



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

**Marcin Renke¹, Sławomir Lizakowski², Lukáš Páleníček¹, Anna Dobies¹, Anna Wruk-Złotowska³,
Wojciech Wołyniec¹, Alicja Dębska-Ślizień², Bolesław Rutkowski²**¹Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny³Regionalne Centrum Nefrologii w Szczecinku

Znaczenie wykonywania badań kolonoskopowych u pacjentów przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu nerki

The importance of performing colonoscopy in patients before and after renal transplantation

ABSTRACT

The beneficial effect of kidney transplantation in patients requiring continuous renal replacement therapy due to chronic kidney disease is a commonly accepted fact. Kidney transplantation protects patients against many complications that could develop during chronic dialysis. Abundant evidence indicates, however, that organ transplant patients are at higher risk of incidence of cancer than healthy people. Among those changes in skin cancers other than melanoma occur most frequently. Also, the risk of solid tumors is 2–4 times larger than the population risk. Mentioned here are na-

sopharyngeal cancer, gastrointestinal tract and urinary tract neoplasms. It is known that cancer is currently the second, after diseases of the cardiovascular cause of death in patients after renal transplantation. The aim of the study was to assess the current knowledge on the incidence of colorectal cancer in patients who are after kidney transplant and emphasize the importance of preventive measures and medicines with particular emphasis on the role of colonoscopy in detecting pathology of the gastrointestinal tract.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 3, 163–167**Key words: kidney transplantation, colorectal neoplasm, colonoscopy**

▶▶ Chorzy po przeszczepieniu nerki są bardziej narażeni na występowanie nowotworów niż osoby zdrowe ◀◀

WSTĘP

Korzystny wpływ przeszczepienia nerki u chorych wymagających stałego leczenia nerkozastępczego z powodu przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest faktem powszechnie akceptowanym. Transplantacja chroni pacjenta przed wieloma powikłaniami, które mogłyby się rozwinąć w trakcie przewlekłej dializoterapii. Wiele dowodów wskazuje jednak na to, że chorzy po przeszczepieniu nerki są bardziej narażeni na występowanie nowotworów niż osoby zdrowe. Wśród

tych zmian najczęściej występują nowotwory skóry inne niż czerniak. Również ryzyko wystąpienia nowotworów litych jest od 2 do 4 razy większe od ryzyka populacyjnego [1]. Wymieniane są tu nowotwory nosogardzieli, przewodu pokarmowego i układu moczowego. Wśród nowotworów przewodu pokarmowego najczęściej występuje rak jelita grubego. Jest to termin używany w odniesieniu do raka, który rozwija się w okrężnicy lub w odbytnicy. Większość nowotworów jelita grubego rozwija się powoli w ciągu kilku lat, co potencjalnie daje możliwość wczesnego wykrycia choroby i sku-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Renke
Klinika Chorób Zawodowych,
Metabolicznych i Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Powstania Styczniowego 9b
81–519 Gdynia
tel.: 58 699 85 91
faks: 58 699 84 02
e-mail: mrenke@gumed.edu.pl

▶▶Większość nowotworów jelita grubego rozwija się powoli w ciągu kilku lat, co potencjalnie daje możliwość wczesnego wykrycia choroby◀◀

Tabela 1. Objawy raka jelita grubego

Zmiana rytmu wypróżnień, biegunki, zaparcia, stolce „otówkowate”
Makroskopowe lub utajone krwawienie jelitowe
Bóle brzucha
Ostabienie, zmęczenie
Utrata masy ciała

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego

Czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego niemodyfikowalne
Wiek
Predyspozycje genetyczne (dotyczy 5–10% przypadków)
Występowanie raka jelita grubego w rodzinie
Cukrzyca typu 2
Obecność polipów jelita grubego
Choroba zapalna jelit, w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Rasa i pochodzenie etniczne (Afroamerykanie mają najwyższy współczynnik zachorowań)
Czynniki ryzyka związane ze stylem życia
Dieta (czerwone mięso i tłuszcze zwierzęce)
Brak aktywności fizycznej
Otyłość
Palenie tytoniu
Nadmierne spożycie alkoholu
Prawdopodobne czynniki ryzyka
Praca zmianowa, nocna
Leczenie niektórych nowotworów w przeszłości

nerki [2]. Początkowo dane dotyczące zwiększonego ryzyka rozwoju raka jelita grubego po transplantacji narządów pochodziły głównie z krajów europejskich. W szwedzkim rejestrze nowotworów, w którym zarejestrowano 5931 biorców narządów wśród osób będących średnio 6,8 roku po transplantacji, zidentyfikowano 34 pacjentów z gruczolakorakiem jelita grubego [3]. W Szwecji w porównaniu z populacją ogólną częstość raka okrężnicy i odbytnicy była około 2-krotnie wyższa w grupie osób po przeszczepie. Ponadto, stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów po prawej stronie okrężnicy w stosunku do strony lewej, wartość standaryzowanego współczynnika zachorowalności wynosił 3,3 vs. 1,8. W innych badaniach stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka jelita grubego jest 2–3 razy większe niż w populacji ogólnej w Europie, zwłaszcza u pacjentów, którzy byli więcej niż 10 lat po transplantacji [4, 5]. W połączonych rejestrach nowotworowych Nowej Zelandii i Australii także odnotowano zwiększone ryzyko raka jelita grubego u chorych po przeszczepieniu. Autorzy zidentyfikowali 38 przypadków raka jelita grubego spośród 6641 biorców przeszczepu nerki, obliczony współczynnik ryzyka rozwoju nowotworu był 2,6 razy większy w porównaniu do populacji ogólnej [6, 7]. Inne dane przedstawiono w *Collaborative Transplant Study*, gdzie analizowano dane z ponad 300 ośrodków wykonujących przeszczepienia na świecie. W badaniu tym, obejmującym ponad 76 tys. pacjentów po przeszczepieniu serca lub nerek, stwierdzono jedynie niewielkie, nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania raka jelita grubego w porównaniu do populacji ogólnej [8].

ROKOWANIE

Innym istotnym zagadnieniem jest agresywny fenotyp nowotworów jelita grubego, przedstawiony przez badaczy amerykańskich [9], a także opisany przez autorów z ośrodka transplantacyjnego w Gdańsku w bieżącym numerze Forum. Nowotwory złośliwe jelita grubego występują też u młodszych chorych po przeszczepieniu (58 vs. 70 lat) w porównaniu z populacją ogólną i mają gorsze rokowanie (5-letnie przeżycie 43,5% vs. 62,3%) [10]. Podobne wnioski przedstawiono w badaniu Johnsona i wsp., w którym analizowano losy 40 chorych z nowotworami złośliwymi jelita grubego spośród 5603 biorców nerki lub wątroby, będących pod obserwacją w latach

▶▶Nowotwory są drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zgonu wśród chorych po przeszczepieniu nerki◀◀

▶▶Nowotwory złośliwe jelita grubego występują u młodszych chorych po przeszczepieniu w porównaniu z populacją ogólną i mają gorsze rokowanie◀◀

tecznego leczenia. Objawy raka jelita grubego zostały przedstawione w tabeli 1.

Nowotwory jelita grubego należą do najczęstszych nowotworów. Są odpowiedzialne za 8% zgonów nowotworowych w ogóle, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie; jest to około 600 000 zgonów rocznie. W Krajowym Rejestrze Nowotworów z 2010 roku nowotwory jelita grubego zajmowały w statystyce zachorowalności 3. miejsce w wypadku mężczyzn oraz 2. miejsce w wypadku kobiet, w statystyce umieralności — 2. miejsce u mężczyzn, a 3. u kobiet. Czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego przedstawiono w tabeli 2.

EPIDEMIOLOGIA

Obecnie nowotwory są drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zgonu wśród chorych po przeszczepieniu

1966–2004. Okazało się, że średni wiek osób z rozpoznaniem raka jelita grubego wynosił w populacji chorych po przeszczepieniu 58,7 lat, w porównaniu z 72,0 dla ogólnej populacji amerykańskiej. Pięcioletnie przeżycie po postawieniu diagnozy raka wynosiło odpowiednio 30,7% wśród chorych po przeszczepieniu i 63,5% według bazy danych *National Cancer Institute Survival, Epidemiology, and End Results* (SEER). Ponadto, więcej niż 25% biorców przeszczepów z rozpoznaniem gruczolakoraka jelita grubego w tym badaniu to osoby młodsze niż 50-letnie. Według autorów tej publikacji istnieje potrzeba modyfikacji zaleceń dotyczących profilaktyki w grupie chorych po przeszczepieniu w kierunku obniżenia granicy wieku pacjentów poddawanych badaniom przesiewowym [11]. Istotny jest również poziom immunosupresji. Stwierdzono, że jej nasilenie może być niezależnym czynnikiem ryzyka w rozwoju raka, z kolei w niektórych przypadkach jej obniżenie było wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego po postawieniu diagnozy [12]. Również badania prowadzone wśród 124 biorców serca, u których stosuje się zwykle mocniejszą immunosupresję, wykazały że skumulowany czynnik rozwoju jakiegokolwiek nowotworu był istotnie większy niż w populacji europejskiej wszystkich chorych po transplantacji narządów [3, 13]. Zaobserwowano również, że chorzy z przewlekłymi chorobami wymagający leczenia immunosupresyjnego, na przykład z reumatoidalnym zapaleniem stawów i toczeniem układowym rumieniowatym, mają wyższy wskaźnik występowania nowotworów złośliwych [14].

PROFILAKTYKA

Logiczne wydaje się zwrócenie baczej uwagi podczas badań profilaktycznych, przesiewowych na chorych poddawanych długotrwałej i nasilonej immunosupresji, na przykład leczonych jeszcze przed przeszczepieniem immunosupresyjnie z powodu choroby prowadzącej do rozwoju CKD. Należy pamiętać o szczególnym nadzorze onkologicznym nad pacjentami po transplantacjach. Wśród zaleceń europejskich dla populacji ogólnej wymienia się badanie kału na krew utajoną (FOBT, *faecal occult blood tests*) jako metodę screeningową w kierunku obecności raka jelita grubego [15]. Badanie to należy wykonywać u osób w wieku od 50 do 74 lat co 1–2 lata. Wiele danych sugeru-

je, że metodą z wyboru powinna być kolonoskopia, pomimo takich wad, jak znaczny koszt, inwazyjność oraz brak powszechnej akceptacji dla tego badania w społeczeństwie. Kolonoskopia stwarza przede wszystkim możliwość wykrycia nowotworu we wczesnych etapach rozwoju i szybkiego wdrożenia leczenia. Pozwala również na monitorowanie powstawania polipów w jelicie grubym i ich usuwanie, które — jak wiadomo — mogą się zmieniać w nowotwory. Możliwe zmiany polipów w nowotwory zależą głównie od rodzaju polipa i stopnia dysplazji oraz jego wielkości. W planowaniu badań kontrolnych należy wziąć pod uwagę liczbę znalezionych polipów podczas badania. Szczegółowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE), które są adaptacją wytycznych europejskich [16, 17], dotyczą nadzoru kolonoskopowego po polipektomii; zostały opublikowane w *Gastroenterologii Klinicznej* z 2011 roku [18] i przedstawione w tabeli 3.

Kolejnym istotnym argumentem za promowaniem tej metody diagnostycznej w populacji chorych po transplantacji nerki jest częstsze niż w populacji ogólnej wykrywanie polipów podczas przeprowadzanych badań [19, 20]. Warto zmodyfikować istniejące zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku obecności raka jelita grubego dla chorych kwalifikowanych do przeszczepienia nerki, jak i dla chorych po transplantacji. Propozycje postępowania zostały zamieszczone w tabeli 4.

WNIOSKI

Nowotwory przewodu pokarmowego występują średnio 2-krotnie częściej u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Z uwagi na rozpowszechnienie i wysoką ogólną zachorowalność na nowotwory (w tym jelita grubego, odbytu, odbytnicy) pacjentów po transplantacji nerki należy poddać szczególnej ocenie i zaplanować badania profilaktyczne pozwalające na wykrycie choroby na wczesnym etapie i szybką interwencję. Warto pamiętać o czynnikach ryzyka rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego, szczególnie tych, które mogą podlegać modyfikacji. W opiece nad pacjentem niezmiernie istotne jest indywidualne podejście, dobranie optymalnego leczenia immunosupresyjnego oraz dawek leków, a także zaplanowanie badań przesiewowych w zależności od istniejącego ryzyka.

►►Istnieje potrzeba modyfikacji zaleceń dotyczących profilaktyki w grupie chorych po przeszczepieniu w kierunku obniżenia granicy wieku pacjentów poddawanych badaniom przesiewowym◀◀

►►Nowotwory przewodu pokarmowego występują średnio 2-krotnie częściej u pacjentów po przeszczepieniu nerki◀◀

Tabela 3. Europejskie wytyczne nadzoru po polipektomii w zależności od grupy ryzyka określonej na podstawie pierwszej kolonoskopii z polipektomią — w adaptacji Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii [18]

Postępowanie w zależności od wyniku wyjściowej kolonoskopii z polipektomią ¹		
Małe ryzyko	Pośrednie ryzyko	Duże ryzyko
1–2 gruczolaki cewkowe z dysplazją małego stopnia, oba < 10 mm	3–4 gruczolaki lub co najmniej jeden ≥ 10 mm i < 20 mm lub komponent kosmkowy lub dysplazja dużego stopnia	Co najmniej 5 gruczolaków lub co najmniej jeden ≥ 20 mm
Bez nadzoru²	Kolonoskopia kontrolna za 3 lata	Kolonoskopia kontrolna za rok³
Postępowanie w zależności od wyniku kontrolnej kolonoskopii		
	Bez zmian: kolejne badanie za 5 lat ; jeśli bez zmian to koniec nadzoru ² Zmiany małego lub pośredniego ryzyka: kolejne badanie za 3 lata Zmiany dużego ryzyka: kolejne badanie za rok	Bez zmian, zmiany małego lub pośredniego ryzyka: kolejne badanie za 3 lata 2 kolejne badania bez zmian: kolejne badania co 5 lat Zmiana dużego ryzyka: kolejne badanie za rok

¹Pełna kolonoskopia z usunięciem wszystkich zmian

²Pacjenci po kolonoskopii przesiewowej mogą wymagać (w zależności od wieku) kolejnego badania profilaktycznego za 10 lat

³Badanie w celu wykrycia zmian synchronicznych

Tabela 4. Proponowane badania kontrolne przewodu pokarmowego oraz częstość ich wykonywania u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia nerki i nadzorowanych po udanym zabiegu transplantacji

Pacjenci kwalifikowani do przeszczepienia nerki
Badanie przedmiotowe
Badanie <i>per rectum</i>
USG jamy brzusznej u każdego pacjenta
Badanie kału w kierunku obecności krwi utajonej
Badanie gastroduodenoskopowe
Badanie kolonoskopowe u wszystkich, u których stwierdzono obecność krwi utajonej w badaniu kału oraz u pacjentów powyżej 45 roku życia
Pacjenci po przeszczepieniu nerki
Badanie przedmiotowe
Badanie <i>per rectum</i> — wykonywane co najmniej co 1 rok
Badanie kału w kierunku obecności krwi utajonej — wykonywane co 1 rok
Badanie USG jamy brzusznej — wykonywane co najmniej co 1 rok
Gastroduodenoskopia — wykonywana według zaleceń dla populacji ogólnej
Kolonoskopia dla wszystkich po przeszczepieniu nerki po 45 roku życia, którzy nie mieli jeszcze nigdy wykonanego badania
Kolonoskopia dla wszystkich powyżej 40 roku życia po 2 latach od przeszczepienia
Kolejne badania kolonoskopowe w zależności od stanu chorego i wykrycia zmian w badaniu pierwszym (z uwzględnieniem zaleceń zawartych w tabeli 3)

STRESZCZENIE

Korzystny wpływ przeszczepienia nerki u chorych wymagających stałego leczenia nerkozastępczego z powodu przewlekłej choroby nerek (CKD) jest faktem powszechnie akceptowanym. Udana operacja chroni pacjenta przed wieloma powikłaniami, które mogłyby się rozwinąć w trakcie przewlekłej dializoterapii. Wiele dowodów wskazuje jednak na to, że chorzy po przeszczepieniu narządu są bardziej narażeni na występowanie nowotworów niż osoby zdrowe. Wśród tych zmian nowotwory skóry inne niż czerniak występują najczęściej. Również ryzyko wystąpienia nowotworów litych jest 2–4-krotnie większe od ryzyka populacyjne-

go. Wymieniane są tu nowotwory nosogardzieli, przewodu pokarmowego i układu moczowego. Wiadomo, że obecnie nowotwory są drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczyną zgonu u chorych po przeszczepieniu nerki. Celem pracy była ocena aktualnej wiedzy na temat częstości występowania nowotworów jelita grubego u pacjentów będących po przeszczepieniu nerki oraz podkreślenie wagi działań profilaktycznych i leczniczych ze szczególnym uwzględnieniem roli badań kolonoskopowych w wykrywaniu patologii przewodu pokarmowego.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 3, 163–167

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, nowotwory jelita grubego, kolonoskopia

1. Płużański A., Badurak P., Krzakowski M. Nowotwory po przeszczepieniu narządów. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 53–61.
2. Kiberd B.A., Rose C., Gill J.S. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1868–1875.
3. Adami J., Gabel H. i wsp. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 1221–1227.
4. Kyllonen L., Salmela K., Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl. Int.* 2000; 13(supl. 1): 394–398.
5. Brunner F.P., Landais P., Selwood N.H. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10 (supl. 1): 74–80.
6. Sheil A.G.R. Cancer in dialysis and transplant patients. W: Morris P.J. (red.). *Kidney Transplantation: Principles and Practice*, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia 1994: 390–400.
7. Sheil A. Cancer report. W: Disney A.P.S. (red.). *Fourteenth Report of the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*. Woodville, South Australia: Queen Elizabeth Hospital, 1991.
8. Stewart T., Henderson R., Grayson H., Opelz G. Reduced incidence of rectal cancer, compared to gastric and colonic cancer, in a population of 73,076 men and women chronically immunosuppressed. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3: 51–55.
9. Saidi R.F., Dudrick P.S., Goldman M.H. Colorectal cancer after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1410–1412.
10. Papaconstantinou H.T., Sklow B. i wsp. Characteristics and survival patterns of solid organ transplant patients developing de novo colon and rectal cancer. *Dis. Colon. Rectum* 2004; 47:1898–1903.
11. Johnson E.E., Levenson G.E. i wsp. A 30-year analysis of colorectal adenocarcinoma in transplant recipients and proposal for altered screening. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 272–279.
12. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol/Oncol. Clin. N. Am.* 1993; 7: 431–445.
13. Krikorian J.G., Anderson J.L. i wsp. Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *JAMA* 1978; 240: 639–643.
14. Morath C., Mueller M. i wsp. Malignancy in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1582–1588.
15. von Karsa L., Patnick J. i wsp. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45: 51–59.
16. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis — first edition. Segnan N., Patnick J., von Karsa L. (red). European Commission, Publications Office of the European Union, Luxembourg 2010.
17. Atkin W., Valori R. i wsp. Colonoscopic surveillance following adenoma removal. W: Segnan N., Patnick J., von Karsa L. (red). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis — first edition*. European Commission, Publications Office of the European Union, Luxembourg 2010: 273–298.
18. Kamiński M., Reguła J. i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące nadzoru kolonoskopowego po polipektomii — adaptacja wytycznych europejskich. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3: 55–62.
19. Therrien A., Giard J.-M. i wsp. Importance of pre-transplant colonoscopy in renal transplant recipients. *J. Clin. Med. Res.* 2014; 6: 414–421.
20. Lee S., Wasserberg N. i wsp. The prevalence of colorectal neoplasia in patients with end-stage renal disease: a case control study. *Int. J. Colorectal Dis.* 2008; 23: 47–51.

Piśmiennictwo