

VÝSKYT NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI SRDCE

Lenka Hošková¹, Ivan Málek¹, Mariana Podzimková¹, Jan Pirk², Pavel Trunečka³, Martin Kment⁴

¹Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

³Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

⁴Patologicko-anatomické pracoviště, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: Nádorová onemocnění se u pacientů po transplantaci srdce vyskytují 4–7× častěji než v běžné populaci a rychleji progredují. Cílem práce bylo zjistit výskyt nádorů v různě dlouhém období od transplantace a rozložení jednotlivých typů nádorů.

Metodika: Od ledna 1984 do prosince 2007 bylo v IKEM provedeno 670 transplantací srdce, z toho u 556 mužů a 114 žen. Základním onemocněním byla u 49 % kardiomyopatie, u 40 % ischemická choroba srdeční. Po transplantaci byli pacienti sledováni v pravidelných 3–4měsíčních intervalech, v prvním roce častěji. Diagnóza byla stanovena na základě klinických příznaků, odchylek v laboratorních nálezech a za pomoci zobrazovacích metod. Všem pacientům s nádorem byla upravena imunosupresivní léčba.

Výsledky: Ze souboru 623 nemocných sledovaných na našem pracovišti jsme zjistili nádor u 92 pacientů, tj. u 14,8 %. Chirurgické řešení podstoupilo celkem 56 z nich, 12 pacientů bylo léčeno chemoterapií a 8 ozářením. Průměrná doba vzniku nádoru po transplantaci činila $66,6 \pm 41,7$ měsíců (3 měsíce až 11,6 let). Průměrná doba přežití od stanovení diagnózy byla $40 \pm 34,5$ měsíců (od 1 měsíce do 14 let). Zemřelo 33 nemocných (36 %), z toho 26 na generalizaci tumoru. Vyšší podíl tumorů plicních, GIT a urogenitálních (celkem 48 %) ukazuje, že při dlouhodobém sledování se vyskytují také malignity v jiné lokalizaci, než jsou nejčastěji uváděny v registru ISHLT.

Závěr: Nezbytnou součástí péče o pacienty po transplantaci srdce je prevence a časná diagnostika potencionálního nádoru. Pacienti, u nichž byl nádor přístupný chirurgickému řešení, měli relativně lepší prognózu.

Klíčová slova: transplantace srdce, nádory.

Onkologie 2008; 2(2): 126–127

Úvod

Transplantace srdce zlepšuje kvalitu života i prognózu nemocných po tomto výkonu. Mezi nejzávažnější komplikace, které ovlivňují dlouhodobé přežívání po transplantaci srdce (TxS), patří koronární nemoc štepů, infekce a nádorová onemocnění. U pacientů přežívajících více než 5 let jsou nádory (solidních orgánů i hematologické) příčinou úmrtí ve 23 % případů (1). Z mezinárodního registru vyplývá, že po TxS se nádorová onemocnění vyskytují 4–7krát častěji než u ostatní populace a jejich výskyt kolísá mezi 3,5 a 16 % (1–3). Dlouhodobá imunosupresivní léčba a opakované infekce oslabují schopnost imunitního systému ničit potencionální nádorové buňky. Také genetické faktory hrají důležitou úlohu.

Z registru ISHLT vyplývá, že po 8 letech od TxS jsou nádory diagnostikovány u 26 % pacientů (1). Nejčastěji se vyskytují nádory kůže, po 5 letech u 52 % pacientů, a potransplantační lymfoproliferační onemocnění (PTLD) u 15 % (1, 4, 5). Nádory typické pro běžnou populaci, jako jsou nádory plic, prsou, prostaty, tlustého střeva, mají podobnou incidenci i u pacientů po transplantaci srdce. Doba vzniku nádoru se pohybuje od 2,8 do 4,5 roku po TxS, některá centra uvádějí i méně než 2 roky (2, 6).

Metodika

Od zahájení transplantačního programu v IKEM v roce 1984 bylo do prosince 2007 provedeno 670 transplantací srdce, z toho u 556 mužů

a 114 žen. Průměrný věk v době transplantace byl $60,8 \pm 6,5$ let (od 8 do 74 let). Základním onemocněním byla u 49 % kardiomyopatie, u 40 % ischemická choroba srdeční, u 6 % chlopenní vada a u 2 % vrozená vada srdeční.

Před zařazením na čekací listinu bylo u všech provedeno podrobné předoperační vyšetření. Kromě běžných laboratorních testů byla důležitou součástí imunologická vyšetření zaměřená na přítomnost protilátek proti panelu lymfocytů, protilátek proti CMV, HIV infekci, borelióze a toxoplazmóze a HLA typizace. Každý pacient podstoupil echokardiografické vyšetření a pravostrannou katetrizaci, případně koronarografii, z funkčních testů spirometrii a spirometrii. Ze zobrazovacích metod kromě rtg srdce a plic byla doplněna sonografie břicha, případně gastrofibroskopie, sono karotid nebo CT mozku. Vždy je provedeno ORL, stomatologické a u žen gynekologické vyšetření včetně odběru krve na CA 125 a u mužů prostatického antigenu. Tato vyšetření umožňují zachytit maligních onemocnění, posouzení rozsahu mimokoronárních aterosklerotických změn a komplikací diabetu. Tam, kde zjistíme anamnestický údaj o výskytu a léčbě nádoru nebo u nemocných s velmi pokročilou formou srdečního selhání doprovázenou kachexií, vyšetřujeme další tumorové markery (např. CA 15-3, 19-9, 72-4) a tyto nemocní jsou podrobeni speciálnímu screeningu ve spolupráci s onkologickým pracovištěm. Po vyloučení závažných přidružených onemocnění jsme pacienty

zařadili na čekací listinu a podstoupili transplantaci srdce. Dle standardního imunosupresivního protokolu dostávali cyklosporin A (Sandimmun) nebo tacrolimus (Prograf) v kombinaci s mykofenolátem (CellCept) nebo kortikoidy.

Ze souboru 623 nemocných sledovaných na našem pracovišti jsme zjistili nádor u 92 pacientů, tj. u 14,8 % (obrázek 1). Průměrná doba vzniku nádoru po transplantaci činila $66,6 \pm 41,7$ měsíců (3 měsíce až 11,6 let), výjimku tvoří pouze 1 pacient, u něhož došlo k rozvoji spinocelulárního karcinomu na nosním křídle až po 20 letech od TxS. Průměrná doba přežití od stanovení diagnózy byla $40 \pm 34,5$ měsíců (od 1 měsíce do 14 let). Ze souboru 92 nemocných zemřelo 33 (36 %), z toho 26 na generalizaci tumoru.

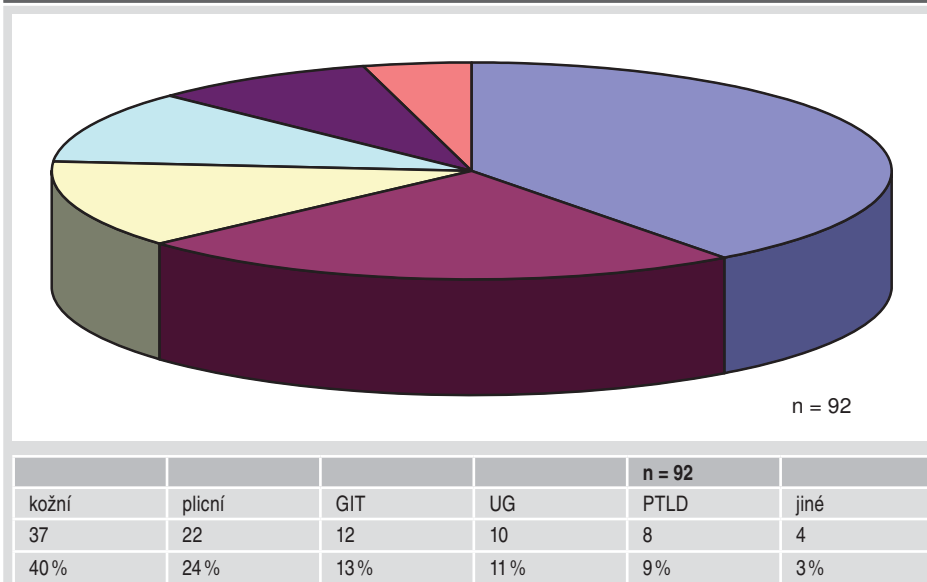
Nejčastěji se vyskytovaly nádory kůže (37 pacientů, 40 %), dále nádory plic a ORL (22 pacientů, 24 %), nádory GIT u 12 pacientů (13 %), urogenitální u 10 (11 %) a PTLD u 8 pacientů (9 %) (obrázek 1). U 8 nemocných jsme dokonce zaznamenali kumulaci nádorů (tabulka 1).

Diagnóza nádoru byla stanovena na základě klinických příznaků, odchylek v laboratorních nálezech a s pomocí zobrazovacích metod (rtg srdce a plic, sonografie břicha, popřípadě CT nebo bronchoskopie apod.). U některých nádorů byla počáteční klinická symptomatologie nemá nebo příznaky byly netypické, v 10 případech se projeví počáteční klinické symptomy až v důsledku metastatického procesu, nejčastěji v oblasti páteře nebo plic. Nádory

Tabulka 1. Kumulace nádorů u pacientů po Tx srdce v IKEM

Pac. č.	Diagnóza	Doba od TxS do stanovení diagnózy (měsíce)	Přežití v měsících Po stanovení diagnózy nádoru	
			přežívající	zemřelí
1.	Bazocelulární karcinom kůže	84	76	
	Adenokarcinom plic	138	22	
2.	Bazocelulární karcinom kůže	20	104	
	B-non Hodgkinův lymfom	68	56	
3.	Bazocelulární karcinom kůže	36	46	
	Bronchogenní karcinom	78		4
4.	Adenokarcinom rekta	16	82	
	Bazocelulární karcinom kůže	59	39	
5.	Adenom nadledvin	36	36	
	Adenokarcinom žaludku	70		2
6.	Spinocelulární karcinom kůže	35	48	
	Adenokarcinom rekta	65	18	
7.	Bazocelulární karcinom kůže	69	14	
	Papilokarcinom štítné žlázy	75	8	
8.	Bronchogenní karcinom	36		12
	Adenom rekta	40	8	

Obrázek 1. Výskyt nádorů u 623 pacientů po TxS v IKEM (1/1984–12/2007)



kůže obvykle nepůsobily diagnostické problémy. U nádorů zažívacího traktu jsme 1krát zaznamenali akutní krvácení z horní části GIT, u pacientů s karcinomem střeva byly průvodním projevem bolesti břicha s poruchou pasáže stolice, ve 3 případech byla počátečním znamením anémie v krevním obraze, dle anamnestických údajů 75 % pacientů s nádorem zažívacího traktu kouřilo. Nádory plic (kromě kožních) patřily mezi nejčastěji se vyskytující v našem souboru, 90 % nemocných s tímto nádorem před Tx kouřilo nebo byli bývalými kuřáky. Dosti často chyběly klinické symptomy a prvním záchytem bylo patologické ložisko při pravidelné rtg kontrole plic. Definitivní diagnóza nádoru pak byla potvrzena na základě histologického nálezu. Doba od TxS ke stanovení diagnózy tumoru plic je různá, v našem souboru pacientů byla 3 až 216 měsíců. Z údajů mezinárodního registru vyplývá, že pouze 20 % pacientů po TxS přežije 2 roky od stanovení diagnózy tumoru

plic. Nádory ledvin se nejčastěji projevovaly náhlým zhoršením renálních funkcí a i u těchto pacientů jsme v anamnéze zjistili kouření v 50 % případů.

Podrobná vyšetření a diagnostika tumorů byla stanovena ve spolupráci se specializovanými pracovišti, která doporučila vhodný léčebný postup. Chirurgické řešení podstoupilo celkem 56 (61 %) pacientů s nádorem. U 3 pacientů pak ještě navazovalo ozáření. Chemoterapie byla podána 12 pacientům a paliativní aktinoterapie 5 pacientům. Pacienti s PTLD byli podrobně vyšetřeni na hematologickém pracovišti s následnou aplikací cyklů chemoterapie, 2 z nich jsou v remisi (6 a 2,5 roku po léčbě). Všem pacientům byl upraven imunosupresivní protokol snížením dávky cyklosporinu nebo tacrolimu a vysazením mykofenolátu, případně přechodným vysazením cyklosporinu nebo tacrolimu.

Pacienti, u nichž byl nádor diagnostikován včas a mohl být řešen chirurgickou cestou, měli lepší

prognózu než pacienti léčení ozářením nebo chemoterapií.

Diskuze

Na vzniku malignit po Tx se podílí celá řada faktorů. Dlouhodobá imunosuprese oslabuje schopnost imunitního systému ničit potencionální nádorové buňky, chronická alloantigenní stimulace štetu a genetické vlivy celou situaci ještě komplikují. HLA antigeny mohou částečně napomáhat k aktivaci onkogenních virů. Například u pacientů s přítomným HLA-B27 a HLA DR7 je popsáno zvýšené riziko kožních nádorů, stejně tak HLA-DR homozygotních příjemců po TxS. Dochází k poruše imunoregulačních mechanismů a nekontrolované proliferaci buněk, které se podílejí na vzniku nádorů, zvláště pak lymfoidních. Vysokou incidenci epiteliálních nádorů lze vysvětlit synergickým působením imunosupresiv a ostatních karcinogenů. Například metabolity azathioprinu mohou způsobit chemickou fotosenzitivitu a spustit tak nádorové bujení kůže (7). Aplikace monoklonální protilátky OKT 3 jako indukční profylaxe nebo při léčbě akutní rejekce bývá spojena s vyšší incidencí nádorových lymfoproliferačních onemocnění (8). Nutnost podávání vyšších dávek imunosupresiv po TxS ve srovnání s pacienty po Tx ledviny (9) také vysvětluje častější výskyt tumorů po TxS, především non-Hodgkinova lymfomu. Významný rizikový faktor představuje kouření, zvláště u nádorů plic a zažívacího traktu, v našem souboru kouřilo 90 % pacientů s nádorem plic a 75 % pacientů s nádorem GIT. Opakované infekce (viry Epstein-Barrové, cytomegalovirus, viry hepatitidy B, C a papillomaviry) umožňují aktivaci různých onkogenů. Papillomaviry se podílejí nejčastěji na vzniku tumorů urogenitálních, *Herpes simplex* viry pak na karcinomu rtu.

Výskyt kožních tumorů úzce souvisí s expozicí slunečnímu záření, světlým typem pleti, s působením papillomavirů a vysokým rejekčním skóre v 1. roce po Tx, zvyšuje se u starších pacientů a u mužského pohlaví a souvisí s předchozí anamnézou keratózy. V běžné populaci jsou bazocelulární nádory 4–5krát častější než spinocelulární. U transplantovaných pacientů je tomu naopak, spinocelulární nádory se vyskytují 2krát častěji a jsou mnohem agresivnější (10). V našem souboru převažovaly nádory bazocelulární (21 pacientů) nad spinocelulárními (12 pacientů), u 2 pacientů pak byl diagnostikován maligní melanom a u dvou karcinom z Merkelových buněk. Incidence kožních nádorů ve středním zeměpisném pásmu je všeobecně nižší než v oblastech s vysokou expozicí slunečnímu záření, kde může být až 21násobná, což dokládají početné soubory australských pacientů, u nichž kožní tumory tvoří až 80 % malignit po transplantaci (11).

Chronická imunosupresivní profylaxe představuje rizikový faktor pro rozvoj kožních tumorů, týká se to steroidů, azathioprinu, cyklosporinu A a tacrolimu. Mechanismus karcinogenního působení kalcineurinových inhibitorů v kůži je způsoben zpomalením reparace DNA v keratinocytech, které jsou vystaveny slunečnímu záření, u azathioprinu je pak příčinou akumulace 6-thioguaninu.

V některých klinických studiích byla popsána snížená incidence malignit při podávání sirolimu po Tx ledviny (12).

Doba od transplantace do stanovení diagnózy nádoru v našem souboru kolísala od 3 měsíců do 11,6 let, v průměru za $66,6 \pm 41,7$. Bronchogenní karcinom byl diagnostikován průměrně za 87 měsíců (3 až 216 měsíců), nádory zažívacího ústrojí za 40 měsíců (4 až 72 měsíců), potransplantační lymfoproliferační onemocnění za 67 měsíců (6 až 118 měsíců) a kožní nádory za 73 měsíců (6 až 240 měsíců) po transplantaci. Dle zahraniční literatury se doba vzniku nádoru pohybuje od 2,8 do 4,5 let, některá centra uvádějí i dobu kratší 2 let (2, 6).

Léčba pacientů s nádorem závisí na lokalizaci a typu nádoru. Pacienti našeho souboru, kteří byli léčeni chirurgickou cestou, měli relativně lepší prognózu, než ti, kteří podstoupili chemoterapii nebo ozáření. Chemoterapie byla účinná u pacientů s lymfoproliferačním onemocněním. U nádorů plic lobektomie zlepšila osud nemocných, chemoterapie a aktinoterapie byly méně účinné. Nejpriznivější prognózu měli pacienti s nádory kůže, všichni po odstranění tumorů žijí, kromě 2 pacientů s generalizovaným maligním melanomem.

Z našich zkušeností vyplývá, že nezbytnou součástí péče o pacienty po TxS je prevence a časná diagnostika případného nádoru. Pacienti jsou sledováni v 3–4měsíčních intervalech, v prvním roce častěji. Součástí fyzikálního vyšetření je také posouzení kožních změn, případného zvětšení uzlin. Laboratorní odchylky mohou upozornit na probíhající patologický proces. Důležitá jsou pravidelná rtg vyšetření srdce a plic, jednou ročně sonografie břicha a ledvin, u mužů urologické vyšetření a PSA u mužů nad 50 let 1x ročně, u žen pak pravidelná gynekologická vyšetření a mammografie (tabulka 2).

Závěr

Přesto, že rozvoj nových imunosupresiv umožnil delší dlouhodobé přežívání pacientů po Tx srdce, malignity představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí. Riziko vzniku malignit po Tx srdce je mnohem častější než po Tx ledvin nebo jater. Antiproliferační efekt mTOR inhibitorů (sirolimus, everolimus) přináší novou možnost, jak snížit výskyt malignit po transplantaci solidních orgánů. Z výsledku několika multicentrických studií vyplývá signifikantně nižší výskyt tumorů u pacientů po Tx ledviny, kterým byl podáván sirolimus ve srovnání s cyklosporinem A (12, 13). Odpověď, zda mTOR inhibitory jsou stejně účinné také v prevenci a léčbě nádorů po Tx srdce přinese až randomizovaná, klinicky kontrolovaná studie (14).

V našem souboru byly nejvíce zastoupeny nádory kožní a plicní. Časná diagnóza a chirurgická léčba vedoucí k odstranění nádoru je jediným předpokladem další relativně příznivé prognózy. Pravidelné 3–4měsíční kontroly v transplantačních centrech a spolupráce se spádovými lékaři mají

Tabulka 2. Prevence malignit: přehled vyšetření prováděných u pacientů po Tx srdce v rámci pravidelných ambulantních kontrol

• posouzení kožních změn
• vyšetření uzlin
• rtg hrudníku každých 6 měsíců
• sonografie epigastria 1x ročně
• gynekologická prohlídka 1x ročně a mammografie u žen nad 35 let 1x ročně
• urologické vyšetření a PSA u mužů nad 50 let 1x ročně

zásadní význam pro prevenci a vyhledávání potenciálního nádoru. Podrobná diagnostika a vedení léčby již vzniklého tumoru probíhá na specializovaných pracovištích včetně onkologických center, která pacienty dále dispenzarizují.

MUDr. Lenka Hošková

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958/9, 140 21 Praha
e-mail: leho@medicon.cz

Literatura

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult heart transplant report – 2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 769–781.
2. Garlicki M, Wierzbicki K, Przybylowski P et al. The incidence of malignancy in heart transplant recipients. *Ann Transplant.* 1998; 3: 41–47.
3. Couetil JP, McGoldrick JP, Wallwork J, English TA. Malignant tumors after heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1990; 9: 622–626.
4. Penn I. Malignant neoplasia in the immunocompromised patient. In Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA (eds): *The transplantation and replacement of thoracic organs.* Hingham, MA: Kluwer Academic, 1996.
5. Kauffman HM. The United Network for organ sharing position on using donors with primary central nervous system malignancies. *Transplantation* 2005; 79: 622–623.
6. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *J Thor Cardiovasc Surg* 2001; 19: 696–701.
7. Hemmens VJ, Moore DE. Photochemical sensitization by azathioprine and its metabolites: II. Azathioprine and nitroimidazole metabolites. *Photochem Photobiol.* 1986; 43: 257–262.
8. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fischer SG et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723–1728.
9. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 222–229.
10. Kanitakis J, Euvrard S, Claudy A. Skin cancers in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 1115.
11. Veness MJ. Cardiac transplant-related cutaneous malignancies in an Australian recipients, *Clinical Oncology* 1998; 10: 194–147.
12. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Nephrol.* 2006; 17: 581–589.
13. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-years incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18: 446–449.
14. Valantine H. Is there a role for proliferation signal/mTOR inhibitors in the prevention and treatment of de novo malignancies after heart transplantation? Lessons learned from renal transplantation and oncology. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 557–564.