

Małgorzata Wojtyś, Henryk Janowski, Janusz Wójcik, Bartosz Kubisa, Jarosław Pieróg, Tomasz Grodzki

Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Grodzki

Leczenie operacyjne nowotworów płuc u biorców przeszczepów narządów litych

Surgical treatment of malignant lung tumors in solid organ recipients

Nie korzystano z grantów ani innych źródeł finansowania w celu napisania poniższej publikacji.

Abstract

Diagnostic difficulties, serious prognosis and often insufficient response to treatment are all common features of pulmonary complications in solid organ recipients. Some of these complications need invasive diagnostic procedures and surgical treatment or prolonged pharmacological treatment. Tuberculosis, Pneumocystis and fungal infections are examples of infectious complications. Primary lung cancer or metastasis to the lungs developed shortly after solid organ transplantation are oncological complications. Infectious and noninfectious complications are connected with immunosuppression. Treatment of pulmonary complications in solid organ recipients and continuation of immunosuppression therapy can be challenge for therapeutic team. This article presents five cases (2 women and 3 men) of solid organ recipients treated in department of the authors due to lung neoplasms. Four of them were liver recipients and one was recipient of heart. Three patients were treated due to primary lung cancer, additionally in one of them metastasis of lung cancer occurred, two suffered from metastasis of liver cancer (hepatocellular carcinoma) to the lungs. Four patients underwent 6 operation: 2 lobectomies with lymphadenectomy, 1 segmentectomy with lymphadenectomy, 1 bilateral metastasectomy of HCC and 1 metastasectomy of lung cancer. In all cases of primary lung cancer pathological examination revealed squamous cell carcinoma. Immunosuppression schedule, perioperative courses and infectious complications (tuberculosis, disseminated infection, infection of biliary tract, oesophageal candidiasis) in this group were described. All of them were smokers.

Key words: malignant lung tumor, organ transplant, immunosuppression

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 4: 343–348

Streszczenie

Powikłania płucne u biorców narządów cechują się trudnościami diagnostycznymi, poważnym rokowaniem i często słabą odpowiedzią na leczenie. Niektóre z nich wymagają diagnostyki inwazyjnej i leczenia operacyjnego, a inne długotrwałego leczenia farmakologicznego. Gruźlica, zakażenia *Pneumocystis sp.* i zakażenia grzybicze należą do grupy powikłań infekcyjnych. Pierwotne i wtórne nowotwory płuc powstające w niedalekim odstępie czasowym od transplantacji narządu litego noszą miano powikłań onkologicznych, a oba typy powikłań mają swoje podłoże w immunosupresji. Wymóg kontynuacji immunosupresji dotyczy także okresu leczenia wyżej wymienionych powikłań, stawiając podwyższone wymagania dla zespołów terapeutycznych. Przedstawiono grupę 5 chorych (2 kobiety i 3 mężczyzn) po przeszczepieniach narządów leczonych w ośrodku autorów z powodu nowotworów płuc. Czterech chorych przeżyło transplantację wątroby, a jeden serca. Trzech chorych leczono z powodu pierwotnego raka płuca, z czego u 1 dodatkowo wystąpił przerzut raka płuca, u 2 chorych rozwinęły się zmiany przerzutowe raka wątrobowokomórkowego (HCC) z wszczepionej z tego powodu wątroby. Czterech chorych operowano. Wykonano 2 lobektomie i 1 segmentektomię, uzupełnione o limfadenektomię w grupie zmian pierwotnych, jedną obustronną resekcję przerzutów (HCC) i jedną resekcję przerzutu raka płuca wcześniej zoperowanego. Wszystkie przypadki pierwotnego raka płuca miały charakter raka płaskonabłonkowego. Opisano przebiegi okołoperacyjne, schematy immunosupresji oraz dodatkowe powikłania infekcyjne (gruźlica, zakażenie uogólnione i zakażenie dróg żółciowych, kandy-

Adres do korespondencji: lek. med. Małgorzata Wojtyś, Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej PUM, Specjalistyczny Szpital im. prof. A. Sokolowskiego, 70–891 Szczecin–Zdunowo, ul. Alfreda Sokolowskiego 11, tel.: (91) 442 72 72, faks: (91) 462 01 34, e-mail: margaretkaw@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 1.10.2011 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

doza przelyku), jakie miały miejsce w tej grupie chorych, choć powikłania te nie były związane z obecnym procesem leczenia. Podkreślono znaczenie nikotynizmu w tej grupie chorych, bowiem każdy z nich był palaczem tytoniu.

Słowa kluczowe: guz nowotworowy płuca, przeszczep narządowy, immunosupresja

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 4: 343–348

Wstęp

Przeszczepianie narządów wiąże się z liczną grupą potencjalnych powikłań. Duża grupa tych komplikacji dotyczy układu oddechowego i są one obarczone wysokim odsetkiem śmiertelności [1–3]. Częstotliwość wystąpienia powikłań płucnych w kontekście pooperacyjnej immunosupresji jest powiązana z wiekiem biorców, rodzajem przeszczepu, obecnością wybranych czynników ryzyka (HBV, *hepatitis B virus*, HCV, *hepatitis C virus*, gruźlica), chorobą nowotworową, a także paleniem tytoniu [4, 5]. Nowotwory stanowią jedną z grup tak pojmowanych powikłań procesu transplantacyjnego. Najczęściej spotyka się nowotwory skóry, nerek, układu chłonnego (PTLD, *posttransplantation lymphoproliferative disorders*), mięsaki, a także nowotwory jelita grubego, płuca, prostaty, żołądka, przelyku, trzustki i innych narządów [4, 6]. Nowotwory u biorców narządów mogą powstawać *de novo*, mogą być przenoszone od dawcy z przeszczepionym narządem lub stanowić nawrót nowotworu, który był obecny przed przeszczepieniem [4, 7]. Czas między przeszczepieniem a rozpoznaniem nowotworu jest często krótszy niż 7 lat [8]. Co ciekawe, do czynników związanych z częstszym występowaniem nowotworów u biorców serca zalicza się płeć żeńską i młody wiek [9]. Leczenie nowotworów płuc u biorców jest podobne jak w innych grupach chorych i zależy od stadium

i charakteru nowotworu. Podstawą leczenia wczesnych stadiów niedrobnokomórkowego raka płuca (NDKRP) jest leczenie chirurgiczne z wymogiem kontynuacji immunosupresji w okresie okołoperacyjnym. Przypadki zaawansowane (dość częste u biorców), podobnie jak w innych grupach chorych podlegają regułom leczenia systemowego lub objawowego [10].

Płuca są głównym miejscem zakażeń u biorców płuc i serca, a drugim co do częstości miejscem zakażeń u biorców wątroby, i zakażenia te są przykładem kolejnej grupy powikłań, tym razem infekcyjnych i związanych z immunosupresją. Infekcje układu oddechowego rzadziej występują u biorców nerek [1, 11]. Gruźlica płuc stanowi jedno z trudniejszych zagadnień terapeutycznych w tej grupie chorych i występuje u 0,5–5% biorców [1, 12]. Immunosupresja sprzyja uaktywnieniu zakażenia latentnego (w fazie „uśpienia”) i przyjęciu formy zakażenia prosówkowego, krwiopochodnego [11, 12]. Wobec wzrostu liczby transplantacji i nowych zachorowań na nowotwory zasadnym wydaje się przedstawienie własnych przypadków.

Opisy przypadków

Prezentowana grupa składa się z 5 przypadków (2 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 48–64 lat (mediana 61). Czterech chorych przeżyło transplantację wątroby, a jeden serca (tab. 1). W 3 przy-

Tabela 1. Zestawienie prezentowanych chorych po przeszczepieniu narządów litych

Table 1. Summary of presented solid organ transplant recipients

Lp.	Płeć	Wiek	Przeszczep	Guz płuca	Hist-Pat	TNM	Strona	Leczenie	Powikłania infekcyjne
1	Żeńska	64	Wątroba	Pierwotny Przerzut	<i>ca plano</i> <i>ca plano</i>	T2aNoMo/I B T2aNoM1a/IV	Prawa Lewa	resekcja segment. resekcja klinowa	TBC, kandydoza
2	Żeńska	62	Wątroba	Przerzut	HCC	M1	Lewa i prawa	Resekcja klinowa + chemioterapia	Brak
3	Męska	61	Serce	Pierwotny	<i>ca plano</i>	T2aNoMo/IB	Prawa	Lobektomia górną prawa	Brak
4	Męska	48	Wątroba	Przerzut	HCC	M1	Prawa	Objawowe	Brak
5	Męska	61	Wątroba	Pierwotny	<i>ca plano</i>	T1bNoMo/IA	Prawa	Lobektomia dolną prawa	Uogólnione zakażenie

TNM — *tumor, nodes, metastases*; TBC (tuberculosis) — gruźlica; HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy

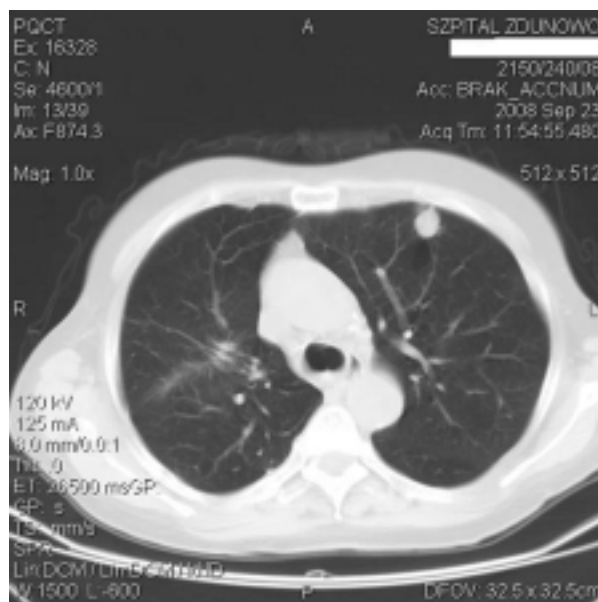
padkach wykryto współistniejącego pierwotnego raka płuca, a w 2 przerzuty do płuc raka wątrobowokomórkowego z wszczepionej uprzednio z tego powodu wątroby. Wykonano 6 operacji u 4 chorych (2 chorych operowano dwukrotnie). W jednym przypadku chorego leczono z powodu współistniejącej gruźlicy płuc.

Przypadek 1

Pacjentka (64 lata) po transplantacji wątroby w 1996 roku z powodu marskości polekowej. Leczona immunosupresyjnie według schematu: cyklosporyna (100 mg/d.), azatiopryna (25 mg/d.) i prednizon (5 mg/co drugi dzień). W styczniu 1999 roku przebyła zapalenie płuc, którego objawy częściowo ustąpiły po leczeniu nieswoistym. Kolejny ostry incydent infekcji układu oddechowego pojawił się po okresie 6 miesięcy. Rozpoznano gruźlicę płuc i wdrożono terapię 4-lekową w dawkach typowych (INH — izoniazyd, RMP — ryfampicyna, EMB — etambutol, SM — streptomycyna), z kontynuacją immunosupresji. W trakcie leczenia wystąpiły objawy uszkodzenia wątroby i nerwu VIII (przedsionkowo-ślimakowego). Terapię swoistą przerwano na 4 tygodnie, a następnie kontynuowano na podstawie INH, RMP, EMB, uzyskując poprawę kliniczną i radiologiczną z negatywną biopsją AFB w płwocinie. Leczenie zakończono po 12 miesiącach. Dodatkowo przebieg pooperacyjny powikłany był kandydozą przełyku wymagającą wielokrotnych, endoskopowych zabiegów poszerzania przełyku z powodu zwężenia. Palaczka papierosów od 2003 roku. W 2008 wykryto radiologicznie 2 guzy płuca prawego, z których jeden rozpoznano drogą transtorakalnej biopsji cienkoigłowej jako niedrobnokomórkowy rak płuca (NDKRP). Leczona operacyjnie. Wykonano resekcję segmentów I i VI płuca prawego z limfadenektomią, a przebieg pooperacyjny był powikłany krwawieniem z przewodu pokarmowego. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność raka płaskonabłonkowego w segmencie I i ogniska pogrążliczego w segmencie VI, bez przerzutów do węzłów chłonnych, ustalając zaawansowanie T2aN0Mo/IB. Po okresie roku u chorej wykryto zmianę przerzutową w płuca lewym oraz liczne wcześniej nieobecne zmiany o typie brodawczaków skóry kończyn górnych i brody. Chorą ponownie operowano, a przebieg pooperacyjny był tym razem niepowikłany (ryc.1). W dalszym przebiegu chora stracona z obserwacji.

Przypadek 2

Pacjentka (62 lata) po przeszczepieniu wątroby w 2007 z powodu marskości w przebiegu infek-



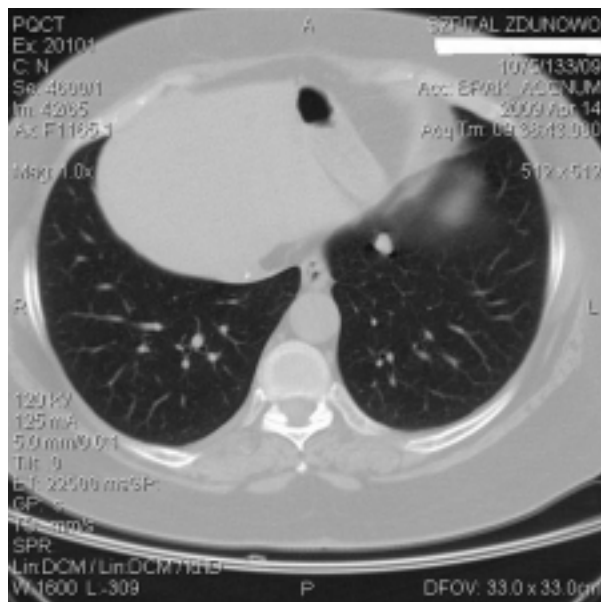
Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ukazuje guz średnicy 15 mm w segmencie 3 płuca lewego. W płuca prawym widoczne zmiany pooperacyjne

Figure 1. Chest CT scan shows tumor 15 mm in the third segment of the left lung. Postoperative changes are visible in the right lung

cji HCV i raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*). Leczona immunosupresyjnie według schematu: mykofenolan mofetylu (1,0 g/d.), takrolimus (2,0 g/d.). Palaczka papierosów (10 paczki). W 2008 uwidoczniła zmiany drobnoguzkowe (< 5 mm), które zakwalifikowano do obserwacji. W TK klatki piersiowej z 2009 uwidoczniła progresję jednego z guzków płata dolnego płuca lewego (12 × 9 mm) (ryc. 2). Chorą operowano, wykonując resekcję klinową, a przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Wynik badania histopatologicznego potwierdził przerzut dojrzałego raka wątrobowokomórkowego (z wątroby wszczepionej). Chorą zakwalifikowano do chemioterapii. Powtarzane badania kontrolne w 2011 ujawniły ponownie rosnącą zmianę przerzutową (16 mm), tym razem w płuca prawym. Chorą ponownie operowano, wykonując resekcję brzeżną, a charakter histopatologiczny usuniętego guzka był identyczny z operowanym po stronie lewej. Chorą zakwalifikowano do dalszej chemioterapii. Pozostaje w obserwacji.

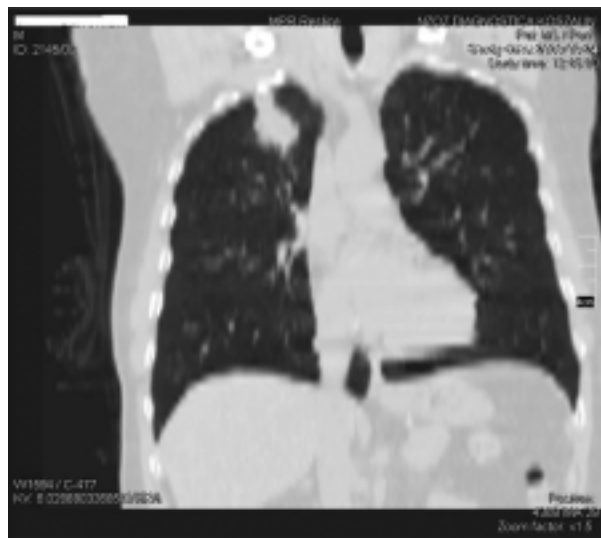
Przypadek 3

Pacjent (61 lat) po przeszczepieniu serca w 2002 z powodu kardiomiopatii niedokrwiennej i pozawałowej. Leczony immunosupresyjnie według schematu: cyklosporyna A (150 mg/d.), mykofenolan mofetylu (2,0 g/d.). Palaczka papierosów (32 paczki). W 2009 roku wykryto radiologicznie guz



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej przedstawia guzek w wymiarach 12 × 9 mm widoczny w rzucie segmentów podstawnych płuca lewego

Figure 2. Chest CT scan shows tumor size 12 × 9 mm in the basal segments of the left lung



Rycina 3. Guz średnicy 4 cm widoczny w polu górnym płuca prawego

Figure 3. Tumor diameter 4 cm visible in the upper part of the right lung

segmentu III płuca prawego o średnicy 4,6 cm (ryc. 3). Objawy kliniczne mieściły się w typowym obrazie (kaszel, ból okolicy prawej łopatki, osłabienie, stany podgorączkowe). Wstępne rozpoznanie NDKRP uzyskano drogą transtorakalnej biopsji cienkoigłowej, a przedoperacyjna ocena wydolności mięśnia sercowego wykazała frakcję wyrzutową (EF, *ejection fraction*) na poziomie 55–60%. Choremu usunięto płat górny płuca prawego z rady-

kalną limfadenektomią, a przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie raka płaskonabłonkowego w zaawansowaniu pT2aN0Mo/IB. Zakwalifikowany do obserwacji. Ostatni kontakt w 2011.

Przypadek 4

Pacjent (48 lat) po przeszczepieniu wątroby w 2009 z powodu marskości na tle infekcji HCV i rozwoju HCC. Trzy miesiące po pierwszej operacji wykonano retransplantację wątroby z powodu zakrzepicy tętnicy wątrobowej. Immunosupresja według schematu: rapamycyna (2 mg/d.), prednizolon (5 mg/d.). Palacz papierosów (5 paczkolet). W wywiadzie rodzinnym wystąpił rak płuca u brata. W 2010 wykryto w TK zmiany w przestrzeni zaotrzewnowej oraz w płucu prawym przyśródpiersiowo o typie przerzutowym i nieoperacyjnym. Zmiana w obrębie klatki piersiowej miała wymiary sięgające 8 cm (ryc. 4). Przy przyjęciu chory skarżył się na nasilony kaszel. Rozpoznanie przerzutu pierwotnego raka wątrobowokomórkowego z wyszczepionej wątroby uzyskano z biopsji cienkoigłowej transtorakalnej. Z uwagi na zaawansowanie chory został zakwalifikowany jedynie do leczenia objawowego. Stracony z obserwacji.

Przypadek 5

Pacjent (61 lat) po przeszczepieniu wątroby z powodu HCC w 2009 roku. Leczony immunosupresyjnie według schematu: takrolimus (6 mg/d.), palacz papierosów (17,5 paczkolet). W 2010 przebył drenaż zewnętrznych dróg żółciowych z powodu



Rycina 4. Guz płuca prawego o wymiarach 8,4 × 5,9 cm z cechami naciekania śródpiersia w okolicy lewego przedsionka serca

Figure 4. Lesion size 8,4 × 5,9 cm in the right lung with infiltration of the mediastinum in the region of left atrium

pozapalnego zwężenia w przebiegu uogólnionego zakażenia. W 2011 uwidoczniło się w kontrolnym TK i MRI (*magnetic resonance imaging*) klatki piersiowej zmianę w segmencie IX płuca prawego (22 mm), którą rozpoznano drogą transtorakalnej biopsji cienkoigłowej jako rak płaskonabłonkowy. Przy przyjęciu skarżył się na nasilony kaszel. Choremu usunięto płat dolny płuca prawego z radykalną limfadenektomią, potwierdzając w badaniu histopatologicznym wstępne rozpoznanie z biopsji i ustalając końcowe zaawansowanie (T1bNoMo/IA). Chory pozostaje w obserwacji. Ostatni kontakt w 2011.

Omówienie

Nowotwory występują częściej u biorców narządów (4–18%), niż w zdrowej populacji, a ich liczba rośnie proporcjonalnie o 1–2% w kolejnych latach immunosupresji [4, 13].

W populacji biorców częstość występowania raka płuca wynosi 0,2–0,6% niezależnie od przeszczepionego narządu [10, 14]. Według niektórych autorów częstość występowania raka płuca u biorców narządów nie jest istotnie większa w stosunku do pozostałej populacji, uwzględniając poszczególne przedziały wiekowe, płeć, czynniki ryzyka [14, 15]. Sytuacja jest tylko na pozór paradoksalna, bowiem liczba nowych zachorowań na raka płuca w całej populacji wzrasta, wpływając na pozostałe obserwacje. Zauważono już zwiększoną częstość raka płuca u biorców serca sięgającą 4,1%, a sytuację tą tłumaczy się chorobą niedokrwienną serca powstałą jako następstwo palenia tytoniu [14, 16]. W grupie osób po przeszczepie narządów, u których rozpoznano raka płuca palacze stanowili 93% [14]. Wszyscy opisywani chorzy byli palaczami tytoniu. U większości z nich (3/5) rozwinął się pierwotny rak płuca, co odpowiada pogładowi o znaczeniu nikotynizmu w rozwoju raka płuca u biorców [10, 17]. Podobnie jak w całej populacji, u biorców występują w różnych proporcjach histologicznych głównie raki niedrobnokomórkowe płuca [10, 14, 18]. Zgodnie z tym wszystkie prezentowane przypadki pierwotnego raka płuca (3/5) miały rozpoznanie raka płaskonabłonkowego. W grupie naszych chorych powikłania onkologiczne dominowały nad infekcyjnymi. Pierwotnego raka płuca rozpoznano po 12 i 2 latach od przeszczepu wątroby (przypadek 1 i 5) oraz po 7 latach od przeszczepu serca (przypadek 3). Płuco jest też najczęstszym miejscem lokalizacji przerzutów po wyszczepieniu wątroby z powodu HCC. Pojawiają się zwykle w ciągu 2 lat po przeszczepie [1]. W dwóch przypadkach (nr 2 i 4) przerzuty do płuc raka wątrobowokomórkowego pojawiły się w tym

czasie. Prawdopodobnie były już one obecne w płucach w formie mikroprzerzutów w momencie transplantacji wątroby, aczkolwiek nie dysponowano metodami pozwalającymi na ich rozpoznanie. Komórki nowotworowe wywodzące się z guza pierwotnego mogą migrować do innych narządów w postaci mikroskopijnych mas guza (przerzuty) i mogą pozostać w uśpieniu przez wiele lat (*tumor dormancy*) [19]. Mechanizmy regulujące indukują przemianę przerzutów klinicznie niewykrywalnych i nieaktywnych do czynnie rosnących guzów. W ocenie wielu autorów nowotwory u biorców narządów charakteryzują się szybką progresją, gorszym rokowaniem i mniej skuteczną odpowiedzią na leczenie, a ogół powikłań onkologicznych i infekcyjnych po transplantacjach w obliczu immunosupresji jest niezwykle groźny i potencjalnie śmiertelny [1, 11, 12, 16, 20–22]. Jednym z wpływających wniosków jest plan systematycznych kontroli populacji biorców pod tym kątem. Podobnie jak w całej populacji, tak i w grupie biorców leczenie wczesnych stadiów raka płuca daje najlepsze rezultaty, a operacyjne leczenie izolowanych przerzutów nowotworowych do płuc jest najskuteczniejszą formą ich eliminacji. Pojawia się wreszcie problem nakładania profilów leczenia raka płuca, gruźlicy oraz transplantologii klinicznej. Wybrane ośrodki w kraju i na świecie spełniają te kryteria.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Kotloff R.M., Ahya V.N., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 22–48.
2. Anyanwu A.C., Rogers C.A., Murday A.J. and the Steering Group. Intrathoracic organ transplantation in the United Kingdom 1995-99: results from the UK cardiothoracic transplant audit. *Heart* 2002; 87: 449–454.
3. Dominiak A., Interewicz B., Swoboda E., Olszewski W.L. Endogenous Sources of Infection in Transplant Recipients. *Ann. Transplant.* 2006; 11: 30–37.
4. Kowal M. Nowotwory u chorych po transplantacjach narządów. *Nowotwory* 2008; 58: 70–77.
5. Gosselin M.V. Diffuse lung disease in the immunocompromised Non-HIV Patient. *Semin. Roentgenol.* 2002; 37: 37–53.
6. El-Sabroun R., Gruber S.A. Etiology and pathogenesis of post-transplant tumors: new insights into viral oncogenesis. *Ann. Transplant.* 1997; 2: 67–69.
7. Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S. Malignancy after Transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254–S264.
8. Miao Y., Everly J. J., Gross T.G. i wsp. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *transplantation* 2009; 87: 1347–1359.
9. Jiang Y., Villeneuve P.J., Wielgosz A., Schaubel D.E., Fenton S.S.A., Mao Y. The incidence of cancer in a population-based cohort of canadian heart transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 637–645.

10. Ahmed Z., Marshall M.B., Kucharczuk J.C., Kaiser L.R., Shragar J.B. Lung Cancer in Transplant Recipients. *Arch. Surg.* 2004; 139: 902–906.
11. Korzeniewska A., Dyla T., Kosacka M., Jankowska R. Gruźlica po przeszczepieniu nerki. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 61–65.
12. Przybylski G., Włodarczyk Z., Czerniak J., Adamowicz A. Przypadek gruźlicy płuc i otrzewnej u chorego po transplantacji nerki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 125–129.
13. Garlicki M., Wierzbicki K., Przybyłowski P. i wsp. The Incidence of malignancy in heart transplant recipients. *Ann. Transplant.* 1998; 3: 41–47.
14. de Perrot M., Wigle D.A., Pierre A.F. i wsp. Bronchogenic carcinoma after solid organ transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 367–371.
15. Potaris K., Radovancevic B., Thomas C.D. i wsp. Lung cancer after heart transplantation: a 17-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 980–983.
16. Penn I. Solid Tumors in Cardiac Allograft Recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 1559–1560.
17. Amital A., Shitrit D., Raviv Y. i wsp. Development of malignancy following lung transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 547–551.
18. Bellil Y., Edelman M.J. Bronchogenic carcinoma in solid organ transplant recipients. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7: 77–81.
19. Cozar J.M., Aptsiauri N., Tallada M., Garrido F., Ruiz-Cabello F. Late pulmonary metastases of renal cell carcinoma immediately after post-transplantation immunosuppressive treatment: a case report. *J. Med. Case Reports* 2008; 2: 111.
20. Navarro M.D., Lopez-Andreu M., Rodriguez-Benot A., Aguera M.L., Del Castillo D., Aljama P. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 2936–2940.
21. Zafar S.Y., Howell D.N., Gockerman J.P. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. *The Oncologist* 2008; 13: 769–778.
22. Richardson M. Systemic fungal infections in solid organ transplant recipients. *Med. Dydak. Wychow.* 2004; 36: 7–11.