

Κακοήθειες σε Νεφροπαθή υπό Ανοσοκαταστολή

Καιρός για Ογκο- Νεφρολογία ?

Δήμητρα Μπαχαράκη
Νεφρολόγος Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Διευθύντρια ΕΣΥ

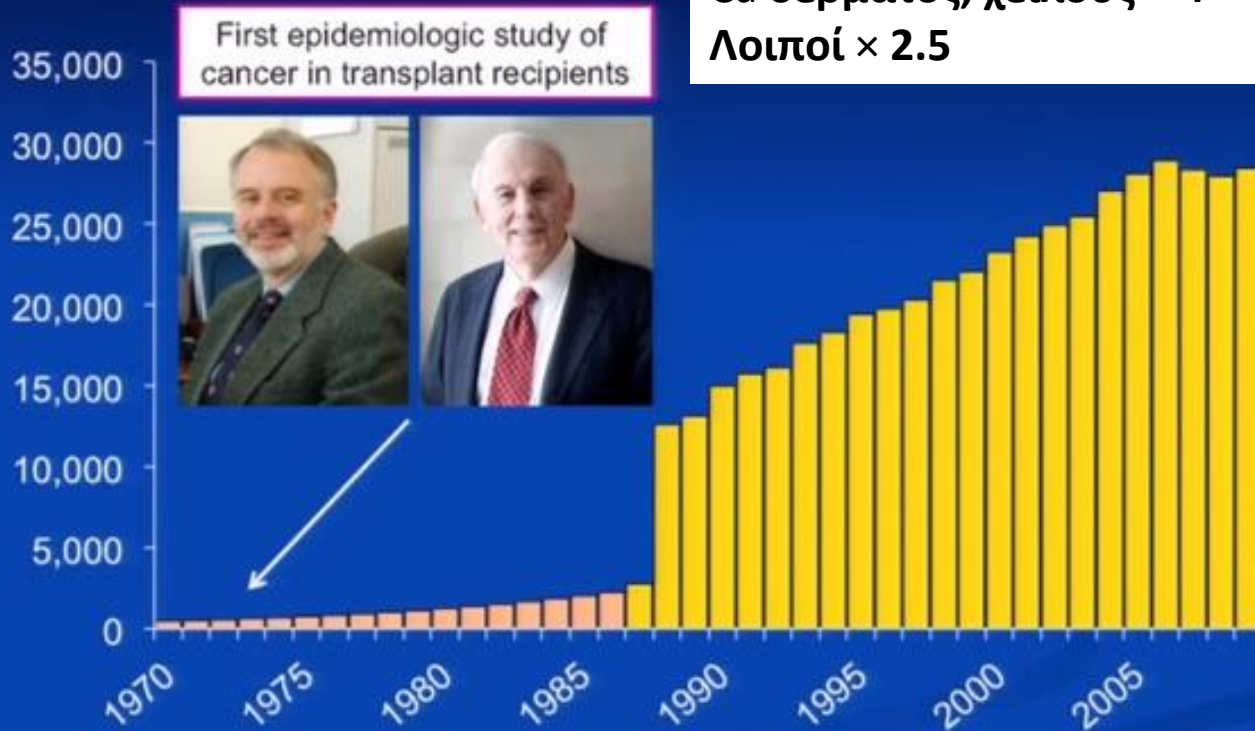
Συμπεράσματα

Πώς συνδέονται κακοήθεια
και Ανοσοκαταστολή

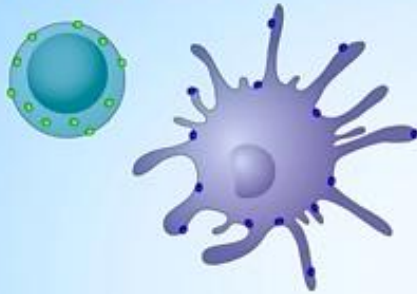
Τι μπορούμε να
κάνουμε

Αιμοκάθαρση
Μεταμόσχευση Νεφρού
Αγγειίτιδες
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

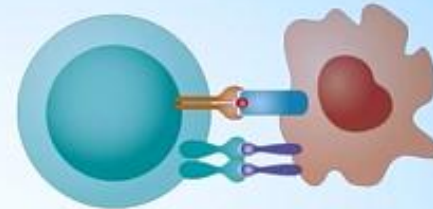
Lancet 1973, Hoover Fraumeni:
Λέμφωμα × 35 (1-5 έτη)
Ca δέρματος, χείλους × 4
Λοιποί × 2.5



**Non-specific
Immune stimulation**



**Immune-checkpoint
blockade**



Adoptive cell transfer



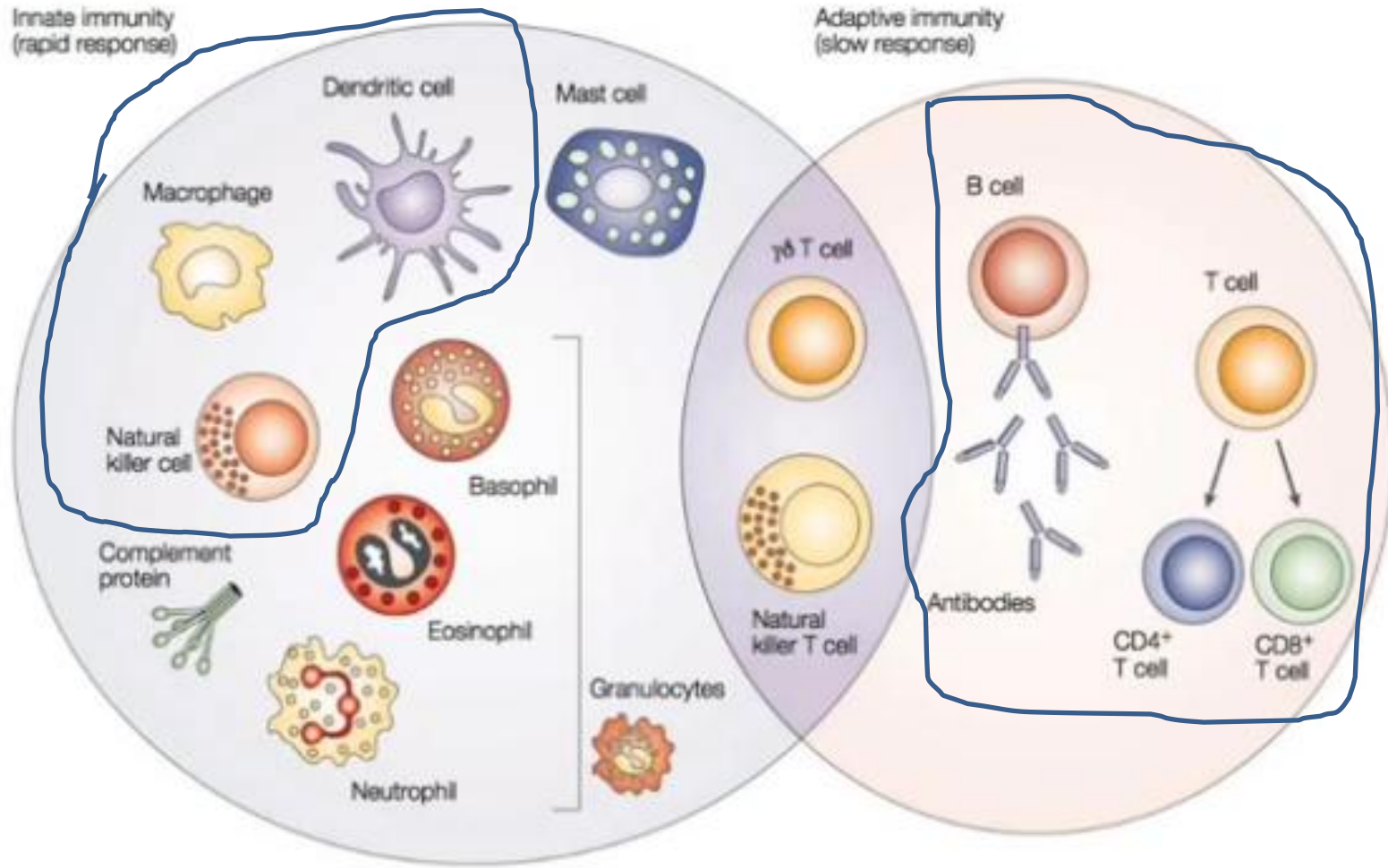
Vaccination strategies



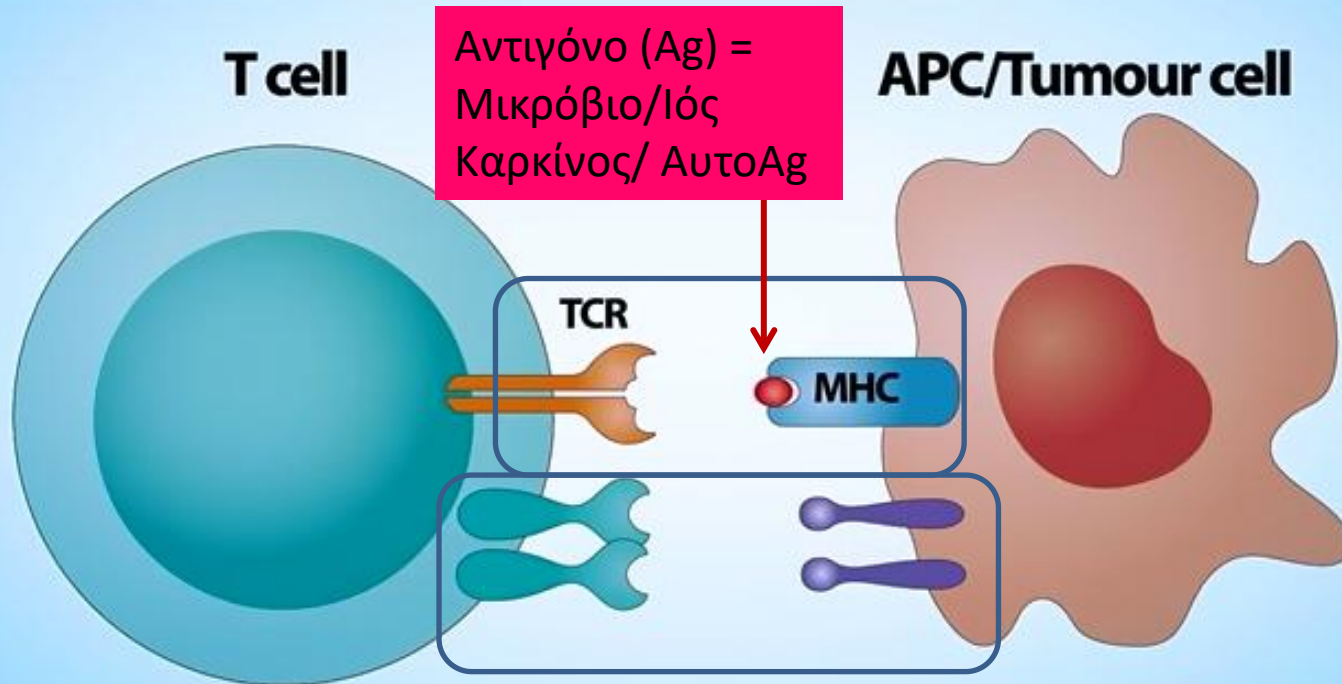
Innate vs. Adaptive Immune Players

Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)



The 'blocked' immune cell response:



Ανοσολογικό
σύστημα

ΑΝΟΣΙΑ

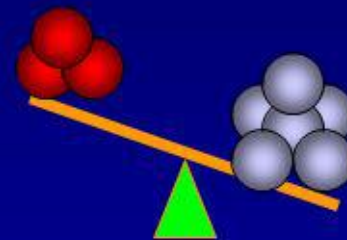
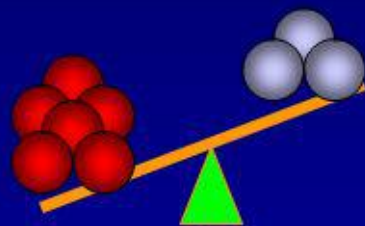
ΑΝΟΧΗ

Υπερ- λειτουργία

Ανοσοκαταστολή

Απόρριψη μοσχεύματος
Αυτοανασία

Καρκίνος
Λοιμώξεις



Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan Cell 144, March 4, 2011

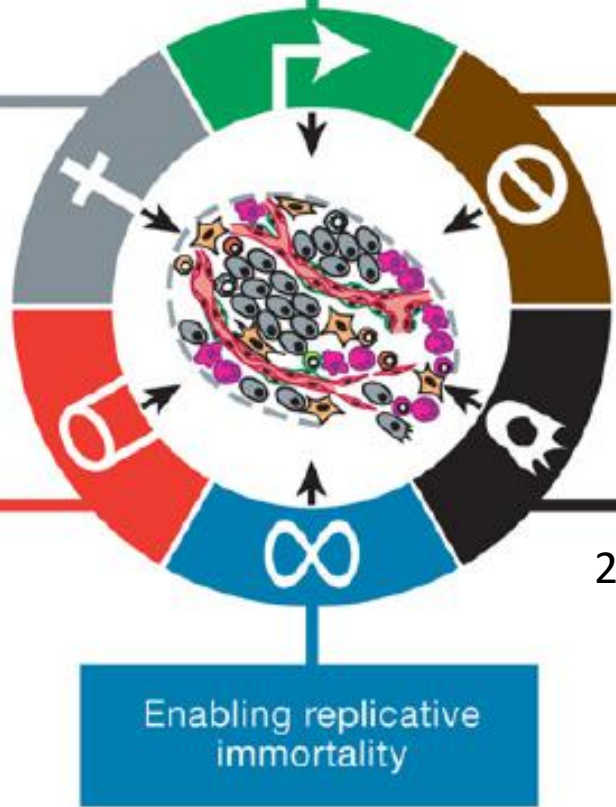
1 Ογκογονίδια (Oncogenes)
Κατασταλτικά γονίδια όγκου (tumor suppressor genes, p53)
Ιοί – Καρκονιγόνα (κάπνισμα, UV ακτινοβολία, ουσίες)



Ανεξέλεγκτος
πολλαπλασιασμός

Resisting
cell death

Evading growth
suppressors



3 Επαγωγή
αγγειογένεσης

VEGF

2 Διήθηση και
μετάσταση

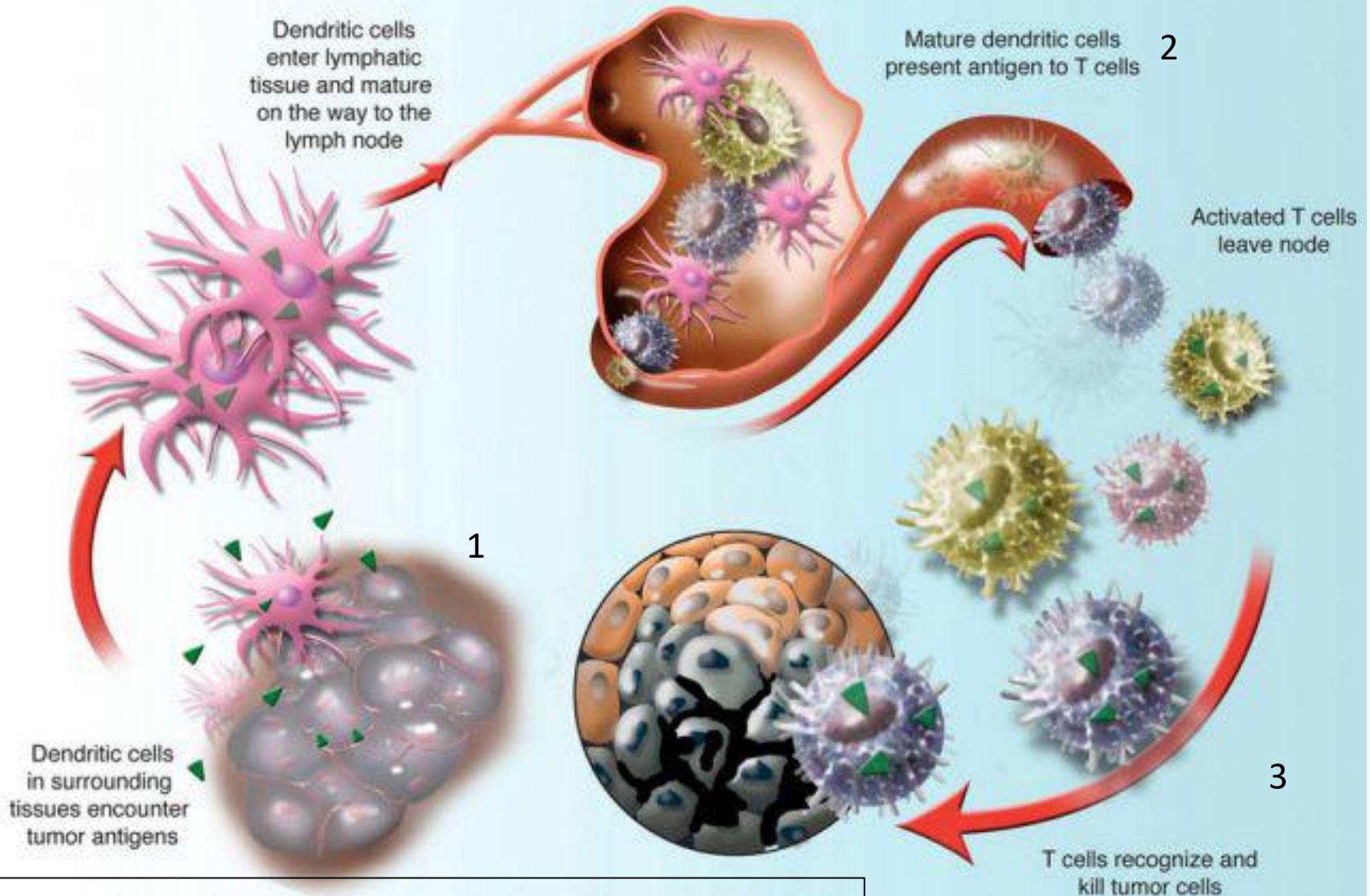
TGFb

3

2

Ανοσο-Επιτήρηση

(Immune- Surveillance, Burnet 1950)

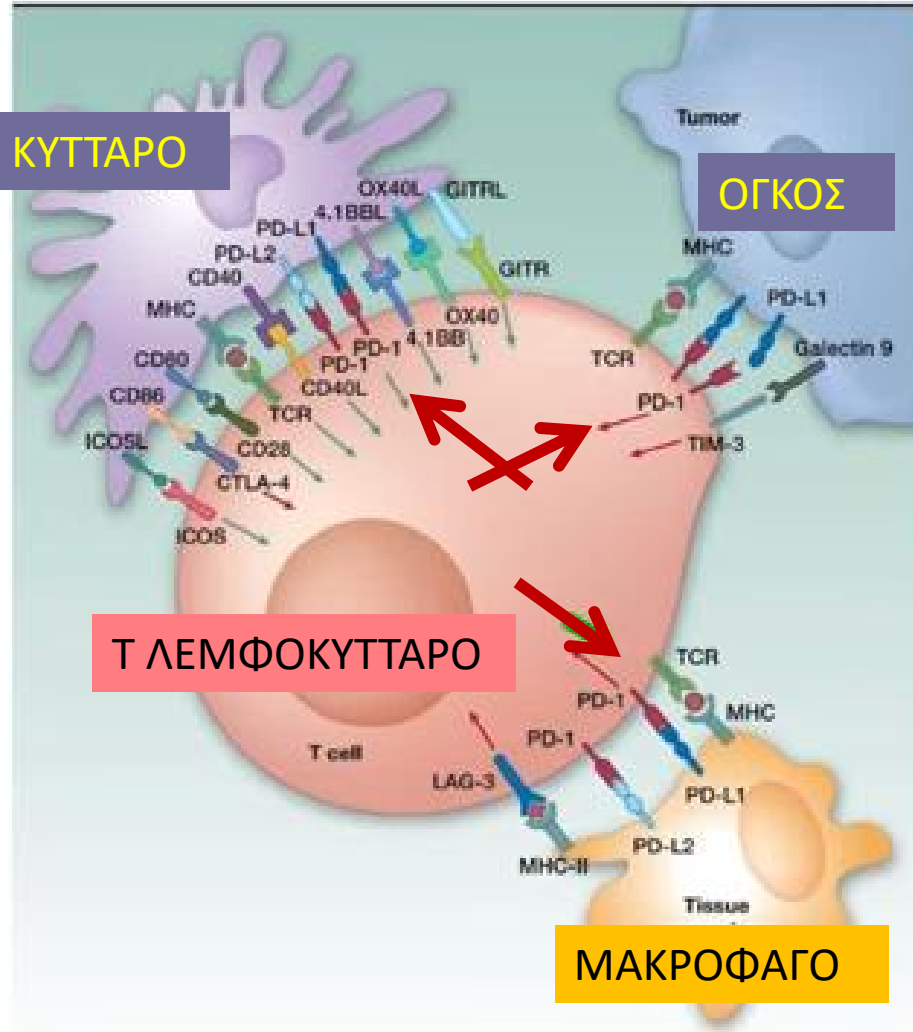


Γενετική αστάθεια καρκινικών κυττάρων →
«Νεοαντιγόνα» ειδικά του όγκου

Costimulatory and coinhibitory interactions between a T cell and a dendritic cell, a tumor cell and a macrophage in the tumor microenvironment

ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

ΟΓΚΟΣ

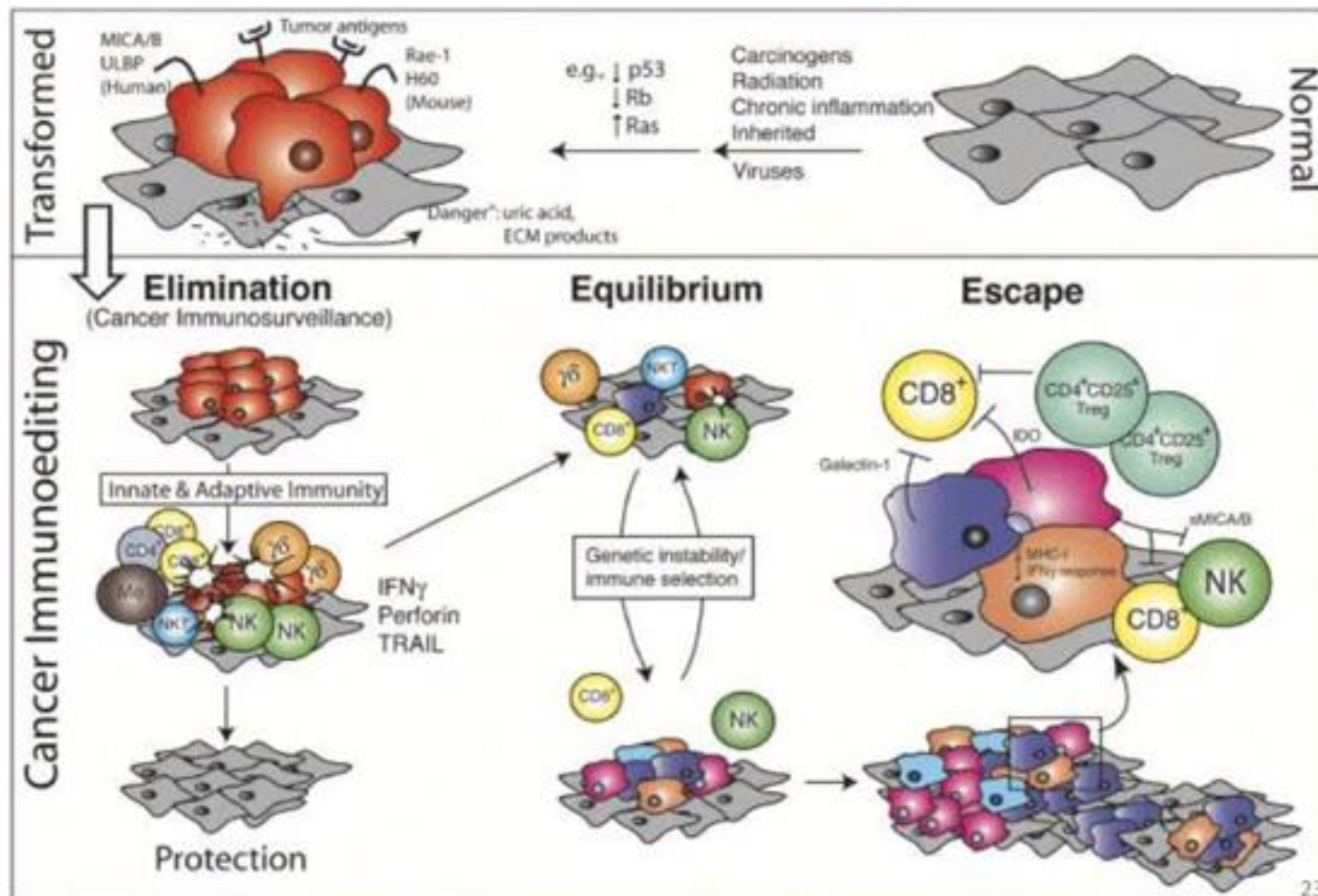


T ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ

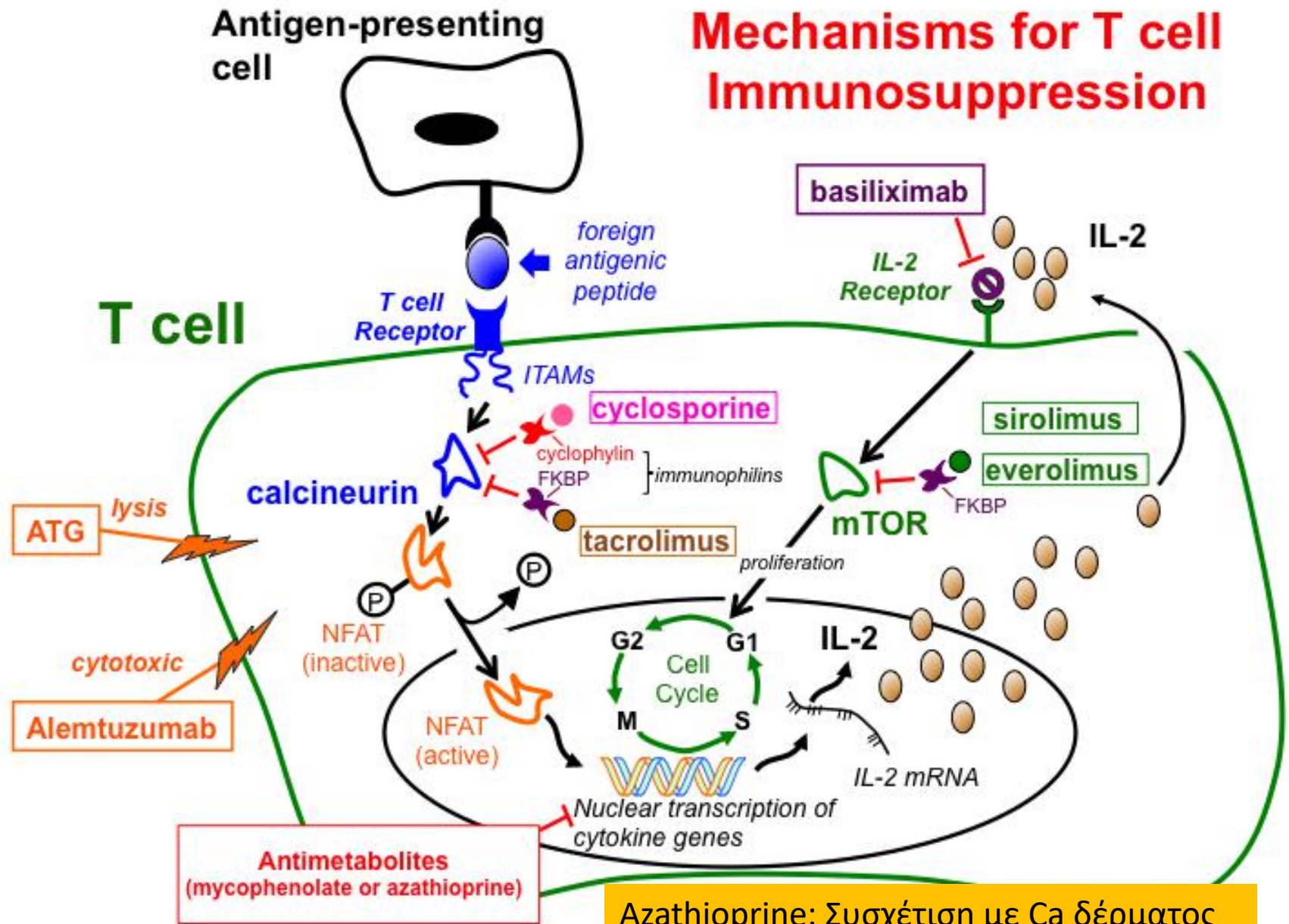
ΜΑΚΡΟΦΑΓΟ

Immune surveillance of cancer:

Immune editing



Mechanisms for T cell Immunosuppression

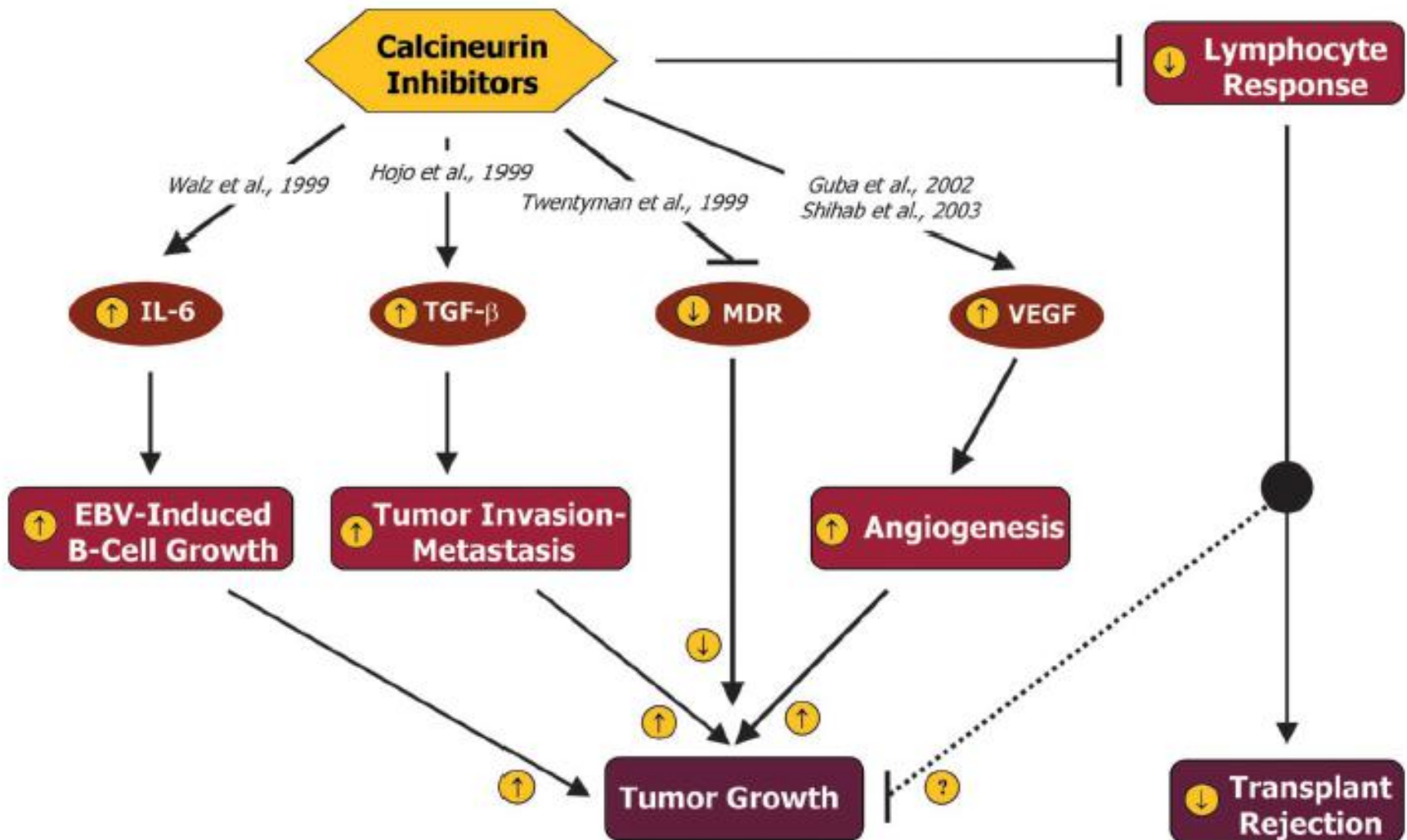


Azathioprine: Συσχέτιση με Ca δέρματος (μετάλλαξη DNA), συνέργεια με CNI

Transplantation

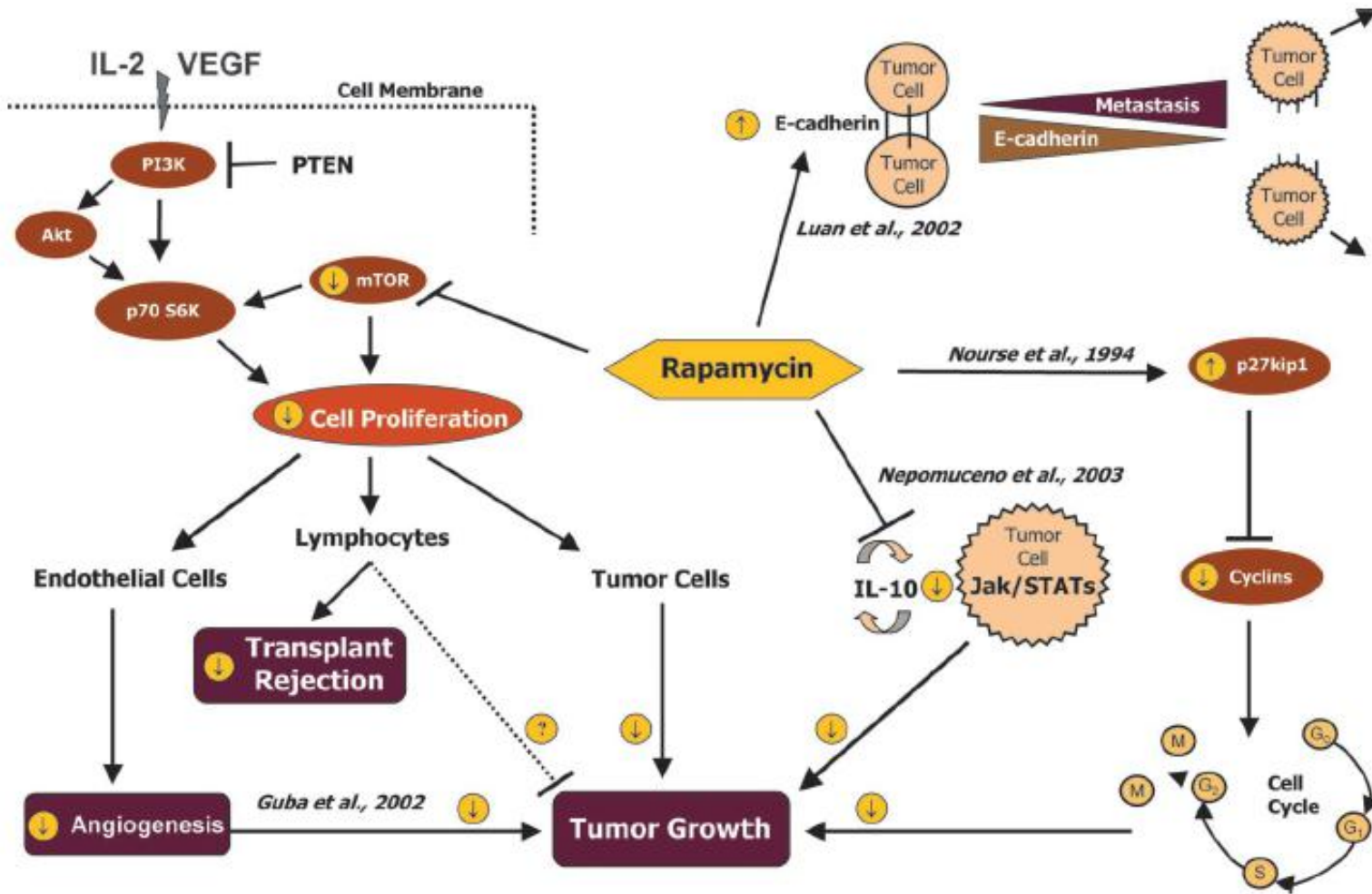
Vol. 77, 1777-1782, No. 12, June 27, 2004

PRO- AND ANTI-CANCER EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS USED IN ORGAN TRANSPLANTATION



Transplantation

Vol. 77, 1777-1782, No. 12, June 27, 2004



mTOR: Κύριος ρυθμιστής κυτταρικής ανάπτυξης και μεταβολισμού σε φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα
ΥΠΕΡ-ενεργοποίηση του mTOR συχνά σε καρκινικά κύτταρα

Πώς συνδέονται κακοήθεια και ανοσοκαταστολή

- Διαταραχή ανοσο-επιτήρησης (Διάρκεια και δόση ανοσοκαταστολής)
- Ογκογόνοι ιοί
- Δράση Ανοσοκασταλτικών φαρμάκων
- Αναζωπύρωση καρκινικών κυττάρων που ήταν σε αδράνεια
- Μεταμόσχευση: Μεταφορά καρκινικών κυττάρων από τον δότη

Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation

Claire M. Vajdic,

JAMA. 2006;296:2823-2831

Table 5. Degree of Evidence Related to Carcinogenicity of Viral Agents in Specific Organs and Tissues of Humans

Viral Agent	Evidence of Causality		
	Sufficient	Limited	Inconclusive
Hepatitis B virus ¹⁴	Liver		
Hepatitis C virus ¹⁴	Liver		
Human T-cell lymphotropic virus type I ¹⁵	Non-Hodgkin lymphoma*		
Human herpesvirus 8 ¹⁶	Kaposi sarcoma, non-Hodgkin lymphoma†		
Epstein-Barr virus ¹⁶	Nasopharynx, Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma‡		Salivary gland, stomach, lung
Human papillomavirus ^{17,18}	Tongue, mouth, tonsil, oropharynx, anus, vulva, vagina, cervix, penis	Nonmelanoma skin, periungual skin, larynx, eye§	Esophagus, nasal cavity, colon, lung, breast, ovary, prostate, bladder

*Adult T-cell lymphoma.

†Primary effusion lymphoma.

‡Burkitt lymphoma, sinonasal angiocentric T-cell lymphoma, and immune-suppression related lymphoma.

§Conjunctival carcinoma.

Μέλλον
Συμπεράσματα

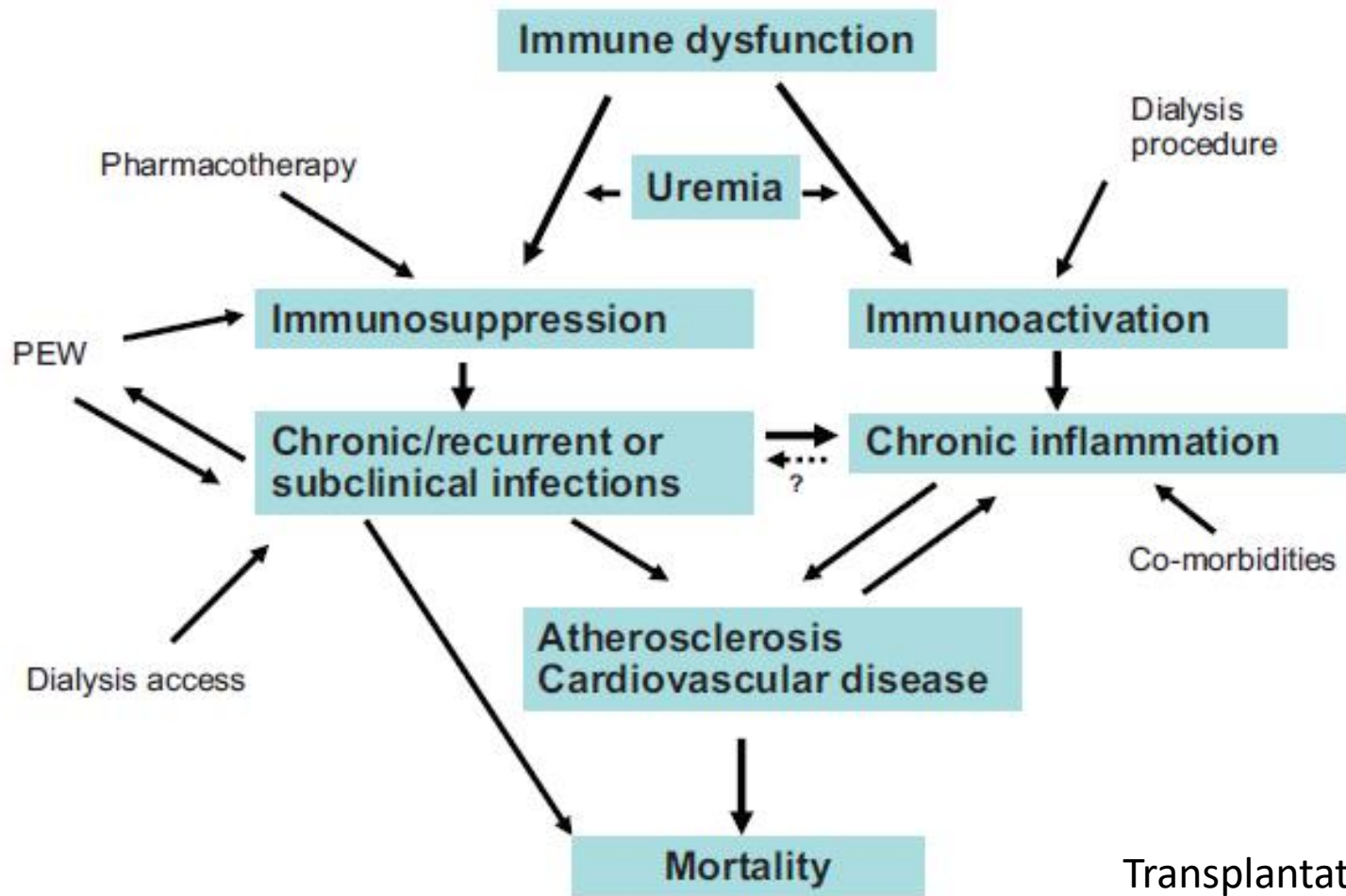
Πώς συνδέονται κακοήθεια
και Ανοσοκαταστολή

Πρόληψη
Πρόγνωση

Αιμοκάθαρση
Μεταμόσχευση Νεφρού
Αγγειίτιδες
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease

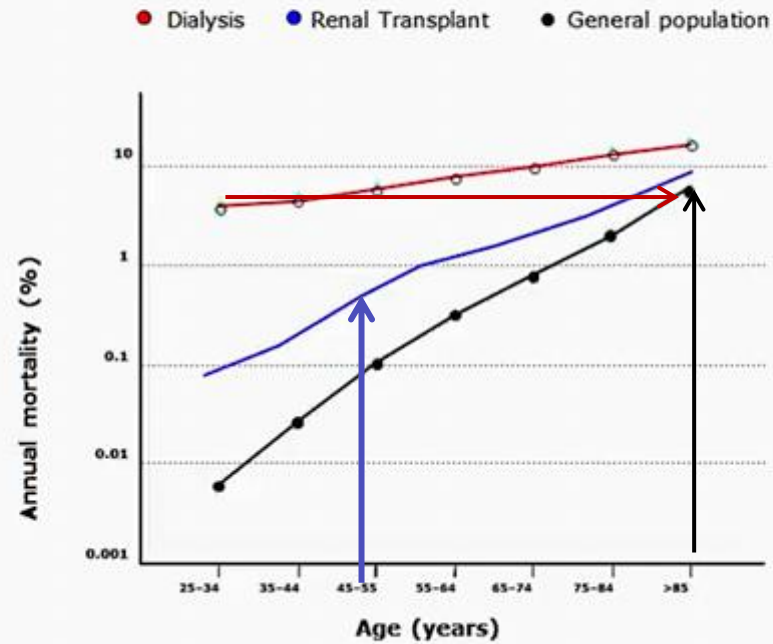
Clin J Am Soc Nephrol 3: 1526–1533, 2008. Peter Stenvinkel



Transplantation 2016

ESRD × **1.2**, Dialysis × **1.5** : Ca Νεφρού σε Επίκτητη Κυστική Νόσο (1.6-8%, μετά την 10ετία), Ουροδόχου κύστεως, θυρεοειδή, (ιοί) Λέμφωμα, Τραχήλου μήτρας

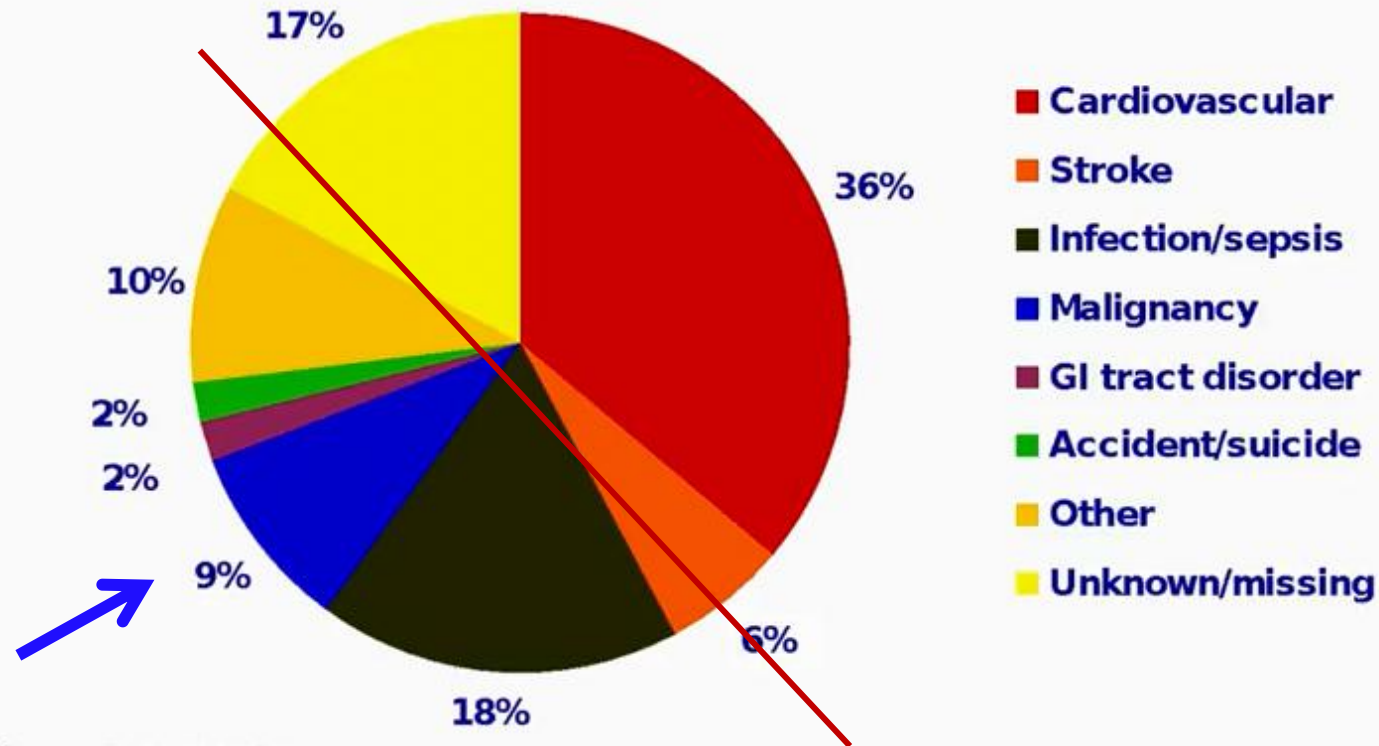
Annual CV mortality



Adapted from Foley et al. *Am J Kidn Dis*, 1998;32: S112-S119.

Η δραστική μείωση της οξείας απόρριψης ανέδειξε τα μακροχρόνια προβλήματα της Μεταμόσχευσης Νεφρού: Χρόνια Απόρριψη και θάνατος με λειτουργών μόσχευμα (Καρδιαγγειακός, Λοιμώξεις, Καρκίνος)

Mortality in transplant recipients



Cancer in ESRD: Clear on the Epidemiology, Hazy on the Mechanisms

J Am Soc Nephrol 27:

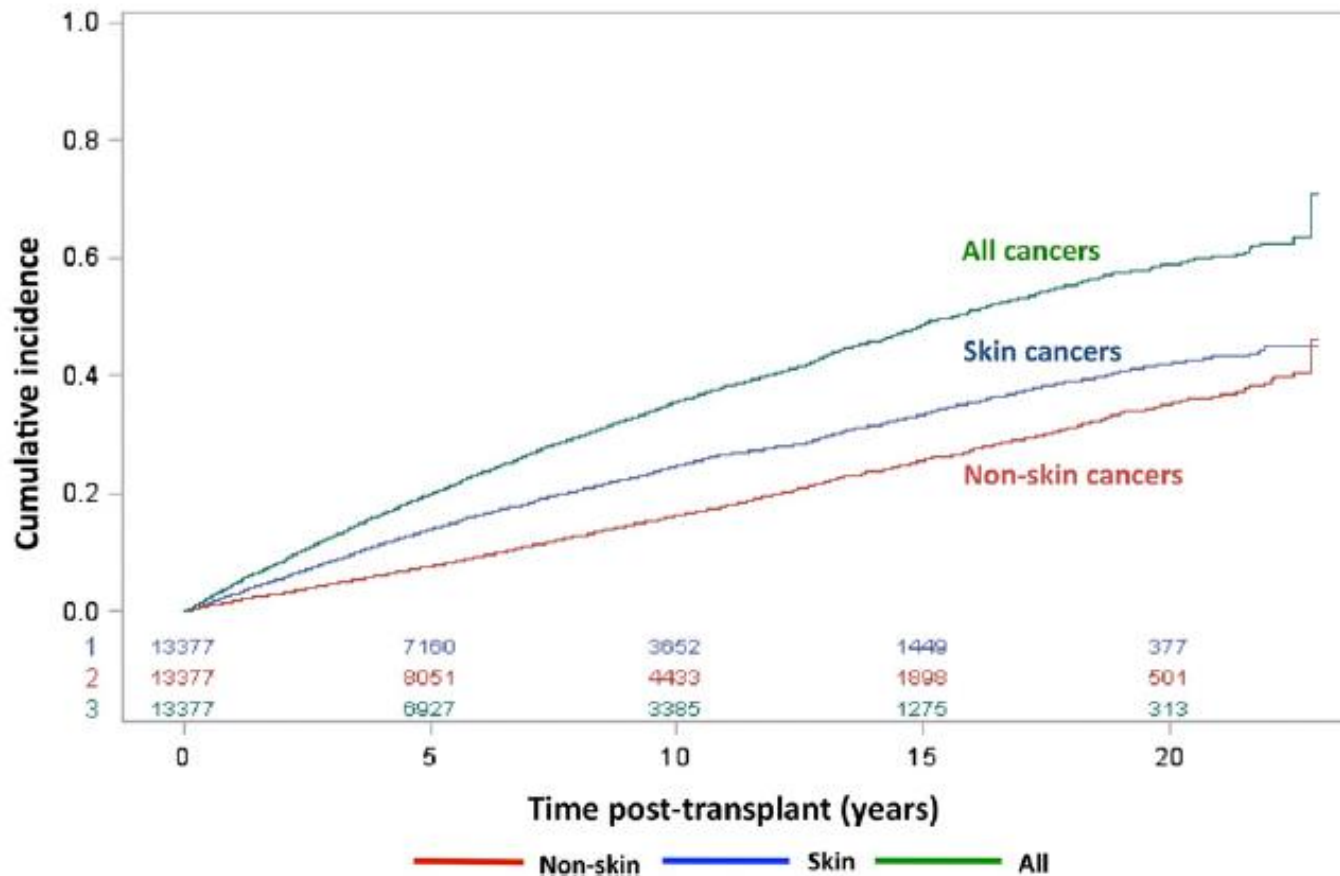
Post Transplant Malignancy = PTM

2015.

Chadban

Cancer Incidence 1990-2012

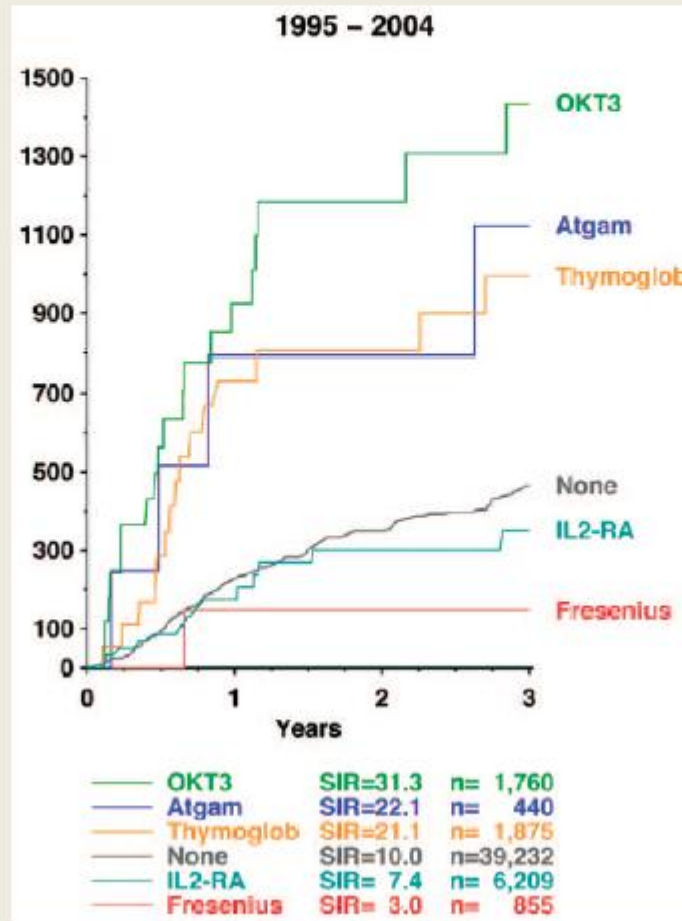
Primary kidney transplant recipients in Australia and New Zealand



Kasiske US AJT 2004:
 Συμπαγείς όγκοι $\times 2$
 Ca δέρματος και
 PTLD (Post Transplant
 Lymphoproliferative
 Disease $\times 30$)

Lymphocyte-depleting induction increases PTLD risk

Cumulative incidence of non-Hodgkin's lymphoma (PTLD) per 100,000 recipients of deceased donor kidneys



Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation

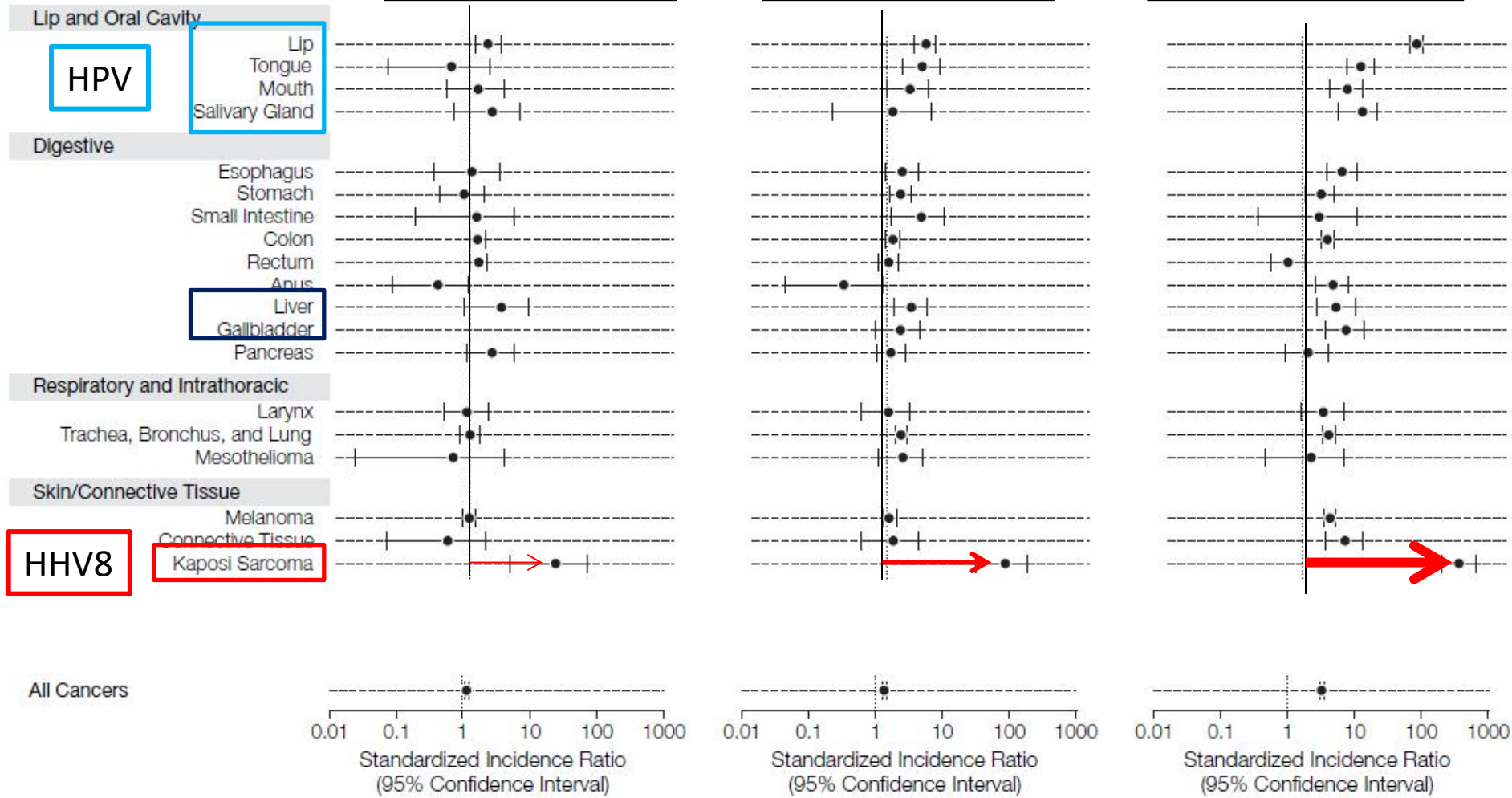
JAMA. 2006;296:2823-2831

Cancer Site

ΠΡΟ ΚΑΘΑΡΣΗΣ

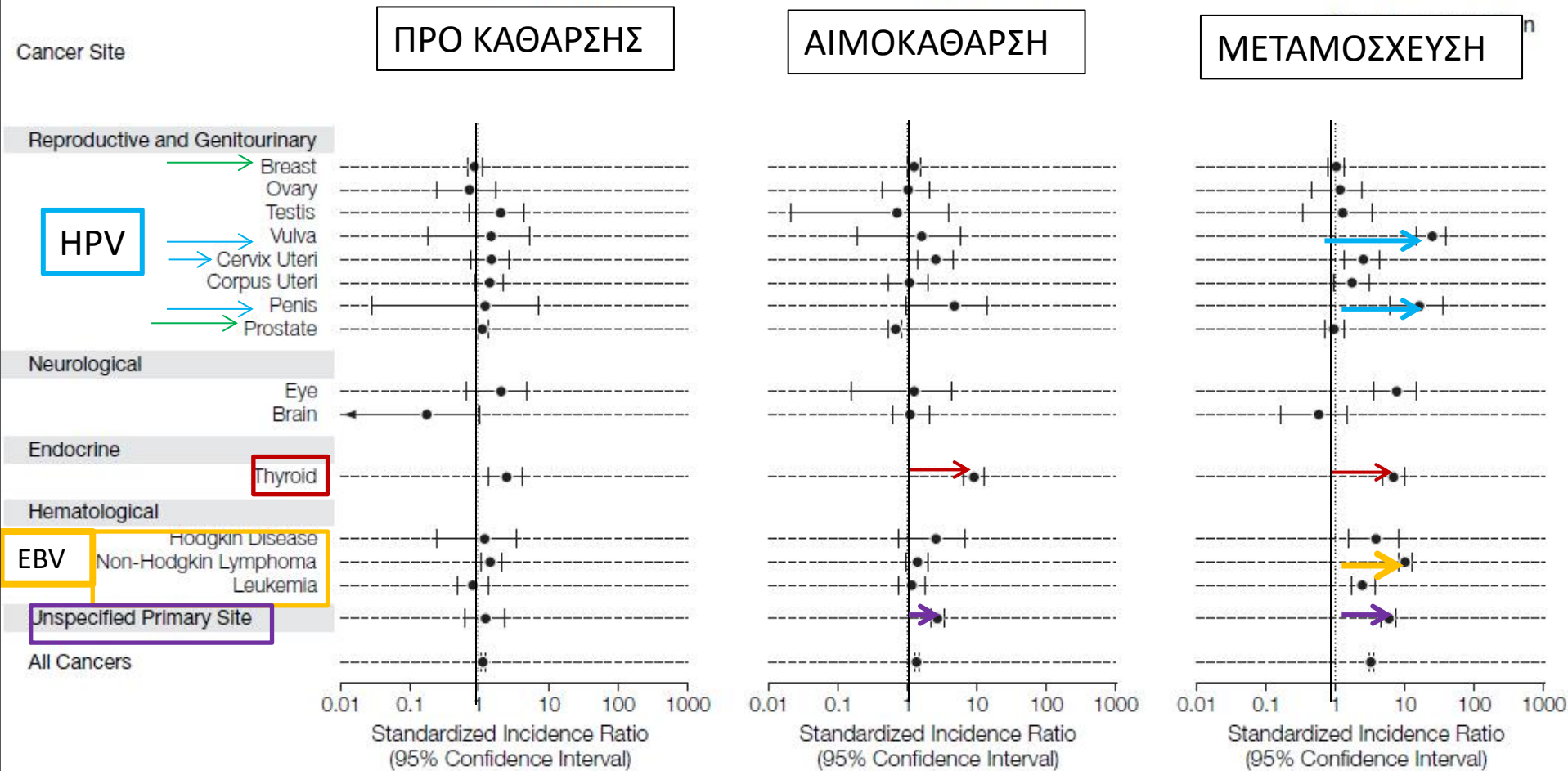
ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ



Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation

JAMA. 2006;296:2823-2831



Malignancy risk in vasculitis

Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease (2011) 3(1) 55–63

- Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για **Κοκκιωματώδη Αγγειίτιδα και Μικροσκοπική Πολυαγγειίτιδα**
- Αποδίδεται κυρίως στην λήψη **κυκλοφωσφαμίδης**, προάγει **διασυνδέσεις στις έλικες DNA**. Αθροιστική δόση > **20g**
- Κίνδυνος κακοήθειας × **2.4** για ολικό, × **33** για ουροδόχο κύστη , × **11** για λεμφώματα
- Λήψη **Αζαθειοπρίνης** τουλάχιστον για 12 μήνες και κορτικοστεροειδών για 48 μήνες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου **δέρματος**

Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis

[Ann Rheum Dis.](#) 2017 Jun;76(6)

- Non Melanoma Skin Cancer: Αύξηση κινδύνου με αθροιστική δόση κυκλοφωσφαμίδης, **ΜΕΙΩΣΗ με αθροιστική δόση Rituximab**
- **RTX: Ενίσχυση της Δραστηριότητας της έμφυτης ανοσίας έναντι καρκίνου**

Chinar Rahmattulla,

Μετά την CYCAZAREM NEJM 2003
Κυρίως Ca δέρματος**Table 5.** SIRs calculated according to duration of cyclophosphamide therapy*

Cyclophosphamide therapy duration	n	No. of malignancies observed	SIR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
0–6 months	65	15	1.52 (0.78–2.64)	0.212	Referent	–
>6–12 months	21	14	1.82 (0.79–3.59)	0.156	1.20 (0.43–3.19)	0.847
>12–24 months	16	30	3.83 (1.98–6.70)	<0.001	2.53 (1.04–6.17)	0.040
>24 months	15	18	4.67 (2.55–7.83)	<0.001	3.08 (1.31–7.32)	0.008

* Standardized incidence ratio (SIR) (ratio of observed to expected malignancies) depicts malignancy risk compared to the general population. Relative risk (RR) depicts malignancy risk compared to the referent group. 95% CI = 95% confidence interval.

REVIEW: Τοξικότητα ουροδόχου κύστεως από CYC

Αιμορραγική κυστίτιδα από κυκλοφωσφαμίδη μέσω **ακρολείνης (κάπνισμα)** (μεταβολίτης στο ήπαρ, αποβάλλεται μέσω νεφρών), πυροπρωτική αντίδραση στο ουροθήλιο με εξέλκωση.

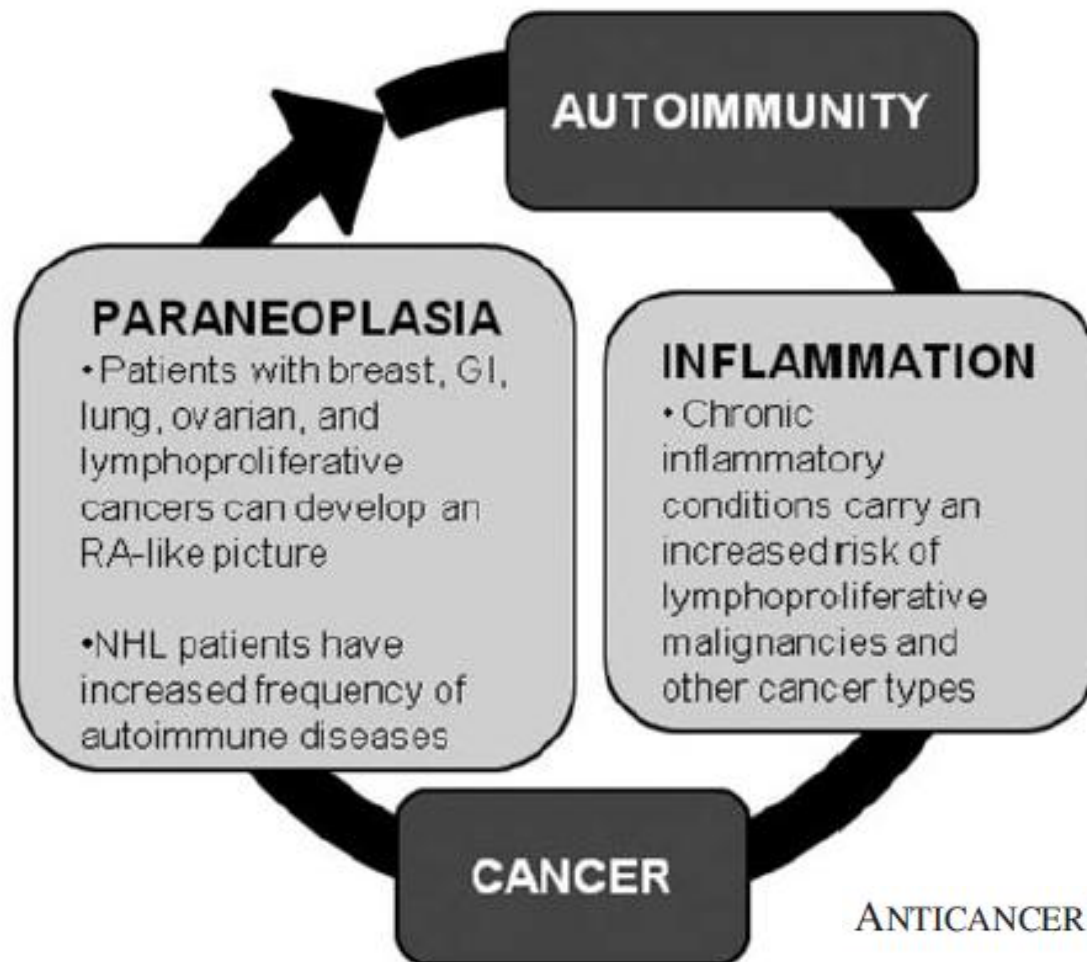
Ακρολείνη αποτελεί μέγιστο καρκινογόνο για Ca ουροδόχου κύστεως

Δημιουργία μεταλλάξεων στο DNA + αναστολή επιδιόρθωσης (Oncotarget 2014)

Εξουδετέρωση χημική από **MESNA** (mercaptoethane sulfonate Na) (IV CYC > 1.5 g/m²), πρόληψη κυστίτιδας. Καρκίνου?

Multiple Associations Between a Broad Spectrum of Autoimmune Diseases, Chronic Inflammatory Diseases and Cancer

ALEXIS L. FRANKS and JILL E. SLANSKY



Malignancies in systemic lupus erythematosus

Autoimmun Rev. 2010 February ; 9(4)

- **Αυξημένος** κίνδυνος κακοήθειας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, RR **1.25%**
- Κυρίως λόγω **Non- Hodgkin Lymphoma**, × 3 (Diffuse Large) . Αιμολυτική αναιμία, Αντοφωσφολιπιδικά Ab μπορεί να αποτελούν παρανεοπλασματική εκδήλωση του B Λεμφώματος.
- Δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren / 1παθές
- **Καρκίνος Πνεύμονα** , εμφάνιση σε 13 έτη (0-30). Διάγνωση σε προχωρημένο στάδιο και πτωχή πρόγνωση. **4πλάσιος κίνδυνος σε καπνιστές**
- Καρκίνος Δέρματος
- Υπεύθυνοι παράγοντες: **διαταραχή ανοσίας** (Λέμφωμα, στην έναρξη) και **Ανοσοκατασταλτική** αγωγή (δέρμα και πνεύμονας > 15ετία), κυρίως **κυκλοφωσφαμίδη**
- **Πιθανή προστασία από αντι-ελονιασιακά**
- Κίνδυνος αυξημένος **τραχηλικής δυσπλασίας, in situ νεοπλασία (CIN) (×10)**

Μέλλον
Συμπεράσματα

Πώς συνδέονται κακοήθεια
και Ανοσοκαταστολή

Τι μπορούμε να
κάνουμε

Αιμοκάθαρση
Μεταμόσχευση Νεφρού
Αγγειίτιδες
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients

Clinical Kidney Journal, 2015, vol. 8, no. 5, 637–644 Giovanni Stallone

Κακοήθεια μεταφερόμενη από τον δότη (0.012%, εντός 2ετίας, προσβολή μοσχ/τος)

Αποφυγή Tx από δότες με κακοήθεια, **ΕΚΤΟΣ** χαμηλής κακοήθειας Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) και τραχήλου μήτρας in situ

ΠΡΟΣΟΧΗ σε μεταστατικό όγκο εγκεφάλου με ΛΑΝΘΑΣΜΕΝΗ διάγνωση 1παθούς ενδοκράνιας αιμορραγίας ή 1παθή όγκο εγκεφάλου, μετάδοση σε 64%

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ μελάνωμα, Ca μαστού, Λεμφώματα

Μεταμοσχευμένοι ασθενείς με διαγνωσμένη κακοήθεια ΠΡΟ μεταμόσχευσης

Προσδιορισμός χρόνου αναμονής, εξατομίκευση (συνήθως **2-5 χρόνια**)

ΕΞΑΙΡΕΣΗ τα μη επιθετικά Ca τραχήλου μήτρας in situ και χαμηλής κακοήθειας NMSC

Μη ανοσολογικοί παράγοντες κινδύνου

Ηλικία, Άνδρες, **Διάρκεια Κάθαρσης > 3ετία** (Kasiske et al 2004)

Σακχαρώδης Διαβήτης προστατευτικό ρόλο

Επίκτητη Κυστική Νεφική νόσος για Καρκίνο νεφρού

Προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας

Daunting but Worthy Goal: Reducing the De Novo Cancer Incidence After Transplantation

Jacques Dantal, *Transplantation* 2016;100: 2569–2583

ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

70% οροαρνητικών EBV ληπτών παράγουν Ab 2-3 μήνες μετά μεταμόσχευση.
Θεραπεία έναντι HCV, CMV, εμβολιασμό έναντι HPV

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ: ΜΕΙΩΣΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Συνδυασμός mTORi / CNI για αποφυγή PTM σε ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου ή /και κινδύνου νεοπλασίας (**Filiopoulos, Boletis WJT 2016**)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- **Φτωχότερη πρόγνωση Κακοηθειών**
- Μείωση ή διακοπή CNI (υποστροφή σε 36% PTLD και KS)- **ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΟΞΕΙΑΣ ΑΠΟΡΙΨΗΣ**
- Αλλαγή σε mTORi – Πιο σαφές για **Kaposi** (HHV8 ιός εξαρτάται από μονοπάτι mTOR)- Πιθανό όφελος σε Ca δέρματος εκτός μελάνωμα
- Συνδυασμός mTORi + CNI σε μικρές δόσεις
- **Εξατομίκευση** και συνεκτίμηση με Ογκολόγο

Επιτυχής αντιμετώπιση λεμφώματος hodgkin και θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχευση

Γρ. Μυσερλής ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΑ 1998, 2, 3: 139 - 143

Μείωση ανοσοκαταστολής, διακοπή CsA, Χ/Θ, Α/Θ

N ENGL J MED 376;2 NEJM.ORG JANUARY 12, 2017

Preserved Renal-Allograft Function and the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab

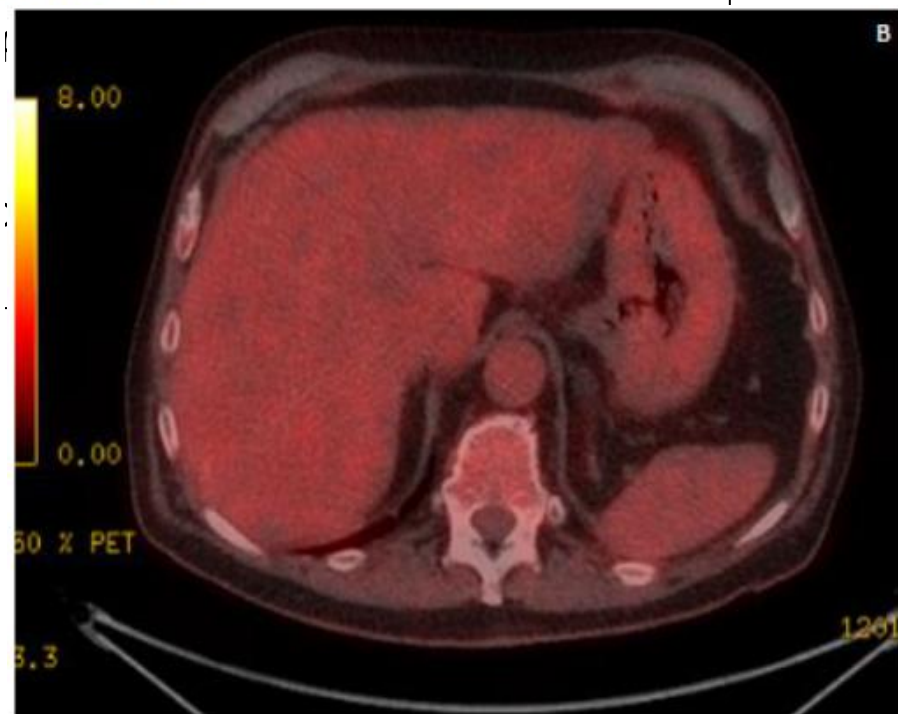
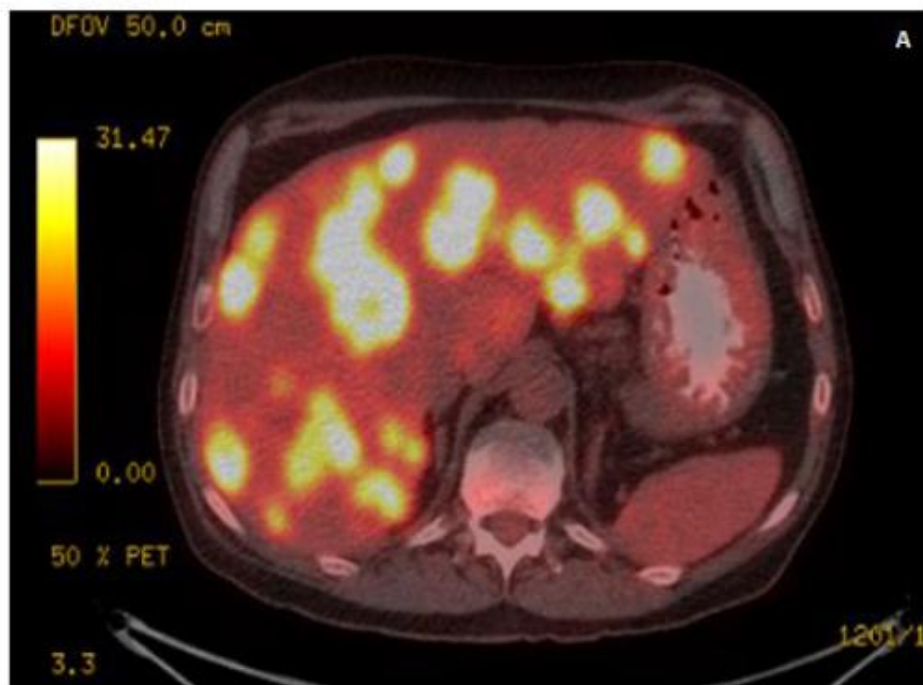


TABLE 3.

Recommendations for early detection of cancer (breast, cervix, colorectal, prostate) in average-risk asymptomatic adult population and for lung cancer in high-risk asymptomatic adults

Cancer sites	Recommended screening in the general population (american cancer society) ¹⁴⁸	Proposed screening for patients candidate to KTx	Proposed screening for KTR
Breast			
Women, aged 40-54 y	Annual mammography	Same as general population	Same as general population
Women, aged ≥55 y	Biannual mammography. Continuation if overall health is good and life expectancy ≥ 10 y		
Cervix ^a			
Women, aged 21-29 y	Pap and HPV tests every 3 y	Same as general population	Same as general population
Women, aged 30-64 y	Pap and HPV tests every 5 y		Place of HPV tests?
Women, aged ≥65 y	Discontinued if negative for ≥ 2 y Pap and HPV tests or ≥3 Pap tests		
Colorectal			
Men and women aged ≥50 y	Annual iFOBT or Multitarget stool DNA test/3 y or Flexible sigmoidoscopy/3 y or Double contrast enema/5 y or CT colonography/5 y or colonoscopy/10 y	Same as general population (favor colonoscopy)	Same as general population (favor colonoscopy)
Prostate			
Men aged ≥50 y	PSA ± DRE in men with at least 10-y life expectancy with informed decision-making process	PSA at initial evaluation	Same as general population

Recommendations for screening in a candidate for kidney transplantation and for kidney transplant recipients.

^a For cervix both Pap and HPV tests are preferred but Pap test alone is an acceptable option.

DRE, digital rectal examination; ENT, ear, nose, and throat visit.

TABLE 3.

Recommendations for early detection of cancer (breast, cervix, colorectal, prostate) in average-risk asymptomatic adult population and for lung cancer in high-risk asymptomatic adults

Cancer sites	Recommended screening in the general population (american cancer society) ¹⁴⁸	Proposed screening for patients candidate to KTx	Proposed screening for KTR
Lung	High-risk patients (current or former smokers ages 55-74 y in good health with at least 30 pack-year smoking history)	Annual low dose helical CT in a process of informed and share decision making Smoking cessation remains a high priority and screening should not be viewed as an alternative to smoking cessation.	High-risk patients only
Kidney	No screening	US to detect ACKD CT in high risk patients	US every 2 to 5 y according to the presence of ACKD or not (see U.S. Preventive Services Task Force ¹⁵⁴)
Skin	No screening	Dermatologic assessment	Dermatologic reassessment according to risk level (see Euvrard et al ¹⁵⁵)
PTLD	No screening	No screening	EBV viral load during the 1st year post Tx in D+/-R- recipients (see Martin et al ¹⁵⁶)
Oral cavity and pharynx	No screening	ENT visit for high risk patients	No screening

Finding the safe place between the hammer and the anvil: sounding the depth of therapeutic immunosuppression

Kidney International (2015) **88**, 1226–1228.

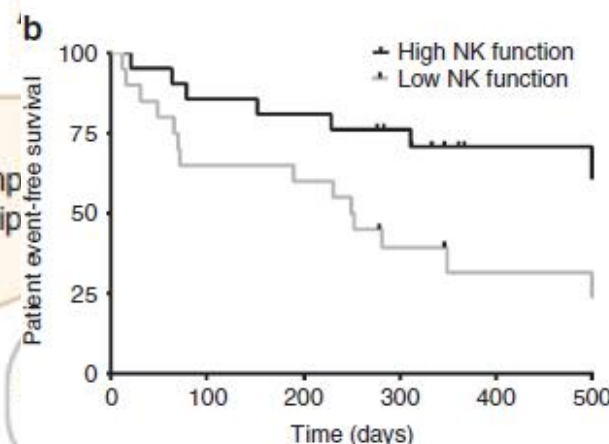
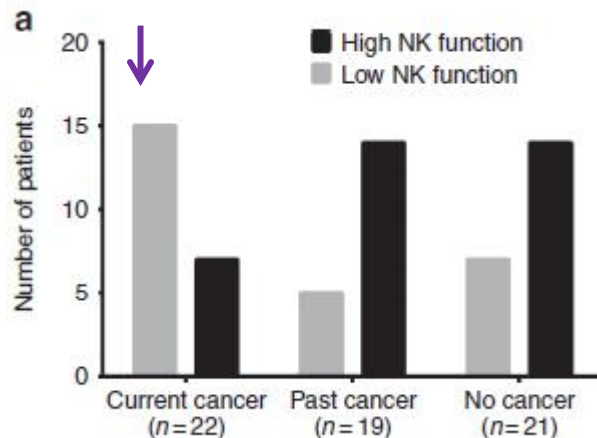
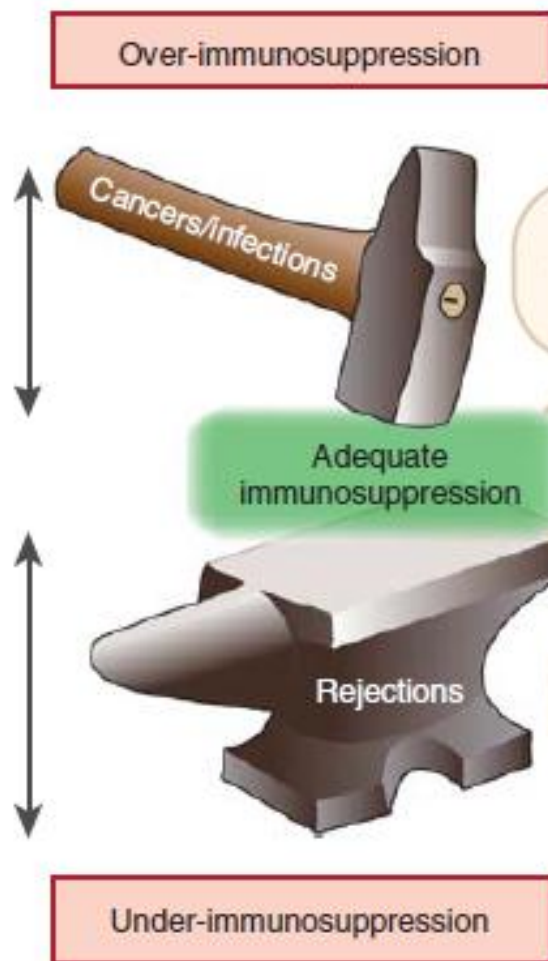
Olivier Thaunat

Factors influencing the position of the limits

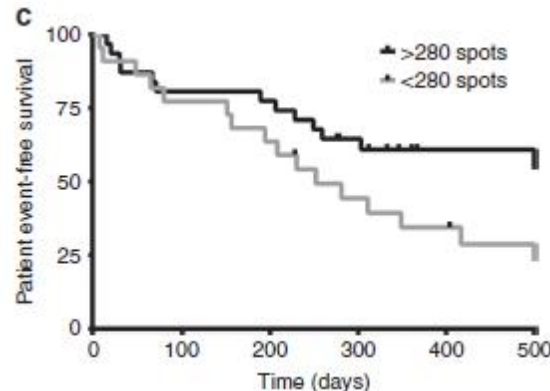
Old recipient
Recurrent infections
Malignancies
Time post-transplantation

Young recipient
No. of HLA mismatches
Brain–dead donor
Ischemia/reperfusion
Previous HLA sensitization
Rejection episodes

Time post-transplantation

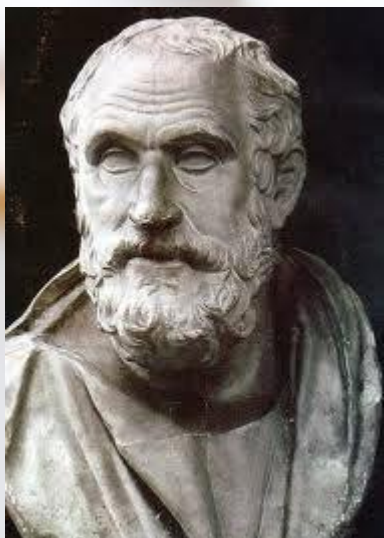


Allo-stimulated interferon- γ (IFN- γ) release



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή συνδέεται με κακοήθεια (ανοσοεπιτήρηση, ιοί, φάρμακα- διάρκεια, δόση, είδος)
- Διακοπή καπνίσματος
- ΠΡΟΣΟΧΗ:
 - Αιμοκάθαρση: επίκτητη νόσος νεφρών- RCC
 - Μεταμόσχευση (*): Ca δέρματος, Λεμφώματα
 - ΣΕΛ: Λεμφώματα, Ca Πνεύμονα, τραχήλου μήτρας (screening)
- ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ: Ca δέρματος
 - Κυκλοφωσφαμίδη < 1 έτος (Ουροδόχου Κύστεως)
 - Rituximab ίσως προστατευτικό
- ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: Εξατομίκευση ανοσοκαταστολής
 - mTORi σε Καρσι, Ca δέρματος εκτός μελανώματος, PTLD



«ωφελέειν ή μη βλάπτειν»

Καιρός για Ογκο- Νεφρολογία?