

Long-term lithium treatment and the occurrence of renal tumors – literature review and case report

Długotrwałe leczenie litem a występowanie nowotworów nerek – przegląd piśmiennictwa i opis przypadku

Maria Aleksandra Abramowicz¹, Katarzyna Jończyk-Potoczna²,
Janusz Rybakowski¹

ABSTRACT

Lithium, a mood-stabilizing drug, has been employed in psychiatry for nearly 70 years. Its use can result in an impairment of urine-concentrating ability and, with long-term administration, can lead to chronic tubular-interstitial nephropathy. Lithium induces cell proliferation in the kidneys, especially in the collecting ducts, resulting in tubular dilatation and the formation

of cysts, as shown during imaging examinations in patients on long-term lithium treatment. In recent years, reports have appeared concerning an increased risk of renal tumors in lithium-treated patients with bipolar disorder (BD). The results of a study by French researchers published in 2014 suggested a manifold increased risk of kidney cancer in patients receiving long-term lithium treatment. The study was criticized and commented upon by psychiatrists who have observed no such relationship in their clinical experience. In the last two years the results of three large population studies have been published (two performed in Denmark, one in Sweden); these have demonstrated that long-term lithium treatment is not connected with an increased risk of renal and upper urinary tract tumors. In this paper, the case of a 56-year female BD patient is reported. She has been receiving lithium for more than 10 years, during which time (2011) an ultrasonographic examination detected a tumor of 5×5×4.5 cm in her left kidney. Normal indices of kidney function suggested that the tumor was not associated with the lithium treatment. The tumor was surgically removed without necessity of further treatment. Histopathological examination pointed to carcinoma papillare. The patient has continued with the lithium treatment since the removal of the tumor, to good effect.



Received 24.08.2016
Accepted 26.08.2016

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
- 2 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Szpital Kliniczny im. K. Jonschera, Zakład Radiologii Pediatricznej UM

KEYWORDS

- lithium
- kidney
- renal tumor

SŁOWA KLUCZOWE

- lit
- nerki
- guz nerki

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Abramowicz
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Szpitala 27/33, 60-672 Poznań, Poland
phone: +48 782 663 564, email: mariaabramowicz@tlen.pl

STRESZCZENIE

Lit jako lek normotymiczny jest używany w psychiatrii niemal od 70 lat. Jego stosowanie może powodować upośledzenie zdolności zęszczania moczu, a przy długotrwałym podawaniu może dochodzić do przewlekłej

nefropatii cewkowo-śródmiąższowej. Lit indukuje proliferację komórek w nerkach, szczególnie w cewkach zbiorczych, powodując poszerzenie cewek i tworzenie się torbieli, które są stwierdzane za pomocą badań obrazowych u pacjentów długotrwale przyjmujących lit. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o zwiększonym ryzyku guzów nerek u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych litem. Wyniki badania, jakie opublikowali badacze francuscy w 2014 roku, wskazywały na wielokrotnie podwyższone ryzyko występowania raka nerek wśród pacjentów długotrwale stosujących lit. Badanie to było komentowane i krytykowane w oparciu o doświadczenia kliniczne psychiatrów, którzy nie zaobserwowali takiego związku. W ostatnich dwóch latach opublikowano wyniki

trzech dużych badań populacyjnych (dwa wykonano w Danii, jedno w Szwecji), które wykazały, że długoterminowe leczenie litem nie jest związane z podwyższonym ryzykiem guzów nerek lub górnych dróg moczowych. W obecnej pracy opisano przypadek 56-letniej pacjentki leczonej ponad 10 lat węglanem litu z powodu ChAD, u której w 2011 roku w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność guza o wymiarach $5 \times 5 \times 4,5$ cm w lewej nerce. Prawidłowe wartości czynności nerek pozwalały na wysunięcie przypuszczenia o braku związku wystąpienia nowotworu z leczeniem litem. Guz został usunięty operacyjnie, bez konieczności dalszego postępowania, a w badaniu histopatologicznym stwierdzono zmianę typu *carcinoma papillare*. Po usunięciu nowotworu pacjentka kontynuuje z dobrym wynikiem leczenia litem.

Adverse renal effects related to the use of lithium

Lithium as a mood stabilizing drug exerts therapeutic and prophylactic effects on both psychopathological poles of bipolar disorder (BD), is recommended in the prevention of the illness and used as the first-line therapy (Müller-Oerlinghausen *et al.* 2002; Coryell 2009; Geddes *et al.* 2010). For many years there has been a lot of interest on the side effects of lithium, including renal adverse effect. The use of lithium can cause an impaired urine concentration ability, and with its long-term use chronic tubulo-interstitial nephropathy (lithium nephropathy) can occur (Hansen 1981). The impaired urine concentration ability, clinically manifested by polyuria, has been observed in 40% of patients in long-term treatment with lithium (Grünfeld and Rossier 2009). Despite the fact that serum lithium levels were maintained within the therapeutic range, a decrease in the glomerular filtration rate (GFR) was observed in approximately 20% of patients. In a small percentage of patients a decrease in GFR may lead to the development of chronic renal failure (CRF) (Walker *et al.* 1986; Markovitz *et al.* 2000; Bendz *et al.* 2001; Presne *et al.* 2003; Bassilios *et al.* 2008).

A Swedish study of patients treated with lithium showed elevated serum creatinine in 12% of subjects, while renal replacement therapy was required in 5.3% of respondents (Hurst *et al.* 2011).

Several years ago we published a review on the effect of long-term lithium therapy on the renal function (Rybakovsky *et al.* 2012). In our Poznan centre we conducted a study involving the markers of kidney damage in patients who received lithium long-term as a treatment for BD (Rybakovsky *et al.* 2012). The study included 80 patients diagnosed with bipolar disorder (26 men and 54 women), aged 60 ± 11 years, who received lithium for a period of 16 ± 9 years (5–38). Reduced GFR

(<60 ml/min/1.73 m²) was found in 23% of patients, more frequently in men than in women (38% vs. 16%). Urine specific gravity lower than or equal to 1.005 was identified in 21% of men and 14% women.

Structural kidney damage, associated with the long-term use of lithium, is linked with atrophy and dilated nephron tubules, formation of cysts, renal medulla and cortex fibrosis, interstitial inflammation and glomerulosclerosis (Hansen *et al.* 1977). This has been confirmed in biopsy tests and kidney imaging in patients receiving long-term lithium treatment (Markovitz *et al.* 2000; Farres *et al.* 2003). Experiments on animals have shown that lithium induces cell proliferation in the kidney, in particular in the collecting tubules, causing tubular dilatation and the formation of cysts (Christense *et al.* 2006). Cysts are formed from the distal and collecting tubules, and the frequency of their occurrence correlates with the length of lithium treatment (Walker *et al.* 1986; Farres *et al.* 2003). Renal biopsy of patients receiving lithium long-term has shown cyst formation, both in the renal cortex and medulla (Markovitz *et al.* 2000). Diagnostic imaging with the use of MRI and US has shown that cysts are usually numerous and occurred in both kidneys, both in the medulla and cortex (Farres *et al.* 2003). In fact most studies have demonstrated the presence of renal cysts in patients receiving long-term treatment with lithium, but very few have discussed the incidence of solid renal tumors in this population (Markovitz *et al.* 2000; Kjaersgaard *et al.* 2012; Rookmaaker *et al.* 2012; Zardawi *et al.* 2013).

Our Poznan centre conducted kidney ultrasound examination of patients receiving prolonged treatment with lithium, following which the results were correlated with the patients' renal function. Cysts were found in 22% of 90 lithium patients (30 men and 60 women). Patients diagnosed with macrocysts showed worse kidney function results: higher levels of serum creatinine, reduced

GFR and lower specific gravity of urine (Jończyk-Potoczna *et al.* 2016).

The risk of renal tumours in patients receiving long-term lithium treatment. Review of the literature

Up to year 2000 case studies of renal tumours in patients treated with lithium long-term were few, and the correlation between the tumours and the medication had been defined as non-specific. Markowitz *et al.* (2000) discussed the presence of renal tumors in 2 out of 24 patients with lithium nephropathy. Rookmaaker *et al.* (2012) first demonstrated that solid masses in the kidneys may occur in connection with lithium nephropathy, and that these tumors originated from the collecting tubules. They discussed six lithium nephropathy patients, diagnosed with solid masses in the kidneys originating from the collecting tubular cells of the nephron. They suggested that the detection of tumors in 6 out of 50 patients with chronic lithium nephropathy allowed for the conclusion that the use of lithium salts predisposes patients to carcinomas from the nephron-collecting tubules. The study conducted by Kjaersgaard *et al.* (2012) reported on the characteristics of a typical lithium nephropathy in three histological samples taken from kidneys surgically removed because of malignant tumour.

Two years ago, French researchers (Zaidan *et al.* 2014) published the results of a retrospective study, comparing patients who took lithium to the population of patients with kidney failure who had been not treated with lithium, and the general population. They found that over a period of 16 years, 14 out of 170 patients treated with lithium suffered from renal tumours (7 benign and 7 malignant). The average length of treatment with lithium at the time of tumour diagnosis was 21.4; 42.9% of the malignant tumors were clear cell carcinomas and 28.6% were papillary renal cell carcinomas. Benign oncocyomas were found in 4 lithium-treated patients. The incidence of renal tumors, particularly carcinomas and oncocyomas, was significantly higher in patients treated with lithium as compared to the 340 patients not receiving lithium who were diagnosed with renal failure, matched according to gender, age, and GFR. The standardized incidence rate for kidney cancer was significantly higher in patients treated with lithium, compared with the general population (7.51 and 13.69 respectively in men and women). The researchers concluded that patients treated with lithium were exposed to a significantly higher risk of renal tumors.

The study was criticized for unclear methodology and its estimate of relatively high risk on the basis of only 7 cases of renal cell carcinomas. It was also commented on by psychiatrists who found no such a link in their clinical experience (Baldessarini and Tondo 2014; Licht *et al.* 2014). In the last two years, the results of three large population studies have been published, two Danish and

one Swedish, which showed that long-term lithium treatment was not associated with an increased risk of renal or upper urinary tract cancer.

One of the Danish population studies (Kessing *et al.* 2015) assessed the occurrence of benign and malignant tumours in patients with BD treated with lithium, antiepileptics or other psychotropic drugs, compared to those not receiving lithium, in the period of 10 and 15 years after their BD diagnosis. The study involved persons over the age of 17 years, who were prescribed lithium, an antiepileptic or other drugs in the course of treatment for bipolar disorder and considered all data on kidney and upper urinary tract cancer and associated mortality in the Danish population. The study included people who took lithium ($n = 24272$), antiepileptic drugs ($n = 368255$), those diagnosed with bipolar disorder ($n = 9651$) and a randomly selected group of people from the Danish general population (1.5 million). It demonstrated that regular lithium or antiepileptic drug treatment was not linked with the higher risk of benign or malignant renal or upper urinary tract cancer. People treated with antipsychotics were assessed as having a 3–4% lower risk of renal or upper urinary tract cancer.

Another population study (Pottegård *et al.* 2016) analysed all cases of upper urinary tract cancers (UUTC) in the Danish population for the period of 2000–2012 and found no significant correlation between UUTC and the long-term use of lithium. A slightly increased risk of UUTCs in patients treated with lithium could probably be explained by an earlier diagnosis of cancer associated with more frequent kidney imaging tests in this population. Despite the fact that long-term use of lithium may be linked to other renal side-effects, according to the researchers lithium treatment does not seem to induce renal cancer. An advantage of this particular study is its large group of subjects (6477 subjects diagnosed with cancer and more than 250,000 people in the control group matched for age and sex), as well as its nationwide reach. Its limitation is that patients who take lithium are much more frequently tested for serum creatinine level and are more often in touch with the health services than patients treated with other psychotropic drugs. Also, the data obtained from the BD patients did not consider other factors such as smoking, which can be independently associated with the risk of BD and malignancies of the upper urinary tract.

The population study conducted by Martinsson *et al.* (2016) used the Swedish national health register. The aim was to assess the incidence of general and particular types of cancer in the population of patients with bipolar disorder ($n = 5442$), receiving and not receiving lithium in the period 2005–2009. The main conclusion of the study was that in Sweden, lithium treatment is not associated with an increased risk of cancer in patients with bipolar disorder in this age group. The study demonstrated, however, that in patients who were not treated with lithium, compared to those who received the drug,

there was a higher risk of cancer of the endocrine system, the respiratory system and the digestive tract (risk ratios 2.60; 1.72; 1.47 respectively). One of the mechanisms of lithium action is the inhibition of glycogen synthase kinase 3β (GSK- 3β). Zaidan *et al.* (2014) hypothesized that lithium increased the risk of the development of a malignant tumor via the inhibition of GSK- 3β and the effect on the regulation of the proliferation, differentiation, and apoptosis of nephron tubular cells. However, recent research has shown that lithium has a protective effect against the development of several types of malignant tumors through a path associated with GSK- 3β (Hilliard *et al.* 2011; Zhu *et al.* 2011; Rouhani *et al.* 2014), because the inhibition of GSK- 3β decreases cell proliferation and tumor growth (Yin *et al.* 2013).

The GSK- 3β gene has a functional polymorphism -50 C/T, wherein the T allele has a higher transcriptional activity than the C allele. An association has been shown between the C allele and the effectiveness of lithium prophylaxis (Benedetti *et al.* 2005), which can be explained as a higher inhibiting action of lithium in patients with lower enzyme activity. In the Poznan center a study was conducted on the relationship of polymorphism of the GSK- 3β gene with renal function in 78 patients (25 men and 53 women), mean age of 60 ± 11 years, average length of BD 24 ± 10 years and an average period of taking lithium 16 ± 9 years. The study demonstrated that individuals' homozygous for the C allele in the GSK- 3β gene were marked by significantly higher specific gravity of urine compared with other genotypes (T/T, T/C), regardless of the duration of lithium therapy. This may indicate that the inhibition of GSK- 3β by lithium can also have a protective effect on the renal function (Rybakowski *et al.* 2013).

A case of cancer in a female patient treated with lithium

Among the 90 patients treated with lithium (30 men and 60 women), studied at the Department of Adult Psychiatry in Poznan with the aim of assessing their renal function, one patient was diagnosed in the ultrasound test with a solid tumor in the left kidney.

The patient who was born in 1955 was 56 years old at the time of the study, married, living with her husband and two children. She had been psychiatrically treated since 2001 for BD. She was not hospitalised during this time for psychiatric reasons. At her first visit in the mental health clinic a thorough interview revealed that she had suffered from mood swings since 1993, but it was only an episode of depression in 2001 that brought her to the clinic, complaining of depressed mood, anhedonia, anxiety impeding her functioning and disturbed sleep lasting over two weeks. Due to the presence of previous episodes of excessively good or irritable mood, with accompanying increased activity, verbosity and difficulty concentrating, which lasted

over a month, the patient was diagnosed with bipolar disorder and treated with lithium carbonate up to 750 mg/d, clomipramine 75 mg/d, and oxazepam 10 mg/ night. After a few months of treatment, the patient felt better so clomipramine and oxazepam were discontinued. A state of complete remission persisted for the next few years. During this time the patient was treated with lithium carbonate at a daily dose of 750 mg, administered twice a day. Her serum lithium level remained at an average of 0.60 mmol/l and was measured approximately every 3 months. During the entire treatment period, the patient was not found to suffer from hypertension, diabetes, obesity or thyroid dysfunction. She did not smoke cigarettes or abuse alcohol.

In 2011 the patient underwent kidney function tests, which included laboratory tests (carried out twice with a three-monthly interval) and abdominal ultrasound, with focus on the kidneys. The blood and urine test results showed that the patient's renal function was normal. The mean values of serum creatinine and glomerular filtration rate (eGFR), calculated on the basis of the MDRD formula, remained within the normal range, indicating normal renal filtering. The tests excluded the presence of chronic kidney disease. The patient's urine concentration ability was also assessed as normal, as reflected in the urine specific gravity test. Also, the albumin/creatinine ratio in the urine remained within the normal range (Table 1). The patient was also tested for other markers of renal function: β 2-MG beta-2-microglobulin, the concentration of which in the urine correlates with the degree of damage of tubular reabsorption and NGAL or neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a marker of damage to the glomerular filtration rate (Lisowska-Myjak, 2010; Adiyanti and Loho, 2012). Both markers, β 2-MG and NGAL, were measured in the urine and blood remained within the normal range (Table 1).

An abdominal ultrasound examination was also carried out for the patient on 19.07.2011. No stagnant deposits were found in the right kidney of a longitudinal section of 9.9 cm. In the left kidney, with a longitudinal section of 10.5 cm, we found a hypoechogenic, solid, well-contained tumor off the cortex, with dimensions of $5.4 \times 5.4 \times 5.2$ cm. It raised the outline of the kidney and showed single, small calcifications but no fluid.

On 19.08.2011 the patient underwent contrast-aided abdominal CT. The liver was described as homogeneous with five small hypodense foci which could correspond to cysts. No other lesions were found. The bile ducts were found undilated. The pancreas, spleen and adrenal glands were all found to be normal. However, in the upper pole of the left kidney, at its rear surface, a round tumour was found which was well separated from the adjacent tissues, with a diameter of 6.0 cm. The tumour was quite strongly inhomogeneously contrast-enhanced, especially at the periphery. There was no infiltration to the adjacent structures. The image suggested a benign character of the tumour (oncocytoma) but because of its size a resection and histopathological tests were suggested. Besides,

Table 1 The patient's renal function test results

Renal function parameters (normal ranges)	The patient's results
Creatinine in the blood serum (< 1.17 mg/dl ♀)	0.57 mg/dl
eGFR (> 60 ml/min/1.73 m ²)	112 ml/min/1.73 m ²
Glomerular filtration rate	
Urine specific gravity (> 1.005 g/ml)	1.015 g/ml
UACR (< 30 mg/g)	12,42 mg/g
Urine albumin/creatinine ratio	
uβ2-MG (< 0.2 µg/ml)	0.13 µg/ml
beta-2 microglobulin in urine	
sβ2-MG (< 2.0 µg/ml)	1.46 µg/ml
beta-2 microglobulin in the blood serum	
uNGAL (< 231 ng/ml)	29 ng/ml
Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin	
sNGAL (< 435 ng/ml)	213 ng/ml
Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin	

a small 7 mm cyst was found in the left kidney and two of the same size in the right kidney. No urinary retention was found in either of the kidneys; no bone metastasis was observed in the tested area. There were numerous unchanged, tiny lymph nodes at major vessels but no enlarged glands (Figure 1 and 2).

The renal tumour was removed on 3 October 2011 in the Urology and Urologic Oncology Ward. The surgery and postoperative period were uneventful. The macroscopic evaluation of histopathological tests dated 16.10.2011 analysed a kidney tumor measuring 5 × 5 × 4.5 cm, which was yellow and surrounded by a capsule or renal parenchyma up to 0.2 cm. The microscopic diagnosis recognized a papillary renal carcinoma (*papillary carcinoma renalis*). In the pTNM classification, the primary tumor was described as T1b (tumor of the largest dimension of > 4 cm but ≤ 7, limited to the kidney), surrounded by the parenchyma or renal capsule, N0 – without affecting the local nodes, M0 – no remote metastases. In the Furhman scale the tumour was graded as G3: a high grade, poorly differentiated carcinoma. No further treatment was suggested as the cancer was surgically removed.

The case of renal cancer in a patient who had been treated with lithium for 10 years seemed to be related to the treatment. Her laboratory tests showed a normal renal function, both in terms of the glomerular filtration function (serum creatinine and eGFR), urine concentration ability (urine specific gravity), and UACR. Also, new markers of kidney damage (β2-MG and NGAL) were within normal limits. These allowed for the conclusion that the patient did not suffer from damaged kidney function known as lithium nephropathy, found in other patients under long-term lithium treatment. Yet the CT scan carried out as part of the tumour diagnosis showed macrocysts (> 7 mm) which could be lithium-related. Since the surgery, the patient has been under the care of the Urological Clinic, and the cancer has not recurred to date (2016). The patient has continued with her lithium treatment with good results. ■



Figure 1 Contrast-enhanced abdominal scan: arterial phase. A cross-section revealed a moderately enhanced exophytic tumour in the upper pole of the left kidney



Figure 2 Contrast-enhanced abdominal scan: arterial phase. A sagittal section revealed a moderately enhanced exophytic tumour in the upper pole of the left kidney

Nerkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem litu

Lit jako lek normotymiczny wywiera działanie lecznicze i profilaktyczne w obu biegunach psychopatologicznych choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) i jest zalecany w profilaktyce tej choroby jako lek pierwszego rzutu (Müller-Oerlinghausen i wsp. 2002; Coryell 2009; Geddes i wsp. 2010). Od wielu lat duże zainteresowanie budzą objawy uboczne stosowania litu, w tym działania niepożądane dotyczące nerek. Stosowanie litu może powodować upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, a przy jego długotrwałym stosowaniu może dochodzić do przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej (nefropatii litowej) (Hansen 1981). Uszkodzenie zdolności zagęszczania moczu, klinicznie przejawiające się wielomoczem (poliurią), stwierdzono u 40% pacjentów długotrwanie leczonych litem (Grünfeld i Rossier 2009). Pomimo utrzymywania stężenia litu w surowicy w zakresie terapeutycznym opisano obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (Glomerular Filtration Rate – GFR) u ok. 20% pacjentów. Zmniejszenie GFR może u niewielkiego odsetka pacjentów prowadzić do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek (*chronic renal failure* – CRF) (Walker i wsp. 1986; Markovitz i wsp. 2000; Bendz i wsp. 2001; Presne i wsp. 2003; Bassilios i wsp. 2008). W badaniu szwedzkiej populacji leczonej litem podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy stwierdzono u 12%, a nerkowej terapii zastępczej wymagało 5,3% badanych (Hurst i wsp. 2011).

Kilka lat temu opublikowano pracę pogładową dotyczącą wpływu długotrwałego podawania litu na czynność nerek (Rybakowski i wsp. 2012). W poznańskim ośrodku przeprowadzono również badanie polegające na ocenie markerów uszkodzenia nerek u pacjentów z ChAD długotrwanie leczonych litem (Rybakowski i wsp. 2012). Badaniem objęto 80 pacjentów z rozpoznaniem ChAD (26 mężczyzn i 54 kobiety) w wieku 60 ± 11 lat, którzy otrzymywali lit przez okres 16 ± 9 lat (5–38). Obniżony GFR (< 60 ml/min/1,73 m²) stwierdzono u 23% badanych, znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet (38% vs. 16%). Ciężar właściwy moczu mniejszy lub równy 1,005, został stwierdzony u 21% mężczyzn i 14% kobiet.

Strukturalne uszkodzenie nerek związane z długotrwałym stosowaniem litu jest związane z atrofią i poszerzeniem cewek nefronu, tworzeniem torbieli, włóknieniem rdzenia i kory, zapaleniem śródmiążzowym oraz szkliwieniem kłębuszków nerkowych (Hansen i wsp. 1977). Potwierdziły to badania biopsyjne i obrazowe nerek u pacjentów długotrwanie leczonych litem (Markovitz i wsp. 2000; Farres i wsp. 2003). Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że lit indukuje proliferację komórek w nerkach, szczególnie w cewkach zbiorczych, powodując poszerzenie cewek i tworzenie się torbieli (Christensen i wsp. 2006). Torbiele powstają z cewek dystalnych i cewek zbiorczych, a częstość ich występowania

koreluje z długością leczenia litem (Walker i wsp. 1986; Farres i wsp. 2003). Badania biopsyjne nerek pacjentów długotrwanie przyjmujących lit stwierdzały występowanie torbieli zarówno w korze, jak i w rdzeniu nerek (Markovitz i wsp. 2000). Badania obrazowe, z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MRI) i badania ultrasonograficznego (USG) nerek wykazały, że torbiele są zazwyczaj liczne i występują w obu nerkach zarówno w korze, jak i w rdzeniu (Farres i wsp. 2003). Większość badań wskazuje na obecność torbieli nerkowych u pacjentów długotrwanie leczonych litem, jednakże tylko nieliczni opisują w tej populacji występowanie litych guzów nerek (Markovitz i wsp. 2000; Kjaersgaard i wsp. 2012; Rookmaaker i wsp. 2012; Zardawi i wsp. 2013).

W ośrodku poznańskim przeprowadzono badanie ultrasonograficzne nerek u pacjentów długotrwanie leczonych litem, a uzyskane wyniki skorelowano z wynikami funkcji nerek. Obecność torbieli wykazano u 22% spośród 90 badanych (30 mężczyzn i 60 kobiet) przyjmujących lit. Pacjenci leczeni litem, u których stwierdzono makrotorbiele, mieli gorsze wyniki funkcji nerek: wyższe stężenia kreatyniny w surowicy, niższe wartości GFR i niższy ciężar właściwy moczu (Jończyk-Potoczna i wsp. 2016).

Ryzyko wystąpienia nowotworów nerek u pacjentów długotrwanie leczonych litem – przegląd piśmiennictwa

Do 2000 roku opisy przypadków występowania nowotworów nerek u pacjentów przewlekłe przyjmujących lit były nieliczne, a ich związek ze stosowaniem litu określano jako nieswoisty. Markovitz i wsp. (2000) opisali obecność guzów nerek u 2 spośród 24 pacjentów z nefropatią litową. Rookmaaker i wsp. (2012) po raz pierwszy wykazali, że masy lite w nerkach mogą wystąpić w związku z nefropatią litową oraz że guzy te pochodzą z cewek zbiorczych. Opisali oni sześciu pacjentów z nefropatią litową, u których stwierdzono lite zmiany w nerkach pochodzące z komórek cewek zbiorczych nefronu. Zasugerowali, że wykrycie nowotworów u 6 spośród 50 pacjentów z przewlekłą nefropatią litową pozwala wyciągnąć wniosek, że stosowanie soli litu predysponuje do rozwoju nowotworów z cewek zbiorczych nefronu. W badaniu, jakie przeprowadzili Kjaersgaard i wsp. (2012), opisywano cechy typowej nefropatii litowej w trzech próbkach histologicznych nerek usuniętych operacyjnie z powodu nowotworów złośliwych.

Przed dwoma laty badacze francuscy (Zaidan i wsp. 2014) opublikowali wyniki retrospektywnego badania porównującego pacjentów przyjmujących lit z populacją pacjentów z niewydolnością nerek nieleczonych litem oraz z populacją ogólną. Stwierdzili, że w okresie 16 lat spośród 170 pacjentów leczonych litem u 14 wystąpiły nowotwory nerek (7 łagodnych i 7 złośliwych). Średnia długość leczenia litem w momencie rozpoznania nowotworu wynosiła 21,4 roku; 42,9% stwierdzonych

nowotworów złośliwych stanowiły raki jasnokomórkowe, a 28,6% – brodawkowate raki nerkowokomórkowe. Łagodne gruczolaki kwasochłonne (*oncocytoza*) wykazano u 4 pacjentów leczonych litem. Częstość występowania nowotworów nerek, szczególnie raków i gruczolaków kwasochłonnych (*oncocytoza*) była znacząco wyższa u pacjentów leczonych litem w porównaniu z 340 pacjentami nie przyjmującymi litu z rozpoznaną niewydolnością nerek, dobranych względem płci, wieku i wartości GFR. Standaryzowany wskaźnik zapadalności na raka nerki był znacząco większy u pacjentów leczonych litem w porównaniu z populacją ogólną (7,51 i 13,69 – odpowiednio u mężczyzn i u kobiet). Autorzy wysuwają wniosek, że u pacjentów leczonych litem występuje istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia guzów nerek.

Badanie powyższe było krytykowane z powodu niejasnej metodologii oraz oszacowania relatywnie wysokiego ryzyka tylko na podstawie 7 przypadków raków nerkowokomórkowych i komentowane w oparciu o doświadczenia kliniczne psychiatrów, nieobserwujących takiego związku (Baldessarini i Tondo, 2014; Licht i wsp. 2014). W ostatnich dwóch latach opublikowano wyniki trzech dużych badań populacyjnych (dwa wykonano w Danii, jedno w Szwecji), które wykazały, że długoterminowe leczenie litem nie jest związane z podwyższonym ryzykiem guzów nerek lub górnych dróg moczowych.

W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Danii (Kessing i wsp. 2015) oceniano występowanie łagodnych i złośliwych nowotworów nerek i górnych dróg moczowych wśród pacjentów z ChAD, u których stosowano leczenie litem, lekami przeciwpadaczkowymi lub innymi lekami psychotropowymi, w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi litu w okresie 10 i 15 lat od rozpoznania ChAD. Badanie objęło wszystkie osoby w wieku powyżej 17 lat, którym przepisywano lit, leki przeciwpadaczkowe i inne leki z powodu ChAD oraz uwzględniło wszystkie dane dotyczące nowotworów nerek i górnych dróg moczowych oraz związanej z tymi nowotworami śmiertelności w populacji duńskiej. W badaniu znalazły się osoby przyjmujące lit ($n = 24272$), leki przeciwpadaczkowe ($n = 368255$), osoby z rozpoznaniem ChAD ($n = 9651$) i losowo wybrana grupa osób z duńskiej populacji ogólnej (1 500 000). Wykazano, że systematyczne leczenie litem lub lekami przeciwpadaczkowymi nie było związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia łagodnych i złośliwych guzów nerek lub górnych dróg moczowych. Pacjenci z rozpoznaniem ChAD leczeni litem wykazywali o ok. 40% obniżone ryzyko wystąpienia nowotworu nerek lub górnych dróg moczowych. Osoby leczone lekami przeciwpadaczkowymi miały o 3–4% obniżone ryzyko guzów nerek lub górnych dróg moczowych.

W kolejnym badaniu populacyjnym (Pottegård i wsp. 2016) przeanalizowano wszystkie przypadki nowotworów złośliwych górnych dróg moczowych (UUTC – *upper urinary tract cancers*) w duńskiej populacji w latach 2000–2012. Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy

długotrwałym stosowaniem litu a ryzykiem UUTC. Nieznacznie podwyższone ryzyko dla występowania UUTCs u pacjentów leczonych litem można prawdopodobnie wyjaśnić wcześniejszym rozpoznaniem nowotworu związanym z częstszym wykonywaniem badań obrazowych nerek w tej populacji. Pomimo że długotrwałe stosowanie litu może być związane z innymi nerkowymi objawami ubocznymi, według autorów leczenie litem nie wydaje się indukować wystąpienia raka nerki. Zaletą badania jest zarówno duża grupa pacjentów (6477 badanych, u których stwierdzono występowanie raka i ponad 250 000 osób z grupy kontrolnej dobranych względem wieku i płci), jak i ogólnokrajowy jego charakter. Ograniczeniem badania jest fakt, że pacjenci, przyjmujący lit, mają częstsze badania laboratoryjne dotyczące stężenia kreatyniny w surowicy i mają częstszy kontakt z opieką zdrowotną niż pacjenci leczeni innymi środkami psychotropowymi. Uzyskane dane od osób z rozpoznaniem ChAD nie uwzględniały również czynników dodatkowych, np. palenia tytoniu, które może być niezależnie związane z ryzykiem występowania ChAD i nowotworów złośliwych górnych dróg moczowych.

W badaniu populacyjnym, jakie przeprowadzili Martinsson i wsp. (2016), wykorzystano krajowy szwedzki rejestr zdrowia. Celem badania była ocena występowania nowotworów w ogóle i poszczególnych rodzajów nowotworów w populacji pacjentów z ChAD ($n = 5442$) przyjmujących i nieprzyjmujących litu w okresie 2005–2009. Głównym wnioskiem z badania było stwierdzenie, że w Szwecji leczenie litem nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy u pacjentów z ChAD w tej grupie wiekowej. Wykazano natomiast, że u pacjentów nieleczonych litem – w porównaniu do otrzymujących lit – istnieje większe ryzyko nowotworów układu endokrynnego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego (współczynniki ryzyka odpowiednio 2,60; 1,72; 1,47). Jednym z mechanizmów działania litu jest hamowanie kinazy syntazy glikogenu 3β (GSK- 3β). Zaidan i wsp. (2014) wysunęli hipotezę, że lit powoduje wzrost ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego poprzez hamowanie GSK- 3β i wpływ na regulację proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek cewkowych nefronu. Jednakże niektóre ostatnie badania dowodzą, że lit daje efekt protekcyjny przeciwko rozwojowi kilku typów nowotworów złośliwych poprzez ścieżki związane z GSK- 3β (Hilliard i wsp. 2011; Zhu i wsp. 2011; Rouhani i wsp. 2014), ponieważ hamowanie GSK- 3β zmniejsza proliferację komórkową i wzrost guza (Yin i wsp. 2013).

Gen GSK- 3β posiada funkcjonalny polimorfizm -50 C/T, w którym allel T ma większą aktywność transkrypcyjną niż allel C. Wykazano asocjację między allelem C a skutecznością profilaktyki litem (Benedetti i wsp. 2005), co można tłumaczyć jako większe działanie hamujące litu u pacjentów z mniejszą aktywnością enzymu. W poznańskim ośrodku wykonano badanie dotyczące związku polimorfizmu genu GSK- 3β z funkcją nerek

u 78 pacjentów (25 mężczyzn i 53 kobiet) w średnim wieku 60 ± 11 lat, średnia długość trwania ChAD 24 ± 10 lat i średnią długością przyjmowania litu 16 ± 9 lat. Wykazano, że osoby homozygotyczne dla allelu C w genie GSK-3 β miały istotnie wyższy ciężar właściwy moczu w porównaniu z pozostałymi genotypami (T/T, T/C) bez względu na długość leczenia litem. Może to świadczyć, że hamowanie GSK-3 β przez lit może mieć również działanie protekcyjne na funkcje nerek (Rybakowski i wsp. 2013).

Przypadek nowotworu u pacjentki leczonej litem

Wśród 90 osób leczonych litem (30 mężczyzn i 60 kobiet) przebadanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu w celu oceny czynności nerek, u jednej pacjentki w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono występowanie litego guza w lewej nerce.

Pacjentka, rocznik 1955, 56 lat, mężatka, mieszka z mężem i dwójką dzieci. Leczona psychiatrycznie od 2001 roku z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. Nie hospitalizowana psychiatrycznie. Podczas pierwszej wizyty w poradni zdrowia psychicznego dokładnie zebrany wywiad chorobowy ujawnił występowanie wahań nastroju od 1993 roku, jednak dopiero wystąpienie epizodu depresji w 2001 roku spowodowało zgłoszenie się pacjentki do poradni. Pacjentka podczas wizyty skarżyła się na obniżony nastrój, anhedonię, lęk, uczucie niepokoju wewnętrznego utrudniającego funkcjonowanie, zaburzenia snu, które trwały powyżej dwóch tygodni. Ze względu na występowanie w przeszłości epizodów nadmiernie dobrego lub drażliwego nastroju z towarzyszącym zwiększeniem aktywności, wielomównością, trudnością ze skupieniem uwagi, które trwały powyżej miesiąca, ustalono rozpoznanie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i włączono leczenie węglanem litu do 750 mg/d, klomipraminą 75 mg/d, oksazepamem 10 mg/noc. Po kilku miesiącach

samopoczucie pacjentki uległo poprawie, w wyniku czego odstawiono klomipraminę i oksazepam. Osiągnięto stan całkowitej remisji, która utrzymywała się przez kolejne lata. Pacjentka w tym czasie była leczona węglanem litu w dawce dobowej 750 mg w dwóch dawkach podzielonych. Stężenie litu w surowicy utrzymywało się średnio na poziomie 0,60 mmol/l i było oznaczane średnio co 3 miesiące. Podczas całego okresu leczenia litem nie stwierdzono u pacjentki występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości czy zaburzeń funkcji tarczycy. Pacjentka nie paliła papierosów i nie nadużywała alkoholu.

W 2011 roku u pacjentki wykonano badanie funkcji nerek, które obejmowało badania laboratoryjne (wykonane dwukrotnie w odstępie trzymiesięcznym) oraz USG jamy brzusznej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na nerki. Analiza wyników badań laboratoryjnych próbek krwi i moczu wykazała, że czynność nerek pacjentki jest prawidłowa. Średnie wartości stężenia kreatyniny w surowicy i obliczonego ze wzoru MDRD współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) pozostały w zakresie wartości prawidłowych, co wskazywało na prawidłową funkcję filtrującą nerek. Stwierdzono nieobecność przewlekłej choroby nerek. Podobnie zdolność zagęszczania moczu była prawidłowa, co odzwierciedlały wyniki ciężaru właściwego moczu. Również obliczony stosunek albumina/kreatynina w moczu pozostawał w granicach wartości prawidłowych (Tabela 1).

Oznaczono również inne markery czynności nerek: β -2 mikroglobulina (β 2-MG - *beta-2-microglobulin*), której stężenie w moczu koreluje ze stopniem uszkodzenia reabsorpcji cewkowej oraz NGAL, czyli lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), marker uszkodzenia filtracji kłębuszkowej (Lisowska-Myjak, 2010; Adiyanti i Loho, 2012). U pacjentki oba markery oznaczone w moczu i surowicy – zarówno β 2-MG, jak i NGAL – pozostawały w granicach wartości prawidłowych (Tabela 1).

Tabela 1 Wyniki badań laboratoryjnych oceniających funkcje nerek pacjentki

Badany parametr funkcji nerek (wartość prawidłowa)	Wynik uzyskany u pacjentki
kreatynina w surowicy (< 1,17 mg/dl ♀)	0,57 mg/dl
eGFR (> 60 ml/min/1,73 m ²) współczynnik przesączania kłębuszkowego	112 ml/min/1,73 m ²
ciężar właściwy moczu (> 1,005 g/ml)	1,015 g/ml
UACR (< 30 mg/g) stosunek albumina kreatynina w moczu	12,42 mg/g
u β 2-MG (< 0.2 μ g/ml) beta-2 mikroglobulina w moczu	0,13 μ g/ml
s β 2-MG (< 2,0 μ g/ml) beta-2 mikroglobulina w surowicy	1,46 μ g/ml
uNGAL (< 231 ng/ml) lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii w moczu	29 ng/ml
sNGAL (< 435 ng/ml) lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii w surowicy	213 ng/ml

Badanie USG jamy brzusznej u pacjentki wykonano w dniu 19.07.2011 roku. W prawej nerce o przekroju podłużnym wynoszącym 9,9 cm nie stwierdzono zastojów i złogów. W lewej nerce – o przekroju podłużnym wynoszącym 10,5 cm – na powierzchni górno-tylnej stwierdzono hypoechogenny, lity, dobrze ograniczony guz wychodzący z warstwy korowej o wymiarach 5,4×5,4×5,2 cm. Uwypuklał on zarys nerki i miał pojedyncze, drobne zwapnienia, nie stwierdzono w nim ognisk płynowych.

W dniu 19.08.2011 roku u pacjentki wykonano badanie tomografii komputerowej brzucha (KT) z podaniem kontrastu. Wątroba była opisywana jako jednorodna z pięcioma drobnymi ogniskami hipodensyjnymi mogącymi odpowiadać torbielom. Innych zmian ogniskowych w wątrobie nie stwierdzono. Drogi żółciowe opisano jako nieposzerzone. Trzustka, śledziona, nadnercza – prawidłowe. W górnym biegunie nerki lewej, z jej powierzchni tylnej wyrastał okrągły, dobrze ograniczony od tkanek sąsiednich guz o śr. 6,0 cm. Zmiana ulegała niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu, dość silnemu, głównie na obwodzie. Nie stwierdzono naciekania struktur sąsiednich. Obraz guza sugerował możliwy łagodny charakter zmiany (np. onkocytoma), z uwagi na jego wielkość sugerowano konieczność resekcji z badaniem histopatologicznym. Poza tym w lewej nerce opisano drobną torbiel o średnicy 7 mm, w prawej dwie torbieleki tej samej wielkości. Cech zastojów moczu obustronnie nie stwierdzono. Kości objęte zakresem badania nie były objęte ogniskami przebudowy o charakterze meta. Stwierdzono liczne, niezmiennione, drobne węzły chłonne przy naczyniach głównych. Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych (Rycina 1 i 2).

Guz nerki usunięto dnia 3.10.2011 roku w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej. Przebieg zabiegu i pozabiegowy był niepowikłany. W badaniu histopatologicznym z dnia 16.10.2011 roku stwierdzono w ocenie makroskopowej: guz nerki o wymiarach 5×5×4,5 cm, który był żółty i otoczony torebką lub mięszem nerki o grubości do 0,2 cm. W ocenie mikroskopowej rozpoznano raka brodawkowatego nerki (*carcinoma papillare renis*). W klasyfikacji pTNM guz pierwotny opisano jako T1b (guz o największym wymiarze > 4 ale ≤ 7 cm, ograniczony do nerek), otoczony mięszem lub torebką nerek, N0 – bez zajęcia okolicznych węzłów chłonnych, M0 – nie stwierdzono przerzutów odległych. W skali według Fuhrmana guz został zakwalifikowany jako G3 (rak niskozróżnicowany o wysokim stopniu złośliwości). Z powodu całkowitego usunięcia guza u pacjentki nie podjęto dalszego leczenia.

Opisany przypadek wystąpienia nowotworu złośliwego nerki u pacjentki leczonej 10 lat węglanem litu wydaje się być bez związku z leczeniem litem. Wykonane u pacjentki badania laboratoryjne wykazały prawidłową czynność nerek zarówno jeśli chodzi o funkcję filtrującą kłębuszków nerkowych (stężenie kreatyniny



Rycina 1 Badanie TK jamy brzusznej z podaniem środka kontrastującego: faza tętnicza. Przekrój poprzeczny w górnym biegunie lewej nerki egzofityczny guz ulegający umiarkowanemu wzmocnieniu



Rycina 2 Badanie TK jamy brzusznej z podaniem środka kontrastującego: faza tętnicza. Przekrój strzałkowy w górnym biegunie lewej nerki egzofityczny guz ulegający umiarkowanemu wzmocnieniu

w surowicy i eGFR), jak i zdolność zagęszczania moczu (ciężar właściwy moczu), a także UACR. Również nowe markery uszkodzenia nerek (β_2 -MG i NGAL) były w granicach normy. Na tej podstawie można stwierdzić, iż u pacjentki nie występowało – opisywane u innych pacjentów długotrwale przyjmujących lit – uszkodzenie czynność nerek określane jako nefropatia litowa. Wykonane w związku z diagnostyką guza badanie KT wykazało obecność w lewej nerce makrotorbieli (> 7 mm), które mogłyby być uznane za zmiany związane ze stosowaniem litu. Pacjentka jest pod stałą opieką Poradni Urologicznej, do 2016 roku nie stwierdzono wznowy. Po usunięciu nowotworu kontynuuje z dobrym wynikiem leczenie litem do chwili obecnej. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contributions to the article / Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy

Piśmiennictwo / References

- Abramowicz M, Drogowska J, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. Impairment of kidney function during long-term lithium treatment: are men more vulnerable? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22: 226–227.
- Adiyanti SS, Loho T. Acute kidney injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones.* 2012; 44: 246–255.
- Baldessarini RJ, Tondo L. Are renal tumors associated with lithium treatment? *Int J Bipolar Disord* 2014; 2: 6.
- Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissart M, Grünfeld JP, Stengel B. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients—an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23: 562–565.
- Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 199–206.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C i wsp. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005; 376: 51–55.
- Christensen BM, Kim YH, Kwon TH, Nielsen S. Lithium treatment induces a marked proliferation of primarily principal cells in rat kidney inner medullary collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: 39–48.
- Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord* 2009; 11: 77–83.
- Farres MT, Ronco P, Saadoun D, Remy P, Vincent F, Khalil A, Le Blanche AF. Chronic Lithium Nephropathy: MR Imaging for Diagnosis. *Radiology.* 2003; 229: 570–574.
- Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385–395.
- Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270–276.
- Hansen HE, Hestbech J, Olsen S, Amdisen A. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1977; 14: 518–527.
- Hansen HE. Renal toxicity of lithium. *Drugs.* 1981; 22: 461–76.
- Hilliard TS, Gaisina IN, Muehlbauer AG, Gaisin AM, Gallier F, Burdette JE. Glycogen synthase kinase 3beta inhibitors induce apoptosis in ovarian cancer cells and inhibit in-vivo tumor growth. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 978–985.
- Hurst FP, Jindal RM, Fletcher JJ, Dharmidharka V, Gorman G, Lechner B, Nee R, Agodoa LY, Abbott KC. Incidence, predictors and associated outcomes of renal cell carcinoma in long-term dialysis patients. *Urology.* 2011; 77: 1271–1276.
- Jończyk-Potoczna K, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Strzelczuk-Judka L, Michalak M, Czekalski S, Rybakowski JK. Renal sonography in bipolar patients on long-term lithium treatment. *Clin Ultrasound* 2016; 44: 354–359.
- Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Lithium and renal and upper urinary tract tumors – results from a nationwide population-based study. *Bipolar Disord* 2015; 17: 805–813.
- Kjaerregaard G, Madsen K, Marcussen N, Christensen S, Walter S, Jensen BL. Tissue injury after lithium treatment in human and rat postnatal kidney involves glycogen synthase kinase-3β-positive epithelium. *Am J Physiol Ren Physiol* 2012; 302: 455–465.
- Licht RW, Grabenhenrich LB, Nielsen RE, Berghöfer A; International Group for the Study of Lithium (IGSLi): Lithium and renal tumors: a critical comment to the report by Zaidan *et al.* *Kidney Int* 2014; 86: 857.
- Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 357–365.
- Markovitz GS, Radhakrishnan J, Kammbham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448.
- Martinsson L, Westman J, Hällgren J, Ösby U, Backlund L. Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016; 18: 33–40.
- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002; 359: 241–247.
- Pottgård A, Hallas J, Jensen BL, Madsen K, Friis S. Longterm lithium use and risk of renal and upper urinary tract cancers. *J Am Soc Nephrol: JASN* 2016; 27: 249–255.
- Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grünfeld JP. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585–592.
- Rookmaaker MB, Gerven HAJM van, Goldschmeding R, Boer WH. Solid renal tumours of collecting duct origin in patients on chronic lithium therapy. *Clin. Kidney J* 2012; 5: 412–415.
- Rouhani M, Goliaei B, Khodagholfi F, Nikoofar A. Lithium increases radiosensitivity by abrogating DNA repair in breast cancer spheroid culture. *Arch Iran Med* 2014; 17: 352–360.
- Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Czekalski S. Wpływ długotrwałego podawania litu na czynność nerek. *Psychiatr. Pol.* 2012; 4: 627–636.
- Rybakowski JK, Abramowicz M, Drogowska J, Chłopocka-Woźniak M, Michalak M, Czekalski S. Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment. *Med. Sci. Monit.* 2012; 11: 656–660.
- Rybakowski JK, Abramowicz M, Szczepankiewicz A, Michalak M, Hauser J, Czekalski S. The association of glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) gene polymorphism with kidney function in long-term lithium-treated bipolar patients. *Int J Bipolar Disord* 2013; 20: 1–8.
- Walker RG, Escott M, Birchall I, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Chronic progressive renal lesions induced by lithium. *Kidney Int* 1986; 29: 875–881.
- Wang JS, Wang CL, Wen JF, Wang YJ, Hu YB, Ren HZ. Lithium inhibits proliferation of human esophageal cancer cell line Eca-109 by inducing a G2/M cell cycle arrest. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3982–3989.

33. Yin Y, Kizer NT, Thaker PH, Chiappinelli KB, Trinkaus KM, Goodfellow PJ, Ma L. Glycogen synthase kinase 3beta inhibition as a therapeutic approach in the treatment of endometrial cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16617–16637.
34. Zaidan M, Stucker F, Stengel B, Vasiliu V, Hummel A, Landais P, Boffa J-J, Ronco P, Grünfeld J-P, Servais A: Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients. *Kidney Int* 2014; 86: 184–190.
35. Zardawi I, Nagonkar S, Patel P. Renal cell carcinoma in a setting of chronic lithium toxicity. *Am J Case Rep* 2013; 14: 300–303.
36. Zhu Q, Yang J, Han S et al. Suppression of glycogen synthase kinase 3 activity reduces tumor growth of prostate cancer in vivo. *Prostate* 2011; 71: 835–845.