

## Je prednison lepší než tamoxifen v léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy?

Vaglio A, Palmisano A, Alberici F et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:338–346.

**R**etroperitoneální fibróza je poměrně vzácné onemocnění, pro které je typická tvorba fibrosklerotizující masy zánětlivého charakteru v oblasti retroperitonea, která velmi těsně naléhá na tkáň a orgány zde uložené, zejména aortu, ilické tepny a močovody. Dvě třetiny postižených jedinců nemají detekovatelnou žádnou vyvolávající noxu, která by onemocnění spustila (idiopatická forma), u ostatních lze vystopovat vyvolávající příčinu, jako např. použití léků (methysergid, beta-blokátory, methylropa, námelové alkaloidy nebo hydralazin), nádory, infekce (zejména tuberkulóza), stav po radioterapii retroperitoneální oblasti a vzácná onemocnění, jako Erdheimova-Chesterova choroba (známá též jako polyostotická sklerotická histiocytóza; je to vzácné onemocnění charakterizované abnormálním množstvím histiocytů nebo tkáňových makrofágů v kostní dřeni a generalizovanou sklerózou dlouhých kostí) či některé autoimunity (sarkoidóza, granulomatózní formy vaskulitid, ale i systémový lupus erythematoses či Crohnova choroba) (Vaglio, 2006; Corradi, 2007; Vaglio, 2003). V poslední době se objevily i práce, které jako vyvolávající příčinu onemocnění detekovaly expozici nemocného azbestu. Onemocnění má klasicky dvě fáze – akutní celulární zánět a chronickou fibrózu. Histologický obraz u idiopatické retroperitoneální fibrózy je tvořen fibrózou s různým poměrem kolagenních vláken a vřetenovitých buněk, a disperzním zánětlivým infiltrátem tvořeným lymfocyty, plasmocyty a nečátnými eosinofily, s případnou tvorbou sekundárních lymfatických folikulů. Jako poměrně spolehlivý diferenciálně diagnostický znak se jeví přítomnost perivaskulárních lymfocytárních agregátů. Klinicky se onemocnění manifestuje abdominálními bolestmi, zácpou, někdy únavou, ztrátou hmotnosti, bolestmi v testes či klaudikacemi dolních končetin. V 60–80 % případů lze detekovat obstrukci močovodů s hydronefrózou, ne zřídka vedoucí až k selhání ledvin (Scheel, 2009). Léčba idiopatické retroperitoneální fibrózy je stále empirická, jelikož u tohoto vzácného onemocnění neexistují velké randomizované studie. Navíc jsou popsány spontánní regrese onemocnění či jeho nezávažný průběh, které nevyžadují specifickou léčbu. Nejčastěji používanou léčbou jsou kortikosteroidy, ale přesné dávkování a délka podávání jsou závislé na lokálních zvycích. Vyšší dávky kortikosteroidů většinou vedou k navození remise onemocnění, problém ale představuje dlouhodobá udržovací terapie.

Primárním cílem otevřené prospektivní randomizované studie bylo porovnat účinnost prednisonu oproti tamoxifenu v prevenci relapsů onemocnění u nově diagnostikovaných nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou (sekundarita byla pečlivě vylučována), u kterých byla navozena remise indukční terapií vysokými dávkami prednisonu (1 mg/kg/den; maximálně však 80 mg). Z původně vybraných 52 nemocných jich bylo nakonec zařazeno 39; studii ukončilo 17 nemocných randomizovaných k udržovací léčbě prednisonem a 16 nemocných k tamoxifenu. Udržovací léčba trvala osm měsíců, následné sledování 18 měsíců. Pokud byla před zahájením léčby zjištěna obstrukce v močových cestách, byla tato invazivně ošetřena (uretrální stent, nefrostomie či ureterolýza). Léčba vysokými dávkami prednisonu trvala

měsíc, poté se stav přehodnotil a pokud nemocný dosáhl remise onemocnění (vymizení klinických symptomů, normalizace či snížení na méně než 30 % oproti vstupním hodnotám u FW a koncentrací C-reaktivního proteinu), byla provedena randomizace na nižší dávky prednisonu (0,5 mg/kg/den po dobu jednoho měsíce; 0,25 mg/kg/den 2. a 3. měsíc; 0,20 mg/kg/den 4. měsíc; 0,15 mg/kg/den 5. měsíc; 7,5 mg/den 6. měsíc; 5 mg/den 7. měsíc a 2,5 mg/den 8. měsíc) či tamoxifen (0,5 mg/kg/den, max. 40 mg/den). Pokud došlo k jen parciálnímu účinku léčby, pokračovalo podávání vysokých dávek prednisonu další měsíc. Kromě laboratorních testů se účinnost léčby monitorovala také zobrazovacími metodami (CT či MR; vždy stejná metoda u daného nemocného z důvodu možnosti srovnání nálezů). Relaps byl definován jako návrat či nové objevení klinických symptomů, hydronefrózy či rozšíření masy v retroperitoneu o  $\geq 20$  % oproti začátku onemocnění. Zvýšení FW a koncentrace C-reaktivního proteinu o  $\geq 50$  % oproti období z remise spolu s některým z výše uvedených kritérií podporovalo vznik relapsu. Sekundární cíle studie zahrnovaly změny v renální funkci (eGF pomocí MDRD), FW, koncentrací C-reaktivního proteinu a šířce masy v retroperitoneu. Statisticky byla studie koncipována tak, že bylo potřeba alespoň 18 nemocných v každé skupině, aby bylo možno s 80% silou detekovat rozdíl ve frekvenci relapsů na úrovni 5 % u prednisonu a na úrovni 50 % ve skupině s tamoxifinem.

Skupiny se nelišily v základních charakteristikách včetně laboratorních testů. Primární cíl studie – relaps – byl dosažen po skončení udržovací léčby u jednoho nemocného (6 %) ve skupině s prednisonem a u sedmi nemocných (39 %) ve skupině s tamoxifinem (rozdíl  $-33$  % [95% IS  $-58$  až  $-8$  %,  $p = 0,0408$ ]). Podobných výsledků v počtu relapsů bylo dosaženo i v prodlouženém sledování za dalších 18 měsíců (tedy 26 měsíců po randomizaci): 17 % u skupiny s prednisonem a 50 % u skupiny s tamoxifinem (rozdíl  $-33$  % [95% IS  $-62$  až  $-3$  %,  $p = 0,0372$ ]).

V sekundárních výsledných ukazatelích se obě skupiny nelišily v celém období 9.–26. měsíce studie. Dle očekávání byl zaznamenán větší výskyt nežádoucích účinků u skupiny léčené prednisonem v porovnání s tamoxifinem (cushingoidní facies,  $p = 0,0116$ ; hypercholesterolemie,  $p = 0,0408$ ).

Závěrem autoři konstatovali, že léčba prednisonem je účinnější v prevenci relapsu u nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou v porovnání s tamoxifinem. I přes určitá úskalí léčby (nežádoucí účinky) zůstává podávání kortikosteroidů (resp. prednisonu) v udržovací léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy léčbou první volby.

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Nesporným pozitivem komentované studie je skutečnost, že šlo o prospektivní, randomizovanou studii, která porovnávala dva různé způsoby udržovací léčby u idiopatické retroperitoneální fibrózy, což je u takto vzácně se vyskytujícího onemocnění velmi obtížné. Velké procento navozených remisí po indukční léčbě bylo nepochybně dáno tím, že nemocní byli léčeni poměrně vysokou dávkou prednisonu v denním intervalu, zatímco dosud nejčastěji doporučované schéma ve studii Kardara a spol. (Kardar, 2002) bylo 60 mg prednisonu podávaného obden. Denní aplikace prednisonu může být také důvodem poměrně četného výskytu nežádoucích účinků kortikosteroidů v komentované studii. Za určitý nedostatek studie lze považovat skutečnost, že dosažení remise po indukční léčbě bylo posuzováno jen dle klinických a laboratorních parametrů, ale nebyla prováděna*

kontrola zobrazovacími metodami (CT, MR). Ta se prováděla až po čtyřech měsících od randomizace, a tudíž nelze vyloučit, že u některých nemocných, kteří laboratorně vykazovali známky remise a následně byli zařazeni do skupiny s tamoxifenem, nemuselo dojít k požadovanému zmenšení retroperitoneální masy. Autoři to zdůvodňovali obavou vyplývající z rizik při příliš častém provádění těchto procedur (velké dávky radiace, podávání kontrastní látky). Tím, že studie probíhala v letech 2000 až 2006, lze do značné míry také vysvětlit, že k posouzení metabolické aktivity procesu nebylo prováděno vyšetření pozitronovou emisní tomografií, které by mohlo pomoci odlišit reziduální, fibrózní změny od ložisek s přetrvávající zánětlivou aktivitou. V současné době bychom toto vyšetření jednoznačně měli včlenit do monitorace onemocnění.

Riziko relapsu při léčbě tamoxifenem v komentované práci bylo srovnatelné s frekvencí relapsů v jiných studiích, kde se tamoxifen podával (rozptyl od 11 do 72 %). I přes větší riziko relapsu v porovnání s prednisonem bude mít ale tamoxifen i nadále svoje místo v léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy zejména tam, kde je podávání kortikosteroidů problematické z jiných důvodů (dekompenzovaný diabetes mellitus, těžká osteoporóza, závažná hyperlipidémie apod.). Ne zcela jasně zodpovězenou otázkou zůstává, jak u tohoto imunitně navozeného onemocnění se zánětlivým infiltrátem může tamoxifen, jako blokátor estrogenních receptorů, fungovat. Nejde pravděpodobně o antiestrogenní účinek, ale o potlačení vazby TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor  $\beta$ ) či EGF (epidermální růstový faktor) na jejich receptory, což zabraňuje nárůstu infiltrátu (Sobotka, 2006).

U idiopatické retroperitoneální fibrózy, která nereaguje dostatečně na podávání kortikosteroidů, je nutno vždy vyloučit jiné formy retroperitoneální fibrózy, jako jsou chronické formy periaortitidy, jejichž příčina může být zánětlivá (např. u vaskulitid či infekčních onemocnění jako tuberkulóza), či perianeurysmatické poškození aorty. V poslední době se také jako podskupina idiopatické retroperitoneální fibrózy vyčleňuje forma, kde je histologicky prokázána přítomnost infiltrátu obsahujícího plasmocyty secernující IgG<sub>4</sub>. Původně byl tento typ infiltrátu popsán u nemocných s opakovanými atakami pankreatitidy, dnes se ale ukazuje, že onemocnění s těmito rysy je více a přesná vazba mezi nimi není příliš jasná (Smyrk, 2011). V každém případě čtyři nemocní, u kterých byl v komentované studii tento infiltrát histologicky prokázán, velmi dobře reagovali na podávání kortikosteroidů.

Kromě tamoxifenu se v udržovací a steroid-sparing léčbě u idiopatické retroperitoneální fibrózy mohou použít i další léčiva – klasická immunosupresiva, jako cyklofosfamid, azathioprin a mykofenolát mofetil. Kasuistická data popisují pozitivní účinek i při léčbě methotrexátem či cyklosporinem A (Kašík, 2008).

#### Literatura

- Kardar AH, et al. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002;168:550–555.
- Kašík J, Kolombo I, Porš J, et al. Primární retroperitoneální fibróza – morbus Ormond. *Urolog pro Praxi* 2008;9:128–132.
- Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72:742–753.
- Scheel PJ, Jr., Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine* 2009;88:202–207.
- Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerotising disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:74–79.
- Sobotka R, Hanuš T. Primární retroperitoneální fibróza. *Urolog pro Praxi* 2006;4:156–159.
- Vaglio A, Corradi D, Maneti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *AJKD* 2003;114:454–462.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367:241–251.