

Osud pacientů přežívajících deset let po transplantaci srdce se zřetelem k výskytu maligního onemocnění

Lenka Špinarová, Petr Hude, Jan Krejčí, Hana Poloczková, Eva Ozábalová, Helena Bedáňová*, Petr Němec*, Jiří Ondrášek*, Jan Černý*, Jiří Vítovec

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,

*Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Česká republika

Špinarová L, Hude P, Krejčí J, et al. **Osud pacientů přežívajících deset let po transplantaci srdce se zřetelem k výskytu maligního onemocnění.** *Cor Vasa* 2009;51(6):415–418.

Autoři podávají přehled desetiletého přežívání nemocných po transplantaci srdce na brněnských pracovištích (I. interní kardiologická klinika a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie) se zaměřením na výskyt malignit. V letech 1993–1997 bylo transplantováno 95 pacientů. Z tohoto souboru zemřelo časně do šesti měsíců 16 pacientů.

Do dalšího hodnocení pro desetileté přežívání bylo zařazeno 79 pacientů. Desetileté přežívání pacientů z let 1993–1997 bylo 67 %, 62 %, 53 %, 54 % a 74 %. Příčinou úmrtí byla malignita ve čtyřech případech (z toho tři lymfomy), vaskulopatie štěpu v pěti případech, sepse ve dvou případech, metabolický rozvrat ve čtyřech případech, akutní celulární rejekce ve třech případech a z ostatních příčin dva případy. S delší dobou od transplantace dochází k dalšímu nárůstu malignit: v 11., 12. a 13. roku od transplantace. Na malignitu zemřelo dalších pět pacientů: u dvou se vyskytly lymfomy, u jednoho tumor mozku, u dalšího karcinom plic a v jednom případě karcinom tlustého střeva.

Transplantace srdce je metoda, která prodlužuje život a zlepšuje jeho kvalitu pacientům, kteří by dříve zemřeli na terminální srdeční selhání. Na druhé straně však dlouhodobá imunosuprese s sebou přináší i četné nežádoucí účinky, které limitují dlouhodobé přežívání pacientů.

Klíčová slova: Transplantace srdce – Mortalita – Chronické srdeční selhání – Malignity

Špinarová L, Hude P, Krejčí J, et al. **The fate of patients surviving at 10 years after heart transplantation with a focus on the incidence of malignant disease.** *Cor Vasa* 2009;51(6):415–418.

This is a review of 10-year survival of heart transplant recipients at Brno-based centers (Department of Medicine/Cardiology/Angiology I and Center of Cardiovascular and Transplant Surgery) with a focus on the incidence of malignant disease. A total of 95 patients had heart transplantation in the 1993–1997 period. Of this number, 16 died early within six months.

The analysis of 10-year survival included 79 patients. The 10-year survival rates of patients treated in 1993–1997 were 67%, 62%, 53%, 54%, and 74%, respectively. Causes of death were malignant disease in four cases (among these, three lymphomas), graft vasculopathy in five, sepsis in two, metabolic dysfunction in four, acute cellular rejection in three, and other in two cases. A rise in malignant disease occurs as the time since transplantation increases: another five patients died in years 11, 12, and 13 post-transplant: two had lymphoma, and there was one brain tumor, lung cancer, and colorectal cancer in one case each.

Heart transplantation is a method of treatment extending life and improving the quality of life of patients who would have previously died from end-stage heart failure.

On the other hand, long-term immunosuppression is associated with numerous side effects limiting the long-term survival of patients.

Key words: Heart transplantation – Mortality – Chronic heart failure – Malignant disease

Adresa: prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 602 00 Brno, Česká republika, e-mail: lspinar@med.muni.cz

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT-MSM č. 0021622402.

Úvod

Během posledních dvou desetiletí se stala ortotopická transplantace srdce (OTS) zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. Nárůst transplantací ve světě byl možný díky pokrokům v chirurgii, přenosu tkání a imunosupresi, která umožňuje dlouhodobé přežívání štěpu.

K časným komplikacím patří akutní rejekce, selhání štěpu a infekce. Ke komplikacím v pozdním období patří opět infekce, rejekce – buněčné i vaskulární, nefropatie (podmíněna zejména užíváním cyklosporinu), hypertenze, diabetes mellitus, osteoporóza či vředová choroba. Dlouhodobé přežívání – více než deset let limitují zejména častější malignity (typicky proliferace lymforetikula) a vaskulopatie štěpu, k níž kromě klasických mechanismů přispívá i chronická rejekce a cytomegalovirová (CMV) infekce.⁽¹⁾

V naší práci hodnotíme desetileté přežívání pacientů po transplantaci srdce na brněnském pracovišti.

Soubor pacientů

Od roku 1992, kdy byl v Brně v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie zahájen program transplantace srdce, bylo do konce roku 2007 operováno 287 dospělých pacientů (obrázek 1).

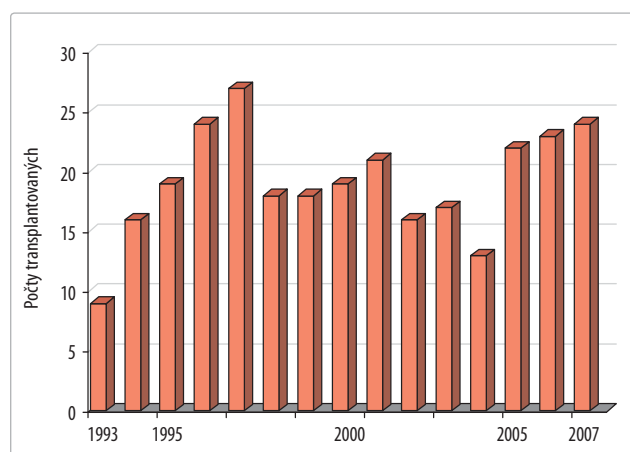
V roce 1992 byl transplantován pouze jeden pacient, který časně po operaci zemřel. Do hodnocení byli zařazeni pacienti z let 1993–1997 – celkem 95 pacientů. Z tohoto souboru zemřelo časně do šesti měsíců 16 pacientů.

Do dalšího hodnocení pro desetileté přežívání bylo zařazeno 79 pacientů (69 mužů a 10 žen).

Průměrný věk pacientů tohoto souboru byl v době transplantace $51,2 \pm 8,5$ let. Hlavní diagnózou, která vedla k transplantaci srdce, byla ischemická choroba srdeční (48 pacientů), dilatační kardiomyopatie (26 pacientů) a chlopenní vada (5 pacientů).

Výsledky

Desetileté přežívání všech pacientů, kteří byli operováni v roce 1993–1997, ukazuje *tabulka 1*. Při hodnocení souboru 79 pacientů, kteří přežili více než šest měsíců, byla



Obrázek 1 Počty ortotopických transplantací srdce v Brně

Tabulka 1 Přežívání pacientů po deseti letech

| Rok ortotopické transplantace srdce | Počet pacientů | Počet žijících po deseti letech | Procento žijících po deseti letech |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1993 | 9 | 6 | 67 |
| 1994 | 16 | 10 | 62 |
| 1995 | 19 | 10 | 53 |
| 1996 | 24 | 13 | 54 |
| 1997 | 27 | 20 | 74 |

příčinou úmrtí malignita ve čtyřech případech (z toho tři lymfomy), vaskulopatie štěpu v pěti, sepse ve dvou, metabolický rozvrat ve čtyřech, akutní celulární rejekce ve třech případech a dva z jiných příčin. S delší dobou od transplantace dochází k dalšímu nárůstu malignit: v 11., 12. a 13. roku od OTS zemřelo na malignitu dalších pět pacientů; dva z důvodu lymfomů, jeden na glioblastom mozku, karcinom plic a karcinom tlustého střeva (viz *tabulka 2*).

Z pacientů žijících více než deset let po OTS mají další čtyři malignitu: dva karcinom žaludku, jeden karcinom prostaty a jedna žena karcinom prsu.

Diskuse

Úspěšná transplantace srdce znamená pro pacienty trvalou imunosupresivní léčbu a přináší řadu komplikací, které jsou s ní spojeny. Jde jednak o metabolické poruchy, jako je hyperlipidemie či diabetes mellitus, hypertenze, postižení jater či ledvin, osteoporóza, vředová choroba, rejekce a infekce; v dlouhodobém sledování je limitací přežívání vaskulopatie či malignita.⁽²⁾

Nejvíce údajů, pokud jde o přežívání pacientů po OTS, lze zjistit z registru ISHLT (International Registry of Heart and Lung Transplantation). Poslední zpráva vydaná v roce 2008⁽³⁾ sleduje příčinu úmrtí pacientů od ledna 1992 do června 2006. Po pěti letech od OTS se na první místo dostává vaskulopatie štěpu (33 %), následovaná malignitami (23 %) a infekcemi (11 %). Po pátém roce je právě růst malignit nejstrmější ze všech příčin úmrtí. Příčiny úmrtí, které odrážejí výsledky nadměrné imunosuprese (infekce a malignity), jsou v rovnováze s příčinami „podsuprimování“ (vaskulopatie štěpu či jeho selhání).

V našem případě byla nejčastější příčinou úmrtí u pacientů, kteří přežili déle než šest měsíců, vaskulopatie štěpu, následovaná malignitami a metabolickým rozvratem.

Ranjíte a spol.⁽⁴⁾ sledovali ve své práci dlouhodobé přežívání pacientů po OTS v době podávání cyklosporinu. Šlo o 195 pacientů, u nichž byla provedena transplantace srdce v letech 1983–1988. Přežívání v prvním roce po transplantaci bylo 72 %, pětileté 58 % a desetileté 39 %. Z 65 pacientů, kteří přežili déle než deset let, byla u 14 (22 %) diagnostikována vaskulopatie štěpu. Při hodnocení mnohorožnou analýzou byla jediným rizikovým faktorem, který ovlivňoval dlouhodobé přežití, diagnóza předtransplantační ischemické choroby srdeční.

Tabulka 2 Úmrtí na malignity pacientů z celého souboru transplantovaných 1993–1997 (n = 95)

| Typ malignity | Lymfom | Lymfom | Lymfom | Karcinom ledvin | Karcinom tlustého střeva | Lymfom | Glioblastom mozku | Lymfom | Karcinom plic |
|---|--------|--------|--------|-----------------|--------------------------|--------|-------------------|--------|---------------|
| Roky od ortotopické transplantace srdce | 1 rok | 2 roky | 6 let | 10 let | 11 let | 11 let | 12 let | 12 let | 13 let |

Další studie,⁽⁵⁾ která sledovala dlouhodobé přežívání po OTS, zahrnuje 148 pacientů operovaných v letech 1985–1991. Pětileté přežívání bylo 75 %, desetileté 58 % a patnáctileté 42 %. Po prvním měsíci od OTS zemřelo celkem 81 pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí byly malignity – u 29 pacientů (35,8 %) a vaskulopatie štěpu u 20 pacientů (24,7 %), nespecifické selhání štěpu u sedmi pacientů (8,6 %) a u pěti pacientů infekce (6,2 %). Na koronarografii byla vaskulopatie zachycena u 50,3 % pacientů a 5,3 % mělo provedenou retransplantaci. Malignity se vyvinuly u 63 pacientů, tj. ve 48,1 % z celého souboru; 29 pacientů zemřelo.

Kožní nádor mělo 31 % pacientů, solidní nádor 26 a 14 pacientů mělo krevní malignity. Při rozboru solidních nádorů šlo v osmi případech o nádory gastrointestinálního traktu, v sedmi případech o nádory v urologické oblasti, v šesti případech o nádory plicní a u pěti pacientů o nádory orofaryngeální. Při provedení mnohorozměrné analýzy patřily solidní nádory s kouřením ke statisticky významným rizikovým faktorům pro přežívání.⁽⁵⁾

Pacienti po transplantaci mají 100krát větší riziko vzniku maligních onemocnění než jejich stejně staří vrstevníci.⁽⁶⁾ K nejčastějším případům patří kožní malignity a abnormální proliferace B lymfocytů. Udává se, že vznik lymfomů může být indukován virem Epsteina-Barrové.⁽⁷⁾ V našem souboru byly také nejčastější fatální malignitou lymfomy. Jejich počet narůstal s délkou doby od transplantace srdce.

V australské studii⁽⁸⁾ bylo hodnoceno 907 pacientů po transplantaci srdce, srdce a plic či plic s incidencí malignit u věkově srovnatelné populace bez orgánové transplantace. V souboru pacientů po transplantaci bylo 424 úmrtí; bylo potvrzeno 102 onkologických onemocnění, což představovalo 7,1krát vyšší incidenci ve srovnání s běžnou populací. Nejčastější malignitou bylo lymfoproliferativní onemocnění (692/100 000 osob za rok), dále malignity hlavy a krku (336/100 000 osob za rok) a rakoviny plic (251/100 000 osob za rok). Při srovnání s běžnou populací je riziko zvýšeno u jednotlivých malignit 26,2krát, 21krát a 9,3krát.⁽⁸⁾

Uvádí se incidence malignit – 33 % v desetiletém přežívání – převažuje rakovina kůže. Věk příjemce patří k významným predikátorům vzniku malignity: 65letý příjemce má 3,5krát vyšší riziko než 45letý příjemce. Rizikovými faktory pro vznik malignity > pět let po OTS jsou: mužské pohlaví, věk příjemce.

Ve studii, která porovnávala rozdíly mezi pacienty střednědobě přežívajícími (> šest měsíců a < 10 let) ve srovnání s dlouhodobě přežívajícími (> 10 let), byl nalezen výskyt lymfoproliferativního onemocnění u 19 ze 197 střednědobě přežívajících a u 11 ze 140 dlouhodobě přežívajících. Ostatní nelymfoidní malignity se vyskytly častěji ve skupi-

ně dlouhodobě přežívajících – 59 ve srovnání s 38 pacienty – což jasně ukazuje, že čím déle pacient přežívá, tím více narůstá výskyt malignit.⁽⁹⁾

Proonkogenní důsledky imunosuprese byly sledovány zejména u pacientů po transplantaci ledvin, kde po 20 letech užívání imunosuprese dosahuje incidence malignit 40 %.⁽¹⁰⁾

Incidence neoplastických komplikací se také liší podle transplantovaného orgánu – je vyšší u příjemců srdce než ledvin, je to zřejmě kvůli užívání vyšších dávek imunosupresiv.⁽¹¹⁾

Malignity se rovněž vyskytují častěji u starších příjemců. Při srovnání příjemců do věku 62 let se staršími nad 62 let byl jednoznačně vyšší výskyt malignit u starších; 100 měsíců bez malignity dosáhlo 68 % starších příjemců ve srovnání s 95 % mladších ($p < 0,001$).⁽¹²⁾

Podobně i u pacientů sledovaných ve Slovenské republice v roce 2001 má ze 74 pacientů pět diagnostikovanou malignitu: jednou T-lymfoproliferativní proces, jednou karcinom děložního čípku, jednou mnohočetný spinocelulární karcinom kůže a dvakrát kolorektální karcinom.⁽¹³⁾

S programem transplantace srdce v České republice se začalo v IKEM Praha.⁽¹⁴⁾ Uvádí se zde jednoleté přežívání u 78,5 % pacientů po transplantaci, deset let přežívá 48,5 % pacientů, patnáct let 30 % a dvacet let přežívá (již při velmi nízkých počtech pacientů) 24,5 % nemocných. Jako příčina úmrtí se uvádějí na prvním místě malignity – 9,6 %. Úmrtí z důvodů malignit přibývá s prodlužujícím se přežíváním pacientů. Do jednoho roku po transplantaci zemřeli na malignitu dva pacienti, tj. 4,6 % z celkového počtu úmrtí; ve skupině přežívající déle než jeden rok to bylo již 20 pacientů, tj. 18,3 % z celého počtu úmrtí.⁽¹⁵⁾

Ve srovnání s uvedenými výsledky je desetileté přežívání pacientů po OTS na brněnském pracovišti velmi dobré, pohybuje se mezi 53–74 %. Při hodnocení pacientů, kteří přežili déle než šest měsíců po OTS, jsou malignity na druhém místě příčin úmrtí těchto pacientů a jejich výskyt dále narůstá u pacientů žijících delší dobu než deset let. Nejčastější malignitou u těchto pacientů jsou lymfomy.

Závěr

Transplantace srdce je metoda, která prodlužuje život a zlepšuje jeho kvalitu pacientům, kteří by dříve zemřeli na terminální srdeční selhání.

Na druhé straně však dlouhodobá imunosuprese s sebou přináší četné nežádoucí účinky, které limitují dlouhodobé přežívání pacientů. Po pěti letech od OTS je na prvním místě úmrtí pacientů vaskulopatie štěpu, následovaná malignitami a infekcemi.

Literatura

1. Špinarová L. Transplantace srdce z pohledu kardiologa. Kardiolog Revue 1999;2:101–5.
2. Krejčí J, Hude P, Špinarová L, et al. Transplantace srdce – indikace, komplikace, terapie – naše zkušenosti ze sledování 100 pacientů po transplantaci srdce. Vnitř Lék 2000;46:750–5.
3. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report-2008. J Heart Lung Transplant 2008;27:943–56.
4. Ranjit J, Rajasinghe HA, Itescu S, et al. Factors affecting long term survival (> 10 years) after cardiac transplantation in cyclosporine era. J Am Coll Cardiol 2001;37:189–94.
5. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. J Heart Lung Transplant 2008;27:486–93.
6. Penn I. Cancer following cyclosporine therapy. Transplantation 1987;43:32–5.
7. Sullivan JL, Medveczky P, Forman SJ. Epstein-Barr virus induced lymphoproliferation: Implications for antiviral chemotherapy. N Engl J Med 1994;311:1163–7.
8. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. J Heart Lung Transplant 2007;26:845–9.
9. Shiba N, Chan MCY, Valentine HA, et al. Longer-term risks associated with 10-year survival after heart transplantation in the cyclosporine era. J Heart Lung Transplant 2003;22:1098–106.
10. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. Lancet 1995;346:403–6.
11. Mihalov MGP, Abraham K, Holme EW, et al. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. Clin Transplant 1996;10:248–55.
12. Marelli D, Kobashigawa J, Hamilton MA, et al. Long-term outcome of heart transplantation in older recipients. J Heart Lung Transpl 2008;27:830–4.
13. Fabián J, Goncalvesová E, Mizera S, et al. Starostlivosť o chorých po transplantácii srdca na Slovensku. Cor Vasa 2001;43:79–84.
14. Málek I. Čtyřicet let od první transplantace srdce. Cor Vasa 2007;49:445.
15. Dorazilová Z, Málek I, Pirk J, et al. Program transplantace srdce v IKEM v období od 31. 1. 1984 do 31. 5. 2005. Cor Vasa 2006;48:98–107.

Došlo do redakce 4. 12. 2008

Přijato k otištění 4. 5. 2009