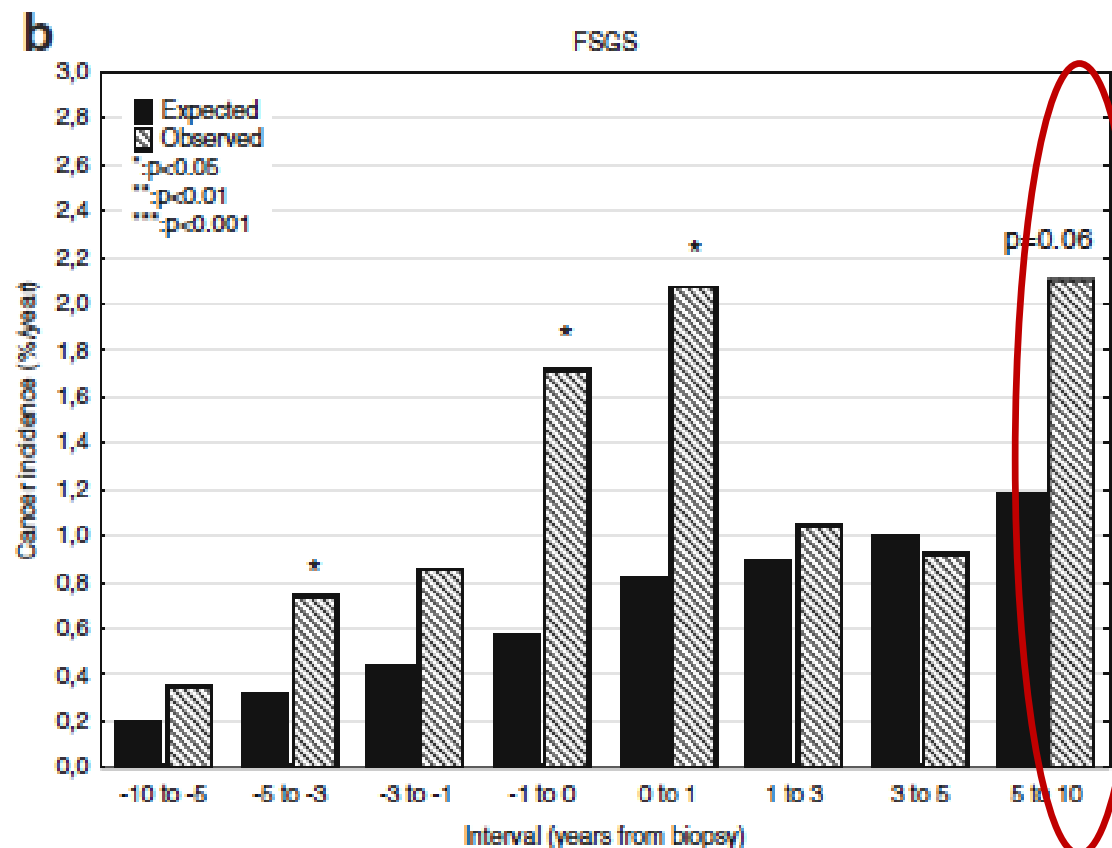
- Povećana incidencija karcinoma: ne - melanomske tumore kože, pluća, prostate, bubrega, non – Hodgkin limfom, leukemija, mijelom...



Rizik tumora i razvoja tumora kod glomerulonefritisa

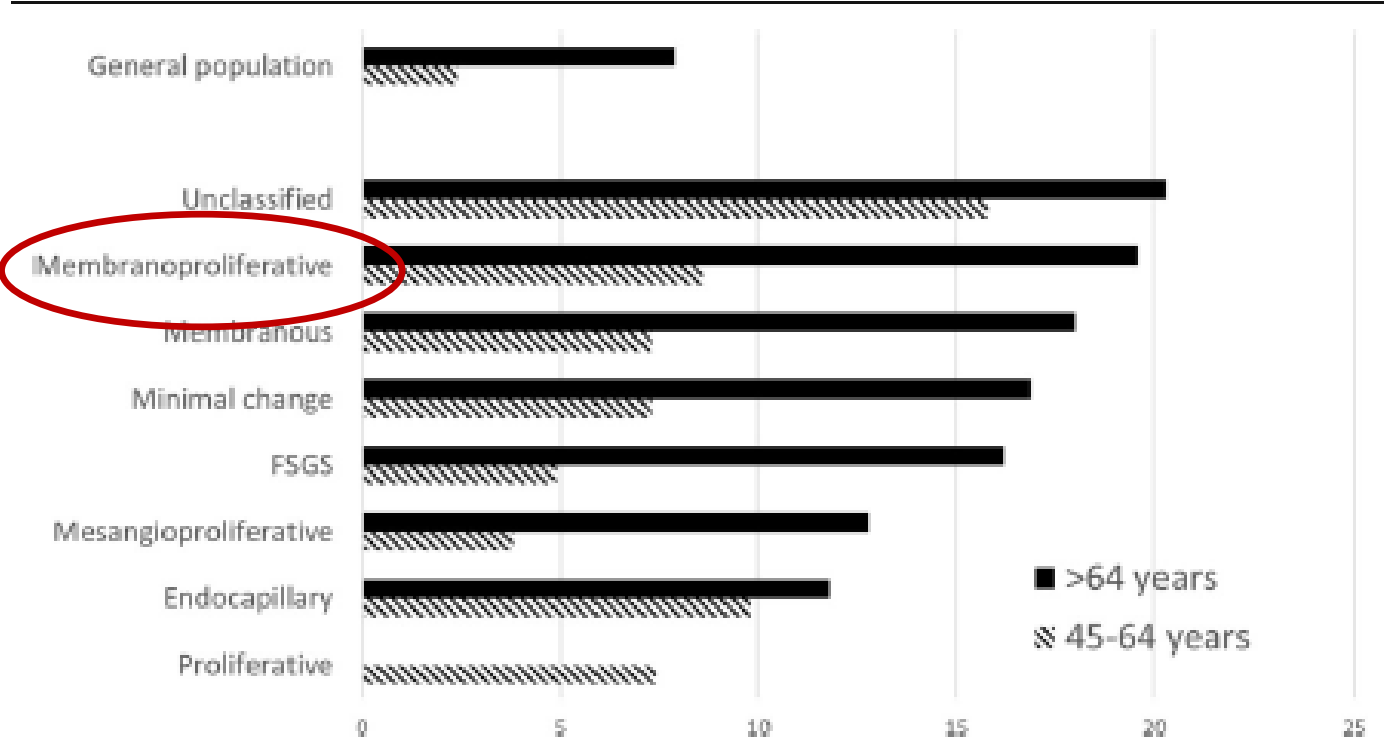
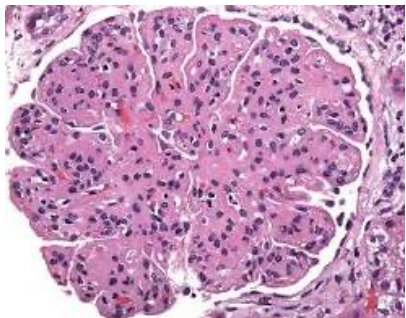


Najčešće pojavnost karcinoma godinu prije do 3 godine poslije dijagnoze glomerulonefritisa



FSGS – ponovni porast incidencije 5 – 10 godina nakon dg – utjecaj terapije?

Rizik tumora i razvoja tumora kod glomerulonefritisa



Najveći rizik:



- Dob
- Uremija (postoji, ali manje za proteinuriju i hematuriju)
- Proliferativni, posebno membranoproliferativni GN (ne toliko membranski GN)

- Potreban redoviti probir za bolesnike s dg GN pogotovo prvih 3 god
- Koje dijagnostičke pretrage?

Table 1. Investigations suggested to detect/exclude an underlying cancer in a patient with apparently idiopathic (primary) MN and repeatedly negative serologic tests for anti-PLA2R1 autoantibody and/or absence of PLA2R1 or IgG4 in glomerular deposits

Cancer Type	Young Adult	Older Patient
Lung	Chest x-ray	Computed tomography
Kidney	Ultrasonography, malignant cells in the urine	Ultrasonography, malignant cells in the urine
Breast	Physical examination	Mammography
Stomach	Fecal occult blood?	Gastroscopy
Colon	Fecal occult blood?	Colonoscopy
Prostate	Rectal digital examination, percentage PSA	Ultrasonography, prostate biopsy
Uterus	Gynecologic examination	Colposcopy

In young patients, fecal occult blood is usually searched for only in the case of anemia. MN, membranous nephropathy; PLA2R1, phospholipase A2 receptor 1; PSA, prostate specific antigen.

Liječenje paraneo glomerulonefritis (1):

- Usmjerenost prema osnovnoj bolesti
- Simptomatske mjere smanjenja proteinurije:
 - blokada renina angiotenzinskog sustava
 - diuretici, ne – dihidropiridinski kalcijски blokatori
 - eliminacija soli iz prehrane
- **Baš uvijek?**

Liječenje paraneo glomerulonefritis (2):

- dodatna imunosupresivna terapija:

1. kada su promjene toliko aktivne i ugrožavajuće po bubrege, a ne modificiraju značajno ishod maligne bolesti
(primjer brzoprogresivni glomerulonefritis sa celularnim polumjesecima)

Hruby Z, Int Urol Nephrol 1994

2. kada nefrotski sindrom značajno narušava kvalitetu života
(prikazi slučajeva: MPGN adenoca prostate i kortikosteroidi, karcinoid...)

Ahmed MS, NDT, 2008, Sartelet H, NDT;1997.

Liječenje primarnih glomerulopatija – onkogeni potencijal lijekova?



- kronične bolesti –
 - često ne izazivaju neposrednu smrtnost – procjena doze liječenja i komplikacija istih
 - što kvalitetniji život sa što manje komplikacija osnovne bolesti
 - pogled u budućnost – tx bubrega



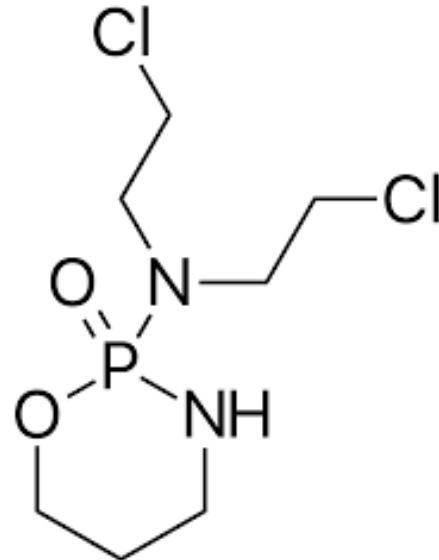
- većina podataka o onkogenom potencijalu lijekova iz populacije bolesnika s vaskulitisima, SLE i / ili transplantiranim bubregom

Liječenje primarnih glomerulopatija

1. Ciklofosamid
2. Rituximab
3. Ciklosporin
4. Mikofenolat mofetil – mikofenolatna kiselina

ANCA – vasculitis – rizik razvoja karcinoma – primjer za ciklofosfamid

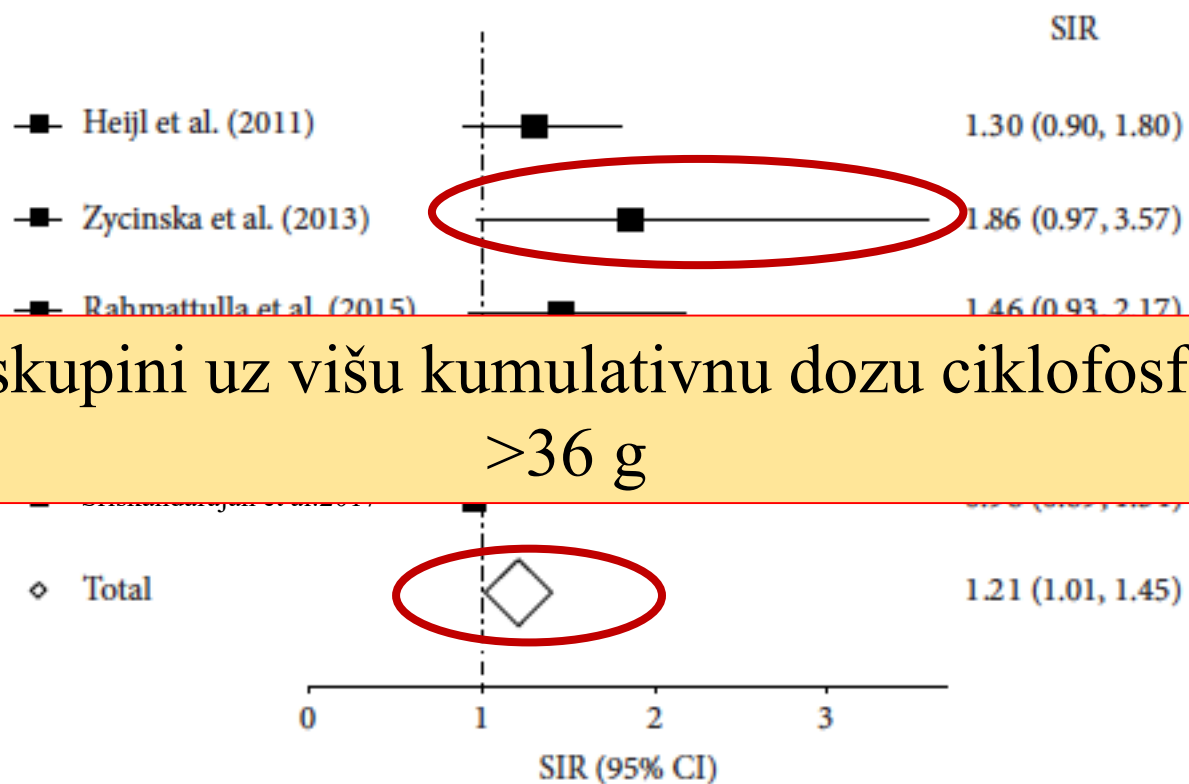
- Prethodno uvođenju ciklofosfamida visoka smrtnost – sada cilj što manja dugoročna toksičnost – modificirani protokoli...



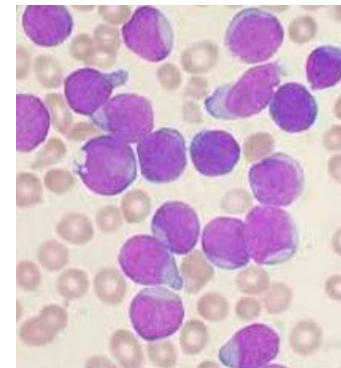
ANCA vaskulitis

Akutna mijeloična leukemija 4.3 (2.1–11.2)

Karcinom mokraćnog mjehura 3.4 (1.6–5.2)



Viši rizik u skupini uz višu kumulativnu dozu ciklofosfamida
>36 g



ANCA vaskulitis + pauci imuni glomerulonefritis

- 419 slučajeva, 46 tumora u 41 bolesnika (9,5%), praćenje 5,7 g
- Neovisno o spolu, ANCA MPO/PR3, razdoblju praćenja
- Niska kumulativna doza ciklofosfamida – u prosjeku 17 g iv
- Češće, veći rizik kod transplantiranih



Organs	Observed	Expected	SIR	95% CI
NMSC	7	2.1	3.40	1.62 to 7.14
Hematologic	4	1.1	3.52	1.32 to 9.37
Lung	7	4.0	1.73	0.83 to 3.63
Colon	2	1.2	1.73	0.43 to 6.93
Urothelium	3	2.0	1.48	0.47 to 4.59
Prostate	5	7.0	0.72	0.30 to 1.73
NHL	1	1.2	0.86	0.12 to 6.12

SIR, standardised incidence ratio; 95% CI, 95% confidence interval; NMSC, nonmelanoma skin cancer; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

Ciklofosfamid vs. Rituximab - ANCA

**SAME
SAME
BUT
DIFFERENT**

Table 4 Relative risks (RR) according to treatment category

Treatment* **RR (95% CI)†** **p Value‡**

Table 5 SIR stratified according to cumulative cyclophosphamide and rituximab doses*

Cumulative dose (g)	Patients (n)	N observed malignancies	SIR (95% CI)†	SIR p Value‡	RR (95% CI)†	RR p Value‡
Cyclophosphamide						
0	89	8	1.37 (0.59 to 2.70)	0.47	1 (reference)	
0.1–20	207	31	1.91 (1.30 to 2.71)	0.001	1.39 (0.63 to 3.50)	0.52
20–108	16	5	5.06 (1.64 to 11.82)	0.007	3.69 (0.95 to 12.78)	0.06
Rituximab						
0	167	34	2.86 (1.98 to 3.99)	<0.001	1 (reference)	
0.1–6	70	7	1.41 (0.57 to 2.90)	0.47	0.49 (0.18 to 1.13)	0.11
6–18	83	3	0.45 (0.09 to 1.32)	0.10	0.16 (0.03 to 0.50)	<0.001

Rizik razvoja tumora kod tx bolesnika ciklofosfamidom liječenih GN pretransplantacijski

Table 2. Hazard Ratios for Malignancy Associated with Cyclophosphamide Exposure

Hazard Ratio for Malignancy	GN-CYC Group (n=54)	PKD Group (n=546)	p Value
Unadjusted HR (95% CI)	1.18 (0.67 - 2.10)	1.0 (reference)	0.57
Minimally adjusted HR ^a (95% CI)	2.20 (1.16 - 4.22)	1.0 (reference)	0.02
Full			

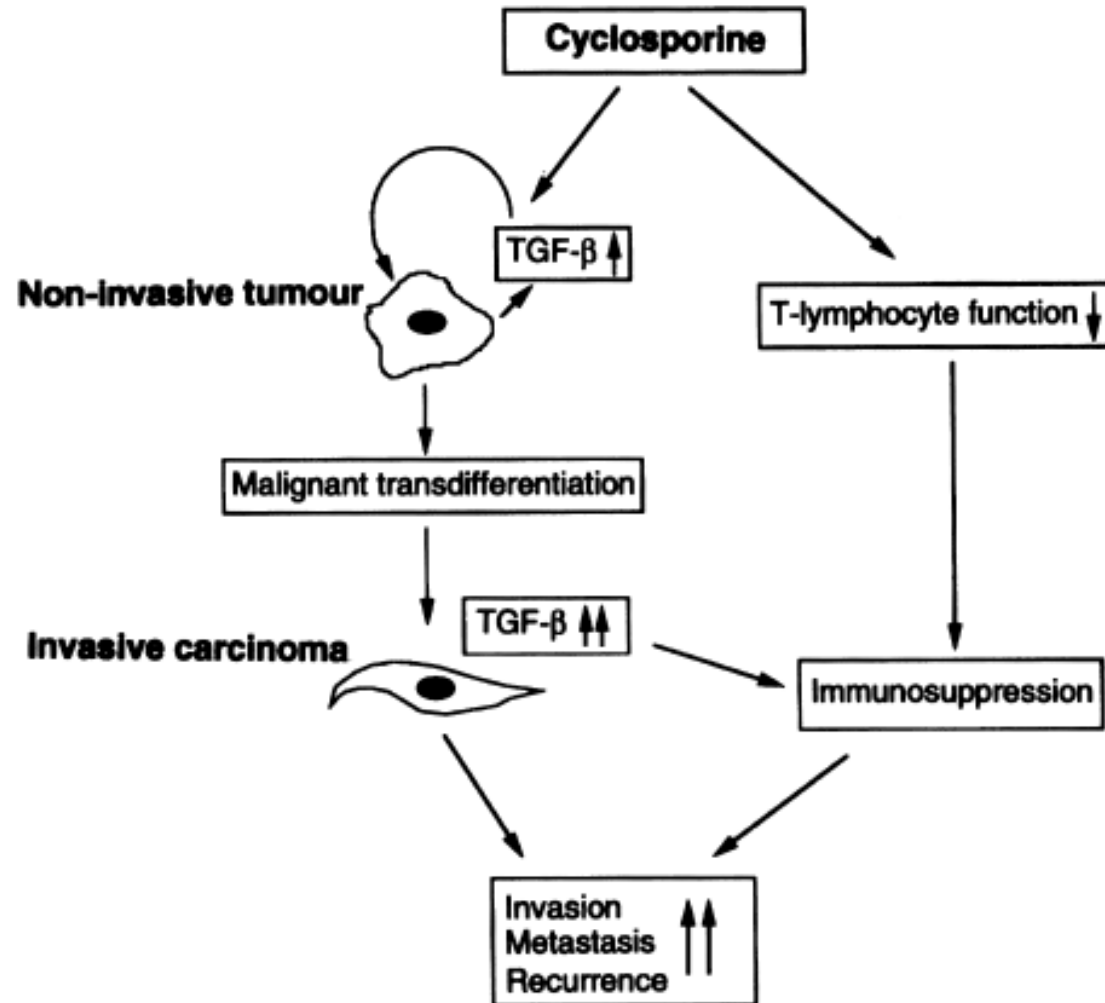
Pogotovo viši rizik uz indukciju deplecijskim protutijelom

GN-CYC = patients with glomerulonephritis exposed to pretransplantation cyclophosphamide; PKD = patients with polycystic kidney disease who were not exposed to pretransplantation cyclophosphamide; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

^aAdjusted for age, sex, and race.

^bAdjusted for age, sex, race, body mass index, donor type, pretransplantation dialysis, delayed graft function, induction regimen, baseline immunosuppressive regimen, prior transplant, and duration of pretransplantation dialysis.

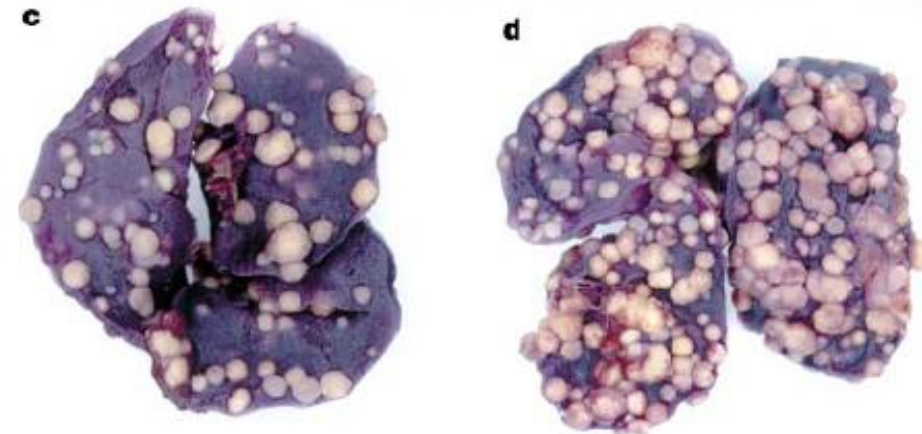
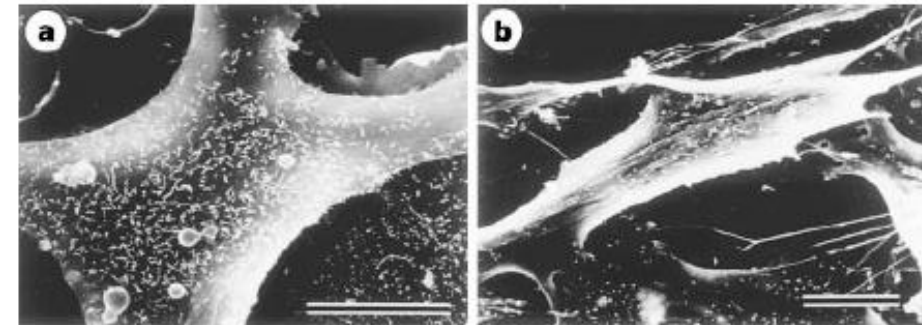
CNI – ciklosporin i takrolimus



CNI – ciklosporin se češće primjenjuje kod GN (takrolimus)

Table 1 Cyclosporine increases pulmonary metastases in SCID-beige mice

Tumour inoculum	Number of pulmonary metastases (mean \pm s.e.m.)		
	Without CsA	With CsA	<i>p</i> *
Murine Renca	241 \pm 22 (<i>n</i> = 21)	338 \pm 26 (<i>n</i> = 18)	0.007
Murine Lewis lung carcinoma (LLC)	11 \pm 2 (<i>n</i> = 9)	28 \pm 4 (<i>n</i> = 8)	0.003
Human bladder cancer (T24)	63 \pm 18 (<i>n</i> = 9)	138 \pm 21 (<i>n</i> = 9)	0.01



Mikofenolat mofetil – kiselina ili sol (MMF)

- ne kompetitivni inhibitor inozine monofosfat dehidrogenaze (IMPDH)
- Inhibira de novo sintezu gvanina – ključno u proliferaciji stanica
- u tumorima povišena razina IMPDH

- *in – vitro* – 2 stanične linija karcinom želuca
- MPA /MMF inhibira proliferaciju tumorskih stanica i inducira apoptozu
- MPA / MMF uravnotežuje pro i antimigratorne signale

Hvala na pažnji!

