

Obravnavna bolnikov s presajeno ledvico in ne-melanomskim rakom kože

Treatment of patients with kidney transplantation and non-melanoma skin cancer

Tomaž Milanez, Miha Arnol, Janja Ocvirk

Povzetek

Ne-melanomski kožni raki, kot sta bazalnocelični in ploščatocelični karcinom (angleško cutaneous squamous cell carcinoma – cSCC), so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico. Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je cSCC pojavil po predhodni presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek agresivnejše oblike cSCC.

V onko-nefrološki ambulanti na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani svetujemo bolnikom, ki so imeli raka in potrebujejo presaditev ledvice, poleg tega zdravimo tudi bolnike s presajeno ledvico, ki potrebujejo sistemsko protirakavo zdravljenje.

Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) pri bolnikih s presajeno ledvico in razsejano oziroma napredovalo obliko cSCC ni kontraindicirano.

Gljučne besede: onko-nefrologija; ne-melanomski raki kože; varnostni časovni interval za presaditev ledvice; presajena ledvica; imunosupresivno zdravljenje; imunoterapija

Uvod

Rak je poleg srčno-žilnih bolezni in okužb najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih s presajenim čvrstim organom. Presaditev ledvice v primerjavi z dializnim zdravljenjem bolnikom s končno ledvično odpovedjo (KLO) podaljša življenje. Ne-melanomski kožni raki (bazalnocelični in ploščatocelični) so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico.

Za bolnike, ki so imeli raka in potrebujejo presaditev ledvice, trenutno ni priporočil, podprtih z dokazi visoke ravni, o tem, koliko časa naj bi preteklo od zdravljenja raka do uvrstitve na listo za presaditev. Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je cSCC pojavil po predhodni presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek agresivnejše oblike cSCC.

Zdravljenje z ZINT pri bolnikih z razsejano oziroma napredovalo obliko cSCC je mogoče, vendar je potrebno z individualnim pristopom skrbno pretehtati razmerje med pričakovano koristjo (na podlagi onkoloških ciljev) in potencialno škodo (npr. zavrnitvijo presadka).

Zdravljenje raka je pri bolnikih s presajeno ledvico zahtevno predvsem zaradi zdravljenja spremljajočih bolezni, ki se pojavljajo ob KLO, in prilagajanja imunosupresivnega zdravljenja ob sistemskem protirakavem zdravljenju (npr. z ZINT) ter zaradi neželenih učinkov imunosupresivnega zdravljenja (npr. okužb).

Presoja o varnostnem obdobju do uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice po zdravljenem malignem obolenju

Pri delu v onko-nefrološki ambulanti se srečujemo tudi z bolniki s KLO po prebolelem malignem obolenju, ki si želijo uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice. Pri bolnikih s presajeno ledvico je pričakovana umrljivost zaradi raka 2,5-krat večja kot v primerljivi splošni populaciji.

Bolnikom, ki so preboleli maligno obolenje, na osnovi priporočil in rezultatov restrospektivnih primerjalnih raziskav (z dokazi nizke ravni) svetujemo varnostni časovni interval. Namen časovnega intervala je predvsem zmanjšanje specifične umrljivosti in umrljivosti zaradi drugih vzrokov ter zmanjšanje tveganja za razsoj raka in izgubo presadka zaradi raka ali zaradi z rakom povezanih stanj.

Za bolnike z nekaterimi raki, pri katerih naj imunosupresivno zdravljenje ne bi imelo pomembnega vpliva na ponovitev bolezni in imajo v splošni populaciji majhno tveganje za ponovitev in razsoj, varnostni interval pred uvrstitvijo na čakalno listo za presaditev ledvice ni nujno potreben (npr. lokalizirani ne-melanomski kožni raki, naključno odkrit malignom ledvice velikosti manj kot 1 cm, nizkorizični rak prostate).

V desetih letih več kot 50 % bolnikov s presajeno ledvico zboli za kožnim rakom, med njimi je vedno več kandidatov za ponovno presaditev. V splošni populaciji je največja pojavnost cSCC v sedmi dekadi življenja, tako da je pričakovana pojavnost cSCC v obdobju pred presaditvijo ledvice majhna. Kar 60–80 % bolnikov s presajeno ledvico ponovno zboli za cSCC v treh letih po prvem zdravljenju raka.

V primerjavi z bolniki, ki jih obravnavamo kot imunsko nekompromitirane, imajo bolniki s presajenim organom večje tveganje hitrejše ponovitev bolezni in agresivnejšo obliko cSCC.

Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je cSCC pojavil po prvi presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek agresivnejše oblike istega kožnega raka, na kar pa naj bi pomembno vplivalo tudi imunosupresivno zdravljenje (indukcijsko, vzdrževalno).

Preživetje bolnikov s presajeno ledvico se je v zadnjih desetletjih pomembno podaljšalo, rak pa je postal najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na skrajšano dolgoročno preživetje bolnikov in presajene ledvice. Poleg podaljšanja imunosupresivnega zdravljenja naj bi imeli vpliv na povečano pojavnost rakavih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico še: višja starost ob presaditvi organa, močnejše imunosupresivno zdravljenje in občutljivejši postopki za odkrivanje malignega obolenja. Z nastankom malignih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico naj bi bila povezana tudi uporaba imunosupresivnega zdravljenja v obdobju pred presaditvijo.

Na presojo o potrebnem varnostnem časovnem intervalu pred uvrstitvijo na čakalni seznam za presaditev ledvice pri bolniku s prebolelim rakom vplivajo tudi "ne-onkološki dejavniki" (npr. zapleti ob dializnem zdravljenju, bolnikove želje glede nadomestnega zdravljenja KLO, pridružene bolezni in stanja), ki so povezani s preživetjem ter kakovostjo življenja bolnikov s KLO. Tudi zaradi omejenih možnosti dostopa do presadkov umrlih dajalcev je kritična ocena primernosti kandidata za presaditev organa nujna. Dobro poznavanje ciljev zdravljenja (npr. preživetja bolnika in presadka), dejavnikov, ki so povezani z zastavljenimi cilji zdravljenja ali celo vplivajo nanje, poznavanje tveganj, povezanih z zdravljenjem bolnikov s KLO, prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja ter poznavanje različnih možnosti protirakavega zdravljenja so ključni elementi pri presoji in svetovanju bolnikom po prebolelem raku, ki si želijo presaditev kot nadomestno zdravljenje KLO.

Sistemske zdravljenje bolnikov s presajeno ledvico in razširjeno obliko cSCC

Zdravljenje raka pri bolnikih s presajeno ledvico je zahtevno. V onko-nefrološki ambulanti pri načrtu sistemskega zdravljenja tesno sodelujemo z nefrologi in strokovnjaki različnih strok (npr. infektologi, pulmologi radiologi) ter z bolnikom in njegovimi svojci. Sistemske zdravljenje vodi onkolog, ki je tudi odgovoren za kompleksno zdravljenje rakave bolezni. Rezultatov prospektivnih raziskav o učinkovitosti in varnosti specifičnega protirakavega zdravljenja pri bolnikih s presajeno ledvico ni. V načrtu zdravljenja bolnika s presajeno ledvico so poleg ukrepov za doseganje zastavljenih onkoloških ciljev pomembni tudi ukrepi za zaščito delovanja presadka. Ukrepi za zaščito presadka so pri različnih sistemskih protirakavih zdravljenjih različni in se lahko spreminjajo glede na trenutno stanje delovanja presadka. Tudi imunosupresivno zdravljenje se velikokrat prilagaja onkološkemu stanju bolnika (npr. odgovoru na zdravljenje) in ledvičnemu delovanju presadka.

Zdravljenje z ZINT ima glede na mehanizem delovanja vpliv na zavrnitev presadka. Med bolniki s presajeno ledvico, ki so prejeli ZINT, se je pri 41 % pojavila akutna zavrnitev presadka, največ bolnikov je imelo znake celične zavrnitve. Posebej naj bi bili tvegani za zavrnitev presadka izpostavljeni bolniki, ki so prejeli zaviralce PD-1.

V teku so prospektivne raziskave, ki bodo poskušale oceniti učinkovitost in varnost zdravljenja z ZINT pri bolnikih s presajeno ledvico. Prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja med zdravljenjem z imunoterapijo lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka, po drugi strani pa lahko vpliva na učinkovitost doseganja zastavljenih ciljev zdravljenja z ZINT.

Katerokoli znano sistemske zdravljenje, ki se je izkazalo za učinkovito in varno za doseganje zastavljenih ciljev zdravljenja pri bolnikih z napredovalo obliko cSCC, je pri bolnikih s presajeno ledvico mogoče in ni kontraindicirano. Dobro vodenje pridruženih bolezni pri bolnikih s KLO, ki imajo presajeno ledvico, sproti prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja (npr. ob okužbi, ob poslabšanju ledvičnega delovanja, ob napredovanju bolezni) ter zdravljenje neželenih učinkov sistemskega protirakavega zdravljenja so ključni elementi pri vodenju zdravljenja tako kompleksnih bolnikov.

Pred pričetkom zdravljenja je nujen pogovor z bolnikom, ki ga je treba seznaniti s pričakovanimi koristmi in potencialnimi tveganji načrtovanega celostnega zdravljenja.

Zaključek

Ne-melanomski kožni raki so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico. Bolniki s presajenim organom imajo večje tveganje za ponovitev bolezni in agresivnejšo obliko cSCC. Za bolnike, ki so imeli raka in potrebujejo presaditev ledvice, trenutno ni priporočil, podprtih z dokazi visoke ravni, o tem, koliko časa naj bi preteklo od zdravljenju raka do uvrstitve na listo za presaditev.

V onko-nefrološki ambulanti svetujemo bolnikom s KLO po prebolelem malignem obolenju, ki si želijo uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice.

Celostno zdravljenje napredovale oblike cSCC pri bolnikih s presajeno ledvico je zahtevno zaradi bolezni, ki spremljajo KLO, ter sočasne uporabe imunosupresivnega zdravljenja in sistemskega protirakavega zdravljenja.

Zdravljenje z imunoterapijo je pri bolnikih s presajeno ledvico mogoče, vendar zahteva celosten pristop več strokovnjakov in dober načrt lečečega onkologa.

Literatura

1. Acuna SA, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Solid organ transplantation in patients with preexisting malignancies in remission: a propensity score matched cohort study. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7): 1156-1165.
2. Dahle OD, Grotmol T, Leivestad T, Hartmann A, Midtvedt K, Reisaeter AV et al. Association between pretransplant cancer and survival in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017 Jul;101(10): 2599-2605..
3. Docroux E, Martin C, Bavinck JNB, Decullier E, Brocard A, van-Elsacker W, Lebbe C et al. Risk of aggressive skin cancer after Kidney Retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation*. 2017 April;101(4): e133-e141.
4. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Markovic SN, Herrmann SM. Systemic review of the safety of Immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients. *Kidney International Reports*. 2020;5:149-158.
5. Summary of the kidney disease: Improving global outcome (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Chadban S et al. *transplantation* 2020 April;104(4):708-714.