

Iikka Juntila

Immunosuppression aiheuttama syöpäriski

Syöpäsairauksien perussy on syöpäsolujen hallitsematon jakautuminen elimistössä. Elimistön immuunivaste on puolestaan kehittynyt tunnistamaan elimistöön päässeitä taudinaiheuttajia, mutta immuunivaste voi tunnistaa myös syöpäsoluille tyypillisiä rakenteita. Immuunivastetta lamaavat hoidot tai sairaudet voivat lisätä erityisesti infektiotaustaisiin syöpiin sairastumisen riskiä. Synnynnäisiin immuunipuutoksiin liittyy hematopoeettisten syöpien suurentunut riski. Myös elinsiirtoihin liittyy suurentunut syöpäriski; munuaisensiirron jälkeen riski sairastua syöpään on 2–4-kertainen normaaliväestöön verrattuna. HIV-infektio lisää tiettyjen infektiotaustaisten syöpien riskiä. Immunosuppressiivista hoitoa annettaessa tai immuunipuutteisia potilaita hoidettaessa suurentunut syöpäriski on hyvä pitää mielessä. Toisaalta immunosuppressio itsessään ei selitä kokonaan syöpäriskin suurentumista. Esimerkiksi elinsiirtoon liittyvän syöpäriskin suurenemisen taustalla on monia tekijöitä, kuten syöpäriskiä itsessään lisääviä perussairauksia.

Immunosuppressiolla tarkoitetaan tilannetta, jossa normaali immuunivaste on heikentynyt, eli joko immuunivasteen käynnistymis-herkkyys tai vasteen voimakkuus on heikentynyt. Immuunivasteen toiminnan heikkeneminen voi johtua esimerkiksi geneettisestä syystä (primaari immuunipuutos), infektiosta tai immuunivastetta estävästä hoidosta. Immunosuppression aiheuttama riski sairastua erilaisiin infektioihin on tunnettu pitkään, mutta samoin on tunnistettu immunosuppression yhteys riskiin sairastua tiettyihin syöpiin esimerkiksi elinsiirtojen yhteydessä tai HIV-infektioon liittyen (1,2). Immunosuppression aiheuttamaa syöpäriskiä pohdittaessa on hyvä huomioida, että eri syistä johtuva immunosuppressio voi vaikuttaa immuunipuolustuksessa eri osiin (synnynnäinen ja hankittu, humoraalinen ja soluvälitteinen). Toisaalta syöpäsolujen im-

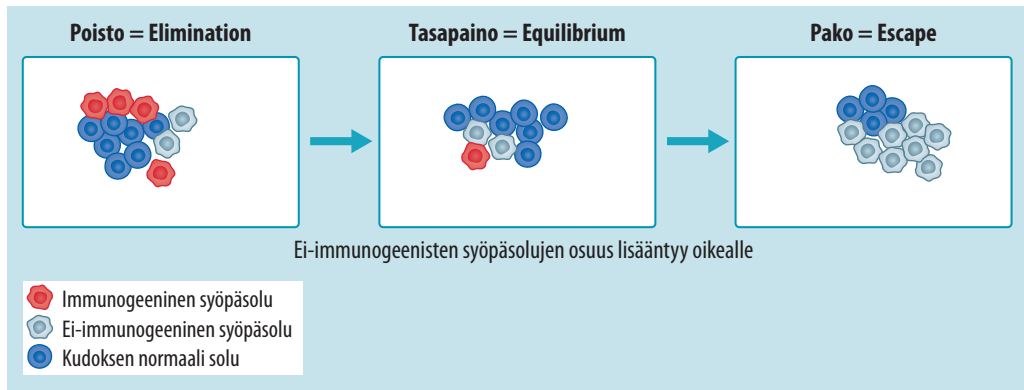
munogeenisuus eli immuunivastetta herättävä vaikutus vaihtelee syöpätyyppien välillä ja syövän kehitysvaiheen mukaan. Tämän vuoksi immuunivasteen voimakkuudella ja mahdollisella syövän kehittymisellä on monisyinen, usein vaikeasti tulkittava yhteys. Immuunivasteen toiminnan estyessä immuunipuolustus ei toisaalta pysty tunnistamaan mahdollisia syöpäsoluihin liittyviä rakenteita. Toisaalta heikentynyt immuunipuolustus ei pysty torjumaan infektoita, jotka voivat aiheuttaa syöpää.

Immuunivaste ja syöpä

Syöpäsolukon ominaisuudet vaikuttavat osaltaan siihen, miten immuunijärjestelmä syövän kohtaa. **TAULUKOSSA 1** esitetään vuonna 2016 miesten ja naisten yleisimpiä syöpätyyppejä Suomessa (3).

TAULUKKO 1. Yleisimmät syövät Suomessa. Uusien tapausten määrä vuonna 2016 (3).

Miehet	Naiset
Eturauhassyöpä (5 162)	Rintasyöpä (4 961)
Keuhko-, henkitorvisyöpä (1 742)	Paksu- ja peräsuolisyöpä (1 625)
Paksu- ja peräsuolisyöpä (1 735)	Keuhko-, henkitorvisyöpä (992)
Kypsät B-solukasvaimet (1 033)	Ihomelanooma (972)
Virtsarakko-, virtsatiesyöpä (1 004)	Kohdunrunnon syöpä (861)
Ihomelanooma (975)	Kypsät B-solukasvaimet (811)



KUVA 1. Immuunivasteen pyrkimys rajoittaa syöpää. Immuunivaste pyrkii ensisijaisesti poistamaan syövän (elimination), syöpäsolukon ajatellaan olevan immunogeenisimmillään. Jos eliminaatio ei onnistu, immuunivaste pyrkii tasapainoon syövän kanssa (equilibrium). Jos tasapaino pettää, syöpä pakenee immuunivasteelta (escape) ja pääsee leviämään.

Suoraan infektoihin liittyvät syövät eivät ole yleisimpien syöpätyyppien joukossa. Immuunivasteen eri osat voivat siis kohdata varsin erilaisia syöpäsoluja, jotka ovat vaihtelevasti immunogeenisiä. Kokeellisesti on osoitettu, että syöpäsolukon immunogeenisuus estää syöpäsolukon kasvua, kun taas syöpäsolukon kyky estää immuunivastetta erilaisin mekanismein (cancer immunoediting) lisää sitä (4). **KUVA 1** on esitetty nykyään laajasti hyväksytty käsitteily immuunivasteen ja syöpäsolun välisestä toiminnasta. Aluksi immuunivaste pyrkii syöpäsolukon poistamiseen (elimination). Jos syöpäsolua ei voida täysin eliminoida, syöpäsolu ja immuunivaste asettuvat tasapainotilaan (equilibrium), ja syöpäsolun saavuttaessa edun immuunivasteeseen nähden tapahtuu syövän pako immuunivasteelta (escape) eli leviäminen (5). Syöpäsolukon immunogeenisuuden ajatellaan vähenevän syövän kehittyessä poisto-pako-akselilla (elimination-escape-akseli).

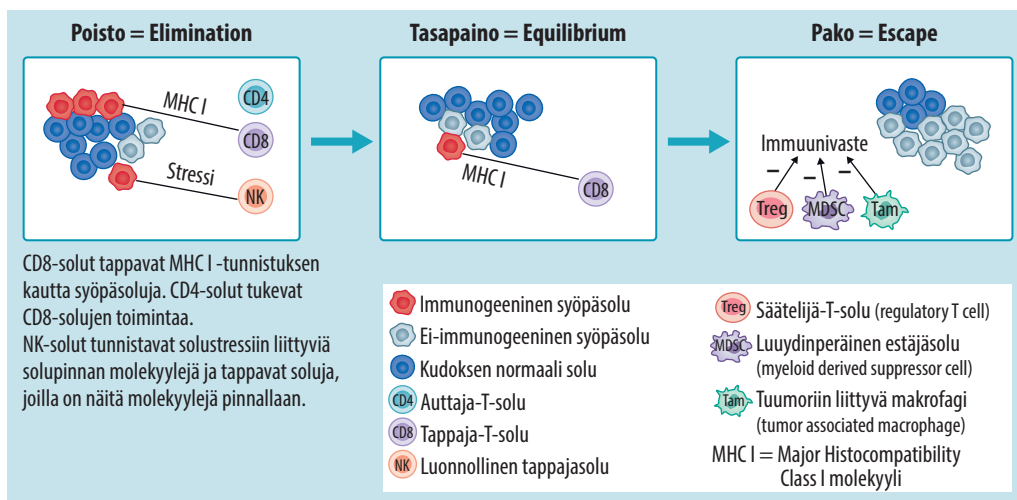
Syövän pako immuunivasteelta voi tapahtua monin eri tavoin (**KUVA 2**) (5). Immuunivasteen solutyypeistä erityisesti luuydinperäiset estäjäsolut (myeloid derived suppressor cell, MDSC), säätelijä-T-solut (regulatory T cells, Treg) ja kasvaimen liittyvät makrofagit (tumor associated macrophages, TAM) liittyvät syövän pakovaiheeseen ja immuunivasteen toiminnan estoon. Esimerkiksi säätelijä-T-solujen ja tappaja-T-solujen (CD8-positiiviset solut) suhde kasvaimessa voi toimia ennusteena munasarja-

syövässä (6). Säätelijä-T-solujen immuunivastetta estävä toiminta liittyy siis huonompaan ennusteeseen, kun taas tappaja-T-solujen suurentunut määrä parempaan. Toisaalta myös kasvaimen infiltroituvat lymfosyytit voivat tiettyissä syövässä kuten paksusuolisyövässä toimia ennustavana tekijänä (7).

Koska esimerkiksi säätelijä-T-solut estävät immuunivasteen toimintaa, niiden käyttöä hyljintäreaktion estossa ja toleranssin saavuttamisessa voisi hyödyntää, mutta tasapainon löytäminen toleranssin saavuttamiseksi ilman suurentunutta syöpäriskiä on osoittautunut vaikeaksi (8). Yksi tutkimuslinja selvittää tällä hetkellä, voisiko HLA-geenin muokkauksella luoda yleisen solulinjan, jota voisi erilaistaa ja siirtää uuteen vastaanottajaan ilman hyljintäreaktiota. Tavoitteena olisi mahdollisesti jatkossa muokata näistä aihioista jopa uusia kudoksia, joille ei syntyisi hyljintäreaktiota. Ajatus on, että nämä solut ilmentäisivät muokattua osaa luonnollisten tappaja (NK) -solujen tarvitsemasta ”itsetunnistuksesta” eli HLA-molekyylisiä ja estäisivät NK-solujen aktivaation, jolloin ne olisivat ”tyytyväisiä” uusiin soluihin eivätkä toimisi niitä vastaan (9).

Primaarit immuunipuutokset ja syöpäriski

Primaarit immuunipuutokset (PIDD) ovat synnynnäisiä puutoksia jossain immuunivas-



KUVA 2. Immuunivasteen keinoja syövän estoon. Lähtötilanteessa muun muassa CD8- ja NK-solut (esimerkiksi MHC I:n avulla ja solun stressireseptorien kautta) pitävät immunogeeniset syöpäsolut rajattuna pyrkien eliminaatioon. Tasapainossa CD8-solut pitävät MHC I:tä ilmentävät syöpäsolut kurissa. Pakovaiheessa syöpäsolujen enemmistö ei ole enää immunogeenisiä. Säätelijä-T-solut, luuydinperäiset estäjäsolut ja kasvaimeen liittyvät makrofagit toimivat immunosuppressoreina; syöpä leviää.

teen osassa. Näitä voivat olla esimerkiksi vastaaine-, fagosyytti-, komplementtijärjestelmän ja lymfosyyttien toiminnan tai määrän puutokset. Periaatteessa PIDD voi altistaa syövälle kahdella tapaa; joko niin, että immuunipuutoksen aiheuttama muutos altistaa suoraan myös syövälle, tai immuunipuutos altistaa syöpää aiheuttavalle infektiolle. Äskettäin julkaistussa yhdysvaltalaisessa rekisteritutkimuksessa (3 658 PIDD-potilasta) havaittiin, että PIDD altisti erityisesti miehiä syövälle. Ikään suhteutettuna miehillä, joilla oli PIDD, oli 1,91-kertainen riski sairastua syöpään (10). Naispotilailla PIDD ei lisännyt syöpään sairastumisen laskennallista kokonaisriskiä. Kuitenkin yksittäisiä syöpiä tarkasteltaessa erityisesti lymfooman ja leukemian sekä ihosyövän (melanoomaa tai okasolusyöpää ei eritelty) riski PIDD-potilailla

oli suurentunut normaaliväestöön verrattuna. Tämä suurentunut riski havaittiin sekä naisettä miespotilailla. Muiden yleisimpien syöpien osalta (eturauhas-, rinta-, keuhko-, paksusuolisyöpä) eroa PIDD-potilaiden ja verrokkiryhmän välillä ei havaittu. Työssä PIDD-potilaat oli luokiteltu varsin pitkälle geneettisen puutoksen mukaan, mikä pienensi ryhmäkokoja. Yksittäisiä immuunipuutoksia koskevia ohjeita ei näin työn pohjalta voi tehdä, mutta ainakin tiettyjen syöpien suhteen tutkimus antaa viitettä siitä, että esimerkiksi verenkuvan ja erityisesti lymfosyyttijakauman seuranta voisi olla järkevää. Toisaalta PIDD-potilaiden diagnoosi voi viivästyä, jos immuunipuutos on osittainen tai lievä. Tällöin PIDD:iin liittyvä syöpä saattaa olla ensimmäinen vihje PIDD:istä erityisesti lapsipotilailla (11). **TAULUKKON 2** on koottu

TAULUKKO 2. Oireyhtymiä, joihin liittyy immuunipuutos ja suurentunut syöpäriski.

Oireyhtymä	Immuunipuutos	Oireyhtymään liittyvä syöpä
ALPS	<i>FASL</i> -geenin mutaatio, lymfosyyttien apoptoosi estyy, johtaa neutropeniaan	Lymfooma
Ataksia-telangiektasia	<i>ATM</i> -geenin mutaatio, IgA-puutos, lymfopenia	Lymfooma, leukemia
CVID	Usean eri geenin mutaatio voi aiheuttaa; yleisin <i>TNFRSF13B</i> -geeni, B-solujen vasta-ainetuotannon väheneminen/puutos	Lymfooma

ALPS = Autoimmune lymphoproliferative syndrome, *FASL* = Fas ligand, CVID = common variable immunodeficiency, *TNFRSF13B* = TNF Receptor Superfamily Member 13B.

TAULUKKO 3. Immunosuppressiossa käytettävien klassisten lääkkeiden toimintaperiaatteet ja yleisimmät haitat.

Lääkeaine	Vaikutusmekanismi	Haittavaikutuksia
Takrolimuusi	Kalsineuriinin antagonisti, estää T-solujen sytokiini tuottoa	Lipofiilinen, huono liukenemaan, lääkeaineinteraktioita, metabolia vaikea ennakoida yksilöllisesti
Siklosporiini	Kalsineuriinin antagonisti, estää T-solujen sytokiini tuottoa	Lipofiilinen, huono liukenemaan, lääkeaineinteraktioita, metabolia vaikea ennakoida yksilöllisesti
Glukokortikoidi	Tulehdusreaktion transkriptionaalinen modifikaatio	Haitalliset vaikutukset verengluukoosiin, lihasmassaan, psyykeen ja luuntiheyteen, aiheuttaa kuukasvoisuutta
Mykofenolaattimofetiili	(”Lymfosyyttispesifinen”) nukleotidisynteesin estäjä	Vatsavaivat, luuydinloma
Atsatiopriini	Nukleotidisynteesin estäjä, GTP-sidonnan esto Rac1 GTPaasiin	Luuydinloma, maksa-arvojen suureneminen
Sirolimuuksi	mTOR:n estäjä, lymfosyyttien aktivaation ja kasvun esto	Limakalvo-oireet, turvotukset, proteinuria, sytopeniati, hyperlipidemia, interstitiaalinen keuhko-reaktio
Everolimuusi	mTOR:n estäjä, lymfosyyttien aktivaation ja kasvun esto	Limakalvo-oireet, turvotukset, proteinuria, sytopeniati, hyperlipidemia, interstitiaalinen keuhko-reaktio

GTP = guanosiinirifosfaatti, mTOR = mammalian target of rapamycin

joitain esimerkkejä immuunipuutoksista tai oireyhtymistä, joissa immuunivaste on heikentynyt ja syöpäriski suurentunut.

Lääkkeellinen immunosuppressio

Konventionaaliset immunosuppressiossa käytetyt lääkkeet vaikuttavat myös immuunivasteen ulkopuolisiin soluihin. Niiden vaikutusmekanismeja ja haittavaikutuksia esitetään **TAULUKOSSA 3**. Osaan näistä lääkkeistä liittyy myös valmistekohtaisia bioekvivalenssi- ja teho-ongelmia (12). Ovatko nämä immunosuppressioon käytetyt klassiset lääkkeet itsessään onkogeenisia? Koe-eläintöissä jo 20 vuotta sitten takrolimuusin ja siklosporiinin osoitettiin lisäävän syövän metastasointia ja sirolimuuksin estävän tätä (13). Myös potilastöissä on viitettä samasta; siklosporiinihoidon aikana tulleet Kaposin sarkooma hävisi potilailta, joille vaihdettiin sirolimuuksi (14). Takrolimuusin ja siklosporiinin käyttöön on myös meillä liittynyt keskustelua suurentuneesta syöpäriskistä, mutta selkeän näytön puuttuessa ainakaan vielä ei vaikkapa atooppisen ekseeman hoidossa ole aihetta hoitokäytäntöjen muuttamiseen (15). Elinsiirtojen yhteydessä käytettyjen mykofe-

nolaattimofetiiliin ja atsatiopriinin vertailussa ei ole tullut syöpäriskin perustuvaa syytä lääkkeen valintaan munuaissiirtopotilailla (16).

Klassisten immunosuppressanttien haittavaikutukset tai toksisuus (**TAULUKKO 3**) ja toisaalta lisääntynyt ymmärrys immuunivasteesta ovat auttaneet kehittämään tarkempia immuunivastetta hillitseviä hoitokeinoja, kuten monoklonaaliset vasta-aineet (17). Monoklonaalisten vasta-aineiden käyttöä puoltaa se, että niiden kohdesolut ja biologinen vaste voidaan ennakoida melko tarkasti. Lisäksi vasta-aineet muistuttavat läheisesti elimistön omia biologisia molekyyliä, joten ne eivät ole toksisia ja niiden käyttäytymistä elimistössä voidaan muokata ja pyrkiä palauttamaan. Esimerkkinä tästä on autoimmuunisairauksiin liittyvä sytokiiniin toiminnan epätasapaino (18). Monoklonaalisia vasta-aineita on käytössä useita sytokiineja kuten TNF, IL-4/IL-13, IL-17, IL-23 vastaan. Lisäksi monoklonaalisilla vasta-aineilla voidaan tähdätä esimerkiksi B-solujen toimintaa lamaavasti (rituksimabi) tai T-solujen toimintaa (anti-PD1, anti-CTLA4) muokkaamalla. Monoklonaalisten vasta-aineiden aiheuttamaa syöpäriskiä suomalaisessa väestössä on tutkittu reumasairauksiin liittyvien immunosuppressii-

visten hoitojen aikana (19). Tässä 3 762 potilaan tutkimuksessa ei havaittu eri hoitojen välillä eroa syövän ilmaantumisessa vuosina 1999–2011. Tutkimuksessa verrattiin rituksimabin ja TNF:n estäjien (infliksimabin, etanerseptin, adalimumabin) aiheuttamaa syöpäriskiä taudinkulkuun vaikuttaviin klassisiin lääkkeisiin (classical Disease Modifying AntiRheumatic Drugs, cDMARD).

Elinsiirrot ja syöpä

Elinsiirtoihin liittyvää hylkimisreaktiota on osattu estää immuunivastetta lamaavien lääkkeiden avulla pitkään. Samalla on kertynyt pitkäaikaista kokemusta siitä, miten aktiivinen immunosuppressio voi altistaa syövän kehittymiselle. Immunosuppressiivista hoitoa saavilla elinsiirtopotilailla lisääntyneen syöpäriskin arvioitiin olevan esimerkiksi 1970-luvulla noin 5–6 % (1). Tällöin kirjoittajat esittivät, että elinsiirtoa edeltävä immunosuppressio saattaisi olla haitallista erityisesti, jos siirteen mukana siirtyisi syöpäsoluja. Lisäksi jo tällöin pohdittiin immunosuppressiivisten lääkkeiden mahdollisesti onkogeneista luonnetta.

Sittemmin erityisesti munuaissiirtopotilaiden kohdalla on päästy pitkien ja määrällisesti varsin merkittäviin seuranta-aineistoihin syöpäriskin arvioinnissa. Nykyään arvio munuaissiirron lisäämästä syöpäriskistä on 2–4-kertainen normaaliväestöön verrattuna (20). Äskettäin julkaistussa työssä, jossa selvitettiin kiinteän elinsiirron jälkeistä 534 472:ta uutta syöpätapausta vuosina 1987–2015 Yhdysvalloissa todettiin, että keuhkonsiirtoihin liittyi yli kaksi kertaa suurempi siirronjälkeisen uuden syövän riski kuin maksan ja munuaisen siirtoihin (21). Mahdollisesti keuhkonsiirtoon liittyvä raskaampi immunosuppressio saattaisi liittyä kirjoittajien mukaan riskiin. Riskitekijöistä erityisesti ikä, miessukupuoli, eurooppalainen geneettinen tausta ja aiemmin sairastettu syöpä sekä immunosuppressanttien määrä vaikuttivat riskiin. Näin ne pitäisikin huomioida elinsiirtopotilaiden seurannassa syöpäriskiä suurentavana tekijänä. Toisessa 175 732 elinsiirteen saaneen potilaan syöpäriskiä kartoittaneessa tutkimuksessa syövän kehittymisen kokonais-

riski elinsiirteen saaneilla oli noin kaksinkertainen. Tarkemmin eri syöpiä tarkasteltaessa tiettyjen infektiioon liittyvien syöpien (esimerkiksi non-Hodgin-lymfooma, maksasyöpä, Kaposin sarkooma) riski, kuten myös ei-infektioon liittyvien syöpien (esimerkiksi keuhko-, munuais-, kilpirauhassyöpä, akuutti myeloinen leukemia) riski oli suurentunut (22). Kirjoittajat miettivätkin, voisiko infektiioon liittyvien syöpien taustalla olla immunosuppressio ja infektiioon liittymättömien syöpien taustalla mahdolliset muut syyt, esimerkiksi siirteen saaneiden pidentynyt elinikä. Isossa australialaistutkimuksessa, jossa pyrittiin etsimään munuaissiirtopotilaan taudin vaiheen ja syöpäriskin suurentumisen yhteyttä, osoitettiin, että munuaisensiirron yhteydessä suurentunut syöpäriski liittyi pitkälti immunosuppressiolääkityksen käyttöön ja syövästä isolla osalla oli infektiivinen tausta (23).

Australialaisessa monikeskustutkimuksessa verrattiin eri immunosuppressiivisten hoitojen aiheuttamaa syöpäriskiä; 20 vuoden seuranta-ajalla munuaisensiirron jälkeen 489 yksilön syöpäriskissä atsatiopriini-, prednisoloni- tai siklosporiinihoitoryhmien välillä ei nähty eroa (24). Kirjoittajat tosin tunnistavat tulosten tulkinnan rajoitteen siinä, että syövän ilmaantuvuus ei ole ylipäätään ryhmissä suuri. Näin ollen mahdollisia eroja hoitoryhmien välillä on näin pienessä materiaalissa vaikea havaita. Materiaalin koon lisääminen selkiyttää kysymystä; kun asiaa tutkittiin edellä kuvatussa laajassa aineistossa (21), havaittiin käytetyn immunosuppressiolääkityksen vaikuttaneen syöpäriskin kiinteän elinsiirron jälkeen siten, että yli kahden immunosuppressiivisen lääkkeen käyttö lisäsi syöpäriskiä, kun taas sirolimuusi tai everoluimuusi vähensi tässä aineistossa ihosyöpäriskiä (ei melanooma). Tosin useamman immunosuppressiivisen lääkkeen käyttö heijastanee myös yleisesti vaikeaa kliinistä tilannetta tai lähtökohtaa, mutta kirjoittajat päätyvät suositamaan immunosuppression käytössä mahdollisimman kevyttä (ajallisesti ja määrällisesti) hoitoa. Tässä tutkimuksessa ei siirteen saajan tupakointia ole määritetty.

Immunosuppression on osoitettu suurentavan myös ihosyöpien riskiä (25). Elinsiirtoihin

Ydinasiat

- ▶▶ Immuunivasteen heikentyminen sairau- den tai hoidon vuoksi voi lisätä riskiä erityisesti infektioataustaisen syövän ke- hittyemiselle.
- ▶▶ Immunosuppressio voi kohdistua immuunivasteen eri osiin, ja toisaalta eri syövät ovat vaihtelevasti immunogeenisiä.
- ▶▶ Immunosuppression aiheuttamaa syö- päriskiä arvioitaessa ja mahdollisia seu- rannoissa syövän suhteen huomioitavia seikkoja tulee arvioida jokaisen hoidon suhteen yksilöllisesti.
- ▶▶ Esimerkiksi raskaasti immunosuppresso- duilla potilailla on hyvä tunnistaa lisään- tynyt infektioataustaisten syöpien riski.

liittyy sekä suurentunut okasolusyövän (26) että melanoomariski (27). Mielenkiintoista on, että näissä tuloksissa erityisesti immu- nosuppression kesto lisää syövän riskiä. On mahdollista, että immunosuppression liittyyvä ihosyöpäriski voisi johtua mekanistisesti eri syistä, esimerkiksi siirteen mukana tulevasta syöpäsolukosta, immuunivasteen estosta tai onkogeenisten virusten aiheuttamasta infekti- osta immunosuppression aikana (28). Elinsiir- toihin liittyvän syöpäriskin suureneminen on siis monisyistä, ja immunosuppressio on tässä monitahoisessa vyyhdissä yksi osatekijä (29).

HIV ja syöpä

HIV infektoi hankinnaisen immuunipuolus- tuksen keskeisen solutyypin, auttaja-T-solun (CD4-positiiviset solut). HIV-infektiosta ja syövästä on äskettäin ilmestynyt kattava suo- menkielinen katsaus (30). Hoitamattomana krooninen auttaja-T-solujen infektio johtaa hankinnaisen immuunivasteen heikkenemi- seen ja lopulta AIDS-vaiheeseen, jolloin hei- kentynyt immuunivaste altistaa tyyppillisille op- portunistisille infektioille ja AIDS-vaiheeseen liittyvään syöpään (niin sanottu AIDS-syöpä) (30). Yhdysvaltalaisessa aineistossa AIDSiin

liittyvistä syöivistä Kaposin sarkooman riski on noin 500-kertainen, non-Hodgkin-lymfooman 12-kertainen, ja naisilla kohdunkaulan syövän riski on kolminkertainen normaaliväestöön verrattuna (31).

AIDS-syövän kehittymisen kannalta on mer- kittävää, että kaikilla AIDS-vaiheen syöville on ainakin jonkinasteinen infektioatausta; Kaposin sarkoomaan liittyy HHV8-infektio, non-Hod- gin-lymfoomaan EBV-infektio ja kohdunkau- lan syöpään HPV-infektio (32). HIV-potilailla on suurentunut riski myös joihinkin AIDSiin liittymättömiin syöpiin, kuten Hodgkinin lym- foomaan sekä maksa- ja keuhkosyöpiin (2). Osaltaan näiden yleisyyteen HIV-positiivisilla voivat vaikuttaa joko elämäntavat (esimerkiksi tupakointi; keuhkosyöpä, HBV- tai HCV-in- fektio; maksasyöpä). Toisaalta HIV-infektioon liittyy vain hieman lisääntynyt kiinteiden kas- vainten määrä ja joidenkin kasvainten kuten eturauhassyövän jopa vähentynyt esiintyvyys normaaliväestöön verrattuna (33). Auttaja-T- solujen toiminnan väheneminen näyttää liittyy- vän siis tiettyjen, mutta ei läheskään kaikkien syöpien lisääntymiseen.

Immunosuppressio syöpää sairastavilla

Väestön ikääntyy ja syövän ilmaantuvuus li- sääntyy iän myötä. Toisaalta myös immunosup- pressiivisten hoitojen käyttöaiheet lisääntyvät. Käytännössä vastaan tulee siis jatkossa entistä enemmän tilanteita, joissa joudutaan pohti- maan, voiko immunosuppressiivisia hoitoja käyttää henkilöillä, joilla on syöpädiagnoosi, voisiko immunosuppressio jollain mekanis- milla kiihdyttää syövän kasvua tai leviämistä? Selkeää kliinistä näyttöä tähän suuntaan ei näytä olevan. Äskettäisen meta-analyysin mukaan, (kun huomioidaan syövän tyyppi ja mahdollinen siihen liittyvä tulehduksellinen sairaus) TNF:n estäjät tai konventionaalinen immunosuppressiohoito tai yhdistelmäim- munosuppressio eivät lisää syövän uusimisen riskiä merkittävästi (34). Elinsiirtoon liittyvän immunosuppression aikana ei myöskään suo- listosyöpään liittyvien keuhkometastaasien kasvu kiihtynyt (35). Suppeammassa 1235

potilaan takautuvassa kohorttitutkimuksessa, jossa selvitettiin rintasyövän uusiutumiskäsi leikkauksen jälkeen tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla tai nivelreumapotilailla, joilla oli immunosuppressiivinen lääkitys, riski ei poikennut verrokeista (36). Tässä tutkimuksessa tiopuriinien (kuten atsatiopriini) suhteen suositettiin pidättyvyyttä, vaikka tilastollinen voima ei riittänyt osoittamaan tiopuriiniryhmässä lisääntynyttä syöpäriskiä, toisaalta riskiä ei voitu täysin sulkea poiskaan. Tämän tutkimuksen eräs rajoite on seuranta-aika, joka oli vain 365 päivää leikkauksen jälkeen. Vaikka pääosa syöpäkasvaimista kehittyy nopeasti, esimerkiksi rintasyövän oireeton vaihe voi kestää useita vuosia, joten immunosuppression todellista vaikutusta syövän kehittymiseen voi luotettavasti mitata vain pitkällä aikajänteellä.

Lopuksi

Immunosuppressiivisia hoitoja pyritään jatkuvasti kehittämään entistä kapeampaan immuunivasteen osaan kohdentuvaksi hoidon tehokkuuden optimoimiseksi ja haittavaikutusten välttämiseksi. Uusiin immunosuppressiivisiin hoitoihin liittyvää, mahdollisesti vasta vuosien kuluttua esiin tulevaa syöpäriskiä voidaan pyrkiä arvioimaan, kun tiedetään tarkasti, mitä immuunivasteen osaa manipuloidaan ja toisaalta saadaan pidemmän aikavälin seurattatietoa syöpään sairastumisesta. Syöpäriskilukuja arvioitaessa on tärkeää muistaa vertailun vuoksi, että esimerkiksi lentohenkilökunnan työssä saama taustasäteily lisää rintasyöpäriskiä 1,5-kertaiseksi (37) tai passiivinen tupakointi lisää keuhkosyöpäriskiä 1,2-kertaiseksi (38).

Yhtä ohjetta siitä, miten immunosuppressoitujen potilaiden syöpäriskiä pitäisi huomioida esimerkiksi hoitoa aloitettaessa tai seurantoja järjestettäessä on edellä kuvatus vuoksi vaikea antaa. Joitain selkeitäkin yhteyksiä toki on, kuten HIV-potilaiden tiettyjen infektiotautisten syöpien suurentunut riski sekä elinsiirtopotilaiden okasolusyöpä- ja lymfoomarisiki. Tämän vuoksi immunosuppression aikana esimerkiksi verenkuvamuutosten suhteen on hyvä pitää mielessä mahdollisesti suurentunut riski tiettyihin lymfoomiin ja leukemioihin. Immunosuppressio on hoitomuotona vakiinnuttanut paikkansa, ja uusia immunomodulaattoreita kehitellään kiivaasti. Immunosuppression ja syövän yhteyttä pohdittaessa kliinikon kohdalle jää usein vaativin tehtävä; hoidon aloittamisesta, seurannasta ja mahdollisten riskien hallinnasta huolehtiminen. ■

* * *

Kiitokset: Tämä työ on rahoitettu Tampereen yliopistolisen sairaalan erityisvastuualueen (Fimlab Laboratoriot Oy) kilpailutettavalla valtion tutkimusrahoituksella (projekti X51409), Tampereen yliopistolisen sairaalan tukisäätiön, Tampereen Tuberkuloosisäätiön ja Suomen Akatemian tutkimusapurahoilla (Projektit 25013080481 ja 25013142041).

ILKKA JUNTILA, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, akatemiatutkija
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta ja Fimlab Laboratoriot Oy

SIDONNAISUUDET

Luento-/asiantuntijapalkkio (Mundipharma Oy)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY

Cancer risk caused by immunosuppression

Cancer is caused by uncontrolled cell proliferation. Immune system has evolved to fight microbial invaders, but the immune system may also recognize cellular structures related to cancer cells. Therapeutic approaches or diseases (both genetic and acquired) that suppress the immune response may increase the risk of cancer, particularly those with infectious background. Genetic immune deficiencies are associated with increased risk of specifically hematopoietic cancers. Recipients of an organ transplant also possess an elevated cancer risk; kidney recipients have a 2 to 4-fold higher risk than the corresponding general population of developing cancer, though organ recipients may have other underlying diseases that may increase cancer risk. HIV, for example, increases the risk of certain cancers with infectious background. The risk of cancer should be kept in mind when working with immunosuppressive treatments or immunodeficient patients. On the other hand, immunosuppression itself does not explain all increased cancer risk; for example, the background of increased risk of cancer after organ transplantation is complex.

KIRJALLISUUTTA

1. Penn I, Starzl TE. The effect of immunosuppression on cancer. *Proc Natl Cancer Conf* 1972;7:425–36.
2. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, ym. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
3. Syöpä 2016. Helsinki: Suomen syöpärekisteri 2019. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2019/02/vuosiraportti_2016.pdf.
4. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity* 2004; 21:137–48.
5. O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:151–167.
6. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, ym. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10:942–9.
7. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, ym. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960–4.
8. Martin-Moreno PL, Tripathi S, Chandraker A. Regulatory T cells and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1760–4.
9. Lanza R, Russell DW, Nagy A. Engineering universal cells that evade immune detection. *Nat Rev Immunol*, julkaistu verkossa 15.8.2019. DOI:10.1038/s41577-019-0200-1.
10. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, ym. Cancer in primary immunodeficiency diseases: cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1028–35.
11. Van der Werff ten Bosch J, van den Akker M. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: primary immunodeficiency. *Eur J Med Genet* 2016;59:647–53.
12. Molnar AO, Ferguson D, Tsampalieros AK, ym. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, julkaistu verkossa 22.6.2015. DOI:10.1136/bmj.h3163.
13. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, ym. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530–4.
14. Stallone G, Schena A, Infante B, ym. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1317–23.
15. Atooppinen ekseema. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen, Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen, Atopialiiton ja Iholiiton asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 19.9.2016]. www.kaypahoito.fi.
16. Wagner M, Earley AK, Webster AC, ym. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI:10.1002/14651858.CD007746.pub2.
17. Ingelfinger JR, Schwartz RS. Immunosuppression – the promise of specificity. *N Engl J Med* 2005;353:836–9.
18. Smilek DE, Ehlers MR, Nepom GT. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease. *Dis Model Mech* 2014;7:503–13.
19. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, ym. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol* 2015;42:372–8.
20. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:508–20.
21. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, ym. Immunosuppression, race, and donor-related risk factors affect de novo cancer incidence across solid organ transplant recipients. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1236–46.
22. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, ym. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–901.
23. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, ym. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296:2822–31.
24. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, ym. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:852–8.
25. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin cancer and immunosuppression. *Dermatol Clin* 2019;37:83–94.
26. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2016;43:390–4.
27. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol* 2015;95:923–7.
28. Siiskonen H, Harvima I. Melanooman riskitekijät. *Suom Lääkäril* 2017;72:1563–7.
29. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transp Rev* 2018;32:218–24.
30. Sutinen J, Leppä S, Tarkkanen M. HIV-infektio ja syöpä. *Duodecim* 2016;132:1647–52.
31. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, ym. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*, julkaistu verkossa 10.8.2017. DOI:10.1016/S2352-3018(17)30125-X.
32. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol* 2008;56:509–57.
33. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, ym. Prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing among HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:495–502.
34. Shelton E, Laharie D, Scott FI, ym. Cancer recurrence following immune-suppressive therapies in patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;151:97–109.
35. Grut H, Solberg, Seierstad T, ym. Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2018; 105:295–301.
36. Mamtani R, Clark AS, Scott FI, ym. Association between breast cancer recurrence and immunosuppression in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease: a cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:2403–11.
37. McNeely E, Mordukhovich I, Staffa S, ym. Cancer prevalence among flight attendants compared to the general population. *Environ Health* 2018;17:49.
38. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Office on Smoking and Health (US). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2006.