

Kožní nádory a transplantace ledviny – výsledky statistické analýzy transplantačního centra Fakultní nemocnice Olomouc

Lucie Kalinová^{1,3}, Ondřej Májek², Daniel Stehlík³, Karel Krejčí⁴, Petr Bachleda¹

¹II. chirurgická klinika, FN Olomouc

²Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

³Oddělení plastické a rekonstrukční chirurgie, FN Olomouc

⁴III. interní klinika, FN Olomouc

Cíl práce: Provést zhodnocení výskytu nádorových onemocnění kůže a identifikovat faktory spojené se zvýšeným výskytem těchto diagnóz u pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc.

Metodika: Byla provedena retrospektivní analýza údajů zdravotnické dokumentace všech pacientů, kteří v období 1984–2009 podstoupili transplantaci ledviny a byli sledováni v transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc (n = 603). U pacientů, u nichž byl zjištěn vznik nádorového onemocnění, bylo zaznamenáno datum a typ diagnózy. Zjištěné údaje byly konfrontovány s daty Národního onkologického registru. Pacienti s diagnózou nádorového onemocnění před transplantací byli ze sledování vyloučeni. Hodnocení vlivu sledovaných parametrů na výskyt nádorového onemocnění kůže po transplantaci ledviny bylo provedeno pomocí Mann – Whitney a Chí kvadrát testu.

Výsledky: Ve sledované populaci bylo zjištěno nádorové onemocnění vzniklé de novo po transplantaci u 92 pacientů. Kožní nádor mělo celkem 55 pacientů. U 52 (94,5 %) pacientů se jednalo o nemelanomový kožní karcinom, 2 (3,6 %) pacienti měli maligní melanom, u jednoho pacienta se vyskytl nádor z Merkelových buněk. Ze všech hodnocených parametrů se jako statisticky významné pro výskyt nádorů kůže ukázaly věk pacienta v době transplantace a typ imunosupresivní terapie.

Klíčová slova: kožní nádory, transplantace, imunosuprese.

Skin Cancer and Renal Transplantation – University Hospital Olomouc Transplant Center Statistical Analysis Outcomes

Aim: To provide the evaluation of skin cancer incidence and to identify factors associated with an increased incidence of skin cancers in renal transplant recipients followed in the University Hospital Olomouc Transplant Center.

Methods: A retrospective data analysis of medical records of all transplant patients who underwent renal transplantation in the period 1984–2009 and were followed in the University Hospital Olomouc Transplant Center (n = 603). In patients who were reported to have a diagnosis of cancer date and type of diagnosis were recorded. The cohort was linked with the National Cancer Registry of the Czech Republic. Patients with a diagnosis of cancer prior to transplantation were excluded from the study. Statistical analysis was performed using the Mann – Whitney and Chi square test.

Results: In the study population we found cancer de novo after transplantation in 92 patients. Skin cancer had a total of 55 patients. Fifty-two (94.5 %) patients had non-melanoma skin cancer, 2 (3.6 %) patients had malignant melanoma, and we uncovered one case of merkel cell carcinoma of the skin. Out of all evaluated parameters, the patient's age at the time of transplantation and type of immunosuppressive therapy showed statistical significance.

Key words: skin cancer, transplantation, immunosuppression.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 178–180

Úvod

Zvýšený výskyt kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny byl poprvé referován již v roce 1971 v časopise Lancet (1). V mnoha dalších studiích bylo prokázáno, že kožní nádory představují nejčastější formu nově vzniklých nádorových onemocnění diagnostikovaných u příjemců transplantované ledviny, navíc se objevují o desetiletí dříve než u jejich vrstevníků bez imunosuprese a vyznačují se agresivnějším chováním (2).

Počet nemocných žijících s transplantovanou ledvinou je v současné době celosvětově odhadován na více než půl miliónu příjemců

a podle publikovaných literárních údajů je ale spousta jeden kožní nádor během dvacetiletého sledování diagnostikován až u poloviny z nich (3, 4). V souvislosti s trendem zvyšování počtu provedených transplantací a delším přežíváním transplantovaných nemocných lze v budoucnosti předpokládat další nárůst výskytu kožních nádorů v této rizikové skupině.

Informace o výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů dostupné v českém písemnictví jsou omezeny na přehledové studie a kazuistická sdělení, dosud však nebyla publikována žádná práce, které by hodnotila výskyt a rizikové faktory vzniku kožních

nádorů v populaci nemocných po transplantaci ledviny v České republice. Analýza transplantačního registru Fakultní nemocnice Olomouc tak představuje unikátní studii, jejíž výsledky přinášejí rozšíření poznatků o vztazích mezi transplantací ledviny a vznikem kožních nádorů.

Metodika

V období od ledna 1984 do prosince 2009 bylo v transplantačním centru FN Olomouc sledováno 603 pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny. U všech pacientů byla provedena analýza údajů zdravotnické dokumentace, zaznamenány byly parametry demografické, tj.

pohlaví a věk v době transplantace, imunologické, tj. počet HLA shod, hladina panel – reaktivních protilátek (PRA), krevní skupina (KS), dále datum transplantace, základní onemocnění jako příčina ledvinného selhání, délka dialyzační léčby před transplantací a typ primárně nasazené imunosupresivní terapie.

U pacientů, u nichž byl zjištěn vznik nádorového onemocnění, bylo zaznamenáno datum diagnózy a typ nádoru. Zjištěné údaje byly konfrontovány s daty evidovanými v Národním onkologickém registru České republiky (NOR ČR), které byly získány na základě dohody o předání dat uzavřené mezi Fakultní nemocnicí Olomouc a NOR ČR. V případě zjištění chybějících údajů o výskytu nádorového onemocnění u pacientů sledovaných v transplantačním registru bylo provedeno doplnění údajů. Pacienti, u nichž byl zjištěn výskyt nádoru v období před transplantací ledviny, byli ze sledování vyloučeni. Pro zjištění statisticky významného rozdílu mezi hodnotami sledovaných parametrů u pacientů bez výskytu nádorového onemocnění a pacientů se zjištěným nádorovým onemocněním kůže vzniklým de novo po transplantaci byl použit Mann – Whitney test a Chí kvadrát test nezávislosti v kontingenční tabulce. Hladina významnosti byla zvolena 5 %.

Výsledky

Ze 603 sledovaných pacientů (366 mužů, 234 žen) bylo zjištěno nádorové onemocnění u celkem 101 pacientů. U 9 z nich se nádor vyskytl před transplantací. Tito pacienti byli ze sledování vyloučeni (3x pro nádor kůže, 6x pro nádor solidního orgánu). 92 pacientů (mužů, žen) bylo sledováno průměrně po dobu 66 měsíců (rozmezí 0–141 měsíců) po transplantaci ledviny. Průměrný věk pacienta v době první transplantace byl 48,0 ± 12,7 roku.

Výskyt kožního nádoru byl zaznamenán u celkem 55 pacientů (37 mužů, 19 žen). U 52

pacientů (34 mužů, 18 žen) bylo zjištěno 124 nemelanomových kožních nádorů (non-melanoma skin cancer, NMSC), z nichž 76 (61,2 %) bylo bazocelulárních karcinomů (basal cell carcinomas, BCC) a 48 (38,7 %) spinocelulárních karcinomů (squamous cell carcinomas, SCC). U 2 pacientů byl diagnostikován maligní melanom (MM), v jednom případě se vyskytl nádor z Merkelových buněk (merkel cell carcinoma, MCC). Nebyl zjištěn žádný případ Kaposiho sarkomu (KS), ani čistě kožní formy lymfoproliferativního onemocnění. Průměrný časový interval od data transplantace do stanovení diagnózy byl 62,4 ± 38,4 měsíců.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou sledovaných pacientů bez diagnózy nádorového onemocnění (n = 511) a skupinou sledovaných pacientů s kožním nádorem vzniklým po transplantaci (n = 55) v zastoupení pohlaví, typu základního onemocnění ledvin, počtu HLA shod, zastoupení krevních skupin, v průměrné hladině PRA či celkové délce dialyzační léčby před transplantací. Statisticky významná asociace byla nalezena mezi výskytem kožního nádoru a typem iniciální imunosuprese. Pacienti, kteří jako iniciální imunosupresi dostávali kombinaci obsahující mykofenolát mofetil (MMF), měli zjištěno signifikantně méně kožních nádorů než pacienti s jinou kombinací léčiv (dvojkombinace cyklosporin, prednison, trojkombinace cyklosporin, azathioprin, prednison či cyklosporin, tacrolimus, prednison, eventuálně jiná kombinace bez MMF). Jako statisticky významný pro výskyt kožního nádoru se ukázal také věk pacienta v době první transplantace. Průměrný věk pacientů, kteří měli v potransplantačním období zjištěn kožní nádor, byl v době provedení transplantace 47,8 ± 11,4 let, zatímco pacienti bez diagnózy nádorového onemocnění měli v době provedení transplantace průměrně 52,9 ± 10,25 let.

Diskuze

Výsledky referované většinou evropských transplantačních center vykazují poměrně konzistentní podíl pacientů s kožním nádorem na celkovém počtu transplantovaných nemocných s nádorovým onemocněním (38–63 %) (5–11). Znatelně nižší výskyt kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin je sledován v asijských zemích (10, 12). Naopak tradičně nejvyšší zastoupení mají nádory kůže u transplantovaných nemocných v oblasti Austrálie a Nového Zélandu, kde do dvaceti let po transplantaci je kožní nádor diagnostikován u více než 70 % transplantovaných pacientů (13).

Naše studie ukázala výsledky srovnatelné s údaji referovanými jinými evropskými transplantačními centry (tabulka 1). Při nejdéle 25letém sledování byl kožní nádor zjištěn u 55 pacientů. Na počtu pacientů, kteří měli diagnostikováno nádorové onemocnění vzniklé de novo po transplantaci se tak pacienti s nádorem kůže podílejí 62 %. Z tohoto hlediska se naše studie nejvíce podobá pozorování publikovanému italskými autory v roce 1997. Montagnino, et al. referovali o 48 pacientech po transplantaci ledviny s nádorem kůže z celkového počtu 76 pacientů s nádorovým onemocněním (odpovídá 63 %) (11).

Z publikovaných prací je dále zřejmá snaha autorů o identifikaci rizikových faktorů pro vznik kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin. Vedle známé asociace zvýšeného výskytu kožních nádorů s expozicí slunečnímu záření je nejčastěji diskutován vliv imunosupresivní terapie. Za hlavní rizikový faktor pro rozvoj kožních tumorů je považována medikace azathioprinu, cyklosporinu A a tacrolimu. Uvádí se také, že steroidy i při malých dávkách ovlivňují funkci imunokompetentních buněk a výrazně tak snižují imunosurveillance (14). Jednoznačný důkaz jejich onkogenního potenciálu však podán ne-

Tabulka 1. Výsledky sledování výskytu kožních nádorů

Autor studie	London (5)	Montagnino (11)	Hiesse (8)	Marcen (6)	Wisgerdof (7)	Ju (10)	Popov (9)
Σ sled. pac. celkem	918	854	1 700	793	1 906	2 630	185
Doba sledování (roky)	24	nedef.	25	23	40	28	13
Σ pac. s dg. nádor. onemocnění	70	76	133	95	327	177	19
Σ pac. s dg. kožního nádoru	42	48	52	44	185	35	10
Podíl pac. s dg. kožního nádoru* (%)	52,5	63	38	46	56	18	55
Σ pac. s dg. SCC	30	26	28	nedef.	nedef.	nedef.	8
Σ pac. s dg. BCC	12	11	13	nedef.	nedef.	nedef.	2
Σ pac. s dg. MM	–	4	4	nedef.	nedef.	nedef.	–
Σ pac. s dg. KS	–	13	9	nedef.	nedef.	nedef.	3
Σ pac. s dg. lymfomu	7	3	10	nedef.	nedef.	nedef.	–

*na počtu pacientů s diagnózou nádorového onemocnění

byl. Mechanismus karcinogenního působení kalcineurinových inhibitorů v kůži je způsoben především zpomalením reparace DNA v keratinocytech, které jsou vystaveny slunečnímu záření, u azathioprinu je pak příčinou akumulace 6-thioguaninu (15). Hodnocení mykofenolátu mofetilu z hlediska jeho možné onkogenní aktivity je kontroverzní. Podle některých autorů je MMF asociován se zvýšenou invazivitou nádorových buněk (16), někteří naopak popisují možný anti-onkogenní efekt. MMF v experimentu snižoval schopnost adheze buněk některých nádorových linií k endotelu (17, 18). Wang provedl systematické review literatury a pokusil se srovnat onkogenní potenciál azathioprinu a MMF. Zjistil, že není signifikantní rozdíl ve výskytu kožních malignit u pacientů po transplantaci ledvin léčených těmito léčivými (19). V námi sledovaném souboru jsme zaznamenali nižší výskyt kožních nádorů ve skupině pacientů, kteří dostávali kombinaci obsahující mykofenolát mofetil jako iniciační imunosupresi.

V literatuře je často popisován antiproliferativní efekt mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitorů, které blokují signály pro buněčné cytokiny a růstové faktory. V recentní prospektivní kontrolované studii německých autorů byla dokonce potvrzena schopnost zastavit progresi NMSC a navodit regresí u premaligních kožních lézí (20). Námi sledovaný soubor nezahrnoval pacienty, kteří by mTOR inhibitory dostali jako primární imunosupresi.

V souvislosti se vznikem potransplantačních malignit jsou často diskutovány i preparáty užívané v rámci indukčních režimů (tj. velmi intenzivní imunosuprese, která má zabránit odvržení štěpu v době časně po transplantaci, kdy je imunologické riziko nejvyšší). Nejčastěji jsou užívány monoklonální a polyklonální protilátky proti receptorům T a B lymfocytům. Studie prokazují především vyšší riziko vzniku potransplantačních lymfoproliferací v souvislosti s užíváním antithymocytárního globulinu, antilymfocytárního globulinu či muromonabu (OKT3) (21), ovšem jednoznačný důkaz vyššího rizika vzniku kožních nádorů v důsledku uvedených preparátů publikován nebyl.

Asociace mezi výskytem kožních nádorů a věkem pacienta v době transplantace byla prokázána téměř ve všech publikovaných studiích, a to jak ve studiích založených na analýzách údajů jednotlivých transplantačních center, tzv.

single center studies (6–10, 12), tak i ve studiích vycházejících z údajů velkých populačních registrů (22, 23). I v námi sledovaném souboru byli pacienti, u nichž byl v potransplantačním období zjištěn kožní nádor, v době provedení první transplantace statisticky významně starší než pacienti, u nichž nádorové onemocnění po transplantaci diagnostikováno nebylo. Prokázaná asociace je také v souladu s tezí, že stárnutím dochází ke snížení potenciálu přirozené obnovy poškozených buněk a DNA – reparačních mechanismů vznikajících v důsledku expozice environmentálními faktory, např. UV záření (24).

Závěr

Námi zjištěné výsledky jsou konzistentní s údaji publikovanými ve světové literatuře. Je zřejmé, že problematika výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny zasluhuje pozornost všech odborníků poskytujících péči transplantovaným pacientům. Tak, jako je tomu v mnoho zahraničních zemích, by se i v České republice pravidelné vyšetřování kůže mělo stát součástí péče o transplanto- vané pacienty. Větší důraz by měl být kladen také na edukaci těchto pacientů. Informace podané odborníky společně s poskytnutím tištěných informačních materiálů by mohly přispět k větší individuální zodpovědnosti a podpořit protektivní chování pacientů (používání sunscreenů apod.).

Literatura

1. Walder B, Robertson M, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971; 2: 1282–1283.
2. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, et al. Skin cancer in organ transplant recipient – Where do we stand today? *Am J Transpl* 2008; 11: 2192–2198.
3. Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1288–1293.
4. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681–1691.
5. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346: 403.
6. Marcen R, Pascual J, Tato AM, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1714–1716.
7. Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: A long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol* 2010;29 [Epub ahead of print] 7-2010 [cit 20-9-2010]. Dostupné na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
8. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, et al. Malignancy after renal transplantation: Analysis of incidence and risk factors in 1 700 patients followed during a 25-Year period. *Transplant Proc* 1997; 29: 831–833.

9. Popov Z, Ivanovski O, Kolevski P, et al. De novo malignancies after renal transplantation – a single-center experience in the Balkans. *Transplant Proc* 2007; 39: 2589–2591.
10. Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, et al. Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transpl Int* 2009; 22: 644–653.
11. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant* 1996; 10: 461–469.
12. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997; 71: 517–520.
13. Bouwens Bavinck JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in transplant patients in Queensland, Australia. *Transplantation* 1996; 61: 715–721.
14. Cidlowski JA, King KL, Evans-Storms RB, et al. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in the immune system. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51: 457–490; discussion 490–491.
15. Guba M, Graeb C, Jauch KW, et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004; 77: 1777–1782.
16. Blaheta RA, Bogossian H, Beecken WD, et al. Mycophenolate mofetil increases adhesion capacity of tumor cells in vitro. *Transplantation* 2003; 76: 1735–1741.
17. Engl T, Makarevic J, Relja B, et al. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on growth factor-beta 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 607–614.
18. Engl T, Relja B, Natsheh I, et al. Modulation of the CXCL chemokine expression profile on tumor cells by the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *Int J Mol Med*. 2005; 15: 641–647.
19. Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc* 2004; 36: 2068–2070.
20. Salgo R, Gossman J, Schöfer H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-) malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010; 10: 1385–1393.
21. Opelitz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a Collaborative transplant study report. *J Am Transplant*. 2004; 4: 222–230.
22. Webster AC, Chapman JR. Chapter 10. Cancer. ANZDATA Registry Report 2005. 28th annual report. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (<http://www.anzdata.org.au>); 2006: 131–139.
23. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004; 4: 905–913.
24. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER. DNA repair and aging in basal cell carcinoma: a molecular epidemiology study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1614–1618.

MUDr. Lucie Kalinová

II. chirurgická klinika, Oddělení plastické a rekonstrukční chirurgie a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
lucie.kalinova@email.cz