



Sławomir Lizakowski<sup>1</sup>, Beata Imko-Walczuk<sup>2, 3</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>1</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

<sup>2</sup>Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku

<sup>3</sup>Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu

# Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki

## Malignancies in patients after renal transplantation

### ABSTRACT

The progress in transplantology and use of new immunosuppressants improved survival time of patients after solid organ transplantation. Prolonged use of modern immunosuppression, which leads to alteration of immune function and immune surveillance, is associated with increased cancer risk. Malignancies are second to cardiovascular disease as one of the major causes of morbidity and mortality in renal transplant recipients. There is now convincing evidence from observational

studies and registry data to confirm a 3- to 5-fold increase in overall cancer incidence, with viral-related neoplasia incurring the greatest risk when compared with the general population. This paper discusses the incidence of cancer and its most common types after renal transplantation, the aetiology of posttransplant malignancy and prevention and management of cancer in the renal transplant recipients.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 214–223

**Key words:** kidney transplantation, complication, cancer, immunosuppressive drugs

### WSTĘP

Nowotwory są drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zgonu u chorych po przeszczepieniu nerki [1–2]. Dane opracowane na podstawie dużych baz danych wskazują, iż ryzyko zgonu spowodowanego chorobą nowotworową w porównaniu z latami wcześniejszymi stopniowo wzrasta [3–4]. Przyczyną tego stanu jest dłuższe przeżycie chorych z przeszczepionym narządem, dłuższe przeżycie przeszczepów, starszy wiek biorców oraz silniejsze leki immunosupresyjne. Dane epidemiologiczne wskazują, że ryzyko rozwoju nowotworu skóry wzrasta po przeszczepieniu narządu ponad 100-krotnie, a nowotworu pozaskórnego 3–5-krotnie w porównaniu z populacją ogólną w podobnym wieku i tej samej płci [5–6]. Jest ono również wyraźnie wyższe

w porównaniu z chorymi z zaawansowaną niewydolnością nerek leczoną zachowawczo, jak również dializowanymi [7]. Tym niemniej przeżywalność chorych po przeszczepieniu nerki jest znacząco większa niż tych, którzy pozostają na listach oczekujących [8].

Nowotwory po przeszczepieniu najczęściej rozwijają się *de novo*, rzadziej jest to nawrót choroby przed przeszczepieniem, a zupełnie sporadycznie dochodzi do przeniesienia nowotworu od dawcy. Rozwój choroby nowotworowej może mieć znaczący wpływ na rokowanie u chorych po przeszczepieniu nerki. Świadomość powyższych faktów, a w konsekwencji profilaktyka, szybkie rozpoznawanie oraz odpowiednie leczenie nowotworów mogą być kluczowym elementem poprawiającym komfort życia oraz czas przeżycia pacjentów po przeszczepieniu nerki.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Sławomir Lizakowski  
Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–209 Gdańsk  
e-mail: slizak@gumed.edu.pl

## EPIDEMIOLOGIA

Większość informacji dotyczących częstości występowania nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządów pochodzi z dużych rejestrów, takich jak *Israel Penn Transplant Tumor Registry*, *US Renal Data Systems (USRDS)* oraz *Australia-New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)* [2, 8]. Jak wcześniej wspomniano, częstość występowania nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządu jest wyraźnie wyższa niż w populacji ogólnej. Z danych ANZDATA wynika, że standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR, *standardized incidence ratio*) dla wszystkich raportowanych nowotworów u chorych po pierwszym przeszczepieniu nerki wynosił 3,46. Według USRDS skumulowane ryzyko rozwoju nowotworu w 1. roku po przeszczepieniu wynosi 3,2%, natomiast w 3. roku 7,5%, osiągając wartość 40% po 20 latach od transplantacji [3, 9]. Badania Wimmera i wsp. wskazują, iż po 25 latach od przeszczepienia nerki skumulowana częstość nowotworu wynosi 49,3% (v. 21,7% w grupie osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku) [6]. Po transplantacji szczególnie często, wielokrotnie częściej niż u chorych dializowanych i w populacji ogólnej, występują raki skóry, mięsak Kaposiego oraz chłoniaki. Wyraźnie częściej pojawiają się również nowotwory nosogardzieli oraz jelita grubego. Należy zwrócić również uwagę na często występujące nowotwory układu moczowego, głównie nerek własnych, które pojawiają się nawet do 100 razy częściej niż w populacji ogólnej (podobnie dużą częstość tych nowotworów stwierdza się u chorych dializowanych). Należy podkreślić, iż nie wszystkie nowotwory pojawiają się częściej u chorych po transplantacji niż u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, na przykład rak płuca i rak piersi występują z taką samą częstością, a rak jajnika i gruczołu krokowego nawet z mniejszą częstością niż u chorych pozostających na liście oczekujących na przeszczepienie [3, 7].

Nowotwory po transplantacji występują w młodszym wieku niż w populacji ogólnej, mają nietypową i/lub mnogą lokalizację oraz bardziej agresywny przebieg, a tym samym rokowanie jest gorsze. Należy pamiętać, iż w wyjątkowych sytuacjach może dojść do przeniesienia nowotworu od dawcy (ryzyko ocenia się na ok. 0,02%) [9].

## CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU NOWOTWORU

Etiologia rozwoju nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki jest wieloczynnikowa i obejmuje czynniki tradycyjne (niezależne od choroby nerek i sposobów jej leczenia) oraz zależne od choroby nerek (przyczyna niewydolności nerek, leczenie choroby podstawowej oraz czynniki związane z przeszczepieniem). Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu u chorych po przeszczepieniu nerki zostały wymienione w tabeli 1 oraz omówione poniżej.

### PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK ORAZ LECZENIE DIALIZAMI

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w porównaniu z populacją ogólną. Wynika to z kilku mechanizmów: zaburzeń czynności układu odpornościowego, zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu, przewlekłego zapalenia, stosowanego leczenia (uprzednie leczenie immunosupresyjne, leki przeciwbólowe), zaburzenia procesów naprawy DNA, gromadzenia się działających karcynogennie amin heterocyklicznych i nitrozodimetyloamin oraz od czynników związanych z dializoterapią. Powyższe czyn-

►► Po transplantacji szczególnie często, wielokrotnie częściej niż u chorych dializowanych i w populacji ogólnej, występują raki skóry, mięsak Kaposiego oraz chłoniaki ◀◀

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu u chorych po przeszczepieniu nerki [10]

Leczenie immunosupresyjne*: <ul style="list-style-type: none"><li>— poliklonalne surowice antylimfocytarne (indukcja i/lub leczenie)</li><li>— wysokie dawki leków</li><li>— typ leków</li><li>— czas terapii</li><li>— liczba leków</li><li>— leczenie immunosupresyjne przed przeszczepieniem</li></ul>
Infekcje wirusowe*
Przyczyna przewlekłej choroby nerek*
Przewlekła niewydolność nerek*
Czynniki „tradycyjne”: <ul style="list-style-type: none"><li>— palenie tytoniu</li><li>— ekspozycja na słońce</li><li>— nadużywanie leków przeciwbólowych</li><li>— nowotwór w okresie przedtransplantacyjnym</li></ul>
Czynniki demograficzne: <ul style="list-style-type: none"><li>— wiek</li><li>— płeć męska</li><li>— rasa biała</li><li>— geograficzny obszar zamieszkania (nasłonecznienie, dieta, czynniki środowiskowe)</li></ul>
Predyspozycje genetyczne

\*Czynniki ryzyka zależne od choroby nerek i sposobu jej leczenia

**Tabela 2.** Ryzyko nawrotu nowotworów u biorców przeszczepu

Ryzyko nawrotu po przeszczepieniu	Typ nowotworu
<b>Niskie ryzyko (&lt; 10%)</b>	Przypadkowo wykryty nowotwór nerki
	Chłoniaki
	Rak jądra
	Rak trzonu macicy
	Rak szyjki macicy
	Rak gruczołu tarczowego
<b>Średnie ryzyko (11–25%)</b>	Guz Wilmsa
	Rak jelita grubego
	Rak gruczołu krokowego
	Rak piersi
<b>Wysokie ryzyko (&gt; 25%)</b>	Rak pęcherza moczowego
	Mięsaki
	Czerniak złośliwy
	Objawowy rak nerki
	Nieczerniakowe nowotwory skóry
	Szpiczak mnogi

**Tabela 3.** Wymagany czas wolny od nowotworu u kandydatów do przeszczepienia nerki

Minimalny czas wolny od nowotworu	Rodzaj nowotworu
<b>2 lata</b>	Objawowy rak nerki < 7 cm (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) <sup>1</sup>
	Guz Wilmsa
	Rak pęcherza moczowego <sup>2</sup>
	Rak jąder
	Rak gruczołu krokowego
	Rak trzonu macicy
	Nowotwory układu endokrynnego
	Mięsak Kaposiego
	Chłoniaki
	Białaczki
	Rak płuc <sup>3</sup>
	<b>5 lat</b>
Czerniak	
Rak nerki (> 7 cm lub inwazyjny) <sup>5</sup>	
Rak piersi	
<b>Brak danych</b>	Nowotwory odbytu i zewnętrznych narządów płciowych
	Szpiczak mnogi

<sup>1</sup>Bezobjawowy (i bez objawów paraneoplastycznych, takich jak: chudnięcie, gorączka, hiperkalcemia, policytemia) rak nerki poniżej 4 cm wykryty przypadkowo (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) nie wymaga karencji, przy nowotworze wielkości 4–7 cm (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) okres karencji należy rozważyć indywidualnie. <sup>2</sup>*In situ* lub nieinwazyjny brodawczak nie wymaga karencji. <sup>3</sup>W niektórych przypadkach konieczny 5-letni okres karencji. <sup>4</sup>Nowotwór *in situ* nie wymaga karencji, dla postaci inwazyjnej okres karencji nie jest znany; <sup>5</sup>T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> i bardziej zaawansowane w klasyfikacji TNM (oraz wszystkie nowotwory ze zmianami poza nerką, tj. N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>)

niki są pewną „skazą”, którą chorzy poddani transplantacji wynoszą z okresu niewydolności nerek czy dializoterapii. Nowotwory częściej rozwijają się u chorych, u których przyczyną niewydolności była niecukrzycowa choroba nerek, co zdaje się w części potwierdzać niektóre z powyższych mechanizmów. Ryzyko rozwoju nowotworu jest również związane z czasem dializoterapii, a mianowicie wzrasta ono o 10–20% na rok począwszy od 3. roku dializoterapii [3]. Zależność tę potwierdza fakt, iż najmniejszą częstość występowania nowotworów obserwuje się u chorych, u których wykonano przeszczepienie wyprzedzające.

### NAWRÓT NOWOTWORU Z OKRESU PRZEDTRANSPLANTACYJNEGO

Biorców narządów z wywiadem nowotworowym charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu po przeszczepieniu. Jest ono ponad 2-krotnie wyższe niż u pozostałych chorych poddanych transplantacji. W odniesieniu do różnych nowotworów ryzyko to jest zmienne. Penn i wsp. dokonali podziału nowotworów na 3 grupy w zależności od ryzyka nawrotu po przeszczepieniu narządu (tab. 2) [10].

Powyższe informacje mają praktyczny wymiar, wynika z nich bowiem okres karencji dla poszczególnych nowotworów, który musi upłynąć od zakończenia leczenia onkologicznego do zgłoszenia chorego na listę oczekujących na przeszczepienie narządu (tab. 3) [11–12].

### PRZENIESIENIE NOWOTWORU OD DAWCY NARZĄDU

Przy stosowaniu obecnych kryteriów poboru narządów ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy jest znikome. Dane *Organ Procurement and Transplantation Network* oraz *United Network for Organ Sharing* OPTN/UNOS wskazują, iż dotyczy ono 0,017% biorców. Biorąc pod uwagę konsekwencje dla biorców (w skrajnym przypadku dla 6 od 1 dawcy) oraz prawne wobec zespołu transplantacyjnego, wskazane jest bezwzględne dostosowanie się do aktualnych przepisów dotyczących poboru narządów do przeszczepienia (aktualne zalecenia centrum „Poltransplant”). Należy jednak podkreślić, że mimo zachowania wszystkich możliwych środków ostrożności minimalne ryzyko przeniesienia nowotworu od dawcy istnieje i biorca powinien być o tym poinformowany.

## LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

Znamienny wzrost częstości nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki w porównaniu z chorymi dializowanymi wskazuje, iż **leki immunosupresyjne są istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój nowotworu u chorych po przeszczepieniu narządów**. Wpływ leczenia immunosupresyjnego na ten proces jest złożony i wynika z proonkogenego działania leków (działanie bezpośrednie) oraz hamowania odpowiedzi immunologicznej (działanie pośrednie) [13]. Należy podkreślić, że największe znaczenie mają sumaryczna siła immunosupresji oraz długość leczenia immunosupresyjnego (włączając w to leczenie choroby podstawowej jeszcze przed transplantacją).

Dane dotyczące stosowania leków immunosupresyjnych poza wskazaniami transplantologicznymi (np. leczenie chorób autoimmunologicznych) pokazują, iż chorzy otrzymujący pojedyncze leki (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, glikokortykoidy) są również bardziej narażeni na rozwój nowotworu niż porównywalna populacja ogólna [14]. W związku z tym, iż u chorych po przeszczepieniu nerki rzadko są stosowane leki w monoterapii, a zwykle prowadzi się leczenie przy użyciu 3 lub 4 leków immunosupresyjnych (nieco rzadziej jest stosowany schemat 2-lekowy), trudno ocenić wpływ poszczególnych substancji na częstość rozwoju nowotworów.

### Przeciwciała poliklonalne

Nie budzi wątpliwości fakt, że stosowanie leczenia indukcyjnego w postaci końskich lub króliczych poliklonalnych surowic antylimfocytarnych (ATG Fresenius, Tymoglobuline) oraz przeciwciał monoklonalnych anty-CD3 (OKT3) zwiększa istotnie częstość rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*) związanej z infekcją wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), szczególnie w 1. roku po przeszczepieniu [15]. Podobnych zależności nie znaleziono przy stosowaniu monoklonalnych przeciwciał przeciw receptorowi dla IL-2 (basiliximab, daklizumab) oraz przeciwciał anty CD-52 (alemtuzumab) [16].

### Glikokortykosteroidy

Od wielu lat w transplantologii stosowane glikokortykoidy wydają się lekami dość bezpiecznymi pod względem onkologicznym, chociaż donoszono, iż stosowanie glikokortykoidów wiązało się z nieco większą częstością występowania raków skóry i chłoniaków niezłośliwych [17].

### Inhibitory kalcyneuryny

Inhibitory kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors* — cyklosporyna A, takrolimus) poprzez hamowanie zależnej od limfocytów T odpowiedzi immunologicznej w sposób pośredni wpływają na rozwój nowotworów. Leki mogą również na drodze zwiększonej ekspresji transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor beta*) wykazywać bezpośrednie działanie onkogenne i promować inwazję guza oraz powstawanie przerzutów [18–19]. Niekorzystnym mechanizmem w tym procesie jest także zwiększanie ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), co prowadzi do angiogenezy [19]. Badania *in vitro* wskazują, że cyklosporyna może powodować rozwój nowotworów niezależnie od wpływu na układ immunologiczny gospodarza, poprzez bezpośrednie działanie na komórki i zmniejszanie zdolności do naprawy DNA [20].

Brak jednoznacznych danych wykazujących, który z CNI pod względem onkologicznym jest lepszy. Niektóre z badań wskazują na mniejsze ryzyko rozwoju nowotworu u chorych, którzy byli leczeni takrolimusem w porównaniu z cyklosporyną A. Również analiza OPTN/UNOS pokazuje, iż częstość występowania nowotworów (w tym raków skóry) była istotnie niższa w grupie chorych leczonych takrolimusem w porównaniu z cyklosporyną A i wynosiła odpowiednio 3,4 v. 4,9%. Z innych analiz wynika natomiast, że leczenie takrolimusem wiązało się z taką samą lub większą częstością nowotworów niż stosowanie cyklosporyny A (szczególnie w odniesieniu do rozwoju PTLD) [21]. Metaanaliza 30 badań klinicznych nie wykazała natomiast różnic w częstości nowotworów pomiędzy grupami chorych leczonych cyklosporyną a takrolimusem na przestrzeni roku obserwacji [22]. W prospektywnym, randomizowanym badaniu Dantal i wsp. wykazali, że częstość nowotworów była znamienne wyższa w grupie chorych otrzymujących wysokie dawki cyklosporyny w porównaniu z chorymi otrzymującymi dawki niższe [23]. Badanie to wskazuje również, iż proonkogenne działanie leków należy upatrywać raczej w sumarycznej sile immunosupresji niż w bezpośrednim działaniu konkretnego leku.

### Antymetaboly

— azatiopryna v. kwas mykofenolowy

Azatiopryna (AZA, *azathioprinum*) jest analogiem purynowym hamującym syntezę

►►Badania *in vitro* wskazują, że cyklosporyna może powodować rozwój nowotworów niezależnie od wpływu na układ immunologiczny gospodarza◀◀



puryn. Hamowanie przez AZA naprawy DNA może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem karcynogenogenezy (uznana jest jako karcynogen w *11th Report of Carcinogenes of the US Department of Health and Human Services*) [24]. Kliniczne dane rzeczywiście potwierdzają, że leczenie AZA jest związane ze znacznie zwiększonym ryzykiem powstania raka skóry [24–25].

Kwas mykofenolowy (MPA, *mycophenolic acid*) powstaje z prekursorów, to znaczy — mykofenolanu mofetylu (MMF, *mycophenolate mofetil*) oraz mykofenolanu sodu (MPS, *mycophenolate sodium*), a działanie immunosupresyjne wywiera poprzez silne, niekompetycyjne, odwracalne hamowanie inhibitora dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH, *inosine monophosphate dehydrogenase*). Kwas mykofenolowy poza działaniem immunosupresyjnym hamuje glikację molekuł adhezyjnych pośredniczących w wiązaniu limfocytów T do komórek śródbłonna oraz ma właściwości antyproliferacyjne, co może stanowić o jego korzystnym profilu „przeciwnowotworowym”. To korzystne działanie zostało wykazane w wielu dotychczasowych badaniach. Analiza bazy danych *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR; zawiera dane z rejestru OPTN) wskazuje, iż stosowanie MMF wiąże się z istotnie mniejszą częstością wystąpienia nowotworów w porównaniu z AZA (odpowiednio 2,2% v. 3,7%,  $p < 0,001$ ) [26]. Raport ten wskazuje na mniejszą częstość zarówno nowotworów narządowych powstałych *de novo* (2,5% v. 1,6%,  $p < 0,001$ ), jak i PTLD (0,3% v. 0,6%,  $p = 0,013$ ) w grupie chorych leczonych MMF. Natomiast prospektywna obserwacja dotycząca częstości nowotworów w dwóch dużych grupach chorych (leczonych i nieleczonych MMF), prowadzona przez 3 lata, nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy obserwowanymi grupami [27].

#### Inhibitory sygnału proliferacji — sirolimus i everolimus

Mechanizm działania inhibitorów sygnału proliferacji (PSI, *proliferation signal inhibitors*) polega na wiązaniu się z białkiem wiążącym immunofilinę FKBP-12, co powoduje hamowanie białka mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Białko mTOR odgrywa bardzo ważną rolę w regulacji wzrostu i proliferacji wielu komórek (w tym nowotworowych). Leki te stanowią dość szczególną grupę leków stosowanych w transplantologii — w wielu bada-

niach *in vivo* i *in vitro* wykazano ich działanie przeciwnowotworowe, a analog sirolimusu (SRL) — temsirolimus — jest stosowany w raku nerki o złym rokowaniu (są także podejmowane próby leczenia innych nowotworów, m.in. narządu rodowego i płuca) [28]. Szczególnie korzystne działanie PSI wywierają u chorych po przeszczepieniu narządu, u których rozwinął się mięsak Kaposiego [29–30]. Efektywne działanie PSI w przypadku tego typu nowotworu wynika z zahamowania niekorzystnych działań ludzkiego herpeswirusa typu 8 (HHV8, *human herpesvirus 8*) na rozwój mięsaka Kaposiego (hamowanie kinazy PI3K-AKT-mTOR, hamowanie angiogenezy). Pascual i wsp. obserwowali również korzystne efekty po konwersji CNI na PSI u chorych z PTLD, chociaż w tym przypadku większość chorych wymagała również terapii rituksimabem i/lub chemioterapii [31].

Wieloczynnikowa analiza danych z rejestru OPTN/UNOS wskazuje na 60-procentową redukcję ryzyka rozwoju nowotworu u chorych, których leczono inhibitorami mTOR [32]. Analiza ta obejmowała 33 249 chorych, spośród których 504 otrzymywało SRL/everolimus (EVL) bez CNI, 2321 otrzymywało SRL/EVL z CNI oraz 30 424 chorych leczono CNI bez inhibitora mTOR. Częstość nowotworu w grupie chorych leczonych PSI z CNI lub bez CNI wynosiła 0,6% i była znacznie mniejsza niż w grupie chorych, którzy nie otrzymywali PSI (1,81%). Mathew i wsp. dokonali analizy 5 wieloośrodkowych badań z zastosowaniem SRL z cyklosporyną A lub bez niej, w których oceniano częstość nowotworów po 2 latach obserwacji [33]. Autorzy wykazali mniejszą częstość nowotworów u chorych leczonych SRL w porównaniu z chorymi leczonymi cyklosporyną A. Istnieją jednak pojedyncze doniesienia o większym ryzyku PTLD leczonych mTOR [16, 34].

#### ZAKAŻENIA WIRUSOWE

Etiologia wirusowa w rozwoju nowotworów jest dobrze udokumentowana. Wyraźny wpływ na częstość nowotworów powiązanych z infekcją wirusową ma stosowana immunosupresja (a właściwie jej „siła”). Możliwy związek infekcji wirusowych z różnymi typami nowotworów przedstawiono w tabeli 4. Wimmer i wsp. wykazali u chorych po przeszczepieniu nerki znamienny wzrost częstości nowotworów mający ścisły związek z infekcją wirusową, takich jak mięsak Kaposiego, raki skóry, nowotwory nosogardła oraz PTLD [6].

## KLINICZNA CHARAKTERYSTYKA NIEKTÓRYCH NOWOTWORÓW WYSTĘPUJĄCYCH U CHORYCH PO PRZESZCZEPNIENIU NARZĄDÓW

### RAKI SKÓRY

Raki skóry (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*) są najczęstszymi nowotworami rozwijającymi się po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Ryzyko zachorowania na NMSC rośnie progresywnie wraz z upływem czasu od przeszczepienia narządu. Częstość raka skóry wśród chorych po przeszczepieniu narządu w Holandii wynosiła 3% po 5 latach, 24% po 15 i nawet 40% po 20 latach od przeszczepienia, natomiast w Australii — odpowiednio 20%, 45% i 75% [12, 15]. Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) (SCC, *squamous cell carcinoma*) oraz rak podstawnokomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*) stanowią ponad 90% wszystkich nowotworów skóry występujących u chorych po przeszczepieniu. Również nowotwory, takie jak: mięsak Kaposiego, czerniak, chłoniaki, nowotwory okolic anogenitalnych, rak z komórek Merkla oraz inne rzadkie guzy, mogą występować częściej u chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne w porównaniu z populacją ogólną.

Najczęstszym podtypem raka skóry jest SCC, a jego częstość jest 65–250 razy większa niż w populacji ogólnej (proporcja i częstość SCC do BCC zmienia się z 0,2:1 na 2,7:1 w porównaniu z populacją ogólną) [35]. Rak płaskonabłonkowy rozwija się często wieloogniskowo i może mieć nietypowy obraz kliniczny, przypominając brodawki płaskie, rogowacenie słoneczne lub rogowiaka kolczystokomórkowego, co powoduje znaczne trudności diagnostyczne. Trzeba również podkreślić, że SCC u chorych po przeszczepieniu narządów rozwija się znacznie szybciej w młodszym wieku, ma skłonność do wzrostu naciekającego i w 8–12% przypadków daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [4, 12, 25]. Większość przerzutów pojawia się w ciągu pierwszych 15 miesięcy po usunięciu ogniska pierwotnego, ale obserwuje się również późniejsze ich powstawanie. Niekorzystne rokowniczo w tych przypadkach są: zmiany wieloogniskowe, lokalizacja w obrębie głowy i szyi, wysoka ekspozycja słoneczna i starszy wiek. **Zwraca uwagę także fakt, że nowotwory skóry mają tendencję do współwystępowania ze sobą.** U 30–50% chorych z SCC stwierdza się także BCC, a **średni czas między rozpoznaniem pierwszego a drugiego nowotworu wynosi 13–15 miesięcy** [5]. W badaniu Lindelöfa i wsp. u 25% chorych

Tabela 4. Związek infekcji wirusowych z poszczególnymi typami nowotworów

Wirus	Nowotwór
HBV i/lub HCV	Wątroba
EBV	PTLD, raki nosogardła
HHV8	Mięsak Kaposiego
HPV	Rak szyjki macicy, raki anogenitalne, rak pęcherza moczowego, jamy ustnej, gardła, przełyku
HPV 5,8	Rak Bowena
HPV 8,9	Rak skóry
HPV 16,20	Rak skóry i migdałków
MCV	Rak z komórek Merkla
HTLV1	Chłoniaki nieziarnicze z komórek T

HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B, HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C, EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr, HHV8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki herpesvirus typu 8, HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego, MCV (*Merkel cell polyomavirus*) — poliowirus z komórek Merkla, HTLV1 (*human T-cell lymphotropic virus*) — wirus ludzkiej białaczki z komórek T, PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disease*) — potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna

rozwinął się kolejny nowotwór w ciągu kolejnych 13 miesięcy, natomiast aż połowa chorych miała kolejny nowotwór skóry po 3,5 roku [36].

Częstość BCC u chorych po przeszczepieniu narządu zwiększa się 10-krotnie w porównaniu z populacją ogólną. Rak ten rozwija się w młodszym wieku. Klinicznie może się różnić u chorych po przeszczepieniach narządowych, przypominając włókniaki lub inne zmiany łagodne. Najczęściej jednak manifestuje się powstaniem małego, przeświecającego, perłowego guzka lub grudki, z licznymi teleangiectazjami. Może także prezentować się jako powierzchowne owrzodzenie lub jako rumieniowa, liszajowata, rogowaciejąca grudka lub tarczka. W większości przypadków BCC występuje w miejscach narażonych na promieniowanie słoneczne, głównie na głowie i szyi, ze szczególną predylekcją do górnej części twarzy. Jest też w tej grupie częściej wieloogniskowy i bardziej rozległy [37].

Leczenie raków skóry u chorych poddawanych immunosupresji jest najczęściej chirurgiczne. Przy zmianach powierzchownych stosuje się również krioterapię, leczenie miejscowe 5-fluorouracylem i imiquimodem. W zależności od wskazań stosuje się niekiedy radio- i chemioterapię. W profilaktyce wtórnej i terapii nowotworów skóry u chorych po transplantacji stosuje się także retinoidy. Wielokrotnie opisywano korzystny wpływ tej grupy leków na redukcję liczby ognisk raka skóry, zmian dysplastycznych i rogowacenia słonecznego wśród chorych po przeszczepieniach narządowych.

►► Raki skóry są najczęstszymi nowotworami rozwijającymi się po przeszczepieniu narządów unaczynionych ◀◀

Jednocześnie warto podkreślić, że retinoidy nie zaburzą metabolizmu leków immunosupresyjnych i nie stymulują reakcji odrzucania. Powinny być podawane w niskich dawkach w celu unikania efektów ubocznych, takich jak: suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, podwyższenie stężenia triglicerydów w surowicy krwi, podwyższenie enzymów wątrobowych oraz bóle mięśniowe i kostno-stawowe [38]. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż dawkowanie tych leków nie jest jednoznacznie ustalone u chorych z niewydolnością nerek.

### **CZERNIAK**

Ryzyko rozwoju czerniaka nie wzrasta tak znacząco u chorych po przeszczepieniu nerki jak u innych nowotworów skóry. Ocenia się, że po transplantacji ryzyko czerniaka wzrasta 1,6–8 razy w porównaniu z populacją ogólną. Średni okres upływający od przeszczepienia do rozpoznania czerniaka to 5 lat. W około 38% przypadków do rozwoju nowotworu dochodzi na podłożu istniejących wcześniej znamion. Reszta przypadków to czerniaki rozwijające się *de novo*, w skórze niezmienionej. Podobnie jak w populacji ogólnej, rokowanie zależy od grubości naciekania i typu histopatologicznego guza oraz obecności mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Nie ma natomiast danych w literaturze na temat różnic co do przeżycia odległego u chorych po przeszczepach w porównaniu z populacją ogólną [39]. Leczenie polega na chirurgicznym usunięciu zmiany z marginesem tkanek zdrowych, w razie konieczności także z okolicznymi węzłami chłonnymi, a w przypadkach zaawansowanych konieczna jest dodatkowa chemioterapia. Nie ma zgodności co do korzystnego efektu redukcji immunosupresji, należy więc rozpatrywać poszczególne przypadki indywidualnie [11].

### **MIĘSAK KAPOŚIEGO**

Częstość występowania mięsaka Kaposiego (KS, *Kaposi's sarkoma*) jest 80–500 razy większa u chorych po przeszczepieniu narządów w porównaniu z populacją ogólną [35]. Istotną rolę w rozwoju nowotworu wykazują: stosowana immunosupresja (np. u chorych leczonych cyklosporyną A częściej niż u chorych otrzymujących azatioprynę), pochodzenie etniczne (większa częstość u biorców pochodzenia afrykańskiego, żydowskiego, arabskiego, karaibskiego oraz śródziemnomorskiego) oraz najpewniej związane z nim zakażenie wirusem HHV8 (*human herpesvirus 8*) [40]. Częstość

tego nowotworu u biorców przeszczepów w zależności od szerokości geograficznej zmienia się z 0,4–5% w krajach Europy Zachodniej, 1,5% w północnych Włoszech, 3% w południowych Włoszech, do 4,1% w Arabii Saudyjskiej, gdzie KS jest najczęstszym nowotworem wśród chorych po przeszczepieniu nerki (stanowi w tym rejonie 40–70% wszystkich nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządów) [41]. Większość przypadków potransplantacyjnego KS łączy się z reaktywacją zakażenia HHV8. Ryzyko rozwoju KS u chorych HHV8-seropozytywnych wynosi 23–28% w porównaniu z niskim ryzykiem u pacjentów HHV8-seronegatywnych — 0,7% [42]. Nowotwór ten zazwyczaj pojawia się dość wcześnie po przeszczepieniu (średnio 13 miesięcy) i częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet (3,3:1). Zwykle zajmuje skórę, jednak w 10% dotyczy również narządów wewnętrznych. Na skórze, początkowo głównie kończyn dolnych, stwierdza się ciemnoniebieskie lub fioletowe guzki. Zmiany są często poprzedzone obrzękiem w obrębie kończyn. Zmiany na śluzówkach jamy ustnej mają postać fioletowych plam. Poza skórą KS najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych, przewodzie pokarmowym oraz płucach. W przypadku KS z zajęciem jedynie skóry 5-letnie przeżycie ocenia się na 90%, natomiast przy zajęciu narządowym na 70%. W leczeniu KS należy rozważyć zastosowanie PSI z równoczesnym zmniejszeniem dawek innych leków immunosupresyjnych. Przy nieskuteczności takiego postępowania lub znacznym zaawansowaniu KS należy zastosować inne metody leczenia, takie jak: krioterapia, kriochirurgia, laseroterapia, chirurgia, rzadziej chemioterapia i radioterapia.

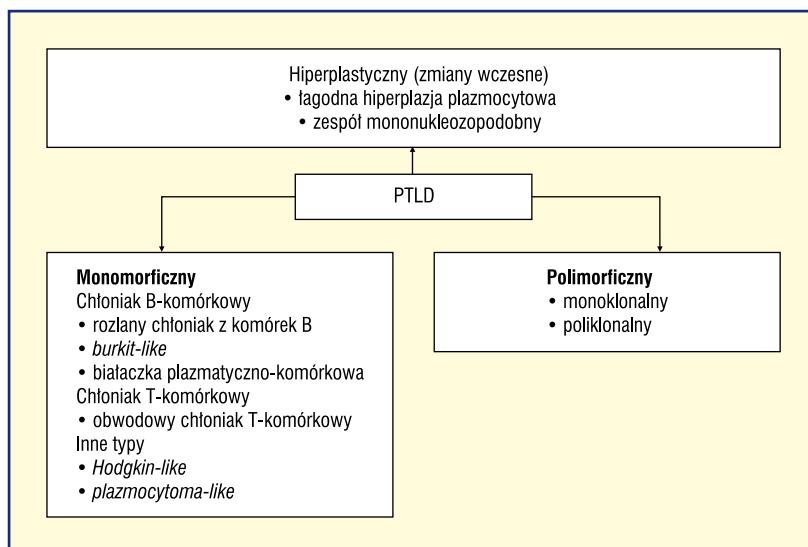
### **POTRANSPLANTACYJNA CHOROBA LIMFOPROLIFERACYJNA**

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*) jest niekontrolowaną proliferacją komórek układu chłonnego (najczęściej limfocytów B), która rozwija się w konsekwencji farmakologicznej immunosupresji. Klasyfikację PTLD według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przedstawiono na rycinie 1 [31]. Większość przypadków PTLD wywodzi się z limfocytów B (> 90%) i jest związanych z infekcją EBV. Należy zaznaczyć, iż etiologia EBV-negatywnych przypadków PTLD nie jest do końca poznana i pojawiają się one w późniejszym okresie po transplantacji.

Największe ryzyko rozwoju PTLD występuje w pierwszym roku po transplantacji i dotyczy ono zwłaszcza biorców EBV-seronegatywnych, dlatego też ważne dla profilaktyki PTLD jest częste monitorowanie statusu EBV u biorców seronegatywnych [43]. Ryzyko rozwoju PTLD zależy także od rodzaju stosowanej immunosupresji — większe ryzyko istnieje przy stosowaniu takrolimusu, poliklonalnych surowic antylimfocytarnych oraz przeciwciał monoklonalnych anti-CD3 [42]. Istotny dla planowania leczenia oraz rokowania jest podział na wczesną i późną postać PTLD (umowną granicą jest 12 miesięcy od transplantacji). U chorych z wczesną postacią choroby znacznie częściej stwierdza się związek z zakażeniem EBV, natomiast u chorych z postacią późną częściej stwierdza się EBV-negatywną odmianę choroby. Postać późna w mniejszym stopniu odpowiada na ograniczenie lub zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego, a tym samym wiąże się z gorszym rokowaniem [44].

Objawy kliniczne PTLD są bardzo różnorodne, a w początkowym okresie często niecharakterystyczne. Zwykle obserwuje się zespół mononukleozopodobny lub niespecyficzne objawy ogólne, które mogą się utrzymywać także w dalszych okresach choroby. W miarę postępu choroby pojawiają się objawy wynikające z zajęcia narządów. Tym, co odróżnia PTLD od chłoniaków występujących w populacji ogólnej, jest dość częsta pozawęzłowa, wieloogniskowa lokalizacja zmian i częste zajęcie narządu przeszczepionego, co w początkowym okresie choroby może sugerować jego odrzucanie. Brak cech charakterystycznych w obrazie klinicznym powoduje, iż rozpoznanie PTLD jest trudne i często stawiane z kilkumiesięcznym opóźnieniem.

Leczenie PTLD jest zależne od stopnia zaawansowania klinicznego i histopatologicznego choroby. W łagodnych postaciach choroby (postać hiperplastyczna) zazwyczaj wystarcza redukcja leczenia immunosupresyjnego (do 25–50% zwykle stosowanych dawek). Immunosupresja w tych przypadkach powinna być oparta na glikokortykoidach (i/lub PSI) [31]. Czasami konieczne jest całkowite odstawienie immunosupresji. Ocenia się, iż 23–50% chorych we wczesnych stadiach PTLD uzyskuje remisję po redukcji leczenia immunosupresyjnego. W chwili obecnej najbardziej obiecujące jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20



**Rycina 1.** Klasyfikacja WHO potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej; PTLD — *post-transplant lymphoproliferative disease*

(rituksimab). Uważa się, że zastosowanie rituksimabu jest leczeniem drugiego rzutu (po redukcji leczenia immunosupresyjnego) w przypadkach EBV-pozytywnych PTLD. W bardziej zaawansowanych postaciach (monomorficzny PTLD) konieczne jest zastosowanie chemioterapii (zwykle schemat CHOP — cyklofosamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon). Radioterapia oraz leczenie chirurgiczne mają ograniczone zastosowanie — jedynie do postaci zlokalizowanych PTLD.

### **BADANIA KONTROLNE MAJĄCE NA CELU WYKRYCIE CHOROBY NOWOTWOROWEJ U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NERKI**

Badania kontrolne (w tym skринingowe) mają na celu wykrycie nowotworu we wczesnej fazie, co umożliwi jego skuteczne leczenie. Zalecenia tego typu są dość dobrze określone dla populacji ogólnej. Dotychczas nie ma szczególnych zaleceń dotyczących skринingu nowotworowego u chorych po przeszczepieniu narządów. Zasady badań przesiewowych w populacji biorców nerki są w zasadzie ekstrapolowane z populacji ogólnej. U chorych po przeszczepieniu nerki należy indywidualizować zakres oraz częstość badań przesiewowych, zależnie od wieku chorego, czasu od transplantacji i istniejących czynników ryzyka (m.in. wywiad, obciążenia rodzinne, palenie tytoniu, przyczyna choroby nerek i inne). Należy pamiętać, iż nowotwory u chorych po przeszczepieniu rozwijają się w młodym wieku i mają często bardziej agresywny

▶▶Tym, co odróżnia PTLD od chłoniaków występujących w populacji ogólnej, jest dość częsta pozawęzłowa, wieloogniskowa lokalizacja zmian i częste zajęcie narządu przeszczepionego◀◀

▶▶U chorych po przeszczepieniu nerki należy indywidualizować zakres oraz częstość badań przesiewowych, zależnie od wieku chorego, czasu od transplantacji i istniejących czynników ryzyka◀◀



**Tabela 5.** Proponowane badania kontrolne oraz częstość ich wykonywania u chorych po przeszczepieniu nerki [11, 41]

Rodzaj badania	Kto/wiek	Częstość
Samobadanie piersi	Każda kobieta	1 raz w miesiącu
Badanie dermatologiczne z użyciem dermatoskopu <sup>1</sup>	Wszyscy chorzy	1 rok
Ultrasonografia jamy brzusznej (ocena nerek własnych, nerki przeszczepionej i wątroby) <sup>2</sup>	Wszyscy chorzy	1–2 lata
Niskodawkowa tomografia komputerowa płuc <sup>3</sup>	Wszyscy chorzy	Zależnie od wskazań klinicznych
Badanie na krew utajoną w stolcu	Wszyscy/ /> 50. rż.	1 rok
Badanie PSA (konsultacja urologiczna)	Mężczyźni/ /> 50. rż.	1 rok
Cytologia (badanie ginekologiczne)	Kobiety/ /> 20. rż.	1 rok
Mammografia (ew. ultrasonografia) <sup>4</sup>	Kobiety/ /> 40. rż.	1–2 lata
Sigmoidoskopia/kolonoskopia (chorzy po 50 rż.) <sup>5</sup>	Wszyscy/ /> 50. rż.	5 lat
Alfa-fetoproteina, ultrasonografia wątroby	Wszyscy chorzy z marskością wątroby	6 miesięcy (maksymalnie 1 rok)

PSA (*prostate specific antigen*) — antygen gruczołu krokowego. <sup>1</sup>U chorych z nowotworem skóry w wywiadzie należy skrócić okres pomiędzy wizytami dermatologicznymi do 6 miesięcy przy rozpoznaniu raka skóry (oprócz raka pochodzącego z komórek Merkele) oraz do 3 miesięcy przy rozpoznaniu czerniaka lub raka z komórek Merkele; <sup>2</sup>Ultrasonografia 2 razy w roku przy rozpoznaniu torbieli prostych, wielkości do 3 cm (ew. cienkie przegrody) oraz ultrasonografia 4 razy w roku (co roku tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) przy rozpoznaniu torbieli > 3 cm z gęstą treścią, licznymi cienkimi przegrodami czy zwapieniami przyjmującymi postać zgrubień lub guzków. <sup>3</sup>Preferowana niskodawkowa tomografia komputerowa — jedynie przy braku takich możliwości należy wykonać rentgen klatki piersiowej; <sup>4</sup>Ultrasonografia jedynie u młodych kobiet (do 30. rż.); <sup>5</sup>U chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym kolonoskopię należy wykonywać co 3 lata

przebieg. Proponowany zakres i częstość badań u chorych po przeszczepieniu nerki został podany w tabeli 5.

## ZAPOBIEGANIE ROZWOJOWI CHOROBY NOWOTWOROWEJ U CHORYCH PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI

Chorzy po przeszczepieniu nerki wymagają podobnych zaleceń profilaktycznych jak populacja ogólna i regularnego wykonywania badań przedstawionych w tabeli 5. Ponadto należy zwrócić uwagę na kilka czynników, które wymagają szczególnej uwagi w tej grupie chorych:

- unikanie ekspozycji na światło słoneczne oraz stosowanie kremów z wysokimi filtrami na odsłonięte części ciała;
- monitorowanie statusu wirusologicznego i ewentualne leczenie zakażeń wirusowych;
- zastosowanie u chorych z wywiadem onkologicznym leków immunosupresyjnych o potencjalnym działaniu „przeciwnowotworowym” (inhibitory mTOR);
- ocena ryzyka nowotworu u konkretnego chorego (indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego);
- edukacja chorych co do ryzyka nowotworowego i znaczenia regularnego wykonywania badań.

### STRESZCZENIE

Postęp w transplantologii i zastosowanie nowych leków immunosupresyjnych spowodowały wydłużenie czasu przeżycia chorych po przeszczepieniu nerki. Długotrwałe stosowanie nowoczesnej immunosupresji prowadzi do zmiany funkcji układu immunologicznego i nadzoru immunologicznego, co istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu. Nowotwory złośliwe są drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zachorowalności i śmiertelności u tych chorych. Dane pochodzą-

ce z badań obserwacyjnych i rejestrów wskazują na 3–5-krotny wzrost ogólnej zachorowalności na nowotwór u chorych po przeszczepieniu narządu w porównaniu z populacją ogólną. W artykule omówiono częstość występowania nowotworów złośliwych i ich rodzaje po przeszczepieniu nerki, etiologię choroby nowotworowej w tej grupie chorych oraz postępowanie i profilaktykę nowotworową u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

**Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 214–223**

**Słowa kluczowe:** przeszczepienie nerki, powikłania, nowotwory, immunosupresja

### Piśmiennictwo

1. Kiberd B.A., Rose C., Gill J.S. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (8): 1868–1875.
2. Webster A., Wong G., McDonald S. Cancer report — Australia and New Zeland Dialysis and Transplant Registry, 2010. Dostępne na: [http://www.anzdata.org.au/v1/report\\_2010.html](http://www.anzdata.org.au/v1/report_2010.html)
3. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T. i wsp. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (6): 905–913.
4. Penn I. Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant. Proc.* 1977; 9 (1): 1121–1127.

5. Vajdic C.M., van Leeuwen M.T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int. J. Cancer* 2009; 125 (8): 1747–1754.
6. Wimmer C.D., Rentsch M., Crispin A. i wsp. The janus face of immunosuppression — de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007; 71 (12): 1271–1278.
7. Vajdic C.M., McDonald S.P., McCredie M.R. i wsp. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296 (23): 2823–2831.
8. USRDS 2010; <http://www.usrds.org/atlas.htm>
9. Birkeland S.A., Storm H.H. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74 (10): 1409–1413.
10. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2 (4): 14–17.
11. Lizakowski S., Rutkowski P. Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozaściępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007: 409–418.
12. European Association of Urology — Guidelines, 2011; [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
13. Ajithkumar, T.V., Parkinson C.A., Butler A. i wsp. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (10): 921–932.
14. Dantal J., Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i4–i10.
15. Stojanova J., Caillard S., Rousseau A. i wsp. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): pharmacological, virological and other determinants. *Pharmacol. Res. rok*; 63 (1): 1–7.
16. Kirk A.D., Cherikh W.S., Ring M. i wsp. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (11): 2619–2625.
17. Jensen A.O., Thomsen H.F., Engebjerg M.C. i wsp. Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study. *Br. J. Cancer* 2009; 100 (1): 200–205.
18. Maluccio M., Sharma V., Lagman M. i wsp. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003; 76 (3): 597–602.
19. Hojo M., Morimoto T., Maluccio M. i wsp. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397 (6719): 530–534.
20. Herman M., Weinstein T., Korzets A. i wsp. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 137 (1): 14–20.
21. Opelz G., Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (2): 222–230.
22. Webster A.C., Woodroffe R.C., Taylor R.S. i wsp. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Br. Med. J.* 2005; 331 (7520): 810.
23. Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D. i wsp. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351 (9103): 623–628.
24. Domhan S., Zeier M., Abdollahi A. Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (4): 1097–1103.
25. Harwood C.A., Attard N.R., O'Donovan P. i wsp. PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *Br. J. Cancer* 2008; 99 (8): 1276–1284.
26. David K.M., Morris J.A., Steffen B.J. i wsp. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin. Transplant.* 2005; 19 (2): 279–285.
27. Robson R., Cecka J.M., Opelz G. i wsp. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (12): 2954–2960.
28. Di Lorenzo G., Buonerba C., Biglietto M. i wsp. The therapy of kidney cancer with biomolecular drugs. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (supl. 3): S16–S20.
29. Campistol J.M., Gutierrez-Dalmau A., Torregrosa J.V. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77 (5): 760–762.
30. Campistol J.M., Albanell J., Arns W. i wsp. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies — clinical guidance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i36–i41.
31. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder — the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i27–i35.
32. Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y. i wsp. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80 (7): 883–889.
33. Mathew T., Kreis H., Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin. Transplant.* 2004; 18 (4): 446–449.
34. McDonald R.A., Smith J.M., Ho M. i wsp. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (5): 984–989.
35. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (17): 1681–1691.
36. Lindelöf B., Sigurgeirsson H., Gäbel H., Stern R.S. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143 (3): 513–519.
37. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Cutaneous tumors in organ transplant recipients. *Presse Med.* 2002; 31 (40): 1895–1903.
38. McKenna D.B., Murphy G.M. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140 (4): 656–660.
39. Imko-Walczyk B., Turner T., Wojnarowska F. Malignant melanoma. W: Stockfelth E., Ulrich C., Euvrard S. i wsp. (red.). *Skin cancer after organ transplantation*. Springer, New York 2009: 311–323.
40. Rama I., Grinyo J.M. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat. Rev. Nephrol. rok*; 6 (9): 511–519.
41. Campistol J.M., Schena F.P. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients — the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i17–i22.
42. Zafar S.Y., Howell D.N., Gockerman J.P. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. *Oncologist* 2008; 13 (7): 769–778.
43. Trofe, J., Beebe T.M., Buell J.F. i wsp. Posttransplant malignancy. *Prog Transplant*, 2004. 14 (3): 193–200.
44. Karst J., Konopka L. Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna. *Onkol. Pol.* 2005; 8 (4): 209–216.