

Rizika malignit po imunosupresivní léčbě

Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Pekovic V, Cass A, Craig JC, Eris J, Webster AC. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:852–858.

Transplantace ledviny je preferovanou metodou náhrady funkce ledvin, protože zlepšuje přežití nemocných a kvalitu jejich života a oproti dialýze je levnější. Maligní onemocnění jsou častou komplikací transplantací, protože transplantace stále častěji podstupují starší nemocní a také protože transplantovaní žijí déle. Rizika vzniku malignit při stávající imunosupresivní léčbě a používaných imunosupresivních kombinacích nejsou stále jasná. Jedním z důvodů je fakt, že výsledky prospektivních randomizovaných studií neobsahují relevantní informace o nádorech, protože tyto studie trvají krátce. Informace z registrů jsou přínosné, mají však omezenou výpovědní hodnotu pro získání informací o kancerogenitě jednotlivých imunosupresiv. Australská multicentrická randomizovaná studie s vysazením cyklosporinu měla tři skupiny nemocných: standardní terapii azathioprinem a prednisonem, dlouhodobou léčbu s cyklosporinem a skupinu, ve které byl cyklosporin vysazen po třech měsících (pokud se nevyskytla rejekce) a nemocní následně užívali jen azathioprin a prednison. Byly již zveřejněny výsledky přežití štěpů a nemocných po 15 a 20 letech od počátku studie. V této komentované studii byl porovnán výskyt malignit a jejich spektrum ve třech zmíněných skupinách s extrémně dlouhodobým sledováním.

V letech 1983–1986 bylo 489 nemocných po transplantaci ledviny rozděleno do tří léčebných skupin (viz výše). Dlouhodobá data byla k dispozici u 481 nemocných (98 %). Výskyt malignit byl ověřen z Australského onkologického registru. Medián sledování byl 20,6 roku. Alespoň jedna malignita se vyvinula u 226 nemocných (46 %); 95 nemocných (19 %) mělo nejméně jednu malignitu jinou než kožní (např. solidní tumor, lymfoproliferace, krevní malignity) a 171 (35 %) nemocných mělo alespoň jednu kožní malignitu vyjma melanomu (60 % skvamózní karcinom a 40 % basocelulární karcinom). Adenokarcinomy tvořily 37 % ze všech malignit a kožní malignity 20 %.

Průměrná doba do vzniku jiné než kožní malignity byla 16 let ve skupině s azathioprinem, 15,3 let při dlouhodobé léčbě cyklosporinem a 15,7 roku při vysazení cyklosporinu. Kumulativní výskyt jiných než kožních malignit činil po 20 letech 27 % a v jednotlivých skupinách se nelišil. Podobný byl i výskyt adenokarcinomů a skvamózních karcinomů. Průměrná doba do vzniku kožního nádoru byla 13,6 roku ve skupině s azathioprinem, 14,3 roku ve skupině s cyklosporinem a 15,2 roku ve skupině, v níž bylo podávání cyklosporinu přerušeno. Celkový kumulativní výskyt kožních nádorů během 20 let byl 48 % a mezi skupinami se nelišil. V jednorozměrné analýze byl jako riziko pro vznik jiného než kožního nádoru identifikován vyšší věk a anamnéza kouření. Věk, léčba s ATG ani BMI či ischemická choroba srdeční a selhání štěpu se vznikem malignit nekorelovaly. V mnohorozměrné analýze byl vliv věku a kouření potvrzen, nebyla ale potvrzena role typu imunosuprese na vznik jiných než kožních nádorů. V případě kožních nádorů byla v jednorozměrné analýze identifikována tato rizika: prodloužená funkce štěpu, zvýšený věk v době transplantace, barva očí jiná než hnědá a světlá kůže. Nebylo prokázáno, že by vznik kožních nádorů byl ovlivněn ATG, kouřením nebo typem imunosuprese. V mnohorozměrné analýze byla potvrzena výše uvedená rizika na vznik kožních nádorů. Autoři pak s využitím těchto dat vytvořili model, v němž věk vyšší než 55 let a ana-

mnéza kouření zvýšily riziko vzniku jiného než kožního nádoru přibližně šestkrát v kterémkoli období po transplantaci. Muži starší než 55 let v době transplantace a se světlou kůží a jinou barvou očí než hnědou měli 10krát vyšší riziko vzniku kožního nádoru po 20 letech a 28krát vyšší po pěti letech.

Tato práce překvapivě prokázala, že mezi typy dlouhodobě používané imunosuprese po transplantaci ledviny nebyl identifikován žádný s vyšším rizikem vzniku malignit. Studie také ukázala extrémní nárůst kožních nádorů během dlouhodobého sledování.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Imunosupresivní léčba zvyšuje riziko vzniku nádorů. V literatuře se vede velká diskuse o tom, který lék, event. kombinace léků je rizikovější. Výsledky výše komentované studie ukázaly, že mezi azathioprinem a cyklosporinem A není rozdíl. Spíše jde o dlouhodobou expozici imunosuprese než o vliv jednotlivého preparátu. I když možná nějaké rozdíly existují a mohly by být prokazatelné při analýze větších souborů, jejich role nemůže být příliš velká a jejich klinická využitelnost je pak zanedbatelná.

Sirolimus a everolimus mají zjevné protinádorové účinky in vitro a in vivo, čehož se využívá v léčbě některých solidních nádorů. Po transplantacích dostávají nemocní také další imunosupresiva, a efekt inhibitorů mTOR je tak obtížné prokázat. Jedna recentní studie prokázala možné snížení výskytu nádorů během dvou let při léčbě sirolimem, ale tato data nebyla potvrzena dalšími studiemi ani v metaanalýze (Schena et al., 2009; Ekberg et al., 2009; Webster et al., 2006). Zdá se, že zjevný vztah k potransplantačním lymfoproliferacím mají pouze monoklonální protilátka anti-CD3, event. ATG, alespoň jak to vyplývá z analýzy transplantačních registrů. V ostatních případech nejsou výsledky analýz databází přesvědčivé. Další odpovědi na otázky, zda existují rozdíly v kancerogenním potenciálu moderních imunosupresiv, může přinést až analýza dlouhodobých výsledků ze studie SYMPHONY. Na definitivní potvrzení menšího kancerogenního potenciálu inhibitorů mTOR si tedy podobně budeme muset počkat do doby, kdy budou k dispozici údaje z dlouhodobého sledování.

Na základě této komentované studie se lze domnívat, že riziko vzniku malignity zvyšují pouze doba používané imunosuprese, vyšší věk a kouření. Protože se zdá, že jde spíše o míru imunosuprese, je asi zásadní vyvinout takové nové testy, které ji bezpečně odhadnou a umožní snížit dávky imunosupresiv bez zvýšení rizika rejekce. To ale může být problém, protože tyto testy musejí být validovány v klinice, a to opět v prospektivních randomizovaných studiích.

Komentovaná studie má jednu velkou výhodu, a sice fakt, že data pocházejí z dvacetiletého sledování. To je jistě unikátní. Nevýhodou je pak australská populace, u níž je výskyt kožních nádorů daleko vyšší než v jiných zemích. Bylo by proto žádoucí, kdybychom měli k dispozici evropské údaje ze studií, které byly prováděny před 15–20 lety. Jde o studie s vysazením cyklosporinu a první studie s tacrolimem a mykofenolát mofetilem.

Z výsledků této komentované studie plyne několik poučení:

U všech nemocných starších 55 let je při zařazování na čekací listinu nutné zevrubně prohlédnout kůži, speciálně u modrookých nemocných se světlou kůží.

Anamnéza kouření a věk > 55 let významně zvyšuje riziko vzniku malignit při dlouhodobé imunosupresi, a proto je třeba u těchto nemocných pečlivě provádět screening malignit. Možná

se máme na tyto nemocné zaměřit daleko více než na mladé nekuřáky.

Literatura

Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the SYMPHONY study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876–1885.

Schena FP, Pacoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-months efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233–242.

Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* CD004290, 2006.