

Forum NEFROLOGICZNE

CZASOPISMO EDUKACYJNE

POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PIELĘGNIAREK NEFROLOGICZNYCH



Polskie
Towarzystwo
Nefrologiczne



**Zasady zgłaszania do przeszczepienia narządów unaczynionych pacjentów
z nowotworem w wywiadzie/transplantacja nerki oraz nerki i trzustki
Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego
i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego**

Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik, Jolanta Małyszko, Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko,
Sławomir Lizakowski, Beata Imko-Walczuk, Dorota Lewandowska, Marcin Matuszewski,
Katarzyna Serkies, Janusz Kłoczko, Michał Nowicki, Krzysztof Zieniewicz

REDAKCJA:

- Redaktor Naczelny:** prof. dr hab. n. med.
Bolesław Rutkowski
- Sekretarz Redakcji:** prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
lek. Monika Nosowicz
- Redaktorzy Działów:**
- Nefrologia kliniczna: prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski
prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
- Hemodializa: prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek
dr hab. n. med. Przemysław Rutkowski
- Dializa otrzewnowa: prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz
prof. dr hab. n. med. Monika
Lichodziejewska-Niemierko
- Przeszczepianie nerek: prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizię
- Pielęgniarstwo nefrologiczne: mgr piel. Beata Białobrzaska
dr n. med., mgr piel. Anna Mróz
- Redaktor prowadzący:** Izabela Siemaszko

RADA PROGRAMOWA:

- Przewodniczący:**
prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
- Zastępca Przewodniczącego:**
prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)
- Członkowie:**
- prof. dr hab. n. med. Kazimierz Ciechanowski (Szczecin)
prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Marian Klinger (Wrocław)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek (Lublin)
prof. dr hab. n. med. Jacek Manitus (Bydgoszcz)
prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki (Łódź)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz (Kraków)
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)
prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska (Wrocław)
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Nefrologiczne (ISSN 1899-3338) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94
faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: www.fn.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Redakcja „Forum Nefrologicznego”
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Prenumerata: W roku 2017 cena dla instytucji z Polski wynosi 190 zł za prenumeratę elektroniczną, 300 zł za prenumeratę papierową oraz 370 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla odbiorców indywidualnych z Polski, niebędących członkami Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN), cena wynosi 95 zł za prenumeratę elektroniczną, 150 zł za prenumeratę papierową oraz 185 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla osób będących członkami PTN prenumerata elektroniczna jest bezpłatna, zaś cena za prenumeratę papierową wynosi 98 zł.
tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Bank BGŻ BNP Paribas SA, nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne

Reklamy: należy kontaktować się z Wydawnictwem Via Medica, Dział Sprzedaży
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 326 78 17
e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/fn/about/legalNote>

**Czasopismo objęte rejestracją w Index Copernicus (59,18)
oraz Ulrich's Periodicals Directory**

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 2015 — 5 pkt

**Za prenumeratę czasopisma „Forum Nefrologiczne”
przystępuje 5 pkt. edukacyjnych***

(*na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Spis treści

1. WSTĘP	B1
Alicja Dębska-Ślizień, Krzysztof Zieniewicz, Michał Nowicki	
2. NOWOTWORY UKŁADU MOCZOWEGO	B2
Alicja Dębska-Ślizień	
2.1. Nowotwory nerki (nerkowokomórkowy)	B2
2.2. Guz Wilmsa	B4
2.3. Nowotwory urotelialne	B4
2.3.1. Nowotwory urotelialne górnego odcinka układu moczowego.....	B5
2.3.2. Rak pęcherza moczowego	B6
3. RAK PROSTATY	B9
Alicja Dębska-Ślizień	
4. RAK PIERSI	B11
Sławomir Lizakowski	
5. RAK TARCZYCY	B14
Sławomir Lizakowski	
6. NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO	B17
Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko	
6.1. Nowotwór przełyku	B17
6.2. Nowotwór żołądka	B18
6.3. Nowotwór jelita grubego	B19
6.4. Nowotwór trzustki	B20
6.5. Nowotwór wątroby	B21
6.6. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego	B21
7. MIĘSAK	B22
Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko	
8. NOWOTWORY KRTANI	B23
Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko	
9. NOWOTWORY PŁUC	B24
Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko	
10. NOWOTWORY ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH	B25
Magdalena Durlik	

10.1. Nowotwór szyjki macicy.....	B25
10.2. Rak jajnika	B26
10.3. Rak trzonu macicy	B28
11. NOWOTWÓR JADRA.....	B29
Dorota Lewandowska	
12. KOSMÓWCZAK	B31
Dorota Lewandowska	
13. NOWOTWORY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	B32
Dorota Lewandowska	
13.1. Glejaki	B32
13.2. Wyściółczaki	B33
13.3. Rdzeniak płodowy	B33
13.4. Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych i guzy pochodzące z mięszu szyszynki	B33
13.5. Oponiaki	B33
13.6. Gruczolaki przysadki	B33
13.7. Czaszkogardlak	B34
13.8. Guzy pnia mózgu	B34
13.9. Nowotwory pochodzenia neuronalnego	B34
13.10. Osłoniaki	B34
13.11. Nowotwory spłotu naczyńiówkowego	B34
13.12. Naczyniaki krwionośne zarodkowe	B34
13.13. Obłoniaki	B34
13.14. Struniak.....	B34
13.15. Pierwotne chłoniaki mózgu	B34
13.16. Nowotwory kanału kręgowego.....	B34
14. NOWOTWORY SKÓRY	B35
Beata Imko-Walczuk, Alicja Dębska-Ślizień	
14.1. Rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy (BCC i SCC).....	B36
14.2. Czerniak	B39
15. AMYLOIDOZA.....	B40
Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko	
16. SZPICZAK MNOGI.....	B43
Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko	
17. CHŁONIAKI	B44
Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko	
18. BIAŁACZKI	B46
Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko	
19. GUZY NEUROENDOKRYNNE.....	B47
Jolanta Małyszko	
20. MIĘSAK KAPOSIEGO	B49
Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk, Sławomir Lizakowski	

Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik, Jolanta Małyszko, Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko, Sławomir Lizakowski, Beata Imko-Walczuk, Dorota Lewandowska, Marcin Matuszewski, Katarzyna Serkies, Janusz Kłoczko, Michał Nowicki, Krzysztof Zieniewicz

Zasady zgłaszania do przeszczepienia narządów unaczynionych pacjentów z nowotworem w wywiadzie/transplantacja nerki oraz nerki i trzustki

Stanowisko Grupy Roboczej
Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego
i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

1. WSTĘP

Alicja Dębska-Ślizień, Krzysztof Zieniewicz, Michał Nowicki

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uargumentowane zasady postępowania kwalifikacyjnego. Powinny być one jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta.

W przypadku kwalifikacji do przeszczepienia nerki należy zawsze mieć na uwadze, że dializoterapia jest skuteczną metodą leczenia nerkozastępczego, a w przypadku kwalifikacji do przeszczepienia trzustki trzeba pamiętać, że pacjenci z cukrzycą mają dostęp do coraz doskonalszych terapii.

ZASADY OGÓLNE

Zasady, które powinny być stosowane przy kwalifikacji potencjalnego biorcy do przeszczepienia:

1. Pacjenci z aktywną, leczoną lub nieleczoną chorobą nowotworową nie mogą być kwalifikowani do transplantacji.
2. Czas pomiędzy wyleczeniem (w ocenie onkologicznej) a zgłoszeniem zależy od rodzaju nowotworu i stopnia zaawansowania klinicznego oraz typu i stopnia złośliwości nowotworu (*staging, grading*) w chwili rozpoznania.
3. Nieuzasadniony pod względem długości czas karencji nie powinien być stosowany do nowotworów mających wysoki wskaźnik nawrotów, ale niską śmiertelność (np. powierzchniowy *low grade* nowotwór pęcherza moczowego). Nieuzasadniony długi czas karencji nie powinien być również stosowany do nowotworów cechujących się niską zdolnością do nawrotu (np. nowotwór nerki).
4. Należy brać pod uwagę dużą śmiertelność związaną z kontynuacją dializoterapii w porównaniu z transplantacją (np. w grupie starszych pacjentów).
5. W niektórych wybranych przypadkach należy rozważyć zarówno podjęcie leczenia

nowotworu, jak i kwalifikację do przeszczepienia (np. nowotwór prostaty).

6. W przypadku dostępności dawcy żywego przeszczepienie wcześniejsze niż mowa w zaleceniach jest decyzją dawcy i biorcy.

W odniesieniu do opisanych w dalszej części nowotworów warunkiem właściwej oceny ryzyka nawrotu jest ścisła współpraca transplantologa z onkologiem, urologiem i hematologiem. Lekarze owych specjalności uczestniczyli w opracowaniu niniejszych zaleceń.

2. NOWOTWORY UKŁADU MOCZOWEGO

Alicja Dębska-Ślizień

2.1. NOWOTWORY NERKI (NERKOWOKOMÓRKOWY)

Pacjenci w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) są narażeni na większe ryzyko nowotworów niż osoby w populacji ogólnej i dotyczy to między innymi raka nerek (głównie kobiet i osób młodszych) [1]. Nabyta torbielowatość nerek (ACKD, *acquired cystic kidney disease*) jest często rozpoznawana u chorych dializowanych, przy czym płeć męska, starszy wiek, długi czas trwania dializ są zasadniczymi czynnikami ryzyka jej rozwoju. Nabyta torbielowatość nerek to z kolei czynnik ryzyka rozwoju raka nerki (RCC, *renal cell carcinoma*). Każda torbiel podejrzana o degenerację w kierunku złośliwienia (\geq IIF w skali Bosniaka) musi być dokładnie zdiagnozowana przed kwalifikacją do przeszczepienia (tab. 2.1).

Wyróżnia się trzy zasadnicze histologiczne typy nowotworów nerki:

1. rak jasnokomórkowy (cRCC [*clear cell RCC*] 80–90%),
2. rak brodawkowy (pRCC [*papillary RCC*] 10–15%),
3. rak chromofobowy (chRCC [*chromophobe RCC*] 4–5%).

Pozostałe 10–15% guzów nerek obejmuje różnorodne rzadko występujące nowotwory.

U około 4% chorych na ESRD dochodzi do rozwoju RCC w zniszczonych nerkach własnych i część z nich rozwija się na podłożu ACKD. W porównaniu ze sporadycznie występującymi RCCs, ACKD-RCCs występują u osób młodszych (głównie u mężczyzn), mają łagodniejszy przebieg oraz występują częściej obustronnie i wielogniskowo.

Wśród najczęstszych nowotworów nerki lepsze rokowanie obserwuje się w przy-

Tabela 2.1. Klasyfikacja torbieli nerkowych według skali Bosniaka [2]

Kategoria	Cechy	Postępowanie
I A	Prosta, łagodna torbiel z cienką, włosowatej grubości ścianą, która nie zawiera przegród, zwapnień lub stałej zawartości; ma współczynnik odbicia wody i nie ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Zmiana łagodna
II A	Łagodna torbiel, która może zawierać kilka włosowatej grubości przegród; mogą być obecne subtelne, drobne, cienkie zwapnienia w ścianie lub przegrodach; jednolicie wzmacniające się torbiele o większej gęstości i o średnicy < 3 cm, które są ostro odgraniczone i nie ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Zmiana łagodna
IIF (<i>follow-up</i>)	Torbiele mogą zawierać większą liczbę włosowatej grubości przegród; mogą być minimalne zgrubienia ściany torbieli lub przegród; torbiel może zawierać zwapnienia przybierające postać zgrubień lub guzków, ale niewykazujące wzmocnienia po podaniu kontrastu; ta kategoria zawiera również całkowicie wewnątrznerkowe niewzmacniające się po podaniu kontrastu torbiele o wysokiej gęstości \geq 3 cm, które są ogólnie dobrze odgraniczone	Monitorowanie co 3–6 miesięcy Mały odsetek zmian złośliwych
III	Nieokreślone zmiany torbielowate z nieregularną, pogrubiłą lub gładką ścianą lub z przegrodami, które mogą się wzmacniać po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Usunięcie lub monitorowanie > 50% zmiany złośliwe
IV	Masy torbielowate o cechach grupy III z obecnością tkanek miękkich mających związek ze ścianą lub przegrodami torbieli, wzmacniającymi się po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Zalecane postępowanie chirurgiczne w większości zmiany złośliwe

Tabela 2.2. Klasyfikacja TNM 2009 (*tumor, nodes, metastasis*) zaawansowania klinicznego raka nerki i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do przeszczepienia, z uwzględnieniem *staging (TNM)* i *grading (Furhman)* [2]

T — guz pierwotny		Karencja
Tx T0	Pierwotny guz nie może być oceniony Brak cech guza pierwotnego	
T1 T1a T1b	≤ 7 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki > 4 cm ale ≤ 7 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki	Bezobjawowy, bez podejrzanych cech histologicznych < 5 cm — bez karencji po radykalnym leczeniu Objawowy, niezależnie od wielkości — 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2 T2a T2b	> 7 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki > 7 cm ale < 10 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki > 10 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki	> 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T3	Guz wrasta w żyły nerkowe lub nacieka tkanki okołonerkowe bez nacieku nadnercza po stronie zajętej i przechodzenia powięzi Geroty	> 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T4	Inwazja guza poza powięź Geroty	Przeszczepienie niezalecane
N — regionalne węzły chłonne Nx No N1 N2	Nie mogą być ocenione Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych Przerzut w jednym węźle Przerzut w więcej niż jednym węźle	Przeszczepienie niezalecane
M — odległe przerzuty M0 M1	Nie stwierdza się Stwierdza się	Przeszczepienie niezalecane

padku chRCC niż pRCC czy cRCC [3]. Typ 1 pRCC ma lepsze rokowanie niż typ 2, który charakteryzuje się dużym potencjałem przerzutowania.

Obecnie w większości przypadków RCC jest rozpoznawany przypadkowo w czasie kontrolnych badań ultrasonograficznych (USG) lub tomografii komputerowej (TK). Tylko u około 6–10% chorych z RCC w chwili rozpoznania występuje klasyczna triada objawów: ból okolicy pleców, krwiomocz makroskopowy, wyczuwalny guz. Przy chorobie rozsianej mogą się pojawić bóle kości i uporczywy kaszel. Objawy paraneoplazmatyczne są obecne u 30% chorych objawowych. Należą do nich chudnięcie, gorączka, neuropatia, amyloidoza, niedokrwistość, hiperkalcemia, nadkrwistość, i nadciśnienie tętnicze [2].

W tabeli 2.2 przedstawiono klasyfikację TNM (*tumor, nodes, metastasis*) RCC i proponowany czas karencji.

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

- Stage T1 N0 M0,
- Stage T2 N0 M0,
- Stage T3 N0 M0.

Obustronnie występujący RCC w chwili rozpoznania: pod uwagę brany jest guz bardziej zaawansowany, na przykład nerki prawej T1, nerki lewej T3 — guzy traktuje się jako synchroniczne i przyjmuje zasadę dla guza bardziej zaawansowanego.

U chorych na RCC standardowy czas karencji, jeśli nie stwierdza się cech choroby, wynosi 2 lata, aczkolwiek niektóre zalecenia mówią o braku karencji w przypadku guza bezobjawowego i T1 < 5 cm N0M0 [4, 5]. Trzeba zaznaczyć, że jest to podejście arbitralne i umieszcza chorego w środku klasyfikacji klinicznej TNM dla RCC. Dla chorych objawowych niezależnie od wielkości guza zalecane jest oczekiwanie 5 lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Opiera się to na doniesieniach opisujących 59 chorych z bezobjawowym RCC, którzy zostali poddani przeszczepieniu i nie obserwowano u nich wznowy.

Ci sami autorzy wykazali, że wśród 169 chorych z objawowym RCC u 30% doszło do nawrotu i 76% chorych z nawrotem zmarło. Większość (94%) chorych, u których doszło do nawrotu, miała czas karencji krótszy niż 5 lat [6].

Mulley w KHA-CARI Guidelines podkreśla, że obok tej podstawowej cechy, jaką jest bezobjawowość RCC i klasyfikacja kliniczna TNM w chwili rozpoznania, w podejmowaniu decyzji powinno być również brane pod uwagę rozpoznanie histopatologiczne [4]. Guzy duże z cechami histopatologicznymi świadczącymi o większej złośliwości (klasyfikacja Fuhrman) mają większe prawdopodobieństwo nawrotu, stąd wskazane jest wydłużenie czasu karencji. Skala Fuhrman to drugi po stopniu w klasyfikacji TNM czynnik rokowniczy w cRCC. Jest czterostopniowa i opiera się na jakościowej ocenie następujących cytoarchitektonicznych cech jądra komórkowego: wielkość jądra komórkowego, regularność obrysów jądra komórkowego i obecność jąderka. Skala Fuhrman jest wykorzystywana wyłącznie w klasyfikacji cRCC i nie znajduje zastosowania w innych typach raka nerki. Stopień 1. oznacza jądra komórkowe najbardziej zbliżone do jąder występujących w prawidłowych komórkach i charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Stopień 4. w skali Fuhrman oznacza jądra o dużej degeneracji i wiąże się ze złym rokowaniem [2]. W 2012 roku *International Society of Urological Pathology* (ISUP) zaprezentowało nowy system oceny RCC oparty na tak zwanym *nucleolar grade* (grades 1–4). System ten może być stosowany zarówno do cRCC jak i pRCC. *Nucleolar grade* jest interpretowany podobnie jak *Fuhrman grade*.

W zaleceniach *The Kidney Health Australia — Caring for Australasians with Renal Impairment* (KHA-CARI Guidelines) podano, że bezobjawowy T1N0M0 RCC bez złych rokowniczo cech histologicznych nie wymaga karencji; a objawowy RCC niezależnie od wielkości — 5 lat karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu [4].

Inne zalecenia: *American Society of Transplantation* (AST), *Bunnapradist and Danovitch* (B&D), *Canadian Society of Nephrology* (CST), *European Best Practice Guidelines* (EBPG), *Malaysia Ministry of Health* (MMOH) są mniej precyzyjne [7].

Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (GR PTT/PTN) — w przypadku bezobjawowego T1N0M0 RCC, bez złych rokowniczo cech histologicznych, cho-

ry może być zgłoszony bez karencji; przy objawowym RCC niezależnie od wielkości — po upływie 5 lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

2.2. GUZ WILMSA

Guz Wilmsa jest dość częstym nowotworem nerki dotykającym dzieci. Może mieć prezentację jedno- lub obustronną, pozanerkowe cechy, tj. *aniridia* oraz inne zaburzenia będące składową *Denys-Drash syndrome* (DDS), guz Wilmsa, wrodzona nefropatia, pseudohermafrodytyzm, dysgeneza gonad. Zaburzenia te często wiążą się z mutacją *WT1* (*Wilms'tumour suppressor gene*). Obustronne usunięcie nerek przed przeszczepieniem jest wskazane u dzieci z obustronnym guzem oraz z zespołem DDS lub u dzieci z mutacją w genie *WT1* w celu zdobycia pewności, że usunięto tkanki potencjalnie nowotworowe [8]. Jest to istotne przy planowaniu transplantacji. Przeżywalność pacjentów z obustronnym guzem Wilmsa jest gorsza niż w przypadku guza jednostronnego [9]. Zalecenia co do czasu oczekiwania wahają się od roku do dwóch lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Decyzje muszą być podejmowane indywidualnie w zależności od wyników badań genetycznych (gen *WT1*) i histopatologicznych [10]. Niektóre zalecenia mówią o ponad dwuletniej karencji [11]. Nie jest wskazane przeszczepienie przed upływem roku od zakończenia chemioterapii. Odnotowano nawrotowość sięgającą 16% i 80-procentową śmiertelność w przypadku nawrotu guza po przeszczepieniu. Dziewięćdziesiąt procent nawrotów miało miejsce w przypadku czasu oczekiwania krótszego niż 2 lata [4].

Stanowisko GR PTT/PTN — czas karencji u chorych z guzem Wilmsa i z mutacją w genie *WT1* wynosi 2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu, w przypadku jednostronnego guza Wilmsa bez mutacji w genie *WT1* może wynosić rok od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

2.3. NOWOTWORY UROTELIALNE

Nowotwory urotelialne (UCs, *urothelial carcinomas*) są czwartymi co do częstości występowania w populacji ogólnej. Lokalizują się w dolnej (pęcherz, cewka moczowa) lub górnej (okolica miedniczkowo-kielichowa, moczowód) części układu moczowego. Nowotwory pęcherza moczowego stanowią 90–96% UCs. Pacjenci z nefropatią analgetyczną i cho-

Tabela 2.3. Klasyfikacja TNM 2009 (*tumor, nodes, metastasis*) zaawansowania klinicznego UTUCs (*upper tract urothelial carcinomas*) i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do przeszczepienia z uwzględnieniem *staging* (TNM) i cech guza (*low/high grade*) [12]

T — guz pierwotny		Karencja
TX	Pierwotny guz nie może być oceniony	
T0	Brak cech guza pierwotnego	
Ta	Nieinwazyjny <i>papillary carcinoma</i>	Cechy guza niskiego ryzyka — 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (CIS)	
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną	Cechy guza niskiego ryzyka — 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową	5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T3	Miedniczka nerkowa — guz nacieka poza błonę mięśniową do okolicy okołomiedniczkowej tkanki tłuszczowej lub tkankę nerkową (<i>renal parenchyma</i>) Moczowód — guz nacieka poza błonę mięśniową do okółomoczowodowej tkanki tłuszczowej	Przeszczepienie niezalecane
T4	Guz nacieka otaczające narządy lub poprzez nerkę nacieka okołonerkowy tłuszcz	Przeszczepienie niezalecane
N — regionalne węzły chłonne		
NX	Nie mogą być ocenione	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych	
N1	Przerzut w 1 węźle ≤ 2 cm w największym wymiarze	Przeszczepienie niezalecane
N2	Przerzut w 1 węźle > 2 cm, ale < 5 cm w największym wymiarze, lub liczne węzły chłonne z żadnym > 5 cm	Przeszczepienie niezalecane
N3	Przerzuty w węźle chłonnym > 5 cm	Przeszczepienie niezalecane
M — przerzuty odległe		
M0	Nie stwierdza się	Przeszczepienie niezalecane
M1	Stwierdza się	

rzy po leczeniu cyklofosfamidem choroby, która była przyczyną ESRD, są grupą ryzyka UCs.

2.3.1. NOWOTWORY UROTELIALNE GÓRNEGO ODCINKA UKŁADU MOCZOWEGO

Nowotwory urotelialne górnego odcinka układu moczowego (UTUCs, *upper urinary tract urothelial cell carcinomas*) występują rzadko w porównaniu z nowotworami pęcherza moczowego (5–10%) [12]. Nowotwory okolicy miedniczkowo-kielichowej występują dwa razy częściej niż guzy moczowodowe. W 17% przypadków jednocześnie stwierdza się guza pęcherza moczowego. Nawrót nowotworu urotelialnego po leczeniu zmiany pierwotnej w nerce lub moczowodzie występuje w pęcherzu moczowym w 22–47% przypadków w porównaniu z 2–6% nawrotów UTUC w górnym odcinku układu moczowego po przeciwnej stronie. Inwazyjny charakter w chwili rozpoznania ma 60% UTUCs — w porównaniu z 15–25% guzów pęcherza moczowego. Szczyt występowania UTUCs przypada na wiek 70–90 lat, nowotwór występuje trzy razy częściej

u mężczyzn. Rodzinne/dziedziczne UTUCs są powiązane z *hereditary non-polyposis colorectal carcinoma* (HNPCC). Podejrzenie dziedzicznego UTUC (10–29%) można wysunąć, gdy: pacjent ma ponad 60 lat i dodatni wywiad odnośnie do tak zwanego HNPCC-spectrum cancer: obecność u krewnego pierwszego stopnia < 50. rż. HNPCC lub u dwóch pierwszego stopnia krewnych HNPCC (tzw. raki pogranicza odbytniczo-esiczego, żołądkowo-jelitowy, macicy, jajnika, skóry). Pacjenci spełniający te kryteria powinni mieć badanie genetyczne w celu identyfikacji dziedzicznego charakteru nowotworu.

Wyróżnia się różnorodne typy histologiczne UTUCs: *micropapillary*, *clear cell*, *neuroendocrine*, *lymphoepithelial*, *squamous cell carcinoma* (często związany z przewlekłymi infekcjami towarzyszącymi kamicy nerkowej). Inne typy histologiczne to *adenocarcinoma* (< 1%), *small cell carcinoma* i *sarcoma*.

W tabeli 2.3 zawarto klasyfikację TNM 2009 zaawansowania klinicznego UTUCs i proponowany czas karencji od radykalne-

go leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do przeszczepienia z uwzględnieniem *staging* (TNM) i cech guza (*low/high grade*).

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

- Stage Ta, TisN0M0,
- Stage T1N0M0,
- Stage T2N0M0.

Nowotwory urotelialne górnego odcinka układu moczowego naciekające błonę mięśniową mają złe rokowanie. Pięcioletnie przeżycie wynosi < 50% w T2/ T3 i < 10% dla T4. Jednoczesne występowanie CIS (*carcinoma in situ*) i historia CIS w pęcherzu moczowym zwiększają ryzyko nawrotu.

Najczęstszym objawem UTUCs jest krwimocz lub makroskopowy (70–90%), ból w okolicy lędźwiowej i masa guzowata w okolicy lędźwiowej (20–40%).

Wyróżnia się guzy małego i dużego ryzyka.

Guzy małego ryzyka (wszystkie cechy muszą być obecne): jednoogniskowy guz, < 1 cm, cytologia moczu *low grade* (G1), utkanie *low grade* (G1) biopsji guza w ureterocystoskopii, nieinwazyjny charakter w badaniach obrazowych (CT).

Guzy dużego ryzyka (wystarczy 1 cecha): wodonerce, wielkość > 1 cm, cytologia moczu *high grade* (G2, G3), utkanie *high grade* (G2, G3), biopsji guza w ureterocystoskopii, wielogniskowy charakter guza, wcześniejsza radykalna cystektomia z powodu raka pęcherza moczowego.

Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia nerki (najczęściej dializowani) niezależnie od tego, czy guz jest małego czy dużego ryzyka, powinni przejść przed kwalifikacją do przeszczepienia nerki radykalną nefroureterektomię z usunięciem ujścia moczowodu.

Stanowisko GR PTT/PTN — Ta, Tis, T1 spełniające kryteria guza małego ryzyka — chory może być zgłoszony po 2 latach od zakończenia radykalnego leczenia i bez cech wznowy; T2 — po 5 latach od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

2.3.2. RAK PĘCHERZA MOCZOWEGO

Rak pęcherza moczowego jest najczęstszym nowotworem układu moczowego. Częściej dotyka mężczyzn (*incidence* na 100 000 wynosi: 23,6 mężczyzn v. 5,4 kobiet w Europie Zachodniej i 14,7 mężczyzn v. 2,2 kobiet w Europie Wschodniej). U około 75–85% chorych na raka pęcherza choroba ogranicza się do błony śluzowej (Ta, Tis [CIS])

lub podśluzowej (T1). Te stopnie zaawansowania klinicznego są określane jako nowotwór powierzchniowy — *non-muscle-invasive bladder tumours, superficial* (NMIBCs).

W tabeli 2.4 przedstawiono klasyfikację TNM 2009 zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do przeszczepienia z uwzględnieniem *staging* (TNM) i *grading* (*low/high grade*).

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

- Stage Ta N0 M0,
- Stage Tis (CIS) N0 M0,
- Stage T1 N0 M0.

Stopień zróżnicowania histopatologicznego *urothelial papiloma* ocenia klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1973 roku (*Grade 1* — dobrze zróżnicowane, *Grade 2* — umiarkowanie zróżnicowane, *Grade 3* — źle zróżnicowane komórki) oraz WHO 2004. Według WHO 2014: *urothelial CIS*, zmiany brodawkowate: *urothelial papilloma (benign lesion)*, *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)*, *low-grade papillary urothelial carcinoma*, *high-grade papillary urothelial carcinoma*.

Najważniejsze czynniki rokownicze w przypadku raka pęcherza moczowego podano w tabeli 2.5.

Diagnoza i ocena stopnia zaawansowania opierają się w dużym stopniu na analizie histologicznej próbki pobranej w czasie TUR (*transurethral resection*), przy czym istotne jest badanie wycinka z dna łoży po wycięciu samego guza. Badania obrazowe są mniej przydatne. Brodawkowaty guz ograniczony do błony śluzowej klasyfikuje się jako Ta według TNM. Guz, który nacieka blaszkę właściwą (*lamina propria*), jest klasyfikowany jako T1. Ta i T1 dla celów terapeutycznych określa się jako tak zwane *non-muscle-invasive bladder cancer* (NMIBCs) i leczy za pomocą elektroresekcji przepęcherzowej TUR ewentualnie uzupełnionej dopęcherzowymi wlewkami chemioterapeutyku. Rokowanie co do przeżycia jest dobre. Należy się jednak liczyć z częstymi nawrotami (nawet do 75%) występującymi w zależności od czynników rokowniczych, które podano w tabeli 5. Dodatkowym zagrożeniem jest progresja guza powierzchniowego NMIBCs do postaci naciekającej, która w zależności od czynników rokowniczych może wystąpić nawet

Tabela 2.4. Klasyfikacja TNM 2009 (*tumor, nodes, metastasis*) zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do przeszczepienia z uwzględnieniem *staging (TNM)* i *grading (low/ high grade)* [4, 13]

T — guz pierwotny		Karencja
TX	Pierwotny guz nie może być oceniony	
T0	Brak cech guza pierwotnego	
Ta	Nieinwazyjny <i>papillary carcinoma</i>	Bez karencji jeśli bez podejrzanych cech histologicznych
Tis (CIS)	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'	2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T1	Guz nacieka błazkę właściwą (<i>lamina propria</i>) podnabłonkową tkankę łączną	2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2	Guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza	> 5 lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2a	Guz nacieka powierzchownie mięśnie (do 1/2 wewnętrznej ściany pęcherza)	
T2b	Guz nacieka głęboko mięśnie	
T3	Guz nacieka tkanki okołopęcherzowe:	Przeszczepienie niezalecane
T3a	mikroskopowo	
T3b	makroskopowo (<i>extravesical mass</i>)	
T4	Guz nacieka któreś z wymienionych: prostata, macica, pochwa, ściana miednicy, ściana brzucha	Przeszczepienie niezalecane
T4a	Guz nacieka prostatę, macicę lub pochwę	
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę brzucha	
N — węzły chłonne		
NX	Nie mogą być ocenione	Przeszczepienie niezalecane Przeszczepienie niezalecane
N0	Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych	
N1	Przerzut w 1 węzle	
N2	Przerzuty w wielu węzłach miednicy, tak zwanej prawdziwej (<i>hypogastric, obturator, external iliac, or presacral</i>)	
N3	Przerzuty do węzłów poza zakres wyżej wymieniony	
M — odległe przerzuty		
M0	Nie stwierdza się	Przeszczepienie niezalecane
M1	Stwierdza się	

w 15% przypadków. W związku z tym wskazana jest współpraca transplantologów, kwalifikujących pacjenta z powierzchownym rakiem pęcherza do przeszczepienia nerki z leczącym zespołem urologicznym w celu określenia ryzyka nawrotu i progresji choroby.

W określeniu raka powierzchownego mieszczą się również tak zwane *high-grade tumors* — ograniczone do błony śluzowej i określane jako CIS (Tis). Wyniki z badań molekularnych oraz obserwacji klinicznych wskazują na inwazyjny potencjał zmian CIS.

Specyficzny charakter CIS i jego kliniczna klasyfikacja — carcinoma *in situ* jest płaskim, *high grade*, nieinwazyjnym rakiem urotelialnym. Określenie CIS może sugerować, że stanowi prekursor nowotworu, tym niemniej histologicznie CIS ma jawne złośliwe cechy i może to być prekursor inwazyjnego raka pęcherza. Makroskopowo CIS może być niezauważony lub potraktowany jako zmiana

zapalna, o ile nie jest wykonana biopsja. Jest często wielogniskowy, może wystąpić w wyższych odcinkach układu moczowego, w przewodach prostaty i cewce moczowej, może występować jako zmiana izolowana i być znaleziony w czasie kontroli po usunięciu guza egzofitycznego lub pojawić się jednocześnie z guzem egzofitycznym. Bez leczenia około 54% CIS ulega progresji do tak zwanej *muscle-invasive disease*. Obecność CIS jest wskazaniem do uzupełnienia TUR wlewkami w BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Nawrót jest wskazaniem do cystektomii, podobnie jak w przypadku raka pierwotnie ocenionego jako inwazyjny T2–T4.

Większość potencjalnych biorców z wywiadem raka pęcherza moczowego powinna odczekać do przeszczepienia 2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu, jednak przy stwierdzeniu zmian powierzchownych, tak zwanych *low-grade lesions*,

Tabela 2.5. Najważniejsze czynniki rokownicze w przypadku raka pęcherza moczowego [13]

Grupa ryzyka	Definicja
Low risk	Pierwotny, pojedynczy, Ta LG/G1, < 3 cm, nie stwierdza się CIS
Intermediate risk	Wszystkie, których nie ma powyżej i poniżej
High risk	Wystarczy 1 z wymienionych: T1 HG/G3 CIS mnogie, nawrotowe i duże > 3 cm Ta G1, G2 (wszystkie powyższe muszą być obecne)

CIS — carcinoma in situ; LG — low grade; HG — high grade

czas oczekiwania może nie być wymagany [4]. Nawrotowość raka pęcherza moczowego po przeszczepieniu sięga 18–26% [14]. Większość nawrotów występuje u chorych oczekujących krócej niż 2 lata. Chorzy ze zmianami powierzchniowymi (Ta, jednoogniskowa zmiana, G1) są narażeni na duże ryzyko lokalnego nawrotu (do 60%), ale małe ryzyko choroby inwazyjnej i przerzutów. Tacy chorzy mogą nie wymagać czasu oczekiwania od radykalnego leczenia do zgłoszenia, ale powinni podlegać regularnym kontrolom (USG układu moczowego, cytologia moczu, cystoskopia). Tis (CIS) jest uznawana za tak zwane *high-grade lesion* i tacy chorzy po leczeniu wymagają 2 lat karencji.

Nie ma zaleceń wskazujących na wykonywanie rutynowo cystoskopii u chorych na

schyłkową niewydolność nerek (ESKD, *end-stage kidney disease*) przed zgłoszeniem do przeszczepienia, jednak chorzy z rozpoznaniem nefropatii analgetycznej lub po leczeniu cyklofosfamidem z powodu choroby ogólnoustrojowej będącej przyczyną ESRD powinni mieć wykonane takie badanie.

Chorzy na raka inwazyjnego T2–T4 leczeni radykalnie, czyli poddani operacji usunięcia pęcherza, stanowią osobną kategorię ze względu na konieczność odprowadzenia moczu z nerki przeszczepionej. Kwalifikacja takich chorych do przeszczepienia nerki jest jednak dyskusyjna ze względu na możliwość wieloletniego leczenia dializami bez konieczności stosowania leczenia immunosupresyjnego zwiększającego ryzyko nawrotu.

Zalecenia KHA-CARI Guidelines, AST, B&D, CST, MMOH [7] podają, że w przypadku powierzchniowy raka pęcherza moczowego, bez niekorzystnych cech histologicznych chory może być zgłoszony bez karencji; w inwazyjnym (przypadki powierzchniowe z niekorzystnymi czynnikami histologicznymi) — 2 lata od radykalnego leczenia bez cech wznowy. Zalecenia EBPG — w przypadku raka powierzchniowego minimum 2 lata, w inwazyjnym nie podano.

Stanowisko GR PTT/PTN — chorzy na raka pęcherza moczowego Ta według TNM i bez niekorzystnych cech histologicznych mogą być zgłaszani bez karencji, chorzy T1 i CIS — po 2 latach od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

Piśmiennictwo:

- Stewart J.H., Bucciante G., Agodoa L. i wsp. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 197–207
- Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. i wsp. Guidelines on Renal Cell Carcinoma European Association of Urology 2014.
- Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N. i wsp. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(12): 2763–2771.
- Mulley W. Kidney Health Australia KHA- CARI Guidelines. Recipient Assessment for Transplantation 2013
- Karam G., Kälble T., Alcaraz A. i wsp. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2012.
- Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2: 14–17.
- Chapman J.R., Webster A.C., Wong G. Cancer in the Transplant Recipient. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3: a015677.
- Breslow N.E., Norris R., Norkool P.A. et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-Aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4579–4585.
- Penn I. Renal transplantation for Wilm's tumor: report of 20 cases. *J. Urol.* 1979; 122(6): 793–794.
- Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hanse T. et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173: S1–S20.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4: 55–58).
- Rouprêt M., Babjuk M., Böhle A. i wsp. Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. European Association of Urology Guidelines 2015.
- Babjuk M., Burgerb M., Zigeuner R. i wsp. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013.
- Merchen T.D., Gupta M., Hanaway M.J. i wsp. Pre-existing bladder cancer in solid organ transplant recipients (abstract 757). *Am. J. Transplant.* 2003; 3 (supl. 5): 346.

3. RAK PROSTATY

Alicja Dębska-Słizień

Rak prostaty (PCa, *prostatic cancer*) jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn w podeszłym wieku (> 70. rż.) w Europie. Największą zapadalność stwierdza się na północy i zachodzie Europy i wynosi ona > 200 zachorowań na 100 000. W tabeli 3.1 zaprezentowano klasyfikację TNM zaawansowania klinicznego oraz klasyfikację grup ryzyka nawrotu PCa [1].

Zgłaszanie chorego z PCa do przeszczepienia zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

- Stage T1a T1c N0 M0,
- Stage T2 N0 M0.

Do oceny stopnia zróżnicowania histologicznego (*grading*) PCa stosuje się skalę Gleasona. Opiera się ona na cechach architektury komórek ocenianych pierwotnie w skali od 1 do 5, a obecnie od 3 do 5 dwóch dominujących pod względem objętości ognisk nowotworu, co wynika z faktu, że PCa ma dużą różnorodność swojej cytoarchitektury. W związku z tym Gleason wprowadził pojęcie sumy Gle-

Tabela 3.1. Klasyfikacja TNM 2009 (*tumor, nodes, metastasis*) zaawansowania klinicznego raka prostaty i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do przeszczepienia z uwzględnieniem *staging* (TNM) i *grading* (Gleason score)

T — guz pierwotny		Karencja
TX	Pierwotny guz nie może być oceniony	
T0	Brak cech guza pierwotnego	
T1	Klinicznie nieobecny guz, niewyczuwalny i niewidoczny w badaniach obrazowych	
T1a	Guz wykryty przypadkowo w ≤ 5% usuniętej tkanki	Bez karencji
T1b	Guz wykryty przypadkowo w > 5% usuniętej tkanki	Małe ryzyko nawrotu:
T1c	Guz wykryty w biopsji prostaty (np. z powodu > PSA)	GS < 7 i PSA < 10 ng/l
T2	Guz ograniczony do prostaty ¹	2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu;
T2a	Guz obejmuje połowę jednego płata lub mniej	małe ryzyko nawrotu: PSA < 10 ng/l i GS < 7
T2b	Guz obejmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie dwa płaty	Średnie ryzyko nawrotu
T2c	Guz obejmuje oba płaty	Duże ryzyko nawrotu
T3	Guz przechodzi torebkę prostaty ²	Przeszczepienie niezalecane
T3a	Guz przechodzi torebkę prostaty jedno lub obustronnie włączając mikroskopowe naciekanie szyi pęcherza moczowego	
T3b	Guz nacieka pęcherzyki nasienne	
T4	Guz jest ograniczony lub nacieka okoliczne struktury inne niż pęcherzyki nasienne: zwieracz zewnętrzny (<i>sphincter</i>), odbytnicę, mięśnie dźwigacze (<i>levator muscles</i>) i lub ścianę miednicy	Przeszczepienie niezalecane
N — węzły chłonne ³		
NX	Węzły nie mogą być ocenione	
N0	Nie stwierdza się	
N1	Stwierdza się ⁴	Przeszczepienie niezalecane
M — odległe przerzuty ⁵		
MX	Nie mogą być ocenione	
M0	Nie stwierdza się	
M1	Stwierdza się	Przeszczepienie niezalecane Przeszczepienie niezalecane
M1a	Inne niż regionalne węzły chłonne	Przeszczepienie niezalecane Przeszczepienie niezalecane
M1b	Kości	
M1c	Inne lokalizacje	

GS — Gleason score; PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; ¹guz w 1 lub 2 płatach znaleziony w biopsji, ale niewyczuwalny i niewidoczny w badaniach obrazowych jest klasyfikowany jako T1c; ²naciekanie *prostatic apex* lub (ale nie poza) torebkę prostaty nie jest klasyfikowane jako pT3, ale jako pT2; ³regionalne węzły to tzw. *true pelvis* (węzły poniżej rozwidlenia tętnic biodrowych wspólnych (*common iliac arteries*)); ⁴lateralizacja nie wpływa na klasyfikację N; ⁵jeśli stwierdza się więcej niż jedno miejsce przerzutów, powinna być zastosowana najbardziej zaawansowana kategoria

Tabela 3.2. Grupy ryzyka nawrotu zlokalizowanego i lokalnie zaawansowanego raka prostaty według *European Association of Urology* [1]

	Małe ryzyko	Średnie ryzyko	Duże ryzyko	
Definicja	PSA < 10 ng/ml i GS < 7 i cT1–T2a	PSA 10–20 ng/ml lub GS 7 lub cT2b	PSA > 20 ng/ml lub GS > 7 lub cT2c	Każda wartość PSA i każda wartość GS cT3–4 lub cN+
	Zlokalizowany			Miejscowo zaawansowany

PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; GS — *Gleason score*

Tabela 3.3. Definicja czynnego nadzoru (*active surveillance*) i bacznej obserwacji (*watchful waiting*)

	Czynny nadzór (<i>active surveillance</i>)	Baczna obserwacja (<i>watchful waiting</i>)
Intencja	Wyleczenie i zminimalizowanie skutków leczenia bez wpływu na przeżycie	Paliacja i minimalizacja toksyczności terapii
Plan postępowania	Zaplanowane: badanie DRE, PSA, biopsja, MRI	W zależności od pacjenta
Przeżywalność	> 10 lat	< 10 lat
Komentarz	Odnosi się do chorych obciążonych małym ryzykiem	Odnosi się do chorych we wszystkich stadiach

DRE (*digital rectal examination*) — badanie *per rectum*, PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

asona (GS, *Gleason score*), która określa dwa dominujące rodzaje komórek nowotworowych w danym preparacie (dawniej przedział 2–10, obecnie 6–10). Na wyniku badania histopatologicznego podawana jest suma GS, na przykład Gleason 3 + 4, co oznacza, że w danym preparacie dominującą cechą histologiczną jest 3, a drugą co do częstości — 4. Najgorszy wynik to 10, który oznacza, że komórki raka są niskokozróżnicowane i mają duży potencjał do naciekania i dawania przerzutów. *Gleason score* 6 wskazuje na niski stopień agresji nowotworu, GS 7 — na umiarkowany, a GS 8–10 na wysoki. Opisując wynik badania histopatologicznego PCa, patomorfolog zapisuje go w postaci na przykład GS 4 + 3 = 7, co nie jest równoznaczne z zapisem 3 + 4 = 7. W pierwszym przypadku dominuje utkanie 4, które rokuje gorzej niż 3. Równa suma najczęstszych typów wzrostu nie zawsze jednak oznacza to samo — istotny jest wynik dominującego typu komórek w skali Gleasona — zapisywany na pierwszej pozycji równania. *Gleason score* jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym przebiegu klinicznego i odpowiedzi na leczenie w PCa (tab. 3.2).

U chorych na PCa — potencjalnych kandydatów do przeszczepienia, należy wziąć pod uwagę obecne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) dotyczące podejścia do leczenia i realność transplantacji. Bilans korzyści i strat wynikający z podjęcia terapii PCa i ryzyko transplantacji zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku z krótką

przewidywalną przeżywalnością (wysoka chorobowość) powinien być uwzględniony. Aktualne podejście do chorych na PCa to: 1) tak zwany czynny nadzór (*active surveillance*) — pacjent pozostaje pod ścisłym nadzorem, a leczenie rozpoczyna się w ściśle określonym momencie z założeniem wyleczenia; 2) baczna obserwacja (*watchful waiting*) — podejście zachowawcze do momentu lokalnej progresji, które indukuje rozpoczęcie leczenia paliatywnego (TURP [*transurethral resection of the prostate*] czy inne zabiegi udrożniające drogi moczowe, hormonoterapia, radioterapia) (tab. 3.3). W tych grupach przeszczepienie nie jest zalecane.

Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia muszą przejść radykalne leczenie, czyli czynny nadzór nie ma sensu z punktu widzenia konieczności szybkiego działania i kwalifikowania do przeszczepienia po radykalnym leczeniu, a baczna obserwacja tym bardziej nie ma zastosowania ze względu na postępowanie paliatywne. W kontekście transplantacji należy wziąć pod uwagę zagrożenie nawrotem PCa, który występuje w 14%, 16% i 34% odpowiednio w stadium T1, T2 i T3 i to często po długim okresie od leczenia [2]. Śmiertelność chorych z nawrotem wynosiła 20–44%, a u 40% chorych z nawrotem okres karencji od próby leczenia do przeszczepienia był krótszy niż 2 lata. Nawrotowość wynikała ze stopnia zaawansowania klinicznego i zróżnicowania histologicznego w chwili rozpoznania. Według zaleceń KHA-CARI Guidelines uzasadnione jest kwalifikowanie chorych do przeszczepie-

nia nerki bez czasu karencji w stadium T1, karencja minimum 2 lata od wyleczenia w stadium T2 i 5 lat lub wcale w stadium T3.

Stanowisko GR PTT/PTN — choroby na PCa w T1a–T1c i GS < 7 bez karencji;

T2 i GS < 7 (po zakończeniu radykalnego leczenia) minimum 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu (GS ≥ 7 — podejście indywidualne); T3 przeszczepienie nie jest rekomendowane.

1. Mottet N., Bellmunt J., Berghet R.C.N. i wsp. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology update 2015.

2. Woodle E.S., Gupta M., Buell J.F., Neff G.W. i wsp. Prostate cancer prior to solid organ transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 958.

Piśmiennictwo:

4. RAK PIERSI

Sławomir Lizakowski

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce i stanowi 21,7% wszystkich zachorowań. Według Krajowego Rejestru Nowotworów standaryzowany współczynnik zachorowalności dla tego nowotworu wynosi około 52/100 000 [1]. Rocznie z tego powodu umiera 5500 chorych i jest to druga po raku płuca przyczyna zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe (standaryzowany współczynnik umieralności 14,5/100 000) [2]. Częstość raka piersi u chorych z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w stadium 5. poddawanych dializie nie jest większa niż w populacji ogólnej (standaryzowany współczynnik zachorowalności = 1,2), biorąc jednak pod uwagę rozpowszechnienie raka piersi, należy liczyć się z dość dużym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu u potencjalnej biorczynie narządu [3].

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka stanowi starszy wiek, ale należy również zwrócić uwagę na nosicielstwo mutacji niektórych genów (głównie: *BRCA1* i *BRCA2*) oraz rodzinne występowanie raka piersi. Pierwsza miesiączka w młodym wieku, menopauza w późnym, późny wiek pierwszego porodu, długotrwała hormonoterapia zastępcza i nie-

które łagodne choroby rozrostowe sprzyjają rozwojowi raka piersi.

Większość nowotworów piersi rozpoznaje się w trakcie profilaktycznie wykonywanej mammografii (MMG), zatem bardzo ważnym elementem wczesnego rozpoznania choroby są badania przesiewowe. W populacji chorych na CKD, a zwłaszcza kwalifikowanych do przeszczepienia narządów, powinny być prowadzone zgodnie z planem obejmującym populację ogólną (tab. 4.1) [2].

W ocenie wyników MMG, istotny jest system oceny *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRDAS), który wraz z interpretacją został przedstawiony w tabeli 4.2. Wynik MMG musi być bardzo dokładnie oceniony u każdej potencjalnej biorczynie narządu przed kwalifikacją do przeszczepienia z uwzględnieniem klasyfikacji BIRDAS [2]. W tabeli 4.3 zawarto uproszczoną klasyfikację raków piersi.

OCENA ZAAWANSOWANIA ORAZ CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH I PREDYKCYJNYCH

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) — a tylko takie chore są potencjalnymi

Tabela 4.1. Schemat badań kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka [2]

Wiek kobiety (lat)	Czas pomiędzy badaniami (miesiące)	Mammografia (MMG)
20–39	36	(–)
40–49	12	(–)*
50–69	12	co 24 miesiące
≥ 70	12	(–)#

*w tej grupie chorych w populacji ogólnej ważny jest wywiad rodzinny (czynniki ryzyka) i od tego zależy decyzja o rozpoczęciu badań MMG wykonywanych co 12–18 miesięcy. U kobiet kwalifikowanych do przeszczepienia nerki badanie w tej grupie jest konieczne; #decyzja jest indywidualna

Tabela 4.2. System oceny mammografii *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRDAS)* wraz z interpretacją [2]

Ocena	Opis MMG	Interpretacja
0	Ocena niekompletna	Konieczne są dalsze badania (poszerzenie MMG, USG i inne)
1	Prawidłowa	Następne badanie za 12–24 miesiące
2	Zmiany łagodne	Nie wymaga badań dodatkowych ani skrócenia okresu do kolejnego badania
3	Zmiany prawdopodobnie łagodne	Obserwacja i następne badanie za 6 miesięcy. Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, jest mniejsze niż 2%
4	Zmiany podejrzane	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, wynosi od 2 do 95%. Postępowaniem z wyboru jest biopsja gruboigłowa — wynik badania jest podstawą do odpowiedniego leczenia chirurgicznego. Ujemny wynik badania mikroskopowego wraz z innymi
5	Zmiany złośliwe	Zmiany typowe dla raka. Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, jest powyżej 95%. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia od leczenia operacyjnego. Wcześniejsze badania histopatologiczne umożliwiają wybór najlepszej metody leczenia (ocena stopnia zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2 — patrz niżej)
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony histopatologicznie przed badaniem MMG

Tabela 4.3. Uproszczona klasyfikacja raków piersi [2]

Raki przedinwazyjne (<i>in situ</i>)	Raki inwazyjne (naciekające)
Przewodowy (DCIS, <i>ductal carcinoma in situ</i>)	Naciekający bez specjalnego typu (NST) ¹
Zrazikowy (LCIS, <i>lobular carcinoma in situ</i>)	Zrazikowy
	Rdzeniasty
	Śluzotwórczy
	Cewkowy
	Inne rzadkie typy

¹dawniej rak przewodowy; NST (*not specified type*) — bez określonego typu histologicznego

kandydatami do przeszczepienia narządu — obowiązuje ocena według anatomicznej klasyfikacji TNM (tab. 4.4, 4.5).

Do najważniejszych czynników rokowniczych, pozwalających również na określenie ryzyka nawrotu po transplantacji, należą [2]:

- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka (*G, grading*),
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy,
- stan ekspresji receptorów estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR) — stanowi najważniejszy czynnik predykcyjny u chorych na raka piersi (u chorych ER/PgR+ możliwe jest zastosowanie leczenia hormonalnego),
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- stan HER2(+) (około 20% wszystkich raków piersi), stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2,
- wskaźnik proliferacji (wskaźnik Ki-67).

U większości chorych na raka piersi w wywiadzie standardowy zalecany czas karencji pomiędzy zakończeniem skutecznego leczenia

onkologicznego a kwalifikacją na listę oczekujących na przeszczepienie wynosi 5 lat. Długi okres oczekiwania jest związany z dużym ryzykiem nawrotu tego nowotworu po przeszczepieniu narządu. Większość informacji, które były podstawą takich zaleceń, pochodzi z amerykańskiego rejestru (*Cincinnati Tumour Registry*) i była publikowana przez Penna i wsp. Autorzy ci wykazali, że całkowity wskaźnik nawrotu dla raka piersi wynosi 25% (nowotwór nawrócił u 16 z 64 chorych) i na tej podstawie rak piersi został zakwalifikowany do grupy nowotworów charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu [5]. Późniejsza analiza tej samej grupy wskazywała na 23-procentowe ryzyko nawrotu raka piersi (21 z 90 chorych) [6]. Podobny całkowity odsetek nawrotów raka piersi (26%) zanotowano także w ostatnio opublikowanych badaniach obejmujących populację australijską i Nowej Zelandii (ANZDATA), mimo że w badaniu tym odnotowano wyraźnie niższy wskaźnik nawrotu, co było najpewniej związane z niższym stopniem zaawansowania nowotworu oraz dłuższym okresem karencji [7]. Pomimo zachowanej ostrożności okres przeżycia chorych na nowotwory w okresie przedtransplantacyjnym był wyraźnie krótszy

Tabela 4.4. Klasyfikacja TNM (*tumor, nodes, metastasis*) raka piersi według VII edycji klasyfikacji *Union for International Cancer Control* (UICC 2009) [4]

T guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić guza
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS) Przewodowy
	Tis (LCIS) Zrądkowy
	Tis (Paget) Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
	T1c Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	Rak naciekający > 50 mm
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i/lub skóry
Nx	Nie można ocenić węzłów chłonnych
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-) Nie ma przerzutów w badaniu HE i IHC
	N0(i+) Wykryto izolowane komórki raka (HE i IHC) ≤ 0,2 mm lub ≤ 200 kom
	N0(mol-) Nie ma przerzutów również w technikach biologii molekularnej
	N0(mol+) Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnych HE i IHC
	N1 Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
	N2 Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N3 Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub w > 3 pachowych i piersiowych wewnętrznych	
M0	Bez przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów

DCIS — ductal carcinoma *in situ*; LCIS — lobular carcinoma *in situ*; HE — hematoksylina i eozyna; IHC — badanie immunohistochemiczne

niż w pozostałej grupie (9,3 v. 16 lat). W przypadku okresu oczekiwania krótszego niż 5 lat aż u 62,5% chorych doszło do nawrotu. Rokowanie u tych chorych było szczególnie niekorzystne, bowiem 81,2% z nich zmarło (13 z 16 chorych). Doniesienia te potwierdzają wyniki szwedzkich badań, w których rak piersi należał do grupy nowotworów o dużym ryzyku śmiertelności ogólnej i spowodowanej nowotworem (HR [hazard ratio] odpowiednio 2,2 i 5,2) [8]. Kwalifikując chorych

Tabela 4.5. Stopień zaawansowania klinicznego raka piersi i proponowany czas karencji od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu

Stopień	T	N	M	Okres karencji
0	Tis	N0	M0	> 2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
IA	T1	N0	M0	> 5 lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	IB	T0	N1mi	
T1		N1mi	M0	
IIA	T0	N1	M0	
	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
IIB	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
IIIA	T0	N2	M0	Przeszczepienie niezalecane
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
IIIB	T4	N0	M0	
	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
IIIC	Każde T	N3	M0	
IV	Każde T	Każde N	M1	

z rakiem piersi do transplantacji, należy pamiętać, że jest to nowotwór mający skłonność do nawrotów również w przypadku długiego okresu karencji. Jak wskazują wyniki badań Penna [5], spośród 243 chorych przeszczepionych w okresie powyżej 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego, u 24 chorych doszło do nawrotu nowotworu, a u 6 z nich był to nowotwór piersi (25% wszystkich późnych nawrotów). Należy wykazać szczególną ostrożność podczas rozważania kwalifikacji chorych ze znacznym zaawansowaniem choroby. Uważa się zatem, że chorzy w co najmniej III stadium zaawansowania klinicznego nie powinni być kwalifikowani do przeszczepienia bez względu na okres, który upłynął od rozpoznania/zakończenia leczenia choroby nowotworowej.

Biorąc pod uwagę małe ryzyko nawrotu i śmiertelności w przypadku raka piersi *in situ* (stopień 0 zaawansowania klinicznego) uważa się, że można rozważyć krótszy czas oczekiwania i pacjenci ci mogą być przeszczepieni po minimum dwuletnim okresie karencji (zalecenia KHA-CARI i CST).

Inne zalecenia są bardzo niespójne w zakresie kwalifikacji chorych na raka piersi do przeszczepienia. Niektóre z nich są bardzo liberalne i zezwalają na kwalifikację chorych w każdym ze stadiów choroby po 2–5 latach od zakończenia leczenia (B&D oraz MMOH). Biorąc pod uwagę biologię raka piersi i jego skłonność do późnych nawrotów wraz z dużą śmiertelnością w przypadku nawrotu, takie postępowanie należy uznać za zbyt ryzykowne (według danych Penna [5] 2-letni okres obserwacji eliminuje jedynie 19% nowotworów piersi). Inne zalecenia wskazują na konieczność oczekiwania 2–5 lat w stadium 0–2 zaawanso-

wania klinicznego (AST, CST, EBP) i pięcioletnim okresie oczekiwania (AST) i przeciwwskazaniu do przeszczepienia bez względu na okres, który upłynął od zakończenia leczenia (KHA-CARI, CST) w późniejszych stadiach zaawansowania klinicznego raka piersi [3, 9].

Stanowisko GR PTT/PTN — rak *in situ* (stoper „0” zaawansowania klinicznego) może być kwalifikowany po 2-letnim okresie karencji; rak w I i II stopniu zaawansowania klinicznego może być kwalifikowany po minimum 5-letnim okresie karencji; rak w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego nie powinien być kwalifikowany do przeszczepienia (przeszczepienie niezalecane).

Piśmiennictwo:

1. Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; dostępne na: <http://onkologia.org.pl/raporty>.
2. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp. Postępowanie wielospecjalistyczne w wybranych nowotworach w świetle polskich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2015; 11(supl. B): 24–53.
3. Chapman J.R., Webster A.C., Wong G. Cancer in the Transplant Recipient. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3: a015677.
4. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K. Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2011.
5. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 742–747.
6. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant* 1997; 2(4): 14–17.
7. Viecelli A.K., Lim W.H., Macaskill P. i wsp. Cancer-specific and all-cause mortality in kidney transplant recipients with and without previous cancer. *Transplantation* 2015; 99 (12): 2586–2592.
8. Brattstrom C., Granath F., Edgren G., Smedby K.E., Wilczek H.E. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation* 2013; 96(3): 297–305.
9. Campbell S., Pilmore H., Gracey D., Mulley W., Russell C., Mctaggart S. KHA-CARI Guideline: Recipient Assessment for Transplantation Correspondence. *Nephrology* 2013; 18: 455–462.

5. RAK TARCZYCY

Sławomir Lizakowski

Nowotwór tarczycy należy do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Jest najczęstszym nowotworem gruczołów wydzielania wewnętrznego (3,6/100 000), przy czym dominuje główny rak brodawkowy ($\geq 2/100 000$). Rocznie w Polsce jest zgłaszanych około 1900 zachorowań na raka tarczycy [1]. Odmienna sytuacja ma miejsce u chorych na CKD w stadium 5. poddawanych dializie oraz po przeszczepieniu nerki. Ryzyko wystąpienia raka tarczycy w tych grupach chorych jest wyraźnie większe niżeli w populacji ogólnej, są to nowotwory dość częste (SIR [standard incidence ratio] wynosi odpowiednio 9,23 [CI 6,53–12,67] dla chorych dializowanych i 6,9 [4,69–9,79] dla chorych po przeszczepieniu nerki). Oznacza to, że chorzy na CKD w stadium 5. wymagają szczególnej uwagi w zakresie wystąpienia nowotworu tego narządu.

Podstawową metodą obrazowania tarczycy jest USG i na jej podstawie zwykle kwalifikuje się chorych do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) tarczycy. Wskazaniami do badania USG tarczycy są [2]:

- guzek (wyczuwalny lub uwidoczniony w innych badaniach) lub powiększenie tarczycy,
- powiększenie węzłów chłonnych szyi bez związku z infekcją,
- rodzinny wywiad dotyczący raka tarczycy,
- ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie.

Wskazaniem do wykonania BAC pod kontrolą USG jest obecność guzka o średnicy > 1 cm lub > 5 mm przy obecności dodatkowych czynników ryzyka złośliwości (zmiany lite hipoechogeniczne, z mikrozwąpnieniami, asymetryczne i o nieregularnych granicach lub ze wzmożonym i chaotycznym przepływem

krwi). W guzkach mniejszych niż 5 mm BAC nie jest wskazana. Od BAC można odstąpić w przypadku guzków o charakterze torbieli prostej, zmian homogennych drobnotorbielowatych (gąbczastych) izoechogenicznych lub guzków autonomicznych potwierdzonych w badaniu scyntygraficznym, przy nieobecności innych czynników ryzyka. Jeżeli w tarczycy jest więcej zmian (wole guzkowe), to dopiero ujemny wynik w przynajmniej 3–4 guzkach stanowi wystarczające wykluczenie ryzyka wola złośliwego, a każdy guzek > 4 cm powinien być poddany biopsji. Jeżeli guzki są mnogie i podobne do siebie oraz nie wykazują cech złośliwości, to dopuszczalne jest wykonanie BAC największego spośród nich. Jeżeli guzkowi towarzyszy obecność podejrzanego węzła chłonnośnego szyi, to należy także wykonać BAC węzła [2].

Na podstawie aktualnych zaleceń wynik BAC tarczycy powinien mieścić się w 1 z 6 następujących klas [2, 3]:

1. Zmiana łagodna — ryzyko złośliwości jest minimalne (guzek hiperplastyczny lub koloidowy, wole guzkowe lub limfocytarne, podostre zapalenie tarczycy).
2. Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego (PNP) — diagnoza stawiana w przypadkach gdy patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego w celu uzyskania materiału i różnicowania między gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym tarczycy (ryzyko ujawnienia złośliwości wynosi nie więcej niż 10–15%, a 25% przypadków PNP nie jest nawet nowotworem łagodnym). W guzkach pęcherzykowych o średnicy > 2 cm (szczególnie > 3–4 cm) leczenie operacyjne jest optymalną drogą ustalenia charakteru guzka. W populacji ogólnej w guzkach o średnicy < 1–2 cm oraz niektórych < 3–4 cm przy nieobecności cech ryzyka klinicznego rezygnacja z operacji i podjęcie postępowania zachowawczego są dozwolone pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i USG. U chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki musi być ustalone rozpoznanie przed ostatecznym zgłoszeniem na listę oczekujących.
3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona — kategoria z wykluczenia, w której zawierają się obrazy cytologiczne BAC tarczycy, które nie spełniają kryteriów kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Ryzyko złośliwości w Polsce dla tej kategorii nie przekracza 5%. Opisana

sytuacja nie jest w populacji ogólnej wskazaniem do operacji, ale wymaga powtórzenia BAC po 6–24 miesiącach (najczęściej 12 miesięcy).

4. Podejrzenie złośliwości — kategoria polegająca na ujawnieniu cech morfologicznych nowotworu złośliwego, ale bez spełnienia wszystkich kryteriów rozpoznania (ryzyko złośliwości > 30–50%). W opisanej sytuacji podejrzenie raka brodawkowego najczęściej dotyczy wariantu pęcherzykowego. Podejrzeniu raka rdzeniastego powinno towarzyszyć oznaczenie kalcytoniny we krwi (stężenie podstawowe > 100 pg/ml umożliwia rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy z wysokim prawdopodobieństwem). Podejrzenie chłoniaka w tarczycy powinno prowadzić do powtórzenia BAC w ośrodku mogącym wykorzystać metody immunohistochemiczne lub cytometrię przepływową.
5. Nowotwór złośliwy — kategoria obejmuje rozpoznanie raka brodawkowego, rdzeniastego, anaplastycznego i przerzutu lub chłoniaka. Rak rdzeniasty, przerzut innego nowotworu i chłoniak wymagają wykonania badania immunohistochemicznego.
6. Biopsja niediagnostyczna — w przypadku niediagnostycznej BAC decyzja opiera się na klinicznej ocenie i wymaga niekiedy powtórzenia badania oraz obserwacji (wyniki niediagnostyczne częste w zapaleniach tarczycy lub torbielach prostych).

OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA TARCZYCY

Ocenę zaawansowania raka tarczycy prowadzi się na kolejnych etapach diagnostyki i leczenia: przedoperacyjnie (cTNM), pooperacyjnie na podstawie badania patomorfologicznego (pTNM) oraz po rozszerzonej diagnostyce metodami medycyny nuklearnej i diagnostyki obrazowej, po przeprowadzeniu leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym i uwzględnieniu wyników scyntygrafii (yTNM). Obecnie obowiązuje 7. wydanie klasyfikacji UICC z 2009 roku (tab. 5.1, 5.2) [2, 4].

Remisja raka tarczycy (brodawkowego i pęcherzykowego) u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy i uzupełniającym leczeniu oznacza brak cech choroby w badaniach obrazowych oraz wzrostu stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH (*thyroid-stimulating hormone*). Kryterium utrzymania remisji stwierdzonej po zakończeniu leczenia pierwotnego stanowi łączne stwierdzenie ujemnego wyniku

Tabela 5.1. Klasyfikacja zaawansowania raka tarczycy (na podstawie [2, 4])

T ognisko pierwotne	
Tx	Brak ogniska pierwotnego
T0	Nieobecne ognisko pierwotne
T1	≤ 2 cm
T1a	< 1 cm
T1b	1–2 cm
T2	> 2 cm ale < 4 cm bez przekraczania torebki tarczycy
T3	≥ 4 lub nieznaczne naciekanie ognisk nowotworowych poza torebkę tarczycy
T4	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich
T4a	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich (krtani, tchawica, przelyk, nerw krtaniowy wsteczny)
T4b	Ognisko pierwotne rozległe naciekające kręgosłup lub duże lokalne naczynia krwionośne
N węzły chłonne	
Nx	Brak oceny węzłów chłonnych
N0	Nieobecne przerzuty w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty raka w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych przedziału centralnego (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe)
N1b	Przerzuty w węzłach chłonnych szyjnych bocznych, zagardłowych i górnego śródpiersia
M przerzuty w odległych narządach	
M0	Nieobecne przerzuty w odległych narządach
M1	Obecne przerzuty w odległych narządach

badania USG szyi oraz stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH < 1 ng/ml w czasie leczenia L-tyroksyną przy braku innych cech przetrwałego lub nawrotowego nowotworu. Decydującym kryterium wykrycia wznowy podczas monitorowania zróżnicowanych raków tarczycy jest narastanie stężenia tyreoglobuliny; badanie należy wykonywać w jednym ośrodku i jedną metodą (pierwsze 5 lat — co 6 miesięcy, kolejne lata — co rok, po upływie 10 lat — co 2 lata przy nieobecności innych czynników ryzyka). Jeżeli chory nie przebył całkowitego wycięcia tarczycy i/ lub leczenia, stężenie tyreoglobuliny może być wyższe od 1 ng/ml i tylko jego narastanie może nasuwać podejrzenie progresji raka. Monitorowaniu stężenia tyreoglobuliny powinno towarzyszyć badanie przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych (nie rzadziej niż raz na rok). W obec-

Tabela 5.2. Stopnie zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy [2] i proponowany czas karencji od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu

Stopień	T	N	M	Okres karencji
Chorzy w wieku < 45 lat				
Stopień I	0–4	0–1	0	2 lata
Stopień II	0–4	0–1	1	2 lata
Chorzy w wieku ≥ 45 lat				
Stopień I	1	0	0	2 lata
Stopień II	2	0	0	
Stopień III	3	0	0	
	1–3	1a	0	
Stopień IVA	4a	0–1	0	
	1–3	1b	0	
Stopień IVB	4b	0–1	0	2 lata
Stopień IVC	1–4	0–1	1	2 lata

ności przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych niskie stężenie tyreoglobuliny nie może być w pełni wiarygodnym kryterium remisji choroby. Wzrost stężenia tyreoglobuliny (ocena podczas leczenia L-tyroksyną lub stymulacji TSH) jest wskazaniem do scyntygrafii szyi i całego ciała w celu wykrycia i lokalizacji ognisk jodochwytnych oraz określenia wskazań do leczenia [2].

W rakach zróżnicowanych tarczycy ryzyko nawrotu jest największe przez pierwsze 5 lat, niemniej należy się z nim liczyć przez całe życie pacjenta i dlatego chorzy wymagają stałej kontroli. Badanie USG szyi powinno być wykonywane co 6 miesięcy przez 5 lat, a potem w odstępach minimum 12-miesięcznych.

Sugerowany okres oczekiwania przed przeszczepieniem wynosi 2 lata od zakończenia leczenia chorych na raka tarczycy [5]. Rak ten jest zaliczany do nowotworów o bardzo niskim wskaźniku nawrotu (1–7%). Według Penna i wsp. [6] do nawrotu doszło u 7 z 54 biorców, którzy leczeni byli z powodu raka tarczycy przed przeszczepieniem (7%), przy czym większość nowotworów leczono mniej aniżeli 5 lat przed przeszczepieniem (tylko u 35% chorych okres ten był dłuższy niż 5 lat). Większość chorych przeszczepionych było w okresie poniżej 2 lat od zakończenia leczenia (18 z 39 chorych tj. 46%), a pomimo tego jedynie u jednego chorego doszło do nawrotu choroby [7]. Również analiza Gupta i wsp. [8] wskazują na małe ryzyko nawrotu w przypadku leczonego raka tarczycy. Do nawrotu doszło u 2 z 27 chorych (7,4%). Dobrym czynnikiem prognostycznym w zakresie niskiego ryzyka nawrotu jest

rozpoznanie raka brodawkowatego tarczycy w niskim stopniu zaawansowania klinicznego (w grupie analizowanej przez Penna [7] było to 32 z 54 chorych 59%, w analizie Gupty [8] 15 z 27 chorych (55%). Zalecenia KHA-CARI wskazują na możliwość rozważenie krótszego niż 2 lata okresu w tym typie nowotworu w niskim stopniu zaawansowania klinicznego TNM [9]. Biorąc pod uwagę niskie ryzyko nawrotu nowotworów tarczycy uznaje się jed-

nak, że okres karencji dla większości z nich wynosi 2 lata od zakońzonego leczenia (tab. 5.2). Takie podejście jest wspólne dla wszystkich prezentowanych w piśmiennictwie zaleceń w tym zakresie (AST, B&D, CST, EBPG, MMOH) [9, 10].

Stanowisko GR PTT/PTN — chory może być zgłoszony po 2 latach od zakończenia radykalnego leczenia chorych na raka tarczycy bez cech wznowy.

1. Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; dostępne na: <http://onkologia.org.pl/raporty>.
2. Herman K., Jarzab M., Fijolek-Warszewska A. i wsp. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. W: Herman K., Jarzab M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013: 386–418; dostępne na: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
3. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. i wsp. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–1214.
4. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2011.
5. Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp.; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* 2001; 1(supl. 2): 3–95.
6. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2(4): 14–17.
7. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55 (4): 742–747.
8. Gupta M., Trofe J., Gross T.G. i wsp. Preexisting thyroid cancer is associated with a low risk if recurrence following solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 346.
9. Campbell S., Pilmore H., Gracey D., Mulley W., Russell C., McTaggart S. KHA-CARI Guideline: Recipient Assessment for Transplantation Correspondence. *Nephrology* 2013; 18: 455–462.
10. Girndt M., Köhler H. Waiting time for patients with history of malignant disease before listing for organ transplantation. *Transplantation* 2005; 80(1): S167–70.

Piśmiennictwo:

6. NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO

Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko

6.1. NOWOTWÓR PRZEŁYKU

Rak przełyku stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Czterokrotnie częściej występuje u mężczyzn. Rzadko rozwija się przed 40. rż. Do czynników ryzyka raka górnej i środkowej części przełyku, zwykle płaskonabłonkowego, należą palenie tytoniu i nadmierne spożywanie wysokoprocentowych alkoholi. Natomiast w części dolnej częściej rozwija się rak gruczołowy, na podłożu choroby refluksowej przełyku i zmian metaplastycznych określanymi jako przełyk Barretta (czynnikiem ryzyka również jest palenie tytoniu) [1, 2].

Pierwszymi objawami są: dysfagia i odynofagia. Czasami nowotwór jest wykrywany przypadkowo w trakcie gastroskopii. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje endosko-

pową ultrasonografię (EUS) i TK klatki piersiowej i jamy brzusznej (obecnie coraz częściej PET-TK [*positron emission tomography*]) w celu oceny wielkości i zaawansowania guza.

Podstawowe znaczenie przy wyborze leczenia mają lokalizacja guza, głębokość naciekania, zajęcie węzłów chłonnych i obecność przerzutów. Uważa się, że rokowanie w raku gruczołowym jest nieco lepsze [1, 3, 4].

Podstawową metodą postępowania w przypadku resekcyjnego raka nieszyjnego odcinka przełyku jest leczenie operacyjne, a w odcinku szyjnym — chemioradioterapia. Guzy nienaciekające (T1aN0M0) można wyleczyć endoskopowo lub poddając ezofagektomii. W tabeli 6.1 zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego i ryzyko nawrotu po leczeniu [1, 3, 4].

Tabela 6.1. Ryzyko nawrotu raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego w zależności od stopnia zaawansowania i wyników leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak wczesny (t1a0)	Po zabiegu endoskopowym bez nawrotu w kontrolnej endoskopii. Kontrola polega na badaniu endoskopowym po 3, 6 i 12 miesiącach	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu: 80%	> 1 roku po leczeniu bez nawrotu
	Ze wznową po ratunkowej ezofagektomii	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu choroby ok. 60%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Ze wznową po chemioradioterapii	Przeżycie 5-letnie ok. 30%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak wczesny (t1b-2N0)	Ezofagektomia	Przeżycie 5-letnie ok. 50%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak zaawansowany miejscowo i z zajęciem węzłów chłonnych (T3-4, N1-3)	Po leczeniu radykalnym (ezofagektomia + limfadenektomia)	Przeżycie 5-letnie ok. 20%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)		Przeżycie 5-letnie 4%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego: T1aNoM0 T1b-2N0.

European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) w przypadku raka przełyku nie zaleca okresu karencji krótszego niż 5 lat [5].

Stanowisko GR PTT/PTN — T1aN0M0 po 3 badaniach endoskopowych (3, 6 i 12 mies.) bez cech nawrotu można zakwalifikować do przeszczepienia. T1bN0M0 karencja > 5 lat. W pozostałych przeszczepianie nie jest zalecane.

6.2. NOWOTWÓR ŻOŁĄDKA

Nowotwory żołądka stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując 5. miejsce pod względem zapadalności i 3. pod względem śmiertelności. Prawie 2-krotnie częściej chorują mężczyźni. Nowotwór rzadko rozwija się przed 45. rż. Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak (90%). Rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliska — omówione osobno GIST (*gastrointestinal stromal tumors*), mięsaki i nowotwory neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) [1, 2].

Do czynników ryzyka zalicza się zapalenie śluzówki żołądka związane z infekcją *Helicobacter pylori*, palenie tytoniu, otyłość, czynniki genetyczne (dziedziczny rozlany rak żołądka, zespół Lynch) [1].

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Obejmują ból w nadbrzuszu, brak apetytu, nudności, chudnięcie, objawy związane z niedokrwistością. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje EUS, tomografię jamy brzusznej i klatki piersiowej oraz coraz częściej PET-TK (ocena zajęcia węzłów chłonnych i odległych przerzutów) i laparoskopię w przypadku chorych z potencjalnie resekcyjnym nowotworem (w celu wykluczenia niemego radiologicznie rozsiewu otrzewnowego) [1, 3, 4].

Podstawową metodą leczenia resekcyjnego raka żołądka jest operacja, a w przypadku zmian wczesnych zabieg endoskopowy. Guzy nienaciekające błony podśluzowej typu jelitowego (T1aN0M0) można wyleczyć endoskopowo lub poddając gastrektomii. W tabeli 6.2 zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka i ryzyko nawrotu po leczeniu [1, 3, 4].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

- TN0M0,
- T1bN0-1M0.

Zalecenia ERA-EDTA w przypadku raka żołądka nie rekomendują krótszego niż 5 lat okresu karencji [5].

Stanowisko GR PTT/PTN — T1aN0M0 po 3 badaniach endoskopowych (3, 6 i 12 miesięcy) bez cech nawrotu można zakwalifikować do przeszczepienia. T1bN0-1M0 okres karencji > 5 lat. W pozostałych przypadkach przeszczepienie nie jest zalecane.

Tabela 6.2. Ryzyko nawrotu raka żołądka w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak wczesny: T1aN0 ≤ 2 cm typ jelitowy, bez owrzodzenia	Po zabiegu endoskopowym bez nawrotu w kontrolnej endoskopii Kontrola polega na badaniu endoskopowym po 3, 6 i 12 miesiącach	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu: ok. 100%	> 1 roku po leczeniu bez nawrotu
Rak wczesny: T1aN0 pozostałe przypadki	Częściowa gastrektomia	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu: do 100%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak wczesny: T1bN0-1	Częściowa gastrektomia z limfadenektomią D1	Przeżycie 5-letnie ok. 70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak wczesny bez lub z zajęciem węzłów chłonnych: T2-3N0-3, T4aN0	Częściowa lub całkowita gastrektomia z limfadenektomią	Przeżycie 5-letnie < 50%	Przeszczepienie niezalecane
Rak zaawansowany miejscowo z zajęciem węzłów chłonnych (T3N2-3, T4aN1-3, t4b)	Po leczeniu radykalnym chemioterapia/chemioradioterapia + gastrektomia + limfadenektomia D2	Przeżycie 5-letnie < 20%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie 4%	Przeszczepienie niezalecane

6.3. NOWOTWÓR JELITA GRUBEGO

Nowotwory okrężnicy stanowią około 9%, a odbytnicy — 4% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując łącznie 3. miejsce u mężczyzn i 2. u kobiet (dane z 2013 roku). Występują z podobną częstością u mężczyzn i kobiet, przy narastającej od wielu lat zachorowalności. Ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka jelita grubego szacuje się na około 5%. Nowotwór rzadko rozwija się przed 50. rż. (z wyjątkiem postaci uwarunkowanych genetycznie). Najczęściej występującym nowotworem okrężnicy jest gruczolakorak (90–95%) [1, 2].

Do czynników ryzyka zalicza się dietę bogatą w czerwone mięso, tłuszcze nasycone z małą ilością warzyw i błonnika. Istotne znaczenie mają: palenie tytoniu, otyłość, cukrzyca i nieswoiste zapalenia jelit oraz czynniki genetyczne, którym przypisuje się około 20–30% zachorowań (zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, zespół Lynch) [1].

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Obejmują krwawienia (częściej utajone), ból brzucha, zmiany rytmu wypróżnień, brak apetytu, chudnięcie, objawy związane z niedokrwistością, niedrożność. Stężenie CEA (*carcino-embryonic antygen*) w surowicy jest podwyż-

szone u 85–90% chorych. Ocena kliniczna stopnia zaawansowania obejmuje USG, TK jamy brzusznej i miednicy (w przypadku raka odbytnicy MRI miednicy i transrektalne USG), RTG lub TK klatki piersiowej. Uwzględniane są również wyniki badania histopatologicznego, głębokość naciekania przez guz ściany jelita i stan węzłów chłonnych [1, 3, 4].

W przypadku okrężnicy podstawową metodą leczenia guzów resekcyjnych jest leczenie operacyjne, w przypadku odbytnicy poprzedzone chemioradioterapią. W tabeli 6.3 zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka jelita grubego i ryzyko nawrotu po leczeniu [1, 3, 4].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w raku okrężnicy zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego T1-T2N0M0 i T1-3N1M0

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w raku odbytnicy zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego T1-T2N0M0 i T3N0M0 i T2N1-2M0.

Zalecenia ERA-EDTA w przypadku raka jelita grubego nie rekomendują krótszego niż 5 lat okresu karencji [5].

Stanowisko GR PTT/PTN — rak okrężnicy: T1-T2N0M0 i T1-3N1M0 karencja 5 lat po zakończeniu radykalnego leczenia bez cech

Tabela 6.3. Ryzyko nawrotu raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak okrężnicy			
Rak wczesny i zaawansowany miejscowo bez zajęcia węzłów chłonnych: T1-T2N0	Po zabiegu resekcji guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnyymi	(T1-2) przeżycie 5-letnie ok. 95%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak z zajęciem węzłów chłonnych: T1-3N1M0	Po zabiegu resekcji guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnyymi i chemioterapii uzupełniającej	(T3) przeżycie 5-letnie ok. 60%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak uogólniony T1-4N2M0 T4N1M0 (M1)	Po zabiegu resekcji guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnyymi i metastazektomią + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 20–45%	Przeszczepienie niezalecane
	Po zabiegach nieradykalnych	Przeżycie 5-letnie: 5%	Przeszczepienie niezalecane
Rak odbytnicy			
Rak wczesny: T1-2N0	Po chemioradioterapii i radykalnym wycięciu miejscowym, lub resekcji odbytnicy z mezorektum	Przeżycie 5-letnie: ok. 75%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak umiarkowanie zaawansowany miejscowo: T3N0	Po chemioradioterapii i wycięciu miejscowym, lub resekcji odbytnicy z mezorektum	Przeżycie 5-letnie: ok. 65%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak umiarkowanie zaawansowany miejscowo: T3N1-2M0	Po radykalnym leczeniu (resekcja + chemio + radioterapia)	Przeżycie 5-letnie: ok. 60%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak zaawansowany miejscowo lub z zajęciem węzłów chłonnych: T4N0, T1-4N1-2	Po chemioradioterapii i wycięciu miejscowym, lub resekcji odbytnicy z mezorektum	Przeżycie 5-letnie: 50%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Po leczeniu chirurgicznym (stomia)/radioterapii paliatywnej	Przeżycie 5-letnie: 12%	Przeszczepienie niezalecane

nawrotu. Rak odbytnicy: T1-3N0M0 i T2N1-2M0 karencja 5 lat po zakończeniu radykalnego leczenia (rodzaj zależny od stadium choroby) bez cech nawrotu. W pozostałych przypadkach przeszczepienie nie jest zalecane.

6.4. NOWOTWÓR TRZUSTKI

Nowotwory trzustki stanowią około 2% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując 10. miejsce pod względem zapadalności i 6. pod względem śmiertelności. Nieco częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Nowotwór rzadko rozwija się przed 40. rż. Najczęściej występującym nowotworem trzustki jest gruczolakorak (85%). Rzadziej występują NET. Do czynników ryzyka zalicza się palenie tytoniu i otyłość, alkoholizm i przewlekłe zapa-

lenie trzustki. Większość raków trzustki rozwija się w głowie trzustki [1, 2].

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Obejmują żółtaczkę, ból brzucha, brak apetytu, chudnięcie, biegunkę i odbarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu, cukrzycę, epizody zakrzepowo-zatorowe. Zwiększone stężenie CA 19.9 stwierdza się u 80% chorych (≥ 500 j./l wiąże się ze złym rokowaniem). Ocena stopnia zaawansowania obejmuje tomografię jamy brzusznej oraz EUS, a w przypadkach wątpliwych PET-TK [1, 3, 4].

Podstawową metodą leczenia resekcyjnego raka trzustki jest operacja połączona z chemioterapią (możliwe u co piątego chorego). Ze względu na bardzo złe rokowanie nie zaleca się przeszczepienia nerki u tych chorych [5] (tab. 6.4).

Tabela 6.4. Ryzyko nawrotu raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Resekcyjny: pT1-2N0	Pankreatektomia z limfadenektomią + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 12–14%	Przeszczepianie niezalecane
Resekcyjny: pT3N0, pT1-3N1	Pankreatektomia z limfadenektomią + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 5-7%	Przeszczepianie niezalecane
Nieresekcyjny: cT4N0-1	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 3%	Przeszczepianie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie 1%	Przeszczepianie niezalecane

Stanowisko GR PTT/PTN — ze względu na bardzo złe rokowanie nie zaleca się przeszczepienia nerki u chorych na raka trzustki.

6.5. NOWOTWÓR WĄTROBY

Nowotwory pierwotne wątroby stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Nowotwór rozwija się zwykle po 50. rż., częściej u mężczyzn. Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby. Rzadszy jest rak z przewodów żółciowych (CC, *cholangiocarcinoma*) [1, 2].

Do czynników ryzyka zalicza się marskość wątroby (pozapalną, powstałą w przebiegu alkoholowego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby, hemochromatozy) oraz długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Początkowe są mało charakterystyczne i trudne do odróżnienia od objawów marskości wątroby. Obejmują pogorszenie funkcji wątroby bez uchwytnej przyczyny: nasilenie żółtaczk, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej. W znacznym zaawansowaniu choroby pojawia się ból brzucha, brak apetytu, utrata masy ciała. Podstawą rozpoznania jest biopsja cienkoigłowa. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje USG oraz tomografię jamy brzusznej lub MRI wątroby (w przypadku CC cholangio-MR). Markerem serologicznym jest alfa-fetoproteina, która ma jednak ograniczoną czułość (prawidłowe stężenia u 40% chorych) [1, 3, 4].

Jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia HCC, jest resekcja (przed zabiegiem konieczna ocena rezerwy czynnościowej wątroby — do zabiegu kwalifikują się głównie chorzy z klasy A [B] wg klasyfikacji Child-Pugh) lub u wyselekcjonowanych pacjentów przeszczepienie wątroby/wątroby i nerki (klasa C Child-Pugh, jeśli guz ≤ 5 cm

lub 1–3 guzy ≤ 3 cm). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego w celu zahamowania postępu choroby stosuje się ablację laserową, krioablację, termoablację i chemoembolizację oraz leczenie celowane (sorafenib) [1, 4].

W przypadku CC podstawą leczenia zmian resekcyjnych jest leczenie chirurgiczne, a nieresekcyjnych — metody ablacyjne. U pozostałych chorych stosuje się chemioterapię paliatywną. W tabeli 6.5 zaprezentowano ryzyko nawrotu HCC i wywodzącego się z CC w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia [1, 3, 4].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w raku wątroby i dróg żółciowych zazwyczaj dotyczy T1-3aN0 po leczeniu radykalnym.

Stanowisko GR PTT/PTN — T1-3aN0 zalecany okres karencji u chorych leczonych radykalnie bez cech nawrotu wynosi 5 lat.

6.6. NOWOTWORY PODŚCIELISKOWE PRZEWODU POKARMOWEGO

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego wywodzą się z tkanki mezenchymalnej przewodu pokarmowego. Nowotwór rozwija się w żołądku i jelicie cienkim, rzadziej w przełyku i w jelicie grubym. Rozpoznaje się go zwykle po 50. rż. [1].

Objawy są mało specyficzne, obejmują bóle brzucha, stany podniedrożności i przewlekłe krwawienia. W połowie przypadków są rozpoznawane po wystąpieniu przerzutów lub rozsiewu śródtrzewnowego. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje USG, tomografię jamy brzusznej oraz w zależności od umiejscowienia badania endoskopowe [1].

Podstawą terapii zmian resekcyjnych jest leczenie chirurgiczne — wycięcie guza z marginesem tkanek zdrowych bez limfadenektomii (i leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata u chorych z dużym ryzykiem nawrotu), a nieresekcyjnych leczenie biologiczne imatynibem. Częste są późne nawroty choroby.

Tabela 6.5. Ryzyko nawrotu raka wątrobowokomórkowego (HCC) i wywodzącego się z dróg żółciowych (CC) w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak wczesny bez zajęcia węzłów chłonnych: T1-3aN0	Resekcja	Przeżycie 5-letnie: < 70% (HCC) < 40% (CC)*	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Transplantacja wątroby (HCC)	Przeżycie 5-letnie: 50–70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Ablacja (zmiany nieresekcyjnej), radioembolizacja	Przeżycie 5-letnie: 25%	Przeszczepienie niezalecane
Rak zaawansowany miejscowo lub z zajęciem węzłów chłonnych (cT4N0, cT1-4N1)	Sorafenib (HCC), chemioterapia (CC)	Przeżycie 5-letnie: 10%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie 3%	Przeszczepienie niezalecane

*zależy również od stopnia wydolności wątroby

Tabela 6.6. Ryzyko nawrotu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Nowotwór resekcyjny: T1-3aN0M0	Resekcja	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu choroby: 35–65%	karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Nawrót choroby (leczenie imatynibem)	Przeżycie 5-letnie: 70%	Przeszczepienie niezalecane
Nowotwór nieresekcyjny	Imatynib, ablacja/leczenie chirurgiczne zmian objawowych	Przeżycie 5-letnie: 70%	Przeszczepienie niezalecane
Nowotwór uogólniony (M1)	Imatynib	Przeżycie 5-letnie 50%	Przeszczepienie niezalecane

W tabeli 6.6 przedstawiono ryzyko nawrotu GIST w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia [1, 3, 4].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w nowotworach podścieliskowych prze-

wodu pokarmowego zazwyczaj dotyczy T1-3aN0 po leczeniu radykalnym.

Stanowisko GR PTT/PTN — T1-3aN0 zalecany okres karencji u chorych leczonych radykalnie bez cech nawrotu wynosi 5 lat.

Piśmiennictwo:

1. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
2. Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce; dostępne na: <https://pto.med.pl/>.
3. American Cancer Society; dostępne na: www.cancer.org.
4. European Society for Medical Oncology; dostępne na: <http://www.esmo.org>.
5. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the kidney transplant candidate. Nephrol. Dial. Transplant 2013; 28: ii1–ii71.

7. MIĘSAK

Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko

Mięsaki to heterogenna grupa nowotworów stanowiąca około 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Większość zachorowań ma charakter sporadyczny. Czynnikiem ryzyka są: przebyte napromieniowanie, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i diok-

syny. Połowa nowotworów rozwija się w obrębie kończyn, pozostałe w jamie otrzewnej i zaotrzewnowo oraz w regionie głowy i szyi [1].

W większości przypadków jedynym objawem jest niebolesny guz zlokalizowany podpowięziowo. Bardziej agresywne guzy

Tabela 7.1. Ryzyko nawrotu mięsaka w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
G1 T1-2N0M0	Resekcja guza + radioterapia (T2)	Przeżycie 5-letnie: 90%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
G2-3 T1N0M0, G2 T2N0M0 (T2 guz > 5 cm)	Resekcja guza + radioterapia	Przeżycie 5-letnie: 70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
G3 T2N0M0, T1-2N1M0	Resekcja guza + radioterapia	Przeżycie 5-letnie: 50%	Przeszczepienie niezalecane
Nowotwór uogólniony (M1)	Resekcja guza w wybranych przypadkach + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: < 15%	Przeszczepienie niezalecane

przekraczają naturalne bariery i naciekają sąsiadujące struktury. Szerzą się głównie drogą krwipochodną (przerzuty do płuc). Guzy zlokalizowane w jamie brzusznej mogą powodować ból i objawy niedrożności przewodu pokarmowego. Rozpoznanie jest stawiane na podstawie biopsji. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje RTG (płuc, kości) oraz w zależności od lokalizacji tomografię lub MRI [1].

Wyleczenie można tylko uzyskać poprzez radykalne leczenie chirurgiczne z szerokim marginesem wycięcia często z rekonstrukcją, czasami w połączeniu z metastazektomią pojedynczego przerzutu do płuc i uzupełniającą radioterapią. Rokowanie jest istotnie zależne od stopnia zróżnicowania histologicznego (G1-G3). Guzy niskozróżnicowane (G3) oraz

wielkości > 5 cm mają złe rokowanie [1]. W tabeli 7.1 zaprezentowano ryzyko nawrotu mięsaka w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia.

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w mięsaku zazwyczaj dotyczy G1 T1-2 N0M0 i G2 T1N0M0 i T2 N0M0 po leczeniu radykalnym.

Nawrót mięsaków po transplantacji nerki dotyczył 4 z 16 opisanych przypadków (25%), połowa nawrotów dotyczyła chorych 2 krótszym od letniego okresem karencji. Połowa chorych z nawrotem choroby zmarła z tego powodu [3].

Stanowisko GR PTT/PTN — G1 T1-2 N0M0 i G2 T1N0M0 oraz G2 T2 N0M0 po leczeniu radykalnym powinien wynosić 5 lat od radykalnego leczenia bez nawrotu.

1. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
2. Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce; dostępne na: <https://pto.med.pl/>.

3. Kidney Health Australia CARI guidelines; dostępne na: <http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20recipient%20assessment/Malignancy.pdf>.

Piśmiennictwo:

8. NOWOTWORY KRTANI

Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko

Rak krtani jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem w obrębie głowy i szyi. Występuje 7-krotnie częściej u mężczyzn. W ponad 95% przypadków jest to rak płaskonabłonkowy. Do czynników ryzyka rozwoju raka krtani zalicza się palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz ekspozycję na drażniące substancje chemiczne [1].

Sposób postępowania i rokowanie odległe są uzależnione poza zaawansowaniem choroby od stopnia zróżnicowania histologicznego, a ten w dużej mierze od umiejscowienia nowotworu. Rak głośni ma powolny przebieg oraz małe prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów chłonnych w związku ze skąpą siecią naczyń chłonnych oraz zwykle wysokim stop-

Tabela 8.1. Ryzyko nawrotu raka krtani w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak głośni	Rak <i>in situ</i>	Przeżycie sięga 100%	Bez karencji
	Zachowanie ruchomych fałdów głosowych po leczeniu T1T2N0	Przeżycie 5-letnie 90%	Karencja 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak okolicy nagłośniowej	Rak <i>in situ</i>	Przeżycie sięga 100%	Bez karencji
	Bez przerzutów do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok. 80%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Z przerzutami do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok. 40%	Przeszczepienie niezalecane
Rak okolicy podgłośniowej	Bez przerzutów do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok. 50%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Z przerzutami do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok. 30%	Przeszczepienie niezalecane

nieniem zróżnicowania. Rak górnego piętra krtani charakteryzuje się szybszym wzrostem oraz częściej daje przerzuty. Najrzadszy rak okolicy podgłośniowej (< 10% ogółu) ma umiarkowane tempo wzrostu miejscowego, a przerzuty mogą również lokalizować się w węzłach chłonnych śródpiersia. Rozpoznanie opiera się na badaniu histologicznym materiału pobranego ze zmiany oraz badaniach obrazowych (tomografia szyi, ultrasonografia węzłów chłonnych i przestrzeni przednagłośniowej, RTG klatki piersiowej i ewentualnie tomografia klatki piersiowej w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych) [1].

U chorych na raka krtani ze względu na wspólne czynniki przyczynowe istnieje szcze-

gólnie duże ryzyko zachorowania na drugi nowotwór układu oddechowego, najczęściej rak płuca [1]. W tabeli 8.1 przedstawiono ryzyko nawrotu raka krtani w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia [1].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w raku krtani zazwyczaj dotyczy raka *in situ* oraz raków krtani bez przerzutów do węzłów chłonnych po leczeniu radykalnym

Stanowisko GR PTT/PTN — rak krtani *in situ* bez karencji po leczeniu radykalnym. Rak głośni bez przerzutów do węzłów — 2 lata od radykalnego leczenia — bez cech nawrotu. Rak okolicy nagłośniowej i podgłośniowej bez przerzutów do węzłów chłonnych 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

Piśmiennictwo:

1. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.

9. NOWOTWORY PŁUC

Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko

Nowotwór płuc jest najczęstszym rakiem złośliwym w Polsce. Występuje częściej u mężczyzn, a u obu płci stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych. Czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu oraz ekspozycję na drażniące substancje chemiczne.

Podstawowy podział histologiczny obejmuje 4 typy pierwotnych nowotworów płuca, ze

stałą tendencją do zwiększania częstości występowania raka gruczołowego. Z uwagi na istotne różnice dotyczące kliniki i rokowania, w praktyce stosuje się uproszczony podział na raki drobnokomórkowe i niedrobnokomórkowe, który jest uwzględniany przy podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia: chemicznego, napromienieniem, chemioterapii i celowanego [1, 2].

Tabela 9.1. Ryzyko nawrotu raka płuc w zależności od rodzaju nowotworu oraz stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania pierwotnego oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak drobnokomórkowy	Leczony według zaleceń	Przeżycie 2-letnie 2–40%	Przeszczepienie niezalecane
Rak niedrobnokomórkowy	I stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie 60–70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	II stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie 40–50%	Przeszczepienie niezalecane
	III i IV stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie < 15%	Przeszczepienie niezalecane

Leczenie jest uzależnione również od stopnia zaawansowania choroby. W ciągu pierwszych 2 lat po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badań RTG i TK klatki piersiowej naprzemiennie co 3 miesiące, przez następne 3 lata co 6 miesięcy, a później co 12 miesięcy. Biorąc pod uwagę duże ryzyko nawrotu, wydaje się, że chorzy z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuc nie powinni być kwalifikowani do zabiegu transplantacji nerki. W przypadku raka niedrobnokomórkowego leczonego radykalnie kwalifikację można rozpocząć nie wcześniej niż po 3 latach, przy czym zalecenia ERA-EDTA sugerują, że okres karencji powinien

wynosić 5 lat [3]. W tabeli 9.1 przedstawiono ryzyko nawrotu raka płuc w zależności od rodzaju nowotworu oraz stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania pierwotnego.

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki w raku płuca mogą jedynie dotyczyć raka niedrobnokomórkowego w pierwszym stopniu zaawansowania po leczeniu radykalnym.

Stanowisko GR PTT/PTN — przeszczepienie nie jest zalecane, jedynie w przypadku raka niedrobnokomórkowego w pierwszym stopniu zaawansowania po leczeniu radykalnym i po 5 latach bez cech nawrotu można rozważyć zgłoszenie do przeszczepienia nerki.

1. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.

2. Witkiewicz I. Rak płuca — rokowania; dostępne na: <http://pulmonologia.mp.pl/lista/73140,rak-pluca-rokowania>.

3. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the kidney transplant candidate. *Nephrol. Dial. Transplant* 2013; 28: ii1–ii71.

10. NOWOTWORY ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Magdalena Durlik

10.1. NOWOTWÓR SZYJKI MACICY

Współczynniki zachorowalności i umieralności związanej z rakiem szyjki macicy w Polsce obniżają się od lat 80. XX wieku. W 2011 roku stwierdzono 3078 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 10,3/100 000) oraz 1735 zgonów (standaryzowany współczynnik — 5,1/100 000). Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych w raku szyjki macicy (ok. 54% v. 67% dla Europy).

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie HPV (wykrywany

w niemal wszystkich przypadkach). Częstość zakażeń HPV (*human papillomavirus*) w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieści się w granicach 10–20%, a w krajach o niskiej zachorowalności wynosi 5–10%. Głównym typem onkogennym wirusa jest typ HPV 16 (53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji — CIN1–CIN3). Drugim pod względem częstości jest typ 18 (15% przypadków). Inne czynniki ryzyka to wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny, wieloletnie stosowanie środków antykoncepcyjnych, sta-

Tabela 10.1. Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Stopień	Opis	Proponowany okres karencji
0	Rak przedinwazyjny	
I	Rak ograniczony do szyjki macicy (naciekanie trzonu macicy nie jest uwzględnione)	Nie jest wymagany
IA	Inwazyjny rak szyjki rozpoznany jedynie na podstawie wyników badań mikroskopowych. Wszystkie przypadki z widocznymi makroskopowo zmianami, nawet przy powierzchniowym naciekanii, kwalifikujemy do stopnia IB. Naciekanie przestrzeni naczyniowych, zarówno chłonnych, jak i krwionośnych, nie wpływa na klasyfikację.	2–5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
IA1	Średnica zmiany do 7 mm, a naciekanie podścieliska mniejsze lub równe 3 mm	
IA2	Średnica zmiany do 7 mm, a naciekanie podścieliska powyżej 3 mm, lecz nie przekracza 5 mm	
IB	Zmiana widoczna makroskopowo lub ognisko raka w badaniu mikroskopowym przekracza kryteria IA2	> 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
IB1	Guz o średnicy mniejszej lub równej 4 cm	
IB2	Guz o średnicy większej niż 4 cm	
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie nacieka ścian miednicy i/lub 1/3 dolnej ściany pochwy	
IIA	Guz nacieka pochwę, bez 1/3 dolnej ściany pochwy	Przeszczepienie niezalecane
IIB	Guz nacieka przymacicze	
III	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub 1/3 dolną ścianę pochwy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę	
IIIA	Guz nacieka 1/3 dolną ścianę pochwy	Przeszczepienie niezalecane
IIIB	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę	
IVA	Guz nacieka śluzówkę pęcherza moczowego lub odbytnicy lub szerzy się poza miednicą małą	
IVB	Obecne przerzuty odległe	Przeszczepienie niezalecane

ny zapalne narządu rodne, stany obniżonej odporności. W tabeli 10.1 zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) [1].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

- IA, IA1, IA2,
- IB, IB1, IB2,
- II, IIA, IIB.

Okres karencji różny w zależności od zaleceń: rak szyjki *in situ* — według CARI nie jest wymagany, CST, EBP minimum 2 lata, AST nawet od 2 do 5 lat. Rak inwazyjny/ograniczony (I do IA2) szyjki macicy okres karencji według CARI minimum 5 lat; ERBP powyżej 4 lat [2–6].

Stanowisko GR PTT/PTN — rak szyjki *in situ* — okres karencji nie jest wymagany, I–IA2: co najmniej 2 lata; IB–IIB co najmniej 5 lat.

10.2. RAK JAJNIKA

W 2011 roku nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdo-

wały się na 6. miejscu (3587 zachorowań) oraz stanowiły 5. pod względem częstości przyczynę zgonów (2547) u kobiet. Od kilkunastu lat obserwuje się nieznaczny spadek współczynnika zachorowalności (obecnie ok. 11/100 000) i umieralności (obecnie ok. 7/100 000), czemu towarzyszy wzrost liczby zachorowań i zgonów, co świadczy o utrzymywaniu się stałego ryzyka raka jajnika i silnym wpływie struktury wieku polskiej populacji na liczbę zachorowań i zgonów.

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak). Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy to 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);

— bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach nadal dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (ok. 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* oraz kobiet z zespołem Lyncha w tych grupach zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakoń-

czeniu planów rozrodczych (nie później niż na początku 5. dekady życia).

Nowotwory nabłonkowe jajnika dzielą się na raki surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i niezróżnicowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia stopnia zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3). Obecnie powoli wprowadza się podział na typ surowiczy — *high grade* i *low grade* [1, 7].

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się według klasyfikacji chirurgiczno-patomorfologicznej (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych) (tab. 10.2).

Tabela 10.2. Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego raka jajnika według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Sto- pień	Opis	Proponowany okres karencji
Stopień I: Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów		
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza) brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej	G1 > 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu G2 i G3 nie dotyczy
IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów) brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej	G1 > 5 od radykalnego leczenia bez cech nawrotu G2 i G3 nie dotyczy
IC IC1 IC2 IC3	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z: — <i>śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki</i> — naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub — obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej	Przeszczepienie niezalecane
Stopień II: Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej		
IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów	
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej	
Stopień III: Nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/ lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych		
IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzony cytologicznie lub histologicznie)	
IIIA1 (i) IIIA1 (ii)	Szerokość przerzutów w największym wymiarze ≤ 10 mm Szerokość przerzutów w największym wymiarze > 10 mm	
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu	
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)	
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)	
Stopień IV: Odległe przerzuty (wyluczając przerzuty do otrzewnej)		
IVA	Wysiłek w jamie opłucnowej z potwierdzonymi cytologicznie komórkami nowotworowymi	
IVB	Przerzuty do mięszu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)	

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

— IA i IB, tylko w przypadku zróżnicowania histologicznego G1 [8–10].

Stanowisko GR PTT/PTN — powyżej 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu w przypadku IA i IB gdy zróżnicowanie histologiczne G1.

10.3. RAK TRZONU MACICY

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest najczęściej występującym i jednocześnie najlepiej rokującym nowotworem złośliwym narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 80%). W 2013 roku w Polsce był 4. pod względem częstości nowotworem u kobiet — zarejestrowano 5706 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 15.6/100 000) oraz zgłoszono 1243 zgonu (standaryzowany współczynnik — 2,75/100 000). Rak trzonu macicy stanowi 9. w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet, o czym świadczy stabilna liczba zgonów przy wzroście liczby zachorowań (w 1990 roku stwierdzono 2540 zachorowań i 763 zgonu, od tego czasu

liczba zachorowań wzrosła prawie dwukrotnie). Obserwowany od dwóch dekad wzrost zachorowalności prawdopodobnie się utrzyma. Większość zachorowań występuje po 50. roku życia.

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, długi okres miesiączkowania, leczenie tamoksyfenem oraz zespół Lyncha (w zespole tym ryzyko wynosi 30–60% w ciągu całego życia). Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi zmniejsza ryzyko zachorowania. W tabeli 10.3. zaprezentowano chirurgiczno-patologiczną klasyfikację stopnia zaawansowania raka endometrium [1].

Zgłaszanie chorego do przeszczepienia nerki zazwyczaj dotyczy stopni zaawansowania klinicznego: IA, IB i II [2–6].

Stanowisko GR PTT/PTN — powyżej 2 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu w przypadku IA i IB (gdy G1 lub G2), jeśli G3 to powyżej 5 lat; w II powyżej 5 lat.

Tabela 10.3. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka macicy *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2009 oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do przeszczepienia

Stopień	Opis	Proponowany okres karencji
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy	
IA IB	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki Nacieki obejmuje ≥ 50% mięśniówki	G1 i G2 > 2 lat G3 > 5 lat
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę	> 5 lat
III IIIA IIIB	Lokalne i/lub regionalne naciekanie Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz	Przeszczepienie niezalecane
IIIC IIIC1 IIIC2	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych Zajęte węzły chłonne miednicy Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy	Przeszczepienie niezalecane
IV	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty	Przeszczepienie niezalecane
IVA IVB	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych	

Piśmiennictwo:

- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.
- CARI Guidelines. 2011. Recipient assessment for transplantation; dostępne na: http://www.cari.org.au/trans_recipient_suitability_underdev.php.
- Chapman J.R., Webster A.C., Wong G., Cancer in the transplant recipient: cold spring. *Harb. Perspect. Med.* 2013; 3: a015677.
- European Best Practice Guidelines (EBPG). Section I: Evaluation, selection and preparation of the potential renal transplant candidate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 3–38.
- Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* 2001; 1: 3–95.
- Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp. Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplan-

tation. Canadian Society of Transplantation: Consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Can. Med. Assoc. J.* 2005; 173: S1–S25.

7. Kornafel J., Mądry R., Bidziński M i wsp. Nowy system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej — stan na 2014 rok. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 3: 129–134.

8. AlBugarni M., Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2014; 28(2): 76–83.

9. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: Consistent and equitable? *Transplantation* 2012; 94: 703–713.

10. Bunnapradist S., Danovitch G.M. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 890–898.

11. NOWOTWÓR JĄDRA

Dorota Lewandowska

Nowotwory jądra stanowią w Polsce około 1% wszystkich nowotworów. Rocznie odnotowuje się w naszym kraju prawie 1000 nowych zachorowań. Najczęściej chorują młodzi mężczyźni; 75% zachorowań na nowotwór jądra w Polsce występuje u mężczyzn przed 40. rokiem życia. Rokowanie w przypadku nowotworu jąder jest dobre: pięcioletnie przeżycie od postawienia diagnozy wynosi w Polsce 88% i mimo postępującego wzrostu zapadalności na nowotwory jądra w ostatnich latach spada umieralność związana z tą chorobą [1, 2].

Dominują wśród nowotworów jąder nowotwory zarodkowe, czyli wywodzące się z komórki germinalnej, takie jak:

1. nasieniaki:

- nasieniak typowy,
- nasieniak spermatocytarny;

2. nienasieniaki:

- rak zarodkowy typu dorosłego;
- rak zarodkowy typu dziecięcego (guz pęcherzyka żółtkowego);
- kosmówczakorak;
- potworniak niedojrzały i dojrzały [3].

Nasieniaki w 65–85% są ograniczone do narządu, w przeciwieństwie do nienasieniaków, w których w około 75% przypadków w momencie rozpoznania obecne są przerzuty do węzłów chłonnych lub odległych narządów. Rak zarodkowy, choć jest najbardziej agresywnym nienasieniakiem, dobrze odpowiada na chemioterapię w przeciwieństwie do kosmówczakoraka, który szybko daje przerzuty drogą krwionośną i jego leczenie jest trudne, a rokowanie zwykle złe. Potworniak najczęściej jest guzem łagodnym.

Szczególą postacią raka jądra jest CIS uznawany za stan przedrakowy. *Carcinoma in situ* w ciągu 5 lat przekształca się w raka u 50% chorych, a po 10 latach u wszystkich. Około 5% chorych na raka jądra ma CIS w jądrze przeciwnym.

Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jądra jest wnetrostwo, ponadto nowotwór jądra przeciwnego, predyspozycje rodzinne, rasa biała i nieplodność.

Rokowanie w nowotworach jądra uwzględnia stopień zaawansowania, naciekanie naczyń krwionośnych i limfatycznych, typ histopatologiczny, stężenie markerów oraz przerzuty narządowe inne niż w płucach, co daje możliwość podziału na nowotwory małego, średniego i dużego ryzyka.

Przeżycie 5-letnie w nowotworach jądra:

1. w grupie małego ryzyka (rokowanie dobre)
 - nienasieniaki około 90%,
 - nasieniaki niemal 100%;
2. w grupie średniego ryzyka (rokowanie średnie):
 - nienasieniaki około 80%,
 - nasieniaki około 95%;
3. w grupie dużego ryzyka (tu nie ma nasieniaków) – rokowanie złe (ok. 48%) [3].

Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek największe ryzyko rozwoju nowotworu jądra dotyczy chorych przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego i jest 2,1 raza większe niż w ogólnej populacji. W czasie leczenia dializami spada do 0,71 raza w stosunku do ogólnej populacji, a po przeszczepieniu nerki nieznacznie wzrasta do 1,25 raza w stosunku do populacji ogólnej [4].

W tabelach 11.1 i 11.2 zamieszczono klasyfikację TNM zaawansowania klinicznego nowotworów jądra i korzystne kategorie rokownicze przerzutowych guzów zarodkowych według *International Germ Cell Consensus Classification Group* (IGCCCG).

Kwalifikacja chorych do przeszczepienia dotyczy pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Proponowany okres karencji od radykalnego leczenia chorych na raka jądra bez cech nawrotu do przeszczepienia nerki według Chapmana 2013 (AST, CARI, MMOH) wynosi w większości ośrodków 2 lata [5–8].

Stanowisko GR PTT/PTN — chorzy z korzystnymi czynnikami rokowniczymi: proponowany okres karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia wynosi 2 lata; chorzy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi: > 5 lat. Rak jądra *in situ* CIS bez karencji od radykalnego leczenia.

Tabela 11.1. Klasyfikacja TNM (*tumor, nodes, metastasis*) zaawansowania klinicznego nowotworów jądra (2010)

Cecha	Charakterystyka
T	Zaawansowanie guza pierwotnego (wyłącznie pT)
pTx	Guz nie może być oceniony
pT0	Brak cech guza pierwotnego
pTis	Rak <i>in situ</i>
pT1	Guz ograniczony do jądra i najądrza (może naciekać osłonkę białawą)
pT2	Guz ograniczony do jądra i najądrza, nacieka n. krwionośne i chłonne albo osłonkę pochwową jądra
pT3	Naciekanie powrózka nasiennego
pT4	Naciekanie moszny
N	Węzły chłonne
N0	Regionalne węzły chłonne niepowiększone
N1	Przerzut w 1 lub wielu węzłach chłonnych ≤ 2 cm
N2	Przerzut w 1 lub wielu węzłach chłonnych > 2 cm, ale ≤ 5 cm
N3	Przerzut w węzle chłonnym > 5 cm w największym wymiarze
M	Przerzuty odległe
M0	Brak
M1	Obecne
M1a	Przerzut do pozaregionalnych węzłów chłonnych lub płuca
M1b	Przerzut do innego narządu niż M1a
S	Markery nowotworowe w surowicy
S1	AFP < 1000 ng/ml, β HCG $< 5\,000$ j.m./l, LDH $< 1.5 \times N$ (górną granicę normy)
S2	AFP $1000\text{--}10\,000$ ng/ml, β HCG $5000\text{--}50\,000$ j.m./l, LDH $1.5\text{--}10 \times N$
S3	AFP $> 10\,000$ ng/ml, β HCG $> 50\,000$ j.m./l, LDH $> 10 \times N$
	Stopnie zaawansowania klinicznego
0	pTis, N0, M0, S0
IA	T1, N0, M0, S0
IB	T1-T4, N0, M0, S0
IS	Każde pT, N0, S1-3
IIA	Każde pT, N1, M0, S0-1
IIB	Każde pT, N2, M0, S0-1
IIC	Każde pT, N3, M0, S0-1
IIIA	Każde pT, każde N, M1a, S0-1
IIIB	Każde pT, N1-3, M0, S2 lub każde pT, każde N, M1a, S2
IIIC	Każde pT, N, M1-3, M0, S3 lub Każde pT, każde N, M1a, S3, lub każde pT, każde N, M1b, każde S

AFP — alfafetoproteina; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 11.2. Korzystne kategorie rokownicze przerzutowych guzów zarodkowych według *International Germ Cell Consensus Classification Group* (IGCCCG)

Odsetek przeżyć	Nienasieniaki	Nasieniaki
90%	<p>Wszystkie wymienione cechy:</p> <ol style="list-style-type: none"> Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej Nie ma przerzutów odległych w innych narządach niż płuca S1: AFP < 1000 ng/ml, βHCG < 5000 j.m., LDH $< 1.5 \times$ górna granica normy 	<ol style="list-style-type: none"> Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca Lokalizacja guza pierwotnego i stężenie markerów dowolne

AFP — alfafetoproteina; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; HCG — gonadotropina kosmówkowa

Piśmiennictwo:

- Pypno W. Rak jądra. Postępy Nauk Medycznych 2014; 64–65.
- Meder J. Podstawy onkologii klinicznej. Warszawa 2011.
- Co to jest rak jądra? dostępne na: Onkologia.org.pl/rk-jadra/.
- Claire M. Vaidic PhD. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. JAMA 2006; 296: 2823–2831.
- Campbell S., Pilmore H., Gracey D. i wsp. KHA-CARI Guideline: Recipient Assessment for Transplantation. Nephrology 2013; 455–462.
- Chapman J.R., Webster A.C., Wong G. Cancer in the transplant recipient. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2013; 3: a015677.
- Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005; 173(10): S1–S25.
- Kauffman H.M., Cherikh Wida S. i wsp. Transplant recipients with a history of malignancy: risk of recurrent and de novo cancers. Transplantation Reviews 2005; 19: 55–64.

12. KOSMÓWCZAK

Dorota Lewandowska

Choriocarcinoma, czyli rak kosmówki, jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek syncytio- i cytotrofoblastu. Niezwykle rzadko występuje u mężczyzn w czystej postaci jako nowotwór jądra o złym rokowaniu ze względu na szybko występujące przerzuty drogą krwionośną. U kobiet postać czysta nowotworu powstaje na podłożu ciąży i najczęściej jest przerzutem raka kosmówki z macicy i jajowodu niż ciąży jajnikowej. Guzy nieciężowe współistnieją zwykle z potworniakiem lub rakiem zarodkowym jajnika [1]. Występują przeważnie u dzieci i młodych kobiet. Ich rozwój poprzedza w 50% przypadków zaśniad groniasty, w 25% poronienie, 22% ciąża prawidłowa a w 3% ciąża ektopowa. Podobnie jak u mężczyzn szybko dają przerzuty drogą krwiopochodną głównie do płuc (75%), pochwy (50%), rzadziej do sromu, nerki, wątroby, mózgu, jelita. Głównymi objawami kosmówczaka są krwawienie z dróg rodnych i krwiopłucie.

Klasyfikację *choriocarcinoma* według FIGO zawarto w tabeli 12.1 [2].

- I — choroba ograniczona do trzonu macicy
- II — choroba szerząca się poza macicę, ale

ograniczona do narządu rodnego (przydutki, pochwa, więzadło szerokie)

III — przerzuty w płucach, z lub bez ognisk w obrębie układu rozrodczego

IV — inne przerzuty odległe.

Współczynnik wyleczalności dla kobiet z wynikiem nieprzekraczającym 6 punktów wynosi prawie 100%, dla pacjentek, które uzyskały co najmniej 7 punktów — 95% (tab. 12.2).

Mimo dużej złośliwości kosmówczak dobrze reaguje na chemioterapię jednolekową (metotreksat naprzemiennie z aktynomycyną-D) w I, II, III stopniu zaawansowania lub wielolekową (EMA-CO, czyli etopozyd, metotreksat, aktynomycyna-D, cyklofosfamid, winkrystyna lub EMA-EP, czyli z cisplatyną bez cyklofosfamidu) w chorobie z przerzutami i złym rokowaniu. W szczególnych sytuacjach konieczne jest leczenie skojarzone, to znaczy chirurgiczne i napromienianie, na przykład w przypadku przerzutów do mózgu.

Kryterium remisji jest ujemne oznaczenie gonadotropiny kosmówkowej (HCG) kontrolowane co 2 tygodnie po zakończeniu leczenia przez 3 miesiące, co miesiąc do pół roku, co

Tabela 12.1. System punktowy *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) kosmówczaka

Punktacja FIGO	0	1	2	4
Wiek (lata)	< 40	≥ 40	–	–
Poprzedzająca ciąża	Zaśniad	Poronienie	Prawidłowa	–
Odstęp czasu (w miesiącach) od końca ciąży do wdrożenia leczenia	< 4	4–6	7–12	≥ 13
Stężenie β-HCG w surowicy krwi przed leczeniem (j./l)	< 103	103–104	104–105	≥ 105
Rozmiar największego guza, łącznie z macicą (cm)	< 3	3–4	≥ 5	–
Lokalizacja przerzutów	Płuco	Śledziona, nerka	Żołądek, jelita	Wątroba, mózg
Liczba przerzutów	–	1–4	5–8	> 8
Wcześniejsza nieskuteczna chemioterapia	–	–	Jeden lek	≥ 2 leków

Tabela 12.2. Rokowanie w kosmówczaku

	Dobre	Złe
Objawy trwają	< 4 miesiące	> 4 miesiące
Stężenie HCG	< 100000 mIU/24 h (mocz) lub < 40000 mIU/ml (surowica)	> 100000 mIU/24 h (mocz) lub > 40000 mIU/ml (surowica)
Wystąpienie choroby	Nie po porodzie	Po porodzie
		Przerzuty do mózgu i wątroby
Trwałe wyleczenie	95–100%	70–80%

2 miesiące do roku, co 6 miesięcy do 5 lat, co roku do końca życia [2].

Nawroty występują w 1–2% przypadków.

Stanowisko GR PTT/PTN — 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu nowotworu do zgłoszenia do przeszczepienia.

Piśmiennictwo:

1. Spaczyński M. Podziela morfologiczny nowotworów jajnika — nowotwory gonadalne i germinalne. W: Spaczyński M. (red.). Onkologia ginekologiczna. Urban & Partner 1997.
2. Postępowanie w przypadku ciężkiej choroby trofoblastycznej. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Medycyna po Dyplomie 2010; 38.

13. NOWOTWORY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Dorota Lewandowska

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozpoznaje się rocznie u około 3000 chorych, co stanowi około 2% wszystkich nowotworów. Rocznie w Polsce umiera około 2800 chorych z powodu pierwotnych nowotworów OUN. Wśród pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych dominują glejaki (40%) oraz oponiaki (30%). Dwukrotnie częstsze niż pierwotne nowotwory są przerzuty w OUN, które występują u około 15–20% wszystkich chorych na nowotwory. Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych OUN jest badanie histologiczne [1]. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według WHO z 2007 roku wyróżnia się:

1. nowotwory neuroepitelialne,
2. nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych,
3. nowotwory opon,
4. chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego,
5. nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych,
6. nowotwory okolicy siodła tureckiego,
7. nowotwory przerzutowe.

Diagnostyka guzów OUN opiera się na badaniach podmiotowym i przedmiotowym. Objawy kliniczne nowotworu zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru jego wzrostu. Dzieli się je na ogólne (związane z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, osłabieniem sprawności umysłowej, zaburzeniami pamięci, padaczką) oraz typowe dla lokalizacji guza (objawy ogniskowe).

Rokowanie i leczenie są uwarunkowane wynikiem badania histologicznego guza. Pomocne może też być badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego.

Ocena zaawansowania klinicznego nowotworu OUN oparta na klasyfikacji *American*

Joint Committee on Cancer (AJCC) opiera się na 3 cechach: G (stopień złośliwości), T (wielkość i umiejscowienie guza), M (przerzuty).

Leczenie nowotworów OUN różni się w zależności od rodzaju nowotworu. Radykalne leczenie chirurgiczne jest skuteczne i daje wyleczenie tylko w łagodnych nowotworach, w pozostałych przypadkach jest leczeniem wspomagającym i przedłużającym życie.

W związku z tym, że nowotwory OUN nie stanowią jednolitej grupy i w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego, lokalizacji oraz zaawansowania choroby rokowanie jest dość dobre albo bardzo złe; nawet niezłośliwe pod względem histopatologicznym nowotwory OUN z uwagi na lokalizację mogą skutkować poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi uniemożliwiającymi bądź utrudniającymi przeszczepienie nerki oraz leczenie immunosupresyjne [1].

Postępowanie terapeutyczne i rokowanie w poszczególnych nowotworach OUN

Stopień złośliwości guzów OUN określany według klasyfikacji WHO pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio: WHO *Grade I* (G I) — przeżycie > 10 lat, WHO *Grade II* (G II) — przeżycie 5–10 lat, WHO *Grade III* (G III) — przeżycie 2–5 lat, WHO *Grade IV* (G IV) — przeżycie < 2 lat.

13.1. GLEJAKI

Grupa nowotworów gleju gwiaździstego, skąpowypustkowego lub wyściółkowego charakteryzująca się odmiennym obrazem klinicznym, rokowaniem i stopniem złośliwości histologicznej. Charakterystyczna jest progresja złośliwości w czasie.

Gwiaździk włosowatokomórkowy (G I) — nowotwór o powolnym wzroście dobrze ograniczony, na przykład w postaci przyściennej guzka w torbieli. Leczenie chirurgiczne radykalne z ewentualną radioterapią po niedoszczętnym usunięciu guza.

Glejaki naciekające (G II) — to gwiaździki o wzroście rozlanym, skąpodrzewiaki oraz glejaki mieszane. Grupa ta charakteryzuje się zdolnością do rozległego naciekania mózgowia oraz progresją złośliwości po każdym nawrocie, dlatego leczenie chirurgiczne jest trudne do osiągnięcia radykalnego wyleczenia.

Glejaki złośliwe (G III i G IV), takie jak glejak anaplastyczny (G III) i skąpodrzewiak anaplastyczny (G III) oraz glejak wielopostaciowy (G IV), to nowotwory rozlane z cechami anaplazji komórkowej i zwiększonym potencjałem proliferacyjnym — powoduje to agresywny przebieg choroby. Całkowite usunięcie chirurgiczne jest praktycznie niemożliwe.

13.2. WYŚCIÓŁCZAKI

Nowotwory powstające z wyściółki komórki mózgowia i kanału centralnego rdzenia kręgowego, takie jak:

- wyściółczak (G II),
- wyściółczak anaplastyczny (G III),
- wyściółczak śluzowo-brodawkowy (G II),
- podwyściółczak (G I).

Leczenie chirurgiczne ma na celu doszczętne usunięcie guza, prawie zawsze z następową radioterapią.

13.3. RDZENIAK PŁODOWY

To nowotwór zarodkowy mózdzku o niskiej dojrzałości występujący głównie u dzieci. Standardowe ryzyko progresji stanowią przypadki bez rozsiewu zarówno w obrębie OUN, jak i poza nim, z masą guza poniżej 1,5 cm³ oraz klasycznym lub desmoplastycznym wariantem histologicznym. Pozostałe przypadki to grupa wysokiego ryzyka progresji. Celem leczenia chirurgicznego jest doszczętne usunięcie guza, zawsze z następową radioterapią. Chemioterapia jest zarezerwowana dla przypadków wysokiego ryzyka progresji.

13.4. NOWOTWORY Z PIERWOTNYCH KOMÓREK ROZRODCZYCH I GUZY POCHODZĄCE Z MIĄSZU SZYSZYNKI

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych to guzy germinalne rozrodczakowe

lub nierozrodczakowe. Mogą być zlokalizowane w szyszynce, okolicy nadsiodłowej i innych częściach OUN w linii pośrodkowej ciała. Różnią się rokowaniem i leczeniem. Z mięszu szyszynki wywodzą się: szyszyniak, szyszyniak zarodkowy i nowotwory szyszynki mieszane. Leczenie chirurgiczne ma na celu całkowite usunięcie guza. Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych niezależnie do leczenia chirurgicznego oraz szyszyniaki nieoperacyjne i zarodkowe wymagają dodatkowo radioterapii.

13.5. OPONIAKI

Stanowią około 1/3 pierwotnych guzów mózgu. Częściej występują u kobiet. Charakteryzują się z reguły powolnym wzrostem i dobrym rokowaniem, jednak 5–7% oponiaków wykazuje cechy atypowości, a 1–3% złośliwości (oponiak anaplastyczny). Leczenie chirurgiczne u większości chorych jest jedyne i wystarczające. Wskazaniem do radioterapii są oponiaki anaplastyczne i złośliwe, atypowe, łagodne po niedoszczętnej resekcji, nawrocie oraz formy angioblastyczne (tab. 13.1)

13.6. GRUCZOLAKI PRZYSADKI

Są to głównie gruczolaki przedniego płata przysadki. Klasyfikacja morfologiczno-kliniczna gruczolaków odzwierciedla przebieg kliniczny i skuteczność terapii i bierze pod uwagę wielkość guza (< 1 cm — mikrogruczolaki, > 1 cm — makrogruczolaki), czynność hormonalną, charakter wzrostu (inwazyjne lub nieinwazyjne), stopień zajęcia zatok jamistych. Leczenie farmakologiczne z wyboru w przypadku gruczolaków wydzielających jako monoterapia lub terapia wspomagająca przed leczeniem chirurgicznym lub radioterapią.

Tabela 13.1. Podział oponiaków według Światowej Organizacji Zdrowia z uwzględnieniem przebiegu klinicznego

Małe ryzyko nawrotu i agresywnego wzrostu	Większe prawdopodobieństwo nawrotu i agresywnego przebiegu
Meningotelialny	Jasnokomórkowy
Włóknisty	Atypowy
Przejściowy (mieszany)	Struniakowaty
Piaszczakowaty	Brodawkowaty
Naczyniakowy	Rabdoidalny
Drobnotorbielkowy	Anaplastyczny (złośliwy)
Wydzielniczy	KOponiak każdego podtypu i stopnia z wysokim indeksem proliferacji i/ lub naciekaniem mózgu
Limfoplazmocytny	
Metaplastyczny	

13.7. CZASZKOGARDLAK

Łagodny, torbielowaty nowotwór nabłonkowy. Leczenie chirurgiczne ma na celu poza resekcją guza odbarczenie nerwów wzrokowych i układu komorowego.

13.8. GUZY PNIA MÓZGU

To zróżnicowana grupa nowotworów, które łączy lokalizacja. Najczęściej w pniu mózgu występują gwiaździki włosowatokomórkowe, naciekające. Leczeniem z wyboru jest radioterapia. Guzy rozlane są z reguły nieoperacyjne z uwagi na olbrzymie ryzyko groźnych powikłań neurologicznych.

13.9. NOWOTWORY POCHODZENIA NEURONALNEGO

To zwojak, dysembrioplastyczny nowotwór epitelialny, nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy. We wszystkich przypadkach leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru i o dobrym rokowaniu.

13.10. OSŁONIAKI

Ośloniaki nerwu przedstonkowego (nerwiak osłonkowy) to nowotwory łagodne (G I), poddające się leczeniu chirurgicznemu, rzadziej radioterapii.

13.11. NOWOTWORY SPLOTU NACZYNIÓWKOWEGO

Brodawczak to łagodny guz (GI) komory bocznej lub IV poddający się leczeniu chirurgicznemu. Rak spłotu naczyniówkowego jest nowotworem wysokozłośliwym (G III) wymagającym poza leczeniem chirurgicznym radio- lub chemioterapii uzupełniającej.

13.12. NACZYNIANKI KRWIONOŚNE ZARODKOWE

Łagodne i najczęstsze nowotwory pierwotne mózdzku u dorosłych. Mogą towarzyszy-

żyć chorobie Hippel-Lindaua. Doszczętne leczenie chirurgiczne na ogół jest wystarczającym postępowaniem.

13.13. OBŁONIAKI

Wysocy złośliwe nowotwory OUN mogące dawać odległe przerzuty drogą krwiopochodną. Zasadnicze jest leczenie chirurgiczne z następową radioterapią.

13.14. STRUNIAK

Nowotwór rozwijający się z pozostałości struny grzbietowej w obrębie podstawy czaszki lub okolicy krzyżowo-ogonowej. Leczenie to chirurgiczne usunięcia guza.

13.15. PIERWOTNE CHŁONIAKI MÓZGU

Występują częściej u ludzi starszych oraz z niedoborem odporności. Przeważają chłoniaki złośliwe o typie B-komórkowym.

13.16. NOWOTWORY KANAŁU KRĘGOWEGO

Nowotwory mózgu to także guzy kanału kręgowego, które dzieli się ze względu na lokalizację na wewnątrz- i zewnątrzwardówkowe (tab. 13.2). Oponiaki i rdzeniaki to najczęstsze guzy zewnątrzrdzeniowe. Oponiaki często lokalizują się u kobiet oraz w odcinku piersiowym. Nerwiaki mogą występować na całej długości kanału kręgowego. Glejaki dominują wśród guzów wewnątrzrdzeniowych i z reguły rosną powoli [1, 2].

Dostępne źródła nie uwzględniają ogromnej różnorodności nowotworów OUN ani w częstości ich występowania w populacji chorych z niewydolnością nerek, dializowanych, ani po przeszczepieniu nerki, a także w karencji do przeszczepienia nerki. Ogólnie przyjmuje się, że ryzyko wystąpienia nowotworu mózgu w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek jest mniejsze niż w populacji ogólnej (0,19) i wzrasta (1,1) wśród chorych dializowanych,

Tabela 13.2. Lokalizacja nowotworów centralnego układu nerwowego

Lokalizacja	Najczęstszy typ nowotworu (guza)
Zewnątrzwardówkowe	Przerzuty (rak, chłoniak, czerniak, mięsak), struniak, pierwotne nowotwory kręgosłupa
Wewnątrzwardówkowe	
Zewnątrzrdzeniowe (ok. 80%)	Nerwiaki (30%), oponiaki (25–46%), mięsaki (10%), tłuszczaki, torbiel naskórkowa (guz) i inne (10%)
Wewnątrzrdzeniowe (ok. 20%)	Wyściółczaki (50–60%), gwiaździki (30%), tłuszczaki, naskórzaki, potworniaki, torbiel skórzasta (guz), naczyniaki płodowe (10%)

a następnie ponownie maleje (0,57) wśród chorych po przeszczepieniu nerki. Liczby te mogą świadczyć, że dializoterapia jest bardziej istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu mózgu niż przeszczepienie nerki i leczenie z tym związane [3–5].

Niestety brakuje jednoznacznych zaleceń co do okresu karencji przed przeszczepieniem nerki w przypadku nowotworów OUN. Prawdopodobnie wynika to z różnorodności w tej grupie nowotworów jak też małej grupy chorych, u których wykonano przeszczepienie nerki z rozpoznaniem i wyleczonym

wcześniej guzem OUN. Radykalne wyleczenie nowotworów OUN nie zawsze jest osiągalne, dlatego grupa chorych, u których nie osiągnięto radykalnego wyleczenia, nie jest uwzględniana w kwalifikacji do przeszczepienia nerki [3, 6, 7].

Stanowisko GR PTT/PTN — nowotwory OUN WHO *grade* III i IV dyskwalifikują chorych z przeszczepienia nerki. Nowotwory WHO *grade* I i II nie powinny stanowić przeciwwskazania do przeszczepienia nerki po okresie minimum 5-letniej karencji od czasu radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

1. Fijuth J., Dziadziuszko R. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych 2013; dostępne na: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_02_Nowotwory%20OUN.pdf.
2. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego; dostępne na: e-onkologia.am.wroc.pl
3. Claire M. Vaidic PhD. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. JAMA 2006; 296: 2823–2831.
4. Chapman J.R., Webster A.C., Wong G. Cancer in the transplant recipient. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2013; 3: a015677.
5. Vrotniakaitė K., Jaceviciute R., Rudminiene I. i wsp. Malignancy after renal transplantation: a single-center experience. Ann. Transplant. 2014; 19: 456–463.
6. Acuna S.A., Huang J.W., Daly C., Shah P.S., Kim S.J., Baxter N.N. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2017; 101(3): 471–481.
7. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005; 173(10): S1–S25.

Piśmiennictwo:

14. NOWOTWORY SKÓRY

Beata Imko-Walczuk, Alicja Dębska-Ślizień

Nieczerniakowe nowotwory skóry (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*) są najczęstszymi nowotworami u ludzi rasy kaukaskiej. Rak podstawnokomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*) i rak kolczystokomórkowy (SCC, *squamous cell carcinoma*) stanowią 95% wszystkich nowotworów złośliwych skóry. Trudno jest oszacować dokładnie liczbę pacjentów z rozpoznaniem raka skóry, gdyż w większości krajów nie są one regularnie zgłaszane do rejestrów nowotworowych. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych na raka skóry zapada rocznie ponad milion chorych. Ponadto od 1960 roku obserwuje się stały wzrost zapadalności na NMSC w populacji ludzi rasy kaukaskiej, zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych, Kanadzie czy Australii — z 3% do 8%. Dane holenderskie wskazują na gwałtowny wzrost częstości występowania raka skóry w ostatnich kilku dekadach. Wzrost ten wynosi 2,4% dla mężczyzn i 3,9% dla kobiet w przypadku BCC i 1,2% dla mężczyzn oraz 3,4% dla kobiet dla SCC. Częstość BCC do SCC w populacji białej to 4:1–2,5:1. Najwyż-

sze wskaźniki zachorowania są odnotowywane w Australii gdzie ryzyko zachorowania na BCC wynosi 2074 i 1579 a dla SCC 1035 i 472 na 100 000/rok, odpowiednio dla kobiet i mężczyzn [1, 2].

Nowotwory skóry powstające po przeszczepieniu narządu stanowią poważny problem kliniczny. Rak kolczystokomórkowy występuje wśród biorców narządów najczęściej. Stosunek częstości SCC do BCC po przeszczepieniu zmienił się z 0,2:1 na 2,7:1. Według niektórych autorów częstość występowania raka skóry wynosi 1–6,5% po 5 latach i aż 6–35% po 10 latach od transplantacji. U pacjentów, u których rozwinął się SCC, ryzyko wystąpienia następnego nowotworu skóry wynosi ponad 60% w ciągu 5 lat od pojawienia się ogniska pierwotnego.

Rak płaskonabłonkowy może wystąpić w postaci egzofitycznego guza lub drążącego owrzodzenia. W populacji ogólnej ogniska SCC charakteryzują się zazwyczaj powolnym wzrostem, brakiem bolesności, naciekiem oraz tworzeniem krwawiących nadżerek, owrzo-

dzeń z martwicą lub też występują pod postacią guzków i guzów. Obserwuje się różne odmiany kliniczne SCC. Do najczęściej obserwowanych należą: rogowiak kolczystokomórkowy, choroba Bowena, odmiana wrzecionowatokomórkowa SCC oraz rak brodawkujący [2–5].

Ryzyko rozwoju BCC jest około 10–21 razy większe po transplantacji w porównaniu z populacją ogólną. Najczęściej nowotwór manifestuje się powstaniem małego, perłowego guzka lub grudki, z licznymi teleangiektazjami. Może prezentować się również jako powierzchowne owrzodzenie przypominające zadrapanie lub jako rumieniowa, liszajowata, rogowaciejąca grudka lub tarczka. W zależności od cech morfologicznych wyróżnia się następujące odmiany BCC: guzkową, barwnikową, wrzodziejącą, twardzinopodobną, torbielowatą, powierzchowną. Należy podkreślić, że nowotwory skóry w populacji chorych po przeszczepieniu mają tendencję do pojawiania się w młodszym wieku niż u osób immunokompetentnych, tempo ich wzrostu jest szybsze oraz częściej dają przerzuty [3].

W większości przypadków zdiagnozowanie nowotworu skóry w okresie przedtransplantacyjnym nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia narządu. Jednak chorzy, którzy rozwinęli przerzuty w przebiegu nowotworów skóry, z trudem poddają się leczeniu i szansa radykalnego wyleczenia i długotrwałej remisji jest u nich niewielka, a co za tym idzie, możliwość zgłoszenia do przeszczepienia również. Poza tymi dwiema skrajnymi sytuacjami klinicznymi należy mieć na uwadze chorych, którzy mieli raka skóry dużego ryzyka — definiowany jako nowotwór spełniający jedną z cech: guz > 2 cm, guzy mnogie, szybki wzrost guza, owrzodzenie powierzchni guza, lokalizacja w części środkowej twarzy, na powiekach, w okolicy brwi, w okolicy oczodołów, nosa, warg, podbródka, żuchwy, okolicy przedusznej i zausznej, skroni i uszu oraz w okolicy genitaliów i palców rąk. W takich przypadkach klinicznych możliwe jest uaktywnienie choroby i rozwinięcie przerzutów po włączeniu terapii immunosupresyjnej [4–6].

W tabeli 14.1 zaprezentowano zalecenia dotyczące kwalifikacji chorych do przeszczepienia w przypadku różnych nowotworów skóry [7].

W każdym przypadku przed zgłoszeniem do przeszczepienia konieczna jest konsultacja dermatologiczna

Przeszczepieniu mogą być poddawani chorzy, dla których leczenie immunosupresyjne nie będzie stanowiło zbyt dużego ryzyka. W przypadku chorych z wywiadem co

do skórnej choroby nowotworowej w przeszłości, należy bardzo dokładnie zebrać wywiad medyczny, zbadać chorego klinicznie i dokładnie przeanalizować rozpoznanie histologiczne danego nowotworu skóry. Badania obrazowe mogą się przyczynić do wskazania ewentualnych niewyleczonych ognisk, aczkolwiek badania radiologiczne mają dość dużo ograniczeń w przypadku nowotworów skóry. Tomografia emisyjna pozytonowa (PET, *positron emission tomography*) jest najbardziej czułą metodą w przypadku obecności przerzutów czerniaka, SCC dużego ryzyka czy raka Merkla (MCC), podczas gdy tomografia komputerowa stanowi w tych przypadkach bardziej swoistą metodę [8, 9].

W tabeli 14.1 przedstawiono ogólne zalecenia dotyczące decyzji o przeszczepieniu narządów w przypadku różnych nowotworów i ich różnego stadium zaawansowania wraz z podaniem czasu obserwacji między radykalnym leczeniem nowotworu a zgłoszeniem do transplantacji. Biorąc pod uwagę to, że przerzuty agresywnych nowotworów skóry pojawiają się w krótkim czasie po powstaniu ogniska pierwotnego (średnio kilkanaście miesięcy), ryzyko nawrotu i przerzutów znacząco maleje z czasem. W związku z tym w takich przypadkach po odpowiednim czasie od radykalnego leczenia ogniska pierwotnego należy ponownie podjąć się ewaluacji ryzyka u chorego. Należy jednak pamiętać, że ryzyko przerzutów w przypadku każdego nowotworu skóry u chorych po przeszczepieniach jest znamienne większe niż u chorych immunokompetentnych [9, 10].

14.1. RAK PODSTAWNOKOMÓRKOWY I RAK PŁASKONABŁONKOWY (BCC I SCC)

Ryzyko przerzutów w przypadku BCC jest minimalne, w związku z tym większość chorych z tym nowotworem po radykalnym leczeniu jest akceptowana do przeszczepienia. Jednak w przypadku raka wysokiego ryzyka (patrz powyżej) przeszczepienie narządu jest możliwe po dwuletnim czasie karencji od leczenia radykalnego. W rzadkich przypadkach przerzutów w przebiegu BCC, które niełatwo poddają się terapii, przeszczepienie jest dopuszczane jedynie w sytuacji, gdy po ich radykalnym leczeniu uzyska się co najmniej 5-letnią remisję bez cech wznowy choroby. Przypadki śmiertelne w wyniku raków skóry o typie BCC lub SCC obserwuje się rzadko, jednak wykazano, że obecność raka skóry przed przeszczepieniem była znamienym czynnikiem ryzyka wystą-

Tabela 14.1. Proponowany okres karencji od radykalnego leczenia do zgłoszenia do przeszczepienia nerki w przypadku różnych nowotworów skóry

Typ nowotworu	Przeszczepienie dozwolone bez czasu karencji od radykalnego leczenia	Przeszczepienie bez czasu karencji niedozwolone	Czas karencji w latach od radykalnego leczenia bez wznowy
Rak podstawnokomórkowy (BCC)			
Ognisko pierwotne	X		
Ognisko pierwotne, wysokie ryzyko		X	Do rozważenia po 2 latach
Przerzuty w całkowitej remisji		X	Do rozważenia po 5 latach
Przerzuty			Niedozwolone
Rak płaskonabłonkowy (SCC)			
Ognisko pierwotne, małe ryzyko	X		
Ognisko pierwotne, duże ryzyko		X	Do rozważenia po 3 latach
Przerzuty w remisji		X	Do rozważenia po 5 latach
Przerzuty			Niedozwolone
Czerniak (MM) ¹			Do rozważenia po:
In situ		X	2
Stadium Ia		X	2
Stadium Ib			2–5
Stadium iia, iib, iiii		X	5–10
Stadium III b, iiic		X	10–15
Stadium IV		X	10–15
Rak z komórek Merkela (MCC)			
Ognisko pierwotne		X	2–3
Przerzuty w remisji		X	3–5
Przerzuty		X	Niedozwolone
Guzowaty włókniakomięsak skóry (DFSP) (<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>)	X		
Rak z gruczołów łojowych (SC)			3
Rak ekrynowy			3
Drobnotorbielowaty rak przydatkowy (<i>Microcystic adnexal carcinoma</i>)			3
Choroba Pageta — lokalizacja pozasutkowa			3

¹ Stadium choroby jest określane przez ocenę stopnia zaawansowania klinicznego na podstawie mikrostadium czerniaka pierwotnego oraz po ocenie klinicznej i radiologicznej przerzutów. Po usunięciu czerniaka pierwotnego (T) należy ocenić klinicznie i radiologicznie regionalne węzły chłonne (N) oraz narządy wewnętrzne (M) pod kątem przerzutów (tab. 14.2, 14.3)

pienia po transplantacji nie tylko nowotworu skóry ale również PTLD, nowotworu narządu mięsznego oraz zgonu i niewydolności przeszczepionej nerki. Ryzyko przerzutów w przebiegu SCC u chorych immunokompetentnych wynosi 3,6% w ciągu 3 lat. Z kolei dla chorych poddawanych immunosupresji ryzyko to sięga aż 7%. Chcąc ocenić prawdopodobieństwo nawrotu, przerzutów czy ryzyka śmierci z powodu SCC, należy brać pod uwagę wiele czynników związanych z samym guzem, tj. rodzaj histologiczny, obraz kliniczny, przebieg leczenia, lokalizację guza. Z reguły chorzy na SCC są obciążeni dużym ryzykiem tworzenia przerzutów i w takich

przypadkach rozsądne jest odsunięcie transplantacji w czasie (tab. 14.1). Dziewięćdziesiąt procent wszystkich przerzutów pojawia się w ciągu pierwszych 3 lat. Po tym czasie należy ocenić, czy nie ma cech wznowy miejscowej i ewentualnych przerzutów. Chorzy z przerzutami w przebiegu SCC mają złe rokowanie. Trzyletnie przeżycie chorego po przeciępieniu z przerzutami SCC wynosi zaledwie 56%, natomiast 5-letnie już tylko 34%. Ze względu na wysokie ryzyko wznowy w przebiegu przerzutów SCC, należy odczekać co najmniej 5 lat od radykalnego leczenia bez cech wznowy do zgłoszenia na listę oczekujących na przeszczepienie [7, 9].

Pacjenci z wielogniskowymi nowotworami skóry przed transplantacją powinni być dokładnie ocenieni, a przy planowaniu leczenia immunosupresyjnego należy uwzględnić zwiększone ryzyko nowotworowe. Niemniej jednak wielogniskowy rak skóry, zarówno BCC, jak i SCC, nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia, o ile chory nie ma bardzo licznych ognisk lub też bardzo wysokiego osobniczego ryzyka rozwoju kolejnych ognisk SCC po transplantacji (jasny fototyp skóry I–III według klasyfikacji Fitzpatricka, niebieskie, orzechowe oczy i blond włosy, wysoka kumulacyjna dawka promieniowania UV, okres po transplantacji powyżej 10 lat, liczne,

ogniska przednowotworowe podczas pierwszej konsultacji, wcześniejsze transplantacje, wcześniejsze leczenie immunosupresyjne choroby podstawowej). Chorzy z wielogniskowymi rakami skóry przed transplantacją powinni mieć zalecone radykalne leczenie zmian nowotworowych i przednowotworowych oraz zastosowaną ścisłą profilaktykę przeciwsłoneczną pod nadzorem dermatologa, jeszcze przed wpisaniem ich na listę oczekujących na przeszczepienie [6, 10, 11].

Stanowisko GR PTT/PTN — w przypadku raka podstawnokomórkowego (BCC) małego ryzyka i bez cech przerzutów: chory może być zgłoszony bez karencji; (BCC) dużego ryzyka

Tabela 14.2. Stopnie zaawansowania postaci skórnej czerniaka oraz wskaźniki przeżycia

Stadium	Stopień zaawansowania w badaniu klinicznym			Stopień zaawansowania w badaniu patologicznym			10-letnie przeżycie (%)
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	99
Ia	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	88
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	83
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0	79
IIa	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0	64
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0	64
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	51
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0	54
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	32
IIID	Wszelkie T	N1	M0				
		N2					
		N3					
IIIa				T1-4a	N1a	M0	63
				T1-4a	N2a	M0	57
IIIB				T1-4b	N1a	M0	38
				T1-4b	N2a	M0	36
				T1-4a	N1b	M0	48
				T1-4a	N2b	M0	39
				T1-4a/b	N2c	M0	
IIIC				T1-4b	N1b	M0	24
				T1-4b	N2b	M0	15
					N3	M0	18
IV	Jakikolwiek T	Jakikolwiek N	Jakikolwiek M	Jakikolwiek T	Jakikolwiek N	M1a	16
						M1b	3
						M1c	6

Tis – *in situ*; ^aw stopień zaawansowania klinicznego wchodzi mikrostadium czerniaka pierwotnego oraz ocena kliniczna/radiologiczna przerzutów. Umownie należy określić po całkowitym wycięciu pierwotnego czerniaka ocenę kliniczną dla regionalnych i odległych przerzutów; ^bw stopniu zaawansowania patologicznego bierze się pod uwagę mikrostadium pierwotnego czerniaka oraz dane z badania histologicznego dotyczące regionalnych węzłów chłonnych po częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Pacjenci w stadium patologicznym 0 lub 1a to wyjątek; nie wymaga się u nich oceny histopatologicznej węzłów chłonnych; ^cw przypadku czerniaka *in situ* nie istnieją oficjalne wartości dla wskaźnika przeżycia, ale zbliżają się one do 100%; drnie wyróżnia się podgrup stadium III w przypadku oceny klinicznej stopnia zaawansowania

bez cech przerzutów zalecany okres 2-letniej karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu. W przypadku raka kolczystokomórkowego — SCC małego ryzyka: chory może być zgłoszony bez okresu karencji, w przypadku guzów wysokiego ryzyka zalecany okres 3-letniej karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu. W przypadku BCC i SCC w okresie remisji przerzutów minimum 5 lat karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

14.2. CZERNIAK

Większość chorych na czerniaka o małym ryzyku lub z wywiadem kilkuletnim co do przechorowania, ale bez objawów choroby, może być zakwalifikowanych do przeszczepienia. Czerniak *in situ*, wliczając w to również *lentigo maligna*, ma rokowanie co do przeżycia 100%. W związku z tym chorych z takim rozpoznaniem należy kwalifikować do przeszczepienia po upływie 2 lat. Chorzy z czerniakiem poniżej 1 mm grubości oraz bez owrzodzenia

powierzchni (stadium I), mają bardzo dobre rokowanie, z okresem 5-letniego przeżycia około 85% (tab. 14.2 i 14.3). Ze względu na to, że ryzyko przerzutów w tym przypadku czerniaka istnieje, osoby te powinny być kwalifikowane do przeszczepienia po okresie 2-letniej obserwacji — Ia i 5 letniej — Ib. Chorzy na czerniaka powyżej 4 mm grubości, z dużym potencjałem przerzutów, mają złe rokowanie, z okresem 5-letniego przeżycia wynoszącym 45–67%. Transplantacja u osób z czerniakiem w stadium zaawansowania II lub III powinna być odłożona o 5–10 lat. Warto przy tym pamiętać, że ryzyko wystąpienia przerzutów istnieje nawet po 10–20 latach od usunięcia ogniska pierwotnego. Czerniak zazwyczaj nawraca w formie przerzutów odległych [12].

W badaniu Penna [12] w przypadku chorych po przeszczepieniu, ryzyko wznowy czerniaka sprzed transplantacji wyniosło 19%, co jest wynikiem podobnym do otrzymanego w populacji immunokompetentnych osób. Dalsze wyniki pokazały 30-procentową

Tabela 14.3. Klasyfikacja TNM (*tumor, nodes, metastasis*) czerniaka *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)*

t klasyfikacja	Grubość (Breslow)	Stan owrzodzenia
T1	≤ 1,0 mm	a: bez owrzodzenia i II/III stopień Clarka
		b: z owrzodzeniem lub IV/V stopień Clarka
T2	1,01–2,0 mm	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T3	2,01–4,0 mm	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0 mm	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
N klasyfikacja	Liczba węzłów z przerzutami	mapa przerzutu w węźle
N1	1 węzeł	a: mikroprzerzut ^a
		b: makroprzerzut ^b
N2	2–3 węzły	a: mikroprzerzut ^a
		b: makroprzerzut ^b
		c: <i>in-transit</i> met(y)/satelita(y) bez przerzutów do węzłów
N3	Cztery lub więcej przerzutów do węzłów, lub węzły splątane, lub <i>in-transit</i> met(y)/satelita(y) z przerzutami do węzłów	
M klasyfikacja	Lokalizacja	Stężenie LDH w surowicy
M1a	Odległe przerzuty do skóry, tkanki podskórnej lub węzłów	Prawidłowe
M1b	Przerzuty do płuc	Prawidłowe
M1c	Wszystkie inne przerzuty narządowe	Prawidłowe
	Jakikolwiek odległy przerzut	Zwiększone

^a mikroprzerzuty diagnozowane są po limfadenektomi wartowniczej lub elektywnej; ^b makroprzerzuty są klinicznie wykrywalnymi przerzutami do węzłów potwierdzonymi terapeutyczną limfadenektomią lub gdy przerzuty do węzła wystają bardzo przez rozszerzenie zewnątrztorbkowe; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

śmiertelność wśród chorych, którzy rozwinęli czerniaka po przeszczepieniu. Wynik ten był o 50% wyższy w porównaniu z populacją ogólną. W badaniu tym czerniaki miały grubość powyżej 0,75 mm, co znamienne wpłynęło na powyższy wynik. W tabeli 14.2 przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, a w tabeli 14.3 klasyfikację TNM czerniaka (AJCC/UICC) [7, 12, 13].

Stanowisko GR PTT/PTN — czerniak *in situ* wymaga 2 lat karencji do przeszczepienia. Stadium Ia — 2 lata, Ia i Iib — transplantacja po 2–5 latach od radykalnego leczenia i bez cech wznowy. Stadia IIa, IIb, IIIa: chory może być zgłoszony po 5–10 latach od radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Natomiast w przypadku postaci głębszych czas ten powinien wynosić co najmniej 10–15 lat.

Piśmiennictwo:

1. Berg D., Otley C.C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 1–17.
2. Chuang TY, Popescu NA, Su WP i wsp. Squamous cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester. *Minn. Arch Dermatol.* 1990; 126: 185–188.
3. Euvrard S., Kanitakis J., Decullier E. i wsp. Subsequent skin cancer in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation.* 2006; 81: 1093–1100.
4. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 6.2. cancer risk after renal transplantation. *Skin cancer: prevention and treatment. Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 31–36.
5. Johnson T., Rowe D.E., Nelson B.R. i wsp. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 467–484.
6. Kang W., Sampaio M.S., Huang E. i wsp. Association of pretransplant skin cancer with posttransplant malignancy, graft failure and death in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101(10): 2599–2605.
7. Otley C.C., Hirose R., Salasche S.J. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2079–2084.
8. Otley C.C. Pretransplantation dermatologic screening and prophylaxis. W: Ulrich C., Euvard S., Stockfeth E. i wsp. (red.). *Cancer after renal transplantation.* Springer, New York 2009: 391–404.
9. Martinez J.C., Otley C.C., Stasko T. i wsp. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 301–306.
10. Marcil I., Stern R.S. Risk of developing a subsequent non-melanoma skin cancer in patients with a history of non-melanoma skin cancer: a critical review of the literature and metaanalysis. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 1524–1530.
11. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747.
12. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 274–278.
13. Roesch A., Volkenandt M. Czerniak. W: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (red.). *Dermatologia Braun-Falco. Tom III.* Czelej, Lublin 2011; 1442–1459.

15. AMYLOIDOZA

Jolanta Małyżko, Janusz Kłoczko

Amyloidoza, nazywana również skrobiawicą, to choroba, która polega na gromadzeniu się w tkankach i narządach nierozpuszczalnego, włóknikowego białka o nazwie amyloid. Te złogi mogą powodować różne manifestacje kliniczne w zależności od ich typu, lokalizacji i ilości. Skrobiawica występuje w postaci pierwotnej, czyli bez konkretnej przyczyny, oraz w postaci wtórnej, która zazwyczaj pojawia się na tle chorób przewlekłych [1]. Amyloidoza wtórna (amyloidoza AA) może być powikłaniem różnych chorób zakaźnych lub zapalnych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Leśniowskiego-Crohna, gruźlica, przewlekłe ropne zapalenia kości [2]. Wyróżnia się także amyloidozę wrodzoną i rodzinną. Wrodzo-

na, uwarunkowana genetycznie amyloidoza (*hereditary amyloidosis*) jest efektem mutacji w genie odpowiedzialnym za syntezę białka fibrylarnego, na przykład białka fibrynogenu (Afib) czy transtyretyny (ATTR), zaś rodzinna amyloidoza (*familial amyloidosis*), na przykład amyloidoza AA może występować rodzinnie z powodu mutacji w genach odpowiedzialnych za ekspresję białek nie amyloidu [3, 4]. Wyróżnia się także amyloidozę dializacyjną, po kilkunastu latach dializ β_2 mikroglobulina gromadzi się najczęściej w okolicy cieśni nadgarstka [5].

W Polsce nie ma danych oceniających częstość występowania amyloidozy. Z danych zgromadzonych w Stanach Zjednoczonych wynika, że częstość choroby wynosi 5,1–12,8 przypadków na milion osób na rok [6]. W 90% przypadków choroba występuje u osób po

50. roku życia. Z danych brytyjskich wiadomo natomiast, że choroba występuje 2 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [7].

Obraz kliniczny amyloidozy zazwyczaj jest zdeterminowany przez rodzaj białka prekursorowego, jego lokalizację oraz ilość. Cechy kliniczne sugerujące amyloidozę to łatwe siniaczenie się, woskowata skóra, oczy „szopa” (purpurowo-brązowe zabarwienie wokół oczu w wyniku krwawień), powiększone mięśnie na przykład języka, objawy niewydolności serca, powiększenie wątroby, białkomocz rzędu nerczycowego, cechy przewlekłej choroby nerek, obwodowa i/lub autonomiczna neuropatia oraz cechy upośledzenia układu krzepnięcia [8, 9].

Przy rozpoznaniu amyloidozy należy wykonać biopsję tkanki tłuszczowej (w poszukiwaniu złogów amyloidu w barwieniu czerwienią Kongo), ewentualnie biopsję nerki. W biopsji szpiku z immunohistochemią wykonywane jest barwienie na CD138, łańcuchy kappa i lambda, oraz czerwienią Kongo na amyloid. Badania w kierunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy/moczu (Freelite test) umożliwiają diagnostykę amyloidozy AL i są zalecane szczególnie u osób, u których nie wykazano białka monoklonalnego metodą immunofiksacji. Obecnie „złotym standardem”, aczkolwiek możliwym do wykonania w wybranych ośrodkach referencyjnych — głównie w USA, są laserowa mikrodyssekcja i spektrometria mas, umożliwiająca praktycznie 100% rozpoznanie. Ponieważ około 10% stanowi amyloidoza o podłożu genetycznym, należy wykonać badanie genetyczne w kierunku V1221 mutacji (amyloidoza transtyretynowa, ATTR). Typowanie amyloidu przy użyciu spektrometrii mas jest szczególnie istotne u Afroamerykanów z gammopatią monoklonalną, mężczyzn powyżej 70. rż. z kardiomiopatią i u osób rasy hiszpańskiej. z uszkodzeniem nerek. W przypadku braku dowodów na obecność dyskrazji komórek plazmatycznych, należy zachować ostrożność w rozpoznaniu amyloidozy AL [8–11]. Badania mają na celu wykluczenie szpiczaka mnogiego oraz dobranie odpowiedniej dla chorego terapii. Należy przede wszystkim określić rodzaj amyloidozy, zanim zostanie rozpoczęte leczenie. Jego celem jest remisja bądź zahamowanie progresji oraz leczenie wspomagające funkcję narządów zajętych przez amyloidozę. Leczenie wspomagające jest ukierunkowane na zwalczanie objawów towarzyszących zaburzeniom pracy poszczególnych narządów zajętych przez złogi amyloidu.

Amyloidoza AL zazwyczaj pojawia się spontanicznie, ale może współistnieć z dyskrazją komórek plazmatycznych jak szpiczak mnogi, rzadziej z makroglobulinemią Waldenstroma, objawy zwykle nie korelują z typem amyloidozy. Amyloidozę AL należy podejrzewać w przypadku niewyjaśnionej proteinurii, z kardiomiopatią, neuropatią czy hepatomegalią, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim [8].

LECZENIE AMYLOIDOZY

W leczeniu amyloidozy należy dążyć do zmniejszenia ilości prekursorów białek fibrylarnych z jednej strony, a z drugiej do zmniejszenia powstawania/odkładania włókien [12]. Leczenie amyloidozy AA (wtórnej) obejmuje zmniejszenie białek prekursorowych poprzez stosowanie leków przeciwzapalnych czy innych, jak leki biologiczne w chorobie Crohna lub kolchicyna w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej. W celu zahamowania tworzenia włókien stosowano *eprodisoate sodium*. Standardowe terapie pierwszej linii leczenia amyloidozy pierwotnej są oparte na schematach zawierających melfalan, w tym wysokodawkowany melfalan z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). Prowadzone w ostatnich latach badania kliniczne wskazują na przydatność stosowania schematów opartych na nowych lekach — talidomidzie, lenalidomidzie i bortezomibie. Za preferowaną opcję leczenia uważa się schematy zawierające bortezomib. Zajęcie serca jest kluczowe do ustalenia rokowania w amyloidozie AL [11]. Aczkolwiek pacjenci z amyloidozą AL mają gammopatię monoklonalną, to nie wszyscy pacjenci z chorobą nerek i gammopatią monoklonalną mają amyloidozę AL. Względnie wysoka częstość występowania gammapatii monoklonalnej o nieznannej istotności jest spotykana u zdrowych osób po 70. rż. [13]. Pacjenci z amyloidozą nerek, o których stwierdza się progresję do ESKD powinni być leczeni nerkozastępczo dializami lub przeszczepieniem nerki. Dane dotyczące przeszczepienia nerki u pacjentów z amyloidozą są głównie dostępne w amyloidozie AA, zaś niewiele wiemy o amyloidozie AL [14], poza faktem, że przeżycia tych chorych są krótsze [15–17]. Istotnym problemem klinicznym jest nawrót choroby po transplantacji [18]. Złogi amyloidu pojawiają się w przeszczepie u 20–30% pacjentów z powodu aktywności choroby podstawowej. U pacjentów z uogólnio-

ną amyloidozą (AL lub AA) nawrót choroby występuje u 10–40% po przeszczepieniu nerki [19, 20]. Rokowanie po transplantacji zależy przede wszystkim od ciężkości choroby (głównie zajęcia serca). Utrata przeszczepu z powodu amyloidozy jest jednak rzadka. Amyloidoza łańcucha alfa fibrynogenenu nawraca często po transplantacji nerki, należy zatem rozważyć przeszczepienie łączone wątroby i nerki jako preferowaną metodę leczenia. W amyloidozie AL u pacjentów z ESKD należy rozważyć autologiczne przeszczepienie komórek szpiku, a po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej można przeprowadzić transplantację nerki [21, 22].

Stanowisko GR PTT/PTN w przypadku amyloidozy jest zgodne z zaleceniami kanadyjskiego CST (*Canadian Society of Transplantation*), czyli zakłada, że pacjenci z amyloidozą mogą być kwalifikowani do przeszczepienia nerki, jeśli nie stwierdza się zajęcia serca. Pacjenci z pierwotną amyloidozą AL nie mogą być kwalifikowani do przeszczepienia nerki, jeśli współistnieje szpiczak mnogi. Pacjenci z amyloidozą AA nie mogą być kwalifikowani do przeszczepienia nerki do momentu remisji choroby odpowiedzialnej za amyloidozę. W przypadku rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej pacjenci powinni otrzymywać kolchicynę jako prewencję nawrotu choroby w przeszczepieniu.

Piśmiennictwo:

1. Merlini G., Comenzo R.L., Seldin D.C. i wsp. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev. Hematol.* 2014; 7: 143–156.
2. Pinney J.H., Lachmann H.J. Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem.* 2012; 65: 541–564.
3. Benson M.D., James S., Scott K. i wsp. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int.* 2008; 74: 218–222.
4. Gertz M.A., Kyle R.A. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 246–256.
5. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 583–596.
6. Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. i wsp. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992; 79(7): 1817–1822.
7. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B. i wsp. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 2013; 161(4): 525–532.
8. Matyszko J., Kozłowska K., Matyszko J.S. Amyloidosis: A cancer-derived paraproteinemia and kidney involvement. *Adv. Med. Sci.* 2017; 62(1): 31–38.
9. Gillmore J.D., Hawkins P.N. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9(10): 574–586.
10. Picken M.M. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin. Kidney J.* 2015; 8(6): 665–672.
11. Said S.M., Sethi S., Valeri A.M. i wsp. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 1515–1523.
12. Sayed R.H., Hawkins P.N., Lachmann H.J. Emerging treatments for amyloidosis. *Kidney Int.* 2015; 87: 516–526.
13. Pauksakon P., Revelo M.P., Horn R.G. i wsp. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 87–95.
14. Pasternack A., Ahonen J., Kuhlback B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 1986; 42: 598–601.
15. Sobh M., Refaie A., Moustafa F. i wsp. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 704–708.
16. Sherif A.M., Refaie A.F., Sobh M.A. i wsp. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 370–375.
17. Leung N., Lager D.J., Gertz M.A. i wsp. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 147–153.
18. Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* 2001; 1(supl. 2): 3–95.
19. European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantation. Section 1: Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(supl. 7): 3–38.
20. Gillmore J.D., Lachmann H.J., Rowczenio D. i wsp. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 444–451.
21. Leung N., Dispenzieri A., Lacy M.Q. i wsp. Severity of baseline proteinuria predicts renal response in immunoglobulin light chain-associated amyloidosis after autologous stem cell transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 440–444.
22. Skinner M., Santhorawala V., Seldin D.C. i wsp. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 85–93.

16. SZPICZAK MNOGI

Jolanta Małyško, Janusz Kłoczko

Szpiczak mnogi (MM, *multiple myeloma*) stanowi około 1% wszystkich nowotworów oraz 10–15% nowotworów hematologicznych [1]. Charakteryzuje się on nadmierną ilością krążących immunoglobulin lub ich fragmentów produkowanych przez monoclonalne plazmocyty. Patologiczne białka są odkładane w różnych narządach, poza OUN i prowadzą do dysfunkcji narządów. Średnia wieku chorych w momencie rozpoznania wynosi 65 lat. Choć częstość występowania ESKD w przebiegu MM zmniejszyła się w ostatnich 2 dekadach, to nadal śmiertelność 3-letnia jest wyższa niż u osób z innymi przyczynami ESKD [2, 3]. Pomimo postępów w leczeniu, MM pozostaje chorobą nieuleczalną z medianą życia chorych 5–7 lat. Osiemdziesiąt pięć procent monoclonalnych immunoglobulin jest nefrotoksyczna, 70% — toksyczna dla cewek nerkowych, a 30% dla kłębuszków [4]. Zajęcie nerek w MM obejmuje szerokie spektrum: kłębuszkowe zapalenie nerek (błoniastorozpłemowe, rozpłemowe z odkładaniem monoclonalnych immunoglobulin, glomerulopatia C3, włóknikowe kłębuszkowe zapalenie nerek), nefropatia łańcuchów lekkich, choroba depozytowa monoclonalnych immunoglobulin, amyloidoza AL, tubulopatia proksymalna łańcuchów lekkich i zespół Fanconiego, krioglobulinemia, bezpośredni naciek plazmocytowy, zespół nadlepkkości, histiocytoza z depozytami kryształów. Uszkodzenie nerek jest obserwowane u około 20% chorych w momencie rozpoznania, a u 3% występuje konieczność leczenia nerkozastępczego [5, 6]. Poprawa funkcji nerek lub niezależność od dializ wiąże się z lepszym rokowaniem [7]. Szybka redukcja krążących łańcuchów lekkich jest krytyczna dla powro-

tu funkcji nerek. Główną przyczyną zgonów chorych z MM i ESKD są infekcje. Leczenie obejmuje chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej, dla osób, które spełniają kryteria takiego postępowania (< 70. rż. lub >, ale bez chorób współistniejących). Leczenie zaczyna się od protokołów z inhibitorami proteasomów. Schyłkowa niewydolność nerek nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia szpiku [8]. Niewydolność nerek nie ma wpływu na uzyskanie CD34 dodatnich komórek szpiku czy przeprowadzenie przeszczepienia szpiku [9]. Melfalan, który jest zwykle używany do kondycjonowania przez przeszczepieniem, wymaga redukcji dawki w niewydolności nerek aby zapobiec nadmiernej supresji szpiku. Niewydolność nerek jest związana z niewielkim wzrostem ryzyka zgonu przy przeszczepieniu szpiku (> 4% v. < 1%) [8, 9]. Większość pacjentów z MM nie powinna być kwalifikowana do transplantacji [10]. Gammopatia monoclonalna nie jest absolutnym przeciwwskazaniem do przeszczepienia jednak istotna część pacjentów z gammopatią monoclonalną rozwija MM po transplantacji [11]. Częstość nawrotu MM po transplantacji wynosi 67–100% [12, 13]. Nawrót paraproteinemii po transplantacji nie zawsze wiedzie do utraty graftu [14, 15]. Nowe terapie, w tym przeszczepienie szpiku, mogą prowadzić do wieloletniej remisji, ale nie ma wystarczających danych, aby zalecać czas oczekiwania na transplantację po udanym przeszczepieniu szpiku [16, 17].

Stanowisko GR PTT/PTN jest zgodne z zaleceniami CARI i CST, według których MM jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia nerki.

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66(1): 7–30.
2. Reule S., Sexton D.J. Solid CA Chen SC Foley RN ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 20012010. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(5): 1487–1494.
3. Tsakiris D.J., Stel V.S. Finne P. i wsp. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(4): 1200–1206.
4. Paueksakon P., Fogo A.B. More light shed on light chains. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(10): 1799–1801.
5. Eleutherakis-Papaiakovou V., Bamias A., Gika D. i wsp. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48(2): 337–341.
6. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78(1): 21–33.
7. Dimopoulos M.A., Roussou M., Gavriatopoulou M. i wsp. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am. J. Hematol.* 2016; 91(5): 499–502.

Piśmiennictwo:

8. San Miguel J.F., Lahuerta J.J., García-Sanz R. i wsp. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematol. J.* 2000; 1(1): 28–36.
9. Badros A., Barlogie B., Siegel E. i wsp. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br. J. Haematol.* 2001; 114(4): 822–829.
10. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp.; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173(10): S1–25.
11. Rostaing L., Modesto A., Abbal M., Durand D. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance in transplant patients. *Am. J. Nephrol.* 1994; 14: 187–191.
12. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2: 14–17.
13. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv. Renal Replace Ther.* 2000; 7(2): 147–156.
14. Bumgardner G.L., Matas A.J., Payne W.D., Dunn D.L., Sutherland D.E.R., Najarian J.S. Renal transplantation in patients with paraproteinemias. *Clin. Sci.* 1990; 4: 399–405.
15. Dagher F., Sammett D., Tomasula J., Delaney V., Butt K.M. Renal transplantation in multiple myeloma. Case report and review of the literature. *Transplantation* 1996; 62: 1577–1580.
16. Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* 2001; 1(supl. 2): 3–95.
17. CARI Guidelines. 2011. Recipient assessment for transplantation; dostępne na: http://www.cari.org.au/trans_recipient_suitability_underdev.php.

17. CHŁONIAKI

Jolanta Małyżko, Janusz Kłoczko

Chłoniak Hodgkina to klonalny rozrost tak zwanych komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych. Etiologia choroby jest nieznana; może występować rodzinie. Szczyt zachorowań obserwuje się w wieku 20–40 lat i ≥ 50 lat (tab. 17.1).

KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA (WHO 2008):

1. **HL klasyczny** — stwardnienie guzkowe (NSHL [*nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma*]
2. **HL nieklasyczny (guzkowy z przewagą limfocytów)** — kilka procent chorych, za-

postać mieszana (MCHL, *mixed cellularity Hodgkin lymphoma*), postać z zanikiem limfocytów (LDHL, *lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma*), postać bogata w limfocyty (LRCHL, *lymphocyte rich classic Hodgkin's lymphoma*); większość przypadków rozpoznaje się we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych, zwykle nie występują objawy ogólne, szerzy się na przyległe grupy węzłów chłonnych

Tabela 17.1. Klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych Lugano (2014) — zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor [1]

Stopień	Charakterystyka
I	Jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych, lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
IIa	Co najmniej 2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
III	Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony
IV	Zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętejmi węzłami chłonnymi
<p>Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową</p> <p>Dodatkowo w chłoniaku Hodgkina: A — objawy ogólne nieobecne; B — obecne objawy ogólne: gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata $> 10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy</p> <p>A stopień II masywny — stopień II jw. oraz masywna zmiana węzłowa (<i>bulky</i>), czyli pojedyncza zmiana węzłowa o wielkości ≥ 10 cm lub obejmująca $> 1/3$ szerokości klatki piersiowej oceniana w TK na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego</p>	

jęte węzły chłonne obwodowe (najczęściej w jednej okolicy limfatycznej), przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat bez klinicznej progresji, wznowy dobrze poddają się leczeniu

Leczenie postaci klasycznej obejmuje stosowanie w pierwszym rzucie chemioterapii, zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte. Natomiast w przypadku progresji lub wznowy w większości przypadków chemioterapia drugiej linii, następnie chemioterapia wysokodawkowana + auto-przeszczepienie komórek szpiku + ewentualna radioterapia, zaś postaci nieklasycznej w stopniu zaawansowania IA lub IIA (z wyjątkiem przypadków z zajęciem więcej niż 2 grup węzłów chłonnych lub rozległą chorobą poniżej przepony): chirurgiczne wycięcie zmienionych chorobowo węzłów chłonnych i radioterapia, przy wyższym stopniu zaawansowania chemioterapia z ew. z dodatkiem rytuksymabu i radioterapii. Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-przeszczepieniu komórek szpiku wynoszą około 50%.

Chłoniaki nie-Hodgkinowskie (nieziarnicze) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK, *natural killer*). Czynniki o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem: środowiskowe (narażenie na substancje chemiczne, herbicydy i pestycydy, benzen, azbest, promieniowanie jonizujące), zakażenia wirusowe (wirusami HTLV-1 [*human T-cell leukemia virus type 1*], EBV [*Epstein-Barr virus*], HIV [*human immunodeficiency virus*], HHV-8 [*human herpesvirus*], HCV [*hepatitis C Virus*]), zakażenia bakteryjne (*Helicobacter pylori*), choroby autoimmunologiczne, niedobory odporności (w tym leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu lub komórek krwiotwórczych), wcześniejsza chemioterapia (zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią).

Klasyfikacja histopatologiczna według WHO obejmuje > 30 podtypów:

1. białaczka/chłoniak limfoblastyczny B- lub T-komórkowy (B/T-ALL/LBL)
2. nowotwory z dojrzałych komórek B:
 - a) chłoniaki z małych komórek B: przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak

z małych limfocytów (CLL/SLL, *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*), białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cell leukemia*), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM, *lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia*), chłoniak z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*);

- b) chłoniaki z dużych i środnich komórek B: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *Diffuse large B-cell lymphoma*) i jego warianty, chłoniak Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*);
3. nowotwory z dojrzałych komórek T i NK: chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*), białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (LGL, *large granular lymphocyte leukemia*), ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*) itp.

Chłoniaki występują częściej u pacjentów z ESKD niż w populacji ogólnej, ale nie we wszystkich badaniach. Standaryzowany współczynnik występowania dla chłoniaków nie-Hodgkinowskich wynosi 1,4 (95% przedział ufności 0,8–2,6) w Australii i Nowej Zelandii, 0,6 (0,5–0,9) w Europie i 1,7 (1,5–1,8) USA [2, 3]. Standaryzowany współczynnik występowania dla chłoniaków Hodgkinowskich wynosi u chorych dializowanych 4,7 (95% przedział ufności 1,8–12,5) w Australii i Nowej Zelandii, 1,0 (0,7–1,5) w Europie 1,6 (1,3–2,1) w USA [2, 3]. Uważa się, że ryzyko występowania chłoniaków nie-Hodgkinowskich jest zwiększone u pacjentów po transplantacji nerki [4, 5]. Nawrót chłoniaków zarówno nie-Hodgkinowskich, jak i Hodgkinowskich po transplantacji wynosi około 11%. Ponad 75% pacjentów z chłoniakami otrzymało leczenie ponad 5 lat przed przeszczepieniem nerki, i najprawdopodobniej było wyleczonych [6, 7]. Minimalny okres oczekiwania zalecany w przypadku przebytego chłoniaka to 2 lata, zanim pacjent zostanie zakwalifikowany do transplantacji [8, 9]. Limfoproliferacyjna choroba po transplantacji (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) może powodować niewydolność przeszczepu prowadząc do konieczności retransplantacji [10]. Częstość nawrotu PTLD wynosi 3% ze średnim okresem po transplantacji do nawrotu 37 miesięcy. Przeżycie biorców nerki jest dłuższe niż bior-

ców innych narządów unaczynionych. Według zaleceń CARI u pacjentów z PTLD skutecznie leczonych, czas oczekiwania na powtórny transplantację powinien wynosić co najmniej 2 lata [10].

Stanowisko GR PTT/PTN jest zgodne z zaleceniami CARI, CST i AST, według których czas od uzyskania całkowitej remisji do zgłoszenia w większości typów chłoniaków powinien wynosić co najmniej 2 lata.

Piśmiennictwo:

1. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32: 3059–3067.
2. Maisonneuve P., Agodoa L., Gellert R. i wsp. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93–99.
3. Buccianti G., Maisonneuve P., Ravasi B., Cresseri D., Locatelli F., Boyle P. Cancer among patients on renal replacement therapy: a populationbased survey in Lombardy, Italy. *Int. J. Cancer* 1996; 66: 591–593.
4. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant. Proc.* 1999; 31: 1260–1262.
5. Opelz G., Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514–1516.
6. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2: 14–17.
7. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747.
8. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp.; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173(10): S1–25.
9. Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* 2001; 1 (supl. 2): 3–95.
10. Buell J.F., Beebe T.M., Gross T.G. i wsp. Re-transplantation after post-transplant lymphoproliferative disorder (abstract 1084). *Am. J. Transplant.* 2003; 3(supl. 5): 429.

18. BIAŁACZKI

Jolanta Małyżko, Janusz Kłoczko

Ostre białaczki szpikowe to nowotwory złośliwe układu białokrwinkowego powstające wskutek proliferacji klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność. Etiologia tego schorzenia jest nieznana. Udowodnionymi czynnikami ryzyka są: narażenie na promieniowanie jonizujące i benzen, wcześniejsza chemioterapia (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy). U dorosłych około 80% ostrych białaczek stanowią ostre białaczki szpikowe. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 65 lat. Rokowanie zależy od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, wieku, chorób współistniejących i zastosowanego leczenia. Największą szansę wyleczenia mają chorzy w wieku < 60 lat, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których

chemioterapia indukująca powoduje całkowitą remisję. Dla większości chorych < 60. rż. allo-HSCT jest najlepszą metodą leczenia. U pacjentów > 60. rż. będących w remisji należy rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, które zasiedlają głównie szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B/T-ALL]) lub (rzadziej) głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B/T-LBL]). Stanowią około 75% wszystkich ostrych białaczek w populacji pediatrycznej, a u dorosłych około 20%. W leczeniu chorych na ALL/BLL stosuje się chemioterapię/immunochemioterapię, postępowanie wspomagające oraz profilaktykę i leczenie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. U części pacjentów wykonuje się allo-HSCT,

rzadziej auto-HSCT. Wskazaniem do allo-HSCT jest choroba z grupy wysokiego ryzyka w okresie jednej całkowitej remisji (CR) oraz choroba nawrotowa. Chorzy z niekorzystnym czynnikiem ryzyka t(9; 22(q34; q11) — gen fuzyjny *BCR-ABL* występujący u około 20% pacjentów z ALL, wymagają dodatkowego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Przewlekła białaczka szpikowa to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. Czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. W wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 powstaje chromosom Philadelphia (Ph) i dochodzi do połączenia genów *BCR* i *ABL1* i powstania genu fuzyjnego *BCR-ABL1*, którego produktem jest białko bcr-abl wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej. Wywołuje ona wzmoczoną proliferację klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowanie apoptozy oraz upośledzenie przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) stosowane długotrwale. Allo-HSCT można rozważyć u chorych kwalifikujących się do tej procedury, będących w fazie przewlekłej choroby, z mutacją T315I (przy braku dostępu do ponatynibu) lub z niepowodzeniem i/lub nietolerancją leczenia TKI. Interferon alfa stosuje się u kobiet ciężarnych w monoterapii, oraz u chorych niebędących kandydatami do allo-HCT po niepowodzeniu leczenia TKI. Od-

powiedź na leczenie TKI jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym.

Przewlekła białaczka limfatyczna to choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Etiologia jest nieznana. Zachorowania zwykle obserwuje się po 50. rż. (mediana ok. 70 lat). W leczeniu stosuje się analogi puryn i bendamustynę w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym — rytuksymabem. U chorych z delecją 17p/ mutacja T53 wysoką skuteczność wykazuje ibrutinib – inhibitor kinazy Brutona oraz idelalisib — inhibitor P13K. U młodszych chorych z delecją 17p/mutacja T53, w dobrym stanie ogólnym, należy rozważyć allo-HSCT. Propozycja dla starszych chorych ze współistniejącymi chorobami jest chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (rytuksimab, ofatumumab, obinutuzumab) lub bendamustyna. W przypadku przewlekłej białaczki limfatycznej i zastosowanego leczenia należy zwrócić uwagę, że ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2–7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Dane dotyczące nawrotu białaczki są jednak ograniczone w populacji osób po transplantacji nerki, zaleca się co najmniej 2 letni okres oczekiwania na transplantację po uwieńczonego sukcesem leczeniu białaczki [1, 2].

Stanowisko GR PTT/PTN — zaleca się co najmniej 2-letni okres karencji po uzyskaniu całkowitej remisji.

1. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp.; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005; 173(10): S1–25.

2. Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Am. J. Transplant. 2001; 1 (supl. 2): 3–95.

Piśmiennictwo:

19. GUZY NEUROENDOKRYNNE

Jolanta Małyszko

Wspólną cechą nowotworów neuroendokrynych (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jest to, że rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Dlatego komórki NEN wykazują podobne cechy, pomimo ich różnego pochodzenia i lokalizacji, mają zdolność do produkcji szeregu peptydów o czynności hormonów (często neurohormo-

nów) lub neuroprzebieżników oraz związane z tym podobieństwo cech mikroskopowych, widoczne przede wszystkim w badaniach immunohistochemicznych i wynikające z ekspresji tych samych genów. Dodatkowo ich wspólną cechą jest obecność takich markerów neuroendokrynych, jak chromogranina A i synaptofizyna, oraz receptorów somatostatynowych,

co ma potencjalne implikacje kliniczne, gdyż somatostatyna może hamować ich aktywność. Cechy te wykazują jednak także komórki wewnątrzwydzielnicze o udowodnionym pochodzeniu neuroektodermalnym, na przykład komórki C tarczycy lub komórki rdzenia nadnerczy.

Guzy te mają odmienny stopień zróżnicowania, od G1 do G3, oraz ekspresję neuroendokrynych markerów w komórkach tych nowotworów. Wśród nich wyróżnia się guzy neuroendokryne (NET, *neuroendocrine tumours*): NET G1 — o wysokim stopniu zróżnicowania i małym stopniu złośliwości, i NET G2 — o średnim stopniu zróżnicowania i średnim stopniu złośliwości, które w piśmiennictwie i w klasyfikacji WHO określa się również jako NEN G1 i NEN G2, oraz raki neuroendokryne (NEC, *neuroendocrine carcinomas*) będące nowotworami niskozróżnicowanymi o dużym stopniu złośliwości.

Dodatkowo NEN można podzielić na guzy czynne, czyli wydzielające hormony, i nieczynne, niewytwarzające hormonów. Obraz kliniczny zazwyczaj zależy od nadmiernego wydzielania hormonu przez guz, rozmiary guza są zwykle niewielkie, co utrudnia jego umiejscowienie. Cechy neuroendokryne nowotworów klinicznie nieczynnych często można wykazać tylko w badaniu immunohistochemicznym. Czynne oraz nieczynne hormonalnie guzy mogą wykazywać stopień

złośliwości G1 lub G2 (NET G1 i NET G2), a raki niskozróżnicowane (NEC G3) tracą czynność wydzielniczą.

Częstość występowania NEN w latach 1994–2009 wzrosła z 2,48 do 5,86 na 100 000/rok. Epidemiologia NEN zależy od opracowania. W 2017 roku opublikowano wiele zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia NEN [1–5]. Rakowiaki płuc stanowią około 30% wszystkich nowotworów neuroendokrynych, wśród guzów układu pokarmowego najczęstsze są nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego (około 20%), w przeważającej części wytwarzające serotoninę, aczkolwiek wiele z nich (około 50%) jest nieczynnych. Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego zlokalizowane są najczęściej w jelicie i w zależności od miejsca mogą być w przeważającej części nowotworami neuroendokrynymi w stopniu złośliwości G1 (jak w wyrostku robaczkowym) lub w stopniu G2 (jak w jelicie cienkim).

W żadnym z dotychczasowych opublikowanych zaleceń towarzystw transplantacyjnych nie ma informacji odnośnie do kwalifikacji pacjentów z NEN.

Stanowisko GR PTT/PTN — pacjentów z guzami o niskim stopniu złośliwości można kwalifikować do zabiegu przeszczepienia nerki po co najmniej 2-letnim okresie karencji od wyleczenia bez cech nawrotu nowotworu, a pozostałych po co najmniej 5-letnim okresie karencji.

Piśmiennictwo:

1. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokryinol. Pol.* 2017; 68(2): 79–110.
2. Starzyńska T., Londzin-Olesik M., Baldys-Waligórska A. i wsp. Colorectal neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokryinol. Pol.* 2017; 68(2): 250–260.
3. Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokryinol. Pol.* 2017; 68(2): 223–236.
4. Kos-Kudła B., Rosiek V., Borowska M. i wsp. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokryinol. Pol.* 2017; 68(2): 169–197.
5. Lipiński M., Rydzewska G., Foltyn W. i wsp. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokryinol. Pol.* 2017; 68(2): 138–153.

20. MIĘSAK KAPOŚIEGO

Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk, Sławomir Lizakowski

Mięsak Kaposiego (MK) należy do złośliwych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Charakteryzuje się nieprawidłową angiogenezą, rozrostem nabłonków i śródbłonków naczyń, które przekształcają się w komórki kształtu wrzecionowatego z towarzyszącym naciekiem zapalnym. W obrazie klinicznym pierwotnie zajęta jest skóra, natomiast w przebiegu choroby dochodzi również do zajęcia narządów wewnętrznych. Wyróżnia się 4 główne odmiany kliniczne mięsaka Kaposiego: postać klasyczną, endemiczną, epidemiczną i jatrogenną (tab. 20.1) [1, 2].

Postać klasyczna charakteryzuje się występowaniem niebieskawo-czerwonych, dobrze odgraniczonych zmian plamistych i guzowatych na dystalnych częściach kończyn dolnych. Postać klasyczna częściej występuje u mężczyzn i charakteryzuje się dość dobrym rokowaniem pacjenta. Postać endemiczna jest

postacią dotyczącą głównie dzieci i charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Postać epidemiczna dotyczy pacjentów zakażonych wirusem HIV, natomiast postać jatrogenna jest wywołana stosowaniem leków immunosupresyjnych w przebiegu transplantacji narządów (potransplantacyjna postać, PT-MK [*post transplant lymphoproliferative disorder*]). Postać PT-MK jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób po przeszczepieniu narządów, przede wszystkim wśród mieszkańców Bliskiego Wschodu, Azji Zachodniej i Afryki Północnej. Średni czas pojawienia się nowotworu u biorców narządów wynosi 5–21 miesięcy od przeszczepienia. Wyraźny szczyt zachorowania obserwuje się do dwóch lat po transplantacji, po czym następuje spadek częstości zachorowań. Najprawdopodobniej każda z postaci MK jest związana z zakażeniem HHV-8 (tab. 20.2)

Tabela 20.1. Postaci mięsaka Kaposiego

Postać	Grupy ryzyka
Klasyczna	Starsi Żydzi płci męskiej lub Europejczycy mieszkańcy basenu Morza Śródziemnego
Endemiczna Forma guzkowa, agresywna lub żywoczerwona Postać związana z chorobami układu chłonnego	Mieszkańcy Afryki Równikowej Dorośli Dzieci
Epidemiczna	Osoby zakażone HIV/AIDS (głównie u homoseksualiści płci męskiej)
Jatrogenna	Pacjenci po przeszczepieniu narządów mięsaszowych, rzadziej u innych

Tabela 20.2. Czynniki ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej postaci mięsaka Kaposiego (PT-MK)

Zakażenie HHV-8	Seropozytywni biorcy (reaktywacja) Seronegatywni biorcy, którzy otrzymali narząd od seropozytywnych dawców (zakażenie pierwotne)
Osoczowy poziom cząstek wirusa po transplantacji ¹	Wzrost poziomu cząstek wirusa po transplantacji (niezależny czynnik ryzyka dla PT-MK)
Schemat immunosupresji	Inhibitory kalcyneuryny 2: cyklosporyna, takrolimus, terapia indukcyjna (globuliny anty-tymocytowe, przeciwciała przeciw receptorom dla IL-2)
Czynniki u biorcy	Kolor skóry, kraj urodzenia Wiek w czasie transplantacji (≥ 50 r.)
Predyspozycja genetyczna	HLA: A2, A19, B18, B5, B8 i DR5
Kontakty seksualne ³	Kontakty homoseksualne z wieloma partnerami
Ludność i rejon geograficzny	Pochodzenie: śródziemnomorskie, żydowskie, arabskie, karaibskie i afrykańskie
Okres po transplantacji	Większość PT-MK występuje we wczesnym okresie po transplantacji: w ciągu pierwszego roku

¹kontrolowanie poziomu cząstek HHV-8 po transplantacji, zwłaszcza u seropozytywnych biorców, którzy otrzymali narządy od HHV-8 seropozytywnych dawców, wydaje się przydatnym badaniem oceniającym ryzyko rozwoju MK; ²istotna wydaje się sumaryczna dawka leku a nie rodzaj leku z grupy inhibitorów kalcyneuryny; ³w większości seroprewelencyjnych rejonów

[3, 4]. W zdrowej populacji wirus ten nie jest odpowiedzialny za wywoływanie żadnej konkretnej jednostki chorobowej. U osób zakażonych czasami mogą przejściowo wystąpić objawy niespecyficzne tj. powiększenie węzłów chłonnych, biegunka, męczliwość lub różnej postaci wysypki skórne. Najwięcej przypadków PT-MK rozwija się w przebiegu reaktywacji zakażenia wirusem HHV-8, aczkolwiek odnotowano również przypadki rozwoju tego nowotworu u pacjentów, którzy ulegli zakażeniu wirusem HHV-8 *de novo* po transplantacji. Zakażenie wirusem HHV-8 u chorych po przeszczepieniu narządów nie zawsze prowadzi do rozwoju PT-MK. W populacji amerykańskiej obserwowano zakażenie tym wirusem u 20% populacji pacjentów, natomiast do rozwoju nowotworu doszło zaledwie u 0,5% chorych z tej grupy. Należy jednocześnie podkreślić, że ponad 80% biorców narządów miało już kontakt z wirusem HHV-8 (seropozytywni) przed transplantacją. Do chwili obecnej nie ustalono zasad postępowania u chorych seropozytywnych w zakresie HHV-8 bez objawów infekcji po przeszczepieniu narządów. Seropozytywność w kierunku zakażenia HHV8 jest traktowana raczej jako dowód wcześniejszej infekcji i nie wyklucza możliwości wykonania przeszczepienia narządu. Należy mieć jednak na uwadze możliwość uaktywnienia replikacji HHV-8 po transplantacji u seropozytywnych biorców oraz infekcji pierwotnej u pacjentów HHV-8 negatywnych otrzymujących narząd od dawcy HHV-8 pozytywnego [5].

Potwierdzeniem rozpoznania MK jest badanie histopatologiczne. We wczesnych stadiach immunotypowanie komórek przeciwciałami skierowanymi przeciw latentym antygenom wirusa HHV-8 może być przydatne w diagnostyce tego nowotworu.

Opierając się na badaniu klinicznym, można rozróżnić cztery stadia mięsaka Kaposiego: stadium 1) zmiany skórne dotyczą tylko jednej kończyny; stadium 2) zmiany nadal dotyczą wyłącznie skóry, ale zajmują więcej lokalizacji; stadium 3) charakteryzuje się zajęciem węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych, stadium 4) do zmian jak w stadium 1–3 dołącza się zagrażająca życiu infekcja lub guz nowotworowy o innym utkaniu, na przykład chłoniak.

Podstawowym postępowaniem w postaci jatrogennej czyli PT-MK jest obniżanie dawek leków immunosupresyjnych. Leki z grupy inhibitorów mTOR (sirolimus, everolimus), znalazły zastosowanie w leczeniu MK jako leki cechujące się wyraźną aktywnością antyproliferacyjną i przeciwnowotworową [6]. Włączenie schematów immunosupresji opartych na lekach z grupy inhibitorów mTOR jest wskazane u wszystkich pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem MK oraz u pacjentów u których nowotwór ten występował w przeszłości. Od 2004 roku opisano liczne przypadki pacjentów z potransplantacyjnym mięsakiem Kaposiego skutecznie leczonych za pomocą inhibitorów mTOR z jednoczesnym odstawieniem leków z grupy inhibitorów kalcineuryny [7, 8]. Warto podkreślić, że w powyższych badaniach jedynie kilku pacjentów miało postać narządową. Dane te wskazują, że najlepsze wyniki terapeutyczne można uzyskać przy jak najszybszym wprowadzeniu inhibitorów mTOR po rozpoznaniu choroby. Należy również wspomnieć o przypadkach nawrotu MK po wcześniejszej remisji spowodowanej zmianą immunosupresji oraz oporności na stosowanie mTOR, co może sugerować, że regresja MK była wynikiem raczej zmniejszonych dawek leków immunosupresyjnych, a nie bezpośredniego wpływu sirolimusu [9, 10]. Z danych z rejestru z Cincinnati wynika, że po transplantacji w przebiegu postaci skórnej MK zmarło 11% chorych i 57% w przebiegu postaci narządowej. Wśród chorych po przeszczepieniu nerki, u których wystąpił MK, 21–58% pacjentów wymaga ponownej dializoterapii. W tym miejscu rodzi się pytanie, czy są oni kandydatami do retransplantacji.

Stanowisko GR PTT/PTN — pacjenci z jatrogenną postacią MK, u których doszło do rozwoju PT-MK w stadium choroby 1–2 i utraty funkcji nerki mogą być kwalifikowani do retransplantacji po upływie 2 lat od wyleczenia bez cech wznowy. Do rozważenia protokół immunosupresyjny z zastosowaniem mTOR inhibitora. Kwalifikacja chorych z klasyczną postacią MK w stadium choroby 1–2 do rozważenia po 2 latach od radykalnego leczenia bez cech wznowy. Epidemiczny MK jest zazwyczaj przejawem zaawansowania choroby podstawowej (HIV/AIDS) i stanowi przeciwwskazanie do kwalifikacji. Endemiczny MK stanowi przeciwwskazanie do kwalifikacji.

1. Hosseini-Moghaddam S.M., Soleimanirahbar A., Mazzulliet T. i wsp. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects and therapy. *Transpl. Infect. Dis.* 2012; 14(4): 338–345.
2. Iscovich J., Boffetta P., Franceschi S. i wsp. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000; 88(3): 500–517.
3. Pellet C., Kerob D., Dupuy A. i wsp. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirusviremia is associated with the progression of classic PT-KS develops, it can be a life-threatening disease in and endemic Kaposi's sarcoma. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(3): 621–627.
4. Barete S., Calvez V., Mouquet C. i wsp. Kaposi's sarcoma in organ allograft recipients: clinical features and contribution of virological findings for the management of the disease. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 1452–1456.
5. Pellet C., Chevret S., Frances C. i wsp. Prognostic value of quantitative Kaposi sarcoma-associated herpes virus load in posttransplantation Kaposi sarcoma. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 110–113.
6. Campistol J., Schena F. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients — the impact of proliferation signal inhibitor. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i17–i22.
7. Zmonarski S.C., Boratynska M., Rabczynski J., Kazimierzczak K., Klinger M. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant. Proc.* 2005; 3: 366–369.
8. Lebbe C., Euvrard S., Barrou B. i wsp. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am. J. Transplant.* 2005; 3: 366–369.
9. Boratynska M., Zmonarski S.C., Klinger M. Recurrence of Kaposi's sarcoma after increased exposure to sirolimus. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 2018–2022.
10. Descoudres B., Giannini O., Graf T., Steiger J., Mayr M. No effect of sirolimus for Kaposi sarcoma in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2006; 81: 1472–1474.

10209_Bayer



Egzemplarz ten ukazał się dzięki wsparciu firmy Bayer Sp. z o.o.

Produkt leczniczy Xofigo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych¹.



BY ŻYCIE TRWAŁO DŁUŻEJ.^{1,2,3}



30%

poprawy przeżycia
całkowitego w porównaniu
z placebo u pacjentów z CRPC*³

Xofigo[®]
dichlorek radu Ra 223
ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ

* u pacjentów z przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych, CRPC – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

1. Xofigo® (dichlorek radu Ra 223) roztwór do wstrzykiwań, Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), Bayer AG, 51368 Leverkusen, Niemcy

2. vs. placebo

3. Parker C. Nilsson S, Heinrich D. i wsp. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2013; 369(3): 213-222

Xofigo, 1100 kBq/ml, roztwór do wstrzykiwań

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.

Skład: Substancja czynna: dichlorek radu Ra 223 (dichlorek radu-223, 1100 kBq/ml co odpowiada 0,58 ng radu-223 w dniu kalibracji). Każda fiołka zawiera 6 ml roztworu do wstrzykiwań (6,6 MBq dichloru radu-223 w dniu kalibracji). Substancje pomocnicze: woda do wstrzykiwań, sodu cytrynian, sodu chlorek, kwas solny rozcieńczony. **Wskazanie:** Produkt leczniczy Xofigo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo to aktywność 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Produkt leczniczy Xofigo jest przeznaczony do podania dożylnego. **Przeciwwskazania:** nie są znane przeciwwskazania do stosowania produktu Xofigo. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Zahamowanie czynności szpiku kostnego, szczególnie zgłaszane były: małopłytkowość, neutropenia, leukopenia i pancytopenia. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej dawki leku należy dokonać oceny hematologicznej stanu pacjenta. Jeśli w ciągu 6 tygodni od ostatniego podania leku Xofigo nie zostanie uzyskana poprawa całkowitej liczby neutrofilów oraz hemoglobiny, pomimo wdrożenia standardowego postępowania, kontynuacja stosowania produktu Xofigo powinna nastąpić tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z udokumentowanym upośledzeniem rezerwy szpiku kostnego tj. po wcześniejszej chemioterapii i/lub radioterapii lub pacjenci z zaawansowanym zajęciem kości (EOD4: „superscan”), ponieważ obserwowano u takich pacjentów zwiększenie częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak neutropenia i trombocytopenia. Dane wskazujące, że profil hematologiczny pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią po zastosowaniu Xofigo jest porównywalny z profilem hematologicznym pacjentów leczonych chemioterapią po zastosowaniu placebo, są ograniczone. Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego: ze względu na to, że produkt Xofigo jest wydalanany z kałem, emitowane promieniowanie może powodować nasilenie ostrego procesu zapalnego jelit. Dlatego u takich pacjentów przed zastosowaniem Xofigo należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. U pacjentów z nieleczonym zagrożeniem lub utrwaloną kompresją rdzenia kręgowego przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia preparatem Xofigo należy zakończyć standardowe leczenie zgodnie ze stanem pacjenta. U pacjentów ze złamaniami kości, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem Xofigo należy dokonać ortopedycznej stabilizacji złamań. U pacjentów leczonych jednocześnie bisfosfonianami nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka martwicy kości szczęk. W badaniu fazy III do martwicy szczęki doszło u 0,67% pacjentów (4 spośród 600) w grupie otrzymującej Xofigo oraz u 0,33% pacjentów (1 spośród 301) w grupie otrzymującej placebo. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła martwica kości szczęk otrzymywali wcześniej lub w trakcie leczenia bisfosfonianami oraz byli uprzednio leczeni chemioterapią. Xofigo przyczynia się do długotrwałej ekspozycji pacjenta na kumulujące się promieniowanie przez co może zwiększać ryzyko powstania raka oraz występowania wad wrodzonych u potomstwa. W okresie obserwacji do trzech lat, w badaniach klinicznych nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia raka wywołanego stosowaniem Xofigo. W zależności od podanej objętości produkt może zawierać do 2,35 mmol (54 mg) sodu w pojedynczej dawce. **Działania niepożądane:** **Bardzo często:** małopłytkowość, biegunka, wymioty, nudności. **Często:** neutropenia, pancytopenia, leukopenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. **Niezbyt często:** limfopenia. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Decyzja Komisji Europejskiej EU/1/13/873/001. Podmiot odpowiedzialny:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Niemcy. **Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Informacji udziela:** Bayer Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, tel. (22) 5723500, fax (22) 5723555, V5/25.08.2017/JP

Zdarzenia niepożądane należy zgłaszać. Informacje na ten temat oraz formularze zgłoszeniowe można znaleźć pod adresem <http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozedanego>. Zdarzenia niepożądane można również zgłaszać do Bayer Sp z o.o.