

**Beata Imko-Walczuk**

**Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i  
możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach  
nerki**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor: Dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz**

**Klinika Chirurgii Plastycznej GUMed w Gdańsku**

**Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Wydział Lekarski**

**Gdańsk 2009**

*Mojemu Promotorowi*

*Dr hab. med. Januszowi Jaśkiewiczowi*

*Składam serdeczne podziękowania*

*Moim Rodzicom*

*Pracę tę poświęcam*

<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Rys historyczny.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Uwagi ogólne.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Przegląd piśmiennictwa.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1. Epidemiologia nowotworów powstających u chorych po przeszczepieniu nerki</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1.1. Raki skóry .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1.2. Czerniak złośliwy.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.1.3. Inne nowotwory powstające u chorych po przeszczepieniu nerki .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2. Nowotwory rozpoznane i leczone przed przeszczepieniem nerki .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.3. Nowotwory przeniesione od dawcy .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.4. Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki .....</b>	<b>22</b>
<b>2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ .....</b>	<b>30</b>
<b>3. CEL PRACY .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1. Cele szczegółowe.....</b>	<b>32</b>
<b>4. MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Charakterystyka kliniczna badanych grup .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Gromadzenie materiału, zbieranie i opracowywanie danych do badań .....</b>	<b>37</b>
<b>4.3. Metody statystyczne .....</b>	<b>40</b>
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1. Ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych po przeszczepieniu nerki .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2. Wyniki kliniczno – histopatologiczne raka skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki .....</b>	<b>42</b>
<b>5.3. Ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządów .....</b>	<b>56</b>
<b>5.4. Wyniki kliniczno – histopatologiczne czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów .....</b>	<b>56</b>

5.5. Ocena przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządów z czerniakiem złośliwym.....	69
5.6. Nowotwory narządowe w populacji chorych po przeszczepieniu nerki .....	73
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	79
6.1. Raki skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki .....	79
6.2. Czerniak złośliwy w populacji chorych po przeszczepieniu narządów .....	91
6.3. Nowotwory narządowe w populacji chorych po przeszczepieniu nerki .....	95
7. WNIOSKI .....	100
8. STRESZCZENIE.....	102
9. PIŚMIENNICTWO.....	105
10. ZAŁĄCZNIKI.....	118
10.1. Załącznik nr 1: Zgoda współbadaczy SCOPE na wykorzystanie danych do rozprawy doktorskiej .....	118
10.2. Załącznik nr 2: Ankieta badania chorego .....	119
10.3. Załącznik nr 3: Ankieta SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patient) dotycząca czerniaka złośliwego.....	121
10.4. Załącznik nr 4: Broszura dla chorych po przeszczepieniu nerki.....	129
10.5. Załącznik nr 5: Plakat dla chorych po przeszczepieniu nerki.....	138
10.6. Załącznik nr 6: Tabela 11: Dane kliniczne biorców nerki z rozpoznany nowotworem narządowym.....	139
10.7. Załącznik nr 7: Tabela 13: Dane kliniczne biorców nerki, u których nowotwór narządowy wystąpił przed przeszczepieniem .....	143
11. ALBUM FOTOGRAFII .....	144

## Wykaz najważniejszych skrótów

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ANZTR</b>	Australia – New Zeland Dialysis and Transplant Registry
<b>ATG</b>	globuliny antytymocytarne
<b>AZA</b>	azatiopryna
<b>BCC</b>	rak podstawnokomórkowy ( <i>basal cell carcinoma</i> )
<b>CsA</b>	cyklosporyna A
<b>CTTR</b>	Cincinnati Transplant Tumour Registry
<b>EBV</b>	wirus Epstein-Barr ( <i>Epstein –Barr virus</i> )
<b>GS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HHV8</b>	human herpes virus 8
<b>HIV</b>	ludzki wirus upośledzenia odporności ( <i>Human immunodeficiency virus</i> )
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego ( <i>Human papilloma virus</i> )
<b>MET</b>	metylprednizolon
<b>MK</b>	mięsak Kaposiego
<b>MM</b>	czerniak złośliwy ( <i>Melanoma malignum</i> )
<b>MMF</b>	mykofenolan mofetylu
<b>MPA</b>	kwask mykofenolowy
<b>mTOR</b>	inhibitory sygnału proliferacji ( <i>mammalian target of rapamycin</i> )
<b>OKT3</b>	przeciwciała monoklonalne, muromab - CD3
<b>PKD</b>	wielotorbielowatość nerek ( <i>polycystic kidney disease</i> )
<b>PRED</b>	prednizolon
<b>PTLD</b>	potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna ( <i>posttransplant lymphoproliferative disorder</i> )
<b>RAPA</b>	rapamycyna, sirolimus

<b>SCC</b>	rak płaskonabłonkowy, rak kolczystokomórkowy ( <i>squamous cell carcinoma</i> )
<b>SPF</b>	Sun Protection Factor
<b>SCOPE</b>	Skin Care in Organ Transplant Patients – Europe
<b>TAC</b>	takrolimus

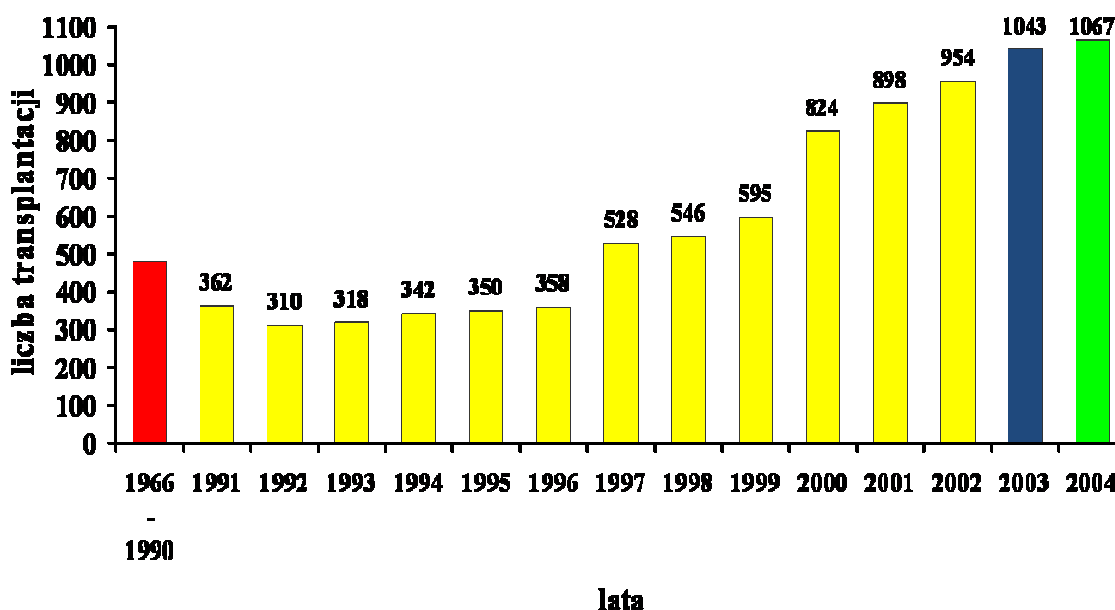
# 1. Wstęp

## 1.1. Rys historyczny

Przeszczepianie narządów, w tym przeszczepianie nerki jest obecnie powszechnie uznawaną i skuteczną metodą leczenia przewlekłej niewydolności narządu. Pierwsze próby przeszczepiania nerek u zwierząt przeprowadzono już na początku ubiegłego stulecia. Niepowodzenia wynikały przede wszystkim z nieznaności czynników immunologicznych warunkujących utrzymanie przeszczepu. Pierwszy udany przeszczep nerki u psa przeprowadził w Wiedniu w 1902 roku Emerich Ullman. Stało się to możliwe tuż po tym jak Alexis Carrel opracował technikę zespożeń naczyniowych i eksperymentalnie przeszczepił nerkę u zwierząt. Za to osiągnięcie otrzymał Nagrodę Nobla w 1912 roku. Pierwsza pomyślnie zakończona transplantacja nerki u ludzi - jednojajowych bliźniąt, została przeprowadzona 23 grudnia 1954 roku w Bostonie przez Johna Merrilla, Josepha Murraya i Hartwella Harrisona [1]. Zespół otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny w 1991 roku. Kolejne przeszczepy allogeniczne były później przeprowadzane w różnych ośrodkach i przeszczepiona nerka funkcjonowała przez kilka dni a nawet tygodni, mimo braku leków immunosupresyjnych. Przewlekły stan głębokiej uremii często utrzymywał chorego w stanie immunosupresji wystarczającej do utrzymania przeszczepu. Pierwsze próby jatrogennej immunosupresji polegały na naświetlaniu całego ciała, jednak ogólne efekty uboczne spowodowały zaniechanie tej formy terapii. Prawdziwą rewolucją w dziedzinie transplantologii było użycie 6 - merkaptopuryny, substancji stosowanej w terapii nowotworów, która jednocześnie wydłużała utrzymanie przeszczepów allogenicznych u zwierząt. Wprowadzenie azatiopryny (AZA) - pochodnej 6 - merkaptopuryny a następnie kortykosteroidów, dało podstawy do wprowadzania przewlekłej immunosupresji u chorych po przeszczepieniu narządów i jednocześnie alternatywną drogę leczenia dla dializ w przypadku schyłkowej niewydolności nerek. Początkowo odnotowywano wysoką umieralność wynoszącą nawet do 40% w okresie roku od przeszczepienia. W tym samym czasie uzyskiwano przeżywalność przeszczepionego narządu do 60%. Na początku lat 80-tych, dzięki wprowadzeniu do terapii immunosupresyjnej cyklosporyny (CsA) – pierwszego

inhibitora kalcyneuryny, uzyskiwano coraz dłuższe okresy przeżycia chorych i utrzymania przeszczepionego narządu. Pod koniec ubiegłego wieku nowe leki immunosupresyjne stały się dostępne w transplantologii – takrolimus (TAC), mykofenolan mofetylu (MMF), sirolimus (RAPA), dając jeszcze lepsze wyniki wczesne i odległe. Przeciwciała poliklonalne skierowane przeciwko limfocytom T (ATG) zostały użyte po raz pierwszy w praktyce transplantologicznej na początku lat 80-tych. Od tamtej pory wypróbowano wielu przeciwciał skierowanych przeciwko limfocytom T, jednak najpowszechniej stosowane są przeciwciała monoklonalne muromonab - CD3 (Orthoclone OKT3, określane również jako OKT3). Obecnie stosuje się również humanizowane monoklonalne przeciwciała anti –Tac (HAT, anti – CD 25) w postaci preparatów bazyliksimab i daklizumab. Wykorzystuje się je do profilaktyki epizodów ostrego odrzucania, a nie do ich leczenia [2].

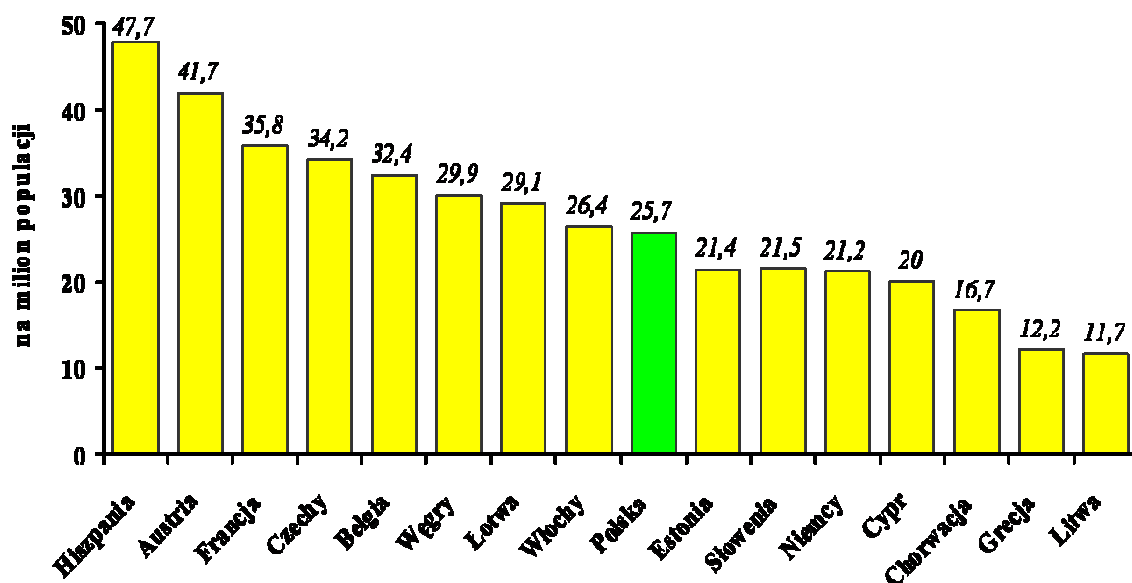
Pierwsza udana transplantacja nerki w Polsce odbyła się 26 stycznia 1966 roku w Warszawie. Zespół profesora Jana Nielubowicza przeszczepił nerkę 18-letniej uczennicy szkoły pielęgniarskiej. Od 1966 roku do końca 2006 roku wykonano w Polsce, w 17 ośrodkach transplantacyjnych, 12908 zabiegów przeszczepienia nerki, z czego żyje ponad 80% chorych, a ponad 60% ma czynny przeszczep. W Polsce w 2006 roku przeszczepiono nerkę 917 chorym z przewlekłą niewydolnością tego narządu [3].



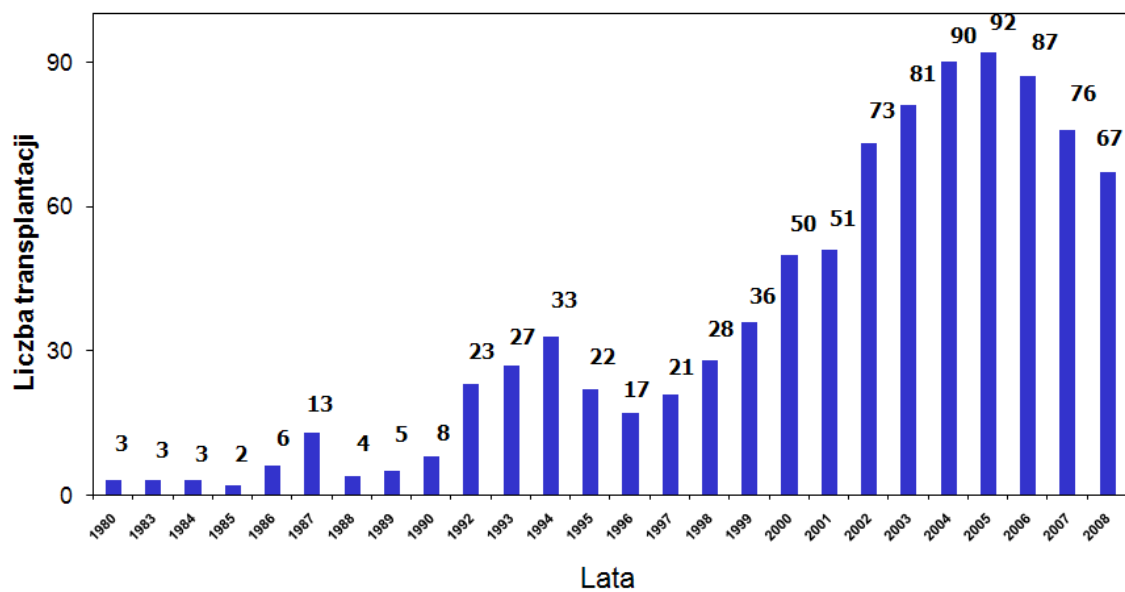
Ryc. 1. Liczba transplantacji nerek w Polsce w latach 1966 – 2004



Liczba transplantacji 25,7 na milion mieszkańców stawia nasz kraj w średniej europejskiej. Wykonujemy obecnie więcej transplantacji niż Niemcy czy Grecy, ale mniej niż Austriacy, Francuzi, Czesi czy Węgrzy. W Europie przodują Hiszpanie, gdzie liczba transplantacji wynosi około 47 na milion mieszkańców. Starzenie się populacji i wzrost zapadalności na choroby nerek prowadzące do ich schyłkowej niewydolności są przyczyną rosnącego zapotrzebowania na przeszczepianie nerek. Ze względu na niedobór narządów do transplantacji wydłuża się stopniowo kolejka osób oczekujących na przeszczep. W Polsce zapotrzebowanie na przeszczepianie nerek szacuje się na około 50 na milion mieszkańców. Odsetek transplantacji nerek od żywego dawcy jest w Polsce bardzo niski i nie przekracza 3%, dla porównania w USA wynosi on ponad 50%, a w Szwecji, Norwegii – 40% [3,4].



Ryc. 2. Liczba transplantacji nerek na milion mieszkańców w krajach EU w roku 2004



Ryc. 3. Liczba transplantacji nerek w Gdańsku w latach 1980 - 2008

## 1.2. Uwagi ogólne

Obecnie, kiedy znane są już dokładnie czynniki i mechanizmy, które wpływają na prawidłową funkcję przeszczepionego narządu lub na jego odrzucenie oraz kiedy za pomocą leków immunosupresyjnych można utrzymać prawidłowo funkcjonujący narząd przez wiele lat, coraz większą uwagę zwraca się na powikłania towarzyszące przeszczepianiu. Zasadnicze znaczenie ma również utrzymanie wysokiej jakości życia tych chorych. Obok powikłań chirurgicznych i infekcji we wczesnym okresie po zabiegu oraz internistycznych w okresie późniejszym (powikłania sercowo - naczyniowe), istotną rolę zaczyna również odgrywać znaczny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Nowotwory stają się jedną z głównych przyczyn zgonów chorych po udanym przeszczepieniu nerki. W chwili obecnej nowotwory stały się drugą co do częstości przyczyną zgonów chorych po przeszczepieniu nerki.

Stale rosnąca liczba chorych żyjących z przeszczepionym narządem a jednocześnie znacznie większa zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby nowotworowej i niepomyślne rokowanie, wymagają szczególnego podejścia onkologicznego w tej populacji. Ma to swoje przełożenie ekonomiczne w aspekcie planowania profilaktyki i leczenia tej grupy chorych. Można spodziewać się stałego wzrostu ilości nowotworów w badanej grupie ze względu na stale wzrastającą liczbę chorych poddawanych transplantacji, coraz starszy wiek pacjentów kwalifikowanych do przeszczepiania, starszy wiek dawców organów i dłuższy czas utrzymywania się przeszczepionego narządu, co wiąże się z dłuższym okresem immunosupresji. Ryzyko zgonu z powodu nowotworu u chorych po 10 latach od przeszczepienia nerki wynosi 26%, natomiast u chorych dializowanych 1% [4]. Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki należy rozpatrywać w trzech różnych aspektach:

- nowotwory powstające u chorych po przeszczepieniu nerki
- wznowa ognisk leczonych przed przeszczepieniem
- nowotwór przeniesiony od dawcy.

## **1.3. Przegląd piśmiennictwa**

### **1.3.1. Epidemiologia nowotworów powstających u chorych po przeszczepieniu nerki**

Według niektórych autorów częstość rozwoju nowotworów u biorców narządów określana jest na 6-8,3%. Inni szacują, że w ciągu pierwszych 10 lat wynosi 5-20 % i może osiągnąć 40% po 20 latach od przeszczepienia [4-6]. Wskazuje to na kilku - a nawet kilkudziesięciokrotny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu w porównaniu z populacją ogólną i przekłada się na znacznie zwiększoną zapadalność i umieralność tej grupy [6-9]. Choroba nowotworowa może ujawnić się w każdym czasie po przeszczepieniu nerki, przy czym średnia dla większych grup chorych wynosi kilka lat. Większość nowotworów rozwija się po okresie dłuższym niż rok, a średnie wartości dla poszczególnych nowotworów zawarte są w szerokich granicach – od około 1-2 lat dla mięsaka Kaposiego (MK) i chłoniaków, do 7-8 lat dla nowotworów skóry. Śmiertelność biorców przeszczepu z powodu powstałego *de novo* nowotworu (wykluczając nowotwory skóry) oceniana jest na około 26% w ciągu 10 lat [4,5].

#### **1.3.1.1. Raki skóry**

Raki skóry – rak płaskonabłonkowy (SCC – squamous cell carcinoma) i rak podstawnomórkowy (BCC – basal cell carcinoma) są najczęstszymi nowotworami występującymi u chorych po przeszczepieniu nerki i mogą stanowić nawet 50% wszystkich nowotworów w tej populacji [6]. Te dwa nowotwory stanowią ponad 90% wszystkich nowotworów skóry, pojawiających się u chorych po przeszczepieniu nerki, a ryzyko ich powstania rośnie 4-250 - krotnie w tej populacji. Uważano początkowo, że jedynie w krajach z wysoką ekspozycją słoneczną, takich jak na przykład Australia, istnieje zwiększone ryzyko występowania nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniu nerki. Kolejne prace z innych części świata, w tym z krajów skandynawskich, dowiodły, że wszyscy chorzy po przeszczepieniu nerki mają zwiększone ryzyko rozwoju raków skóry [4-10]. Uważa się, że ich częstość może wynosić 7% po roku od przeszczepienia, 10-15% do 45% po 10 latach od

przeszczepienia i 70% po 20 latach przyjmowania leków immunosupresyjnych [10,11].

Większość autorów podaje, że inaczej niż w populacji ogólnej rak płaskonabłonkowy (SCC) staje się znacznie częstszy niż rak podstawnkomórkowy (BCC) a stosunek częstości SCC do BCC zmienia się z 0.2:1 na 2.7:1 w porównaniu z populacją ogólną. Rak płaskonabłonkowy staje się w grupie chorych po przeszczepieniu nerki zdecydowanie najczęstszy, a jego częstość wzrasta nawet 65 - 250 - krotnie po przeszczepie. Liczba przypadków raka podstawnkomórkowego powiększa się w mniejszym tempie - 10-krotnie. Ryzyko rozwoju SCC po transplantacji rośnie w postępie wykładniczym a BCC liniowym. Rak płaskonabłonkowy rozwija się często wieloogniskowo i może mieć nietypowy obraz kliniczny, przypominając brodawki płaskie, rogowacenie słoneczne lub brodawki kolczystokomórkowego co powoduje znaczne trudności diagnostyczne. Trzeba również podkreślić, że rak płaskonabłonkowy u chorych po przeszczepieniu nerki rozwija się znacznie szybciej, ma skłonność do wzrostu naciekającego i w 8-12% przypadków daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [6,12-16]. Większość przerzutów pojawia się w okresie do około 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 chorego i starszy wiek. Niemniej obserwowano również przerzuty raka płaskonabłonkowego u młodych dorosłych po przeszczepieniu nerki [15]. 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 [16].

#### **1.3.1.2. Czerniak złośliwy**

Ze względu na odmienną niż w rakach skóry biologię oraz inne rokowanie czerniak złośliwy w populacji chorych po przeszczepieniu nerki wymaga oddzielnego omówienia. Może mieć lokalizacją skórą i poza skórą np. w gałce ocznej.

W porównaniu z rakami skóry istnieje znacznie mniej danych na temat częstości występowania czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów. Niewiele również wiadomo na temat rokowania u biorców przeszczepów z czerniakiem złośliwym w porównaniu z populacją ogólną oraz wyników odległych chorych, którzy mieli rozpoznanego czerniaka przed przeszczepieniem narządu [11,17]. W inicjacji i promocji czerniaka złośliwego biorą udział czynniki immunologiczne. Z tego względu możemy spodziewać się wzrostu występowania czerniaka złośliwego oraz gorszego rokowania w populacji chorych po przeszczepieniu narządów. Najczęstszą sytuacją kliniczną jest wystąpienie czerniaka złośliwego *de novo* po przeszczepieniu narządu lub w miejscu obecnego wcześniej znamienia. Stopień ryzyka nie jest dokładnie znany i bywa opisywany jako bądź to identyczny z tym w grupie chorych immunokompetentnych, aż do 12 – krotnie zwiększonej częstości czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządu [17-24]. Średni czas od transplantacji do pojawienia się czerniaka złośliwego u biorców przeszczepów to około 5 lat. Podobnie jak u chorych immunokompetentnych 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.

Znamiona barwinkowe i czerniak złośliwy są częstsze wśród dzieci po przeszczepieniu narządów w porównaniu z dorosłymi [25-27]. Analiza danych z Cincinnati Transplant Tumour Registry w latach 1968 – 1995 wykazała, że 4% wszystkich czerniaków wystąpiło w tym czasie u dzieci, podczas gdy czerniak złośliwy u dzieci immunokompetentnych stanowi tylko 0.3-0.4% wszystkich przypadków czerniaka. Czerniak złośliwy stanowił 12% wszystkich nowotworów skóry u chorych, którzy otrzymali przeszczep w dzieciństwie, oraz tylko 5% wszystkich nowotworów skóry u chorych poddanych przeszczepieniu w życiu dorosłym [27].

### 1.3.1.3. Inne nowotwory powstające u chorych po przeszczepieniu nerki

Poza rakami skóry do najczęstszych nowotworów występujących u chorych po przeszczepieniu nerki należą: potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD), (12-18% wszystkich nowotworów w tej grupie; 20-120 – krotnie większa chorobowość w porównaniu z populacją ogólną), mięsak Kaposiego (4-5%, 4- 500 razy częstszy), rak nerki (0,5-3,9%; 15-100 razy częstszy), rak szyjki macicy (9%, 14-16 razy częstszy), pierwotny rak wątroby (0,1-3%, 20-38 razy częstszy), nowotwory okolic anogenitalnych (2,5-2,8%, 30-40 razy częstsze), rak trzonu macicy (5 razy częstszy), rak pęcherza moczowego (3 razy częstszy) [4,6-8, 28-32]. Wyraźny jest też wzrost zapadalności na białaczki i nowotwory dróg żółciowych (5 razy częściej) [29,33,34]. Rak gruczołu krokowego oraz jajnika występuje rzadziej lub z jednakową częstością po przeszczepieniu narządów w porównaniu z populacją ogólną [4, 30,32]. Według niektórych autorów nowotwory takie jak rak płuca, sutka, okrężnicy, żołądka, przełyku, trzustki występują w obu populacjach z jednakową częstością, inni natomiast podają dwukrotny wzrost ich chorobowości dla biorców przeszczepów w porównaniu z populacją ogólną [9, 10, 31-35]. Około 50% nowotworów dotyczących układu pokarmowego u ludzi poddanych immunosupresji lokalizuje się w jelicie grubym, a w następnej w kolejności w wątrobie i przełyku. Według badań większość nowotworów występuje z jednakową częstością u kobiet i mężczyzn, jedynie nowotwory ośrodkowego układu nerwowego rozwijają się częściej u kobiet [30-32,36]. Względny rozkład poszczególnych nowotworów u biorców przeszczepów jest więc inny niż w ogólnej populacji.

**Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD)** jest niekontrolowaną proliferacją komórek układu chłonnego (najczęściej limfocytów B), która rozwija się w konsekwencji jatrogennej immunosupresji stosowanej po przeszczepieniu narządów unaczynionych lub szpiku kostnego [4]. W większości przypadków rozwija się z limfocytów B (ponad 90%), z ekspresją antygenu CD20+ i jest związana z infekcją wirusem EBV (Ebstein – Barr virus). Rzadziej stwierdza się przypadki EBV - negatywne lub takie, w których dochodzi do rozrostu limfocytów T (9%) lub sporadycznie komórek NK.

Największe ryzyko PTLD występuje w pierwszym roku po transplantacji i dotyczy zwłaszcza biorców EBV-seronegatywnych (pacjenci, którzy nie mieli wcześniej kontaktu z EBV i nie posiadają swoistych przeciwciał). W tym przypadku zapadalność na PTLD wynosi 23-50%, natomiast u biorców EBV-seropozytywnych 0,7-1,9%. Częstość występowania PTLD zależy także od rodzaju stosowanej immunosupresji i narządu przeszczepionego. Po przeszczepieniu nerki zachorowalność ta jest najniższa i wynosi 1-2%. Najwyższa częstość PTLD jest udokumentowana u chorych po przeszczepieniu jelit i dochodzi do 20% oraz płuc - 8%. Przyczyną jest silniejsza immunosupresja stosowana po przeszczepieniu jelit i płuc oraz większa masa przeniesionej w trakcie zabiegu operacyjnego tkanki chłonnej [37,38]. Liczne badania wskazują, że do zwiększonego ryzyka rozwoju PTLD prowadzi stosowanie silnych leków immunosupresyjnych, w szczególności przeciwciał antylimfocytarnych OKT3.

W chwili obecnej obowiązuje klasyfikacja PTLD WHO (*World Health Organisation*) z 2001 roku, która wyróżnia: uszkodzenia wczesne (łagodna hiperplazja plazmocytoza, zespół mononukleozopodobny), polimorficzna postać PTLD, monomorficzne postaci PTLD, nowotwory z komórek B, rozlany chłoniak z komórek B, chłoniak Burkitt –like, plazmocytoza, uszkodzenia plazmocytoza – like i Hodgkin-like PTLD.

W celu planowania leczenia i ustalenia rokowania istotny jest podział PTLD na postać wczesną i późną. Umowną granicą podziału jest czas od wykonania transplantacji do ujawnienia się choroby – do 12 miesięcy dla postaci wczesnej i powyżej roku dla postaci późnej. U chorych z postacią wczesną znacznie częściej stwierdza się związek z zakażeniem EBV. Natomiast u pacjentów z postacią późną stwierdza się częściej EBV-negatywną odmianę choroby. Postać późna w mniejszym stopniu odpowiada na ograniczenie lub zaprzestanie terapii immunosupresyjnej, a tym samym wiąże się z gorszym rokowaniem [4, 37,38]. Objawy kliniczne choroby są różnorodne, początkowo niecharakterystyczne. Zwykle obserwuje się zespół mononukleozopodobny albo niespecyficzne objawy ogólne: gorączkę, osłabienie, chudnięcie, potliwość, które mogą wystąpić również w dalszych etapach choroby. W miarę postępu choroby pojawiają się objawy wynikające z zajmowania narządów. Najczęściej oprócz węzłów chłonnych, zajęte są:



przewód pokarmowy, płuca, wątroba, ośrodkowy układ nerwowy, skóra oraz narząd przeszczepiony. 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 może sugerować jego odrzucanie. Do objawów narządowych należą: wzmożone ciśnienie śródczaszkowe w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego, objawy uszkodzenia wątroby (cechy cholestazy), zmiany skórne, głównie w przypadku chłoniaków pochodzących z limfocytów T (skóra może być jedyną lokalizacją choroby), objawy zajęcia szpiku kostnego [4,31,37]. W literaturze opisano 23 przypadki PTLD o lokalizacji pierwotnie skórnej. Większość pacjentów stanowili mężczyźni a pierwsze objawy choroby pojawiły się dopiero 5 lat od transplantacji. 17 z 23 chorych miało chłoniaka typu B, co wskazuje na zasadniczą różnicę w częstości skórnych chłoniaków typu B i T w porównaniu z populacją ogólną. W obrazie klinicznym najczęściej obserwowano pojedyncze lub mnogie, czasami wrzodziejące grudki i guzki na twarzy, tułowie i kończynach, mierzące od 0.5 do 2 cm. Pozostałe 6 przypadków stanowiły chłoniaki T- komórkowe. Ich obraz kliniczny odpowiadał obrazom widzianym w populacji ogólnej: zmiany naciekowe i rumieniowo-złuszczające (ziarniniak grzybiasty) lub erythrodermia (Zespół Sezarego) [6]. Mnogie i niecharakterystyczne objawy powodują, że rozpoznanie PTLD często jest stawiane z kilkumiesięcznym opóźnieniem.

**Mięsak Kaposiego (MK)** jest złośliwym nowotworem pochodzenia mezenchymalnego, opisanym po raz pierwszym przez Maurycego Kaposiego w 1872 roku. Histologicznie charakteryzuje się nieprawidłową angiogenezą, rozrostem śródbłonnków i nabłonków przekształcających się w komórki wrzecionowate oraz obecnością nacieku zapalnego złożonego z limfocytów, komórek plazmatycznych i fibroblastów. Można wyróżnić kilka klinicznych odmian mięsaka Kaposiego: postać klasyczna, postać endemiczna afrykańska, postać epidemiczna, wnikająca zakażenie HIV, postać związana z przeszczepieniem narządów (jatrogena po leczeniu lekami immunosupresyjnymi). Częstość występowania MK jest 80-500 razy większa u chorych po przeszczepieniu narządów w porównaniu z populacją ogólną

[4,6,36-38]. Istotną rolę w rozwoju nowotworu wykazują: stosowana immunosupresja (większa częstość u pacjentów otrzymujących przeciwciała poli- i monoklonalne oraz cyklosporynę), czynniki genetyczne (większa częstość u biorców pochodzenia afrykańskiego, karaibskiego oraz śródziemnomorskiego) jak też zakażenie wirusem HHV8 (Human Herpes Virus 8). 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 MK jest najczęstszym nowotworem wśród chorych po przeszczepieniu nerki (stanowi w tym rejonie 40-70% wszystkich nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządów) [36, 39-42]. W ogólnej populacji chorych po transplantacji uwzględnionych w Cincinnati Transplant Tumour Registry, MK stanowił 5,7% wszystkich nowotworów po wyłączeniu raków skóry i raka szyjki macicy [6]. Po raz pierwszy wykazano, że HHV8 stanowi przyczynę MK związanego z AIDS, a obecnie wirus ten jest bezpośrednio wiązany ze wszystkimi epidemiologicznymi formami MK. Większość przypadków potransplantacyjnego MK łączy się z reaktywacją zakażenia HHV8. Ryzyko rozwoju MK u chorych HHV8-seropozytywnych wynosi 23- 28% w porównaniu z niskim ryzykiem u pacjentów seronegatywnych - 0,7% [41,42]. Nowotwór ten zazwyczaj pojawia się dość wcześnie po przeszczepieniu (średnio 13 miesięcy). Częściej dotyczy młodych mężczyzn niż kobiet (3,3:1), średni wiek chorych to 43 lata. 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 MK najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych, przewodzie pokarmowym oraz płucach. W przypadku MK z zajęciem jedynie skóry pięcioletnie przeżycie określone jest na 90%, natomiast przy zajęciu narządowym na 70%.

### 1.3.2. Nowotwory rozpoznane i leczone przed przeszczepieniem nerki

Chorych, u których rozpoznano i leczono nowotwór złośliwy przed przeszczepieniem nerki, cechuje duże ryzyko wznowy nowotworu po transplantacji. Jest ono ponad dwukrotnie wyższe niż powstanie nowotworu *de novo* w pozostałej grupie biorców nerki. Ryzyko to zależy od rodzaju nowotworu przed transplantacją oraz intensywności i rodzaju immunosupresji. W badaniach retrospektywnych nawrót choroby obserwowano u 21% chorych, i to przede wszystkim tych nowotworów, które były leczone w okresie krótszym niż dwa lata przed przeszczepieniem nerki (54%). Nowotwory leczone w czasie dłuższym niż 5 lat stanowiły 13% wszystkich wznów [43]. Na podstawie tych badań Penn i wsp. podzielili nowotwory ze względu na ryzyko nawrotu i wyróżnili: nowotwory o niskim (<10%), średnim (11-25%) i wysokim ryzyku wznowy (>25%) (tab.1). Według tego opracowania największym ryzykiem nawrotu po przeszczepieniu cechowały się: szpiczak mnogi (67%), raki skóry (53%), rak pęcherza moczowego (29%), mięsaki (29%), objawowy rak nerki (27%) oraz czerniak złośliwy (23%). Z danych UNOS wynika, że ryzyko nawrotu nowotworów jest największe w przypadku przeszczepienia wątroby (6.5%) a najmniejsze w przypadku przeszczepienia nerki (1,1%) [43].

Podjęcie decyzji o przeszczepieniu narządu u chorego, który miał wcześniej rozpoznanego i leczonego czerniaka jest trudna. Po pierwsze immunosupresja włączona u tych chorych zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego ogniska czerniaka a dodatkowo może uaktywnić proliferację nieaktywnych mikroprzerzutów utrzymywanych przez długi czas pod kontrolą immunologiczną. W jednym z czterech badań opisujących chorych z czerniakiem złośliwym przed przeszczepieniem, 31 chorych miało czerniaka przed transplantacją i u 6 z nich obserwowano wznowę choroby, z powodu której, wszyscy chorzy zmarli [44]. Należy podkreślić, że u wszystkich chorych w tej grupie nie obserwowano wznowy czerniaka minimum 10 lat przed przeszczepem. W kolejnej pracy dwóch chorych miało czerniaka przed przeszczepieniem, odpowiednio 5 i 22 lata przed transplantacją. Obaj chorzy zginęli z powodu czerniaka po przeszczepieniu narządu [45]. W innej pracy opisano trzech chorych, u których czerniak wystąpił odpowiednio 1, 9 i 27 lat

przed przeszczepem. Wszyscy chorzy zginęli po przeszczepie z powodu czerniaka złośliwego [12].

**Tab. 1. Ryzyko nawrotu choroby nowotworowej u chorych po przeszczepieniu nerki [na podstawie 4, 6]**

Ryzyko nawrotu po przeszczepieniu	Typ nowotworu
<p>Niskie ryzyko (&lt; 10%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•przypadkowo wykryty nowotwór nerki</li> <li>•chłoniak</li> <li>•rak jądra</li> <li>•rak szyjki macicy</li> <li>•rak trzonu macicy</li> <li>•rak gruczołu tarczowego</li> </ul>
<p>Średnie ryzyko (11-25%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• guz Wilms'a</li> <li>• rak jelita grubego</li> <li>• rak gruczołu krokowego</li> <li>• rak piersi</li> </ul>
<p>Duże ryzyko (&gt;25%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rak pęcherza moczowego</li> <li>• mięsaki</li> <li>• rak skóry</li> <li>• objawowy rak nerki</li> <li>• szpiczak</li> <li>• czerniak złośliwy.</li> </ul>

### 1.3.3. Nowotwory przeniesione od dawcy

Większa część przypadków przeniesienia nowotworu od dawcy pochodzi sprzed wielu lat, kiedy nie istniały ścisłe kryteria kwalifikacji dawców do transplantacji. Penn i wsp. opublikowali retrospektywną analizę dotyczącą 270 dawców z nowotworami. Przeniesienie nowotworu obserwowano u 107 biorców narządów od tych dawców (43%). U 66 (61%) biorców doszło do ujawnienia przerzutów odległych [3,46,47]. Obecne dane literaturowe wskazują na niewielki odsetek nowotworów przeniesionych od dawcy (0,017%) [4,48]. Dokładna weryfikacja dawców pod kątem onkologicznym ma wielkie znaczenie ze względu na możliwość przeniesienia nowotworu od jednego dawcy do nawet sześciu biorców. Stwierdzenie nowotworu u dawcy jest przeciwwskazaniem do poboru narządów z wyjątkiem raków skóry o niskim stopniu zaawansowania i niektórych pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Nowotwory stwierdzone u dawcy różnią się wskaźnikiem przeniesienia do biorcy. Wskaźnik ten jest szczególnie wysoki dla czerniaka złośliwego, kosmówczaka, chłoniaków, raka płuc, raka piersi, raka nerki oraz raka jelita grubego. Niższy wskaźnik mają nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ rzadko dają przerzuty i najczęściej charakteryzują się jedynie złośliwością miejscową. Wyjątek stanowi glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme) i gwiaździak (astrocytoma) u dorosłych oraz rdzeniak (medulloblastoma) u dzieci. Nowotwory te stanowią łącznie 0,5-2,3% nowotworów ośrodkowego układu nerwowego [4, 48].

Czerniak złośliwy przeniesiony od dawcy jest jednym z najczęściej przenoszonych nowotworów i stanowi 28% wszystkich nowotworów przeniesionych od dawcy [5,11,17]. W większości przypadków mikroprzerzuty czerniaka do mózgu nie są prawidłowo rozpoznawane i do końca traktowane jako pierwotny guz mózgu lub ostre mózgowo naczyniowe. Ryzyko przerzutów jest bardzo wysokie a 5-letnie przeżycie szacowane na zaledwie 5% [44,49-52]. W największym badaniu przeprowadzonym przez Penna i wsp., z 20 chorych, którzy otrzymali narządy od 11 dawców z potwierdzonym czerniakiem złośliwym, 16 rozwinęło przerzuty, z czego 11 zmarło. Jeden chory miał przerzut w przeszczepionej nerce, którą usunięto a chory powrócił na

dializoterapię [46]. W innym badaniu nie obserwowano rozwoju czerniaka u biorców, których dawcy narządów mieli czerniaka leczonego minimum 5 lat przed pobraniem narządów [53].

#### **1.3.4. Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki**

W literaturze opisywanych jest kilka czynników, które wpływają znacząco na wzrost ryzyka występowania nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki. Przede wszystkim nowotwory występują częściej u chorych, którzy byli długo dializowani. Wynika to z zaburzeń układu immunologicznego, pojawiających się w miarę postępu przewlekłej niewydolności nerek i nasilających się podczas leczenia dializami. Do pozostałych czynników zwiększających częstość występowania nowotworów zalicza się: występowanie nowotworu w okresie przedtransplantacyjnym, stosowanie intensywnej terapii immunosupresyjnej po transplantacji nerki, infekcje wirusami onkogennymi [4,54].

Zaawansowany wiek dawcy, zaburzenia regulacji immunologicznej, predyspozycje genetyczne i czynniki środowiskowe (UV i palenie tytoniu), również mogą stymulować rozwój choroby nowotworowej. Przewlekłe pobudzanie ustroju biorcy antygenami przeszczepionego narządu może w połączeniu z innymi czynnikami, prowadzić do nasilonego rozplemu tkanki limfoidalnej, wynikiem czego jest złośliwa transformacja [55]. Jako niezależne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów pozaskórnych u pacjentów poddanych transplantacji wymienia się starszy wiek, płeć męską, rasę białą, pochodzenie kaukazkie, otyłość, niecukrzycową etiologię choroby nerek. Zwiększona częstość nowotworów anogenitalnych i raka nerki wykazuje związek z przyczyną niewydolności nerek, jaką jest nefropatia analgetyczna i wielotorbielowatość nerek. W przypadku nowotworów anogenitalnych dodatkowym czynnikiem jest zakażenie wirusem HPV [32].

Ryzyko rozwoju raków skóry i czerniaka złośliwego zależą od wieku w czasie transplantacji, fototypu skóry, ekspozycji słonecznej – w związku z tym szerokości geograficznej i rodzaju immunosupresji. Dla chorych, u których

przeszczepiono nerkę przed 40 rokiem życia, rozwój raków skóry obserwuje się najczęściej 7-8 lat po przeszczepieniu nerki. Czas ten skraca się to 2-3 lat dla chorych, u których przeszczepienie nerki wykonano po 60-tym roku życia [16,56,57].

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka skóry jest ekspozycja słoneczna, na którą wskazuje: częstsza lokalizacja nowotworów na odsoniętych częściach ciała, przewaga chorych z jasnym fototypem skóry i największa zapadalność na te nowotwory w ośrodkach transplantologicznych w Australii i Nowej Zelandii [5,6,12,58]. Promieniowanie UV jest jednocześnie jedynym czynnikiem ryzyka, którego można faktycznie unikać. Promieniowanie UV jest odpowiedzialne za miejscowy spadek odporności w skórze, najprawdopodobniej pogłębiony dodatkowo poprzez przyjmowane ogólnie leki immunosupresyjne. Zmniejszona zostaje ilość komórek Langerhansa w skórze i osłabiona ich funkcja immunologiczna. Wiele prac wskazuje, że większość chorych nie jest odpowiednio informowana o konieczności i metodach unikania promieniowania UV [59-61].

Najlepiej poznanymi czynnikami rozwoju czerniaka są ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV) oraz oparzenia słoneczne, przede wszystkim w dzieciństwie. W populacji chorych immunokompetentnych znaczenie ma również fototyp skóry. Osoby z fototypem I i II według klasyfikacji Fitzpatricka ulegają oparzeniom słonecznym już przy niewielkiej dawce promieniowania. Występowanie licznych, atypowych znamion stawia chorego w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia czerniaka.

Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wszystkich nowotworów są leki immunosupresyjne stosowane po przeszczepieniu nerki. Stosowane schematy leczenia immunosupresyjnego cechuje coraz większa skuteczność, co wiąże się z coraz dłuższym przeżyciem przeszczepionego narządu i chorego. Niepożądanym skutkiem intensywniejszej immunosupresji jest zwiększone występowanie infekcji i rozwój nowotworów [4,5,62]. Nowotwory skóry są związane z intensywną immunosupresją, na co wskazuje znacząco niższy poziom CD4+ u chorych po przeszczepieniu nerki z nowotworem skóry w porównaniu z chorymi bez tych nowotworów [6,63].

W leczeniu immunosupresyjnym wykorzystywane są leki z różnych grup. Najczęściej wykorzystywane są: antymetabolity (azatiopryna), inhibitory

kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus), selektywne antymetabolity (mykofenolan mofetylu), inhibitory mTOR (sirolimus i ewerolimus) oraz przeciwciała poli- i monoklonalne ( ATG, OKT3, bazyliksimab, daklizumab). Badania Dantala i wsp. wskazują na mniejszą ilość nowotworów u chorych, u których utrzymywano niższe poziomy cyklosporyny (CsA) [64]. Wykazano też wyższą całkowitą dawkę cyklosporyny u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór. Chorzy po przeszczepieniu serca, otrzymujący znacznie intensywniejszą immunosupresję mają 3-krotnie większą zapadalność na nowotwory skóry w porównaniu z chorymi po przeszczepieniu nerki [6]. Inne badania wykazały, że chorzy leczeni według schematu trójlekowego (cyklosporyna – CsA, azatiopryna – AZA, glikokortykosteroidy – GS) w porównaniu z grupą chorych leczonych schematem dwulekowym (AZA, GS) mają 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów skóry [6,56]. 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 oraz przez zwiększoną stymulację uwalniania TGF beta [65,66]. Azatiopryna w bardzo znaczącym stopniu może wpływać na rozwój nowotworów skóry przez bezpośrednie uszkodzenie nici chromosomalnych lub też hamowanie syntezy DNA. W ten sposób zaburza mechanizmy odpowiedzialne za naprawę DNA po naświetlaniu skóry promieniowaniem UV [31, 67].

W ostatnich latach do powszechnego użytku wprowadzono nowe leki immunosupresyjne: takrolimus (TAC), mykofenolan mofetylu (MMF) oraz sirolimus (RAPA). Leki te są wykorzystywane w nowych schematach w celu uzyskania skuteczniejszej immunosupresji. Badania porównujące wpływ różnych inhibitorów kalcyneuryny (CsA versus TAC) na nowotwory wskazują, że mniejsze ryzyko wystąpienia np. PTLD jest u chorych stosujących cyklosporynę [68,69]. Inne badania nie potwierdzają takiej zależności [70]. Istnieją badania wskazujące na mniejsze ryzyko rozwoju raka skóry u chorych leczonych takrolimusem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi cyklosporynę [56].

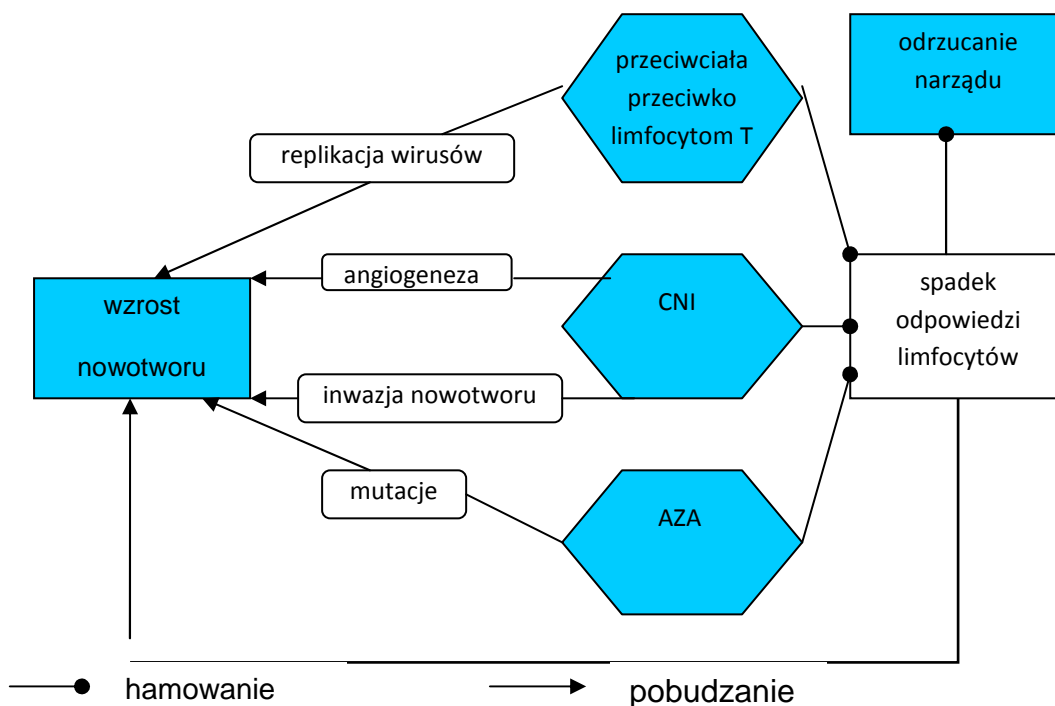
Mykofenolan mofetylu to lek z grupy substancji antyproliferacyjnych, którego postać aktywna – kwas mykofenolowy (MPA), hamuje konwersję



inozyno – monofosforanu do guanozyno - monofosforanu. Badania porównujące pacjentów leczonych azatiopryną (AZA) z pacjentami leczonymi mykofenolanem mofetylu wskazują na większy odsetek nowotworów w grupie leczonej azatiopryną. Ponadto w badaniach wykonywanych *in vitro* MMF okazał się silnym inhibitorem angiogenezy i wyraźnie zmniejszał wzrost komórek guza [71]. Rezultaty te sugerują większe bezpieczeństwo onkologiczne stosowania MMF w porównaniu z AZA u pacjentów po transplantacji nerki.

Sirolimus (RAPA) cechuje się wśród leków immunosupresyjnych silnym działaniem antyproliferacyjnym, które wynika z hamowania odpowiedzi proliferacyjnej komórek na mitogeny. Dotychczasowe badania wskazują na zmniejszoną ilość nowotworów u chorych, u których w schematach znalazł się sirolimus. Istotnym wskazaniem do włączenia tego leku po przeszczepieniu nerki lub konwersji na sirolimus jest nowotwór przed przeszczepieniem nerki lub pojawienie się nowotworu po przeszczepieniu. Obecnie prowadzone badania wskazują również na możliwość wykorzystania sirolimusu i innych inhibitorów mTOR (inhibitory sygnału proliferacji) w ukierunkowanej terapii nowotworów [4].

Dobrze poznany wpływ na rozwój chłoniaków po przeszczepieniu ma stosowanie przeciwciał poli- i monoklonalnych (ATG-globulina antytymocytarna, OKT3 - muromonab – CD3). Szczególnie duże ryzyko wiąże się z wielokrotnym ich podawaniem. Badania wskazują na silny związek między indukcją za pomocą OKT3 a rozwojem PTLD (11,4% i 1,3%) – odpowiednio w przypadkach z zastosowaniem lub bez OKT3 [38, 68]. Wieloczynnikowa analiza danych z ANZTR (Australia – New Zeland Dialysis and Transplant Registry) podkreśla, że leczenie ATG i OKT3 wiąże się ze statystycznie znamionym wzrostem występowania nieziarniczych chłoniaków, raka szyjki macicy oraz raka sromu [37]. Wielu autorów udowodniło brak związku między leczeniem ATG i OKT3 a występowaniem nowotworów skóry [13,14,63]. Humanizowane monoklonalne przeciwciała anty-CD 25, bazyliksimab i daklizumab, hamują odpowiedź zależną od  $IL-2$ . Uzupełniają działanie inhibitorów kalcyneryny, których stosowanie powoduje zmniejszenie wytwarzania  $IL-2$ . Wykorzystuje się je do profilaktyki epizodów ostrego odrzucania, a nie do ich leczenia. Nie wykazano wpływu tych leków na rozwój nowotworów [2,4].



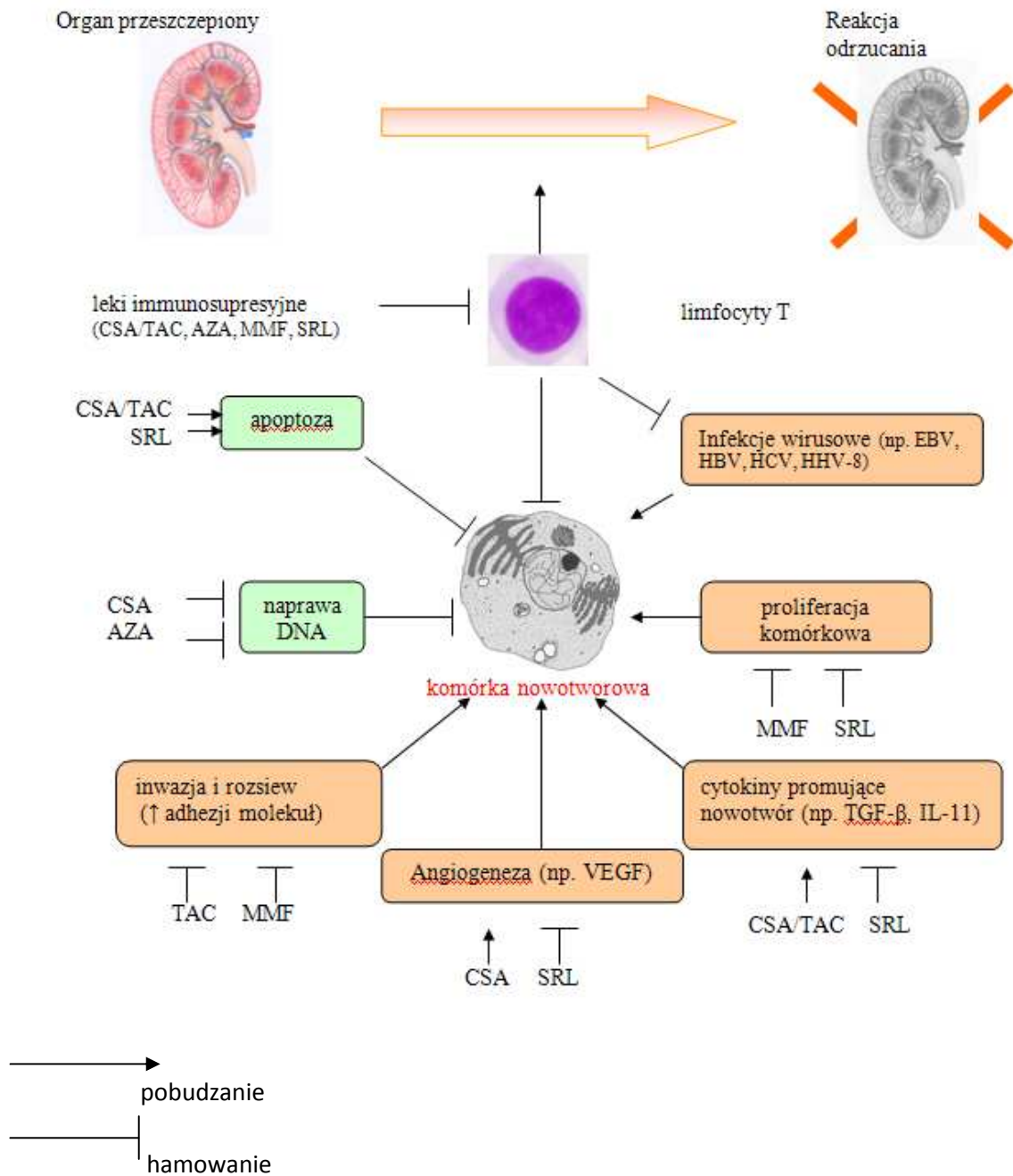
AZA – azatiopryna, CNI – inhibitory kalcyneuryny

**Ryc. 4. Schemat potencjalnych mechanizmów działania leków immunosupresyjnych na powstawanie nowotworów [na podstawie 72]**

Rozwój niektórych nowotworów jest niewątpliwie spowodowany zakażeniami wirusami onkogennymi. Stwierdzono istnienie związku pomiędzy infekcją wirusem Epsteina – Barr (EBV: Epstein – Barr virus) a rozwojem PTLD. Wirusy zapalenia wątroby typu B i C mogą powodować rozwój pierwotnego raka wątroby. Zakażenie wirusem opryszczki typu 8 (HHV8 – human herpes virus 8) jest związane z występowaniem mięsaka Kaposiego. Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV – human papilloma virus) mogą stać się przyczyną stanów przednowotworowych a także raków szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu i prącia (głównie HPV 16 i 18). Coraz więcej badań wskazuje na możliwy wpływ wirusów HPV (HPV 5 i 8) na rozwój raków skóry, głównie raka płaskonabłonkowego u chorych poddanych przewlekłej immunosupresji [54,63]. Ostatnie badania z zastosowaniem metod umożliwiającymi wykrycie niemal wszystkich poznanych typów wirusów HPV jednocześnie w jednej

próbie, wykazały obecność DNA wirusów HPV w 80% - 90% próbek z raków płaskonabłonkowych chorych po przeszczepieniu nerki [badania własne, w trakcie publikacji]. Wirusy zaburzają mechanizmy kontrolujące cykl komórkowy i podziały komórek poprzez hamowanie apoptozy. W odpowiedzi na uszkodzenia DNA, dochodzi do interferencji białka wirusowego FLIPs z genem p53 indukującym apoptozę i poprzez to zjawisko do zahamowania przebiegu apoptozy. Dodatkowo, komórki wykazujące ekspresję antygenów wirusowych na swojej powierzchni nie są zauważane przez układ immunologiczny gospodarza na skutek zjawiska mimikry antygenowej.

Czynniki genetyczne stanowią również domniemany czynnik sprzyjający rozwojowi nowotworów, natomiast wyniki badań na ten temat nie są jednoznaczne. Wpływ niezgodności HLA między dawcą a biorcą na częstsze występowanie nowotworów skóry, który wykazała grupa holenderska, nie został potwierdzony przez badania australijskie i angielskie [6,73,74]. Najprawdopodobniej wpływ tych genów na rozwój raka skóry jest istotnie modyfikowany przez intensywne promieniowanie UV.



CSA – cyklosporyna, TAC – takrolimus, AZA - azatiopryna, MMF - mykofenolan mofetylu, SRL - sirolimus, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV - wirus zapalenia wątroby typu C, VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, TGF – transformujący czynnik wzrostu, IL- interleukina

**Ryc. 5. Schemat potencjalnych mechanizmów prowadzących do rozwoju nowotworu u chorych po przeszczepieniu nerki [na podstawie 33]**

Genetycznie uwarunkowana zdolność do metabolizowania wolnych rodników wzbudzonych po naświetlaniu promieniowaniem UV, może mieć istotne znaczenie w predyspozycjach do rozwoju nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniu nerki. U chorych po przeszczepieniu nerki wykazano genetycznie zmienne warianty glutationo-S-transferazy, enzymu biorącego udział w eliminacji wolnych rodników [75].

Poznanych jest kilka czynników genetycznych mających wpływ na większą tendencję do występowania czerniaka w obciążonych rodzinach. W takich rodzinach rozwija się 5% wszystkich czerniaków złośliwych. Zidentyfikowano liczne zaburzenia dotyczące genów podejrzewanych o wpływ na powstawanie czerniaka. Najlepiej poznanymi jest gen CDK4, którego produkt jest kinazą zależną od cyklin oraz CDKN2A, określane też jako p16 lub MTS1, który hamuje reakcje kinaz zależnych od cyklin. Gen ten ma również związek z występowaniem zespołu znamion dysplastycznych [76-77]. Gen dla receptora melanokortynowego 1 (MC1R) jest odpowiedzialny za fenotyp rudych włosów i szczególnie często bywa spotykany w populacji celtyckiej lub nordyckiej. Większa ekspresja feomelaniny we włosach i skórze tych ludzi powoduje zmniejszoną zdolność do opalania i zwiększa ryzyko czerniaka. Obserwacje wskazują, że zmniejszona zawartość melaniny w skórze stanowi czynnik usposabiający do rozwoju tego nowotworu [78].

Mechanizmy immunologiczne odgrywają podstawowe znaczenie w ochronie przed inicjacją i promocją rozwoju czerniaka złośliwego. Interleukina 2, która jest odpowiedzialna za odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki przeciwko czerniakowi, jest znacząco hamowana przez inhibitory kalcyneuryny standardowo przyjmowane jako część leczenia immunosupresyjnego przez chorych po przeszczepieniach. Biorąc to pod uwagę można przypuszczać, że immunosupresja może znacząco zwiększać częstość występowania, ryzyko wznowy i przerzutów czerniaka u chorych po przeszczepieniach narządowych, a tym samym znacząco pogarszać ich rokowanie, co do wyleczenia i przeżycia.

Również wcześniejsze występowanie raków skóry - raka podstawnokomórkowego (BCC) lub płaskonabłonkowego (SCC) jest silnym czynnikiem predylekcyjnym wystąpienia czerniaka.

## 2. Uzasadnienie podjęcia badań

W wielu krajach istnieją systemy powszechnej rejestracji zmian nowotworowych u chorych po przeszczepieniu narządów. Wydzielone są one najczęściej z systemów rejestrujących wszystkie nowotwory złośliwe w kraju. W krajach takich jak Szwecja, Norwegia, Irlandia, a ostatnio również w Wielkiej Brytanii i Francji system powszechnej rejestracji zmian nowotworowych pozwala na dokładną ocenę stopnia zagrożenia chorobami nowotworowymi w populacji chorych po przeszczepieniu narządów, co z kolei ułatwia zaplanowanie działań profilaktycznych. W bazach tych rejestrowane są zarówno nowotwory narządowe, jak również złośliwe nowotwory skóry takie jak czerniak, rak płaskonabłonkowy, rak podstawnokomórkowy i inne rzadsze nowotwory skóry np. rak z komórek Merkele. Prace naukowe z tych ośrodków dokładnie podają stopień zagrożenia poszczególnymi nowotworami [5,6,16,23]. W Polsce możliwość oceny skali zagrożenia jest w dużej mierze ograniczona z powodu braku systemu ogólnopolskiej rejestracji powstających nowotworów, a w związku z tym braku danych o częstości poszczególnych zmian nowotworowych w tej populacji.

W Polsce opublikowano dotychczas jedynie kilka artykułów na temat częstości występowania nowotworów skóry w grupie chorych po przeszczepieniu nerki, z czego większość to prace pogładowe [79-81]. Nie ma również zbyt wielu publikacji dotyczących nowotworów narządowych w dużej grupie biorców przeszczepionej nerki. Większość ukazujących się prac to artykuły pogładowe lub opisy przypadków z poszczególnych ośrodków [7,37, 55].

W porównaniu z rakami skóry znacznie mniej wiadomo na temat czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu nerki. Czerniak jako nowotwór skóry o zupełnie odmiennej biologii, przebiegu klinicznym i rokowaniu niż raki skóry, wymaga oddzielnej oceny. Dane dotyczące częstości czerniaka złośliwego w omawianej populacji są bardzo różne, często zupełnie odmienne, co najpewniej wynika z niewielkiej ilości przypadków klinicznych w poszczególnych badaniach [5,16,17, 20-24].

W piśmiennictwie światowym nie ukazała się dotychczas publikacja oceniająca czas przeżycia odległego oraz rokowanie chorych po przeszczepieniu narządów, u których rozwinął się czerniak złośliwy. Można jedynie było przypuszczać, że chorzy z czerniakiem złośliwym po przeszczepieniu narządów mają gorsze rokowanie i krótsze przeżycie w porównaniu z populacją ogólną, nie znana była jednak wielkość ani istotność statystyczna tych różnic. Jedynie badania oparte na analizie dużej grupy chorych, z długim okresem obserwacji po rozpoznaniu czerniaka złośliwego umożliwiają uzyskanie takich danych. Możliwość zebrania dużej części potrzebnych informacji powstała dzięki uzyskaniu przez autorkę pracy stypendium naukowego w 2005 roku na realizację projektu badawczego pod kierunkiem pani profesor Fenelli Wojnarowskiej w Klinice Dermatologii w Oxfordzie w Wielkiej Brytanii (*Dermatology Department in Oxford, Medical University of Oxford*). Projekt naukowy dotyczył oceny częstości występowania, czasu przeżycia i rokowania chorych z czerniakiem złośliwym, będących po przeszczepieniu narządów. Ośrodek oksfordzki brał jednocześnie udział w ocenie powyższych danych z wielu krajów europejskich, wchodzących w skład międzynarodowej organizacji SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients – Europe), włączając do badania największą liczbę chorych z czerniakiem (24 chorych). SCOPE zostało założone w 2002 roku przez dermatologów z kilku krajów Europy, między innymi Francji, Niemiec, Szwecji, Hiszpanii, zajmujących się problemami skórnymi chorych po transplantacji organów. Autorka pracy uzyskała status reprezentanta Polski w SCOPE w 2005 roku. Obecnie SCOPE skupia ponad 30 krajów członkowskich. Stypendium w Oxfordzie było finansowane przez Uniwersytet w Oxfordzie i Fundację im. Jakuba hr Potockiego. Materiał badania dotyczący czerniaka złośliwego pochodzi zatem z badań za granicą (uzyskano zgodę pozostałych autorów na wykorzystanie wyników pracy – załącznik 1), natomiast dane dotyczące raka skóry i nowotworów narządowych zebrano w Polsce.

### **3. Cel pracy**

Celem pracy było określenie ryzyka zachorowania na raki skóry i czerniaka złośliwego oraz uzyskanie nowatorskich danych dotyczących oceny przeżycia i rokowania u chorych z czerniakiem złośliwym po przeszczepieniu narządów. Jednym z założeń badania było również uzyskanie nowych danych klinicznych dotyczących chorych, u których pojawiają się nowotwory skóry. Zaplanowano dodatkowo zebranie i analizę wszystkich przypadków nowotworów narządowych, które wystąpiły u biorców przeszczepu nerki w ośrodku transplantacyjnym w Gdańsku. Końcowym celem pracy było zaproponowanie metod i działań profilaktycznych zmierzających do zapobiegania i wczesnego wykrywania nowotworów u chorych z przeszczepioną nerką, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów skóry.

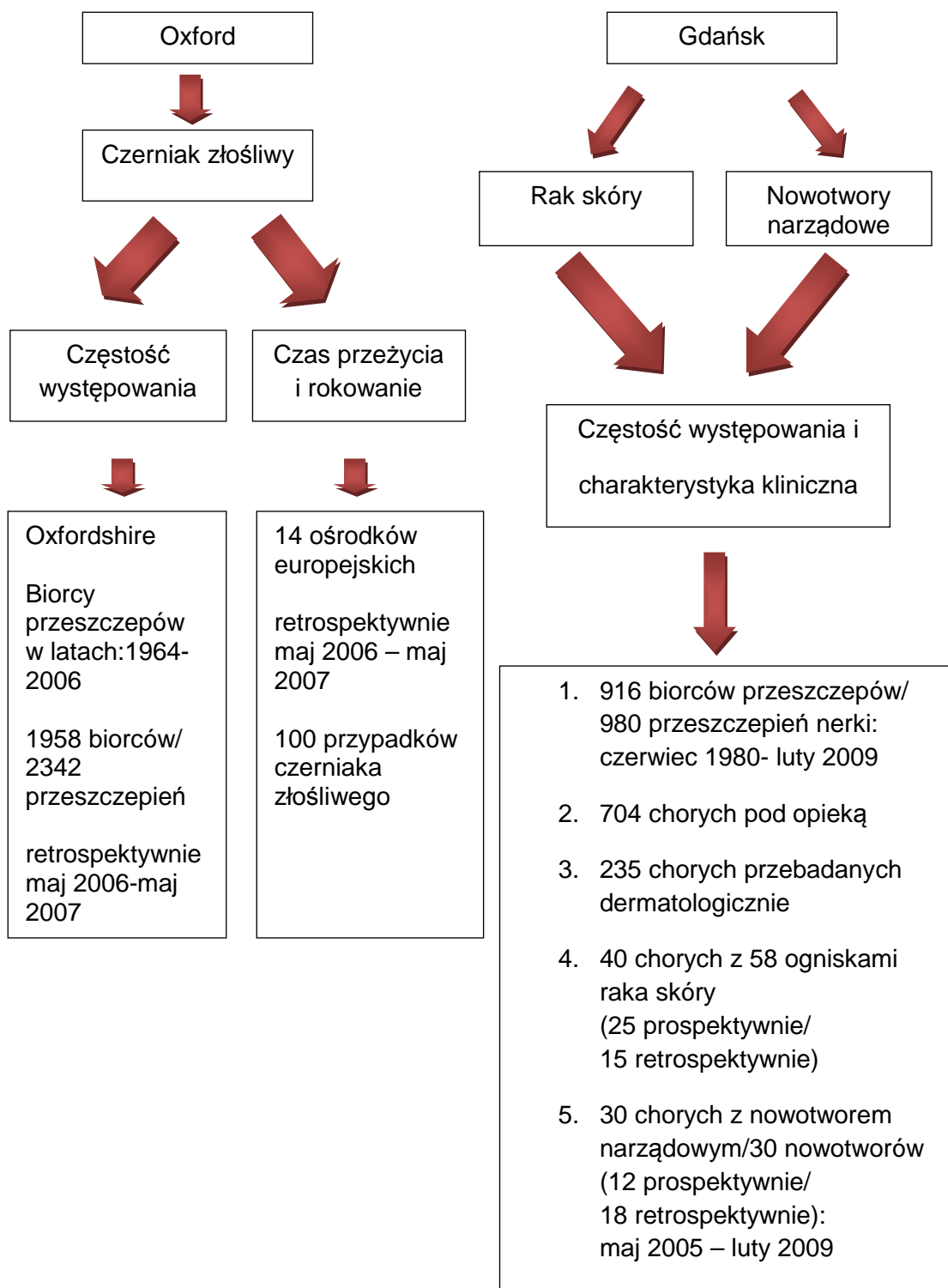
#### **3.1. Cele szczegółowe**

1. Określenie częstości występowania raków skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki
2. Określenie częstości występowania czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów.
3. Ocena czasu przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządu z czerniakiem złośliwym
4. Określenie częstości występowania nowotworów narządowych w populacji chorych po przeszczepieniu nerki
5. Wskazanie metod profilaktyki nowotworów w populacji chorych po przeszczepieniu nerki, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów skóry



## 4. Materiał i Metody

Praca ma charakter badania prospektywno – retrospektywnego, wieloośrodkowego, połączonego z wieloetapową kontrolą jakości. Wszystkie przypadki nowotworów, które wystąpiły w badanej grupie do roku 2005 zostały włączone do badania retrospektywnie, natomiast przypadki z lat 2005-2009 włączono prospektywnie. Uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Badań Etycznych (Nr NKEBN/612/2004). Badanie było prowadzone w dwóch ośrodkach: Akademii Medycznej w Gdańsku – Klinika Chirurgii Plastycznej i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych oraz na Uniwersytecie w Oxfordzie – Klinika Transplantologii Klinicznej i Klinika Dermatologii (University of Oxford; Oxford Transplant Centre, Dermatology Department). W ośrodku oksfordzkim gromadzono i analizowano dane dotyczące oceny częstości występowania czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów. W celu oceny czasu przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządu z czerniakiem złośliwym analizowano dane z 14 ośrodków europejskich, będących członkami SCOPE. W ośrodku gdańskim informacje zbierano pod kątem oceny częstości występowania raków skóry oraz nowotworów pozaskórnych (narządowych) w populacji chorych po przeszczepieniu nerki. Wszyscy chorzy włączeni do badania prospektywnie wyrazili zgodę na udział w badaniu i ewentualną biopsję diagnostyczną.



**Ryc. 6. Schemat zbierania materiału do badania**

## 4.1. Charakterystyka kliniczna badanych grup

Od 1980 roku do końca 2008 roku wykonano łącznie w Akademii Medycznej w Gdańsku 1008 przeszczepień nerek u 916 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (347 kobiet i 569 mężczyzn). Średni wiek chorych przy przeszczepieniu wynosił 43,6 lat.

Z tej grupy 83 chorych zmarło, u 75 chorych konieczne było ponowne wdrożenie dializoterapii, natomiast 54 chorych przeszło do leczenia w innym ośrodku transplantacyjnym. W styczniu 2009 roku pod opieką Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku pozostawało 704 chorych. U części z nich dokonano przeszczepienia nerki w innych ośrodkach transplantacyjnych w Polsce.

W analizowanej grupie 830 chorych miało pojedyncze przeszczepienie nerki (90,6%), 80 chorych przebyło dwa przeszczepienia (8,7%), a u 6-ciu chorych wykonano 3 przeszczepienia nerki.

Średni czas obserwacji od daty przeszczepienia do zakończenia badania w lutym 2009 wynosił 63,4 miesiąca.

Spośród ogólnej populacji osób po przeszczepieniu nerki, u 97,1 % chorych zastosowano w schemacie immunosupresji glikokortykosteroid, 84,2% chorych przyjmowało cyklosporynę, 59% azatioprynę, 52,7% mykofenolan mofetylu, 26,6% takrolimus, a 6,8% sirolimus. Przeciwciała ATG lub OKT3 otrzymało 39 chorych (4,4%), w tym ATG zastosowano u 34 osób (3,6%). Dodatkowo 11 chorych (1,2%) miało leczenie indukcyjne za pomocą bazyliksimabu (simulect), a 7 chorych (0,8 %) otrzymało daklizumab (zenapax).

Dane dotyczące czasu dializoterapii prowadzonej przed transplantacją były dostępne u 875 chorych. Średni okres dializowania chorych wyniósł 31,4 miesiąca (0-335 miesięcy).

Średni wiek zgonu w populacji chorych poddanych transplantacji w Gdańsku wynosił 52,1 lat (21,3 – 85 lat), natomiast średni odstęp czasu między przeszczepieniem a zgonem to 50,5 miesiąca (0 – 168 miesięcy).

W badanej grupie nowotwór skóry lub nowotwór narządowy (pozaskórny) rozwinęło łącznie 66 chorych, co stanowiło 7,15 % całej populacji biorców przeszczepów. Nowotwór skóry rozwinęło 40 spośród nich (4,33%), natomiast nowotwór narządowy 30 (3,25 %) chorych po przeszczepieniu nerki.

Do badania oceniającego częstość występowania raków skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki włączono łącznie 40 chorych z rakiem skóry, z czego prospektywnie włączono 25 chorych (62,5%) i retrospektywnie 15 chorych (37,5%). Wiek chorych przy przeszczepieniu nerki dla tej grupy zawarty był w granicach od 17 do 77 lat, średnia wieku wynosiła 49,4 lat.

Do badania oceniającego częstość występowania nowotworów narządowych w populacji chorych po przeszczepieniu nerki włączono łącznie 30 chorych z nowotworami narządowymi, z czego prospektywnie włączono 12 (40%) i retrospektywnie 18 (60%) chorych. Wiek chorych przy przeszczepieniu nerki dla tej grupy zawarty był w granicach od 20 do 74 lat; średnia wieku wynosiła 48,1 lat.

Częstość występowania czerniaka złośliwego została obliczona wśród chorych, którzy mieli przeprowadzoną transplantację nerki od maja 1964 do marca 2006 roku w Oxfordzie. Analizę przeprowadzono dla 1958 chorych, u których wykonano 2342 przeszczepienia narządów (nerki lub nerki z trzustką). Włączono wszystkie przypadki czerniaka inwazyjnego, natomiast wykluczono z badania przypadki czerniaka in situ. Grupa chorych z czerniakiem składała się z 10 mężczyzn i 2 kobiet. Wiek chorych przy przeszczepieniu narządu dla tej grupy zawarty był w granicach od 20 do 64 lat, średnia wieku wynosiła 40 lat. Wiek w momencie wykrycia czerniaka wynosił średnio 50 lat (36-73 lata). Średni okres czasu między przeszczepieniem nerki a rozwojem czerniaka wynosił 121 miesięcy (15-248 miesięcy).

Wszyscy chorzy z rozpoznaniem czerniakiem mieli typ skóry I, II lub III według klasyfikacji Fitzpatricka, z wyjątkiem jednego chorego pochodzenia azjatyckiego, który miał typ skóry V. U pięciorga chorych prowadzono leczenie immunosupresyjne już przed przeszczepem. Większość chorych potwierdziło przebycie silnego oparzenia słonecznego w dzieciństwie i/lub intensywną ekspozycję na światło słoneczne w dzieciństwie i życiu dorosłym. Dziewięcioro z nich miało liczne znamiona atypowe a jeden chory bardzo znamienisty wywiad rodzinny – matka miała dwa ogniska czerniaka w wieku zbliżonym do wieku chorego.

Czas przeżycia i rokowanie zostały obliczone na podstawie danych chorych, które zostały zgłoszone przez kraje należące do SCOPE. Uzyskano

wyniki kliniczno-histopatologiczne z 14 ośrodków należących do SCOPE, dotyczące 89 przypadków czerniaka złośliwego skóry u 85 chorych po przeszczepieniu narządów oraz 8 przypadków czerniaka, który wystąpił u chorych w okresie przed przeszczepieniem narządu. Dodatkowo zgłoszono 3 przypadki czerniaka gałki ocznej. Dane dotyczyły chorych, u których choroba wystąpiła w okresie od stycznia 1976 do marca 2007.

## **4.2. Gromadzenie materiału, zbieranie i opracowywanie danych do badań**

W okresie od maja 2005 do lutego 2009 zbadano dermatologicznie 235 chorych po przeszczepieniu nerki. Nowotwory skóry chorych włączanych prospektywnie zdiagnozowano klinicznie i potwierdzono histopatologicznie w trakcie badania chorych w Klinice Chirurgii Plastycznej w Gdańsku. Badanie składało się z badania fizykalnego i badania ankietowego. W ramach badania fizykalnego oglądano skórę całego ciała, przeprowadzano badanie dermatoskopowe zmian barwnikowych, pobierano wymazy i zeszkrobiny ze zmian podejrzanych o zakażenia bakteryjne i grzybicze, pobierano biopsje diagnostyczne z ognisk podejrzanych o nowotwór. W badaniu ankietowym pytano o dane demograficzne chorego, wiek chorego przy przeszczepieniu nerki, czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu, przyczynę niewydolności nerek, datę rozpoznania choroby nerek, datę przeszczepu, leki immunosupresyjne. Wszystkie zdiagnozowane zmiany skórne były zaznaczane w ankiecie badania chorego z podaniem czasu ich powstania, lokalizacji i charakterystyki morfologicznej (załącznik 2). W przypadku, gdy chory miał kilka przeszczepień nerki pod uwagę był brany tylko pierwszy z nich.

Nowotwory narządowe chorych włączanych prospektywnie były wykrywane stopniowo w okresie trwania badania od maja 2005 do lutego 2009 roku.

Nowotwory skóry i nowotwory narządowe u chorych po przeszczepieniu nerki włączonych retrospektywnie, zostały stwierdzone na podstawie identyfikacji numerów PESEL wszystkich chorych po przeszczepieniu nerki w

histopatologicznej bazy danych Zakładu Neuropatologii i Patologii Molekularnej Akademii Medycznej w Gdańsku. Elektroniczna, histopatologiczna baza danych została wprowadzona w 1998 roku. Przeanalizowano pod kątem nowotworów również historie kliniczne wszystkich chorych pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej AMG, co umożliwiło włączenie również tych chorych, u których nowotwory były stwierdzone przed wprowadzeniem histopatologicznej komputerowej bazy danych.

Do oceny częstości występowania raka skóry wzięto pod uwagę raka podstawnokomórkowego - BCC i płaskonabłonkowego – SCC, ze względu na możliwość porównania częstości występowania tych nowotworów z populacją ogólną Polski. Polskie roczniki statystyczne podają częstość występowania dwóch raków skóry – BCC i SCC łącznie [82]. Oczekiwana liczba nowotworów skóry dla populacji polskiej to 18.2 na 10000 mieszkańców.

Do analizy nowotworów narządowych u chorych po przeszczepieniu nerki włączono wszystkie przypadki, które wystąpiły w badanej populacji do 2009 roku. Ze względu na niewielką ilość przypadków poszczególnych nowotworów w analizowanej grupie chorych, nie obliczano wzrostu częstości występowania poszczególnych nowotworów a jedynie ich procentową częstość w badanej populacji.

Dane potrzebne do oceny częstości występowania czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządów pochodziły z bazy danych Oxford Transplant Centre Clinical Database, w której znajdują się wszystkie dane kliniczne i histopatologiczne biorców przeszczepów w tym ośrodku.

Standaryzowany stosunek zachorowalności (Standaryzowane ryzyko względne - Standardised incidence ratios (SIR)) został wyliczony poprzez podzielenie obserwowanej liczby przypadków czerniaka złośliwego w grupie chorych po przeszczepieniu narządów w Oxfordzie przez oczekiwaną liczbę przypadków czerniaka w tym regionie (liczba szacowana z lat poprzednich dla czterech hrabstw: Berkshire, Buckinghamshire, Northamptonshire i Oxfordshire). Oczekiwana liczba przypadków czerniaka inwazyjnego w Oxfordshire została obliczona przez pomnożenie współczynników częstości występowania czerniaka złośliwego określonych w grupach wieku, płci i 5-letnich okresach (obejmujących lata 1963 – 2003) przez odpowiadającą liczbę osobo-lat zagrożonych czerniakiem w regionie Oxfordshire. Dane dotyczące osobo-lat

uzyskano poprzez policzenie czasu od daty przeszczepienia do daty diagnozy czerniaka, daty utarty ostatniego przeszczepu, daty zgonu lub daty ostatniej wizyty w zależności, która z tych sytuacji wydarzyła się pierwsza. Przy założeniu rozkładu Poissona dla obserwowanych liczebności, obliczono dla nich 95% przedziały ufności oraz dwustronne obszary krytyczne.

W celu oceny czasu przeżycia i rokowania u chorych z czerniakiem po przeszczepieniu narządów, dane kliniczne i histopatologiczne dotyczące czerniaka zebrano retrospektywnie z 14 ośrodków europejskich, w których chorzy po przeszczepieniu narządów pozostają pod stałą opieką dermatologiczną. W badaniu wzięły udział następujące ośrodki: Wiedeń (Austria), Bruksela (Belgia), Lyon, Paryż ( Francja), Berlin (Niemcy), Zurich (Szwajcaria), Dublin (Irlandia), Leiden (Holandia), Barcelona (Hiszpania), Ankara (Turcja) Londyn, Manchester i Oxford (Wielka Brytania). Dane były zbierane według opracowanego i zaakceptowanego przez wszystkie ośrodki kwestionariusza (załącznik 3) i dotyczyły przypadków czerniaka zarówno przed jak i po przeszczepieniu narządów.

Szczególny nacisk położono na uzyskanie danych demograficznych oraz dotyczących wpływu czynników ryzyka na rozwoju czerniaka. Analizowano lokalizację guza, podtyp histologiczny, wcześniejsze występowanie znamion, grubość nacieku według Breslowa (w milimetrach), głębokość nacieku według Clarka (I-V), obecność powierzchownego owrzodzenia i regresji, wynik badania sentinel node (SLNB) oraz stopień zaawansowania klinicznego według AJCC (American Joint Committee on Cancer). Guzy pierwotne były oceniane według klasyfikacji TNM: T1, czerniaki o grubości nacieku < 1mm; T2, czerniaki o grubości nacieku 1.01 do 2 mm; T3, czerniaki o grubości nacieku 2.01 – 4mm i T4, czerniaki o grubości nacieku powyżej 4 mm. Zebrano również dane na temat narządu przeszczepianego oraz rodzaju immunosupresji w czasie rozpoznania czerniaka. Poddano analizie sposób leczenia czerniaka, włączając w to zmiany w jakości i dawkach leków immunosupresyjnych, przypadki wznowy choroby, przerzuty odległe oraz czas przeżycia.

Grupę kontrolną stanowili chorzy z czerniakiem z bazy danych AJCC (American Joint Committee on Cancer). Chorych tych dobrano w stosunku 4:1 do każdego chorego po przeszczepieniu narządu zgodnie pod względem wieku, płci, grubości nacieku według Breslowa oraz owrzodzenia powierzchni guza.

Baza danych AJCC zawiera informacje o 17600 chorych z nowotworami skóry z 13 ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych [83]. Informacje dotyczące pacjentów z czerniakiem skóry pochodziły z lat 1941 –1999. W celu porównania danych AJCC z danymi chorych po przeszczepieniu narządu, wybrano jedynie te przypadki z bazy danych AJCC, które były rozpoznane i diagnozowane po 1990 roku. Odpowiadało to najbardziej okresowi, w jakim rozpoznawano czerniaki u chorych po przeszczepieniu narządów. Dodatkowo zaobserwowano, że diagnostyka, leczenie a w związku z tym i wyniki odległe zmieniły się znacząco w porównaniu z okresem wcześniejszym. Wykluczono z badania wszystkich chorych z Tis (Tumor in situ) (n=23, 27,7%) zgłoszonych przez poszczególne ośrodki SCOPE, z tego względu, że w bazie AJCC było niewielu chorych ze stadium Tis (n=6, 0.07%) oraz ze względu na inne rokowanie tych chorych.

Porównując grupę chorych z czerniakiem z bazy danych AJCC i chorych po przeszczepieniu narządów z czerniakiem przyjęto jako główny czynnik porównawczy czas przeżycia tych chorych. Czas obserwacji został określony jako przedział czasu od pierwszej diagnozy czerniaka u chorego do momentu zgonu lub daty ostatniej wizyty u lekarza. Czas przyjmowania leków immunosupresyjnych obliczono od daty pierwszego przeszczepienia do daty diagnozy czerniaka złośliwego. Wszyscy chorzy, u których czerniak rozwinął się przed przeszczepieniem zostali wyłączeni z tej części obliczeń.

### **4.3. Metody statystyczne**

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0 oraz arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel. Posłużono się klasycznymi miarami położenia jak średnia arytmetyczna i mediana, miarami zmienności jak rozstęp i odchylenie standardowe. Normalność rozkładu zmiennych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem W Shapiro-Wilka i testem równości wariancji. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zastosowano testy Chi-kwadrat (w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano oryginalną metodę Personna, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera).



Przy porównaniu dwóch grup dla danych ilościowych nie pochodzących z rozkładu normalnego posłużono się testem U Manna-Whitneya a dla danych o rozkładzie normalnym testem t-Studenta. W analizie przeżycia wykorzystano metodę Kaplana-Meiera dla wykreślenia krzywych przeżycia oraz określenia czasu przeżycia. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej) istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

## 5. Wyniki

### 5.1. Ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych po przeszczepieniu nerki

W badanej populacji zdiagnozowano łącznie u 40 chorych 58 przypadków raka skóry. Przyjęto jako grupę kontrolną populację Polski, dla której współczynnik zapadalności na raka skóry wynosi 18,1 na 100000 osób rocznie (oczekiwana liczba przypadków raka skóry). Współczynnik ten dla kobiet wynosi 18,4 i dla mężczyzn 17,9 [82].

W badanej populacji otrzymano łącznie współczynnik 3724.0 na 100000 osób, co dało **204.7-** krotnie większą częstość występowania raka skóry w porównaniu z populacją ogólną ( **$p < 0.000001$** ). Częstość występowania raka skóry dla kobiet wzrosła 201,8 – krotnie i dla mężczyzn – 204,7 - krotnie. Chorzy, u których przeprowadzono transplantację przed 50 rokiem życia rozwinęli łącznie 22, natomiast biorcy przeszczepu powyżej 50 roku życia, 18 nowotworów skóry.

W obserwowanej grupie chorych skumulowany współczynnik ryzyka zachorowania na raka skóry po 2 latach od przeszczepienia wynosił 0,59%, po 5 latach 2,5%, po 10 latach 7,8 %, natomiast po 20 latach 16%.

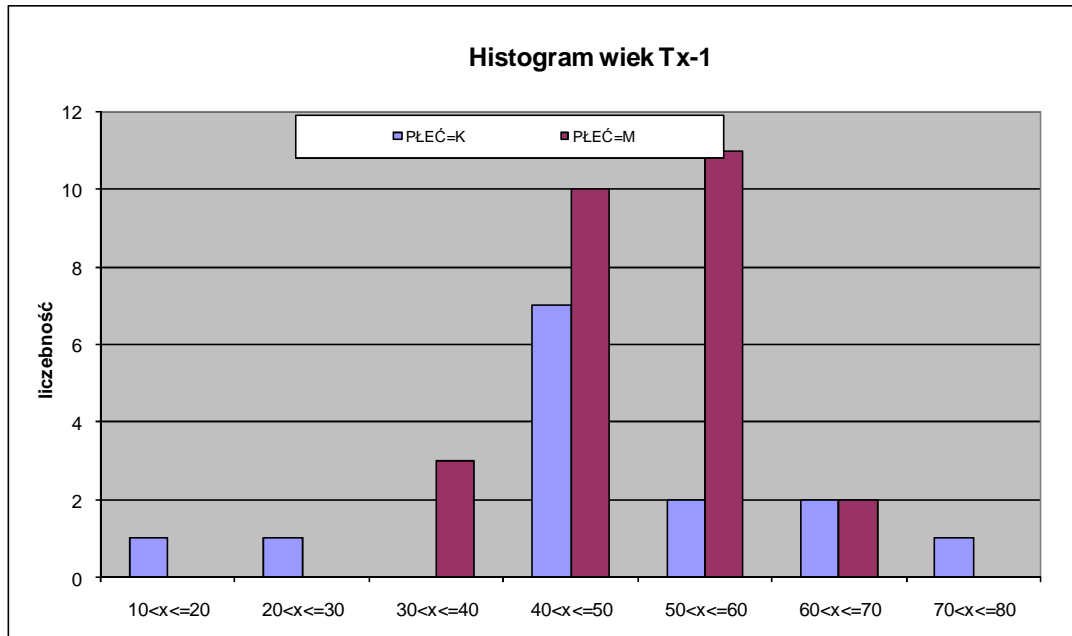
### 5.2. Wyniki kliniczno – histopatologiczne raka skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki

W czasie trwania badania stwierdzono u 14 kobiet (35%) i 16 mężczyzn (65%) łącznie 58 ognisk raka skóry, z czego u kobiet zdiagnozowano 17 (29,3%), a u mężczyzn 41 (70,7%) zmian nowotworowych.

Wśród zdiagnozowanych zmian nowotworowych skóry potwierdzono histopatologicznie 32 ogniska raka podstawnokomórkowego - BCC (55,2%), 17 ognisk raka płaskonabłonkowego – SCC (29,3%), 8 ognisk raka płaskonabłonkowego in situ (choroba Bowena) (13,8%) i jeden przypadek choroby Pageta (1,7%). Stosunek liczbowy rozpoznań raka podstawnokomórkowego do płaskonabłonkowego (BCC:SCC) wyniósł 1.72:1,

natomiast SCC do BCC jak 0.58:1.

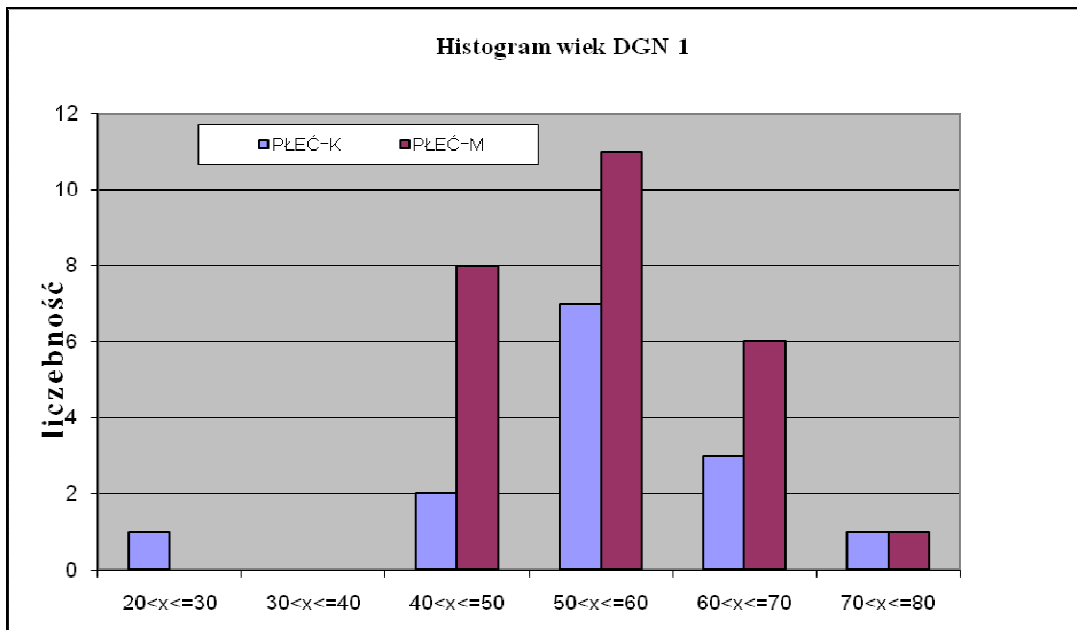
Średnia wieku chorych z rakiem skóry przy przeszczepieniu nerki wynosiła 49,4 lat (17-77 lat), w tym dla kobiet 48,0 lat i dla mężczyzn 50,1 lat.



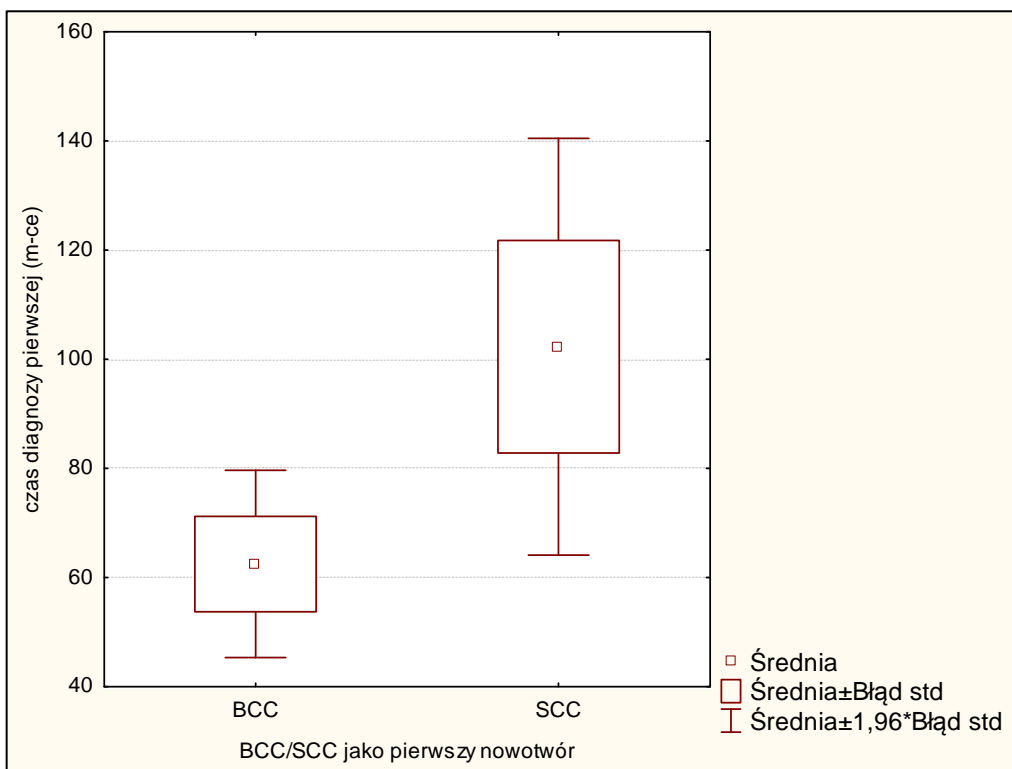
**Ryc. 7. Wiek chorych przy przeszczepieniu nerki**

Wiek w momencie rozpoznania pierwszego raka skóry wahał się w granicach od 25,7 do 77,2 lat (średnia 55,5 lat). Pierwszy nowotwór u kobiet powstawał w średnim wieku 54,9 lat, natomiast u mężczyzn w wieku 55,8 lat. Czas, jaki upłynął od przeszczepienia nerki do rozpoznania pierwszego nowotworu skóry u chorego to 6 lat (0,46 - 295,5 miesięcy), w tym dla kobiet średnio 83 miesiące i dla mężczyzn średnio 68,8 miesiące.

Analizując wystąpienie u chorego pierwszego nowotworu skóry w życiu, średni okres między przeszczepem a wystąpieniem raka podstawnokomórkowego wynosił 62,5 miesiąca, natomiast raka płaskonabłonkowego – 102,2 miesiąca ( $p=0.04$ , test U Manna - Whitney) (ryc. 9).

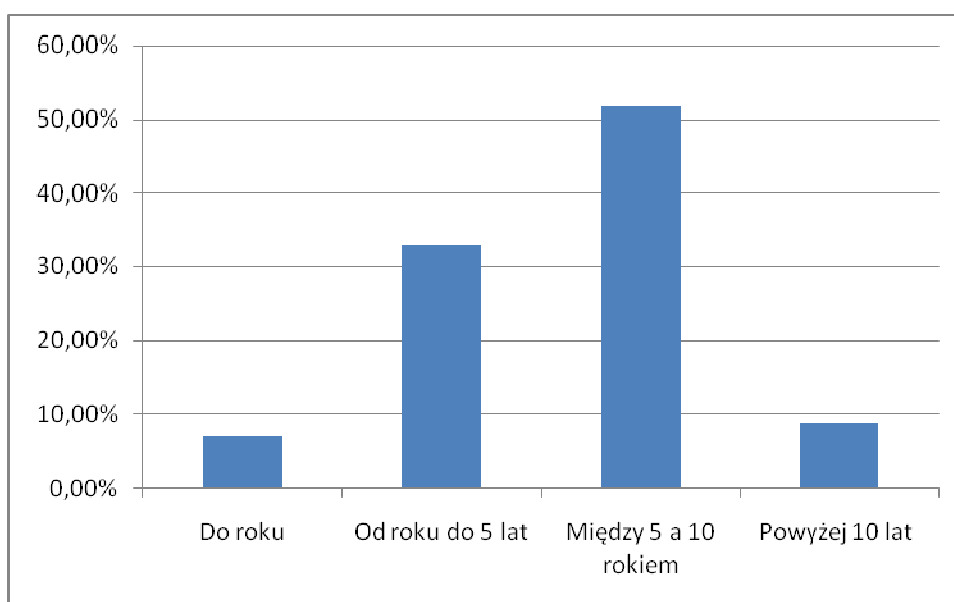


Ryc. 8. Wiek chorych przy diagnozie pierwszego raka skóry



Ryc. 9. Czas pojawienia się raka podstawnokomórkowego (BCC) i raka płaskonabłonkowego (SCC) od przeszczepienia nerki (p=0.04)

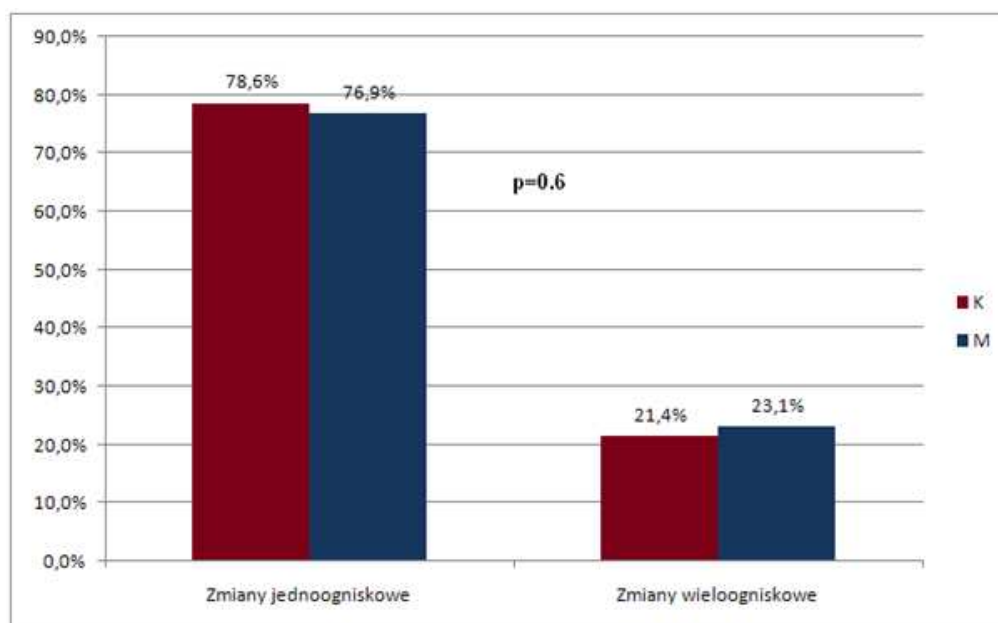
W okresie do roku od przeszczepienia nerki rozwinęły się 4 ogniska raka skóry (6,9%), w okresie od roku do 5 lat – powstało 19 zmian (32,8%), między 5 a 10 rokiem – 30 zmian (51,7%) i powyżej 10 lat od przeszczepienia 5 zmian (8,6%). Biorąc pod uwagę tylko pierwszy rozwijający się nowotwór skóry u chorego, do roku rozwinęły się 3 nowotwory skóry (7,5%), w okresie od pierwszego roku do 5 lat 13 zmian (32,5%), między 5 a 10 rokiem – 19 zmian (47,5%) i powyżej 10 lat od przeszczepienia 5 zmian nowotworowych (12,5%). W pierwszym roku od przeszczepienia nerki raki skóry pojawiały się równie często u kobiet i mężczyzn. Najwięcej nowotworów u obu płci pojawiło się między 5 a 10 rokiem po przeszczepieniu nerki (ryc.10).



**Ryc. 10. Czas pojawiania się raka skóry od przeszczepienia nerki**

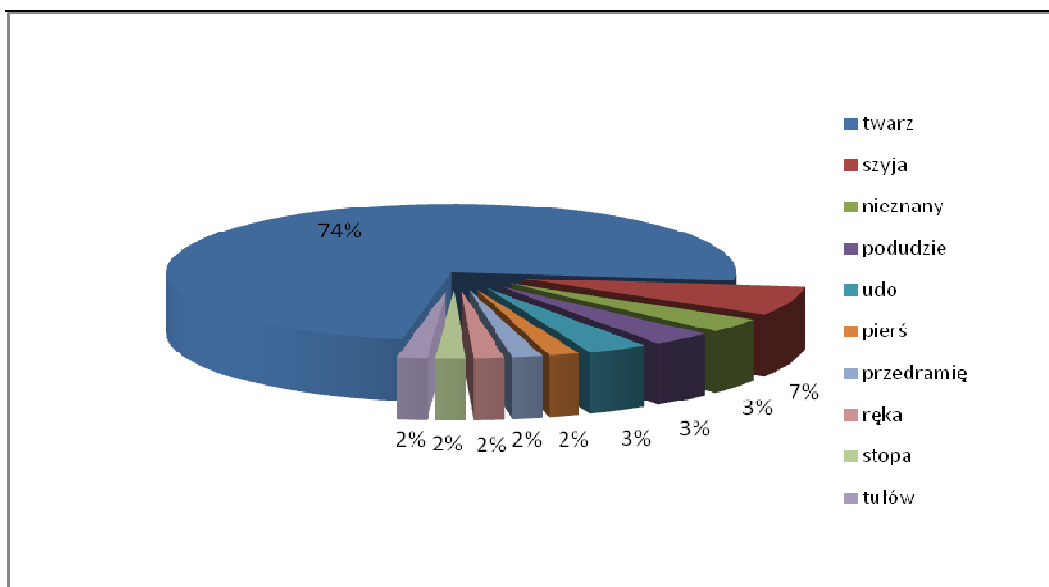
Pojedynczy nowotwór skóry prezentowało 31 chorych (77,5%), natomiast zmiany wielogniskowe były stwierdzone u 9 badanych (22,5%). Zmiany jednoogniskowe i wielogniskowe występowały u kobiet i mężczyzn z podobną częstością ( $p=0.6$ ) (ryc. 11). Dwa ogniska nowotworowe skóry miało pięciu chorych (12,5%), trzy zmiany - 3 chorych (7,5%), natomiast u jednego chorego rozwinęło się aż 8 osobnych ognisk raka skóry (2,5%). Tylko u mężczyzn obserwowano trzy i więcej ognisk raka skóry. Kolejny nowotwór u chorego pojawiał się średnio po 5 miesiącach (0.2-10.2 miesiąca). Ponad połowa chorych z wielogniskowymi rakami skóry (56%) rozwinęła kolejny nowotwór w

ciągu pierwszych sześciu miesięcy, natomiast w okresie do roku od pojawienia się pierwszej zmiany wszyscy chorzy z rakami wieloogniskowymi mieli kolejny nowotwór skóry.

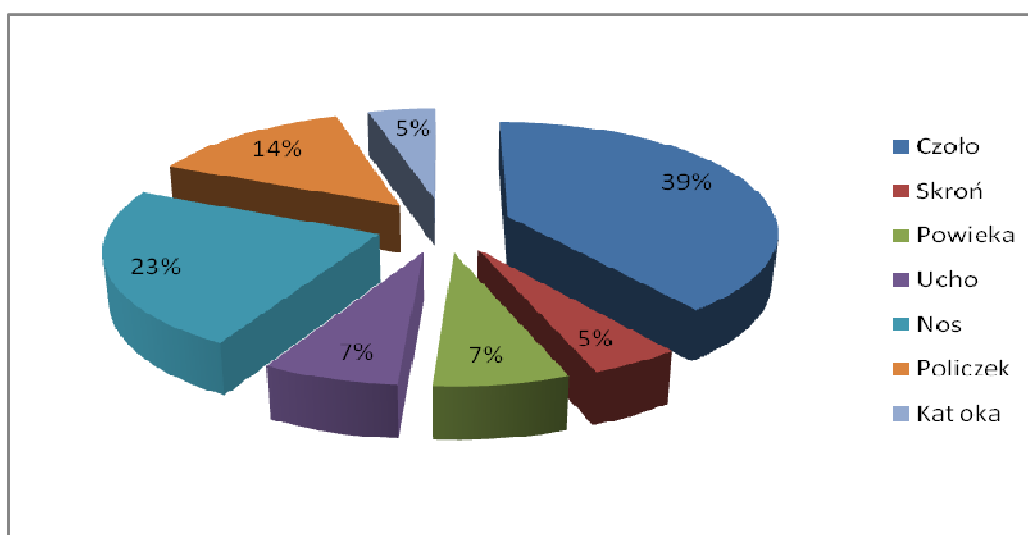


**Ryc. 11. Częstość występowania zmian jednoogniskowych i wieloogniskowych u kobiet i mężczyzn ( $p=0.6$ )**

Większość zmian nowotworowych była zlokalizowana na twarzy (43/74,1%) i szyi (4/6,9%). W następnej kolejności zmiany pojawiały się na podudziu (2/3,4%) i udzie (2/3,4%) i po jednym przypadku (1,7%) na piersi, przedramieniu, ręce i stopie (ryc.12). Na twarzy najczęściej zajęte było czoło (17/39,5%), nos (10/23,2%) i policzek (6/14%) (ryc.13).

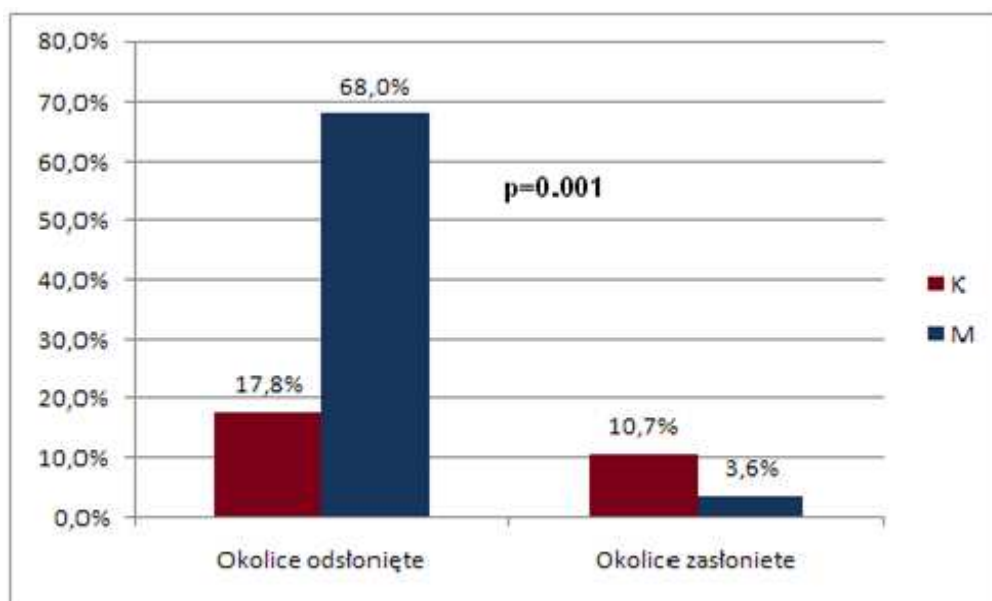


Ryc.12. Lokalizacja raków skóry u chorych po przeszczepieniu nerki



Ryc.13. Szczegółowa lokalizacja raków skóry na twarzy u chorych po przeszczepieniu nerki

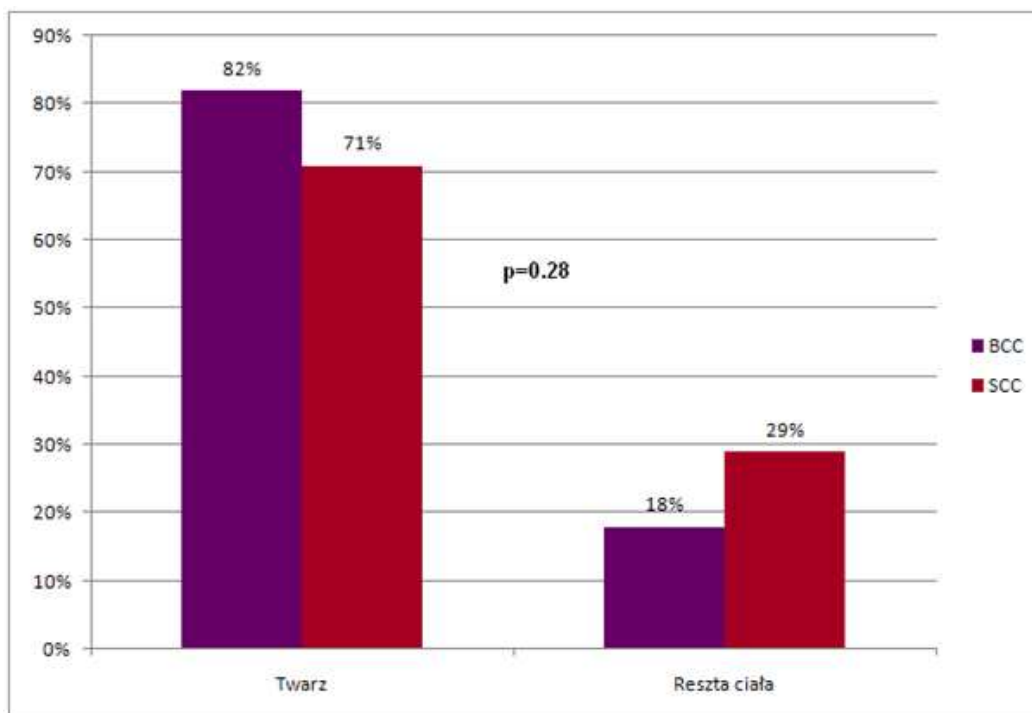
Nowotwory skóry znacznie częściej zajmowały okolice odsłonięte aniżeli zasłonięte (odpowiednio 85,7% i 14,3%). Analizując oddzielnie okolice zasłonięte i odsłonięte obserwowano, że u mężczyzn zajęcie miejsc odsłoniętych dotyczyło 79,2%, a u kobiet 20,8% przypadków ( $p=0.001$ ). Z kolei okolice zakryte częściej były zajmowane u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 75% i 25%,  $p=0.001$ ) (ryc.14).



**Ryc. 14. Lokalizacja raków skóry w okolicach odsłoniętych i zasłoniętych u mężczyzn i kobiet ( $p=0.001$ )**

Rak podstawnokomórkowy (BCC) i płaskonabłonkowy (SCC) pojawiały się z podobną częstością w okolicach zakrytych i odsłoniętych ( $p=0.28$ ). Na twarzy zdiagnozowano 27 ognisk BCC (81,8%) i 12 ognisk SCC (70,6%), natomiast na pozostałej powierzchni ciała 6 przypadków BCC (18,1%) i 5 przypadków SCC (29,4%) (ryc.15).

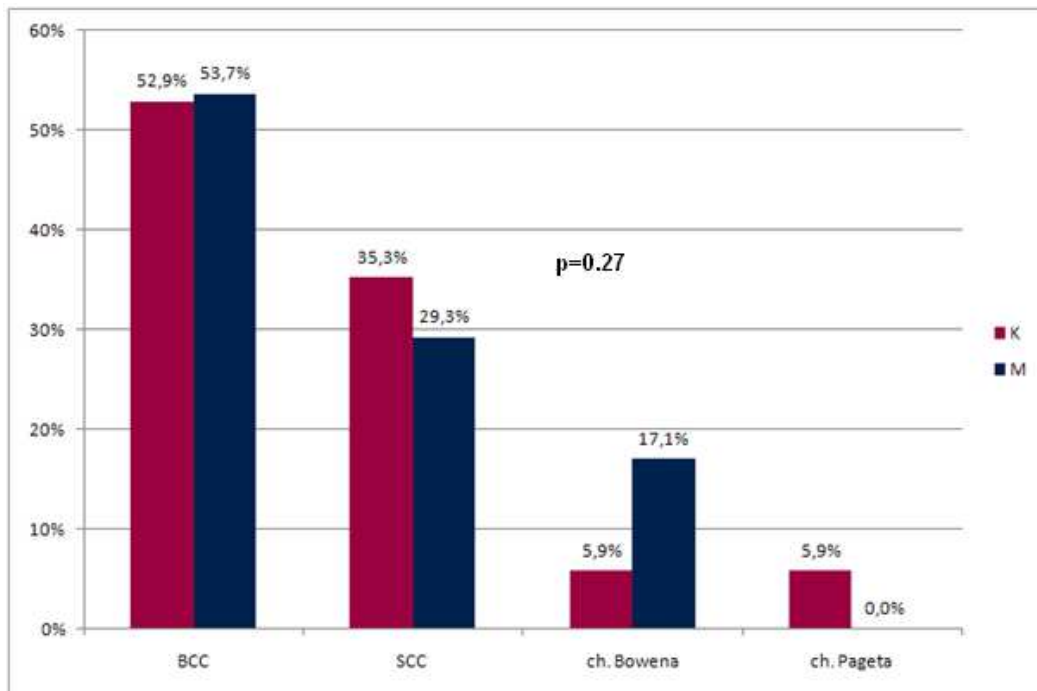




**Ryc.15. Lokalizacja raka podstawnokomórkowego (BCC) i płaskonabłonkowego (SCC) na twarzy i pozostałej powierzchni ciała (p=0.28)**

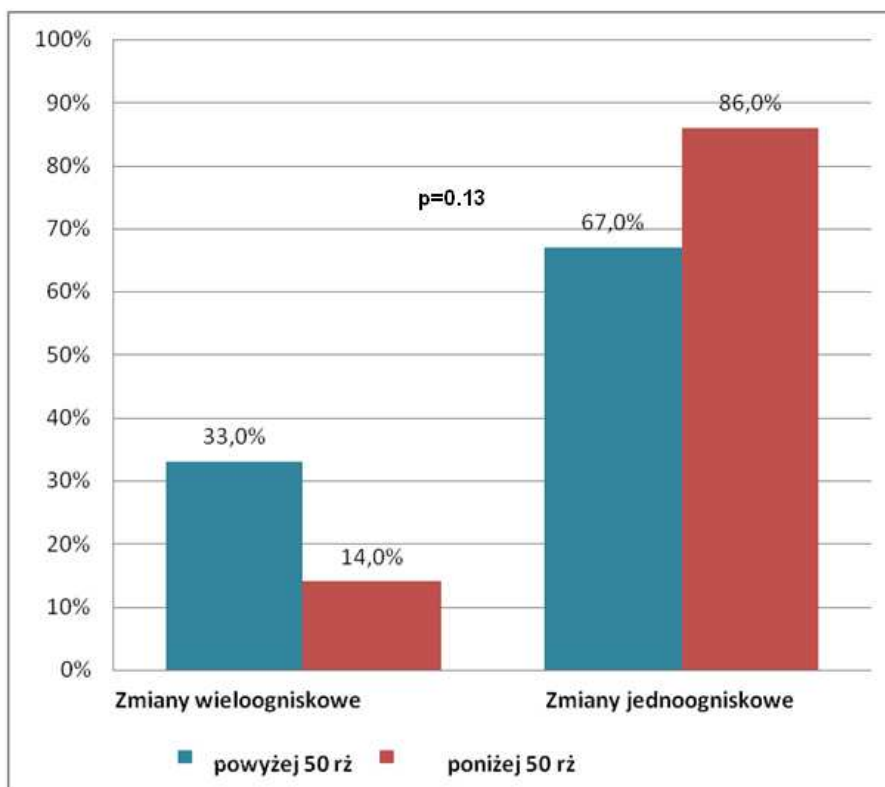
U 22 chorych pierwszym rozpoznany rakiem skóry był rak podstawnokomórkowy (55%), rak płaskonabłonkowy był pierwszym rakiem u 12 chorych (30%), rak płaskonabłonkowy in situ (choroba Bowena) u 5 chorych (12,5%) a choroba Pageta u jednej chorej. Rak płaskonabłonkowy był najczęściej występującym rakiem wieloogniskowym.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w występowaniu poszczególnych rodzajów nowotworów skóry u kobiet i mężczyzn (p=0.27), aczkolwiek największą różnicę zaobserwowano odnośnie występowania choroby Bowena. U mężczyzn stanowiła ona 17% wszystkich przypadków raka skóry, natomiast u kobiet 5,8% (ryc.16).

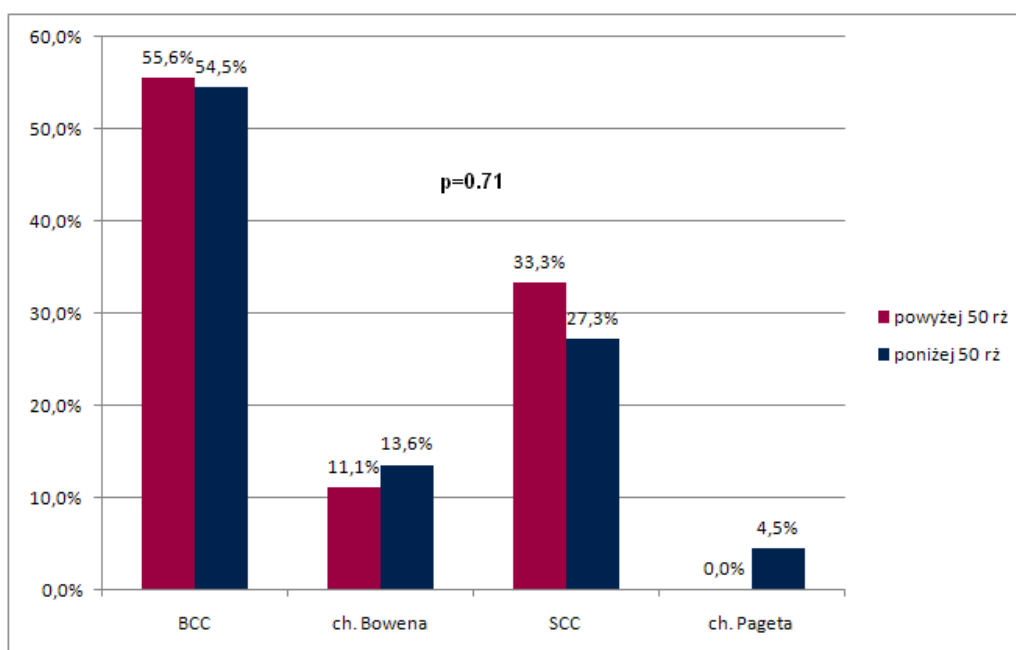


**Ryc.16. Częstość występowania poszczególnych nowotworów skóry u kobiet i mężczyzn ( $p=0.27$ )**

Chorzy, którzy mieli wykonane przeszczepienie nerki w starszym wieku (> 50 roku życia), rozwijali więcej nowotworów wielogniskowych aniżeli biorcy przeszczepu przed 50 rokiem życia (odpowiednio 33,3% i 13,6%;  $p=0.13$ ). Chorzy z przeszczepioną nerka poniżej 50 roku życia częściej rozwijali pojedyncze ogniska raka (86,4% i 66,7%;  $p=0.13$ ) (ryc.17). Wiek w chwili przeszczepienia nerki nie wpływał na rodzaj występującego nowotworu skóry ( $p=0.71$ ) (ryc.18).



Ryc. 17. Częstość występowania zmian jednoogniskowych i wieloogniskowych u chorych po przeszczepieniu nerki przed i po 50 roku życia (p=0.13)



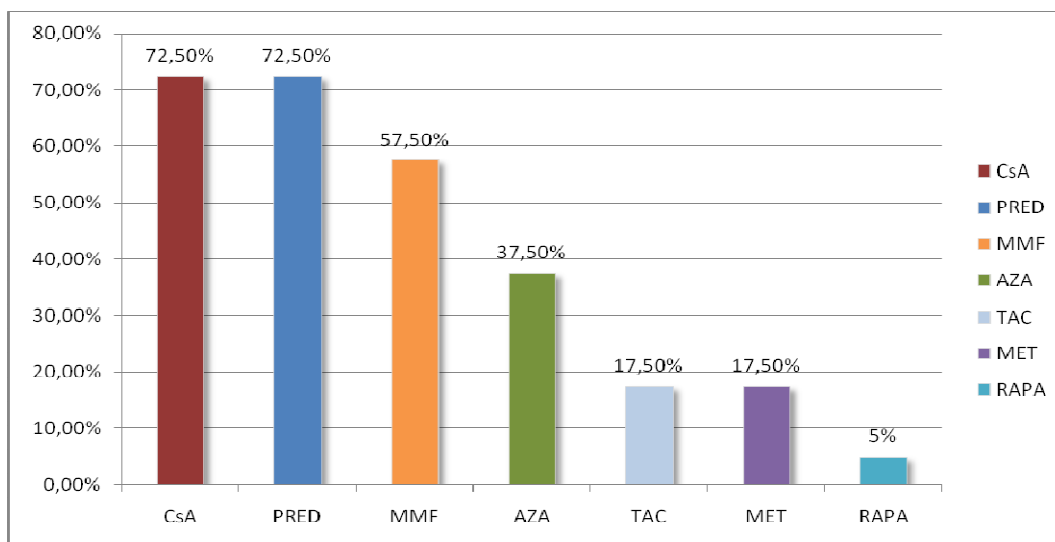
Ryc. 18. Częstość występowania poszczególnych nowotworów skóry w zależności od wieku przy przeszczepieniu nerki (p=0.71)

W badanej grupie 36 chorych (90%) miało wykonane jednorazowe przeszczepienie nerki, pozostałych 4 (10%) miało 2 przeszczepienia. Powyższy udział procentowy wielokrotnych przeszczepień nerek jest podobny do tego w populacji ogólnej biorców przeszczepów.

Najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (22/55%), nadciśnienie tętnicze (9/22,5%), wielotorbielowatość nerek (8/20%), śródmiąższowe zapalenie nerek bakteryjne (3/7,5%) i cukrzyca (2/5%). Pozostałe 2 przypadki obejmowały zespół Wegnera i nefropatię polekową. U kolejnych dwóch chorych nie udało się ustalić przyczyny choroby. U czterech chorych przewlekła niewydolność nerek miała podłoże dwuczynnikowe - jednocześnie kłębuszkowe zapalenie nerek i nadciśnienie tętnicze, u jednego chorego rozpoznano jednocześnie wielotorbielowatość nerek i nadciśnienie tętnicze.

Chorzy w badanej grupie byli dializowani przez średni okres 34,3 miesiąca (5-120 miesięcy) przed przeszczepieniem za pomocą hemodializy – (95% chorych) i dializy otrzewnowej – (5 % chorych). Nie wykazano zasadniczych różnic w okresie trwania dializ w porównaniu z populacją ogólną biorców przeszczepów.

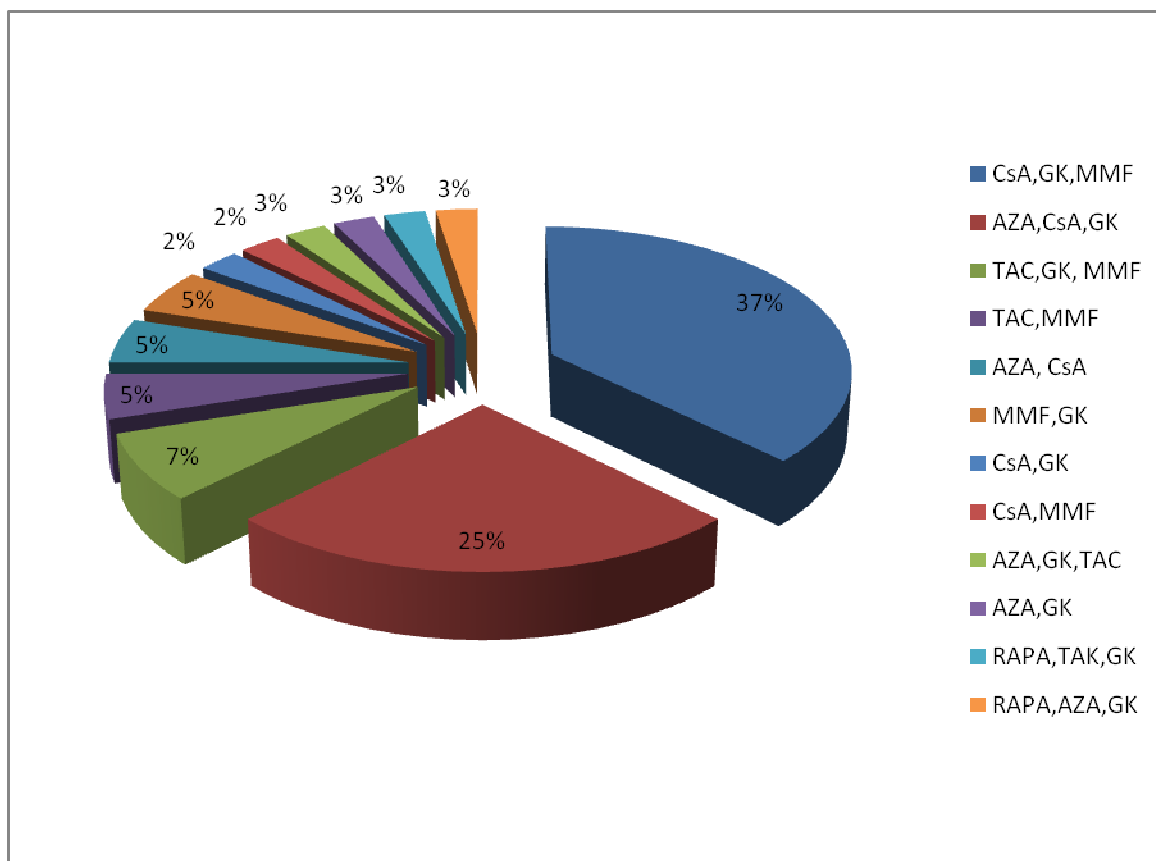
W badanej grupie chorych analizowano związek przyjmowanych leków immunosupresyjnych z rozwojem raka skóry. Analizowano zarówno pojedyncze leki, jaki również stosowane schematy immunosupresyjne. Azatiopryna była lekiem immunosupresyjnym zastosowanym u 15 chorych (37,5%), cyklosporyna u 29 chorych (72,5 %), mykofenolan mofetylu u 23 chorych (57,5 %) natomiast takrolimus u 7 chorych (17,5%). Sirolimus przyjmowało tylko 2 chorych (5%). Z grupy glikokortykosteroidów prednizolon był dodawany do leczenia w 72,5%, natomiast metylprednizolon w 17,5% przypadków (ryc.19).



**Ryc. 19. Leiki immunosupresyjne stosowane u chorych po przeszczepieniu nerki z rakiem skóry**

Wśród chorych z nowotworem skóry tylko 1/3 przyjmowała mykofenolan mofetylu (MMF), natomiast pozostała część chorych miała schematy immunosupresji oparte na innych lekach.

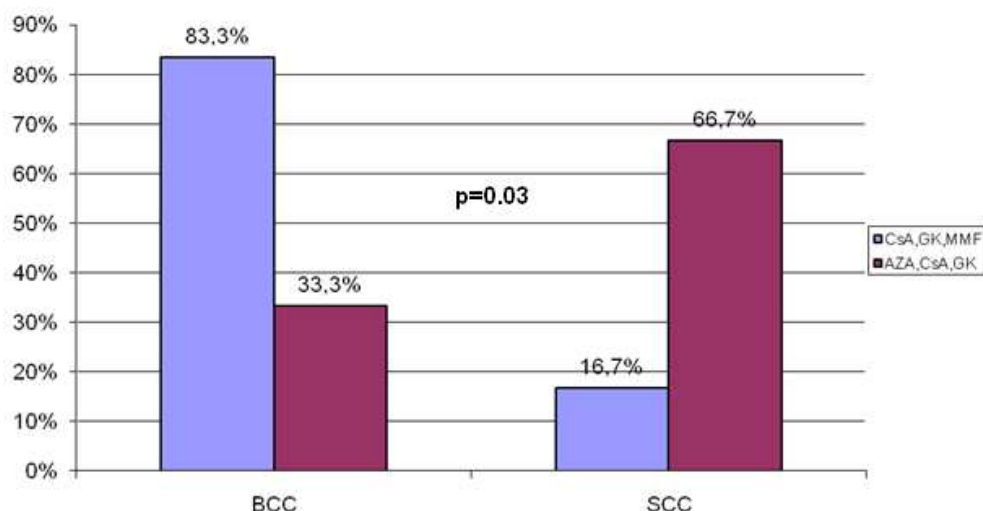
Najczęstszym schematem immunosupresji stosowanym w badanej grupie był schemat złożony z cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i glikokortykosteroidu (37,5%) oraz oparty na azatioprynie, cyklosporynie i glikokortykosteroidzie (25%). Wszystkie schematy immunosupresji stosowane u chorych po przeszczepieniu nerki w momencie rozpoznania nowotworu skóry przedstawiono na rycinie 20.



**Ryc. 20. Schematy immunosupresji stosowane u chorych po przeszczepieniu nerki w momencie rozpoznania raka skóry**

Po wzięciu pod uwagę dwóch najczęściej używanych schematów immunosupresji, rak podstawnokomórkowy częściej rozwijał się przy zastosowaniu schematu trójlekowego: cyklosporyna, glikokortykosteroid, mykofenolan mofetylu (CsA,GK,MMF), natomiast rak płaskonabłonkowy SCC częściej przy leczeniu według schematu: azatiopryna, cyklosporyna, glikokortykosteroid (AZA,CsA,GK) ( $p=0.03$ ) (ryc.21).

Zastosowano leczenie przeciwciałami OKT3 tylko u jednego chorego z rakiem skóry.



**Ryc. 21. Częstość występowania raków skóry w zależności od zastosowanych schematów immunosupresji (p=0.03)**

W analizowanej populacji nie obserwowano zgonów z powodu raka skóry; trzech chorych zmarło z innych przyczyn, do dializoterapii wróciło dwóch pacjentów. Dwuletni czas przeżycia obserwowano u 94%, 5 – letni u 92%, natomiast 10 – letni u niemal 83% chorych z rakiem skóry.

Do analizy nowotworów po przeszczepieniu nerki nie włączono trzech, które rozwinęły się u chorych przed przeszczepieniem. We wszystkich przypadkach był to rak podstawnokomórkowy (BCC), który wystąpił u chorych średnio 29,6 miesiąca (2,5 roku) przed przeszczepem (15-56 miesięcy). Po średnim okresie obserwacji 48,3 miesiąca od przeszczepienia (18-72 miesięcy) i 75,3 miesięcy od powstania pierwszego nowotworu, tylko u jednego chorego obserwowano kolejne ognisko nowotworowe i był to rak płaskonabłonkowy in situ na twarzy (choroba Bowena). Zmiana ta rozwinęła się 46 miesięcy od transplantacji i 61 miesięcy od pierwszego stwierdzonego ogniska raka.

### **5.3. Ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządów**

W latach 1964 - 2006 przeprowadzono w Oxfordzie 2342 przeszczepienia nerki lub nerki z trzustką u 1958 chorych, co dało łącznie w tej populacji 16 676.19 lat życia z czynnym przeszczepem (przeszczepo-lat). W tym czasie zdiagnozowano 14 przypadków inwazyjnego czerniaka złośliwego u 12 chorych po przeszczepieniu nerki (2 kobiety i 10 mężczyzn). Jeden chory miał rozpoznane ostatecznie 4 niezależne ogniska czerniaka (w czasie trwania badania miał stwierdzone 3 ogniska czerniaka) (fotografia 1).

Otrzymano łączny współczynnik ryzyka wystąpienia czerniaka wynoszący 8.4 na 10000 przeszczepo-lat w oksfordzkiej populacji biorców przeszczepów narządowych. Oczekiwana liczba przypadków inwazyjnego czerniaka złośliwego dla badanej populacji wynosiła 2.8, co dało standaryzowany współczynnik częstości **5.0 (95% CI 2.7- 8.4; p=0.00004)**.

### **5.4. Wyniki kliniczno – histopatologiczne czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów**

W badaniu oceniającym cechy kliniczno – histopatologiczne czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządów wzięło udział 14 ośrodków współpracujących ze sobą w ramach SCOPE (Skin Care In Organ Transplant Patients, Europe) (tab.2).

Otrzymano dane dotyczące 89 przypadków czerniaka złośliwego skóry u 85 chorych po przeszczepieniu narządów oraz 8 przypadków czerniaka, który wystąpił u chorych w okresie przed przeszczepieniem narządu. Trzech chorych miało czerniaka w obrębie gałki ocznej – u jednego chorego wystąpił on przed przeszczepieniem i u dwóch chorych po przeszczepieniu narządu.



**Tab. 2. Ośrodki biorące udział w badaniu**

Ośrodek	Czerniaki złośliwe u chorych po przeszczepieniu narządu (n=91)	Czerniaki złośliwe u chorych przed przeszczepieniem narządu (n=9)
Wiedeń, Austria	5	
Bruksela, Belgia	5	1
Berlin, Niemcy	6	2
Dublin, Irlandia	5	1
Padwa, Włochy	4	
Leiden, Holandia	9 (+ 1 gałka oczna)	1 (+ 1 gałka oczna)
Londyn, Wielka Brytania	10 (+ 1 gałka oczna)	
Lyon, Francja	9	3
Manchester, Wielka Brytania	3	
Oxford, Wielka Brytania	24	
Paryż, Francja	3	
Barcelona, Hiszpania	2	
Zurich, Szwajcaria	4	

W badanej grupie chorych 89 przypadków czerniaka złośliwego po przeszczepieniu narządu zdiagnozowano u 26 kobiet i 59 mężczyzn. Średni wiek w momencie transplantacji dla tych chorych wyniósł 45.3 lat (3-75.1 lat), natomiast średni wiek w momencie diagnozy czerniaka złośliwego to 54.0 lat (25.5 – 77.3 lat). Średni okres czasu pomiędzy pierwszym przeszczepieniem narządu a wystąpieniem choroby to 8.7 lat (0.1–24.9 lat). Większość przypadków czerniaka złośliwego dotyczyła chorych po przeszczepieniu nerki, a w następnej kolejności chorych po przeszczepieniu serca (tab. 3). Większość chorych miała jeden przeszczepiony narząd (81%), 13% chorych miało 2 przeszczepienia, 2% chorych 3 przeszczepienia i 1% chorych 4 przeszczepienia narządowe.

**Tab. 3. Dane kliniczne chorych po przeszczepieniu narządów, u których rozwinął się czerniak złośliwy**

<b>Cecha</b>	<b>Ilość (%) chorych</b>
<b>Przeszczepiony narząd (n=85)</b>	
• nerka	71 (84)
• serce	8 (9)
• wątroba	3 (4)
• nerka i trzustka	2 (2)
• płuca	1 (1)
<b>Ilość przeszczepów na chorego (n=85)</b>	
• 1	69 (81.2)
• 2	13 (15.3)
• 3	2 (2.4)
• 4	1 (1.1)
<b>Ilość znamion (n=77)</b>	
• żadne	16 (20.8)
• 1-50	16 (20.8)
• 51-100	42 (54.5)
• >100	3 (3.9)
<b>Obecność znamion atypowych (n=63)</b>	
• tak	23 (37)
• nie	40 (63)
<b>Zespół znamion atypowych (n=64)<sup>1</sup></b>	
• tak	12 (19)
• nie	52 (81)
<b>Początek czerniaka we wcześniej istniejącym znamieniu (n=69)</b>	
• tak	26 (38)
• nie	43 (62)
<b>Fototyp skóry (n=76)<sup>2</sup></b>	
• I	17 (22)
• II	29 (38)
• III	26 (34)
• IV	2 (3)
• V	2 (3)
<b>• Ekspozycja na promieniowanie UV (n=58)<sup>3</sup></b>	
• niska	19 (33)
• średnia	14 (24)
• wysoka	25 (43)

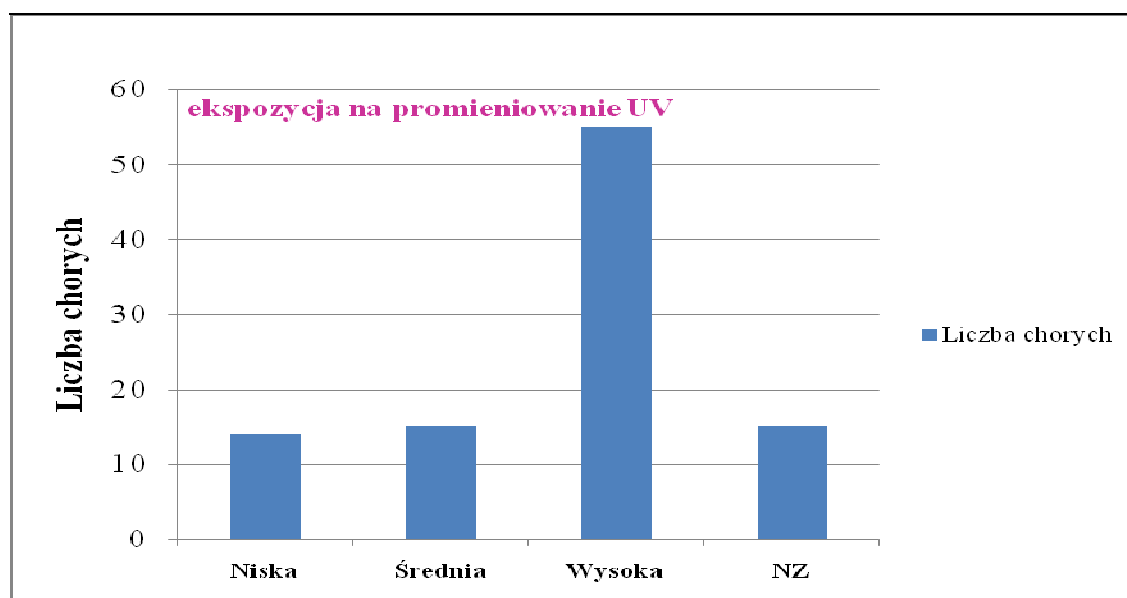
<sup>1</sup>Kryteria zespołu znamion dysplastycznych: 100 lub więcej znamion o średnicy >2mm (50 lub więcej poniżej 20 roku życia lub powyżej 50 roku życia), 2 lub więcej znamiona atypowe,

1 lub więcej znamion na pośladkach, 2 lub więcej znamion na grzbietach stóp; wynik ostateczny: 2 lub więcej spełnionych kryteriów.

<sup>2</sup>Fototypy skóry według Fitzpatricka: I: zawsze ulega oparzeniu/ nigdy się nie opala; II: zwykle ulega oparzeniu/czasami się opala; III: zwykle opala się/czasami ulega oparzeniu; IV: zawsze opala się/rzadko ulega oparzeniu; V: rasa żółta; VI: rasa czarna

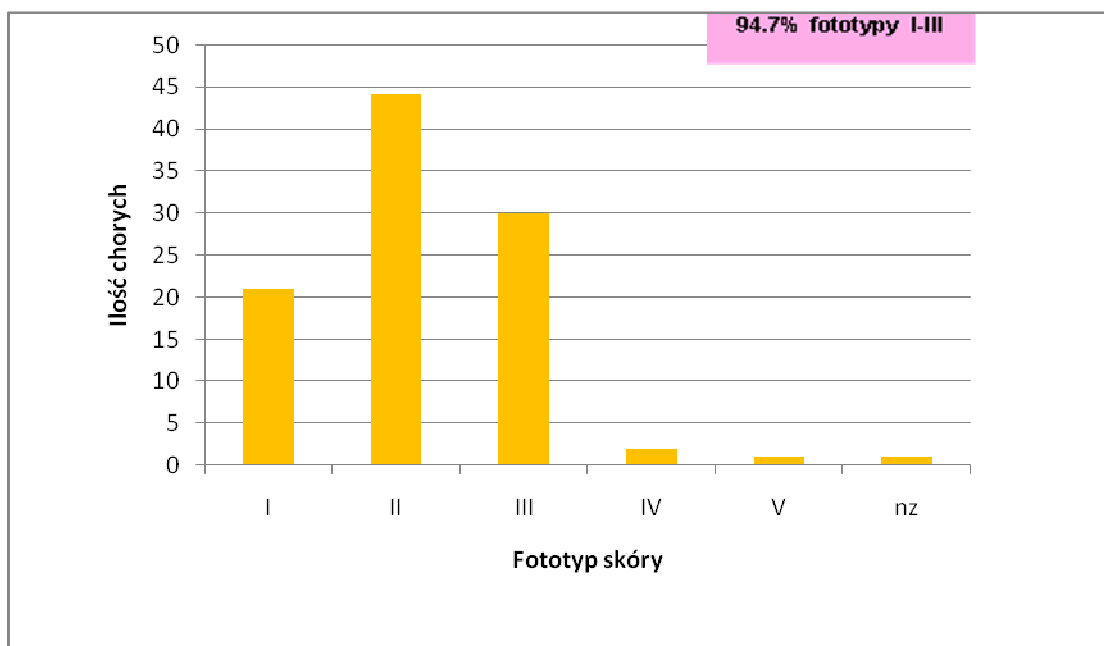
<sup>3</sup>Wysoka ekspozycja na promienie UV odnosi się do osób, które uprawiały zawód na świeżym powietrzu > 5 lat lub mieszkały w słonecznej strefie klimatycznej > 6 miesięcy lub opalały się aktywnie przez okres > 2 tygodni rocznie w okresie minimum 10 lat. Niska ekspozycja na promieniowanie UV odnosi się do osób pracujących w zamkniętych pomieszczeniach, które nie mieszkały w słonecznej strefie klimatycznej, nieopalających się intensywnie lub unikających słońca. Średnia ekspozycja na promieniowanie UV dotyczy osób z ekspozycją na promieniowanie UV pomiędzy „wysoka” a „niską” ekspozycją na promieniowanie UV.

Wysoką i średnią ekspozycję na promieniowanie UV odnotowano u 70% chorych z czerniakiem złośliwym. 53% chorych przyznało się do przynajmniej dwóch oparzeń słonecznych w dzieciństwie (ryc. 22). Jeden chory (1/68, 1.5%) miał dodatni wywiad w kierunku czerniaka występującego rodzinnie (matka chorego miała dwa ogniska czerniaka); u tego pacjenta zdiagnozowano 4 niezależne ogniska pierwotne czerniaka złośliwego.



NZ – nieznane dane

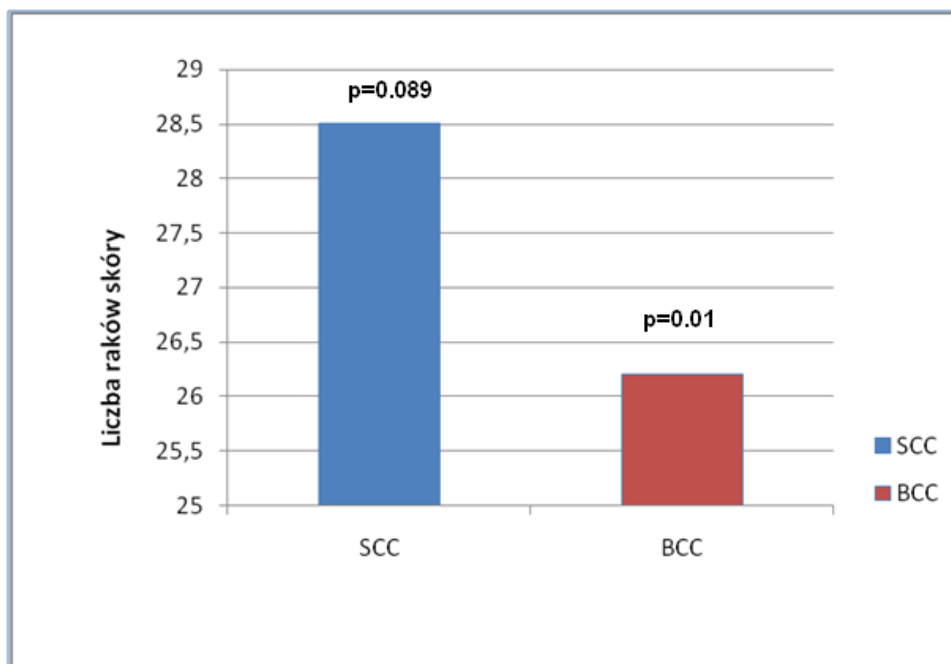
**Ryc. 22. Ekspozycja na promieniowanie UV u chorych przeszczepieniu narządu, u których rozwinął się czerniak złośliwy**



nz – nieznane dane

**Ryc. 23. Fototypy skóry u biorców narządów z czerniakiem złośliwym**

Raki skóry (podstawnokomórkowy – BCC i płaskonabłonkowy – SCC) współwystępowały u 37 % chorych z czerniakiem. Rak płaskonabłonkowy występował u 24/84 (28.5%) chorych, natomiast rak podstawnokomórkowy u 22/84 (26.2%) chorych. Porównując badaną grupę chorych z chorymi po przeszczepieniu narządów bez czerniaka złośliwego pod kątem częstości występowania raka skóry (grupa dobrana pod kątem wieku przy przeszczepie, płci, długości czasu obserwacji oraz typu skóry) wykazano statystycznie istotne różnice w występowaniu BCC i SCC ( $p < 0.001$  dla obu raków; dla BCC 3.8 [95% CI; 2.0-7.3]; dla SCC 4.2 [95% CI; 2.2 – 8.2]). Różnice te były również istotne statystycznie w kontekście całkowitej liczby nowotworów ( $p = 0.01$  dla BCC i  $p = 0.089$  dla SCC) (ryc. 24).



**Ryc. 24. Współistniejące raki skóry u chorych po przeszczepieniu narządów z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym (p=0.089, p=0.01)**

W badanej grupie chorych czerniak złośliwy rozwinął się u 38% badanych w obrębie wcześniej istniejącego znamienia, natomiast znamiona atypowe występowały u 37% badanych.

Lokalizacja zmian nowotworowych u chorych z przeszczepem z uwzględnieniem typu histologicznego i płci została przedstawiona w tabeli 4. Nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie w lokalizacji guza pierwotnego (głowa i szyja, tułów, kończyny górne i dolne) dla kobiet i mężczyzn w analizowanej grupie chorych (p= 0.322) (ryc. 25).

Dane histopatologiczne dotyczące czerniaka złośliwego były dostępne dla 81 z 89 zgłoszonych przypadków (91%). W badanej grupie stwierdzono dwadzieścia trzy przypadki czerniaka in situ ( $T_{is}$ ) (27%). Z 56 guzów inwazyjnych najczęściej występował czerniak szerzący się powierzchownie, który stanowił 71% przypadków (40/56).

W dwóch przypadkach (2%) stwierdzono u chorych przerzuty czerniaka z nieznanego ogniska pierwotnego. Informacje na temat głębokości naciekania według skali Breslawa były dostępne dla 83 z 89 chorych (93%). Średnia głębokość nacieku dla wszystkich guzów wynosiła 1.1 mm (0-13 mm),

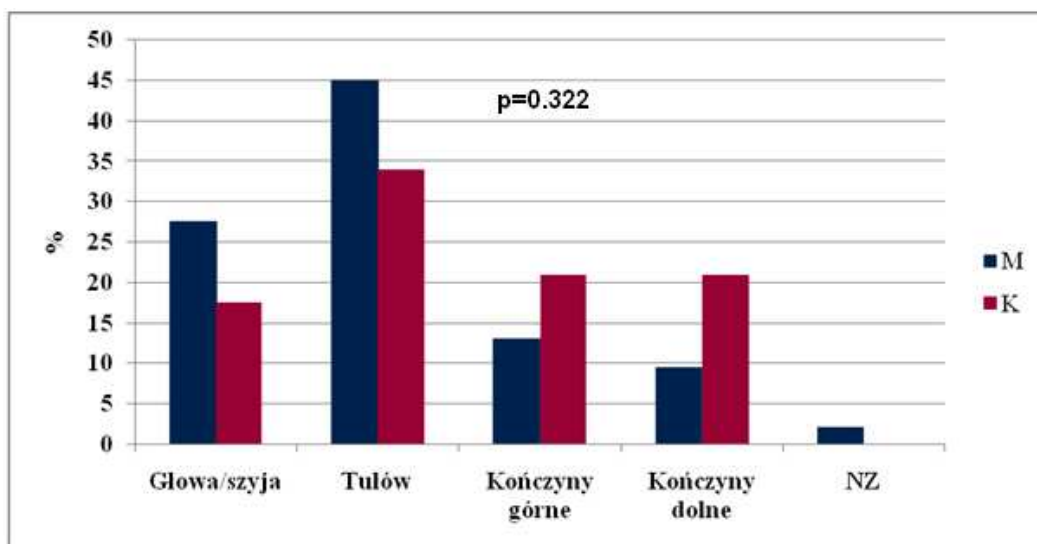
natomiast jedynie dla zmian inwazyjnych - 1.51 mm (0.25 – 13mm). W 73% przypadków czerniaka głębokość naciekania była mniejsza niż 1mm.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy głębokością naciekania a okresem rozpoznania choroby w latach 1986 – 2007 ( $p=0.811$ ).

**Tab. 4. Lokalizacja ognisk pierwotnych czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządu z uwzględnieniem typu histologicznego i płci**

Lokalizacja	T <sub>is</sub> <sup>1</sup> M/K	LMM <sup>2</sup> M/K	SSM <sup>3</sup> M/K	NMM <sup>4</sup> M/K	NZ M/K	Całkowita liczba M/K
głowa/szyja	7/1	0/1	4/1	5/0	2/2	18/5
tułów	9/3	2/0	12/4	5/0	1/2	29/9
kończyny górne	1/2	1/0	3/3	1/1		6/6
kończyny dolne			6/6		2/0	8 /6
						61/26

<sup>1</sup> T<sub>is</sub> - czerniak in situ, <sup>2</sup> LMM - czerniak złośliwy wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, <sup>3</sup> SSM - czerniak złośliwy szerzący się powierzchownie, <sup>4</sup> NMM – guzkowy czerniakzłośliwy, NZ- nieznane dane



**Ryc. 25. Lokalizacja czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządu ( $p=0.322$ )**

NZ – nieznane dane

**Tab. 5. Dane histopatologiczne dotyczące czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządów, u których czerniak wystąpił po transplantacji**

<b>Typ histopatologiczny* (n=81)</b>	<b>Liczba (%) czerniaków złośliwych</b>
SSM	40 (49)
NMM	12 (15)
LMM	4 (5)
In situ	23 (28)
Przerzuty	2 (3)
<b>Głębokość naciekania według skali Breslow (n=83)</b>	
In situ	23 (28)
0.01 – 1mm	38 (46)
1.01 – 2mm	9 (11)
2.01 – 4mm	7 (8)
>4mm	6 (7)
<b>Skala Clarka (n=82)</b>	
I	23 (28)
II	15 (18)
III	24 (29)
IV	18 (22)
V	2 (3)
<b>Faza wzrostu (n=49)</b>	
horyzontalna	22 (45)
wertykalna	27 (55)
<b>Owrzodzenie powierzchni (n=79)</b>	
tak	12 (15)
nie	67 (85)
<b>Cechy regresji (n=59)</b>	
tak	13 (22)
nie	46 (78)

\* In situ – czerniak in situ (T<sub>IS</sub>), LMM - czerniak złośliwy wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, SSM - czerniak złośliwyszerzący się powierzchownie, NMM - guzkowy czerniak złośliwy

Wykazano również, że wydłużający się okres immunosupresji wpływa z graniczną znamiennością statystyczną na zwiększenie głębokości naciekania guza w ogniskach czerniaka złośliwego znajdujących u chorych po przeszczepieniu narządu ( $p=0.069$ ). Po wyeliminowaniu z analizy wszystkich przypadków czerniaka in situ, powyższa korelacja była jeszcze mniej silna ( $p=0.111$ ).

Wszystkie przypadki skórny czerniaka złośliwego były leczone chirurgicznie z zachowaniem szerokiego marginesu zdrowej skóry. Jeden chory miał zastosowaną pooperacyjną radioterapię na okolicę regionalnych węzłów chłonnych. Cztery przypadki wznowy pojawiły się po średnim czasie 1.6 roku (0.3-5.1lat) od leczenia chirurgicznego. W dwóch przypadkach doszło do rozwinięcia wznowy, mimo, że ogniska pierwotne były guzami in situ. Pozostałe dwa guzy miały odpowiednio 0.4 i 0.34 mm; chorzy rozwinęli przerzuty odległe. Do powstania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i /lub przerzutów odległych doszło u 14 chorych (16%). Średni czas od rozpoznania choroby do rozwoju przerzutów to 1.02 lat (0-5.01lat). W pięciu przypadkach przerzuty były stwierdzone już w momencie diagnozy ogniska pierwotnego, natomiast w innych dwóch przypadkach nie udało się ustalić ogniska pierwotnego. U jednego chorego stwierdzono przerzuty czerniaka złośliwego po 17 miesiącach od odstawienia immunosupresji i przejścia na leczenie dializacyjne (tab. 6).

Biopsje węzła wartownika (SNB - sentinel lymph node biosy) wykonano u 10 chorych, mikroprzerzuty wykryto w 3 przypadkach guzów pierwotnych, które miały 0.34 mm, 7.5 mm i 13 mm głębokości naciekania w skali Breslowa. Wszyscy chorzy z mikroprzerzutami umarli z powodu czerniaka.



**Tab. 6. Przerzuty czerniaka złośliwego u biorców narządów**

<b>Lokalizacja przerzutów (n=14)</b>	<b>Liczba (%) przypadków</b>
Skóra	4 (29)
Pęcherz moczowy	2 (14)
Kości	4 (29)
Mózg	3 (21)
Wątroba	4 (29)
Płuca	2 (14)
Węzły chłonne	9 (64)
<b>Leczenie przerzutów</b>	
Bevacizumab	1 (7)
Laser CO <sub>2</sub>	1 (7)
Dacarbazyna	3 (21)
Fotemustyna	1 (7)
Usunięcie węzłów chłonnych	8 (57)
Radioterapia	3 (21)
Temozolomid	1 (7)

Dane dotyczące schematów immunosupresji w momencie diagnozy czerniaka były dostępne dla 79 z 85 chorych po przeszczepieniu narządów (92.9%) (tab. 7).

Po rozpoznaniu choroby immunosupresja była zmieniona w 34 z 79 przypadków (43%), natomiast charakter tej zmiany różnił się znacząco pomiędzy ośrodkami. W większości przypadków leczenie immunosupresyjne było zmieniane w pierwszym roku od rozpoznania czerniaka złośliwego (tab. 8).

**Tab. 7. Leczenie immunosupresyjne u chorych po przeszczepieniu narządu w momencie rozpoznania czerniaka złośliwego**

<b>Leki immunosupresyjne (n=79)</b>	<b>Liczba (%)</b>
Prednizolon	64 (81)
Azatiopryna	43 (54)
Cyklosporyna	57 (72)
Mykofenolan mofetylu	17 (22)
Takrolimus	9 (11)
Sirolimus	2 (3)
Everolimus	1 (1)
<b>Schematy #</b>	
Prednizolon / Azatiopryna / Cyklosporyna	20 (25)
Prednizolon / Cyklosporyna	14 (18)
Prednizolon / Azatiopryna	11 (14)
Azatiopryna / Cyklosporyna	10 (13)
Prednizolon / Mykofenolan mofetylu / Cyklosporyna	8 (10)
Prednizolon / Mykofenolan mofetylu / Takrolimus	5 (6)
Cyklosporyna / Mykofenolan mofetylu	2 (3)
Prednizolon / Azatiopryna / Takrolimus	2 (3)

# dodatkowo po jednym ze schematów: Prednizolon / Cyklosporyna / Takrolimus, Mykofenolan mofetylu / Sirolimus, Prednizolon/ Mykofenolan mofetylu, Prednizolon/ Cyklosporyna / Everolimus, , Prednizolon/ Sirolimus, Takrolimus, Cyklosporyna

**Tab. 8. Zmiana leczenia immunosupresyjnego po rozpoznaniu czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządu**

Ośrodek	Głębokość nacieku (skala Breslowa)	Zmiana immunosupresji	Wynik po zmianie (lata)
Austria	MIS	Sirolimus	Żyje (1.5)
Belgia	2.5	Odstawienie	Zmarł (1.3)
	1.2	Sirolimus	Żyje (0.4)
Eire	2.7	Odstawienie	Zmarł
	2.98	Odstawienie	Żyje (6.2)
	1.75	Sirolimus	Żyje (0.3)
Oxford	0.3	Odstawienie	Żyje (2.5)

W 27 z 34 przypadków (79.4%) dawki leków immunosupresyjnych były obniżone, natomiast tylko w jednym przypadku redukcja ta była określona ilościowo i jakościowo (50% obniżenie dawki prednizolonu i sirolimusu).

Z 27 przypadków jeden chory (Holandia, grubość nacieku guza 1.57 mm) zmarł z nieznanego powodu 3 lata po redukcji immunosupresji, 2 chorych (Oxford: 4.5 mm, Lyon: 13 mm) zmarło z powodu czerniaka po 9 i 10 miesiącach od zmiany leczenia. Zmiana immunosupresji po rozpoznaniu czerniaka złośliwego nie wpływała statystycznie znamienne na różnice w śmiertelności porównywanych grup ( $p=0.335$ ; test Fishera).

Uzyskano dane dotyczące 9 przypadków czerniaka, który rozwinął się u chorych przed przeszczepieniem narządu (tab. 9). Grupa składała się z dwóch mężczyzn i siedmiu kobiet. W ośmiu przypadkach czerniak dotyczył skóry, w jednym przypadku gałki ocznej. Średni wiek przy diagnozie wynosił 44.9 lat (25.2-63.6lat). Średni okres między wystąpieniem czerniaka a przeszczepieniem to 7.8 lat (0.4 – 32.5 lat). U trzech chorych czerniak był zdiagnozowany w stadium T1. Średni okres obserwacji po przeszczepieniu to 5 lat (0.5 – 10.2 lat). W badanej grupie nie stwierdzono zgonów związanych z rozpoznaniem czerniaka złośliwego. Pacjent, u którego rozpoznano czerniaka gałki ocznej przeżył 7 lat po transplantacji, zmarł z innej przyczyny niż czerniak złośliwy.

**Tab. 9. Wyniki kliniczno-histopatologiczne dotyczące przypadków czerniaka złośliwego z okresu przed przeszczepieniem**

L p	Płeć/Wiek przy przeszczepie (lata)	Narząd przeszczepiony	Wiek przy diagnozie czerniaka (lata)	Okres między rozpoznaniem czerniaka a przeszczepem (lata)	Lokalizacja czerniaka	Fototyp skóry	Typ histologiczny	Skala Breslowa (mm)	Okres obserwacji od przeszczepienia (lata)	Wynik
1	K / 57.7	Nerka	52.2	5.5	Noga	II	NMM	1	1.8	Żyje
2	K / 76.5	Nerka	63.6	13.0	Stopa	I	ALM	NZ	5.5	Żyje
3	K / 35.2	Nerka	34.8	0.4	Noga	II	-	0.63	2.9	Żyje
4	K / 46.8	Nerka + Trzustka	43.4	3.3	Noga	NZ	NMM	2.2	6.0	Żyje
5	K / 57.8	Nerka	25.2	32.5	Noga	III	NZ	NZ	9.4	Żyje*
6	M / 64.0	Serce	51.0	13.0	Pośladek	III	NMM	18	3.4	Żyje
7	K / 46.7	Nerka	38.9	7.8	Ręka	III	ALM	1.24	10.2	Żyje
8	M / 63.5	Serce + Płuca	50.4	13.2	Tułów	NZ	SSM	0.5	0.5	Żyje
9	K / 75.6	Nerka	73.3	2.3	Gałka oczna	NZ	Oczny	NZ	7.7	Żyje

NMM – guzkowy czerniak złośliwy, ALM – postać dystalna czerniaka złośliwego, SSM - czerniak złośliwy szerzący się powierzchownie, NZ – nieznane dane

\*Pacjent miał kolejnego czerniaka na tułowiu 3 lata po przeszczepieniu nerki

## 5.5. Ocena przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządów z czerniakiem złośliwym

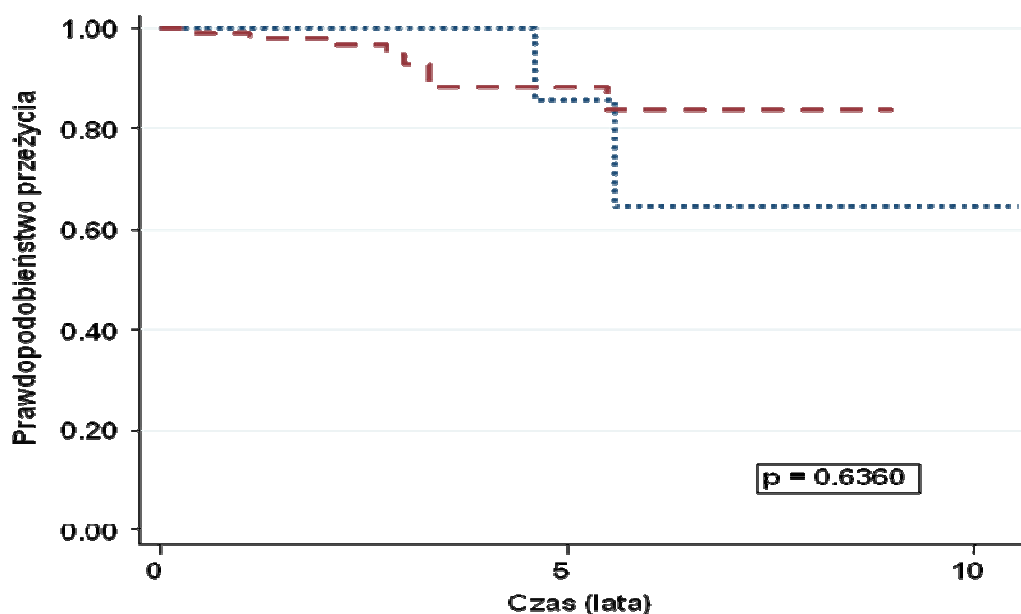
Całkowity odsetek zgonów w badanej grupie do chwili zakończenia obserwacji wynosił 27% (24/85), z czego z powodu czerniaka złośliwego zmarło 13% (11/85). Dane te dotyczą chorych po przeszczepieniu narządu, u których czerniaka rozpoznano na przestrzeni 31 lat, w okresie od 1976 do marca 2007 roku. Z powodu czerniaka złośliwego zmarły cztery kobiety i siedmiu mężczyzn po przeszczepieniu nerki. Średnia wieku dla tych chorych przy przeszczepieniu nerki wynosiła 41.3 lat (25.3 – 54.9 lat), średnia wieku przy rozpoznaniu czerniaka to 50.1 lat (29.1 – 64.4 lat), średni okres między transplantacją a wystąpieniem czerniaka to 8.9 lat (1.0 – 21.3 lat), natomiast średni czas między rozpoznaniem czerniaka a śmiercią to 22.5.miesiąca (2.4-67.2 miesiąca). Głębokość naciekania guzów w skali Breslowa była znana w 8 z 11 przypadków i wyniosła średnio 4.4.mm (0.34 – 13mm). W dwóch przypadkach czerniaka głębokość naciekania nie przekraczała 1mm. W tych przypadkach gdzie dane o głębokości naciekania nie były dostępne, jeden chory był zdiagnozowany w 1976 roku, kiedy to ocena w skali Breslowa nie była powszechnie używana, natomiast dwa pozostałe przypadki były wykryte na etapie przerzutów odległych o nieznanym ognisku pierwotnym.

Do oceny przeżycia i rokowania dostępne były pełne dane dla 53 z 85 chorych po przeszczepieniu narządów z czerniakiem złośliwym. Dane badanej grupy były zestawione i porównane z danymi chorych immunokompetentnych z czerniakiem złośliwym z bazy AJCC (American Joint Committee on Cancer). Średni czas obserwacji dla grup AJCC i SCOPE wynosił odpowiednio 2.4 i 3.1 lat. Najdłuższy czas obserwacji po rozpoznaniu czerniaka w grupie kontrolnej (AJCC) to 9 lat, natomiast w grupie badanej (SCOPE) to 10.6 lat. W badanej grupie liczba zgonów w poszczególnych stadiach zaawansowania guza wynosiła: T1 (n=2), T2 (n=0), T3 (n=2), T4 (n=4).

Prawdopodobieństwo przeżycia w badanej grupie wynosiło 77.0%, 54.2%, i 40.6% odpowiednio po 2, 5 i 10 latach od rozpoznania choroby, natomiast dla grupy kontrolnej po tym samym czasie odpowiednio: 95.6%, 82.1% i 75.2 % (p=0.0019).

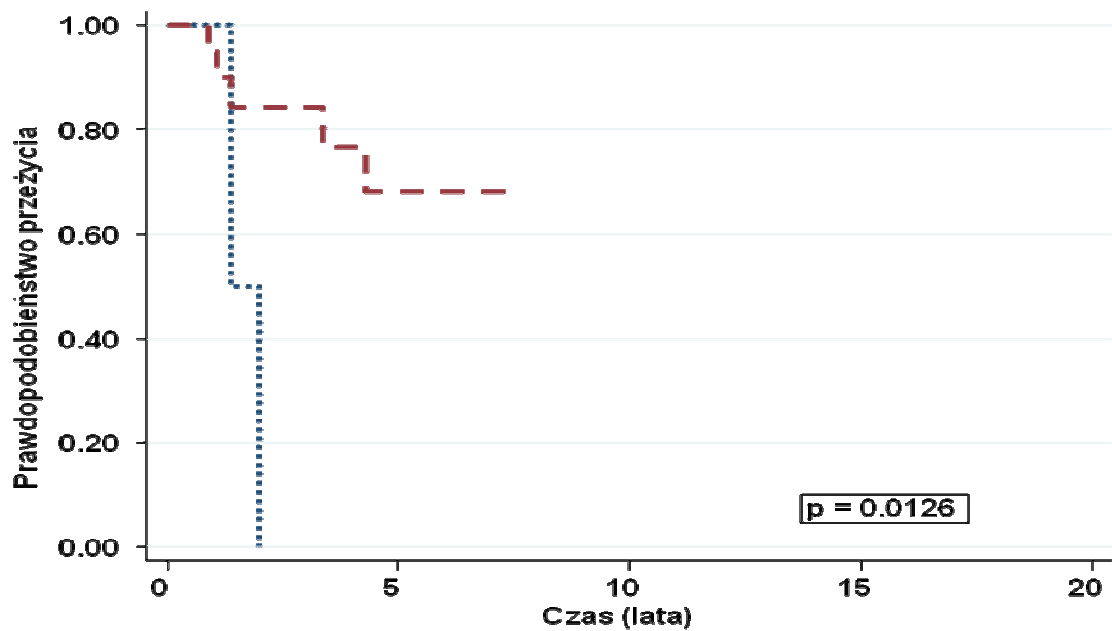
Czas przeżycia dla grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną w kontekście łącznie rozpatrywanych guzów T1 i T2 nie różnił się statystycznie ( $p=0.6360$ ) (ryc. 26). Nie było również różnic dla analizowanych oddzielnie guzów T1 ( $p=0.7177$ ).

Rokowanie było znacznie gorsze u chorych po przeszczepieniu narządów w przypadku guzów T3 ( $p=0.0126$ ) i T4 ( $p=0.0001$ ) (ryc. 27,28). Znacznie krótszy czas przeżycia chorych z czerniakiem uzyskano również rozpatrując łącznie przypadki czerniaka o zaawansowaniu T3 i T4 ( $p<0.0001$ ) (ryc. 29).



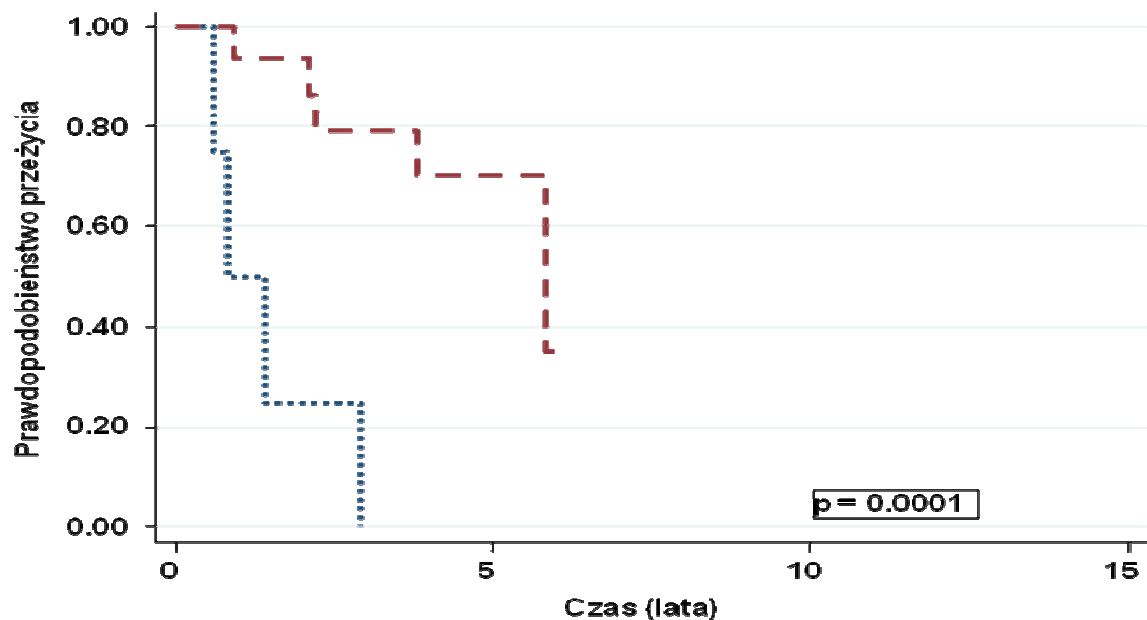
..... Grupa badana SCOPE    - - - - - Grupa kontrolna AJCC

**Ryc. 26. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z czerniakiem T1 i T2 (głębokość naciekania  $\leq 2\text{mm}$ )**



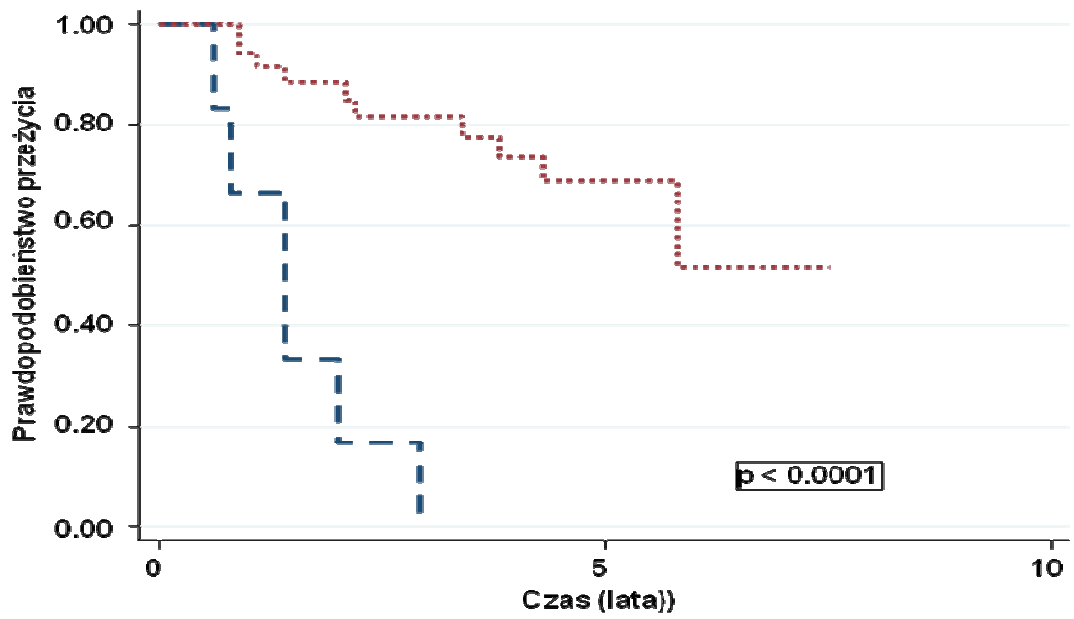
..... Grupa badana SCOPE    - - - - - Grupa kontrolna AJCC

Ryc. 27. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z czerniakiem T3 (głębokość naciekania 2.01- 4.0 mm)



..... Grupa badana SCOPE    - - - - - Grupa kontrolna AJCC

Ryc. 28. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z czerniakiem T4 (głębokość naciekania > 4mm)



..... Grupa badana SCOPE    - - - - - Grupa kontrolna AJCC

**Ryc. 29. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z czerniakiem T3 i T4 (głębokość naciekania > 2mm)**



## 5.6. Nowotwory narządowe w populacji chorych po przeszczepieniu nerki

W badanej populacji stwierdzono u 7 kobiet (23,3%) i 23 mężczyzn (76,7%) 30 nowotworów narządowych (tab. 10). Dane kliniczne chorych z rozpoznaniem nowotworem narządowym przedstawia tabela 11 (załącznik 6).

**Tab. 10. Nowotwory narządowe (pozaskórne) w populacji chorych po przeszczepieniu nerki w Akademii Medycznej w Gdańsku**

Rodzaj nowotworu	liczba	% wszystkich nowotworów u biorców przeszczepów nerki	% w całej populacji biorców przeszczepów nerki
rak płuc	5	16,67	0.54
rak jelita grubego	4	13,33	0.43
chłoniak - PTLD	4	13,33	0.43
pierwotny rak wątroby	3	10,00	0.33
rak nerki	2	6,67	0.22
rak piersi	2	6,67	0.22
rak gruczołu krokowego	2	6,67	0.22
rak krtani	1	3,33	0.11
rak pęcherza moczowego	1	3,33	0.11
rak nadnercza	1	3,33	0.11
rak trzonu macicy	1	3,33	0.11
rak jądra	1	3,33	0.11
guz mózgu	1	3,33	0.11
rak trzustki	1	3,33	0.11
gruczolakorak w skórze	1	3,33	0.11
<b>Łącznie</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>	

Średnia wieku chorych, u których rozpoznano później nowotwór narządowy, w chwili przeszczepienia nerki wynosiła 48,1 lat (20-73,6 lat). Wiek w momencie rozpoznania nowotworu wahał się w granicach od 24,4 do 79,6 lat

(średnia 54,3 lat). Czas jaki upłynął od przeszczepienia nerki do rozpoznania nowotworu u chorego to 66,2 miesiąca (6,2 – 228 miesięcy).

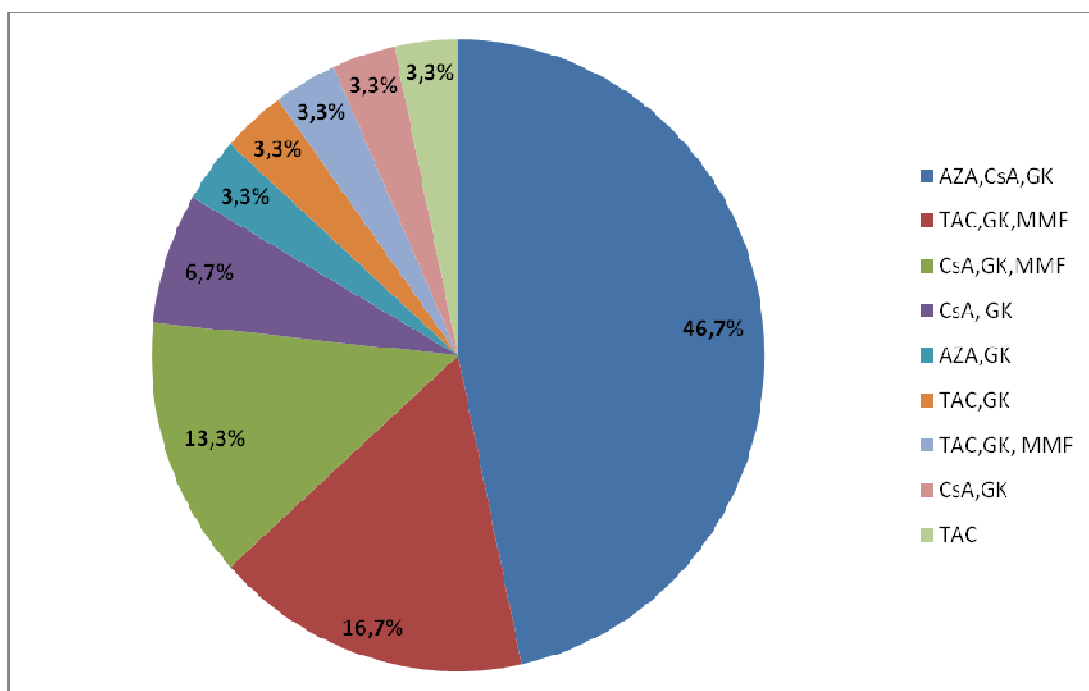
W okresie do roku od przeszczepienia nerki rozwinął się 1 nowotwór (3,3%), w okresie od roku do 5 lat – 17 nowotworów (56,7%), między 5 a 10 rokiem – 6 nowotworów (20%) i powyżej 10 lat od przeszczepu 6 nowotworów narządowych (20%).

W grupie chorych z nowotworami narządowymi wszyscy mieli jedno przeszczepienie nerki. Najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (15/51,7%), wielotorbielowatość nerek (3/10,3%), śródmiąższowe zapalenie nerek bakteryjne (3/10,3%), nadciśnienie tętnicze (1/3,4%), kwasica cewkowa dystalna (1/3,4%) i nefropatia analgetyczna (1/3,4%). Cukrzyca nie była przyczyną niewydolności nerek w żadnym z przypadków. W pozostałych 6 przypadkach nie udało się ustalić przyczyny choroby.

29 chorych z rozpoznaniem nowotworem było dializowanych przez średni okres 35,8 miesięcy (1-96 miesięcy) przed przeszczepieniem nerki za pomocą hemodializy (28/93,3%), hemodializy i dializy otrzewnowej (1/3,3%). Jeden chory nie był poddawany dializoterapii przed przeszczepieniem nerki (pre emptive).

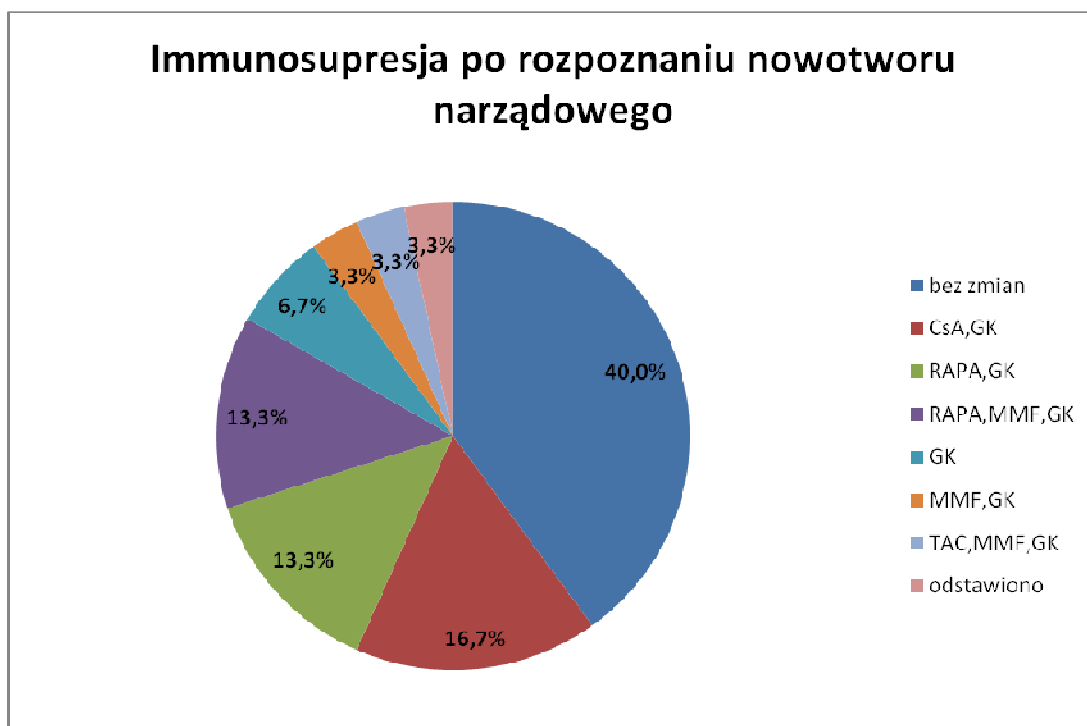
W badanej grupie chorych analizowano związek leków immunosupresyjnych z rozwojem nowotworu. Porównywano zarówno pojedyncze leki, jaki również stosowane schematy immunosupresyjne. Azatiopryna była lekiem immunosupresyjnym stosowanym u 13 chorych (46,4%), cyklosporyna u 20 chorych (69%), mykofenolan mofetylu u 9 (30%), natomiast takrolimus u 7 chorych (24,1%) z nowotworem narządowym. Sirolimus był lekiem immunosupresyjnym u 3 chorych (10,7%). Z grupy glikokortykosteroidów prednizolon był dodawany do leczenia w 72,5%, natomiast metylprednizolon w 17,5% przypadków.

Schematy immunosupresji najczęściej stosowane w badanej grupie były złożone z: cyklosporyny, azatiopryny i glikokortykosteroidu (46,7%), tacrolimusu, mykofenolanu mofetylu, glikokortykosteroidu (16,7%) oraz z cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i glikokortykosteroidu (13,3 %) (ryc. 30)



**Ryc. 30. Schematy leczenia immunosupresyjnego stosowane u chorych po przeszczepieniu nerki z rozpoznaniem nowotworem narządowym**

U 5 chorych zastosowano w terapii przeciwciała (16,7%). W trzech przypadkach było to ATG i po jednym przypadku leczenia OKT3 oraz simulectem. Po rozpoznaniu nowotworu rodzaj immunosupresji zmieniono u 18 chorych (60%). Zmiana leków immunosupresyjnych polegająca na włączeniu sirolimusu dotyczyła 8 chorych (26,6%). W innych 5 przypadkach odstawiło azatioprynę, pozostawiając w schemacie jedynie cyklosporynę i glikokortykosteroid (16,7%). W dwóch przypadkach odstawiło wszystkie leki immunosupresyjne poza glikokortykosteroidem (6,7%). W jednym przypadku odstawiło cyklosporynę, zostawiając jedynie mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroid (3,3%). U jednego chorego zamieniono cyklosporynę i azatioprynę na takrolimus i mykofenolan mofetylu (3,3%) i tylko w jednym przypadku całkowicie odstawiło immunosupresję (ryc. 31).



**Ryc. 31. Zmiana leczenia immunosupresyjnego u biorców nerki po rozpoznaniu nowotworu narządowego**

Chorzy z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną stanowili połowę z tych, którzy zmarli mimo zmiany leczenia immunosupresyjnego po rozpoznaniu choroby nowotworowej. Z ośmiu chorych, którzy byli konwertowani na sirolimus po rozpoznaniu nowotworu zmarło dwóch. Przyczyną zgonu była potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna - PTLD. Z tej samej przyczyny zmarło dwóch z pięciu chorych po odstawieniu azatiopryny i pozostawieniu cyklosporyny w schemacie immunosupresji.

W analizowanej populacji z powodu nowotworu zmarło łącznie 12 chorych (40%), do ponownej dializoterapii powróciło 4 chorych (13,3%), natomiast z funkcjonującą nerką żyje nadal 14 chorych (46,7%).

Średni wiek chorych w momencie zgonu wynosił 51,7 lat (34,5 – 62,1 lat). Średni okres między rozpoznaniem nowotworu a zgonem to 18,4 miesiąc (0 – 126,7 miesięcy).

Dwuletni czas przeżycia obserwowano u 67% chorych, 5-letni u 60 % chorych, natomiast 10-letni okres przeżycia dotyczył już jedynie 30% chorych z

nowotworem narządowym.

Średni czas obserwacji chorych od przeszczepienia nerki wynosił w momencie zakończenia badania 9,7 lat (2,8 – 19,1 lat). Średni czas obserwacji chorych od rozpoznania nowotworu w momencie zakończenia badania wynosił 3,7 lat (0,1-13,7 lat).

Średnia wieku przy przeszczepieniu nerki dla czterech chorych z rozpoznaną potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną (PTLD) wynosiła 39,9 lat (28 - 47,2 lat). Średni wiek przy rozpoznaniu chłoniaka wynosił 43,4 lat (33,3 - 48,4lat). Czas, jaki upłynął między przeszczepieniem nerki a rozpoznaniem PTLD to 36,1 miesięcy (6,2 – 67,1 lat). Chorzy z PTLD byli dializowani przed transplantacją 47,3 miesięcy (16 – 96 miesięcy). Średni wiek zgonu to 44,1 lat (36,5 – 47,8 lat), natomiast czas, jaki upłynął między rozpoznaniem a zgonem to 15,5 miesiąca (0 – 44,9 miesiąca). Wszyscy chorzy z rozpoznaną potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną zmarli (tab. 12).

**Tab. 12. Porównanie danych klinicznych biorców nerki z populacji ogólnej, chorych z rozpoznanym nowotworem narządowym i chorych z rozpoznaną potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną (PTLD)**

	Populacja ogólna	Chorzy z nowotworami narządowymi	Chorzy z PTLD
wiek przy przeszczepieniu nerki	43,6	48,1	39,9
czas dializoterapii (m-ce)	31,5	34,0	47,3
wiek przy rozpoznaniu nowotworu	-	54,3	43,4
czas między przeszczepieniem a rozwojem nowotworu (m-ce)	-	66,2	36,1
czas między rozpoznaniem nowotworu a zgonem (m-ce)	-	18,4	15,5
wiek zgonu	52,1	50,6	44,1

W omawianej populacji dwóch chorych było leczonych z powodu nowotworu narządowego przed przeszczepieniem nerki. Dane kliniczne dotyczące tych chorych znajdują się w tabeli 13 (załącznik 7).

## 6. Omówienie wyników

### 6.1. Raki skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki

Raki skóry – rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy (BCC i SCC) są najczęstszymi nowotworami w populacji ogólnej i w populacji chorych po przeszczepieniu nerki [4-6,16,17,23]. Zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych po przeszczepieniu było po raz pierwszy zauważone w Australii w latach 70-tych [16,84-87]. Na podstawie dalszych opublikowanych prac nie było wątpliwości, że ryzyko wystąpienia raka skóry u tych chorych jest znacznie zwiększone, aczkolwiek podawane w literaturze częstości występowania różnią się zasadniczo [16-19,28-32]. Z badań pochodzących z Australii wynika, że ryzyko zachorowania na raka skóry jest nawet 250 razy większe w porównaniu z populacją ogólną. Autorzy z krajów skandynawskich podają 34 -100 – krotny wzrost ryzyka [16,18,88]. Mimo licznych prac, niewiele jest badań epidemiologicznych, opartych na dużej liczbie chorych [16,18, 88-91].

Zgodnie z założonymi celami badania podjęto próbę oceny częstości występowania raka skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki w Gdańsku. W badanej populacji stwierdziliśmy niemal 205 - krotny wzrost częstości występowania raka skóry w porównaniu z populacją ogólną Polski i jest to wynik znamieny statystycznie. Tak istotny wzrost częstości ( $p < 0.000001$ ) jest najprawdopodobniej spowodowany cieplejszym klimatem w porównaniu z krajami skandynawskimi oraz inną metodologią badania. Chorych po przeszczepieniu nerki w Gdańsku objęto opieką dermatologiczną. Umożliwiło to rozpoznanie raka skóry na wczesnym etapie rozwoju i prospektywne włączenie wszystkich nowotworów skóry w badanej populacji. Z naszych obserwacji wynika, że kilkumiesięczne regularne badanie dermatologiczne chorych przyczyniło się do znacznej poprawy wykrywalności zmian nowotworowych skóry, które nie były zdiagnozowane często od wielu miesięcy. Badania innych autorów prowadzone były najczęściej retrospektywnie, przypadki nowotworów skóry były włączane do badań z elektronicznych baz patomorfologicznych, bez obserwacji prospektywnej, co mogło zaniżyć faktyczną liczbę nowotworów skóry w badanej populacji [12, 16,

21, 23, 63]. Z kolei ewentualny błąd pomiaru w niniejszej pracy może wynikać ze stosunkowo małej liczby chorych z rakiem skóry. Należy również uwzględnić fakt, że roczniki statystyczne w Polsce są obciążone dużą dozą błędów, gdyż zgłaszanie nowotworów skóry w Polsce nie jest powszechnie praktykowane. Najbardziej zgłaszany jest rak podstawno komórkowy (BCC), co wynika głównie z jego małej inwazyjności. Musimy zakładać, że współczynnik zapadalności na 100000 ludności na rok, w populacji ogólnej po zgłoszeniu wszystkich przypadków raka skóry byłby znacznie wyższy, a tym samym względne ryzyko zachorowania na raka skóry w populacji biorców nerki w stosunku do populacji ogólnej byłoby niższe. W celu zminimalizowania błędów zaniżenia ilości przypadków raka skóry w populacji ogólnej, wybrano z roczników statystycznych najwyższy wskaźnik zapadalności na raka skóry spośród wskaźników określonych dla poszczególnych lat w okresie trwania badania [82].

Niektórzy autorzy podają częstość występowania raka skóry u biorców przeszczepów tylko w oparciu o raka płaskonabłonkowego (SCC), ze względu na jego inwazyjność i większe znaczenie kliniczne [14,16,23,92]. Takie postępowanie nie jest możliwe w Polsce ze względu na wspólne ujęcie w ogólnopolskiej bazie danych raka płaskonabłonkowego i podstawnokomórkowego. Można jedynie oszacować ryzyko dla SCC w grupie badanej pośrednio, zakładając na podstawie rozkładu częstości w populacji ogólnej, że rak płaskonabłonkowy jest około 5 razy rzadszy niż rak podstawnokomórkowy.

Dane dotyczące zapadalności na raki skóry w populacji ogólnej w różnych krajach różnią się od siebie znamienne mimo podobnych warunków klimatycznych. Może to wskazywać na dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu, takie jak uwarunkowania genetyczne oraz częstość zakażenia wirusem HPV.

Wiek chorych przy przeszczepieniu nie wpływał znamienne statystycznie na ilość nowotworów skóry. Chorzy poddani przeszczepieniu przed i po 50 roku życia rozwinęli podobną liczbę nowotworów skóry.

Ryzyko zachorowania na raka skóry rosło progresywnie wraz z upływem czasu od przeszczepienia nerki. Podobne obserwacje mieli autorzy z innych krajów europejskich. Ryzyko wystąpienia raka skóry wśród chorych po



przeszczepieniu w Holandii wynosiło 3% po 5 latach, 24% po 15 latach i nawet 40% po 20 latach od przeszczepienia nerki [63]. Jeszcze większe ryzyko opisywano w Hiszpanii, gdzie po 3 latach od transplantacji wynosiło ono 18,1%. W jednym z badań włoskich skumulowany współczynnik ryzyka po 5 latach wyniósł 7,5%, natomiast po 15 latach wynosił 28,8% [36, 63]. Największe ryzyko zachorowania jest opisywane w Australii i wynosi 20% po 5 latach, 45% po 10 latach i 75% po 20 latach od przeszczepienia nerki [12].

Wzrost ryzyka w badanej populacji jest zbliżony do opisywanego w krajach europejskich o umiarkowanym współczynniku nasłonecznienia.

W populacji badanej zgodnie z obserwacjami wielu autorów z ośrodków europejskich odnotowaliśmy znaczący wzrost częstości raka płaskonabłonkowego, ale również równoległe zwiększenie częstości raka podstawnkomórkowego. Jednocześnie, porównywalny wzrost częstości obu nowotworów, daje dla naszej populacji stosunek BCC: SCC jak 1.72:1 i SCC:BCC jak 0.58:1.

Dla chorych immunokompetentnych proporcja występowania BCC:SCC jest opisywana od 2.6:1 do 5:1 [16,18,23,31,32,63]. Wielu autorów podkreśla odwrotny stosunek ilości BCC/SCC w populacji chorych po przeszczepieniu nerki w porównaniu z populacją ogólną [6-10,63,89]. W badanej populacji obserwujemy nieznaczny spadek ilości raków podstawnkomórkowych w stosunku do płaskonabłonkowych, aczkolwiek nie tak znamienny jak w badaniach innych autorów. W badanej grupie wzrosła znacznie ilość nowotworów skóry, nie zmienił się jednak ich procentowy rozkład w porównaniu z populacją ogólną. Podobne wyniki otrzymali jedynie autorzy dwóch prac z Hiszpanii i Włoch. Ferrandiz i wsp. wyjaśnił utrzymanie się standardowego stosunku BCC do SCC jako wynik krótszego czasu immunosupresji w porównaniu z innymi opisywanymi badaniami oraz krótszym okresem rozwoju raka podstawnkomórkowego [63]. Podkreślał, że rak podstawnkomórkowy wymaga krótszego czasu inicjacji rozwoju aniżeli SCC, co powoduje, że wśród chorych poddanych immunosupresji przez stosunkowo krótki czas (nowy ośrodek transplantacyjny), nie obserwuje się jeszcze wzrostu częstości raka płaskonabłonkowego. Przedstawione badanie może skłaniać do podobnych wniosków, gdyż rak podstawnkomórkowy rozwijał się po średnim czasie 62,5 miesiąca, natomiast rak płaskonabłonkowy po 102,2 miesiąca od

przeszczepienia (odpowiednio 5,2 i 8,5 lat). Można przypuszczać, że po dłuższym czasie obserwacji ilość raków płaskonabłonkowych przewyższy ilość raków podstawnocomórkowych. Naldi i wsp. otrzymali również standardowy dla populacji ogólnej stosunek BCC do SCC mimo, że w ich obserwacji raki skóry podstawnocomórkowy i płaskonabłonkowy rozwijały się niemal w tym samym czasie od przeszczepienia nerki (odpowiednio 6 i 7 lat) [63]. Biorąc pod uwagę pracę niniejszą, hiszpańską i włoską można przypuszczać że stosunek ilościowy BCC/SCC może być wynikiem pewnych populacyjnych predyspozycji genetycznych, wpływu promieniowania UV, schematów leczenia immunosupresyjnego oraz częstości zakażenia danej populacji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Ten ostatni czynnik według najnowszych doniesień może mieć zasadniczy wpływ na rozwój raka płaskonabłonkowego w populacji chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji [badanie własne, w trakcie publikacji].

W badanej populacji uzyskano taki sam rozkład procentowy płci chorych jak w populacji ogólnej.

Czas pojawienia się pierwszego nowotworu skóry u chorych po przeszczepieniu nerki zależy w dużej mierze od wieku chorego przy przeszczepieniu, fototypu skóry, ekspozycji na promieniowanie UV i typu immunosupresji. U chorych otrzymujących przeszczep do 40 roku życia, czas do pojawiania się pierwszego raka skóry wynosi średnio 7- 8 lat, natomiast jest znacznie krótszy dla starszych chorych. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że u biorców nerki po 60 roku życia pierwsze ogniska raka płaskonabłonkowy skóry może pojawić się już po trzech latach od transplantacji, tymczasem u chorych u których przeszczepiano nerkę przed 40 rokiem życia, czas ten wynosi 13 lat [6,93]. W przedstawionym badaniu wiek chorych z rakiem skóry w czasie przeszczepienia nerki był znamienne statystycznie wyższy aniżeli reszty chorych (test U Manna-Whitneya,  $p=0.0003$ ), natomiast nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic w zależności pomiędzy wiekiem chorych a rodzajem raka skóry.

Nagły wzrost zapadalności na raka skóry wśród starszych chorych, w krótkim czasie po przeszczepieniu może być spowodowane nagłą proliferacją klonów komórkowych, w których doszło do mutacji DNA pod wpływem promieniowania UV, a które do momentu transplantacji były pod kontrolą układu

immunologicznego. Dłuższy czas rozwoju raków skóry u młodszych chorych, wynoszący około 10-12 lat od przeszczepienia nerki sugeruje ich powstawanie pod wpływem mutacji *de novo* w komórkach skóry. Powyższe obserwacje wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na chorych otrzymujących przeszczep w starszym wieku (>50 roku życia), aby zapewnić im regularną kontrolę dermatologiczną już w krótkim czasie od przeszczepienia nerki.

Wiek chorych po przeszczepieniu nerki w momencie rozpoznania raka skóry jest znamienne niższy aniżeli wiek chorych w populacji chorych immunokompetentnych. W populacji ogólnej raki skóry występują 20-30 lat później (70 – ty rok życia) niż w populacji chorych z immunosupresją, co potwierdzają też inne badania [79, 93].

Poza potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną i mięsakiem Kaposiego, które pojawiają się najczęściej do roku od przeszczepienia nerki, większość zmian pojawia się w okresie późniejszym. Najwięcej zmian nowotworowych skóry pojawiło się w badanej grupie między 5-10 rokiem od przeszczepienia, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [4, 6, 16].

W analizowanej populacji 9 chorych rozwinęło zmiany wielogniskowe (28%). Większość danych literaturowych wskazuje, że raki skóry u biorców przeszczepów występują wielogniskowo w 50% przypadków [12-14,16]. Różnica może to wynikać ze zbyt krótkiej obserwacji naszej populacji. W przypadku zmian wielogniskowych rozpoznawanym pierwszym i drugim nowotworem u chorych był najczęściej rak podstawnokomórkowy, natomiast kolejne ogniska u danego chorego były zawsze rakiem płaskonabłonkowym. Występowanie zmian wielogniskowych u chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie nerki w starszym wieku, można wyjaśnić za pomocą teorii postulowanej przez Moloneya i wsp [23]. Tłumaczy on zwiększone, mnogie występowanie raków skóry u ludzi starszych poprzez nagłe uaktywnienie kontrolowanych dotychczas licznych mutacji w DNA skóry pod wpływem włączonych leków immunosupresyjnych.

W badaniu Lindelófa i wsp. 25% chorych rozwinęło kolejny nowotwór w przeciągu kolejnych 13 miesięcy, natomiast 50% chorych miało kolejny nowotwór skóry po 3,5 latach [16]. W naszej populacji wszyscy chorzy z

mnogimi rakami skóry rozwinęli drugi nowotwór skóry do roku od pierwszego ogniska nowotworowego. Tak szybkie pojawianie się kolejnych nowotworów skóry u chorych może wskazywać na uaktywnienie się tzw. „milczących mutacji” u starszych chorych w wyniku osłabienia własnej odpowiedzi immunologicznej pod wpływem leków immunosupresyjnych.

Lokalizacja raków skóry w badanej grupie była podobna do tej obserwowanej w populacji ogólnej, biorąc zwłaszcza pod uwagę pierwszy pojawiający się nowotwór skóry. W populacji ogólnej około 76% raków płaskonabłonkowych (SCC) i 72% raków podstawnokomórkowych (BCC) dotyczy głowy i szyi. Na tułowie znajduje się około 16% przypadków BCC i tylko 5% SCC, natomiast na kończynach górnych i dolnych rozwija się około 19% SCC i 9% BCC [63]. W analizowanej populacji większość raków podstawnokomórkowych i płaskonabłonkowych było zlokalizowanych na głowie i szyi, co potwierdza obserwacje również innych autorów [14,16,18,56,92-95]. Zaobserwowano pewną zależność lokalizacji od płci, co nie jest spotykane w populacji ogólnej. Rak skóry u mężczyzn częściej lokalizował się w okolicach odsłoniętych, natomiast większość nowotworów które wystąpiły w okolicach zakrytych (uda, tułów) dotyczyła kobiet. Lokalizacja na uszach, skroniach dotyczyła wyłącznie mężczyzn co wraz z większą predylekcją zmian nowotworowych do występowania w miejscach odsłoniętych, wskazuje na zasadnicze znaczenie promieniowania UVB w etiologii raka skóry u tych chorych. W piśmiennictwie podkreśla się, że rak skóry w populacji biorców narządów ma tendencję do charakterystycznego układu w zależności od wieku chorych. Przed 40-tym rokiem życia 80% zmian zajmuje takie okolice jak: grzbiety rąk, przedramiona i górną część tułowia, natomiast po 40 roku życia, 80% zmian diagnozowanych jest na twarzy [6]. Występowanie zmian w miejscach odsłoniętych u starszych chorych również należy wytłumaczyć w aspekcie promieniowania UVB. Starsi mężczyźni mają większą tendencję do łysienia oraz dłuższy całkowity czas ekspozycji na UV, co powoduje wzrost ilości przypadków raka skóry na głowie i szyi. Zwiększona tendencja do występowania raka skóry w miejscach zakrytych u kobiet sugeruje wpływ innych czynników na rozwój raka skóry. W chwili obecnej postuluje się głównie rolę wirusa HPV. Pomocne mogą być badania wyjaśniające związek zakażenia wirusem HPV w obrębie szyjki macicy u kobiet po przeszczepieniu nerki i

zwiększonej częstości występowania raka skóry w okolicach zasłoniętych. W badanej grupie chorych wykazano tendencję do lokalizacji raka skóry u młodszych chorych w miejscach zakrytych, nie była to jednak zależność znamienna statystycznie ( $p= 0.3$ ). Może to wynikać ze zbyt krótkiej obserwacji i niewielkiej liczby chorych.

W populacji ogólnej najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek jest w chwili obecnej cukrzyca [3]. W grupie chorych z rakiem skóry była to najrzadsza przyczyna niewydolności nerek. Największą grupę stanowili chorzy z kłębuszkowym zapaleniem nerek. Przyjmowanie leków immunosupresyjnych jeszcze przed przeszczepieniem nerki, może wydłużać znamienne okres immunosupresji u pacjentów a przez to jednocześnie skracać okres inicjacji i promocji nowotworów. Zgodnie z oczekiwaniami nie obserwowano wpływu raka skóry na funkcje przeszczepionej nerki (poziom kreatyniny).

Schematy immunosupresyjne zmieniały się stopniowo wraz z wprowadzaniem nowych leków. Do 1985 roku głównym lekiem była azatiopryna w kombinacji z metylprednizolonem. Po 1985 roku cyklosporyna z/bez azatiopryną i z niską dawką glikokortykosteroidu była w większości schematów immunosupresyjnych. W późniejszym czasie do schematów immunosupresji włączono takrolimus, mykofenolan mofetylu i sirolimus. Można znaleźć wiele sprzecznych opinii w literaturze na temat wpływu leków immunosupresyjnych, przede wszystkim cyklosporyny na rozwój raka skóry [63-66]. Kilka wcześniejszych badań wskazywało, że chorzy leczeni cyklosporyną mają znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry w porównaniu z chorymi poddawany mi leczeniu innymi schematami immunosupresji [23,38-40]. Schuttleworth i wsp. obserwowali znaczny wzrost zmian dysplastycznych skóry u chorych otrzymujących cyklosporynę [96], natomiast Fracasso i wsp. podkreślali zasadniczą rolę azatiopryny jako leku mutagennego [97]. Azatiopryna powodowała znacznie więcej mutacji w układzie moczowym aniżeli schematy oparte na cyklosporynie i prednizolonie. Autorzy ci sugerowali, że cyklosporyna wpływa na metabolizm azatiopryny, poprzez zahamowanie produkcji mutagennych metabolitów [97]. Kauffman i wsp. przeprowadzili metaanalizę wpływu różnych leków immunosupresyjnych na nowotwory. Wyniki wskazywały na zdecydowanie większy wpływ azatiopryny na raka skóry w porównaniu z innymi lekami. Najmniejsze ryzyko wystąpienia nowotworu

skóry mieli chorzy przyjmujący takrolimus, natomiast porównywalne mieli chorzy leczeni cyklosporyną i mykofenolanem mofetylu [98].

W niniejszej grupie stosowano kilka schematów immunosupresji, z czego wynika niewielka liczba przypadków raka skóry w kontekście danego schematu immunosupresji. Uniemożliwia to definitywne określenie związku pomiędzy rodzajem immunosupresji a częstszym występowaniem raka skóry. W każdym z dwóch najczęściej stosowanych schematów immunosupresji występowała cyklosporyna, co może sugerować jej wpływ na rozwój raka skóry. Z drugiej jednak strony częstość jej stosowania w grupie chorych z rakiem skóry była identyczna jak w populacji ogólnej po transplantacji, co może zaprzeczać tej teorii. Azatiopryna była stosowana częściej w grupie chorych z rakiem skóry w porównaniu z populacją ogólną, natomiast różnica ta nie była istotna statystycznie (65,7% i 57,9%,  $p=0.35$ ). Takrolimus nieznacznie częściej stosowany był w populacji ogólnej biorców nerki, natomiast sirolimus z jednakową częstością w obu populacjach.

Jedyną zmienną różnicę uzyskano w przypadku leczenia chorych mykofenolanem mofetylu (MMF). W przypadku przyjmowania tego leku tylko u 2,8% chorych rozwinął się rak skóry, natomiast w grupie chorych nie leczonych tym lekiem aż 6% chorych rozwinęło nowotwory skóry ( $p=0.01$ ). Niniejsze badanie potwierdza spostrzeżenia innych autorów o korzystnym antyproliferacyjnym wpływie mykofenolanu mofetylu na raka skóry u chorych po przeszczepieniu nerki [4,16].

Nie istnieją dane w piśmiennictwie wskazujące na wpływ poszczególnych leków immunosupresyjnych na rodzaj raka skóry. W badanej grupie rak płaskonabłonkowy zmiennie częściej występował u chorych, którzy w schemacie leczenia mieli azatioprynę. Rak podstawnokomórkowy był częściej związany z leczeniem cyklosporyną i mykofenolanem mofetylu. Z opublikowanych metaanaliz wynika, że cyklosporyna i mykofenolan mofetylu są mniej mutagenne aniżeli azatiopryna. Na tej podstawie możemy wywnioskować, że powstanie raka płaskonabłonkowego jest ściśle związane z działaniem leków immunosupresyjnych uszkadzających bezpośrednio DNA w skórze. Mutacje wywołane bezpośrednio przez azatioprynę i prowadzące do rozwoju SCC są najprawdopodobniej potęgowane przez działanie UV i promowane przez wirusy HPV, które mają zdolność hamowania apoptozy w

komórkach z uszkodzonym DNA. Znamienne dłuższy czas od przeszczepienia, w jakim w jakim rozwijał się rak płaskonabłonkowy w porównaniu z rakiem podstawnocomórkowym w badanej grupie pacjentów, również wskazuje na udział czynników bezpośrednio związanych z transplantacją w rozwoju raka płaskonabłonkowego.

W niniejszym badaniu nie oceniono dokładnego wpływu dawki leków immunosupresyjnych na rozwój nowotworów co było spowodowane małą ilością danych i trudnościami metodologicznymi. Podobne problemy mieli autorzy większości prac oceniających wpływ dawki leków na rozwój nowotworów [16,18,19,63]. Z punktu widzenia transplantologicznego i metodologicznego można ocenić wpływ leków immunosupresyjnych na rozwój raka skóry poprzez pośrednią analizę intensywności immunosupresji. W chwili obecnej prowadzone są badania w Katedrze Immunologii Klinicznej AMG pozwalające ocenić metodą pośrednią głębokość immunosupresji u chorych po przeszczepieniach. Oceniając parametry immunologiczne takie jak IL-2, IL-10, TNF alfa i IFN gamma możemy porównać głębokość immunosupresji wywołaną różnymi lekami i jej wpływ na rozwój nowotworów skóry. Wyjaśni to w bliskiej przyszłości czy rozwój raka skóry jest wynikiem działania danego leku immunosupresyjnego czy też wpływem immunosupresji *per se*.

Leczenie ostrego odrzucania przeszczepów nerek przy użyciu OKT3 i ATG jest dodatkowym silnym czynnikiem immunosupresyjnym, aczkolwiek działającym intensywnie w krótkim okresie czasu. Udowodniono, że terapia indukcyjna z użyciem OKT3 jest czynnikiem ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD), sugerowano również jej wpływ na szybszy rozwój raka skóry [4,63,68,98]. Uzyskane w tym badaniu dane wskazują, że większy wpływ na rozwój raka skóry ma raczej długość immunosupresji niż jej intensywność.

Fakt rozpoznania raka skóry u chorego nie był w żadnym z przypadków podstawą do obniżenia ani zmiany immunosupresji. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o korzystnym wpływie redukcji immunosupresji na powstawanie kolejnych nowotworów skóry [6,93]

W chwili obecnej badania oparte na dużych grupach chorych wskazują na korzystne oddziaływanie sirolimusu na obniżenie ryzyka zachorowania na raka skóry [4,56,98-101]. Szczególnie duże znaczenie kliniczne może mieć

konwersja na sirolimus u tych chorych, którzy rozwijają wielogniskowe raki skóry oraz chorych, u których takie zmiany pojawiają w młodym wieku (<40rż). Badania nad wpływem sirolimusu na nowotwory skóry są obecnie prowadzone w wielu ośrodkach jednocześnie, w ramach współpracy organizacji międzynarodowej SCOPE.

W badanej grupie dwoje chorych rozwinęło raka skóry pomimo przyjmowania sirolimusu. Trzeba tu jednak podkreślić, że jedną chorą leczono według schematu zawierającego sirolimus przez krótki czas przed wystąpieniem raka skóry (4 miesiące), natomiast wcześniej przez kilka lat miała schemat immunosupresji oparty na azatioprynie. Drugi chory otrzymał sirolimus 7 miesięcy po drugim przeszczepieniu nerki, natomiast pierwsze sześć lat po pierwszym przeszczepieniu otrzymywał inne leki.

W przypadku rozwoju wielogniskowych raków skóry korzystną metodą terapeutyczną może być również zastosowanie retinoidów doustnie. Wielokrotnie opisywano dobroczynny wpływ tej grupy leków na redukcję liczby ognisk raka skóry, zmian dysplastycznych i rogowacenia słonecznego wśród chorych po przeszczepieniach narządowych [102,103]. Jednocześnie warto podkreślić, że retinoidy nie zaburzają metabolizmu leków immunosupresyjnych i nie stymulują reakcji odrzucania. Podawane powinny być w niskich dawkach w celu unikania efektów ubocznych takich jak: suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, podwyższenie poziomu trójglicerydów w surowicy krwi, podwyższenie enzymów wątrobowych oraz bólów mięśniowych i kostnowstawowych [103].

Rak płaskonabłonkowy jest znacznie bardziej agresywny w grupie chorych po przeszczepieniu nerki aniżeli u chorych immunokompetentnych. Miejscowe wznovy i przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują w 8-12 % przypadków [6]. Większość przerzutów rozwija się w okresie do 15 miesięcy od chirurgicznego usunięcia ogniska pierwotnego, ale są również doniesienia o późniejszym ich występowaniu. W analizowanej grupie nie obserwowano nawrotów czy przerzutów choroby. Z pewnością było to spowodowane wczesnym wykrywaniem rozwijających się ognisk.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka występowania raków skóry w populacji ogólnej i jednocześnie w populacji chorych po przeszczepieniu nerki jest ekspozycja na promieniowanie UV. Jest to szczególnie istotny czynnik w



populacjach chorych z jasnym fototypem skóry, co potwierdzają badania z Australii i Nowej Zelandii [12,87]. W prewencji raka skóry największe znaczenie ma zmniejszenie całkowitej ekspozycji na słońce, w tym oparzeń słonecznych przed 30 rokiem życia. W profilaktyce raka skóry u chorych poddawanych immunosupresji jest to jedyny czynnik ryzyka, który jesteśmy w stanie modyfikować. Z wielu prac wynika, że profilaktyka nowotworów skóry powinna dotyczyć wszystkich chorych po przeszczepieniach narządowych i muszą się na nią składać działania zarówno lekarzy jak i samych chorych. Ze strony służby zdrowia oczekuje się działań podnoszących świadomość tych chorych, stosowania sirolimusu u młodych chorych, którzy przed lub po przeszczepieniu nerki mieli nowotwór skóry, oraz włączania niskich dawek retinoidów u biorców przeszczepu nerki, którzy rozwijają zmiany wielogniskowe. Każdy chory powinien być regularnie oglądany przez dermatologa co 12 miesięcy. W przypadku rozwoju raka skóry kontrole powinny być przeprowadzane co 6 miesięcy, a w przypadku czerniaka złośliwego co 3 miesiące. Pacjenci powinni stosować maksymalną ochronę przeciwsłoneczną przez cały rok. W miesiącach letnich zaleca się stosowanie odzieży ochronnej (koszula z długim rękawem, kapelusz) oraz kremu z filtrem przeciwsłonecznym o faktorze SPF 50+. W miesiącach zimowych i jesiennych pacjent powinien stosować krem z filtrem z faktorem SPF co najmniej 30. W ciągu roku każdy chory powinien zużywać co najmniej 4 tubki kremu 200 gramowego [59-61]. W miesiącach zimowych krem należy nanosić na twarz, szyję i ręce, natomiast latem na wszystkie powierzchnie odkryte.

Pomimo wielu badań potwierdzających ogromny wpływ promieniowania UV na rozwój raka skóry, chorzy po przeszczepieniu nerki nie są świadomi tego ryzyka. Pełną świadomość ryzyka wystąpienia nowotworów skóry, przyczyn ich powstawania i możliwych sposobów profilaktyki posiada tylko 11,5% przebadanych chorych [praca własna, nieopublikowana]. Reszta ankietowanych albo nie w pełni uświadamia sobie ten problem i/lub nie zna zasad profilaktyki przeciwnowotworowej (40,1%), albo całkowicie nie zdaje sobie sprawy z istnienia jakiegokolwiek ryzyka (48,5%). Badania innych autorów również potwierdzają te obserwacje [6,23,59-61,104]. Informacja ustna, która jest przekazywana tuż przed przeszczepieniem nerki lub po zabiegu, nie jest często w pełni rozumiana. Badania dowodzą, że tylko informacja w formie pisemnej,

powtarzana wielokrotnie może przyczynić się do większej świadomości i aktywnej profilaktyki ze strony chorych [59-61,104].

Wychodząc na przeciw tym potrzebom, w trakcie trwania badania zostały przygotowane i wydane broszury oraz plakaty opisujące najczęstsze zmiany infekcyjne i nowotworowe u chorych po przeszczepieniu nerki, wraz z zalecanymi metodami profilaktyki (załącznik 4 i 5). Wszystkie ośrodki transplantacyjne w Polsce otrzymały powyższe materiały dla swoich chorych.

Duże znaczenie profilaktyczne mogą mieć także wprowadzone w przyszłości szczepienia przeciwko wirusom HPV. W Polsce jest zarejestrowana szczepionka profilaktyczna, zawierająca białka otoczki L1 czterech wirusów: HPV 16,18,6,11. W chwili obecnej szczepionka jest stosowana jako profilaktyka raka szyjki macicy u kobiet. Planowane są badania wieloośrodkowe oceniające skuteczność tej szczepionki po modyfikacji w zmniejszaniu ilości przypadków raka skóry i raka okolicy anogenitalnej w populacji chorych po przeszczepieniu narządów

Wyniki naszego badania definitywnie wskazują na wzrost ryzyka zachorowania na raka skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki. Nie potwierdzają znacznego zwiększenia ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego w porównaniu z rakiem podstawnokomórkowym w badanej grupie. Nie odnotowaliśmy wpływu cyklosporyny na zwiększone występowanie raka skóry w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, natomiast obserwowaliśmy redukcję zmian nowotworowych skóry u chorych przyjmujących mykofenolan mofetylu.

Wszyscy chorzy, a szczególnie biorcy przeszczepu nerki powyżej 50 roku życia powinni pozostawać pod opieką dermatologa. Znaczny nacisk należy położyć na uświadamianie tych chorych co do czynników ryzyka i zalecanych działań profilaktycznych. W celu organizacji działań profilaktycznych i prawidłowego oszacowania ilości powstających nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki należy prowadzić ogólnopolski rejestr nowotworów u tych chorych.

## 6.2. Czerniak złośliwy w populacji chorych po przeszczepieniu narządów

Częstość występowania czerniaka złośliwego na świecie rośnie szybciej niż jakiegokolwiek innego nowotworu i przewiduje się, że tendencja ta nie zmieni się przez kolejnych 30 lat [105]. W powiązaniu z faktem coraz dłuższej przeżywalności chorych z czynnymi przeszczepami narządowymi, można zakładać, że czerniak złośliwy stanie się istotnym problemem klinicznym u chorych po przeszczepieniu narządów. Częstość występowania czerniaka złośliwego oceniono w grupie chorych po przeszczepieniu nerki w Oxfordzie, obejmującej chorych z terenu Oxfordshire.

Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym analizowano tak dużą ilość przypadków czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządów. Do badania włączono tylko przypadki czerniaka inwazyjnego. Czerniak złośliwy w tej grupie miał typowe cechy kliniczno-histopatologiczne dla guzów występujących w populacji ogólnej w tamtym regionie. W przedstawionym materiale uzyskano 5-krotnie zwiększoną zapadalność na czerniaka złośliwego. Taki wzrost zachorowalności na czerniaka w populacji chorych po przeszczepieniu nerki był już wcześniej opisywany w literaturze [10]. Istnieją również prace podające inne ryzyko zachorowania. Lindelof i wsp. przeprowadził analizę 5356 szwedzkich chorych po przeszczepieniu narządów, wśród których 6 rozwinęło czerniaka złośliwego. Nie wykazano różnicy w częstości występowania czerniaka w porównaniu z populacją ogólną [16]. Jensen i wsp. zbadał grupę 2561 chorych po przeszczepieniu nerki i serca w Norwegii, w której 12 chorych miało czerniaka, wykazując 3.4 – krotny wzrost częstości występowania czerniaka w porównaniu z grupą chorych bez immunosupresji [18]. Jain i wsp. obserwowali 2 przypadki czerniaka wśród 1000 chorych po transplantacji wątroby w okresie 8 lat. Nie wykazano różnic w częstości powstawania guza w porównaniu z populacją ogólną [19]. Analiza danych chorych irlandzkich wykazała 6-krotnie większą częstość pojawiania się czerniaka złośliwego w populacji biorców przeszczepów narządowych [22,23]. W innym badaniu z Oxfordu stwierdzono 8-krotny wzrost częstości występowania czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu nerki. Podobne dane otrzymała również grupa londyńska, przy czym oba zespoły

włączały do badań również przypadki czerniaka in situ, co znamienne zwiększało częstość jego występowania [17,21]. Podobne badanie w grupie chorych pochodzenia afrykańsko-amerykańskiego wykazało aż 17.2 – krotny wzrost częstości czerniaka wśród chorych po przeszczepieniu narządu [24].

Wynik zwiększonej częstości występowania czerniaka złośliwego w populacji badanej po przeszczepieniu nerki wydaje się być wiarygodny, ze względu na to, że w porównaniu z innymi badaniami opiera się na dużej grupie chorych oraz prawidłowej metodologii badania (zostały włączone tylko przypadki inwazyjne).

W badaniu oceniającym czas przeżycia i rokowanie u chorych po przeszczepieniu narządu z czerniakiem złośliwym poddano analizie 9 przypadków czerniaka złośliwego z okresu przed transplantacją i 91 przypadków z okresu po przeszczepieniu narządu. Do badania włączono 95 chorych z 14 ośrodków europejskich należących do SCOPE (Skin Care In Organ Transplant Patients, Europe).

W niniejszym badaniu 9 chorych, u których rozwinął się czerniak przed przeszczepieniem, było objętych obserwacją przez średni okres 60 miesięcy (0.5-10.2 lat) od przeszczepienia. Mimo długiego okresu obserwacji nie stwierdzono przypadków wznowy lub zgonów z powodu czerniaka. Jest to wynik odmienny od obserwacji pozostałych autorów, opisujących przypadki czerniaka złośliwego przed przeszczepieniem narządu, w których wszyscy chorzy zmarli po transplantacji [44-47]. Kilka czynników może być odpowiedzialnych za lepszy wynik w badanej grupie.

Po pierwsze duża grupa guzów była rozpoznana w stadium T1 (3/9 - 30%, głębokość naciekania < 1 mm), po drugie średni okres pomiędzy rozpoznaniem czerniaka a przeszczepieniem wynosił 7.8 roku (5.1 lat w badaniu Penn i wsp.) [44]. Ze względu na niewielką ilość przypadków nie możemy jednoznacznie wskazać odstępu czasu który należałoby zachować aby bezpiecznie, przeszczepiać narządy, bez ryzyka wznowy czerniaka. Wydaje się, że taka decyzja powinna być podejmowana dla każdego chorego indywidualnie w zależności od cech kliniczno-histopatologicznych czerniaka i zysku chorego z przeprowadzonej transplantacji.

Przeprowadzone badanie jest pierwszym, które ze względu na liczbę chorych włączonych do badania, jednoznacznie ocenia przeżycie odległe i rokowanie chorych po przeszczepieniu narządów, u których rozwinął się

czerniak złośliwy. Inne badania europejskie podają bardzo rozbieżne dane dotyczące czasu przeżycia i rokowania w badanej grupie. Wiele z nich było opartych na niewielkiej liczbie chorych i nie miało prawidłowo dobranej grupy kontrolnej. W niniejszym badaniu grupa kontrolna jest dobrana kompatybilnie pod kątem wielu cech klinicznych i histopatologicznych z największej bazy danych w USA (American Joint Committee on Cancer), zawierającej informacje na temat czerniaka złośliwego. W pracy wykazano, że czerniaki złośliwe w stadium T1 i T2 (< 2mm) rozwijające się po transplantacji mają podobne rokowanie w porównaniu z populacją ogólną. Wyniki analizy wskazują na znamienne gorsze rokowanie chorych po przeszczepieniu narządu z T3 i T4 - guzami czerniaka w porównaniu z grupą kontrolną z AJCC ( $p < 0.0001$ ).

Śmiertelność populacji objętej naszym badaniem z powodu czerniaka wyniosła 13%. Analiza przypadków z CTTR (Cincinnati Transplant Tumour Registry) wskazuje na 32% śmiertelność wśród 177 chorych, u których rozpoznano czerniaka już po przeszczepieniu narządu. Jest to największa podawana w literaturze śmiertelność z powodu czerniaka złośliwego u biorców narządów [43]. Mniejsza śmiertelność w naszej grupie wynika najprawdopodobniej z tego, że w badaniu amerykańskim więcej guzów było w stadium T3 i T4 (31% czerniaków < 0.76 mm w grupie Penna i wsp., 64% czerniaków < 1mm w grupie SCOPE).

W badanej grupie 43% chorych przyznało się do wysokiej ekspozycji na promieniowanie UV, co uwidacznia potrzebę aktywnej profilaktyki przeciwsłonecznej w tej populacji.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że w populacji ogólnej czerniak złośliwy powstaje w obrębie wcześniej istniejących znamion w około 25% przypadków [11,45,86,106]. Częstość występowania znamion atypowych w populacji ogólnej jest szacowana na około 5%, natomiast u chorych z rozpoznaniem czerniakiem na 15% [89,106,107]. Wśród chorych objętych badaniem aż 37% miało znamiona atypowe a czerniak złośliwy rozwinął się w obrębie wcześniej istniejącego znamienia u 38%. Zwiększona częstość występowania znamion barwinkowych, zarówno typowych jak i dysplastycznych, u chorych poddanych immunosupresji, była kilkakrotnie raportowana w literaturze i jest niezależnym czynnikiem rozwoju czerniaka w tej populacji [89-91,107-112]. Jedynie regularne, przeprowadzane przez

dermatologa badanie kliniczne i dermatoskopowe wszystkich znamion u chorych po przeszczepieniu narządów, pozwala na wykrycie czerniaka na wczesnym etapie rozwoju.

Podkreśla się, że w grupie osób immunokompetentnych wystąpienie raka skóry jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia czerniaka złośliwego w przyszłości [92,93,113-115]. Zostało to potwierdzone również w naszej grupie biorców przeszczepów narządowych, gdzie udowodniono znamieny statystycznie związek powstawania czerniaka z wcześniejszym występowaniem raków podstawnokomórkowego (BCC) i płaskonabłonkowego (SCC). Chorzy, którzy mieli zdiagnozowane ogniska raka skóry w przeszłości, powinni być oglądani pod kątem wystąpienia czerniaka co 3-6 miesięcy w dedykowanej poradni dermatologicznej

Cechy kliniczne i histopatologiczne czerniaka w badanej grupie nie różniły się od tych występujących w populacji ogólnej. Wszystkie typy histologiczne czerniaka występujące w populacji ogólnej były obserwowane u chorych po przeszczepieniu narządu. Jedyną różnicą dotyczyła lokalizacji pierwotnych ognisk czerniaka. W populacji ogólnej czerniak częściej lokalizuje się na kończynach dolnych u kobiet i na plecach u mężczyzn [115]. W przeprowadzonym badaniu nie uzyskano takiej predylekcji miejsca związanego z płcią, co potwierdza wyniki innych badań dotyczących chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji [44]. Wynik ten wskazuje na konieczność badania dermatologicznego całej powierzchni skóry u każdego chorego po przeszczepie.

W niniejszej pracy nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w śmiertelności pomiędzy chorymi, u których zredukowano leczenie immunosupresyjne po rozpoznaniu czerniaka i takimi, u których nie dokonano żadnej zmiany leczenia ( $p=0.335$ ). Trzeba jednak podkreślić, że powyższe wyniki są oparte na stosunkowo niewielkiej ilości danych. Zanim nie będzie dostępna analiza większej ilości przypadków, zaleca się postępowanie zgodne z opinią ekspertów w tej dziedzinie i znaczące obniżanie dawki lub całkowite odstawienie leków immunosupresyjnych [100].

Inną możliwością jest konwersja tych chorych z leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) na leki z grupy inhibitorów mTOR (sirolimus, everolimus). Trzech chorych w prezentowanym badaniu było

konwertowanych na sirolimus po rozpoznaniu czerniaka. Liczba danych jest jednak za mała, aby na ich podstawie ocenić efekt terapeutyczny i rokowanie. Dowiedziono dotychczas znamienne spadki ilości przypadków raka skóry w badaniach retrospektywnych po konwersji na sirolimus [98,100]. Potrzebne są jednak dalsze badania wieloośrodkowe dla ustalenia potencjalnych korzyści zastosowania inhibitorów mTOR u biorców narządów z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym.

Należy również dalej obserwować chorych z rozpoznaniem czerniakiem w stadium zaawansowania T1 i T2 w celu ustalenia czy utrzymana immunosupresja w jakikolwiek sposób wpłynie u nich na czas przeżycia .

Ze względu na to, że nie są znane efektywne metody leczenia zaawansowanych postaci czerniaka złośliwego, niezmiernie ważne jest wykrycie jego pierwotnych ognisk na wczesnym etapie rozwoju. Daje to szansę pełnego wyleczenia chorego po standardowym leczeniu chirurgicznym. Wydaje się, że jedynie regularne kontrole prowadzone przez dermatologa z użyciem dermatoskopu, mogą znamienne zmniejszyć śmiertelność z powodu czerniaka złośliwego i poprawić rokowanie wśród biorców narządów.

### **6.3. Nowotwory narządowe w populacji chorych po przeszczepieniu nerki**

Najczęstszymi nowotworami w badanej grupie był rak płuca, rak jelita grubego i chłoniaki (jedna z postaci potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej - PTLD). Nasze wyniki nie potwierdzają obserwacji innych autorów, wykazujących taką samą częstość występowania raka płuca i raka jelita grubego w porównaniu z populacją ogólną [32,33]. Pomimo niewielkiej liczby przypadków można sugerować wzrost zapadalności na te dwa nowotwory. Powyższe różnice mogą wynikać ze stosunkowo małej liczby przypadków i krótkiej obserwacji naszej populacji.

W badanej populacji rozpoznano potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną (PTLD) u 4 chorych. Wszyscy oni zmarli, pomimo zmiany schematu immunosupresji po rozpoznaniu nowotworu. W dwóch przypadkach

zmiana ta polegała na włączeniu sirolimusu. Spośród pięciu chorych, którzy mieli leczenie indukcyjne dwóch chorych rozwinęło PTLD.

Z powodu niewielkiej liczby przypadków PTLD nie obliczano różnic statystycznych dla chorych z tym rozpoznaniem w porównaniu z chorymi z innymi nowotworami. Porównując jednak wiek przy przeszczepieniu, wiek przy rozpoznaniu nowotworu, czas między przeszczepem a diagnozą, czas między rozpoznaniem nowotworu a zgonem i wiek w chwili zgonu, już na podstawie tych kilku przypadków można zaobserwować znaczne różnice (tab.12). Szczególne ryzyko wystąpienia PTLD istnieje u chorych, u których przeszczepia się nerkę w młodym wieku – poniżej 40 roku życia, długo dializowanych przed przeszczepieniem narządu oraz zakażonych wirusem EBV.

Pomimo niewielkiej ilości danych, nasze wyniki potwierdzają doniesienia wykazujące zasadnicze znaczenie indukcji dla rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej – PTLD [116,117].

W populacji chorych po przeszczepieniu nerki w Gdańsku nowotwory narządowe rozwinęły się u 2% kobiet i 4% mężczyzn. Różnica co do predylekcji płci była istotna statystycznie. Uzyskany wynik jest rzadko opisywany w piśmiennictwie, większość autorów mówi o równej częstości większości występujących nowotworów u kobiet i mężczyzn. Najprawdopodobniej wynika to z innego rozkładu poszczególnych nowotworów w naszej populacji w porównaniu z opisywanymi w literaturze, co z kolei jest wynikiem krótszej obserwacji.

Chorzy, którzy rozwinęli nowotwory narządowe byli starsi przy przeszczepieniu nerki o niemal 5 lat ( $p=0.032$ ) od pozostałych chorych. Wskazuje to na potrzebę częstszych badań profilaktycznych wśród chorych, którzy mają przeszczepianą nerkę powyżej 50 roku życia.

Chorzy z rozpoznaniem nowotworem narządowym byli znamienne statystycznie dłużej poddawani dializoterapii w porównaniu z resztą chorych ( $p=0.04$ ). Różnica ta wydaje się być najbardziej widoczna u chorych z PTLD. Potwierdza to znaczenie zaburzeń układu immunologicznego, pojawiających się w miarę postępu przewlekłej niewydolności nerek i nasilających się podczas leczenia dializami [4,54].

W badanej populacji nie obserwowano wpływu leków steroidowych, azatiopryny i takrolimusu na rozwój nowotworów narządowych.



U chorych przyjmujących cyklosporynę odnotowano istotny spadek ( $p=0.03$ ) ilości powstających nowotworów w porównaniu z chorymi nie przyjmującymi tego leku. Tylko u 3% chorych przyjmujących cyklosporynę obserwowano rozwój nowotworów narządowych. Rozwinęło je natomiast aż 6,9% chorych bez tego leku. Obserwacja ta przychyliła się do opinii niektórych autorów, wykazujących niewielki wpływ cyklosporyny na rozwój nowotworów [14,56,6,118].

W przeprowadzonym badaniu lekiem, który miał największy wpływ na zmniejszenie ilości powstających *de novo* nowotworów był mykofenolan mofetylu (MMF). Chorzy, którzy przyjmowali ten lek, statystycznie znacznie rzadziej zapadali na nowotwory narządowe w porównaniu z chorymi przyjmującymi inne leki immunosupresyjne (odpowiednio 1,9% i 4,9%;  $p=0,01$ ). Potwierdza to wyniki innych autorów o przeciwnowotworowej ochronie chorych przyjmujących MMF [98,119,120].

Nie zaobserwowano różnic w częstości powstających nowotworów narządowych w przypadku przyjmowania sirolimusu. Należy wziąć jednak pod uwagę niewielką liczbę chorych leczonych tym lekiem.

Otrzymane wyniki przychylają się do obserwacji innych autorów na temat znamienego wpływu indukcji na wystąpienie nowotworów narządowych w populacji chorych po przeszczepieniu nerki [38,40,93]. Nowotwory w naszej grupie badanych znacznie statystycznie częściej występowały u chorych, którzy otrzymali indukcję w okresie potransplantacyjnym ( $p=0,007$ ).

Dane literaturowe wskazują na zasadniczy wzrost zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów narządowych u chorych po przeszczepieniu nerki w porównaniu z populacją ogólną [32,33]. Całkowity średni czas przeżycia u tych chorych wynosi około 2.2 roku od rozpoznania choroby nowotworowej [33,116,117]. W badanej grupie czas od rozpoznania nowotworu do śmierci był jeszcze krótszy i wynosił średnio 18,4 miesiąca. Najkrótszy czas obserwacji od rozpoznania nowotworu do zgonu odnotowano u chorych z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną PTLD i wynosił on 15,5 miesiąca.

Nie stwierdzono różnicy statystycznej co do wieku zgonu chorych z nowotworem w porównaniu z populacją ogólną chorych po przeszczepieniu nerki.

W związku ze złym rokowaniem u chorych po przeszczepieniu nerki z rozpoznaną chorobą nowotworową, podstawowe znaczenie ma profilaktyka i wykrycie choroby w jej wczesnym stadium. The American Society of Transplantation i European Best Practice Guideline Expert Group on Renal Transplantation opublikowały zalecenia badań przesiewowych u chorych po przeszczepieniu nerki [33,121]. W Polsce w chwili obecnej nie istnieją standardy postępowania profilaktycznego u chorych po przeszczepieniu nerki dotyczące nowotworów narządowych. W większości ośrodków transplantacyjnych stosuje się te same metody profilaktyczne jak w przypadku populacji ogólnej lub wykorzystuje się standardy innych krajów. Podstawowe badania przesiewowe zalecane dla chorych po przeszczepieniu nerki przedstawiono w tabeli 14.

Zasadnicze działanie profilaktyczne powinno obejmować stosowanie najmniejszych skutecznych dawek leków immunosupresyjnych oraz umieszczenie w schematach leków z grupy leków antyproliferacyjnych (mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus).

Poważne rokowanie w przypadku rozpoznania potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD) wymaga intensywnych działań profilaktycznych. Potencjalnymi metodami obniżającymi ryzyko wystąpienia PTLD są:

stosowanie najniższej możliwej dawki immunosupresji, rozważenie wprowadzenia sirolimusu lub ewerolimusu u zagrożonych grup pacjentów, unikanie przedłużonego oraz powtarzanego stosowania przeciwciał antylimfocytarnych (OKT3, ATG), jak też wykorzystywanie możliwie niskich dawek tych preparatów. Pomocne może być również stosowanie leków antywirusowych w sytuacji intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, a także u chorych EBV – seronegatywnych, otrzymujących narząd od dawcy EBV - seropozytywnego [4,6].

W przypadku chorych z nowotworami rozpoznanymi przed transplantacją, zalecany jest co najmniej 2- letni okres obserwacji od rozpoznania nowotworu, z wyjątkiem przypadkowo rozpoznanego raka nerki, raka skóry in situ oraz raka podstawnokomórkowego. Okres co najmniej 5-letni wymagany jest w przypadku chłoniaków, raka piersi, raka gruczołu krokowego lub jelita grubego, raka nerki o wielkości >5 cm i czerniaka złośliwego [32,33]. W analizie 1297 chorych z wykrytym rakiem przed przeszczepieniem nerki,

21% miało wznowę choroby. Najczęściej obserwowano nawrót raka sutka (23%), dużych raków nerki (27%), mięsaka (29%), raka pęcherza moczowego (29%), raków skóry (53%) oraz szpiczaka mnogiego (67%) [33,122-124].

**Tab. 14. Zalecane badania profilaktyczne w kierunku nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki [na podstawie 4,33,72,123,124]**

Rodzaj badania	Częstość wykonywania
<b>Badania obligatoryjne</b>	
Badanie dermatologiczne z użyciem dermatoskopu	6 m-cy - 1 rok
USG jamy brzusznej (ocena nerek własnych , nerki przeszczepionej i wątroby	1-2 lata
RTG klatki piersiowej	1 rok
Badanie na krew utajoną w stolcu	2 lata
PSA i badanie per rectum	1 rok
Badanie ginekologiczne (cytologia), mammografia (USG) piersi	1 rok
Badanie fizykalne okolicy anogenitalnej	6 miesięcy
Sigmoidoskopia	5 lat
<b>Badania opcjonalne</b>	
Kolonoskopia	1-2 lata
U chorych z zapaleniem wątroby B i/lub C - alfa - fetoproteina, USG wątroby	6-12 miesięcy
U chorych z nowotworem w wywiadzie badania w zależności od rodzaju nowotworu	Zgodnie z zaleceniem onkologa, dermatologia, hematologa

## 7. Wnioski

1. U chorych po przeszczepieniu nerki występuje istotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry (205-krotne), czerniaka złośliwego (5-krotne) oraz nowotwory narządowe.
2. Najczęstszymi nowotworami powstającymi u chorych z przeszczepioną nerką są raki skóry.
3. Chorzy po przeszczepieniu nerki mają tendencję do rozwoju wieloogniskowych nowotworów skóry. Kolejne nowotwory skóry rozwijają się w ciągu pierwszych 6 miesięcy od powstania pierwszego nowotworu.
4. U chorych po przeszczepieniu nerki z rakiem skóry (płaskonabłonkowym - SCC i/lub podstawnokomórkowym – BCC) występuje znamienne większe ryzyko rozwoju czerniaka złośliwego.
5. Czas przeżycia chorych po przeszczepieniach narządowych, u których rozwinął się czerniak złośliwy w stadium T1 i T2 nie różni się statystycznie w porównaniu z populacją ogólną. Rokowanie jest znamienne gorsze u chorych w przypadku guzów T3 i T4.
6. Biorcy przeszczepów powyżej 50 roku życia są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia nowotworów po przeszczepieniu.
7. Chorzy po przeszczepieniu nerki przyjmujący mykofenolan mofetylu wykazują mniejszą tendencję do powstawania nowotworów, i to zarówno nowotworów skóry jak i nowotworów narządowych.

8. Zwiększenie świadomości chorych co do ryzyka zachorowania na nowotwory skóry poprzez pisemną informację, regularne wizyty chorych w dedykowanych przychodniach dermatologicznych oraz badanie chorych przy pomocy dermatoskopu, może w istotny sposób wpłynąć na zmniejszenie zapadalności chorych po przeszczepieniu nerki na nowotwory skóry, w szczególności czerniaka złośliwego
  
9. Należy stworzyć ogólnopolski rejestr nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki w celu poprawienia świadomości lekarzy, wyznaczenia odpowiednich standardów profilaktyki i leczenia nowotworów w populacji chorych po przeszczepieniu nerki.

## 8. Streszczenie

We współczesnej transplantologii, kiedy znane już są czynniki i mechanizmy wpływające na prawidłowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu, coraz większą uwagę zwraca się na powikłania towarzyszące przeszczepianiu. Obok powikłań chirurgicznych, internistycznych i infekcji istotną rolę zaczyna również odgrywać znaczny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. W chwili obecnej nowotwory stały się drugą co do częstości przyczyną zgonów chorych po przeszczepieniu nerki. Stale rosnąca liczba chorych żyjących z przeszczepionym narządem a jednocześnie znacznie większa zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby nowotworowej i niepomyślne rokowanie, wymagają szczególnego podejścia onkologicznego w tej populacji.

Świadomość narastającego problemu onkologicznego w populacji chorych po przeszczepieniu nerki a jednocześnie brak informacji na temat częstości występowania raków skóry i nowotworów narządowych w omawianej grupie chorych w Polsce, stały się głównym powodem podjęcia badań. Dodatkowym argumentem była możliwość uzyskania nowych, nieznanych dotychczas w literaturze danych dotyczących przeżycia odległego i rokowania chorych po przeszczepieniach narządowych, u których rozwinął się czerniak złośliwy. Celem pracy było określenie ryzyka zachorowania na raka skóry i czerniaka złośliwego oraz uzyskanie nowatorskich danych dotyczących oceny przeżycia i rokowania chorych z czerniakiem złośliwym, będących po przeszczepieniu narządowym. Poddano również analizie wszystkie przypadki nowotworów narządowych u chorych po przeszczepieniu nerki w Gdańsku.

Badanie było prowadzone w dwóch ośrodkach: Akademii Medycznej w Gdańsku – Klinika Chirurgii Plastycznej i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych oraz na Uniwersytecie w Oxfordzie – Klinika Transplantologii Klinicznej i Klinika Dermatologii (University of Oxford; Oxford Transplant Centre, Dermatology Department).

Badaniem objęto 916 chorych z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku, u których przeszczepiono nerkę w latach 1980-2008. Z tej grupy włączono łącznie do badania 40 chorych z 58 ogniskami raka skóry oraz 30 chorych z nowotworami

narządowymi.

Częstość występowania czerniaka złośliwego została obliczona wśród chorych, którzy mieli przeprowadzoną transplantację nerki w Oxfordzie od maja 1964 do marca 2006 roku. Analizę przeprowadzono dla 1958 chorych, u których wykonano 2342 przeszczepienia narządów. Czas przeżycia i rokowanie zostały obliczone na podstawie danych chorych, które zostały zgłoszone przez kraje należące do SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients - Europe). Uzyskano wyniki kliniczno-histopatologiczne z 14 ośrodków dotyczące 89 przypadków czerniaka złośliwego skóry u 85 chorych po przeszczepieniu narządów oraz 8 przypadków czerniaka, który wystąpił przed przeszczepieniem.

W badanej populacji otrzymano niemal **205-krotnie** większą częstość występowania raka skóry w porównaniu z populacją ogólną ( **$p < 0.000001$** ).

W badanej populacji otrzymano **5-krotnie** większą częstość występowania czerniaka złośliwego w porównaniu z populacją ogólną ( **$p = 0.00004$** ).

Czas przeżycia dla grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną w kontekście łącznie rozpatrywanych guzów czerniaka T1 i T2 nie różnił się statystycznie ( $p = 0.6360$ ). Rokowanie było znamienne gorsze u chorych po przeszczepieniu narządów w przypadku guzów T3 ( $p = 0.0126$ ) i T4 ( $p = 0.0001$ ).

W badanej populacji stwierdzono u 7 kobiet (23,3%) i 23 mężczyzn (76,7%) 30 nowotworów narządowych. Najczęstszymi nowotworami były: rak płuca, rak jelita grubego i chłoniaki (postać potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej - PTLD).

Podsumowując, u chorych po przeszczepieniu nerki, zwłaszcza u chorych, u których wykonano przeszczepienie po 50 roku życia, stwierdzono zwiększone ryzyko występowania raków skóry, czerniaka złośliwego i nowotworów narządowych. Najczęstszymi nowotworami w tej populacji są raki skóry, mające tendencję do wzrostu wielogniskowego. Mykofenolan mofetylu zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki.

Można spodziewać się stałego wzrostu ilości nowotworów w populacji chorych po przeszczepieniu nerki ze względu na stale wzrastającą liczbę chorych poddawanych transplantacji, coraz starszy wiek pacjentów

kwalifikowanych do przeszczepiania, starszy wiek dawców organów i dłuższy czas utrzymywania się przeszczepionego narządu, co wiąże się z dłuższym okresem immunosupresji.

Zwiększenie świadomości chorych, pełniejsza informacja co do ryzyka zachorowania na nowotwory skóry, regularne wizyty chorych w dedykowanych przychodniach dermatologicznych oraz badanie przy pomocy dermatoskopu mogą w istotny sposób wpłynąć na zmniejszenie zapadalności tych chorych na nowotwory skóry, w szczególności na czerniaka złośliwego.

Należy stworzyć ogólnopolski rejestr nowotworów u chorych po przeszczepieniu nerki w celu poprawienia świadomości lekarzy, wyznaczenia odpowiednich standardów profilaktyki i leczenia nowotworów w populacji chorych po przeszczepieniu nerki.



## 9. Piśmiennictwo

1. Morris P. J.: Transplantation – A Medical Miracle of the 20th century. N Engl J Med; 351:2678-2680.2004.
2. Danovitch G.M. Pączek L. Senatorski G (red): Leki i protokoły immunosupresyjne w przeszczepianiu nerek. W: Danovitch G.: Podręcznik Transplantacji Nerek. Wyd. Czelej.Lublin; 49-92, 2007.
3. Rutkowski B., Lichodziejewska – Niemierko M., Grenda R. i wsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2006. Wyd. Gdańsk. 2008.
4. Lizakowski S., Rutkowski P.: Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. W: Rutkowski B.: Leczenie nerkozastępcze. Wyd. Czelej, Lublin; 409 – 418.2007.
5. Imko-Walczuk B., Turner R., Wojnarowska F.: Malignant melanoma. W: Stockfelth E. Ulrich C. (Eds): Skin cancer after organ transplantation. Book series: Cancer treatment and research. Springer, US; 311-322. 2009.
6. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.: Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. Am J.Cancer; 1(2):109-120. 2002.
7. Wójcik J., Bułło B., Jassem J. i wsp.: Wtórne nowotwory u biorców przeszczepów nerek – opis czterech przypadków i przegląd piśmiennictwa. Nowotwory; 48:751-757.1998.
8. First M.R.: Longterm complications after transplantation. Amer J Kidney Dis; 22:477.1993.
9. Penn I.: Development of cancer as a complication of clinical transplantation. Transpl Proc; 9:1121-1127.1977.

10. Penn I.: Neoplasm in renal transplant recipients. W: Brenner B.M., Rector F.C.(red). The Kidney, Philadelphia: W.B. Sanduders Company; 1526-1530.1991.
11. Matin R.N., Mesher D., Proby M.C. i wsp.: Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. Am J Transpl; 8:1891-1900.2008.
12. Bouwes Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A. i wsp.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. Transplantation; 61:715-721.1996.
13. Euvrard S., Kanitakis J., Pouteil-Noble C. i wsp.: Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. J Am Acad Dermatol; 33: 222 – 229.1995.
14. Glover D., Deeks J.J., Raftery M.J.: Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. The Lancet; Vol.349.1997.
15. Nocera A., Ghio L., Dall'Amico R., Fontana I.: De novo cancers in paediatric renal transplant recipients:a multicentre analysis within the North Italy Transplant Programme. European Journal of Cancer; 36:80-86.2000.
16. Lindelóf B., Sigurgeirsson B., Gabel H. i wsp.: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. British Journal of Dermatology; 143:513-519. 2000.
17. Imko-Walczuk B., Lally A., Mire L. i wsp.: Melanomas in renal transplant recipients: The London experience, and invitation to participate in a European study: reply from authors. Br J Dermatol; 156:167-169.2007.
18. Jensen P. i wsp.: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol; 40(2 Pt 1): p. 177-86. 1999.

19. Jain A.: Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long-term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc*; 30(4): p. 1403-4.1998.
20. Le Mire L, Hollowood K., Gray D. i wsp.: Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*; 154(3): p. 472-7.2006.
21. Brown V.L., Matin R.N., Cerio R. i wsp.: Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol*; 156(1): p. 165-7; author reply 167-9. 2007.
22. Laing M.E.: Malignant melanoma in transplant patients: review of five cases. *Clin Exp Dermatol*; 31(5): p. 662-4.2006.
23. Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P., i wsp.: A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*; 154(3): p. 498-504.2006.
24. Hollenbeak C.S. i wsp.: Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*;104(9): p. 1962-7.2005.
25. Thomson M.A. i wsp.: Skin surveillance of a U.K. paediatric transplant population. *Br J Dermatol*;156(1): p. 45-50.2007.
26. Euvrard S. i wsp.: Skin cancers following pediatric organ transplantation. *Dermatol Surg*;30(4 Pt 2): p. 616-21.2004.
27. Penn I.: De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*;2(1): p. 56-63.2001.
28. Bradford C.R., Hoffman H.T., Wolf G.T. i wsp.: Squamous carcinoma of the head and neck in organ transplant recipient: possible role of oncogenic viruses. *Laryngoscope*;100:190-4.1990.
29. Penn I.: Colective review – cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obststr*;162:603.1986.

30. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T. i wsp.: Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*; 4:905-913.2004.
31. Kauffmann H.M., Cherikh W.S., McBride M.A. i wsp.: Posttransplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant Int*;19:607-619.2006.
32. Lutz J., Heemann U.: Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol*;13:105-109.2003.
33. Ajithkumar T.V., Parkinson C.A., Butler A. i wsp.: Management of solid tumours in organ – transplant recipients. *Lancet Oncol*;8:921-32.2007.
34. Penn I.: Primary malignancies of the hepato –biliary – pancreatic system in organ allograft recipients. *J Hep Bil Pancr Surg*; 5:157-164.1998.
35. Perrot M., Dennis A., Wigle A. i wsp.: Bronchogenic carcinoma after solid organ transplantation. *Ann Thorac Surg*; 75:367-71.2003.
36. Lesnoni La Parola I., Masini C., Nanni G. i wsp.: Kaposi's Sarcoma in renal – transplant recipients: experience at the Catholic University in Rome, 1988-1996. *Dermatology*;194:229-233.1997.
37. Karst J., Konopka L.: Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna. *Onkol Pol*; 8:209-216.2005.
38. Swinnen L.J., Constanzo –Nordin M.R., Fisher S.G. i wsp.: Increased incidence of limphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med*; 323:1723-1728.1990.
39. Euvrard S., Kanitakis J. Skin cancer after liver transplantation: What to do? *Forum on Liver Transpl*; 27- 32.2007.
40. Webb M.C., Compton F., Andrews P.A. i wsp.: Skin Tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years experience at a single centre. *Transplant Proc*.29:828-30.1997.

41. Samhan M., Al-Mousawi M.R.N., Nampoory I. i wsp.: Malignancy in renal recipients. *Transpl Proc*; 31:3233-3235.1999.
42. Al-Khader A.A., Suleiman M., Al-Hasani. i wsp.: Posttransplant Kaposi sarcoma: staging as a guide to therapy and prognosis. *Nephron*; 48:165-172.1988.
43. Penn I.: Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant*; 2(4):14-17.1997.
44. Penn I.: Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*; 61(2): p. 274-8.1996.
45. Leveque L. i wsp.: Melanoma in organ transplant patients. *Ann Dermatol Venereol*; 127(2): p. 160-5.2000.
46. Penn I.: Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant*; 2(4): p. 7-12.1997.
47. Sheil A.G.: Donor-derived malignancy in organ transplant recipients. *Transplant Proc*; 33(1-2): p. 1827-9.2001.
48. Healey P., Davis C.L.: Transmission tumours by transplantation. *Lancet*; 352:2-3.1998.
49. Stephens J.K., Everson G.T., Elliott C.L. i wsp.: Fatal transfer of malignant melanoma from multiorgan donor to four allograft recipients. *Transplantation*; 70:232-6.2000.
50. Birkeland S.A., Storm H.H.: Risk for tumour and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*; 74:1409-13.2002.
51. Morris-Stiff G., Steel A., Savage P. i wsp.: Welsh Transplantation Research Group. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant*; 4:44-446.2004.

52. Elder G.J., Hersey P., Branley P.: Remission of transplanted melanoma: clinical course and tumour cell characterisation. *Clin Transplant*; 11:565-8.1997.
53. Kauffman H.M., McBride M.A., Delmonico F.L.: First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation*; 70(12): p. 1747-51.2000.
54. Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U. i wsp.: Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*; 60:183-189.1995.
55. Madej K.: Powikłania chirurgiczne po przeszczepieniu nerki. W: Orłowski T.(red.). *Przeszczepianie nerek*. Wyd. I. Warszawa: Wyd.Lekarskie PZWL; 231-246.1995.
56. Euvrard S., Ulrich C., Lefrancois N.: Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*; 30:628-633.2004.
57. Wojnarowska F., Cooper S.M.: The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clinical and Experimental Dermatology*; 27: 436-438.2002.
58. Wojnarowska F., Bordea C., Morris P.: Distribution of upper limb skin cancers in relation to arteriovenous fistula side in renal transplant recipients. *Transplantation*; 71: 143-174.2002.
59. Robinson J.K., Darell S., Rigel: Sun Protection Attitudes and Behaviors of Solid-Organ Transplant Recipients. *Dermatol. Surgery*; 30:610-615.2004.
60. Cowen E., Bilingsley E.M.: Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol*; 40:697 -701.1999.
61. Moloney F.J., Almarzouqi E., O'Kelly P. i wsp.: Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol*; 141:978-982.2005.

62. Rubin H.R.: Infectious complications after renal transplantation. *Kidney Int*; 44:221-36.1993.
63. Naldi L., Fortina A.B., Lovati S. i wsp.: Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry - based study. *Transplantation*; 70: 1479-1484.2000.
64. Dantal J., Houmant M., Cantarovich D. i wsp.: Effect of long-term immunosuppression in kidney – graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*; 351:623-628.1998.
65. Herman M., Weinstein T., Korzets A. i wsp.: Effect of cyclosporine A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med*; 137:14-20.2001.
66. Hojo M., Morimoto T., Maluccio M. i wsp.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell – autonomous mechanism. *Nature*; 397:530-534.1999.
67. Jensen M.: Chromosome studies in patients treated with azathioprine. *Acta Med Scand*; 182:445-465. 1967.
68. Caillard S., Dharnidharka V., Agodoa L. i wsp.: Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*; 80:1233-1243.2005.
69. Opelz G., Henderson R.: Incidence of non – Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*; 342:1514 -1519.1991.
70. 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 randomized trial data. *BMJ*; 331:810 -821.2005.

71. Marcen R., Pascual J., Tato A.M. i wsp.: Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc*; 35:1714 -1716.2003.
72. Fischereder M.: Cancer in patients on dialysis and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*; 23:2457 – 2460. 2008.
73. Bouwes Bavinck J.N., Vermeer B.J., van der Woude F.J. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal transplant recipients. *The New England Journal of Medicine*; vol. 325.No. 12.1991.
74. Chudovsky Y., Khavari P.A., Adams A.E.: Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. *J Clin Invest*; 115: 813-824.2005.
75. Marshall S.E., Bordea C., Haldar N.A. i wsp.: Glutathione S-transferase polymorphisms and skin cancer after renal transplantation. *Kidney Int*; 58(5):2186-93.2000.
76. Hussussian C.J., Struewing J.P., Goldstein A.M. i wsp.: Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet*; 8:15-21.1994.
77. Zuo L., Weger J., Yang Q. i wsp.: Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet*; 12:97-9.1996.
78. Davies H., Bignell G.R., Cox C. i wsp.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*; 27; 417:949-54.Epub 2002.
79. Szepietowski J., Wąsik F., Cisko M., et al. Skin carcinomas in renal transplant recipients: clinical and histopathological aspects. *Med Sci Monit*; 3(2):194-198.1997.
80. Szepietowski J., Wąsik F., Szepietowski T. i wsp.: Jatrogenne zmiany skórne u pacjentów po przeszczepie nerki. *Przegl Dermatol*; 82:223-230.1995.
81. Myśliwiec H., Chodyncka B., Serwin A.B.: Zmiany skórne po przeszczepie nerki. *Wiadomości Lekarskie*; LV, 3-4.2002.



82. Zatoński W., Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Wyd. Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2008.
83. Balch C.M. Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson F., Reintgen D.S., Cascinelli N. i wsp: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*; 19:3622-34.2001.
84. Walder B.K., Robertson M.R., Jeremy D.: Skin cancer and immunosuppression. *Lancet*; ii:1282-3.1971.
85. Marshall V.: Pre-malignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients. *Transplantation*; 17:272-5.1974.
86. Sheil A.G.R.: Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zeland. *Transplant Proc*; 9:1133-6.1977.
87. Hepburn D.J. Divakar D., Bailey R.R. i wsp.: Cutaneous manifestation of renal transplantation in a New Zeland population. *N Z Med J*.107:497-9.1994.
88. Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U. i wsp.: Cancer risk after renal transplant in the Nordic countries. *Int J Cancer*; 60:183-9.1995.
89. Hoover R., Fraumeni J.F.: Risk of cancer in renal - transplant recipients. *Lancet*; ii:55-7.1973.
90. Kinlen L.J., Sheil A.G.R., Peto J. i wsp.: Collaborative United Kingdom - Australasian study cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J*; ii:1461-6.1979.
91. Lindelóf B., Dal H., Wolk K. i wsp.: Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplnt recipients. *Arch Dermatol*; 141:447-451.2005.
92. Behrend M.C., Kolditz M., Kliem. i wsp.: Malignancies in patients under long-term immunosupresion after kidney transplantation. *Transplant. Proc*; 29:834 -5.1997.

93. Euvrard S.: Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol*; 1:175 -184.1991.
94. Penn I.: Epidemiology of cancer in transplant patients. In: Touraine J.L., Traeger J., Beteul H. i wsp.(Eds). *Cancer in Transplantation: Prevention and Treatment* Norewll, Mass: Kluwer Academic Publishers; 3-15.1996.
95. Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M. i wsp.: Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation*; 49:506-509.1990.
96. Schuttleworth D., Marks R., Griffin P.J.A. i wsp.: Epidermal dysplasia and cyclosporine therapy in renal transplant patients, a comparison with azathioprine. *Br J Dermatol*;120:551-554.1989.
97. Fracasso M.E., Barba A., Tessari G. i wsp.: Urinary mutagenic activity after different immunosuppressive protocols in renal transplant recipients. *Mutat Res*; 319:279-283.1993.
98. Kauffman M.H., Cherikh W.S., Cheng Y. i wsp.: Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*; 80 (70): 883-9.2005.
99. Armstrong B.K., English D.R.: Cutaneous malignant melanoma. W; Schottenfeld, D.and Fraumeni,J.F. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Wyd. Oxford University Press, New York, Str. 1282-312. 1996.
100. Otley C., Berg D., Ulrich C. i wsp.: Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol*; 154: 395-400.2006.
101. Mathew T., Kreis H., Friend P.: Two-year incidence of malignancy on sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant*; 18(4): 446-9.2004.

102. McKenna G.H., Murphy G.M.: Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low – dose acitretin. *British Journal of Dermatology*; 140:656-660.1999.
103. DiGiovanna I.J.: Posttransplantation Skin Cancer: Scope of the Problem, Management and Role for Systemic Retinoid Chemoprevention. *Transplant. Proceedings*; 30: 2771-2775.1998.
104. Robinson J.K. Darrell D., Rigel S.: Sun protection attitudes and behaviors of solid – organ transplant recipients. *Dermatol Surg*; 30:610-615.2004.
105. Diffey B.L.: The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol*; 151:868-72.2004.
106. Bevona C., Goggins W., Quinn T., Fullerton J., Tsao H.: Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*; 139(12):1620-4.2003.
107. Halpern A.C., Elder D.E. i wsp.: Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (non-familial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol*;127(7):995-9.1991.
108. Bataille V., Bishop J.A., Sasieni P. i wsp.:\_Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer*; 73(12):1605.1996.
109. Smith C.H., McGregor J.M., Barker J.N.i wsp.: Excess melanocytic naevi in children with renal allografts. *J Am Acad Dermatol*; 28: 51-55.1993.
110. Szepietowski J., Wasik F., Szepietowski T. i wsp.: Excess benign melanocytic naevi in renal transplant recipients. *Dermatology*; 194: 17-19.1997.
111. Swerdlow A.J., English J., MacKie R.M. i wsp.: Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 292: 1555-1559.1986.

112. Garbe C., Buttner P., Weiss J. i wsp.: Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicentre case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*; 102: 695-699.1994.
113. Greene M.H.: The prevention of cutaneous malignant melanoma: high risk groups, chemoprevention, education and screening. In Nathanson L, ed. *Current research and clinical management of melanoma*. Boston: Kluwer,1993:103.
114. Greene A.C., O'Rourke M.G.E.: Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancer. *J Natl Cancer Inst*; 74: 977. 1985.
115. Bulliard J.L., De Weck D., Fisch T. i wsp.: Detailed site distribution of melanoma and sunlight exposure: aetiological patterns from a Swiss series. *Ann Oncol*;18(4):789-94.2007.
116. Wong G., Howard K., Craig J. i wsp.: 29<sup>th</sup> report – Australia and New Zeland Dialysis and Transplant Registry -2006.138-142.2006.
117. Wong G., Chapman J.R.: Impact of immunosuppressive agents on cancer risk and management. *Transpl Reviews*; 22:141-149.2008.
118. Gonwa T., Johnson C., Ahsan. i wsp.: Randomized trail of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: result at three years. *Transplantation*; 75:2048.2003.
119. Knoll G., Macdonald I., Khan A.: Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*; 14:2381.2003.
120. Vinceti F.: Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*;14:1940.2003.

121. EBPG Expert Group on Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipients. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*;17 (suppl 4):32,34-36.2002.
122. Morath C., Mueller M., Goldschmidt H. i wsp.: Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*; 15:1582-88.2004.
123. Gong G.: Management of solid tumours in organ – transplant recipients., *Clin J Am Soc Nephrol*; 3: S87-S100.2008.
124. Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S. i wsp.: Malignancy after transplantation. *Transplantation*;80 (2 suppl): S254-64.2005.

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Załącznik nr 1: Zgoda współbadaczy SCOPE na wykorzystanie danych do rozprawy doktorskiej



**Barts and The London**  
Queen Mary's School of Medicine and Dentistry

Institute of Cell and Molecular Science

**Barts and The London**  
Centre for Cutaneous Research  
Blizard Building  
4 Newark Street  
London  
E1 2AT

Telephone: 020 7882 7173  
Facsimile: 020 8983 7172

24<sup>th</sup> June, 2008

To whom it may concern

Re Use of data by Dr Beata Imko-Walczuk for her PhD thesis from:

R N Matin, D Mesher, C M Proby, J M McGregor, J N Bouwes  
Bavinck, V del Marmol, S Euvrard, C Ferrandiz, A Geusau, M  
Hackethal, W L Ho, G F L Hofbauer, B Imko-Walczuk, J.  
Kanitakis, A Lally, J T Lear, C Lebbe, G M Murphy, S Piasterico,  
D Seckin, E Stockfleth, C Ulrich, F T Wojnarowska, H Y Lin, C  
Balch, C A Harwood, on behalf of the Skin Care in Organ  
Transplants, Europe (SCOPE) group. Melanoma in organ  
transplant recipients: clinicopathological features and outcome  
in 100 cases. Am J Transplantation (in press)

As the final author of the above paper, I am very happy for Dr Beata Imko-Walczuk to use any of the data from this paper in her PhD thesis. Dr Imko was a major contributor to data collection for this paper and in subsequent analysis of these data and it is entirely appropriate for this to be recognised by inclusion in her PhD thesis.

Yours Sincerely

Dr Catherine Harwood MA (Cantab) PhD FRCP

Clinical Senior Lecturer and Consultant Dermatologist  
Centre for Cutaneous Research  
Institute of Cell and Molecular Science  
Barts and The London Queen Mary's School of Medicine and Dentistry  
4, Newark Street,  
London E1 2AT  
UK  
tel: 0044(0)207 882 2332  
email: caharwood@doctors.org.uk

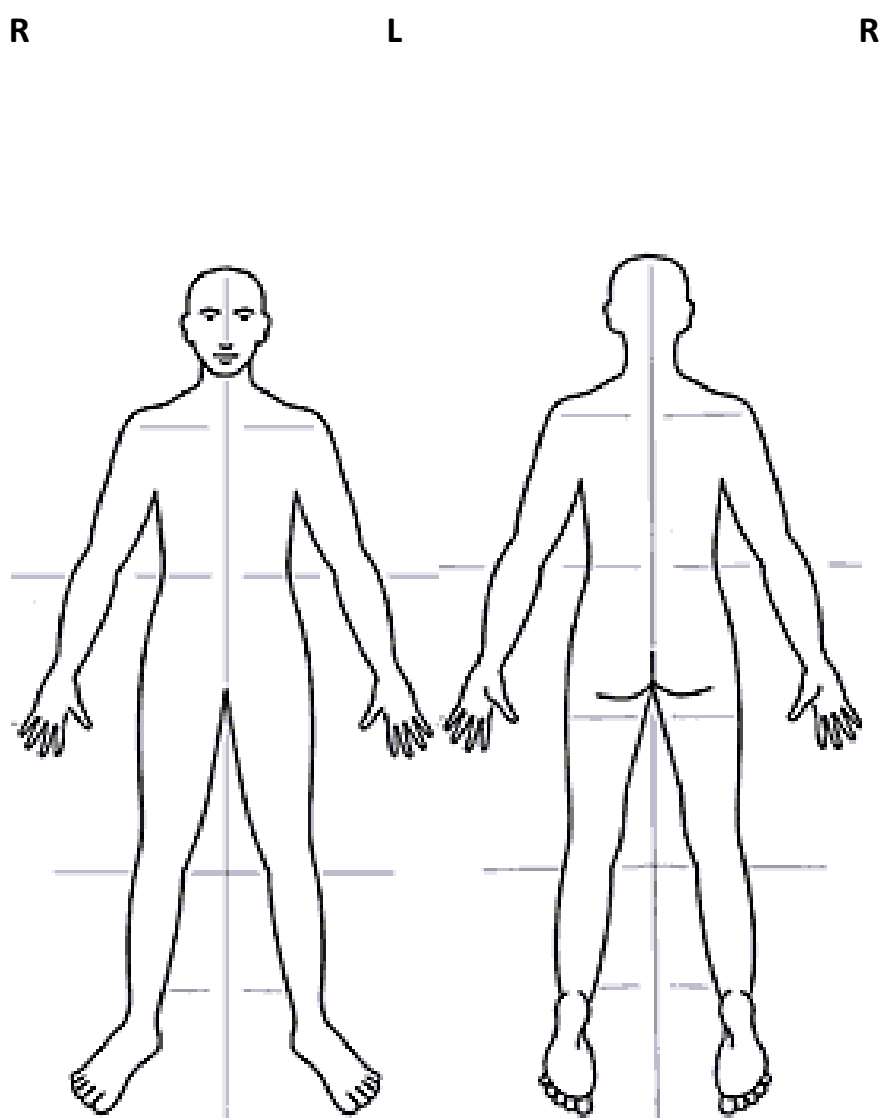
Patron: Her Majesty The Queen

Incorporated by Royal Charter as  
Queen Mary & Westfield College,

## 10.2. Załącznik nr 2: Ankieta badania chorego

WYPEŁNIA LEKARZ

ZMIANY ŁAGODNE:



WYPEŁNIA LEKARZ

Pytania dotyczące zdiagnozowanych u Pacjenta nowotworów skóry:

Ile nowotworów skóry miał Pacjent zdiagnozowanych? \_\_\_\_\_

**PIERWSZY NOWOTWÓR:**

W którym roku zdiagnozowano zmianę? \_\_\_\_\_

Wynik hist-pat \_\_\_\_\_ Był to? inwazyjny *in situ*

Lokalizacja

Głowa Plecy Klatka piersiowa Brzuch Nogi Ręce

**DRUGI NOWOTWÓR:**

W którym roku zdiagnozowano zmianę? \_\_\_\_\_

Wynik hist-pat \_\_\_\_\_ Był to? inwazyjny *in situ*

Lokalizacja

Głowa Plecy Klatka piersiowa Brzuch Nogi Ręce

**TRZECI NOWOTWÓR:**

W którym roku zdiagnozowano zmianę? \_\_\_\_\_

Wynik hist-pat \_\_\_\_\_ Był to? inwazyjny *in situ*

Lokalizacja

Głowa Plecy Klatka piersiowa Brzuch Nogi Ręce

Czy pobrano krew do badania? TAK / NIE

Czy pobrano zeszkrobiny skóry? TAK / NIE

Czy wzięto włosy do badania? TAK / NIE



### 10.3.Załącznik nr 3: Ankieta SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patient) dotycząca czerniaka złośliwego

<b>General information:</b>
-----------------------------

Study Centre:

Date of report: (dd-mm-yyyy)

SCOPE-MM number:

<b>Medical chart:</b>
-----------------------

Date of birth: (dd-mm-yyyy)

Sex: (0=women, 1=men, 99=unknown)

Date of diagnosis of melanoma: (dd-mm-yyyy)

Location: (1=scalp, 2=face, 3=neck, 4=trunk, 5=arm or hand, 6=buttocks, 7=genitalia, 8=leg or foot, 9=elsewhere, please specify , 99=unknown)

Size of melanoma: (Please provide largest diameter in mm, if unknown write 99)

Arising in pre-existing naevus: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Number of moles: (0=none, 1=1-50, 2=51-100, 3=>100, 99=unknown)

Atypical moles: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Number of atypical moles: (state exact number if known, 99=unknown)

Fulfills atypical mole syndrome criteria [100 or more naevi >2mm (50 or more if under 20y or over 50y of age), 2 or more atypical moles, 1 or more naevi on buttocks, 2 or more naevi on dorsum of feet: total score 2 or more] (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Previous history of MM: (0=no, If yes, please state exact number with date(s), 99=unknown)

Family history of MM: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

### **Skin type and Sun Exposure:**

Skin type (Fitzpatrick): (1=I, 2=II, 3=III, 4=IV, 5=V, 6=VI)

I: always burns/never tans. II: usually burns/sometimes tans. III: usually tans/sometimes burns. IV: always tans/never burns. V: Mediterranean/Asian. VI: African.

Hair Colour aged 20 year (Black=1, Dark brown=2, Light brown=3, Fair Blonde=4, Red=5)

Eye Colour: (Brown=1, Hazel/Green=2, Blue/Grey=3)

Freckles: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

### **Sun exposure history:**

(Please score 1=low, 2=intermediate, 3=high. It is appreciated that this is a very imprecise measure for UV-exposure. Alternatively, if known state as number of hours of sunlight/week).

- High UV- exposure equates to an outdoor occupation for >5 years; or living in a sunny climate for >6 months; or a 'sun worshipper' who actively seeks a suntan for >2 weeks per year for >10 years.

- *Low UV-exposure equates to an indoor occupation; hasn't lived in a sunny climate; avoids the sun/doesn't sunbathe etc.*
- *Intermediate UV-exposure falls between the 'high' and 'low' categories. If the hours/sunlight/week are known then these should also be stated.*

Cumulative UV exposure: (state as hours/day, or as low, intermediate, high; for each of the time periods)

	<b>&lt;20 years</b>	<b>20-39 years</b>	<b>40-59 years</b>	<b>&gt;60 years</b>
Occupational Exposure	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes
Recreational Exposure	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes
Lived abroad	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes
>2 painful sunburn	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes	0=no, 1=yes

### Histology and Staging:

Histopathology number(s): (provide Hospital Code/slide numbers if known)

Histological classification: (1=superficial spreading, 2=nodular, 3=acral lentiginous, 4=lentigo maligna melanoma, 5=melanoma in situ, 6=other please specify)

Breslow thickness: (Please provide the exact depth in mm, if unknown write 99)

Tumour depth determined using immunohistochemistry: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Clark's level: (1=I, 2=II, 3=III, 4=IV, 5=V, 99=unknown)

Growth phase: (0=horizontal, 1=vertical, 99=unknown)

Mitotic count per mm: (Please provide count per mm, if unknown write 99)

Regression: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Epidermal ulceration: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Lymphovascular invasion: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

S-100 immunostaining at baseline: (0=negative, 1=positive, 2=not done, 99=unknown)

Other relevant immunostaining at baseline: (please specify stain and status 0=negative, 1=positive, 3=not done, 99=unknown)

Sentinel node status: (0=negative, 1=positive, 2=not done, 99=unknown)

Staging (AJCC Revised Melanoma Staging if known):

<b>Other skin tumours:</b>
----------------------------

History of squamous cell carcinoma: (0=no, 1=yes (1 SCC), 2=yes (2 SCC), etc, 99=unknown)

If yes, date of first SCC: (dd-mm-yyyy)

Total number of SCCs prior to melanoma:

History of basal cell carcinoma: (0=no, 1=yes (1 BCC), 2=yes (2 BCC), etc, 99=unknown)

If yes, date of first BCC: (dd-mm-yyyy)

Total number of BCCs prior to melanoma:

Other skin tumours:

(1=Malignant melanoma, 2=Kaposi's sarcoma, 3=Merkel cell carcinoma, 4=Cutaneous B cell lymphoma, 5=Cutaneous T cell lymphoma, 6=NK cell lymphoma, 7=Angiosarcoma, 8=Malignant fibrous histiocytoma, 9=Leiomyosarcoma, 10=Dermatofibrosarcoma protuberans, 11=Sebaceous carcinoma, 12=Sweat gland carcinoma, 13=other diagnosis, please specify)

**Transplanted organ:**

Type of organ:

(1=kidney, 2=heart, 3= liver, 4=pancreas, 5=lung, 6=other and specify: PLEASE PROVIDE ALL TRANSPLANTATIONS, e.g. kidney and pancreas is 14, etc.)

Date of first transplant:

(dd-mm-yyyy)

Date of second transplant:

(dd-mm-yyyy)

Date of third transplant:

(dd-mm-yyyy)

Date of fourth transplant:

(dd-mm-yyyy)

Donor Characteristics:

(1=cadaver, 2=live related)

Donor Sex (if known):

(0=female, 1=male)

HLA-type (if known):

(state HLA-type, if unknown write 99)

Immunosuppressive medication at diagnosis:

(0=none of these drugs,  
1=prednisone/prednisolone/methylprednisolone,  
2=azathioprine, 3=cyclosporine,  
4=mycophenolatemofetil, 5=tacrolimus, 6=sirolimus  
(rapamycin). PLEASE MENTION ALL DRUGS, E.G.  
prednisone and azathioprine is 12, prednisone and  
cyclosporine is 13, combination of prednisone,  
azathioprine and cyclosporine is 123.)

Previous immunosuppressive medication (please state all that apply with dates):

(1=prednisone/prednisolone/methylprednisolone,  
2=azathioprine, 3=cyclosporine,  
4=mycophenolatemofetil, 5=tacrolimus, 6=sirolimus  
(rapamycin), 7=other (please specify).

PLEASE MENTION ALL DRUGS, E.G. prednisone and  
azathioprine is 12, prednisone and cyclosporine is  
13, combination of prednisone, azathioprine and  
cyclosporine is 123.)

### Treatment of malignant melanoma

Reduction of immunosuppression:

(0=no reduction in immunosuppression, 1=reduction in  
immunosuppression dose or doses instituted as part of  
treatment strategy for skin cancer(s), 2=one or more  
immunosuppressive agent was stopped as part of treatment  
strategy for skin cancer(s), 99=unknown)

Date of reduction in immunosuppression: (dd-mm-yyyy)

'Switch' of immunosuppression (eg to rapamycin):

(0=noswitch of immunosuppression; 1=switch to rapamycin;  
2=other switch, please specify)

Date of switch in immunosuppression: (dd-mm-yyyy)

Treatment of primary MM:

(0=no treatment, 1=simple excision, 2=wide local excision  
with reconstruction,

3=Sentinel node biopsy, 4=therapeutic lymph node  
dissection, 5=radiotherapy, 6=interferon, 7=IL2, 8=single  
chemotherapeutic agent (please

specify), 9=poly-chemotherapy (please specify),  
10=temozolamide, 11=isolated limb perfusion, 12=vaccine  
or other agent (please specify),

99=unknown. COMBINATION IS POSSIBLE: e.g. 24 wide  
local excision and therapeutic lymph node dissection etc.)

Margins of wide local excision:

(Please provide margins in mm, if unknown write 99)

Local recurrence of MM: (0=no, 1=yes, 99=unknown)

Date of local recurrence: (dd-mm-yyyy)

Treatment of local recurrence: (0=no treatment, 1=simple excision, 2=wide local excision with reconstruction, 3=Sentinel node biopsy, 4=therapeutic lymph node dissection, 5=radiotherapy, 6=interferon, 7=IL2, 8=single chemotherapeutic agent (please specify), 9=poly-chemotherapy (please specify), 10=temozolamide, 11=isolated limb perfusion, 12=vaccine or other agent (please specify), 99=unknown. COMBINATION IS POSSIBLE: e.g. 24 wide local excision and therapeutic lymph node dissection etc)

Purpose of treatment of local recurrence: (0=no treatment given, 1=curative, 2=palliative, 99=unknown)

Evidence of metastasis: (0=no, 1=regional, 2=distant, 12=regional and distant, 99=unknown)

Metastasis in which organ: (0=no metastasis, 1=lymph nodes, 2=liver, 3=lung, 4=brain, 5=bone, 6=other (please specify))

Date of metastasis: (dd-mm-yyyy)

Treatment of metastasis: (0=no treatment, 1=simple excision, 2=wide local excision with reconstruction, 3=Sentinel node biopsy, 4=therapeutic lymph node dissection, 5=radiotherapy, 6=interferon, 7=IL2, 8=single chemotherapeutic agent (please specify), 9=poly-chemotherapy (please specify), 10=temozolamide, 11=isolated limb perfusion, 12=vaccine or other agent (please specify), 99=unknown. COMBINATION IS POSSIBLE: e.g. 24 wide local excision and therapeutic lymph node dissection etc. DO NOT USE COMMAS!)

Purpose of treatment of metastasis: (0=no treatment given, 1=curative, 2=palliative, 99=unknown)

<b>Outcome of treatment or disease</b>
--

Rejection of allograft:

(0=no problems organ 1=rejection organ, 99=unknown)

Date of rejection:

(dd-mm-yyyy)

Death:

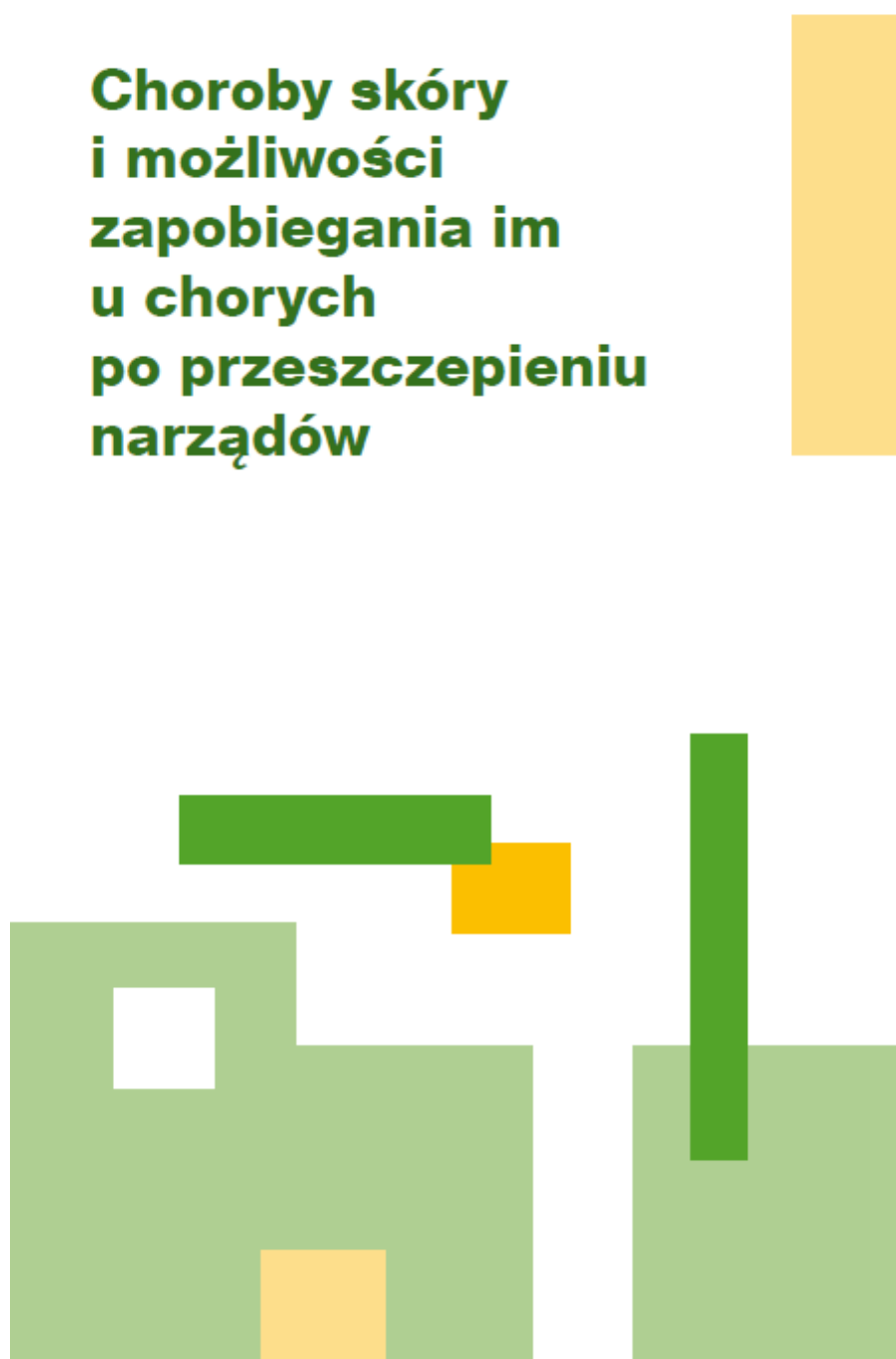
(0=no death 1=death, 99=unknown)


If yes, please specify cause of death:



## 10.4. Załącznik nr 4: Broszura dla chorych po przeszczepieniu nerki

### Choroby skóry i możliwości zapobiegania im u chorych po przeszczepieniu narządów





Broszura ta powstała przy współpracy z międzynarodową organizacją SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients – Europe), działającą na rzecz poprawy profilaktyki i leczenia zmian skórnych u chorych po przeszczepieniu narządów.

Polska jest członkiem SCOPE od 2005 roku.

Autorzy:

**Prof. Dr. Eggert Stockfleth**

**Dr. Claas Ulrich**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Haut Tumor Centrum Charité  
Schumannstraße 20/21  
D-10117 Berlin

**Assoc. Prof. Dr. Alexandra Geusau**

Allgemeines Krankenhaus Wien  
Universitätskliniken  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien

Autorzy polscy:

**Lek. med. Beata Imko-Walczuk**

Klinika Chirurgii Plastycznej  
i Leczenia Oparzeń w Gdańsku  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7  
80-952 Gdańsk

oraz

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych  
Drogą Płciową i Immunodermatologii  
ul. Kurpińskiego 5  
85-096 Bydgoszcz

**Prof. nadzw. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz**

Klinika Chirurgii Plastycznej  
i Leczenia Oparzeń w Gdańsku  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7  
80-952 Gdańsk

**Prof. dr hab. med. Waldemar Placek**

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych  
Drogą Płciową i Immunodermatologii  
ul. Kurpińskiego 5  
85-096 Bydgoszcz

Nowoczesna medycyna umożliwia przeszczepianie narządów, co pozwala chorym na ponowne prowadzenie normalnego życia.

W celu zmniejszenia ryzyka odrzucenia przeszczepu przez organizm, pacjenci muszą przyjmować leki immunosupresyjne. Obniżają one naturalną odporność organizmu, zwiększając jednocześnie ryzyko rozwoju różnych chorób, w tym nowotworów skóry i innych chorób skóry wynikających z immunosupresji.

Za pomocą tej broszury chcielibyśmy wyjaśnić Państwu, jak dochodzi do tych zachorowań i udzielić kilku rad na temat tego, w jaki sposób mogą Państwo uniknąć często występujących chorób skóry i jak je odpowiednio wcześniej rozpoznawać.

Chcielibyśmy dać Państwu kilka praktycznych wskazówek co do profilaktyki, samokontroli, wykrywania i leczenia chorób skóry, które częściej pojawiają się u osób po przeszczepieniu narządów. Mamy nadzieję, że za pomocą tych informacji zwiększymy Państwa świadomość dotyczącą chorób skóry i przyczynimy się do ich szybszego wykrywania i leczenia.

## **Dlaczego pacjenci po przeszczepieniu narządów tak często zapadają na choroby skóry?**

Skóra jest organem o łącznej powierzchni około 2 m<sup>2</sup>, a zatem największym narządem człowieka i jednocześnie barierą chroniącą przed wpływami zewnętrznymi, takimi jak: klimat, zmiany temperatury, promieniowanie ultrafioletowe czy środki toksyczne. Z racji funkcji jakie spełnia, skóra musi podlegać stałej regeneracji. Dodatkowo chroni ją skomplikowany system immunologiczny.

Każdemu pacjentowi po przeszczepieniu lekarz zleca dostosowaną specjalnie do jego potrzeb, indywidualną terapię immunosupresyjną. Długotrwałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych może jednak prowadzić do osłabienia funkcji obronnych organizmu. Jeśli skóra nie jest w stanie zabezpieczyć się przed wpływami otoczenia, ulega łatwo zakażeniom grzybami, bakteriami i wirusami. Czynniki zewnętrzne takie jak światło słoneczne, niektóre substancje chemiczne, jak również niektóre typy wirusów powodują zmiany naturalnego ukonstytuowania komórek skóry lub sprzyjają powstawaniu takich zmian. Jeśli osłabiony system immunologiczny nie wykryje i nie zwalczy ich w porę, może dojść do powstania złośliwego nowotworu.

## Nowotwory skóry

### Co to jest rak skóry?

Rak skóry jest chorobą skóry objawiającą się powstawaniem guzków, owrzodzeń lub plam poszerzających się obwodowo, która nie leczona może niszczyć tkanki lub nawet dawać odległe przerzuty. Nawet najdrobniejsze zmiany na powierzchni skóry, na przykład jej lekkie odbarwienia, stanowią wskazania do wizyty u dermatologa. Poniżej przedstawiamy najczęstsze postaci raka skóry występujące u pacjentów po przeszczepach. Zauważenie podobnych objawów u siebie, powinno skłonić do szybszej wizyty u lekarza. Im szybciej rak zostanie rozpoznany, tym łatwiejsze jest jego leczenie.

### Jak wyglądają nowotwory skóry?

#### Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy)

jest u pacjentów z przeszczepami narządów najczęściej występującą formą raka skóry. Zazwyczaj występuje w miejscach wystawianych na słońce (głowa pozbawiona włosów, uszy, usta, szyja, przedramiona, powierzchnia grzbietowa rąk). Klinicznie rak kolczystokomórkowy objawia się jako plama rumieniowa lub guzek. Często objawami towarzyszącymi są złuszczenie oraz krwawienie i strupy. W zaawansowanym stadium może dochodzić do przerzutów.



#### Rogowacenie słoneczne

to wczesny stan przedrakowy. Występuje często na powierzchni skóry narażonej na działanie słońca, przybierając postać rozsianych lub (rzadziej) pojedynczych, łuszczących się, różowych lub szarobrunatnych plam





z przebarwieniami i odbarwieniami. Początkowo łatwiej je wyczuć przesuwając palcem (szorstka powierzchnia skóry) niż zobaczyć. Szczególnie niebezpieczną postacią stanowi tzw. „świetlne zapalenie czerwieni warg” (łac. „cheilitis actinica”).



### **Rak podstawnokomórkowy**

rośnie zazwyczaj jako perlowy, lekko zaróżowiony guzek lub naciek na skórze. Może również przyjmować postać nadżerki albo blizny otoczonej często jaśniejszym, perelkowanym wałem. Na powierzchni guzka mogą być widoczne charakterystyczne,

rozszerzone naczynia krwionośne. Także ten typ nowotworu występuje najczęściej w okolicach ekspozowanych na słońce, jednak zdarza się również na innych powierzchniach ciała. Zwłaszcza na tułowi stwierdza się zmiany, które przypominać mogą niepozorną bliznę. Niszcząc całą okalającą tkankę rak wrasta głęboko w skórę i atakuje mięśnie i struktury kostne. Ważne jest w związku z tym, by usunąć go możliwie jak najwcześniej. Przerzuty, inaczej niż w przypadku raka kolczystokomórkowego występują bardzo rzadko.



**Czerniak złośliwy** na początku wyglądem może przypominać duże plamy barwnikowe lub znamiona. U pacjentów z przeszczepami narządów występuje tylko nieznacznie częściej niż u pacjentów bez przeszczepów. Mimo to, nierównomiernie zabarwione

znamiona o nieregularnych, nieostrych granicach powinny zostać ocenione przez dermatologa. To samo dotyczy wszystkich rozrastających się lub nowo powstałych, ciemnych plam na skórze.

Dodatkowo powinni Państwo chronić skórę poprzez noszenie ochronnych ubrań, takich jak kapelusz przeciwsłoneczny oraz koszula z długim rękawem.

Powinni Państwo unikać świadomych kąpeli słonecznych i wizyt w solarium.

Wszyscy pacjenci z przeszczepami powinni przynajmniej raz w roku zgłaszać się do dermatologa na wizyty kontrolne. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem zachorowania, a zatem ci, u których rozpoznano wczesne stadia nowotworów lub usunięto ognisko raka powinni zgłaszać się na kontrole co 3–6 miesięcy.

Warto poradzić się lekarza, jaka terapia immunosupresyjna będzie najkorzystniejsza pod względem zapobiegania chorobom skóry w każdym pojedynczym przypadku.

Raz w miesiącu należy samodzielnie dokładnie skontrolować stan swojej skóry i rejon węzłów chłonnych. W razie zauważenia podejrzanych zmian na skórze bezzwłocznie zgłosić się do dermatologa.

## **Ogólna pielęgnacja skóry**

Wielu pacjentów po przeszczepie cierpi z powodu suchej skóry, która może być przyczyną świądu i powstawania zmian wypryskowych. Odpowiednia pielęgnacja skóry obniża ryzyko wystąpienia zmian skórnych i warunkuje dobre samopoczucie. Poniżej podajemy jedynie podstawowe informacje na temat pielęgnacji skóry. Każdy z Państwa powinien mieć indywidualny, dobrany przez dermatologa schemat pielęgnacji skóry.

W przypadku mocno wysuszonej, wrażliwej skóry szczególnie ważne jest jej regularne natłuszczenie za pomocą specjalnych preparatów. Zamiast mydła powinno stosować się specjalne płyny do kąpeli z olejkami natłuszczającymi, które można stosować zarówno do mycia w wannie jak i pod prysznicem.



Przy suchej, swędzącej skórze należy unikać zbyt gorących kąpiei, a ciało po kąpiei dokładnie osuszyć przykładając delikatnie ręcznik (unikać tarcia). Tuż po kąpiei natłuścić skórę odpowiednim preparatem.

Skóra tłusta na twarzy, klatce piersiowej i plecach, może być efektem działania różnych leków. Na takiej skórze częściej pojawiają się zaskórniki i zmiany o typie trądzika. Podstawową rolę w pielęgnacji takiej skóry odgrywają preparaty oczyszczające, zawierające substancje antybakteryjne i dezynfekujące – żele, toniki, nietłuste mleczka.

Więcej informacji na stronie SCOPE

**[www.scopenetwork.org](http://www.scopenetwork.org)**

oraz na stronie

**[www.federacjapacjentow.pl](http://www.federacjapacjentow.pl)**



# 10.5. Załącznik nr 5: Plakat dla chorych po przeszczepieniu nerki



## Nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu narządów

### Szanowni pacjenci!

Z uwagi na stałą konieczność przyjmowania leków immunosupresyjnych pacjenci z przeszczepami narządów narażeni są na zwiększone ryzyko chorób skóry. Choroby te mogą być powodowane zakażeniami skóry przez bakterie, grzyby lub wirusy. Należy liczyć się również ze zwiększonym ryzykiem raka skóry. Ten plakat ma pomóc wyłuszczyć jak uniknąć najczęściej występujących zmian nowotworowych skóry i jak je wcześniej rozpoznać.

### CO TO JEST RAK SKÓRY?

Rak skóry jest chorobą skóry objawiającą się powstawaniem guzków, owrzodzeń lub plam poszarżających się obwodowo, która nie leczona może niszczyć tkanki lub nawet dawać odległe przerzuty. Nawet najdrobniejsza zmiana na powierzchni skóry, na przykład jej lekkie odbarwienie, stanowią wskazania do wizyty u dermatologa. Poniżej przedstawiamy najczęstsze postaci raka skóry występujące u pacjentów po przeszczepach. Zauważenie podobnych objawów u siebie, powinno skłonić do jak najszybszej wizyty u lekarza. Im szybciej rak zostanie rozpoznany, tym łatwiej jest jego leczenie.

### JAK WYGLĄDAJĄ NOWOTWORY SKÓRY?

**Rak kołczystokomórkowy** jest u pacjentów z przeszczepami narządów najczęściej występującą formą raka skóry. Zazwyczaj występuje w miejscach wystawianych na słońce (głowa, podłoknice, wlosy, uszy, usta, szyja, przedramiona, powierzchnia grzbietowa rąk).

Klinicznie rak kołczystokomórkowy objawia się jako czerwona plama lub guzik. Często objawami towarzyszącymi są złuszczenia oraz krewawienie i strupy. W zaawansowanym stadium może dochodzić do przerzutów.

**Rogowacenie słoneczne** to wczesny stan przedrakowy. Występuje często na powierzchni skóry narażonej na działanie słońca, przybierając postać rozlanych lub rzadziej pojedynczych, łuszczących się, różowych lub szarobrunatnych plam z przebarwieniami i odbarwieniami. Początkowo łatwiej je wytrzeć przesuwając palcem (zostawia powierzchnia skóry) niż zobaczyć. Szczególnie niebezpieczną postacią stanowi tzw. światła zapalenia czawieni wargowej.

**Rak podstawnokomórkowy** różnie zazwyczaj jako poryw, lekko żółtawozielony guzik lub wypukłość na skórze. Może również przyjmować postać naczki albo błędnego oczka (często jaśniejszym, perłowym walem). Na powierzchni guzka mogą być widoczne charakterystyczne, rozszerzone naczynia krwionośne. Także ten typ nowotworu występuje najczęściej w okolicach ekspozowanych na słońce, jednak zdarza się również na innych powierzchniach ciała. Zwalczona na wczesnym etapie zmiany, które przypominają mogą niepozorną bliznę. Niszczą całą okalającą tkankę rak wchodzi głęboko w skórę i atakuje mięśnie i struktury kostne. Ważne jest w związku z tym, by usunąć go możliwie jak najwcześniej. Przerzuty, inaczej niż w przypadku raka kołczystokomórkowego występują bardzo rzadko.

**Czerniak złośliwy** na początku wyglądem może przypominać duże plamy barwnikowe lub znamiona. U pacjentów z przeszczepami narządów występuje tylko nieznacznie częściej niż u pacjentów bez przeszczepów. Mimo to, niefortunialnie zabrakło znamiona o nieregularnych, nieostrych granicach powinny zostać ocenione przez dermatologa. To samo dotyczy wszelkich rozrastających się lub nowo powstałych, ciemnych plam na skórze.

### DLACZEGO PACJENCI PO PRZESZCZEPACH TAK CZĘSTO CHOROZĄ NA CHOROBY SKÓRY?

Skóra jest organem o łącznej powierzchni około 2 m<sup>2</sup>, a zatem największym narządem człowieka i jednocześnie barierą chroniącą przed wpływami z zewnątrz, takimi jak: klimat, zmiany temperatury, środki chemiczne czy promieniowanie ultrafioletowe. Z racji funkcji jaką spełnia, skóra musi podlegać stałej regeneracji. Dodatkowo chroni ją skomplikowany system immunologiczny.

Każdemu pacjentowi po przeszczepie lekarz zleca dostawę specjalnie do jego potrzeb, indywidualną terapię immunosupresyjną. Długotrwałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych może jednak prowadzić do osłabienia funkcji obronnych organizmu. Jeśli skóra nie jest w stanie zabezpieczyć się przed wpływami otoczenia, ulega łatwo zakażeniom grzybami, bakteriami i wirusami. Czynniki zewnętrzne takie jak światło słoneczne, niektóre substancje chemiczne, jak również niektóre typy wirusów powodują zmiany naturalnego ukonstytuowania komórek skóry, lub sprzyjają powstawaniu takich zmian. Jeśli osłabiony system immunologiczny nie wykryje i nie zwalczy ich w porę, może dojść do powstania złośliwego nowotworu.

W kwestii zapobiegania nowotworom skóry bardzo wiele możemy zrobić sami. Dzięki uświadomieniu sobie czynników ryzyka (światło słoneczne, palenie tytoniu) i odpowiedniemu do nich podejściu można w dużej mierze uniknąć raka i innych chorób skóry!



Rogowacenie słoneczne



Rak kołczystokomórkowy



Rak podstawnokomórkowy



Czerniak złośliwy

### JAK CHRONIĆ SIĘ SAMEMU?

- Codziennie chronić skórę kremem z filtrem, skutecznie chroniącym zarówno przed promieniowaniem z zakresu UVA jak i UVB, o współczynniku ochrony przed słońcem (SPF) co najmniej 30.
- Używać kremu z filtrem nawet w pochłumno dni. Warstwa chmur średniej grubości przepuszcza około 80% promieni ultrafioletowych. W cieniu nadal jesteśmy narażeni na działanie około 50% promieniowania.
- Pamiętaj o amarostrze często pomijanych parti skóry, takich jak kark, uszy, powieki, łysina, usta.
- Ochronną warstwę kremu trzeba z reguły uzupełnić po upływie kilku godzin, ruch oraz pocenie się stale ją usuwają.
- Odzież również chroni skórę (podkoszulka, nakrycie głowy!)
- Unikaj świadomego, zamierzonego opalania i wizyt w solarium.
- Ważny pacjenci z przeszczepami powinni przynajmniej raz w roku zgłaszać się do dermatologa na wizytę kontrolną. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem zachorowania, a zatem ci, u których rozpoznano wczesne stadia nowotworów lub usunęto komórki rakowe powinni zgłaszać się na kontrola co 3 - 6 miesięcy.
- Warto poradzić się lekarza, jaka terapia immunosupresyjna będzie najbardziej korzystna pod względem zapobiegania chorobom skóry w każdym pojedynczym przypadku.
- Raz w miesiącu należy samodzielnie dokładnie skontrolować stan swojej skóry i rajon włosów obronnych.
- W razie zauważenia podejrzanych zmian na skórze bezwzględnie zgłosić się do dermatologa.

© C. Ulrich, E. Sloc-Milki for the SCOPÉ Collaborative

Współpraca lek. med. Grażyna Mielniczak, prof. med. dr hab. n. med. Janusz Jędrzejewski, prof. dr hab. Waleria Pałak

Wyeth

## 10.6. Załącznik nr 6: Tabela 11: Dane kliniczne biorców nerki z rozpoznanym nowotworem narządowym

Lp/ Płeć/Wiek przy rozpoznaniu nowotworu	Wiek przy przeszczepieniu nerki	Czas przeszczepienie – nowotwór (m-ce)	Rodzaj nowotworu	Schemat IS przed nowotworem	IS po rozpoznaniu nowotworu	Indukcja	Leczenie	Wynik ostateczny	Czas nowotwór – zgon (m-ce)	Czas obserwacji od rozpoznania nowotworu (m-ce)
1/M/67	56	120	rak jelita grubego	AZA,CsA,GK	RAPA,GK	nie	leczenie chirurgiczne-hemicolectomia + chemioterapia	żyje - dializa	-	44
2/M/71	44	244	pierwotny rak wątroby	AZA,GK	CsA,GK	nie	leczenie objawowe	zmarł	1	-
3/M/33	28	60	chłoniak - PTLD	CsA, GK	RAPA,GK	nie	chemioterapia, radioterapia	zmarł	45	-
4/M/47	45	26	rak nerki	TAC,GK,MMF	odstawiono	tak(simulect)	leczenie chirurgiczne - nefrektomia	żyje - dializa	-	11
5/M/70	68	39	rak krtani	CsA,GK,MMF	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	44
7/K/54	52	22	rak jelita grubego	TAC,GK,MMF	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	36
8/M/39	38	13	rak jelita grubego	TAC,GK	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	50
9/M/48	45	36	rak pęcherza moczowego	AZA,CsA,GK	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	110

10/K/52	47	65	rak jelita grubego	AZA,CsA,GK	CsA,GK	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	80
11/M/53	45	96	rak nadnercza	AZA,CsA,GK	RAPA,GK	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	83
12/K/73	71	20	rak trzonu macicy	TAC,GK, MMF	RAPA,MMF, GK	nie	leczenie chirurgiczne + brachyterapia	żyje	-	14
13/K/63	53	130	rak piersi	CsA,GK	RAPA,GK	nie	leczenie chirurgiczne - operacja Pateya	żyje	-	28
15/M/52	43	117	rak gruczołu krokowego	CsA,GK,MMF	MMF,GK	nie	leczenie chirurgiczne - prostatektomia	żyje	-	40
16/M/24	22	23	rak jądra	AZA,CsA,GK	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne + chemioterapia	zmarł	127	-
17/K/31	30	12	guz mózgu	AZA,CsA,GK	CsA,GK	tak (OKT3)	leczenie chirurgiczne + radioterpia	żyje	-	160
18/M/45	41	48	rak płuc	AZA,CsA,GK	bez zmian	nie	chemioterapia	zmarł	4	-
19/M/78	74	58	rak gruczołu krokowego	AZA,CsA,GK	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne	żyje	-	30
20/K/62	50	146	rak trzustki	CsA,GK	bez zmian	tak	leczenie objawowe	zmarł	2	-

21/K/61	60	24	rak piersi	TAC	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne + chemioterapia + radioterapia	zmarł	7	-
22/M/57	53	48	rak płuc	TAC,GK,MMF	GK	nie	chemioterapia	zmarł	2	-
23/M/52	50	24	ognisko gruczolakoraka w skórze	AZA,Csa,GK	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne	żyje - dializa	-	57
24/M/72	69	41	rak nerki	CsA,GK,MMF	RAPA,MMF, GK	nie	leczenie chirurgiczne - nefrektomia	żyje	-	8
25/M/60	54	70	rak płuc	AZA,CsA,GK	RAPA,MMF, GK	nie	leczenie chirurgiczne + chemioterapia	żyje	-	7
26/M/103	102	13	rak płuc	TAC,GK,MMF	bez zmian	nie	leczenie paliatywne	zmarł	0	-
27/M/43	43	12	chłoniak - PTLD	TAC,GK,MMF	RAPA,MMF, GK	nie	chemioterapia	zmarł	9	-
28/M/46	41	67	chłoniak - PTLD	AZA,CsA,GK	CsA,GK	tak	chemioterapia + paliatywna radioterapia	zmarł	8	-
29/M/47	48	6	chłoniak - PTLD	AZA,CsA,GK	CsA,GK	tak	bez leczenia	zmarł	0	-

30/M/62	55	72	rak płuca	CsA,GK,MMF	bez zmian	nie	leczenie chirurgiczne - usunięcie II i IV segmentu płuca lewego	zmarł	14	-
31/M/39	20	228	pierwotny rak wątroby	AZA,CsA,GK	TAC,MMF,GK	nie	leczenie objawowe	żyje - dializa	-	3
32/M/57	41	197	pierwotny rak wątroby	AZA,CsA,GK	GK	nie	termoablacja	żyje	-	8

IS-immunosupresja

**10.7. Załącznik nr 7: Tabela 13: Dane kliniczne biorców nerki, u których nowotwór narządowy wystąpił przed przeszczepieniem**

Lp/Płeć/Wiek przy diagnozie nowotworu	Wiek przy przeszczepieniu	Czas nowotwór – przeszczep (m-ce)	Rodzaj nowotworu	Schemat IS	Leczenie	Czas nowotwór - zgon/Czas przeszczep - zgon	Czas obserwacji od rozpoznania nowotworu/ Czas obserwacji od przeszczepienia
1/M/46	48	22.3	rak nerki	CsA,GK,MMF	leczenie chirurgiczne	-	67.4/45.1
2/M/49	55	67.8	rak płuc	CsA,GK,MMF	leczenie chirurgiczne - lobektomia	155.3/87.4	-

IS - immunosupresja

# **11. ALBUM FOTOGRAFII**





**Fotografia 1.** Liczne znamiona atypowe u chorego po przeszczepieniu nerki. U chorego rozwinęły się 4 niezależne ogniska czerniaka złośliwego.



**Fotografia 2.** Liczne brodawki wirusowe u chorego po przeszczepieniu nerki na rękach.



**Fotografia 3.** Brodawki wirusowe na rękach po leczeniu krioterapią i elektrokoagulacją.



**Fotografia 4.**



**Fotografia 4 i 5.** Rak brodawkujący stopy u chorego po przeszczepieniu nerki. Ten sam chory prezentował jednocześnie liczne brodawki wirusowe na rękach i stopach.



**Fotografia 6.**



**Fotografia 6 i 7.** Wielogniskowy rak płaskonabłonkowy (SCC) u chorego po przeszczepieniu nerki. Chory rozwinął łącznie 9 niezależnych ognisk raka skóry (fotografia 6 i 7). Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym rakiem skóry u chorych po przeszczepieniach narządowych.



**Fotografia 8.** Czerniak złośliwy szerzący się powierzchownie (SSM) u chorego po przeszczepieniu nerki.





**Fotografia 9.** Guzkowy czerniak złośliwy amelanocytarny.



**Fotografia 10.** Czerniak złośliwy wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej.



**Fotografia 11.** Czerniak złośliwy dystalnych części kończyn.