

Sekundární prevence kožních karcinomů sirolimem

Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, Broeders N, del Marmol V, Chatelet V, Dompmartin A, Kessler M, Serra AL, Hofbauer GF, Pouteil-Noble C, Campistol JM, Kanitakis J, Roux AS, Decullier E, Dantal J; TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. N Engl J Med 2012;367:329–339.

Karcinomy kůže postihují více než polovinu nemocných po transplantacích orgánů v dlouhodobém sledování. Bylo

prokázáno, že během tří let po výskytu kožních spinocelulárních karcinomů tyto recidivují u 60–80 % nemocných po transplantaci ledviny. Vysoký výskyt kožních nádorů je způsoben imunosupresí, a proto redukce nebo změna imunosupresivní léčby může výskyt těchto nádorů snížit. Inhibitory kalcineurinu (CNI), cyklosporin A a tacrolimus, mohou zvýšit tvorbu nádorů nezávisle na stavu imunity, kdežto inhibitory mTOR, sirolimus a everolimus, mají protinádorové účinky. Několik studií prokázalo nižší výskyt kožních nádorů u nemocných léčených sirolimem, pokud byl sirolimus podáván místo CNI od počátku, anebo po verzi. Cílem této studie bylo zjistit účinnost sirolimu v sekundární prevenci kožních nádorů u velké kohorty nemocných po transplantaci ledviny užívajících CNI.

Studie se účastnili nemocní s výskytem alespoň jednoho spinocelulárního karcinomu kůže, prekancerózy nebyly zahrnuty. Nemocní neprodělali v posledním půl roce rejekci, měli eGF > 30 ml/min a proteinurii < 1 g/den. Tato studie spojila data ze dvou studií třetí fáze klinického zkoušení (TOMORAPA-1, TOMORAPA-N), které byly registrovány v roce 2004. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď ke změně z CNI na sirolimus, nebo k pokračování v terapii s CNI. Změna medikace byla provedena podle lokálních zvyklostí buď rychle (do sedmi dní), nebo pomalu (v intervalu delším než týden). Nemocní byli sledováni ve studii dermatology a nefrology na začátku studie a každé tři měsíce celkem dva roky. Primárním cílovým ukazatelem studie byl interval přežití bez nového kožního spinocelulárního karcinomu během sledování. Sekundárními sledovanými ukazateli byly doba do vzniku nového karcinomu, výskyt ostatních tumorů a funkce štěpu. Tato studie byla podpořena výzkumným grantem výrobce.

Do studie bylo v letech 2004–2009 zahrnuto celkem 129 nemocných, 120 nemocných bylo zahrnuto do primární analýzy. Tito nemocní měli celkem 290 kožních spinocelulárních karcinomů, polovina z nich měla jen jednu lézi. U 68 % nemocných byly přítomny další kožní nádory, 84 nemocných bylo léčeno cyklosporinem A (průměrná koncentrace 90 ng/ml) a ostatní tacrolimem (průměrná koncentrace 6,9 ng/ml).

Přežití bez spinocelulárního karcinomu bylo signifikantně delší u nemocných léčených sirolimem, riziko vzniku nového karcinomu bylo 0,37. Tato výhoda byla pozorována u nemocných s jednou lézí oproti nemocným s více ložisky. Celkem se nové karcinomy vyvinuly u 14 nemocných ve skupině se sirolimem (22 %) a u 22 nemocných ve skupině s CNI (39 %). Medián vzniku nového karcinomu byl 15 měsíců vs. 6 měsíců. Z 86 nemocných, kteří dokončili celé dva roky sledování, se spinocelulární karcinom vyvinul u 20 nemocných ve skupině se sirolimem a u 31 nemocných s CNI ($p = 0,048$). V každé ze skupin se objevily tři tumory jiné etiologie než kožní. Nikdo z nemocných ve studii neprodělal akutní rejekci. Téměř všichni nemocní léčení sirolimem zaznamenali některý z nežádoucích účinků, většina z nich se vyskytla během prvních šesti měsíců. Nežádoucí účinky vedly k přerušení podávání sirolimu u 15 nemocných po 2,5 měsících (medián). U těchto nemocných bylo většinou nasazení sirolimu rychlé (během týdne). Osm nemocných ve skupině s CNI bylo převedeno na sirolimus poté, co se u nich vyskytly další nádory. Závažných nežádoucích účinků bylo popsáno 60 u nemocných se sirolimem a 14 u nemocných s CNI.

Tato studie prokázala, že u nemocných s anamnézou spinocelulárního karcinomu kůže je verze imunosupresivní terapie na sirolimus spojena s nižším následným výskytem těchto nádorů. Data ukázala, že čím dříve po výskytu spinocelulárního karcinomu je verze provedena, tím je účinnost léčby větší.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Výskyt nádorů po transplantaci ledviny je velkým strašákem pacientů i jejich lékařů. Nemocní léčení dialýzou mají riziko vzniku nádoru zhruba dvojnásobné oproti běžné populaci. Toto riziko se dále zvětšuje po transplantaci ledviny (3,9krát vyšší než běžná populace) (Stengel, 2010). Záleží ale na druhu nádoru, pro některé tumory je riziko daleko vyšší. Podobně jako v běžné populaci jsou po transplantaci ledviny nejčastější právě kožní nádory. Ty se vyskytují v mnoha podobách s různým potenciálem malignity. Spinocelulární (skvamocelulární) karcinom kůže představuje nejčastější maligní onemocnění kůže u nemocných po transplantacích. I když je jejich diagnostika relativně snadná, protože se vyskytují především na osluněné části pokožky, přicházejí nemocní k dermatologovi často relativně pozdě. Metastazující spinocelulární karcinom přitom může mít fatální následky. Správná prevence a léčba kožních nádorů je tak zcela zásadní pro dlouhodobý úspěch transplantací. Kromě edukace o rizicích nadměrného slunění, o používání ochranných krémů s vysokým faktorem a zakrývání kůže v letních dnech je důležité rovněž včas diagnostikovat kožní nádory. Proto by mělo být normou, že jsou všichni nemocní pravidelně dermatologem vyšetřováni a sledováni. V ideálním případě přímo v transplantčním centru anebo alespoň v místě bydliště. Léčba spinocelulárního karcinomu kůže je především chirurgická s následnou radioterapií, existují však i topické a systémové léky (Ritchie et al., 2012). Další možností, jak snížit riziko recidivy nebo dalšího výskytu kožního spinocelulárního karcinomu, je snížení celkové imunosuprese redukcí dávek, eliminací některých léčiv, anebo změnou léčby na inhibitory mTOR, sirolimus a everolimus.

Toto byl i cíl komentovaného článku, který si autoři dali; jednoznačně prokázali, že sirolimus je v sekundární prevenci spinocelulárního karcinomu kůže úspěšný. Na rozdíl od ostatních studií (Alberú et al., 2011) ale autoři neprokázali rozdíl ve výskytu jiných nádorů. K tomu ale nebyla studie navržena a neobsahovala dostatečný počet nemocných. Podobně jako v dalších studiích, kde byli nemocní převáděni z inhibitorů kalcineurinu na inhibitory mTOR, zde autoři nepřeváděli nemocné se špatnou funkcí štěpu ($eGF < 0,5$ ml/s), proteinurií > 1 g/den a s čerstvou anamnézou rejekce. U těchto nemocných je asi jediným řešením kromě adekvátní terapie nádoru snížení dávek podávaných imunosupresiv, především CNI a ev. zvýšení dávek MMF, i když toto je pouze názor autora, který nemá oporu v literatuře.

Za zmínku stojí rovněž vysoký výskyt nežádoucích účinků sirolimu. Převážná část z nich je většinou dobře léčitelná anebo reaguje na snížení dávky sirolimu/everolimu, jak víme z klinické praxe a jak je ostatně ukázáno i v komentovaném článku. Stále tak platí, že podávání inhibitorů mTOR je vyhrazeno lékařům s větší klinickou zkušeností a především se znalostí léčby s těmito přípravky. V jejich rukou je šance na úspěch této léčby daleko vyšší. Protože je nyní jednoznačně dokázáno, že sirolimus (everolimus) je účinný v sekundární prevenci spinocelulárního karcinomu kůže u nemocných po transplantaci ledviny, měl by se tento postup stát u výše definované skupiny nemocných nyní rutinou.

Literatura

Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011;92:303–310.
Ritchie SA, Patel MJ, Miller SJ. Therapeutic options to decrease actinic keratosis and squamous cell carcinoma incidence and progression in solid organ transplant recipients.

ents: a practical approach. *Dermatol Surg* 2012, doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02452.x.

Stengel B. Chronic kidney disease and cancer: a troubling connection. *J Nephrol* 2010;23:253–262.