

Adam Płuzański, Paweł Badurak, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowotwory po przeszczepieniu narządów

Post-transplant cancers

Adres do korespondencji:

Dr med. Adam Płuzański
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Postęp w dziedzinie transplantologii i wdrożenie nowoczesnych metod immunosupresji przyczyniły się do wydłużenia czasu przeżycia chorych po przeszczepieniu narządów. Wystąpienie złośliwego nowotworu związane z przewlekłym stosowaniem leków immunosupresyjnych jest jedną z głównych przyczyn zgonów osób z prawidłowo funkcjonującym przeszczepem. Nowotwory skóry inne niż czerniak są najczęściej występującymi nowotworami u chorych po przeszczepieniu nerki i wątroby. Największa częstość występowania dotyczy nowotworów związanych z infekcją potencjalnie onkogennymi wirusami, mięsaka Kaposiego (infekcja ludzkim wirusem opryszczki typu 8), limfoproliferacyjnej choroby potransplantacyjnej (zakażenie wirusem Epsteina-Barr), a także nowotworów związanych z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego lub wirusami zapalenia wątroby typu B i C. Ryzyko wystąpienia nowotworów litych jest 2–4-krotnie większe od ryzyka populacyjnego. Rak płuca, nowotwory przewodu pokarmowego lub układu moczowego występują nie częściej niż u 1% osób poddawanych transplantacji wątroby. Po przeszczepieniu serca najczęstszymi nowotworami są chłoniaki, rak płuca, raki układu moczowego oraz nowotwory skóry. Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworu są wiek chorych, stosowanie silnej immunosupresji oraz tryb życia i narażenie na egzogenne czynniki rakotwórcze. Stosowanie leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów w porównaniu z innymi lekami. Leczenie immunosupresyjne wpływa nie tylko na rodzaj i częstość występowania nowotworów, ale także pogarsza rokowanie zależne od stopnia zaawansowania i rodzaju nowotworu w porównaniu z ogólną populacją. Zastosowanie nowych leków immunosupresyjnych o swoistym działaniu przeciwnowotworowym może zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów po przeszczepieniu narządów.

Słowa kluczowe: przeszczepienie narządu, nowotwory, immunosupresja**ABSTRACT**

The progress in transplantology and use of new immunosuppressants improved survival time of patients after transplantation. Malignancies are the main cause of death patients with functioning graft. Skin malignancies other than melanoma are the most frequent neoplasms in patients with kidney and liver transplantations. The highest incidence of malignancies after transplantation is related to potential oncogenic viral infection such as Kaposi's sarcoma caused by human herpes virus type 8, post-transplant lymphoproliferative disorder caused by Epstein-Barr virus and malignancies probably caused by human papilloma virus or hepatitis B/C virus. Risk of solid tumor incidence according to some investigators is 2–4 times higher than in general population. Lung cancer, gastrointestinal cancers and urinary tract tumors are observed in less than 1% of patients after liver transplantation. The most common malignancies in patients after heart transplantation are lymphomas, lung cancer, urinary tract malignancies and skin neoplasms. Age, high dose of immunosuppressants, life style and exogenous cancerogenous factors exposure are the main risk factors in patients after organ transplantations. Risk of malignancy after transplantation is higher in case of use calcineurin inhibitors than other agents. Immunosuppressive treatment not only may determine type and frequency of malignancy, but also worsens prognosis independently of clinical stage of

disease compared to general population. Use of new immunosuppressants with specific antineoplastic activity may reduce the incidence of the neoplasms after organ transplantation.

Key words: organ transplantation, malignancy, immunosuppression

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 2: 53–61

Wstęp

Postęp w dziedzinie transplantologii przyczynił się do wydłużenia czasu przeżycia chorych po przeszczepieniu narządów. Wdrożenie nowoczesnych metod immunosupresji oraz zaawansowanych metod obrazowania i opieki nad chorymi istotnie zmniejszyły ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Stwierdzono również, że przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych w celu przeciwdziałania odrzuceniu narządu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji, chorób sercowo-naczyniowych oraz częstszym — w porównaniu z populacją ogólną — występowaniem nowotworów.

Wystąpienie złośliwego nowotworu wtórnie do zastosowanego przeszczepienia narządu jest jedną z głównych przyczyn zgonów osób z prawidłowo funkcjonującym przeszczepem [1–3]. Obecne opracowanie stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczący występowania nowotworów po przeszczepieniu wybranych narządów.

Przeszczepienie nerki

Przeszczepienie nerki od żyjącego lub zmarłego dawcy jest postępowaniem z wyboru u chorych dializowanych z powodu krańcowej postaci niewydolności nerek. Udana transplantacja znacząco poprawia zarówno jakość życia, jak i odsetek całkowitych przeżyć w tej grupie chorych.

Zastosowanie nowoczesnych leków immunosupresyjnych umożliwiło osiągnięcie ponad 90% przeżyć rocznych przy odsetku wczesnych odrzuceń przeszczepu wynoszącym poniżej 5% [4]. U chorych po przeszczepieniu nerki przyjmowanie leków immunosupresyjnych wiąże się z większym — około 3–5-krotnie — ryzykiem wystąpienia nowotworu w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko wzrasta wraz z czasem trwania immunosupresji i wynosi 1% po roku oraz 10% i 20% po okresie 5-letniej i 10-letniej obserwacji [5]. Dotyczy to przede wszystkim nowotworów rozpoznawanych *de novo* wraz z upływem czasu od zabiegu transplantacji.

Nowotwory przeszczepione wraz z narządem dawcy oraz nawrót nowotworu istniejącego u biorcy przed transplantacją stanowią niewielką grupę, ale mogą mieć istotny wpływ na postępowanie i przeżycie chorych.

Nowotwory powstałe *de novo*

Nowotwory skóry inne niż czerniak są najczęściej występującymi nowotworami u chorych po przeszczepieniu nerki. Rak płaskonabłonkowy skóry występuje 25–250-krotnie częściej niż w ogólnej populacji [6–8]. Całkowite ryzyko wystąpienia nowotworu skóry innego niż czerniak i rak podstawnkomórkowy wynosi około 7% po 10 latach i około 20% po 20 latach obserwacji [9]. U chorych po przeszczepieniach — według rejestru australijskiego — bezwzględne ryzyko wystąpienia raka skóry wynosi 45% po 11 latach i aż 70% po 20 latach stosowania immunosupresji [10]. Rak płaskonabłonkowy skóry u chorych po przeszczepie występuje 5-krotnie częściej niż rak podstawnkomórkowy skóry dominujący w populacji ogólnej.

Informacje dostępne w piśmiennictwie wskazują na największą częstość występowania nowotworów po przeszczepieniu narządów związanych z infekcją potencjalnie onkogennymi wirusami [11]. Jednym z najczęściej obserwowanych nowotworów u osób po przeszczepieniu nerki, którego ryzyko wystąpienia jest 54–200-krotnie większe w porównaniu z populacją ogólną, jest mięsak Kaposiego związany z infekcją ludzkim wirusem opryszczki typu 8 (HHV8, *human herpes virus type 8*) [11, 12].

Bezwzględne ryzyko wystąpienia limfoproliferacyjnej choroby potransplantacyjnej (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) wynosi 2,3% [13]. Stanowi ona heterogenną grupę chorób charakteryzujących się niekontrolowaną proliferacją komórek układu chłonnego (najczęściej limfocytów B) od łagodnego zespołu mononukleozopodobnego do agresywnie przebiegających chłoniaków. Podłożem procesu jest zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) przy jednoczesnym upośledzeniu funkcji limfocytów T spowodowanym leczeniem immunosupresyjnym [14].

Rolę wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) lub wirusów zapalenia wątroby typu B i C (HBV/HCV, *hepatitis type B/C virus*) w rozwoju nowotworów po przeszczepieniu narządów wydaje się potwierdzać prawie 5-krotnie większa niż w populacji ogólnej częstość występowania raka płaskonabłonkowego okolicy odbytu i narządów płciowych [15] oraz raka wątrobowokomórkowego [16]. Jednocześnie w retrospektywnej analizie Vajdic i wsp. odnotowali istotnie większą częstość występowania nowotworów o etiologii wirusowej u chorych ze schyłkową niewydol-

nością nerek przed leczeniem nerkozastępczym. Według autorów potwierdza to związek z istniejącą dysfunkcją immunologiczną lub immunosupresyjnym leczeniem choroby podstawowej [17]. U chorych po transplantacji ryzyko wystąpienia niezwiązanych z wirusami onkogennymi najczęstszych nowotworów litych (rak płuca, piersi, jelita, żołądka, prostaty, przełyku) jest według niektórych badaczy około 2-krotnie większe od ryzyka populacyjnego, jednak bezwzględne ryzyko wystąpienia guzów litych — według badań amerykańskich — nie przekracza 1,8% [16, 18, 19]. W opisywanej przez grupę australijską analizie osób po transplantacji nerki rak płuca stanowił 8% spośród 1236 wszystkich zaobserwowanych nowotworów. Obserwowana częstość występowania była 2,4-krotnie większa niż w populacji ogólnej [17].

Analiza obejmująca grupę 5004 osób po przeszczepieniu nerki — pochodząca z rejestru szwedzkiego — wykazała 24 przypadki wystąpienia nowotworu płuca, co stanowiło niewielki (1,7-krotny), ale istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia tego nowotworu związany z transplantacją narządu [9].

Wraz z długością czasu obserwacji od transplantacji narządu rośnie ryzyko wystąpienia nowotworu płuca. Współczynniki ryzyka względnego wynoszą u mężczyzn w populacji amerykańskiej od 1,7 do 2,3 w pierwszym i trzecim roku obserwacji oraz u kobiet odpowiednio od 2,7 do 3,6. Jednak analizując częstość występowania innych nowotworów, bezwzględne ryzyko raka płuca, wynoszące 0,13% w pierwszym, 0,22% w drugim i 0,69% w trzecim roku obserwacji, należy uznać za niewielkie [16]. Grulich i wsp. przeprowadzili metaanalizę wyników badań obserwacyjnych pochodzących wyłącznie z ogólnokrajowych rejestrów. W grupie 31 050 biorców po transplantacji nerki zanotowano 234 (0,8%) przypadki nowotworu płuca, co odpowiadało 8% wszystkich nowotworów. Względne ryzyko wystąpienia raka płuca było około 2-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że współczynnik ten był istotnie niższy w porównaniu z najczęstszymi nowotworami występującymi po przeszczepieniu nerki [11]. Zastrzeżeniem do wymienionej analizy jest fakt, iż badania dotyczyły okresu od końca lat 70. do lat 1997–2003. W tym czasie osiągnięto postęp w leczeniu immunosupresyjnym, co może mieć wpływ na wyniki powyższej metaanalizy.

Niezależnie od samego zabiegu transplantacji nerki choroby prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek, będącej pierwotną przyczyną przeszczepienia, prawdopodobnie wiążą się z 3–8-krotnie częstszym występowaniem nowotworów. Przytacza się porównywalną zapadalność na nowotwory układu moczowego u osób po transplantacji nerki, ale także u chorych dializowanych [9, 17, 20]. W grupie 24 926 chorych w trakcie dializoterapii Vajdic i wsp. zaobserwowali 135 przy-

padków rozpoznanych *de novo* nowotworów płuca, co odpowiadało 1,6-krotnie większej zapadalności w porównaniu ze średnią populacyjną [17]. Przeprowadzone przez Kasiske i wsp. porównanie obejmujące ponad 20 000 biorców z osobami dializowanymi w oczekiwaniu na przeszczepienie nerki nie wykazało istotnych różnic pod względem częstości występowania raka płuca i innych najczęstszych guzów litych, mimo 2–4-krotnego wzrostu ich ryzyka w porównaniu z populacją ogólną [16]. W grupie po przeszczepieniu — istotnie częściej niż u osób dializowanych — obserwowano nowotwory skóry, mięsaka Kaposiego, chłoniaki i raka nerki. W przeciwieństwie do nowotworów związanych z infekcją wirusową dotychczas nie do końca poznano przyczyny występowania większej częstości nowotworów litych w tych grupach chorych. Wspomniany proces wynika prawdopodobnie z dysregulacji układu immunologicznego wskutek pierwotnej choroby nerek, mocznicy, niedoborów metabolicznych i długotrwałej dializoterapii wraz z promocją karcynogenów środowiskowych [21]. Do grupy czynników ryzyka — poza leczeniem immunosupresyjnym — należą również wiek powyżej 50 lat, płeć męska, palenie tytoniu, przyczyna schyłkowej niewydolności nerek, czas trwania leczenia nerkozastępczego oraz wywiad w kierunku choroby nowotworowej przed przeszczepieniem [16, 22].

Nowotwory nawrotowe

U osób oczekujących na przeszczepienie nerki choroba nowotworowa w wywiadach nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do przeprowadzenia transplantacji. W retrospektywnej analizie obejmującej ponad 1000 chorych po transplantacji nerki z przebyłym wcześniej nowotworem stwierdzono 21% nawrotów choroby. U 54% chorych nawrót nastąpił w pierwszym okresie (2 lata) od przeszczepienia i u 33% w okresie między 2.–5. rokiem od transplantacji, natomiast po dłuższej (ponad 5 lat) obserwacji nawrót stwierdzono u 13% badanych [23]. W badaniu australijskim u niemal 12 000 chorych z dodatnim wywiadem onkologicznym odsetek nawrotów wyniósł 5% w 30-letniej obserwacji [24]. Na podstawie wspomnianych doświadczeń większość międzynarodowych zaleceń proponuje wykonywanie transplantacji nerki przynajmniej po 2–5 latach od uzyskania całkowitej remisji nowotworu [25, 26]. Dłuższy czas przeżycia bez choroby jest wymagany w przypadkach raka nerkowokomórkowego, raka pęcherza moczowego, mięsaków, czerniaka i szpiczaka plazmocytozowego [23].

Nowotwory przeszczepione wraz z narządem

Wyniki dużych badań populacyjnych wskazują, że ryzyko przeniesienia nowotworu wraz z narządem daw-

cy jest minimalne i stanowi od 0,02% do 0,2% transplantacji [27–29]. Nowotwór dawcy jest bezwzględnie przeciwwskazaniem do transplantacji, ale stale malejąca liczba dawców i towarzysząca temu niemal 50-procentowa śmiertelność wśród osób oczekujących są podstawą do dyskusji na temat przeszczepiania narządów od chorych z wywiadem onkologicznym.

W niektórych renomowanych ośrodkach, w celu zmniejszenia kolejki oczekujących, przeszczepia się narządy także od dawców z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego. Większość autorów zgadza się, że ryzyko transmisji choroby nowotworowej od tych dawców jest znikome przy braku innych czynników ryzyka (wysoki stopień złośliwości histologicznej oraz przeżyta kraniotomia, chemioterapia lub radioterapia ośrodkowego układu nerwowego) [30–33].

Ryzyko przeniesienia nierozpoznanego nowotworu od dawcy wynosi 1–1,3% [32]. Brakuje jednak dowodów potwierdzających skuteczność dodatkowych metod skryningu dawców, poza rutynowo stosowanymi populacyjnymi badaniami przesiewowymi.

Transplantacje innych narządów

W dużym badaniu rejestru szwedzkiego przeprowadzonym na podstawie obserwacji z lat 1970–1997 wykazano niewielkie różnice w zakresie częstości występowania nowotworów w zależności od rodzaju przeszczepianego narządu. W grupie chorych po przeszczepieniu nerki ryzyko rozwoju nowotworu było o 40% mniejsze niż w grupie chorych po transplantacji innych narządów. Istotne zastrzeżenie w odniesieniu do cytowanej analizy wynika z faktu, że z grupy niemal 6000 osób ponad 5000 stanowili chorzy po przeszczepieniu nerki [9]. Stwierdzono natomiast jednoznacznie, że w grupie po przeszczepieniu innych narządów 8-krotnie częściej notuje się PTLD.

Niemal 9-krotnie większa niż w populacji ogólnej częstość występowania PTLD (między innymi u chorych po przeszczepieniu jelita) jest spowodowana koniecznością stosowania silniejszej immunosupresji w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepu. W badaniu obejmującym 168 biorców jelita podczas obserwacji u 7 chorych stwierdzono nowotwór inny niż PTLD, a szacunkowe ryzyko wystąpienia wynosiło 3% po obserwacji 5-letniej i 28% po 10 latach od transplantacji [34].

W grupie chorych po przeszczepieniu płuca nowo rozpoznane nowotwory stanowią od 4,1% do 13% przypadków [35–37]. Według Piersona i wsp. nowotwory odpowiadają za 10–15% odległych niepowodzeń transplantacji płuca [38]. W tej grupie chorych — poza wcześniej opisywanymi nowotworami — istotnie częściej obserwuje się wystąpienie raka płuca, który stanowi około 2% przypadków [39, 40]. W większości

przypadków rak rozwija się we własnym płucu, co prawdopodobnie jest konsekwencją długotrwałego narażenia na tytoń u chorych z obturacyjną chorobą płuc lub zwłóknieniem tkanki płucnej [39, 41, 42]. W piśmiennictwie przytacza się pojedyncze przypadki rozwoju nierozpoznanego wcześniej raka płuca przeszczepionego wraz z narządem dawcy oraz jeden opis kazuistyczny rozwoju raka drobnokomórkowego płuca o fenotypie biorcy po obustronnym przeszczepieniu płuca [43, 44].

Przeszczepienie wątroby

Obniżenie odporności po zastosowaniu leków immunosupresyjnych znacząco zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów *de novo* oraz podnosi współczynnik umieralności [45]. Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn późnych zgonów u osób po przeszczepieniu wątroby [46], przy czym ryzyko rozwoju nowotworu nie jest jednakowe u wszystkich biorców. Wcześniejsze badania wskazywały, że czynnikiem ryzyka jest starszy wiek chorych [47], ale ostatnie doniesienia wskazują również na spożycie alkoholu w wywiadzie, zakażenie HCV oraz stosowanie silnej immunosupresji po przeszczepieniu [48].

W analizie przeprowadzonej przez Herrero i wsp. [49] oceniono grupę 187 chorych podanych przeszczepieniu wątroby w latach 1990–2001, przy czym obserwację prowadzono do początku 2003 roku. Pod względem wpływu na występowanie nowotworów analizowano wiek, płeć, wskazania do transplantacji, wartość wskaźnika masy ciała, wywiad dotyczący chorego oraz rodziny w kierunku chorób nowotworowych, uzależnienie od nikotyny, spożycie alkoholu w wywiadzie, nosicielstwo wirusów (EBV i cytomegalii) u dawcy oraz biorcy, stosowaną immunosupresję i historię ostrego odrzucenia przeszczepu. Wśród leków o immunosupresyjnym działaniu uwzględniono cyklosporynę i takrolimus, natomiast azatioprynę oraz kortykosteroidy uznano za potencjalny czynnik ryzyka w przypadku stosowania przez czas dłuższy niż 6 miesięcy. Po obserwacji, której mediana wynosiła 65 miesięcy, u 49 chorych rozpoznano 63 nowotwory, z czego u 25 osób rozpoznano 35 nowotworów skóry (raki płaskonabłonkowe oraz podstawnokomórkowe), zaś u 27 chorych nowotwory innego pochodzenia (nowotwory pochodzenia nabłonkowego, chłoniaki, raki gruczołowe, u 3 chorych rozpoznano zarówno nowotwory pochodzenia nabłonkowego, jak i nienabłonkowego). Wśród nowotworów o lokalizacji innej niż skóra rozpoznano 4 raki niedrobnokomórkowe płuca, przy czym wszystkie dotyczyły mężczyzn (zaawansowanie w chwili rozpoznania: 1 — IA, 1 — IIIB, 2 — IV). W analizie wykazano, że podeszły wiek oraz uzależ-

nienie od alkoholu i tytoniu znacząco zwiększały ryzyko wystąpienia nowotworu o lokalizacji innej niż skóra, co nie jest zaskakujące, uwzględniając bezpośrednio znaczenie obu czynników w etiopatogenezie nowotworów płuca, regionu głowy i szyi, przełyku oraz trzustki [49].

Jimenez i wsp. [50] przeanalizowali grupę 701 chorych poddanych przeszczepieniu wątroby w latach 1986–2004. W ocenianej grupie u 15 osób rozpoznano raka płuca (2,1%), przy czym 12 z nich poddano transplantacji z powodu poalkoholowej marskości wątroby (3 pacjentów z innych wskazań). W grupie chorych z nowotworami płuca było 14 mężczyzn i 1 kobieta, a średni czas między przeszczepieniem i rozpoznaniem raka płuca wyniósł około 83 miesięcy. Większość chorych (13–87%) stanowili nałogowi palacze przed przeszczepieniem, a 8 osób (62%) nadal paliło tytoń po transplantacji. Uzależnienie od alkoholu przed transplantacją wykazano u 12 (80%) chorych. Immunosupresję cyklosporyną stosowano u 10 chorych, a takrolimus otrzymywało 5 chorych. Dwoch chorych poddano torakotomii, ale tylko u jednego z nich udało się wykonać resekcję. Pozostałych 13 chorych nie zakwalifikowano do chirurgicznego leczenia z powodu znacznego zaawansowania miejscowego lub uogólnienia choroby (paliatywną chemioterapię zastosowano u 2 chorych). Wszyscy pacjenci zmarli, a średni czas przeżycia od momentu rozpoznania raka płuca wyniósł około 5 miesięcy. W analizie wykazano wzrost ryzyka wystąpienia raka płuca po przeszczepieniu wątroby u chorych uzależnionych od tytoniu i alkoholu. Bezpośredni wzrost częstości nowotworu obserwowano u osób poddanych przeszczepieniu z powodu poalkoholowej marskości wątroby [50].

W analizie *Mount Sinai Medical Center* badaniem objęto 888 biorców wątroby i u 4,3% z nich rozpoznano nowotwór *de novo*; rozkład według rodzaju odpowiednio: nowotwory skóry — 4,3%, nowotwory przewodu pokarmowego — 0,7%, nowotwory układu moczowego — 2,2%, nowotwory regionu głowy i szyi — 0,7%, rak płuca — 0,7%. Wykazano ponadto związek rozpoznania raka z przeszczepieniem wątroby z powodu marskości poalkoholowej, niemniej przebieg nowotworu nie był bardziej agresywny niż w populacji ogólnej [51].

Badacze Uniwersytetu Baylor przeanalizowali losy 556 chorych po transplantacji wątroby — u 4,5% rozpoznano nowotwór *de novo* (nowotwory skóry — 1,8%, nowotwory przewodu pokarmowego — 0,4%, nowotwory układu moczowego — 0,2%, rak płuca — 0,2%, inne — 0,4%) [52].

Grupa niemiecka badaniem objęła ponad 1000 osób po przeszczepieniu wątroby, wśród których u 62 chorych rozpoznano nowotwory *de novo* (nowotwory skóry, rak szyjki macicy, rak płuca, rak piersi, rak regionu

głowy i szyi oraz nowotwory o innych niż wymienione lokalizacjach) [53].

W analizie Uniwersytetu w Pittsburgu wzięło udział 1000 osób po przeszczepieniu wątroby — u 81 chorych rozpoznano nowotwór nielimfatyczny, z czego u 35 stwierdzono nowotwory skóry (czerniaka i mięsaka Kaposiego) oraz 47 innych (nowotwory przewodu pokarmowego, nowotwory układu moczowego, rak płuca, rak regionu głowy i szyi, rak piersi, białaczka, rak tarczycy, nowotwór mózgu, pierwotny rak wątroby powstały *de novo*, raki przerzutowe o nieznanym punkcie wyjścia oraz nowotwór gałki ocznej) [54].

Cytowane obserwacje świadczą, że rak płuca występuje nie częściej niż u 1% osób poddawanych transplantacji wątroby, a wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu zależy od zachowań oraz trybu życia (przede wszystkim palenie tytoniu). Rozpoznanie nowotworu *de novo* po przeszczepieniu wątroby jest drugą — po związanych z wiekiem powikłaniach sercowo-naczyniowych — przyczyną późnych zgonów biorców.

Przeszczepienie serca

Dotychczas w małym stopniu poznano zależność między przeszczepieniem serca i występowaniem nowotworów.

Potaris i wsp. [55] retrospektywnie analizowali grupę 572 osób poddanych transplantacji serca pod względem występowania nowotworów (szczególnie rak płuca). Średnia wieku obserwowanych wyniosła około 50 lat, a obserwacje przeprowadzono w latach 1982–1999. Uzależnienie od tytoniu powyżej 20 paczkolet przed przeszczepieniem stwierdzono u 324 chorych (57%). W analizowanej grupie wykryto 20 chłoniaków, 10 raków gruczołu krokowego, 6 raków przewodu pokarmowego oraz inne (raka pęcherza moczowego, mięsaka, raka wątroby, raka jajnika, raka trzustki, raka żołądka, raka piersi i mięsaka Kaposiego). Raka płuca wykryto u 10 chorych (2 — pierwszy rok po transplantacji, 8 — dłuższy okres obserwacji po przeszczepieniu), a średni czas od przeszczepienia do rozpoznania wyniósł około 62 miesiące. We wszystkich przypadkach nowotworu płuca rozpoznano raka niedrobnokomórkowego we wczesnych lub późnych stopniach zaawansowania (I–II — 5 chorych, III–IV — 5 chorych). Średni czas przeżycia wyniósł około 10 miesięcy, przy czym był znacząco dłuższy we wczesnych stopniach (około 28 miesięcy). Wszyscy chorzy po transplantacji otrzymali leczenie immunosupresyjne złożone z cyklosporyny, azatiopryny i kortykosteroidów. Przeprowadzona analiza wykazała, że — po nowotworach układu chłonnego — rak płuca (17% — 10 spośród 58 pacjentów) oraz rak prostaty (17% — 10 spośród 58 pacjentów) stanowią najczęstsze nowotwory

w badanej populacji chorych po przeszczepieniu serca. Średnia częstość wykrywania raka płuca wyniosła 2,2/1000 rocznie i nie wykazano istotnych różnic pod względem częstości występowania raka płuca w analizowanej grupie względem populacji ogólnej — częstość wykrywania raka płuca u na podstawie innych analiz wynosiła: *Memorial Sloan-Kettering Trial* — 3,7/1000 [56], *Mayo Lung Project* — 5,5/1000 [57], *Czechoslovakia Study* — 4,1/1000 [58].

Daniel i wsp. [59] poddali obserwacji 633 osób po transplantacji serca — u 21 (3,3%) rozpoznano nowotwór *de novo*. Jednymi z najczęstszych nowotworów były nowotwory płuca lub opłucnej (1,1% — 7 spośród 633 pacjentów). Raka niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego rozpoznano odpowiednio u 3 oraz 2 chorych, a w pozostałych przypadkach stwierdzono obecność złośliwego międzybłonia opłucnej i rakowiaka. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 51 lat, a średni czas od transplantacji serca do rozpoznania nowotworu płuca osiągnął około 36 miesięcy. Sześciu chorych podało w wywiadzie uzależnienie od tytoniu (ponad 41 paczolat), u jednego niepalącego pacjenta rozpoznano rakowiaka. W przypadku chorego z rozpoznaniem złośliwego międzybłonia opłucnej stwierdzono w wywiadzie narażenie na azbest. Chorego na rakowiaka poddano resekcji, natomiast pozostali pacjenci otrzymali paliatywną chemioterapię i/lub paliatywną radioterapię. Średni czas przeżycia w analizowanej grupie wyniósł około 17 miesięcy (po wyłączeniu chorego na rakowiaka — około 5 miesięcy). Nowotwory układu moczowego stanowiły 0,79% badanej populacji. U 3 chorych wykryto raka prostaty, u 2 pacjentów — raka pęcherza moczowego. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 53 lata, a średni czas od transplantacji do rozpoznania nowotworu wyniósł 36,5 miesiąca. Średni czas przeżycia dla opisywanej grupy chorych wyniósł 27 miesięcy. Mięsak Kaposiego stanowił 0,63% badanej grupy, zdiagnozowano go u 4 chorych. Średnia wieku w badanej populacji chorych wyniosła 47 lat, zaś średni czas od przeszczepu do rozpoznania mięsaka wyniósł 14,3 miesiąca. U wszystkich czterech pacjentów w momencie przeszczepienia serca wynik kierunku nosicielstwa wirusa HIV był negatywny, niemniej u 3 chorych w trakcie obserwacji stwierdzono dodatnie wyniki testów serologicznych w kierunku nosicielstwa wirusa (1 — zakażenie w czasie transfuzji krwi, 1 — zakażenie wskutek ryzykownych zachowań seksualnych, 1 — nie wskazano przyczyny zakażenia, 1 — mięsak Kaposiego przy negatywnych wynikach testu na nosicielstwo wirusa HIV). Średni czas przeżycia w badanej grupie wyniósł 23,6 miesiąca.

W analizowanej populacji rak płuca, rak układu moczowego oraz mięsak Kaposiego były najczęstszymi nowotworami.

Leczenie immunosupresyjne

Rodzaj i czas trwania immunosupresji ma istotny wpływ na ryzyko rozwoju nowotworu po przeszczepieniu narządu. Stosowanie leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny — cyklosporyny i takrolimusu — zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów w porównaniu z azatiopryną, lekami antyproliferacyjnymi (np. mykofenolan mofetylu) i inhibitorami mTOR (np. syrolimus i ewerolimus) [60–62]. Prawdopodobnie inhibitory kalcyneuryny nie tyle powodują rozwój nowotworu, co go przyspieszają poprzez wpływ na produkcję transformującego czynnika wzrostu typu β (TGF- β , *transforming growth factor type β*), interleukiny 6 (IL-6) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [63]. W randomizowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano standardową i zmniejszoną dawkę cyklosporyny, zaobserwowano mniejszą częstość nowotworów o etiologii wirusowej grupie chorych przyjmujących zmniejszoną dawkę. Niestety liczba epizodów odrzucenia przeszczepu była istotnie większa w tej właśnie grupie [64]. Stosowanie takrolimusu nie zmniejsza istotnie ryzyka wystąpienia nowotworu [65].

W bezpośrednim porównaniu obejmującym osoby otrzymujące mykofenolan mofetylu lub azatioprynę wykazano nieco mniejszy odsetek nowotworów w grupie pacjentów leczonych mykofenolanem [66, 67]. U osób otrzymujących mykofenolan stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia PTLD o 27–36% [68, 69], co prawdopodobnie jest wynikiem silnej aktywności antyproliferacyjnej i proapoptotycznej kwasu mykofenolowego [70, 71].

Zastosowanie w leczeniu indukcyjnym lub uzupełniającym globuliny antylimfocytarnej stwarza ponad 2-krotny wzrost ryzyka wystąpienia PTLD [13].

W ostatnich latach od wprowadzenia inhibitorów mTOR — poza immunosupresyjnym działaniem — zwracano uwagę na ich rolę w hamowaniu progresji nowotworów przez bezpośrednie właściwości antyproliferacyjne i hamowanie angiogenezy [72–74]. Badania nad stosowaniem inhibitorów mTOR wskazują redukcję względnego ryzyka powstania nowotworu *de novo* w porównaniu z inhibitorami kalcyneuryny o 60% [75, 76]. Całkowite ryzyko powstania nowotworu po 3-letnim leczeniu wyniosło odpowiednio 0,6% i 1,81% [75]. Korzystne działanie inhibitorów mTOR w leczeniu nowotworów u chorych po przeszczepieniach opisywano w doniesieniach dotyczących uzyskania remisji klinicznych i histologicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego po zmianie cyklosporyny na syrolimus. Ponadto wstępne doniesienia z europejskich ośrodków transplantacyjnych wskazują na obiecujące wyniki w uzyskaniu remisji u 15 spośród 19 chorych z PTLD po zastosowaniu syrolimusu [77]. Według ostatnich publikacji

zastosowanie rituksymabu w pierwszej linii leczenia PTLD może wpływać na wydłużenie czasu do progresji i czasu przeżycia chorych [78]. Ze względu na retrospektywny charakter analiz i brak dowodów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych dotychczas w pełni nie poznano roli inhibitorów mTOR i rituksymabu w leczeniu nowotworów rozpoznanych po przeszczepieniu narządu.

Rokowanie

Dostępność informacji o przeżyciach chorych z nowotworami po przeszczepieniu narządów jest ograniczona mimo prowadzenia dużych rejestrów transplantacji. Informacje pochodzące z rejestru australijskiego wskazują, że przeżycia 5-letnie chorych z nowotworami rozpoznanymi po transplantacji wynoszą poniżej 10%. Chorzy z PTLD stanowią grupę o bardzo złym rokowaniu — odsetek przeżyć rocznych wynosi poniżej 50% [79]. W grupie chorych z PTLD Evens i wsp. wyodrębnili niekorzystne czynniki rokownicze, takie jak hypoalbuminemia, zajęcie szpiku kostnego lub centralnego układu nerwowego. Odsetek przeżyć 3-letnich u chorych z PTLD w zależności od braku, obecności jednego oraz dwóch i więcej czynników prognostycznych wynosił odpowiednio 93%, 68% i 11% [78]. Dane pochodzące z badania izraelskiego dotyczącego wyników leczenia nowotworów u chorych po przeszczepieniach wskazują na zmniejszenie przeżycia 5-letniego chorych z operacyjnym rakiem jelita grubego do 74% u pacjentów po transplantacjach, podczas gdy w populacji ogólnej wynosi on 90%, zaś w przypadkach choroby zaawansowanej odsetek przeżyć 5-letnich wynosił odpowiednio 20% i 65% [80]. Ponadto, u kobiet chorych na raka piersi w III stopniu zaawansowania zaobserwowano jedynie 28% przeżyć 5-letnich w grupie pacjentek po przeszczepieniach, podczas gdy w populacji ogólnej odsetek ten wynosi 66% [81]. Dane te wskazują, że leczenie immunosupresyjne wpływa nie tylko na częstość występowania nowotworów, ale także na skrócenie czasu przeżycia zależnego od stopnia zaawansowania i rodzaju nowotworu, prawdopodobnie przez zwiększenie jego agresywności i inwazyjności.

Podsumowanie

Wprowadzenie nowoczesnych metod immunosupresji w istotnym stopniu zmniejszyło ryzyko odrzucenia przeszczepu.

Wraz z czasem leczenia wzrasta ryzyko wystąpienia nowotworów, które stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów osób poddawanych transplantacji narządu. Najczęściej występującymi nowotworami po prze-

szczeniu narządów są nowotwory związane z infekcją potencjalnie onkogennymi wirusami (np. HHV, EBV, HPV). Wzrost częstości występowania nowotworów niezwiązanych z zakażeniami wirusowymi jest następstwem dysregulacji układu immunologicznego i zaburzeniem odpowiedzi na wewnątrz- i zewnątrzustrojowe czynniki karcynogenne.

Leczenie immunosupresyjne wpływa nie tylko na rodzaj i częstość występowania nowotworów, ale także pogarsza rokowanie zależne od stopnia zaawansowania i rodzaju nowotworu w porównaniu z ogólną populacją.

Według najnowszych doniesień zastosowanie nowych leków immunosupresyjnych o swoistym działaniu przeciwnowotworowym może zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów do kilku procent. Wzrost liczby wykonanych transplantacji w najbliższych latach stworzy prawdopodobnie możliwość przeprowadzenia szerszych badań umożliwiających ustalenie optymalnego sposobu postępowania w poszczególnych typach nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządu.

Piśmiennictwo

1. Australia and New Zealand Liver Transplant Registry. ANZLTR 19th report 2008. In Edition Brisbane: Australia and New Zealand Liver Transplant Registry. 2008; 27.
2. Kirklın J.K., Naftel D.C., Bourge R.C. i wsp. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 881–890.
3. McDonald S.P., Excell L., Livingston B. Chapter 3: Deaths In. In ANZDATA registry report 2007. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Edition 2007.
4. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. 28th report. In Edition 2005.
5. Serraino D., Piselli P., Busnach G. i wsp. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 2117–2123.
6. Berg D., Otley C.C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 1–17; quiz 18–20.
7. Carroll R.P., Ramsay H.M., Fryer A.A. i wsp. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 676–683.
8. Euvrard S., Kaniakakis J., Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1681–1691.
9. Adami J., Gabel H., Lindelof B. i wsp. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 1221–1227.
10. Bouwes Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A. i wsp. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996; 61: 715–721.
11. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67.
12. Mbulaiteye S.M., Engels E.A. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993–2003). *Int. J. Cancer* 2006; 119: 2685–2691.
13. Opelz G., Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 222–230.
14. Loren A.W., Porter D.L., Stadtmauer E.A., Tsai D.E. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 145–155.

15. Ogunbiyi O.A., Scholefield J.H., Raftery A.T. i wsp. Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 365–367.
16. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T., Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 905–913.
17. Vajdic C.M., McDonald S.P., McCredie M.R. i wsp. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama* 2006; 296: 2823–2831.
18. Feng S., Buell J.F., Chari R.S. i wsp. Tumors and transplantation: The 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1481–1487.
19. Wong G., Chapman J.R. Cancers after renal transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2008; 22: 141–149.
20. Villeneuve P.J., Schaubel D.E., Fenton S.S. i wsp. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 941–948.
21. Vamvakas S., Bahner U., Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved -editorial. *Am. J. Nephrol.* 1998; 18: 89–95.
22. Danpanich E., Kasiske B.L. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1859–1864.
23. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2: 14–17.
24. Chapman J.R., Sheil A.G., Disney A.P. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1830–1831.
25. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl.) 4: 1–67.
26. Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. i wsp. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11 (supl. 15): S1–S86.
27. Taioli E., Mattucci D.A., Palmieri S. i wsp. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation* 2007; 83: 13–16.
28. Birkeland S.A., Storm H.H. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74: 1409–1413.
29. 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* 2000; 70: 1747–1751.
30. Buell J.F., Gross T., Alloway R.R. i wsp. Central nervous system tumors in donors: misdiagnosis carries a high morbidity and mortality. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 583–584.
31. Buell J.F., Beebe T.M., Gross T.G. i wsp. United network for organ sharing publication on scientific registry of transplant recipients central nervous system donor cancer transmission data. *Transplantation* 2005; 79: 623.
32. Kauffman H.M., McBride M.A., Cherikh W.S. i wsp. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors 1. *Transplantation* 2002; 73: 579–582.
33. Chui A.K., Herbert K., Wang L.S. i wsp. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant. Proc.* 1999; 31: 1266–1267.
34. Abu-Elmagd K.M., Zak M., Stamos J.M. i wsp. De novo malignancies after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1719–1725.
35. Delgado M., Fernandez R., Paradelo M. i wsp. Development of neoplasms during lung transplantation follow-up. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 3094–3096.
36. Anile M., Venuta F., Diso D. i wsp. Malignancies following lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 1983–1984.
37. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O. i wsp. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report — 2004. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 804–815.
38. Pierson R.N., 3rd. Lung transplantation: current status and challenges. *Transplantation* 2006; 81: 1609–1615.
39. Arcasoy S.M., Hersh C., Christie J.D. i wsp. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 1044–1053.
40. de Perrot M., Wigle D.A., Pierre A.F. i wsp. Bronchogenic carcinoma after solid organ transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 367–371.
41. Collins J., Kazerooni E.A., Lacomis J. i wsp. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: frequency, clinical characteristics, and imaging findings. *Radiology* 2002; 224: 131–138.
42. Hubbard R., Venn A., Lewis S., Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 5–8.
43. Picard C., Grenet D., Copie-Bergman C. i wsp. Small-cell lung carcinoma of recipient origin after bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 981–984.
44. Abrahams N.A., Meziane M., Ramalingam P. i wsp. Incidence of primary neoplasms in explanted lungs: long-term follow-up from 214 lung transplant patients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 2808–2811.
45. Haagsma E.B., Hagens V.E., Schaapveld M. i wsp. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J. Hepatol.* 2001; 34: 84–91.
46. Pruthi J., Medkiff K.A., Esrason K.T. i wsp. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 2001; 7: 811–815.
47. Herrero J.L., Lucena J.F., Quiroga J. i wsp. Liver transplantation recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1407–1412.
48. Benlloch S., Berenguer M., Prieto M. i wsp. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 506–604.
49. Herrero J.L., Lorenzo M., Quiroga J. i wsp. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005; 11: 89–97.
50. Jiménez C., Marqués E., Manrique A. i wsp. Incidence and risk factors of development of lung tumors after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3970–3972.
51. Kelly D.M., Emre S., Guy S.R., Miller C.M., Schwartz M.E., Sheiner P.A. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer* 1998; 83: 1237–1243.
52. Levy M., Backman L., Husberg B. i wsp. De novo malignancy following liver transplantation: A single center study. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1397–1399.
53. Sven J., Steinmueller T., Neuhaus R. i wsp. De novo tumors after liver transplantation. Seventh Congress of the International Liver Transplantation Society, Berlin, Germany, July 12, 2001 (abstr. 154).
54. Jain A.B., Yee L.D., Nalesnik M.A. i wsp. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using Surveillance Epidemiologic End Result data. *Transplantation* 1998; 66: 1193–1200.
55. Polaris K., Radovancevic B., Thomas C.D. i wsp. Lung cancer after heart transplantation: a 17-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 980–983.
56. Melamed M.R., Flehinger B.J., Zaman M.B. i wsp. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan Kettering Study in New York. *Chest* 1984; 86: 44–53.
57. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B. i wsp. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67 (supl.): 1154–1164.
58. Kubik A., Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427–2437.
59. Goldstein D.J., Williams D.L., Oz M.C., Weinberg A.D., Rose E.A., Michler R.E. De Novo Solid Malignancies After Cardiac Transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 1783–1789.
60. Jensen P., Hansen S., Moller B. i wsp. Are renal transplant recipients on CsA-based immunosuppressive regimens more likely to develop skin cancer than those on azathioprine and prednisolone? *Transplant. Proc.* 1999; 31: 1120.
61. Vilardell J., Oppenheimer F., Talbot-Wright R. i wsp. Increased risk of malignant tumors in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplant. Proc.* 1992; 24: 1948.
62. Glover M.T., Deeks J.J., Raftery M.J. i wsp. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997; 349: 398.
63. Guba M., Graeb C., Jauch K.W., Geissler E.K. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1777–1782.
64. Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D. i wsp. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623–628.
65. 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 randomi-

- sed trial data. *BMJ* 2005; 331: 810.
66. David K.M., Morris J.A., Steffen B.J. i wsp. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin. Transplant.* 2005; 19: 279–285.
 67. Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254–S264.
 68. Cherikh W.S., Kauffman H.M., McBride M.A. i wsp. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1289–1293.
 69. O'Neill J.O., Edwards L.B., Taylor D.O. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1186–1191.
 70. Vegso G., Sebestyen A., Paku S. i wsp. Antiproliferative and apoptotic effects of mycophenolic acid in human B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Leuk. Res.* 2007; 31: 1003–1008.
 71. Stracke S., Ramudo L., Keller F. i wsp. Antiproliferative and over-additive effects of everolimus and mycophenolate mofetil in pancreas and lung cancer cells in vitro. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 766–770.
 72. Frost P., Shi Y., Hoang B., Lichtenstein A. AKT activity regulates the ability of mTOR inhibitors to prevent angiogenesis and VEGF expression in multiple myeloma cells. *Oncogene* 2007; 26: 2255–2262.
 73. Di Paolo S., Teutonico A., Ranieri E. i wsp. Monitoring antitumor efficacy of rapamycin in Kaposi sarcoma. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 462–470.
 74. Goudar R.K., Shi Q., Hjelmeland M.D. i wsp. Combination therapy of inhibitors of epidermal growth factor receptor/vascular endothelial growth factor receptor 2 (AEE788) and the mammalian target of rapamycin (RAD001) offers improved glioblastoma tumor growth inhibition. *Mol. Cancer Ther.* 2005; 4: 101–112.
 75. Kahan B.D., Yakupoglu Y.K., Schoenberg L. i wsp. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 749–758.
 76. Campistol J.M., Eris J., Oberbauer R. i wsp. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 581–589.
 77. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i27–i35.
 78. Evens A.M., David K.A., Helenowski I. i wsp. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1038–1046.
 79. Chapman J.R., Webster A.C. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. 25th Annual Report. In Edition 2003.
 80. Buell J.F., Papaconstantinou H.T., Skalow B. i wsp. De novo colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 960–961.
 81. Buell J.F., Hanaway M.J., Trofe J. i wsp. De novo breast cancer in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 1778–1779.