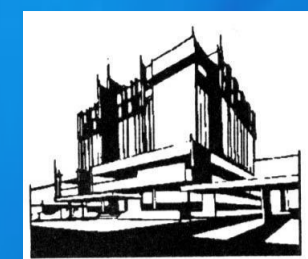




Význam retinolu, retinol binding proteinu a vitamínu E u nádorů ledvin



Roman Sobotka¹, Otakar Čapoun¹, Tomáš Hanuš¹, Marta Kalousová², Tomáš Zima², Milada Košťířová², Viktor Soukup¹
1Urologická klinika, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika
2Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika

Cíl práce:

Stanovení sérových hladin retinolu, retinol binding proteinu (RBP) a vitamínu E u pacientů s nově diagnostikovaným nádorem ledviny v době operačního řešení nádoru a hodnocení jejich prognostického významu. Cílem práce je prokázat možnou souvislost předoperační hladiny vitamínů skupiny A a E a RBP se stadiem a agresivitou onemocnění v době diagnózy a rozlišit, zda se hladina těchto parametrů liší mezi zdravými jedinci bez přítomnosti nádorového onemocnění ledviny a pacienty s nádorem ledviny. Hlavním výzkumným cílem této studie je určit souvislost předoperační hladiny vitamínů A, E a RBP s dobou do recidivy a na celkové a nádorově specifické úmrtí.

Materiál a metody:

Celkem 115 pacientů podstoupilo v období 09/2011-03/2013 chirurgický výkon pro nádor ledviny. Prospektivně jsme sledovali demografické, klinické a běžné laboratorní údaje. Histologické vyšetření stanovilo typ a velikost tumoru. U renálního karcinomu (RCC) byl stanoven grading, staging a další histologické parametry. Kontrolní skupinu tvořilo 56 pacientů bez nádorového onemocnění. Metodou ELISA byla stanovena hladina RBP. Hladiny vitamínu A a vitamínu E byly stanoveny metodou kapalinové chromatografie (HPLC). Pacienti byli dále prospektivně sledováni dle standardního protokolu.

V rámci statistického zpracování byly využity neparametrické testy (Wilcoxon Two Sample Test a Kruskal-Wallis Test). Pro zjištění závislosti zkoumaných znaků byl použit Spearmanův koeficient korelace. Celkové přežití (OS), nádorově specifické přežití (DSS), přežití do recidivy (RFS) bylo určeno metodou podle Kaplan-Meiera. Rozdíly v přežití jednotlivých skupin byly testovány pomocí Log-rank testu a Wilcoxon testu. Hraníční hodnota (cut off) byla hledána pomocí Coxova regresního modelu.

Výsledky:

Průměrný věk pacientů byl 65 (22-84) let, mužů bylo 82 (71,3 %). Benigní nádor byl zjištěn u 11 (9,6 %) pacientů, světlobuněčný RCC u 76 (66,1 %) pacientů, papilární a chromofobní RCC u 11 a 5 pacientů. Celkem 12 (10,4 %) mělo známé metastázy (mRCC). V průběhu sledování (medián 39 měsíců) došlo u 12 pacientů ke vzniku metastáz nebo lokální recidivy, celkem 23 pacientů zemřelo, z toho 12 na karcinom ledviny.

Hladina retinolu se lišila mezi jednotlivými stupni diferenciací u světlobuněčného RCC ($p=0,04$). Hladina vitamínu E byla rozdílná mezi skupinou kontrolní a nádory nad 70 mm ($p=0,04$) a také ve skupině světlobuněčného RCC stagingu T1+T2 versus T3 ($p=0,03$). Významný rozdíl v hladině RBP byl detekován mezi lokalizovaným a primárně metastatickým RCC ($p=0,02$).

Pacienti s hodnotou RBP nižší než 21000 ng/ml měli 13,5 x vyšší riziko úmrtí v důsledku progresu nádoru ($p=0,0001$, HR 13,549), pacienti s hodnotou retinolu nižší než 0,52 mg/l měli riziko úmrtí na karcinom ledviny vyšší 7,7 x ($p=0,0372$, HR 7,758). Hodnota vitamínu E pod 15 mg/l znamenala 3,2 x vyšší riziko úmrtí na karcinom ledviny ($p=0,0073$, HR 3,152). Na celkové přežití (OS) měla vliv snížená hodnota RBP, retinolu i vitamínu E v době diagnózy. Pouze hladina vitamínu E v době operace měla vliv na RFS (cut off ≤ 15 mg/l; $p=0,02$, HR 3,910). Jednotlivé hraníční hodnoty testovaných parametrů s hodnotou statistické významnosti, HR a 95% CI jsou uvedeny v tabulce 3,4 a 5.

Tabulka 1. Hladina RBP u pacientů s lokalizovaným a metastatickým RCC

RBP: Lokalizovaný vs metastatický RCC		p=0.0208						
skupina	počet (N)	parametr	jednotka	Průměr	Std Dev	Medián	Lower Quartile	Upper Quartile
lokalizovaný RCC	92	RBP	ng/ml	34455	11818	33868	26903	42060
generalizovaný RCC	12	RBP	ng/ml	25031	10866	23383	17862	28261

Tabulka 2. Počet pacientů v jednotlivých testovaných skupinách (n)

pacienti s lokalizovaným RCC	92
pacienti s generalizovaným RCC v době diagnózy	12
pacienti s recidivou onemocnění	12
pacienti přeživší	79
pacienti zemřelí na nenádorovou příčinu	11
pacienti zemřelí na RCC	12

Tabulka 3. Celkové přežití (OS): Cox regression hazard model (stepwise regrese)

Parametr	cut off	Jednotka	P	hazard ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits
RBP	< 21000	ng/ml	0,0016	4,205	1,725 - 10,244
Vitamín A	< 0,52	mg/l	0,0372	2,388	1,053-5,414
Vitamín E	< 15	mg/l	0,0073	3,152	1,363-7,291

počet pacientů zemřelých na jakoukoli příčinu	23
počet pacientů přeživších	79

Tabulka 4. Nádorově specifické přežití (DSS): Cox regression hazard model (stepwise regrese)

Parametr	cut off	Jednotka	P	hazard ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits
RBP	<21 000	ng/ml	0,0001	13,549	4,285-42,842
Vitamín A	<0,52	mg/l	0,0021	7,758	2,099-28,677

počet pacientů zemřelých na RCC	12
počet pacientů přeživších + zemřelých na jinou příčinu	90

Tabulka 5. Recurrence free interval (RFI): Cox regression hazard model (stepwise regrese)

Parametr	cut off	Jednotka	P	hazard ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits
Vitamín E	<15	mg/l	0,02	3,91	1,240-12,336

počet pacientů s recidivou onemocnění	12
počet pacientů bez recidivy onemocnění	78

Diagram 1. RBP: lokalizovaný vs generalizovaný RCC

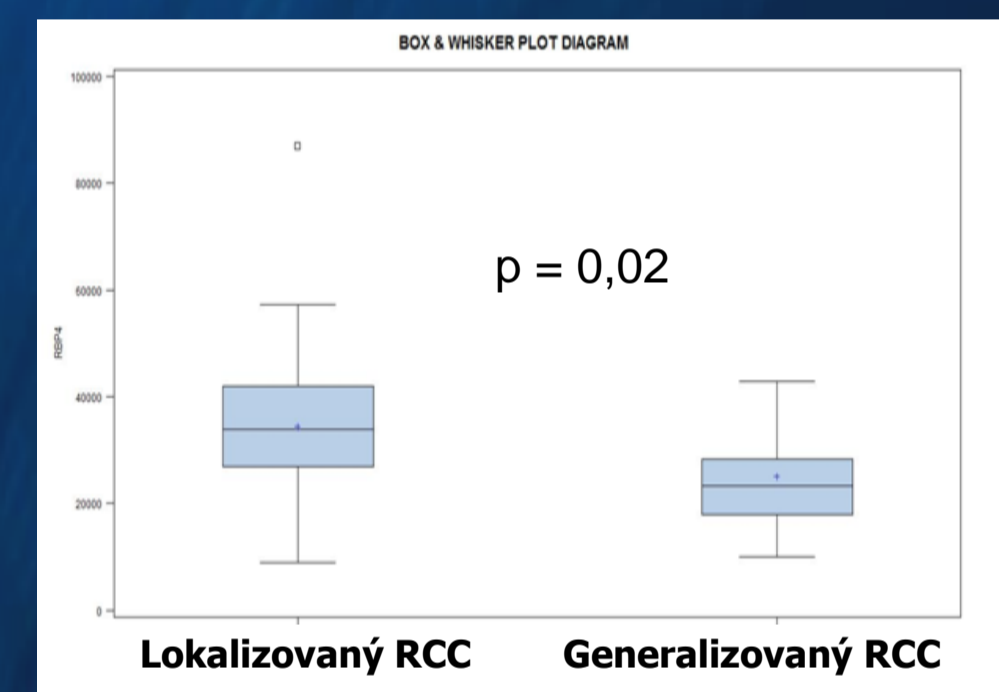


Diagram 2. Disease specific survival: RBP

(modrá křivka: RBP < 21000, červená křivka: RBP > 21000)

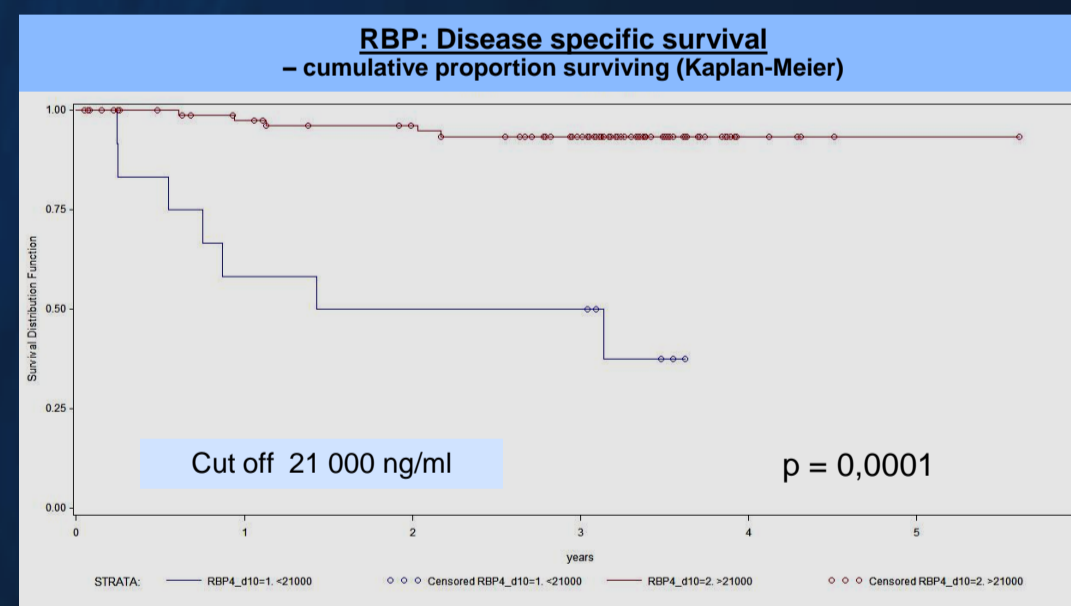
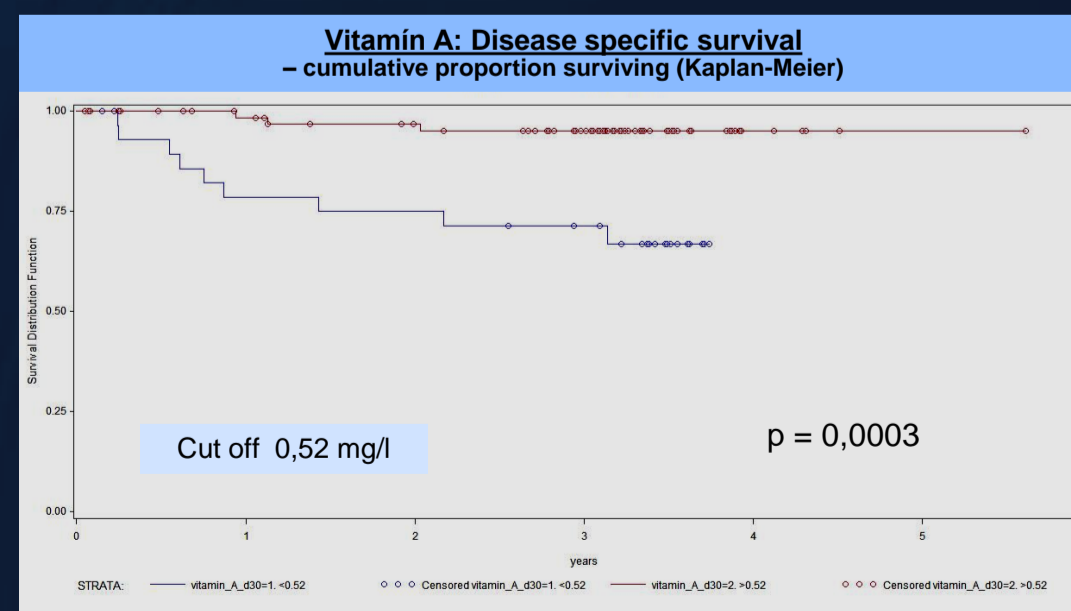


Diagram 3. Disease specific survival: vitamín A

(modrá křivka: vitamín A < 0,52, červená křivka: vitamín A > 0,52)



Závěr:

Nízká hladina retinolu, RBP i vitamínu E v době operace pro RCC může mít negativní vliv na celkové přežití (OS) u karcinomu ledviny. Podle našich výsledků je zřejmé, že RBP a vitamín A jsou významnými prognostickými faktory ve vztahu k nádorově specifickému přežití- při sérové hladině RBP pod 21 000 ng/ml a vitamínu A pod 0,52 mg/l v době diagnózy karcinomu ledviny je u takového pacienta riziko úmrtí na karcinom ledviny až 13,5 x vyšší při nízké hladině RBP a 7,7 x vyšší při nízké hladině vitamínu A. Nízká vstupní hladina vitamínu E zvyšuje riziko recidivy onemocnění karcinomu ledviny.

Práce byla podpořena granty GAUK 135116, MSM BBMRI_CZ LM 2015089, MZ ČR – RVO VFN64165.