

The 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: A single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients

Sebastian Rademacher, Daniel Seehofer, Dennis Eurich, Wenzel Schoening, Ruth Neuhaus, Robert Oellinger, Timm Denecke, Andreas Pascher, Eckart Schott,⁵ Mariann Sinn, Peter Neuhaus, Johann Pratschke

Περίληψη άρθρου

Οι de novo νεοπλασίες (de novo malignancies- DNM) αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες όψιμης θνησιμότητας μετά από μεταμόσχευση ήπατος (Liver Transplantation-LT). Αναλύσαμε 1616 διαδοχικούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος μεταξύ του 1998 και του 2006 στο ίδρυμά μας. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά την διάρκεια των 28 ετών της μελέτης από το εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας. Πλήρη δεδομένα παρακολούθησης ήταν διαθέσιμα σε 96% των ασθενών, ελλιπή στοιχεία στο 3% των ασθενών, ενώ μόλις 1% των ασθενών διέκοψαν την παρακολούθηση. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 14.1 έτη. Αναλύθηκαν παράγοντες με πιθανή προγνωστική σημασία ως προς την ανάπτυξη DNMs, ενώ έγινε σύγκριση της επίπτωσης των νεοπλασιών σε σχέση με πληθυσμό μη μεταμοσχευθέντων, με τη χρήση τυποποιημένων λόγων συχνότητας. Συνολικά, 266 (16.5%) των ασθενών ανέπτυξε 322 DNMs των εξής κατηγοριών: αιματολογικές νεοπλασίες (n=49), καρκίνο του δέρματος (n=83), και μη δερματικούς όγκους συμπαγών οργάνων (Solid Organ Tumors-SOT, n=190). Η πιθανότητα ανάπτυξης DNM σε διάστημα 10 και 25 ετών ήταν 12.9% και 23% αντίστοιχα. Η αντίστοιχη πιθανότητα ανάπτυξης SOT ήταν 7.8% και 16.2%. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση του SOT ήταν 57.4 έτη (εύρος 18.3-91.1 έτη). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η μεγαλύτερη ηλικία του λήπτη (σχετικός κίνδυνος [HR] 1.03, $p < 0.001$) και το ιστορικό καπνίσματος ([HR], 1.92 $p < 0.001$) σχετίζονταν σημαντικά με την ανάπτυξη SOT. Επιπλέον, η ανάπτυξη SOT σχετίστηκε σημαντικά με θεραπεία με κυκλοσπορίνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με tacrolimus ([HR], 1.53, $p = 0.03$). Η παρούσα ανάλυση αναδεικνύει μια δυσανάλογη αύξηση των de novo SOT σε μια αυξανόμενη περίοδο παρακολούθησης. Η μεγαλύτερη ηλικία και

το ιστορικό καπνίσματος επιβεβαιώνονται ως μείζονες παράγοντες κινδύνου. Αναδεικνύεται επιπλέον η σημασία του είδους της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Σχόλιο άρθρου:

Οι Rademacher et al. σε αναδρομική μελέτη 1616 μεταμοσχευθέντων ασθενών με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14 ετών, αναδεικνύουν 10ετή πιθανότητα ανάπτυξης DNM 12.9%, συχνότητα η οποία είναι υψηλότερη του γενικού πληθυσμού, χαμηλότερη ωστόσο σε σχέση με προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες (έως 20-22%)^{1,2}. Η απόκλιση αυτή ενδεχομένως οφείλονται σε διαφορές ως προς περιβαλλοντική έκθεση, τη σύνθεση του πληθυσμού των μελετών (στην παρούσα μελέτη το 95% των ασθενών ανήκουν στη Καυκάσια φυλή) και τη χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή. Επιπλέον, «τεχνικά» θέματα, όπως ο μη υπολογισμός στην παρούσα μελέτη της υψηλού βαθμού δυσπλασίας του κόλου, καθώς και ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης με τον κίνδυνο απώλειας δεδομένων που συνεπάγεται, εξηγούν την προς τα κάτω απόκλιση της συχνότητας DNS σε σχέση με μελέτες στο παρελθόν.

Η μελέτη επιβεβαιώνει επίσης την προγνωστική αξία της μεγαλύτερης ηλικίας και του καπνίσματος στην εμφάνιση DNM, ενώ ενδιαφέρον προκαλεί η ανάδειξη χαμηλού κινδύνου DNMs σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς με Πρωτοπαθή Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (primary sclerosing cholangitis-PSC), ενός πληθυσμού που εθεωρείτο υψηλού κινδύνου ανάπτυξης νεοπλασιών. Η χαμηλή αυτή συχνότητα αποδίδεται από τους ερευνητές στη χαμηλή συχνότητα καπνίσματος σε αυτή την ομάδα ασθενών, θα μπορούσε ωστόσο να αποδοθεί και στον μικρότερο αριθμό PSC ασθενών καθώς και σε διαφορές στη συχνότητα της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου, παράμετρος η οποία δεν εκτιμήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Ενδιαφέρουσα, τέλος, είναι η συσχέτιση αυξημένης συχνότητας DNM, και ιδίως συμπαγών όγκων, με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών σχημάτων βασισμένων στην κυκλοσπορίνη σε σύγκριση με αντίστοιχα σχήματα βασισμένα στο tacrolimus. Πρόκειται για συσχέτιση η οποία έχει αναφερθεί στο παρελθόν από τους Tjon et al., και αποδίδεται στην παρέμβαση της κυκλοσπορίνης τόσο στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και όσο στην επίδραση του φαρμάκου στην έκφραση αυξητικών παραγόντων όπως είναι ο tumor growth factor β ³.

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009; 137:2010-2017.
2. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001; 34:84-91.
3. Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl* 2010;16: 837-846.

Link άρθρου: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.24795/epdf>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας