

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

**ANALÝZA TRANSPLANTAČNÍHO REGISTRU  
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC  
Z HLEDISKA VÝSKYTU  
ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ  
PO TRANSPLANTACI LEDVINY  
A EVALUACE RIZIKOVÝCH FAKTORŮ  
JEJICH VZNIKU**

Disertační práce

Autorka: MUDr. Lucie Kalinová

Pracoviště: II. chirurgická klinika FN Olomouc

Školitel: Doc. MUDr. Petr Bachleda, CSc.

Olomouc 2010

Děkuji svému školiteli, doc. MUDr. Petru Bachledovi, CSc., za příkladné vedení po celou dobu studia a erudovanou konzultační činnost při vypracování disertační práce, a doc. MUDr. Petru Utíkalovi, CSc., za cenné rady a připomínky.

Za pomoc při sběru a statistickém zpracování údajů děkuji Romaně Koblovské, RNDr. Ondřejovi Májkovi a Ing. Lud'kovi Čížkovi, Ph.D.

V neposlední řadě, za všestrannou a vytrvalou podporu, děkuji svému manželovi, MUDr. Radimu Kalinovi, Ph.D.

Jméno příjmení autora: MUDr. Lucie Kalinová

Název disertační práce: Analýza transplantačního registru Fakultní nemocnice Olomouc z hlediska výskytu nádorových onemocnění po transplantaci ledviny a evaluace rizikových faktorů jejich vzniku

Pracoviště: II. chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Vedoucí disertační práce: Doc. MUDr. Petr Bachleda, CSc.

Rok obhajoby disertační práce: 2010

#### Resumé:

Předkládaná práce přináší přehled poznatků o míře a charakteristikách zatížení populace pacientů po transplantaci ledviny zhoubnými nádorovými onemocněními, zpracovává a hodnotí výskyt a rizikové faktory vzniku zhoubných nádorových onemocnění u pacientů sledovaných v transplantačním centru FN Olomouc v průběhu 25 let, poskytuje přehled doporučení pro prevenci výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny a navrhuje koncepci optimální preventivní strategie pro pacienty sledované v transplantačním centru FN Olomouc.

Klíčová slova: Transplantace ledviny, nádorová onemocnění, imunosuprese, screening.

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně s využitím uvedených pramenů a literatury.

V Olomouci 14. 10. 2010

Lucie Kalinová

## OBSAH

1	Úvod	10
2	Cíle práce	12
3	Teoretická část	13
3.1	Historie sledování výskytu zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny	13
3.2	Zhoubná nádorová onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny z hlediska jejich geneze	16
3.2.1	Zhoubná nádorová onemocnění přenesená z organismu dárce	16
3.2.2	Zhoubná nádorová onemocnění rekurující v organismu příjemce	18
3.2.3	Zhoubná nádorová onemocnění vzniklá de novo po transplantaci ledviny	20
3.3	Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění vzniklých de novo po transplantaci ledviny	21
3.4	Etiopatogeneze zhoubných nádorových onemocnění vzniklých de novo po transplantaci ledviny	22
3.4.1	Rizikové faktory vzniku zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny	23
3.4.1.1	Imunosupresivní terapie	23
3.4.1.1.1	Kalcineurinové inhibitory	23
3.4.1.1.2	Antiproliferativní látky	24
3.4.1.1.3	Kortikosteroidy	25
3.4.1.1.4	Monoklonální a polyklonální protilátky proti receptorům T a B lymfocytů	26
3.4.1.1.5	Inhibitory mTOR	26
3.4.2	Další rizikové faktory vzniku zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny	28
3.4.2.1	Virové infekce	28
3.4.2.2	Věk	29
3.4.2.3	Urémie	30
3.4.2.4	Chronická antigenní stimulace	30
3.4.2.5	Genetická predispozice	30
3.4.2.6	Kouření	30
3.5	Charakteristiky zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci ledviny	31

3.5.1	Zhoubná nádorová onemocnění kůže	32
3.5.1.1	Nemelanomové kožní nádory	32
3.5.1.2	Maligní melanom	33
3.5.1.3	Kaposiho sarkom	34
3.5.1.4	Merkel cell karcinom	35
3.5.1.5	Kožní lymfomy	35
3.5.2	Potransplantační lymfoproliferativní choroby	36
3.5.3	Zhoubná nádorová onemocnění ledvin	41
3.5.4	Zhoubná nádorová onemocnění močového měchýře	42
3.5.5	Zhoubná nádorová onemocnění prostaty	43
3.5.6	Zhoubná nádorová onemocnění jater	44
3.5.7	Zhoubná nádorová onemocnění anogenitální oblasti	46
3.6	Prevence zhoubných nádorových onemocnění – obecné principy a jejich aplikace v populaci nemocných po transplantaci ledviny	47
3.6.1	Primární prevence	47
3.6.2	Sekundární a terciální prevence	48
3.6.3	Screening	48
3.6.3.1	Screening karcinomu děložního čípku	50
3.6.3.2	Screening karcinomu prsu	50
3.6.3.3	Screening karcinomu prostaty	51
3.6.3.4	Screening kolorektálního karcinomu	51
3.6.3.5	Screening karcinomu ledviny	52
3.6.3.6	Screening hepatocelulárního karcinomu	52
3.6.3.7	Screening potransplantační lymfoproliferativní choroby	53
3.6.3.8	Screening karcinomu plic	53
3.6.3.9	Screening zhoubných nádorů kůže	53
4	Analytická část	55
4.1	Vědecké otázky a hypotézy	55
4.2	Metodika	57
4.3	Výsledky	60
4.3.1	Základní zjištěné charakteristiky sledovaného souboru ve vztahu k výskytu zhoubných nádorových onemocnění	60
4.3.2	Výsledky analýzy výskytu zhoubných nádorových onemocnění ve sledovaném souboru po transplantaci	67

4.3.3	Výsledky analýzy studovaných parametrů z hlediska rizika vzniku zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci	71
5	Diskuze	76
6	Závěr	87
7	Souhrn	92
8	Summary	94
9	Seznam citované literatury a pramenů	96
10	Seznam tabulek a grafů	109
11	Seznam příloh	111
	Přílohy	

## SEZNAM ZKRATEK

AFP	- alfa-fetoprotein
ANZDATA	- Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
AST	- American Society of Transplantation
ATG	- antithymocytární globulin
BCC	- bazocelulární karcinom
Ca	- karcinom
CD	- cluster designation
CI	- Confidence Interval
CNI	- kalcineurinové inhibitory
CNS	- centrální nervová soustava
CT	- počítačová tomografie
CTTR	- Cincinnati Tumor Transplant Registry
DNA	- deoxyribonukleová kyselina
EAU	- European Association of Urology
EBPG	- European Best Practice Guideline
EBV	- Epstein Barr virus
EDTA – ERA	- European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association
HBV	- Hepatitis B virus
HCC	- hepatocelular carcinoma
HCV	- Hepatitis C virus
HHV	- Human Herpes virus
HKTR	- Human Kidney Transplant Registry
HLA	- Human Leukocytes Antigen
HPV	- Human Polyoma virus
HTLV	- Human-T-cell Lymphotropic Virus
IL	- interleukin
INF	- interferon
IPITTR	- Penn International Tumor Transplant Registry
KDIGO	- Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KS	- Kaposiho sarkom
LMP	- latentní membránový protein



MCC	- Merkel cell karcinom
MFF	- mykofenolát mofetil
MHC	- Main Histocompatibility Complex
MRI	- magnetická rezonance
mTOR	- Mamalian Target of Rapamycin
NA	- nuclear antigen
NK	- Natural Killer
NMSC	- nemelanomový kožní nádor
NOR	- Národní onkologický registr
OKT3	- Orthoclone
OPTN/UNOS	- Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing
Pap-test	- Papanicolau test
PSA	- prostate – specific antigen
PTLD	- postransplant lymfoproliferative disease
RNA	- ribonukleová kyselina
RR	- relativní riziko
RTG	- rentgenové vyšetření
SCC	- spinocelulární karcinom
SIR	- standardized incidence ratio
TGF	- Transforming Growth Factor
TNF	- Tumor Necrosis Factor
UV	- ultrafialové záření
UZ	- ultrazvukové vyšetření
UZIS	- Ústav zdravotnických informací a statistiky
VEGF	- Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	- World Health Organization
ZN	- zhoubný nádor

# 1 ÚVOD

Transplantace ledviny je metodou volby terapie renálního selhání u vybrané skupiny populace. Oproti dialyzačním metodám nahrazujícím výhradně vylučovací funkci ledvin je transplantace jedinou léčebnou modalitou, která je schopna obnovit všechny renální funkce (eliminační, regulační, metabolické a endokrinní), vede k dramatickému zlepšení kvality života pacienta a zanedbatelný není ani aspekt ekonomický.

V průběhu minulého století se transplantace ledviny stala rutinní léčebnou metodou. Zvládnutí chirurgické techniky, pochopení transplantační imunologie a vývoj účinné imunosupresivní terapie vedly k výraznému zlepšení krátkodobých výsledků, z dlouhodobého hlediska je však úspěch této léčby limitován. Vedle tradičně vysoké prevalence kardiovaskulárních chorob u transplantovaných pacientů se stále významnější příčinou morbidit a mortality těchto nemocných stávají zhoubná nádorová onemocnění. Podle některých studií je počet příjemců ledviny zemřelých s funkčním štěpem v důsledku nádorového onemocnění již srovnatelný s počtem jejich úmrtí v důsledku komplikací kardiovaskulárních chorob [1]. Buell dokonce odhaduje, že v průběhu příštích dvaceti let se zhoubná nádorová onemocnění stanou hlavní příčinou úmrtí transplantovaných pacientů s funkčním štěpem [2].

Problematika výskytu zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů není specifická pro příjemce ledvin, týká se samozřejmě transplantací všech orgánů, které vyžadují dlouhodobou imunosupresivní terapii. Právě narušená imunosurveillence ve spojení s přímým kancerogenním účinkem některých imunosupresiv jsou zřejmě hlavními příčinami, které jsou odpovědné za zvýšený výskyt zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po orgánové transplantaci ve srovnání s obecnou populací. Příjemci transplantované ledviny však početně jednoznačně převyšují příjemce ostatních transplantovaných orgánů (v České republice žije 3771 nemocných s transplantovanou ledvinou, celosvětově je jejich počet odhadován na víc než půl miliónu) [3,4].

V souvislosti s trendem zvyšování počtu provedených transplantací a rozšiřování indikačních kritérií jak pro dárce, tak pro příjemce ledvin lze v budoucnosti předpokládat další nárůst výskytu zhoubných nádorových onemocnění diagnostikovaných u těchto transplantovaných nemocných. Je zřejmé, že se jedná o závažný zdravotnický problém, který svými důsledky získá i rozměr socioekonomický.

Zejména v posledních letech jsme proto svědky intenzivní snahy mnoha zahraničních iniciativ o formulaci optimální strategie přístupu k problematice zvýšeného výskytu zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci orgánů, potažmo ledvin.

V rámci České republiky stanovisko zdravotnických autorit k této problematice definováno nebylo. Informace o problematice výskytu zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných nemocných dostupné v českém písemnictví jsou až na výjimky omezeny na nepočetné přehledové studie a kazuistická sdělení. Neexistuje žádná studie, která by hodnotila výskyt a riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění v populaci nemocných po transplantaci ledvin v České republice ve srovnání s obecnou populací.

## 2 CÍLE PRÁCE

*Hlavním cílem* práce je komplexní analýza výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů Transplantačního registru Fakultní nemocnice Olomouc, kteří podstoupili transplantaci ledvin, a analýza rizikových faktorů vzniku zhoubných nádorových onemocnění u sledovaných pacientů.

*Obecným cílem* práce je vytvoření souhrnu poznatků o míře a charakteru zatížení populace pacientů po transplantaci ledviny zhoubnými nádorovými onemocněními.

*Specifickým cílem* práce je poskytnutí přehledu existujících doporučení pro prevenci výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny a návrh koncepce optimální preventivní strategie pro pacienty sledované v Transplantačním registru Fakultní nemocnice Olomouc.

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 HISTORIE SLEDOVÁNÍ VÝSKYTU ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI LEDVINY

První iniciativy o vzájemné sdílení poznatků a zkušeností získaných při transplantacích ledvin spadají do první poloviny 70. let. Pod záštitou Národní akademie věd Spojených států amerických (*United States National Academy of Sciences, NAS*) byla v roce 1963 uspořádána konference Human Kidney Transplants Conference, v jejímž čele stanul Dr. Joseph Murray. V rámci této konference byl založen i registr *Human Kidney Transplant Registry (HKTR)*, jehož úlohou bylo shromažďovat informace o všech transplantacích ledvin provedených v Evropě a Spojených státech, které byly publikovány formou periodicky aktualizovaných zpráv, tzv. Human Kidney Transplant Registry Reports [5]. Dle údajů tohoto registru bylo do roku 1964 v třiceti tehdy fungujících transplantačních centrech provedeno celkem 374 transplantací ledvin [6]. Zpráva HKTR z roku 1965 (The Fourth HKTR Report) již referuje o výskytu zhoubných nádorů u pacientů po transplantaci ledviny. Z celkem 672 příjemců transplantovaných ledvin se u dvou vyskytly zhoubné nádory, které byly přeneseny z organismu dárce a byly pro oba příjemce smrtelné [7].

Report HKTR z roku 1969 popisuje celkem 13 nádorových onemocnění zachycených u nemocných po transplantaci ledvin v USA, ve Skotsku a na Novém Zélandu. V 7 případech se jednalo o lymfomy, které byly vždy příčinou úmrtí nemocného. Na základě těchto údajů bylo stanoveno, že riziko vzniku nádorového onemocnění u transplantovaných pacientů odpovídá 4,6 – 8 násobku rizika vypočteného pro běžnou populaci [8].

Otázky výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů byly brzy spojovány se jménem chirurga Dr. Israela Penna (1930–99). Absolvent Lékařské fakulty univerzity v Johannesburgu po dokončení vzdělání v Anglii celý svůj život zasvětil studiu souvislosti transplantace orgánů a potransplantačních malignit. Působil v USA, kde se záhy stal uznávaným odborníkem a již v roce 1968 založil první mezinárodní registr, který shromažďoval informace o pacientech po transplantaci ledviny s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění (*Denver Transplant Tumor Register*). Penn et al. v roce 1969 referovali o pěti lymfomech, které zaznamenali u žijících příjemců transplantace ledviny

[9]. Během následujících dvou let Penn sesbíral údaje o 40 transplantovaných nemocných s výskytem nádoru: v 17 případech se jednalo o mesenchymální tumory (lymfomy, leiomyosarkomy, Kaposiho sarkom), 9 nemocných mělo nádor kůže, 5 krát byl diagnostikován karcinom in situ děložního čípku a 9 krát jiný solidní nádor. Ve všech případech byl solidní nádor pro nemocného smrtelný, podobně 16 z celkem 17 pacientů s mesenchymálním nádorem zemřelo na následky tohoto onemocnění [10]. V roce 1971 Penn registr doplnil o aktuální informace a referoval o celkem 75 případech zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci ledviny pozorovaných ve skupině 7581 příjemců [11], zatímco zpráva HKTR ze stejného roku popisuje 65 nádorů zjištěných ve skupině 6297 transplantovaných pacientů [12].

Během následujícího období došlo k celosvětovému rozvoji transplantologie a počet provedených transplantací ledvin významně stoupl. Poslední report HKTR z roku 1976 zahrnuje údaje o 19 631 příjemcích transplantované ledviny, z nichž se zhoubné nádorové onemocnění vyskytlo v 290 případech (122 kožních nádorů, 46 lymfomů a 122 solidních nádorů). Mortalita těchto pacientů dosahovala téměř 50 % (Advisory Committee to the Renal Transplant Registry 1977). Za povšimnutí stojí fakt, že zpráva z registru Isreal Penna zpracovávající stejné časové období (do roku 1976) referuje o 425 případech zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny, což je o 135 případů více ve srovnání s údaji z HKTR. Procentuální zastoupení jednotlivých typů nádorů je v obou registrech obdobné s výjimkou lymfomů a Kaposiho sarkomu (Penn udává téměř dvojnásobný výskyt lymfomů a nápadně více případů Kaposiho sarkomu ve srovnání s HKTR) [13].

Registr Isreal Penna, založený jako Denver Transplant Tumor Registry, později přejmenován na *Cincinnati Tumor Transplant Registry (CTTR)*, dlouhodobě fungoval jako hlavní zdroj informací o výskytu zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů. Po smrti jeho zakladatele v roce 1999 byl název upraven na *Isreal Penn International Tumor Transplant Registry (IPITTR)*, který svou funkcí mezinárodní informační instituce plní do dnešních dnů.

Pokračující rozvoj v oblasti transplantologie však vedl ke vzniku dalších národních transplantčních registrů a nadnárodních iniciativ, jejichž úkolem bylo shromažďovat údaje o provedených transplantacích ledvin a jiných orgánů. Vznikaly tak rozsáhlé databáze, které se staly dalším významným zdrojem informací o komplikacích zjištěných u transplantovaných pacientů včetně problematiky výskytu zhoubných nádorových onemocnění.

Z údajů databáze *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)* vycházela studie 1884 pacientů po transplantaci ledviny. Zhoubné nádorové onemocnění bylo během 11 let sledování zaznamenáno u 126 pacientů (7 %), zhoubný nádor kůže byl zjištěn u 97 z nich (odpovídá 77 % všech zjištěných zhoubných nádorů) [15]. Zpráva *European Dialysis and Transplant Association (EDTA)* z roku 1981 referuje o celkem 138 případech zhoubných nádorů u transplantovaných pacientů, přičemž kožní nádory tvořily jen 18,8 % [16]. Zpráva ze *Scandia – Transplant Registry* zpracovává období od roku 1969 do roku 1979, v němž bylo transplantováno celkem 3956 pacientů. Výskyt nádorového onemocnění u příjemců ledviny od kadaverózního dárce byl 3,3 % a u příjemců ledviny od žijícího dárce jen 2,4 % [17].

Výhodou údajů získaných z registrů je, že poskytují informace o velkém počtu transplantovaných pacientů. Na druhé straně je známo, že informace získané z databází velkých národních transplantačních registrů a nadnárodních institucí (viz Příloha A), mohou být méně přesné. Jednak je problematická skutečnost, že většina informací je registrům poskytována jednotlivými transplantačními centry na principu dobrovolnosti, navíc u nadnárodních registrů většinou nelze ke sledované populaci transplantovaných pacientů definovat referenční populaci a provést srovnání. Největší onkologický registr transplantovaných pacientů (IPITTR) zaznamenává údaje pouze o pacientech s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění, což jednak neumožňuje srovnat s charakteristikami ostatních transplantovaných nemocných bez nádorového onemocnění a jednak nelze určit podíl transplantovaných pacientů s diagnózou nádoru ze všech transplantovaných (chybí denominátor).

Proto byly vždy ceněny i informace o výskytu zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů, které byly zpracovány v rámci jednotlivých transplantačních center (tzv. single center studies). Jedni z prvních, kdo referovali o vzniku lymfomu u dvou pacientů krátce po transplantaci ledviny, byli Doak et al. v roce 1968 [18]. V dalších letech šlo především o publikace amerických autorů – v roce 1970 Pritzker et al. popsali výskyt karcinomu děložního čípku a leiomyosarkomu ve skupině 54 pacientů po transplantaci ledviny [19], Berger et al. v témže roce podrobili sledování skupinu 66 transplantovaných pacientů a zachytili 2 spinocelulární karcinomy kůže, 4 nádory děložního čípku a jeden lymfom mozku [20]. Sloan et al. publikovali v roce 1977 práci, v níž jako první identifikovali rizikové faktory pro vznik nádorů po transplantaci orgánů [21].

První zhoubný nádor u transplantovaného nemocného v České republice byl zaznamenán v roce 1976. Jednalo se o maligní lymfom tenkého střeva, který byl zjištěn

při pitvě pacienta zemřelého na krvácení do gastrointestinálního traktu a příznaky peritonitidy 3 roky po provedení transplantace ledviny v IKEM [22].

V devadesátých letech následoval všeobecný rozmach studia souvislosti výskytu zhoubných nádorových onemocnění a transplantace orgánů a zahraniční publikační činnosti věnované této problematice, na jejímž základě vznikla i předkládaná práce.

### **3.2 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI LEDVINY Z HLEDISKA JEJICH GENEZE**

Výskyt zhoubných nádorových onemocnění u nemocného po transplantaci ledviny může mít charakter: (1) přenosu nádorového onemocnění z organismu dárce; (2) rekurence nádorového onemocnění v organismu příjemce; (3) de novo vzniklého nádorového onemocnění.

#### **3.2.1 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PŘENESENÁ Z ORGANISMU DÁRCE**

V současné době je zhoubné nádorové onemocnění potencionálního dárce, které by mohlo být přeneseno transplantovaným orgánem, až na výjimky absolutní kontraindikací orgánového odběru.

Jinak tomu bylo v počáteční éře transplantací, kdy byli i dárci s nádorem akceptováni. V literatuře ze 70. let jsou popsány případy, kdy byl zhoubný nádor z organismu dárce přenesen transplantovaným orgánem a příjemce pak v důsledku takto získaného zhoubného onemocnění zemřel [23,24,25]. V roce 1968 Wilson provedl transplantaci ledviny od dárce, který zemřel na generalizaci bronchogenního karcinomu. O sedmáct měsíců později byl v transplantované ledvině zjištěn růst metastatického tumoru [26]. Stejným autorem byla později popsána skupina 47 pacientů s aktivním zhoubným nádorovým onemocněním, kteří byli akceptováni jako dárci orgánů. V 15 případech došlo k přenosu onemocnění na příjemce [27].

Na základě zkušeností bylo od odebírání orgánů od nemocných s diagnózou zhoubného nádoru upuštěno. V roce 1977 Dr. Isreal Penn publikoval doporučení, podle nichž mohli být jako dárci orgánů akceptováni zemřelí s diagnózou nemelanomového kožního karcinomu či izolovaného primárního nádoru mozku [28]. V současné době většina center



akceptuje odběr orgánů také od žen s diagnózou cervikálního karcinomu in situ. Dárci s primárním nádorem mozku jsou dle doporučení Komise Rady Evropy z roku 1997 rozděleni do tří skupin z hlediska možného rizika přenosu onemocnění v závislosti na buněčném typu a patologické klasifikaci nádoru (Tabulka 1) a na přítomnosti dalších rizikových faktorů (kraniotomie, shuntová operace, iradiace nádoru). Detry et al. však prokázali možnost metastazování i těch mozkových nádorů, které nebyly identifikovány jako rizikové [29].

Obecně lze říci, že riziko přenosu nádorového onemocnění transplantovaným orgánem z dárce na příjemce je v moderní éře transplantologie malé. Podle Kauffmanovy studie 34 993 transplantovaných se zhoubné nádorové onemocnění přenesené z těla dárce vyskytlo u 14 z nich, což odpovídá 0,04 % [30]. Birkeland odhaduje riziko přenosu zhoubného nádoru z dárce na příjemce na 0,2 % [31].

Důkladné vyšetření potencionálního dárce orgánů z hlediska výskytu malignity je však zcela nezbytné (Tabulka 2). V roce 2007 Kauffman publikoval analýzu databáze kadaverózních dárců registru *Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS)*. Zjistil přenos fatálního multifonního glioblastomu od jednoho dárce na tři příjemce orgánů [32]. Přes veškerá opatření může i v dnešní době dojít k fatální situaci; v červenci 2010 svět ohromila zpráva o muži, který zemřel na nádor dělohy. 37letý Američan byl příjemcem transplantované ledviny dárkyně, jejíž nádorové onemocnění bylo zjištěno teprve v rámci pitvy. Příjemce odmítl lékaři doporučenou graftektomií a 7 měsíců po transplantaci zemřel na diseminaci nádorových buněk [33].

Ne zcela jasná a jednoznačná jsou dnes kritéria pro dárce, kteří mají zhoubné nádorové onemocnění v anamnéze a jsou ve více než pětileté remisi. Některá centra je považují za kontraindikovaná, některá je akceptují s výjimkou karcinomu prsu a melanoblastomu, kde jsou popisovány vzdálené metastázy i po více než pěti letech [34]. To dokládá i pozorování publikované v již zmíněné studii databáze UNOS. Byl popsán přenos maligního melanomu, který byl kadaverózního dárce domněle vyléčen 32 let před jeho úmrtím [32].

**Tabulka 1. Nádory CNS a vztah k odběru orgánů, modifikováno dle doporučení International Consensus Document Standardization of Organ Donor Screening [36]**

<b>Nádory CNS - odběr orgánů může být proveden</b>	<b>Nádory CNS - odběr orgánů má být zvážen</b>	<b>Nádory CNS - odběr orgánů není doporučen</b>
benigní meningeom adenom hypofýzy neurinom akustiku kraniopharyngeom astrocytom grade I hemagioblastom gangliogliom, gangliocytom pinealocytom low grade oligodendrogliom ependymom dobře diferencovaný teratom	astrocytom grade II gliomatosis cerebri	astrocytom grade III glioblastoma multiforme medulloblastom anaplastický oligodendrogliom maligní ependymom pinealoblastom anaplastický a maligní meningeom tumor ze zárodečných buněk chondrom primární lymfom mozku

**Tabulka 2. Doporučená vyšetření pro potenciální dárce orgánů, modifikováno dle Andres 2005 [35]**

Fyzikální vyšetření včetně palpačního vyšetření lymfatických uzlin a jater
Laboratorní vyšetření krve (krevní obraz, základní biochemické testy)
RTG plic
Ultrazvukové vyšetření břicha
CT vyšetření/magnetická rezonance mozku
Explorace hrudní a břišní dutiny během odběru
Makroskopické a mikroskopické vyšetření odebíraných orgánů

### **3.2.2 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ REKURUJÍCÍ V ORGANISMU PŘÍJEMCE**

Samotná anamnéza zhoubného nádorového onemocnění nepředstavuje jednoznačnou kontraindikaci zařazení pacienta do transplantačního programu. Prospektivní studie této problematiky nejsou k dispozici, proto při hodnocení rizika rekurence nádorového onemocnění lze vycházet pouze z údajů jednotlivých registrů [37]. U 1297 pacientů s anamnézou zhoubného nádorového onemocnění vyléčeného před transplantací ledviny evidovaných v CTTR se rekurence nádoru vyskytla v 21 % [38]. Kauffman zpracoval údaje z registru OPTN/UNOS z období 1994-2002. Z 65 999 transplantovaných mělo 1358 nemocných zhoubné nádorové onemocnění v anamnéze. U 31 z těchto 1358 (odpovídá 2,3 %) nádor po transplantaci rekuroval [39]. Podobně dle údajů ANZDATA,

z 11 894 transplantovaných se v 210 případech (5 %) vyskytla rekurence mimokožního zhoubného nádoru [40].

Riziko rekurence zhoubných nádorů po transplantaci je ve vztahu k řadě faktorů. Obecně lze říci, že nízké riziko rekurence je spojeno s příznivějším histologickým nálezem (in situ a low-grade karcinomy), malou velikostí nádorového ložiska a delším časovým intervalem mezi vyléčením nádorového onemocnění a následnou transplantací. Pro jednotlivé typy nádorů bylo vypracováno schéma, podle kterého jsou nemocní s nádorovým onemocněním v anamnéze zařazováni na tzv. čekací listinu (Tabulka 3). Absolutní podmínkou zařazení je ukončení onkologické léčby. U některých typů nádorových onemocnění je samotné vyřešení nádoru považováno za dostačující, např. nemocní s kožním karcinomem, s low-grade karcinomem močového měchýře a ženy s in situ karcinomem děložního čípku mohou být na čekací listinu zařazeni časně po úspěšné radikální excizi tumoru. Naproti tomu diagnóza karcinomu prsu, maligního melanomu či kolorektálního karcinomu vyžaduje minimálně pětileté čekání, jelikož tato onemocnění jsou spojena s výskytem pozdních metastáz. U většiny ostatních tumorů je před zařazením do čekací listiny dodržován interval dvou let od ukončení léčby. Anamnéza Kaposiho sarkomu představuje podle některých autorů absolutní kontraindikaci provedení transplantace [41].

Před vlastním zařazením pacienta do čekací listiny musí být provedeno podrobné vyšetření s cílem vyloučit přítomnost nádorového onemocnění či metastáz nádoru (Tabulka 4). Sledování pacienta má být opakovaně prováděno i po zařazení do čekací listiny [35].

**Tabulka 3. Doporučení pro zařazování nemocných s anamnézou malignity do čekací listiny (tzv. „čekací doba“), modifikováno dle Andres 2005 [35]**

Čekání < 2 roky	Čekání min. 2 roky	Čekání 2 - 5 let
bazocelulární karcinom	většina ostatních zhoubných nádorů	maligní melanom
karcinomy in situ		kolorektální karcinom
low-grade Ca močového měchýře		karcinom prsu
náhodně zjištěný drobný Ca ledviny		invazivní Ca dělohy

**Tabulka 4. Doporučená vyšetření potenciálních příjemců transplantace orgánů [35]**

Fyzikální vyšetření včetně vyšetření dermatologem
Gynekologické vyšetření (kolposkopie, cytologie)
Mamografie u žen starších 40 let či s pozitivní rodinnou anamnézou Ca prsu
Vyšetření prostaty (PSA, digitální vyšetření) u mužů starších 50 let
Test na okultní krvácení z konečníku dle guidelines pro obecnou populaci
RTG plic
Ultrazvukové vyšetření břicha

Otázka, zda u příjemců transplantace orgánů majících zhoubný nádor v anamnéze je vyšší riziko vzniku nádorového onemocnění de novo po transplantaci, je předmětem diskuzí. Podle databáze OPTN/UNOS byla u 1358 transplantovaných s anamnézou malignity zjištěna incidence po transplantaci vzniklé de novo malignity 7,8 %, což je signifikantně vyšší incidence ve srovnání se skupinou 50 291 příjemců bez anamnézy maligního onemocnění, u nichž se de novo vzniklé nádorové onemocnění po transplantaci vyskytlo v 2,8 % [40].

Jiná studie uvádí, že incidence zhoubného nádorového onemocnění vzniklého de novo po transplantaci je u pacientů s anamnézou zhoubného nádoru před transplantací i bez této anamnézy stejná [42].

### **3.2.3 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ VZNIKLÁ DE NOVO PO TRANSPLANTACI LEDVINY**

Zhoubná nádorová onemocnění vznikající po transplantaci orgánů de novo představují daleko nejobsáhlejší kategorii potransplantačních nádorů. Charakteristikám jejich výskytu, rizikových faktorů i možné prevenci je především v posledních letech věnována značná pozornost.

*Problematika zhoubných nádorových onemocnění vzniklých de novo po transplantaci ledviny je také hlavní oblastí zájmu předkládané práce.*

### 3.3 EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VZNIKLÝCH DE NOVO PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Údaje o výskytu zhoubných nádorových onemocnění vzniklých de novo po transplantaci ledviny se podstatně liší v závislosti na zdroji údajů. Rozdílné výsledky jsou však dány nejen skutečnými odlišnostmi ve výskytu onemocnění, ale jsou i odrazem rozdílů v systémech získávání informací, jejich zpracování a následné interpretaci.

Jednou z možností, jak vyjádřit výskyt sledovaného onemocnění, je výpočet kumulativní incidence. Tento epidemiologický ukazatel udává procento nových onemocnění v populaci za dané sledovací období.

Popisovaná kumulativní incidence zhoubných nádorů vzniklých de novo po transplantaci ledvin je v intervalu 3,9 % - 13 % tři roky po transplantaci, roste k intervalu 3,9 % - 39 % deset let po transplantaci, 13,9 % - 50 % dvacet let po transplantaci, ve třicátém roce po transplantaci dosahuje až 80 % [43-48]. Vůbec největší soubor pacientů po transplantaci ledviny (n = 35 765) hodnotili z hlediska výskytu zhoubných nádorů Kasiske et al. Vycházeli z databáze pacientů *United States Renal Data System (USRDS)*, kterou podrobili analýze z hlediska výskytu zhoubných nádorů na základě údajů systému evidence plateb za zdravotní péči (Medical billing claims). Zjištěná kumulativní incidence všech mimokožních zhoubných nádorů 3 roky po transplantaci byla 7,5 %, podobně kumulativní incidence nemelanomových kožních nádorů byla 3 roky po transplantaci 7,4 % [43]. Chapman analyzoval databázi ANZDATA a zjistil dokonce 13 % kumulativní incidenci zhoubných nádorů vzniklých de novo 3 roky po transplantaci ledviny [49]. Hodnota kumulativní incidence zhoubných nádorů 3 roky po transplantaci zjištěná analýzou databáze OPTN/UNOS je 3,9 % [45].

Jiný způsob vyjádření výskytu sledovaného onemocnění je stanovení tzv. nepřímě věkově standardizované incidence. Jedná se o specifický epidemiologický ukazatel míry incidence určený pro srovnání populací s neznámými resp. statisticky nestabilními věkově specifickými mírami incidence. Ukazuje, jaký by byl očekávaný výskyt onemocnění ve studované populaci, kdyby frekvence výskytu v ní byla stejná jako ve standardní populaci. [50]. Ukazatel umožňuje srovnávat populace, přičemž zohledňuje věkovou strukturu jednotlivých populací. Z hlediska hodnocení výskytu nádorových onemocnění (který je na věku závislý) v různých populacích, lze uvedenou metodiku považovat za nejpřesnější. Poměr skutečného počtu nových případů onemocnění ve sledované populaci k jejich očekávanému počtu (tj. kdyby frekvence výskytu onemocnění byla stejná jako

ve standardní populaci) udává tzv. *standardized incidence ratio*, *SIR*. Hodnoty  $SIR < 1$ , resp.  $SIR > 1$  představují nižší, resp. vyšší výskyt sledovaných onemocnění proti výskytu ve standardní (referenční) populaci.

Publikované výsledky *SIR* pro zhoubná nádorová onemocnění vzniklá de novo po transplantaci ledviny se také významně liší především v závislosti na zastoupení jednotlivých diagnóz ve sledovaných souborech. Nejčastěji referované riziko vzniku zhoubného nádoru obecně v populaci transplantovaných pacientů je 3 – 5 krát vyšší než referenční populaci [51-59].

Výskyt a riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci je podrobně komentováno v jiné části této práce (viz. kapitola 5).

### **3.4 ETIOPATOGENEZE ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VZNIKLÝCH DE NOVO PO TRANSPLANTACI LEDVINY**

Vznik zhoubného nádorového onemocnění je multifaktoriální proces zahrnující řadu genetických, enviromentálních a imunitních komponent. Na subcelulární úrovni je nádorová transformace spjatá s instabilitou genomu a chromosomálními aberacemi především ve smyslu inaktivace tumor-supresorových genů či aktivace onkogenů. Role imunitního systému jako superponovaného mechanismu schopného detekce a eliminace transformovaných buněk byla poprvé definována koncem šedesátých let v práci Burneta a Thomase [60,61]. Ačkoli intenzivní výzkum kancerogeneze v následujících dekádách přinesl nové poznatky, některé principy zůstaly zachovány. Model klasické imun-surveillance revidovali v roce 2002 Dunn et al., kteří zavedli pojem „imunoeditace“ [62]. Jedná se o pojem nadřazený, jímž je definován proces zabránění růstu nádoru a rozvoje imunogenecity (tj. schopnosti vyvolat imunitní odpověď) nádorových buněk prostřednictvím mechanismů imunitního systému jedince. Je zřejmé, že i v tomto modifikovaném pojetí zůstává role imunitního systému v procesu kancerogeneze klíčová.

### **3.4.1 RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI LEDVINY**

Z výše uvedeného vyplývá, že identifikace rizikových faktorů vzniku zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny musí postihnout především stav imunodeficitu, který je důsledkem nezbytné imunosupresivní terapie pacientů po orgánových transplantacích. Bylo prokázáno, že narušení imunosurveillence také vede ke snížení antivirové imunity, facilituje přežití a proliferaci transformovaných buněk. U vzniklých nádorových onemocnění zvyšuje jejich metastatický potenciál cestou vaskulární, lymfatické či perineurální invaze [63]. Vedle těchto mechanismů se také uplatňuje přímý onkogenní efekt některých imunosupresiv.

#### **3.4.1.1 Imunosupresivní terapie**

Podle většiny studií je právě imunosupresivní terapie nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku nádorového onemocnění u transplantovaných pacientů. Bylo prokázáno, že imunosuprese může vést k poškození buněčné DNA a interferuje s DNA reparačními mechanismy. Existují prospektivní randomizované studie, které prokazují, že intenzita imunosuprese přímo souvisí s incidencí nádorových onemocnění po transplantaci. Například Dantal et al. porovnávali výskyt zhoubných nádorů ve dvou skupinách pacientů po transplantaci léčených nízkými a vysokými dávkami cyklosporinu (koncentrace cyklosporinu v séru 75 - 125 ng/ml vs 150 - 250 ng/ml). Zjistili, že 66 měsíců po transplantaci byl signifikantně vyšší výskyt zhoubných nádorových onemocnění ve skupině dostávající intenzivnější imunosupresi [64]. Podobná pozorování byla publikována i v řadě retrospektivních studií [65,66]. Naopak snížení dávky imunosupresiv či úplné přerušení terapie vedlo ke snížení rizika vzniku nádorového onemocnění de novo po transplantaci [67].

##### **3.4.1.1.1 Kalcineurinové inhibitory (CNI)**

Imunosupresivní účinek cyklosporinu a takrolimu spočívá v inhibici fosfatázy kalcineurinu, následně dochází k zablokování defosforylace a transportu nukleárního faktoru aktivovaných T-lymfocytů (NFAT) do jádra. Tím je znemožněna tvorba některých cytokinů T buňkami. Vedle toho však CNI způsobují zvýšení produkce transforming growth factor  $\beta$ -1 (TGF  $\beta$ -1), cytokinu s pleiotropním účinkem, který mimo jiné stimuluje angiogenezi a metastatický potenciál nádorových buněk [68,69]. Účast TGF  $\beta$ -1 v procesu kancerogeneze prostřednictvím autonomních buněčných mechanismů popsal již Hojo v roce 1999 [67]. Z dalších cytokinů byl přímý kancerogenní účinek prokázán

u interleukinu 6 (IL-6) a interleukinu 10 (IL-10). Oba tyto cytokiny se ve zvýšené míře vyskytovaly v séru pacientů s diagnózou potransplantační lymfoproliferativní choroby (PTLD), IL-10 byl navíc detekován v primárních bazocelulárních a spinocelulárních kožních karcinomech [70]. Vedle monoklonálních protilátek také CNI prokazatelně zvyšují produkci těchto interleukinů [71]. Rivera et al. ve své práci z roku 2005 také prokázali, že CNI mohou potencovat kancerogenezi potlačením buněčné apoptózy cestou p53 a prolin oxidázy [72], navíc studie autorů Sugie a Yarosh potvrdily, že CNI potlačují buněčnou apoptózu a reparační mechanismy DNA v lidských keratinocytech po jejich poškození UV zářením, což odpovídá zvýšenému výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci léčených CNI [73,74]. V neposlední řadě zvýšená produkce proangiogenního glykoproteinu vascular-endotelial growth factor (VEGF) je také ovlivňována CNI [75].

Porovnání kancerogenního účinku cyklosporinu a takrolimu je stále diskutováno. Podle meta-analýzy zohledňující výsledky 30 studií v Cochrane Database nebyl potvrzen signifikantní rozdíl ve výskytu maligních onemocnění u pacientů léčených těmito léčivy [76], některé studie však prokázaly vyšší incidenci PTLD u pacientů léčených takrolimem [77,78]. Stejně tak výsledky srovnání CNI s jinými imunosupresivy z hlediska kancerogenního účinku jsou kontroverzní. V řadě studií nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci léčených azathioprinem v porovnání s léčbou CNI [46,79], některé studie popisují zvýšený výskyt malignit v cyklosporinové éře [80]. Zhoubná nádorová onemocnění jsou u pacientů léčených CNI diagnostikována relativně časně po transplantaci, průměrně za 60 - 67 měsíců [46].

#### **3.4.1.1.2 Antiproliferativní látky**

Azathioprin je purinový analog, jehož metabolity se inkorporují do buněčné DNA, čímž inhibují syntézu nukleotidů a interferují s RNA metabolismem. Jeho kancerogenní účinek spočívá v synergickém působení s UV zářením, kdy vznikají reaktivní formy kyslíku poškozující DNA [81]. Azathioprin také potencuje kumulaci 6-thioguaninu v DNA, který rovněž působí mutagenně [82]. Dalším mechanismem nesouvisejícím s expozicí UV záření je ovlivnění DNA mismatch repair systému zodpovědného za postreplikační opravy DNA [83]. V současné době je azathioprin v imunosupresivních režimech nahrazen novějšími preparáty, z dřívějšího období jsou k dispozici studie, které dokládají zvýšený výskyt nádorových onemocnění po transplantaci v souvislosti s užíváním azathioprinu [84].



Mykofenolát mofetil (MMF) je ester kyseliny mykofenolové, selektivního reverzibilního enzymu inosinmonofosfátdehydrogenázy (IMPH), který je klíčový pro de novo syntézu purinů během buněčného dělení. V literatuře lze nalézt kontroverzní tvrzení ohledně onkogenní aktivity MMF. Podle některých autorů je MMF asociován se zvýšenou invazivitou nádorových buněk [85], někteří naopak popisují možný antionkogenní efekt MMF cestou potlačení angiogeneze a ovlivněním adhezivních molekul při nádorové diseminaci [86]. Wang provedl systematické review literatury a pokusil se srovnat onkogenní potenciál azathioprinu a mykofenolátu. Zjistil, že není signifikantní rozdíl ve výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin léčených těmito léčivy [87]. Řada studií hodnotila vztah medikace mykofenolátu a výskytu potransplantačních lymfoproliferací. Rozsáhlá studie případů a kontrol provedená Funchem et al. v roce 2005 nepotvrdila signifikantní rozdíl ve výskytu PTLD u příjemců transplantace ledvin při léčbě trojkombinací imunosupresiv bez ohledu na to, zda kombinace obsahovala MMF či nikoli [88]. Některé studie však prokázaly nižší riziko výskytu PTLD při srovnání s jinými imunosupresivními režimy [45,78].

#### **3.4.1.1.3 Kortikosteroidy**

Z hlediska imunosupresivních režimů představují kortikosteroidy základní preparáty pro udržovací i antirejekční terapii. Vzhledem k jejich vedlejším účinkům jsou téměř vždy používány v kombinaci s léčivy jiných skupin, což komplikuje možnosti hodnocení jejich potencionálního pro-onkogenního efektu. Studie prováděné v populacích netransplantovaných pacientů užívajících pouze steroidní terapii prokázaly zvýšené riziko výskytu některých typů zhoubných nádorů u těchto pacientů [89,90]. Dále je známo, že kortikosteroidy zvyšují rezistenci nádorových buněk k apoptóze [91,92], inaktivují B a T lymfocyty včetně aktivovaných natural killer (NK) T buněk [93], snižují expresi MHC molekul I. třídy [94], a tak již při malých dávkách výrazně snižují imunosurveillance [95].

Z tohoto hlediska by bylo možné předpokládat, že kortikosteroidy mohou některými přímými či nepřímými mechanismy zvyšovat riziko výskytu nádorového onemocnění u transplantovaných pacientů. Jednoznačný důkaz jejich onkogenního potenciálu však podán nebyl a Viklický dokonce uvádí, že léčba steroidy není spojena s rizikem vzniku tumorů [96].

#### **3.4.1.1.4 Monoklonální a polyklonální protilátky proti receptorům T a B lymfocytů**

Preparáty jsou užívány především v indukčních a antirejekčních režimech, zvýšený výskyt nádorových onemocnění po transplantaci sledován zejména v souvislosti s užitím ATG, ALG a OKT3. Deplece lymfocytů potencuje především rozvoj potransplantačních lymfoproliferací, jak bylo potvrzeno např. analýzou dat OPTN/UNOS, kdy byl zjištěn až 72% nárůst rizika vzniku PTLD při užití OKT3 v indukčním režimu [78]. Studie obecného užití OKT3 v americké populaci také prokázala vyšší riziko výskytu potransplantačních lymfoproliferací ve spojení s touto léčbou (RR = 1,37; 95% CI 1,1 - 1,76) [97].

#### **3.4.1.1.5 Inhibitory mTOR**

Sirolimus (rapamycin) a jeho derivát everolimus jsou makrolidová imunosupresiva, která v plazmě vytvářejí komplex s imunofilinem a váží se na vazebné proteiny mammalian target of rapamycin (mTOR), což vede k blokáde třetího signálu od receptorů pro cytokiny a růstové faktory. Mammalian target of rapamycin je serin/treonin kináza, která má klíčový význam mezi signálními dráhami kontroly buněčného růstu a proces její aktivace je zejména v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu. Inhibitory mTOR ve skutečnosti ovlivňují pouze jeden ze dvou komplexů této kinázy zvaný mTORC1 [98,99]. Bylo zjištěno, že kromě imunosupresivního efektu zprostředkovaného blokádu interleukinu 2 a jiných cytokinů mohou mít mTOR inhibitory přímý antionkogenní efekt, a to především ovlivněním exprese vascular endothelial growth factor (VEGF) [100]. VEGF byl identifikován jako hlavní mediátor zodpovědný za angiogenezi rostoucího nádoru [101], čímž zároveň facilituje metastatický proces [102]. Inhibitory mTOR tedy působí přesně opačným mechanismem ve srovnání s CNI, které i v malých terapeutických dávkách potencují růst, angiogenezi a metastazování nádoru (viz výše). Sirolimus navíc inhibuje některé účinky UVB záření a vede tak například ke snížení exprese IL-10 nebo proliferace působícího cytokinu tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [103]. Antionkogenní účinek mTOR inhibitorů byl potvrzen v řadě studií. Kauffman ve své retrospektivní studii 33 249 pacientů po transplantaci ledvin zjistil 0,6% incidenci de novo malignit ve skupině léčené sirolimem (samostatně či v kombinaci s CNI), zatímco incidence de novo malignit při léčbě CNI byla 1,81% [39]. Prospektivní studie amerických autorů sledovala pacienty (n = 525), kteří byli po transplantaci ledviny léčeni trojkombinací imunosupresiv (kortikosteroid + cyklosporin + sirolimus). Po třech měsících byla u náhodně vybrané skupiny přerušena léčba cyklosporinem, zatímco sirolimus byl ponechán. Při hodnocení v 5. roce po transplantaci

byl v této skupině zjištěn signifikantně nižší výskyt zhoubných nádorových onemocnění [104]. Zatím největší publikovanou studií tohoto typu je studie CONVERT. Bylo prokázáno, že u pacientů převedených z léčby CNI na léčbu inhibitory mTOR byl výskyt zhoubných nádorových onemocnění po 24 měsících sledování třikrát menší než u těch, kteří pokračovali v léčbě CNI [105]. Tyto a další studie dokazují, že inhibitory mTOR mohou přinést benefit v managementu zhoubných nádorových onemocnění vzniklých de novo po transplantaci. U některých konkrétních typů nádorů byl prokázán dokonce terapeutický účinek inhibitorů mTOR. Jedním z nejpřesvědčivějších důkazů antionkogenního účinku inhibitorů mTOR je fakt, že esterový analog sirolimu (temsirolimus) Food Drug Administration (FDA) schválila pro použití v léčbě pokročilého stádia renálního karcinomu [106]. Patrně největší citlivost k léčbě inhibitory mTOR vykazuje Kaposiho sarkom, v jehož patogenезi se výrazně uplatňuje právě VEGF. V literatuře lze nalézt několik kazuistických sdělení popisujících kompletní remisi kožní formy Kaposiho sarkomu po přerušení léčby cyklosporinem a převedení pacienta na sirolimus [107,108]. Naopak u většiny solidních nádorů, především těch v pokročilejších stádiích, je efekt konverze na inhibitory mTOR limitován [109].

Autoři se shodují na tom, že léčba inhibitory mTOR by měla být zvažována vždy, je-li u nemocného po transplantaci zjištěn kožní nádor, lymfoproliferativní onemocnění či solidní nádor. Určitou limitací terapie inhibitory mTOR je nízká glomerulární filtrace ( $< 40$  ml/min) a významná proteinurie ( $> 0,8$  g/den). U ostatních pacientů by v kombinaci s ostatními indikovanými terapeutickými modalitami konverze imunosupresivní terapie měla být provedena. Je-li součástí onkologické léčby chirurgický výkon, je doporučeno inhibitory mTOR nasadit s odstupem několika týdnů od operace s ohledem na hojení operační rány [106]. Naopak radioterapeutické či chemoterapeutické metody jsou s výhodou přímo kombinovány s podáváním mTOR inhibitorů, které zvyšují citlivost nádorových buněk vůči terapii [110]. Optimální protokol pro konverzi imunosupresivní terapie je stále otázkou diskuzí, při převádění z inhibitorů kalcineurinů je však jednoznačně doporučován systém „stop and go“, kdy je sirolimus nasazen den po vysazení cyklosporinu, čímž je eliminován vysoký nefrotoxický účinek kombinace obou preparátů [96,111].

### 3.4.2 DALŠÍ RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI LEDVINY

#### 3.4.2.1 Virové infekce

Udává se, že v důsledku působení virů vzniká celkově asi 15 % zhoubných nádorových onemocnění [112], přičemž v populaci pacientů po transplantaci orgánů je podíl virové etiologie nádorových onemocnění ještě vyšší. Jak již bylo uvedeno, narušení imun-surveillance v důsledku imunosupresivní terapie je úzce spjato jednak se snížením antivirové imunity resultující ve vyšší riziko virové nákazy a její následné perzistence, jednak se zvýšením pravděpodobnosti úniku kontrolním mechanismům, což usnadňuje přežití a proliferaci nádorově změněných buněk. Výsledkem je, že viry indukovaná nádorová onemocnění patří k nejčastěji diagnostikovaným malignitám příjemců transplantace orgánů. Přehled diskutovaných onkovirů a odpovídajících nádorových onemocnění je uveden v tabulce 5.

**Tabulka 5. Přehled onkogenních virů a jimi vyvolaných nádorových onemocnění**

Virus	Nádorové onemocnění
Human papillomavirus	Ca cervixu, NMSC, Ca anogenitální
Human polymavirus	Mezoteliom, nádory mozku
Epstein-Barr virus	PTLD, nazopharyngeální Ca
Human herpesvirus 8	Kaposiho sarkom
Hepatitis B virus	Hepatocelulární Ca
Hepatitis C virus	Hepatocelulární Ca
Human T-cell leukemia virus	T-buněčná leukemie

NMSC - nemelanomové kožní nádory, PTLD – potransplantační lymfoproliferativní choroba, Ca – karcinom

Onkogenní viry uplatňující se v etiologii zhoubných nádorových onemocnění transplantovaných nemocných jsou většinou DNA viry, výjimku tvoří RNA virus HCV a retrovirus HTLV-1. Tyto viry disponují řadou přímo či nepřímo působících mechanismů, které mají vliv na transformaci buňky. Genetická informace přímo transformujících onkovirů se může integrovat do buněčného genomu hostitelské buňky a narušit tak sekvenci některého buněčného (proto)onkogenu. Tato taktika se uplatňuje například při virové infekci nepermissivních buněk, ve kterých virus nemůže dokončit svůj replikační cyklus a namísto toho v buňce perzistuje. Dalším mechanismem je interakce produktů virových genů s buněčnými tumor-supresorovými geny (např. Rb1, TP53), respektive jejich produkty, které jsou touto interakcí inaktivovány, čímž se otevírá cesta

transformačnímu procesu. Virové proteiny mohou interagovat i se základními regulačními proteiny buněčného cyklu (cykliny a CD-kinázami), případně mohou přímo ovlivňovat transkripci a tím i expresi určitých buněčných genů (obojí opět ve smyslu maligní transformace) [113]. Kromě podpory buněčné proliferace se rovněž setkáváme s antiapoptotickým účinkem [114]. Některé viry také napomáhají transformačnímu procesu tím, že zvyšují telomerázovou aktivitu v buňce. Enzym telomeráza umožňuje telomery prodlužovat a tím prodlužovat i další schopnost buňky dělit se. Telomerázová aktivita je fyziologicky v buňkách přítomna během prenatálního vývoje a v ojedinělých skupinách buněk (např. buňky hemopoetické řady) i během života jedince. V normálních somatických buňkách je telomerázová aktivita takřka nedetekovatelná. V posledních letech byl objeven vztah mezi zvýšenou aktivitou telomerázy a infekcí lidským papillomavirem (HPV 16), herpesvirem HHV 8 nebo EB virem [115].

S výjimkou některých „low-risk“ HPV virů, které bývají spojovány s rizikem nemelanomových kožních karcinomů, jsou ostatní diskutované onkoviry označovány jako biologická karcinogenní agens a náleží do skupiny 1 International Agency for Research and Cancer (IARC) klasifikace karcinogenů, tj. látky karcinogenní pro člověka [116]. Konkrétní role jednotlivých typů virů v etiopatogenezi příslušných nádorových onemocnění je podrobněji popsána v následujících kapitolách.

Vedle onkogenních virů se v etiopatogenezi zhoubných nádorových onemocnění mohou zřejmě uplatňovat i mikrobiální agens. Několik studií například dokumentuje potenciální souvislost mezi výskytem lymfomu žaludeční sliznice a infekcí *Helicobacterem pylori* [117,118].

#### **3.4.2.2 Věk**

Věk nemocného je jednoznačným rizikovým faktorem pro vznik nádorového onemocnění v obecné populaci. Stárnutím dochází ke snížení potenciálu přirozené obnovy poškozených buněk a DNA - reparačních mechanismů vznikajících v důsledku expozice environmentálními faktorům, např. UV záření [119]. Uvedené mechanismy se samozřejmě uplatňují i v populaci pacientů po transplantaci ledviny. Navíc je zřejmé, že čím delší je expozice faktorům rizikovým z hlediska kancerogeneze, tím vyšší je pravděpodobnost vzniku nádorového onemocnění.

### **3.4.2.3 Urémie**

Dlouhodobě trvající stav renálního selhávání rezultující v urémii bývá uváděn jako nezávislý rizikový faktor pro vznik potransplantační malignity. Autoři zdůrazňují vztah mezi onemocněním ledvin a výskytem nádorového onemocnění [120], poukazují na užívání imunosupresivních léků v terapii základního onemocnění ledvin nebo na možný vztah užívání analgetik a kancerogeneze [121]. Roli může hrát i skutečnost, že urémie sama o sobě navozuje stav imunitní nedostatečnosti. V organismu dochází ke kumulaci reaktivních oxidačních produktů a různých karcinogenů (např. metabolitů tryptofanu, kyseliny glutamové, heterocyklických aminů z tabákového kouře). Je snížena schopnost reparace DNA, může dojít k poškození genomu a stimulaci proliferace nádorových buněk (in vitro byl pozorován dvakrát až třikrát rychlejší růst buněk renálního karcinomu, pokud bylo normální sérum nahrazeno sérem uremickým) [122].

### **3.4.2.4 Chronická antigenní stimulace**

Chronická stimulace antigeny transplantovaného orgánu v souvislosti s nedostatečnou funkcí cytotoxických T lymfocytů v důsledku imunosupresivní terapie může také figurovat jako jedna z příčin vzniku nádorového onemocnění. Při studiu lymfoproliferativních onemocnění vzniklých u pacientů po transplantaci ledvin Nalesnik a Starzl poukázali na to, že mikrochimérismus vznikající mezi buňkami příjemce a dárce potencuje vývoj potransplantačních lymfoproliferací [123], podle jiných autorů může dokonce souviset s častějším výskytem zhoubného nádoru vznikajícího ve štěpu proliferací buněk dárce [124].

### **3.4.2.5 Genetická predispozice**

Skutečnost, že některá zhoubná nádorová onemocnění souvisí s určitými genetickými znaky, je dobře známa. U nádorů vznikajících po transplantacích orgánů se možná asociace týká HLA antigenů – v některých studiích byla zjištěna vyšší incidence kožních tumorů u příjemců s fenotypem B27 a DR7 [125,126].

### **3.4.2.6 Kouření**

Kouření je známým rizikovým faktorem vzniku zejména některých typů zhoubných nádorů, a to jak v obecné populaci, tak v populaci transplantovaných (plicní karcinom, zhoubné nádory hlavy a krku, uroteliální karcinomy). Bylo prokázáno, že pacienti po transplantaci ledviny, kteří v období provedení transplantace kouřili 25 krabiček cigaret za rok, měli 2,26 krát vyšší pravděpodobnost vzniku zhoubného nádoru než

nekuřáci (CI 1,51 – 4,32) [127]. Obecně je hodnocení vlivu kouření na vznik zhoubných nádorů po transplantaci obtížné, jelikož údaj o kouření standardně nebývá transplantačními registry evidován.

### **3.5 CHARAKTERISTIKY ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VZNIKLÝCH PO TRANSPLANTACI LEDVINY**

Ačkoli konkrétní údaje o výskytu jednotlivých typů zhoubných nádorů se v rámci studií liší, všeobecně je shoda v tom, že nejčastějším nádorovým onemocněním vyskytujícím se po transplantaci ledviny jsou nemelanomové kožní karcinomy (non-melanoma skin cancers, NMSC), zatímco u pacientů po transplantaci ostatních orgánů dominují lymfoproliferativní choroby (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD) [128,129].

Z hlediska poměru frekvence výskytu onemocnění v populaci transplantovaných a v obecné populaci lze zhoubná nádorová onemocnění rozdělit na: (1) diagnózy, které se vyskytují stejně frekventně v obecné populaci i v populaci transplantovaných pacientů, tudíž riziko jejich vzniku je v obou skupinách obdobné (např. karcinom prsu); (2) diagnózy relativně časté v obecné populaci, které se u transplantovaných vyskytují ještě častěji, SIR je v rozmezí 1 - 5 (např. kolorektální karcinom); (3) diagnózy v obecné populaci vzácné, které se po transplantaci vyskytují mnohonásobně častěji, SIR je vyšší než 5 (např. Kaposiho sarkom, PTLD).

Vůbec nejmarkantnější zvýšení výskytu nádoru u pacientů po transplantaci ve srovnání s běžnou populací je patrné u Kaposiho sarkomu (SIR 200 - 300), ačkoli frekvence zastoupení diagnózy v populaci pacientů po transplantaci ledvin je relativně nízká (méně než 5 %) [130,131].

Je také známo, že pro některé typy zhoubných nádorových onemocnění jsou v rámci jejich výskytu u transplantovaných pacientů typické odlišné charakteristiky než jaké vykazují při výskytu u pacientů v obecné populaci (např. kožní nádory, lymfoproliferativní choroby), jiné nádory naopak zvláštní charakteristiky ve spojení s výskytem u transplantovaných pacientů nemají (např. karcinom prsu, kolorektální karcinom).

V následující kapitole je pozornost věnována především těm typům nádorových onemocnění, která ve spojení s výskytem po transplantaci ledviny vykazují specifické rysy charakteru či míry výskytu.

### **3.5.1 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ KŮŽE**

#### **3.5.1.1 Nemelanomové kožní karcinomy (NMSC)**

Spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma, SCC) a bazocelulární karcinom (basal cell carcinoma, BCC) představují více než 90 % všech kožních nádorů diagnostikovaných u pacientů po transplantaci ledviny. Objevují se nejčastěji na slunci exponovaných místech, průměrně 8 let po transplantaci u těch, kdo byli transplantováni do 40. roku věku [132], u příjemců, kteří byli v době transplantace starší šedesáti let, je průměrný interval do výskytu NMSC 3 roky [133].

Přestože v obecné populaci je daleko nejčastějším kožním karcinomem BCC, jehož výskyt je v poměru k SCC 4:1, u pacientů po transplantaci je naopak dominantním kožním nádorem SCC. Vyznačuje se rychlým růstem, tendencí lokálně recidivovat a vyšším metastatickým potenciálem ve srovnání s BCC [132,134]. Charakteristiky vysoce rizikových SCC jsou uvedeny v tabulce 6.

Stále diskutována je otázka role HPV infekce v etiopatogenezi kožních nádorů u imunosuprimovaných pacientů. Kauzální role virové infekce pro vznik NMSC nebyla potvrzena, některé typy HPV virů však mohou kancerogenezi podporovat. Jedná se především o typy beta HPV-5 a HPV-8, které v experimentu indukovaly transformační aktivitu buněk [135]. Je známo, že z kožních lézí imunosuprimovaných pacientů může být izolována celá řada různých typů tzv. „low-risk“ HPV virů, jejichž přítomnost je však variabilní a jednoznačné asociace mezi jejich výskytem a vznikem nádorů chybí. Autoři se shodují v tom, že etiopatogeneze kožních karcinomů je multifaktoriální, uplatňuje se především expozice slunečnímu záření, imunosupresivní terapie, genetická predispozice a eventuálně i HPV infekce.

Základní terapeutickou modalitou v managementu SCC je chirurgická excize s peroperační či následnou kontrolou okrajů histologickým vyšetřením. Při standardní excizi (tj. není-li využito Mohsovy metody) je nutné dodržet bezpečnostní lem 4 – 6 mm. Je-li u transplantovaného pacienta s diagnózou SCC zjištěno metastatické šíření nádoru (satelitní, in-transit či uzlinové metastázy), perineurální invaze nádoru či šíření vysoce rizikového SCC do hloubky, mělo by být provedeno vyšetření sentinelové uzliny.



Management metastatického SCC vyžaduje mezioborovou spolupráci a může zahrnovat radioterapeutické metody či systémovou chemoterapii. V každém případě musí být zvážena úprava imunosuprese ve smyslu redukce inhibitorů kalcineurinů, event. převedení pacienta na imunosupresivní režim s užitím mTOR inhibitorů. Řada publikovaných kazuistik popisuje pozitivní efekt sirolimu při léčbě kožních karcinomů [136]. V současnosti probíhá několik mezinárodních randomizovaných prospektivních studií, které si kladou za cíl antiproliferativní efekt mTOR inhibitorů potvrdit (TUMORAPA, RESCUE, PROSKIN – viz [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

**Tabulka 6. Charakteristiky vysoce rizikových SCC (high-risk SCC)**

Klinický znak	Histologie
Velikost léze: > 0,6 cm v oblasti obličeje (kromě tváří a čela) > 1 cm v oblasti tváří, čela, skalpu a krku > 2 cm na trupu a končetinách	Nízký stupeň diferenciacce
Vícečetné léze	Perivaskulární invaze
Rychlý růst	Perineurální invaze
Nejasné ohraničení	Šíření do podkoží či hlouběji
Ulcerace	
Výskyt v jizvě, chronickém zánětu či ozařované oblasti	
Rekurence	
Přítomnost satelitních lézí	

Vzhledem k vysokému potenciálu transformace premaligních kožních lézí v invazivní tumory u transplantovaných pacientů je doporučeno terapeutické řešení všech zjištěných aktinických keratóz, porokeratóz a virových bradavic. Zejména u početnějších lézí lze s výhodou využít lokální terapie (5-fluorouracil, 5% imiquimod, diklofenac, retinoidy). Další terapeutické varianty zahrnují fotodynamickou terapii (PDT) a laserový resurfacing.

### 3.5.1.2 Maligní melanom

Přestože výskyt maligního melanomu bývá dáván do souvislosti s narušenou funkcí imunitního systému organismu, relativní riziko jeho vzniku se ve skupině imunosuprimovaných pacientů po transplantaci jeví nejnižší ve srovnání s ostatními kožními malignitami (RR 1 - 3, 4) [137]. Častěji je diagnostikován v dětské populaci transplantovaných, v níž tvoří až 15 % všech kožních tumorů. Objevuje se průměrně za 5 let po transplantaci, často ve formě vícečetných lézí [138]. Prognóza pacientů po transplantaci s diagnózou maligního melanomu souvisí zejména s tloušťkou nádoru

(Breslow), eventuální přítomností ulcerace a pozitivitou sentinelové uzliny. Vzhledem k relativně malému absolutnímu počtu transplantovaných pacientů s maligním melanomem je problematické přesněji stanovit přežívání těchto pacientů v závislosti na stádiu onemocnění. Odhaduje se, že stádium I (Breslow < 1,0 mm) je spojeno s relativně dobrou prognózou odpovídající přežívání imunokompetentních jedinců, vyšší stádia (Breslow > 1,0 mm) jsou zatížena vyšší mortalitou ve srovnání s obecnou populací [28,139]. Terapie je odvozena od stádia onemocnění a zahrnuje chirurgickou excizi s širokým bezpečnostním lem, u stádia II a vyšších je indikováno vyšetření sentinelové uzliny a úprava imunosupresivního režimu. Adjuvantní terapie (nejčastěji interferon alfa) je využívána u pokročilých fází onemocnění, má však řadu nežádoucích účinků a může vést až ke ztrátě štěpu. Užití chemoterapeutik (dakarbazin, interleukin 2, cisplatina, temzolomide, samostatně či v kombinacích) je vyhrazeno pro IV. stádium onemocnění, je však zatíženo vysokou toxicitou a nevede k prodloužení přežívání u transplantovaných nemocných [140].

### **3.5.1.3 Kaposiho sarkom (KS)**

Jedná se o kožní nádor vaskulárního původu, jehož výskyt je u imunosuprimovaných pacientů ve srovnání s běžnou populací mnohonásobně zvýšen, ačkoli celkově tvoří méně než 5 % kožních nádorů diagnostikovaných u pacientů po transplantaci. Klinicky se potransplantační KS většinou neliší od klasické formy, manifestuje se nejčastěji jako angiomatózní léze lokalizovaná na dolních končetinách, postižení orgánů se objevuje u 25 až 30 % pacientů po transplantaci ledviny a až u poloviny nemocných po transplantaci srdce či jater [141]. Virová etiologie nádoru byla potvrzena v roce 1994, kdy byl identifikován nový typ onkogenního herpesviru HHV 8. Více než 80 % příjemců transplantace orgánů, u nichž je KS později diagnostikován, je séropozitivní pro HHV 8 virus ještě před transplantací, což svědčí po souvislost manifestace onemocnění s reaktivací virové nákazy [130,142]. Kromě toho může dojít k přenosu infekce z dárce na příjemce prostřednictvím transplantovaného orgánů [143].

Pětileté přežívání pacientů se pohybuje kolem 70 %, v závislosti na rozsahu onemocnění [141].

Prvním krokem v terapii potransplantačního KS je úprava imunosupresivního režimu, která je často následovaná částečnou či kompletní regresí léze. Pozitivní efekt je popisován zejména při konverzi na léčbu mTOR inhibitory. Mechanismus účinku spočívá jednak v inhibici kinázy mTOR a následným ovlivněním mnoha růstových faktorů, jednak v potlačení růstového faktoru VEGF, jenž je zásadní pro neoangiogenezi a výrazně se

uplatňuje v patogenezi KS [144]. Nedojde-li k terapeutické odpovědi po úpravě imunosuprese, u tzv. nonresponderů nebo při vzniku rezistence, další terapeutickou možností je chemoterapie (bleomycin, vinblastin, adriamycin), radioterapie, eventuálně léčba interferonem alfa. Izolované léze mohou být chirurgicky excidovány. Užití antivirotik se v terapii KS neosvědčilo [132].

#### **3.5.1.4 Merkel cell karcinom (MCC)**

Ačkoli názory na původ MCC buněk nejsou zcela jednotné, nejčastěji je MCC referován jako neuroendokrinní nádor vyskytující se vzácně jak v běžné populaci, tak u pacientů po transplantaci. U těch je diagnostikován až o 20 let dříve než u imunokompetentních jedinců, v průměru za 7,5 let po transplantaci [132]. Typické je agresivní biologické chování nádoru, takže metastatické postižení je zjištěno u více jak dvou třetin transplantovaných nemocných [132]. Je zřejmé, že diagnóza MCC vyžaduje včasnou a radikální terapii, ovšem formální protokol managementu MCC u pacientů po transplantaci zatím definován nebyl. Lokalizované tumory je možné excidovat s minimálním bezpečnostním lemem 2 až 3 cm při standardní postupu, ideální je využít Mohsovy mikrografické metody. Vzhledem k vysokému metastatickému potenciálu je vhodné provést biopsii sentinelové uzliny [145]. Při potvrzení metastázy je nutná regionální lymfadenektomie, doplněná radioterapií a chemoterapií. Důležitým aspektem léčby je také redukce dávek imunosupresiv. Byl dokumentován případ dočasné regrese vzdálených metastáz po přerušení léčby cyklosporinem [146]. Je však nutno konstatovat, že prognóza transplantovaných nemocných s MCC je ještě méně příznivá než v obecné populaci – jen polovina pacientů přežívá 2 roky od stanovení diagnózy (vs 70% přežití u imunokompetentních) [132].

#### **3.5.1.5 Kožní lymfomy**

Potransplantační lymfoproliferativní choroby jsou rozšířené u příjemců všech typů orgánových transplantací včetně transplantace ledviny, jejich čistě kožní formy jsou diagnostikovány velmi vzácně. Převažují B-lymfomy, které tvoří 70 % těchto lézí. Jsou manifestovány nejčastěji jako papuly či noduly na tvářích, trupu či končetinách, často ulcerované. V rámci terapie přichází v úvahu chirurgická excize léze, dále radioterapie, chemoterapie, eventuálně i léčba interferonem alfa a antivirotiky. Dokumentována byla i pozitivní odpověď kožních B-lymfomů na redukci imunosupresiv [147].

Zbývajících 30 % kožních lymfomů po transplantacích orgánů tvoří T-lymfomy, které se manifestují jako mycosis fungoides, erythroderma nebo hemoragické léze, většinou je

přítomna generalizovaná lymfadenopatie. Epstein Barr virus (EBV) nebývá v nádorových buňkách identifikován, nalezl od kožních B-lymfomů [132]. Metodou volby terapie kožních T-lymfomů je radioterapeutické ozařování svazkem elektronů, v posledních letech byly dobré výsledky zaznamenány i při léčbě monoklonálními protilátkami (rituximab, denileukin difitox), perorálními či lokálními retinoidy nebo fototerapeutickými metodami.

Prognóza pacientů po transplantaci orgánů s kožním lymfomem je obecně málo příznivá, horší v případě T-lymfomů [148].

### **3.5.2 POTRANSPLANTAČNÍ LYMFOPROLIFERATIVNÍ CHOROBY (PTLD)**

Potransplantační lymfoproliferativní choroba je pojem užívaný pro skupinu různorodých lymfoproliferačních stavů vyskytujících se u nemocných po transplantaci orgánů a kostní dřeně. Udává se, že u příjemců ledviny je PTLD po kožních nádorech je druhým nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním těchto pacientů [149,150].

PTLD se mohou vyvinout kdykoli v potransplantačním období, nejčastěji jsou však zjištěny v průběhu prvního roku po transplantaci [151,152]. Většina potransplantačních lymfoproliferací vychází z B-lymfocytů, méně časté jsou lymfoproliferace T-lymfocytární, ojediněle se vyskytují i proliferace z NK (natural killers) buněk [153]. Pro B-lymfocytární proliferace je typická asociace s infekcí virem Epstein-Barrové (EBV), ačkoli byly publikovány i případy EBV negativních B-lymfocytárních PTLD [154]. Epstein-Barrové virus se řadí do čeledi *Herpesviridae* a je běžně přítomen v orofaryngeální sliznici téměř 95 % dospělé populace. Primární infekce tímto virem typicky probíhá v dětském věku prostřednictvím mateřského mléka, infikovaných slin či formou infekční mononukleózy. Během primární infekce EBV infikuje, transformuje a imortalizuje hostitelské B-lymfocyty a jedinec se tak stává trvalým nositelem infekce. Ve většině případů zůstává EBV virus v B-lymfocytech v latentním stavu, chráněn virovými proteiny. Vedle latentní infekce může EBV infekce přejít do lytické fáze, kdy jsou zralé virové částice uvolňovány do oběhu a infekce se manifestuje jako infekční mononukleóza. U většiny imunokompetentních jedinců je proliferace transformovaných B-lymfocytů inhibována imunitní odpovědí zprostředkovanou T-lymfocyty. Tyto ochranné mechanismy však nejsou dostatečně efektivní u imunosuprimovaných nemocných.

Strukturálně je EBV částice složena z genomu a nukleární kapsidy obklopené glykoproteinovým obalem. Cílovým receptorem antigenů glykoproteinového obalu je molekula CD21 na povrchu B-lymfocytů. EBV genom je lineární molekula DNA kódující asi 100 virových proteinů, které jsou exprimovány během replikace. Během latentní infekce je exprimováno jen 9 proteinů, které jsou konfigurovány ve formě episomu. Jedná se o tzv. latentní membránové proteiny (LMP) a EBV nukleární antigeny (NA). Bylo prokázáno, že LMP-1 působí jako onkogen – jeho exprese způsobuje zvýšení hladiny antigenu CD23 stimujícího proliferaci B-buněk a indukuje expresi genu *bcl-2* vedoucí k inhibici apoptózy infikovaných B-buněk. LMP-2 zabraňuje reaktivaci EBV v latentní fázi. EBNA-1 zodpovídá za udržení episomální konfigurace latentního viru a EBV-2 způsobuje up-regulaci exprese LMP-1 a LMP-2 nutných k transformaci a proliferaci B-lymfocytů.

U imunokompetentních jedinců vyvolává EBV infekce jak protilátkovou, tak buněčnou imunitní odpověď. Jsou tvořeny protilátky proti virové kapsidě a nukleárním proteinům, které mohou být detekovány a usnadňují diagnózu EBV infekce, z hlediska kontroly proliferace B-lymfocytů jsou však důležitější mechanismy CD4 a CD8 cytotoxických lymfocytů a NK buněk. U imunodeficitních stavů jsou však tyto mechanismy v důsledku celé řady faktorů nedostatečně účinné, čímž je umožněna nekontrolovaná proliferace EBV infikovaných B-lymfocytů. V iničálních fázích je proliferace polyklonální, v souvislosti s mutacemi a selektivním růstem se mění na oligoklonální a následně na monoklonální proliferaci.

Z uvedeného vyplývá, že významným faktorem určujícím riziko vzniku PTLD je tzv. EBV - serostatus. V řadě studií bylo prokázáno, že transplantace štěpu od EBV seropozitivního dárce EBV seronegativnímu příjemci představuje vysoké riziko vzniku PTLD. Tento fakt do jisté míry vysvětluje i několikanásobně vyšší incidenci PTLD u transplantovaných dětského věku, kdy je větší pravděpodobnost EBV seronegativity příjemce [155].

Klinické prezentace onemocnění je různorodá a zahrnuje spektrum nespecifických příznaků (teplota, únavnost, ztráta hmotnosti, lymfadenopatie, známky dysfunkce postiženého orgánů), PTDL však může probíhat i zcela symptomaticky nebo imitovat infekční mononukleózu. U 25 % nemocných je přítomno postižení štěpu, které může imitovat rejekci transplantovaného orgánu [156].

Diagnostika PTLD může být vzhledem k různorodosti a nespecifičnosti klinických projevů obtížná. Zásadní je, aby na onemocnění bylo vyšetřujícím lékařem pomýšleno. Zvýšená teplota u transplantovaného pacienta přetrvávající déle než tři dny by měla vzbudit podezření z PTLD. Pro potvrzení diagnózy je prováděno histologické vyšetření

lymfatické tkáně, nejčastěji extirpované uzliny. Přítomnost EBV viru v periferní krvi je stanovena polymerase chain reaction (PCR). In situ hybridizace s RNA sondou detekuje přítomnost viru ve tkáni. Stanovení a monitorace tzv. virové nálože, tj. množství viru v periferní krvi, se využívá k predikci vzniku PTLD. Stabilně nízké hodnoty mají negativní prediktivní význam, zatímco zvyšování virové nálože předchází vzniku PTLD. Udává se, že hodnota 200 kopií EBV viru/10<sup>5</sup> leukocytů koreluje s výskytem symptomatické EBV infekce nebo PTLD v populaci pediatrických pacientů po transplantaci [157].

Kompletní diagnostika zahrnuje stanovení typu PTLD, klonality a typu buněčné linie u monomorfních lézí.

Podle morfologických, imunohistochemických a cytogenetických znaků jsou PTLD tříděny do několika kategorií. Nejužívanějším klasifikačním systémem je World Health Organization (WHO) systém vytvořený v roce 2001 [128], který byl naposledy revidován v roce 2008. Lymfoproliferace jsou rozděleny do čtyř hlavních kategorií: časné léze, polymorfní PTLD, monomorfní PTLD a léze typu Hodgkinského lymfomu.

#### 1. Časné léze

Hlavním charakteristickým znakem časných lézí je určitý stupeň zachování základní struktury postižené tkáně. Skupina zahrnuje dva morfologické typy: plasmocelulární hyperplázie a PTLD charakteru infekční mononukleózy. Pro plasmocelulární hyperplázii je typické zachování architektury tkáně s četnými plasmatickými buňkami a ojedinělými imunoblasty, může být provázena výraznou folikulární hyperplázií (potransplantační floridní folikulární hyperplázie). PTLD charakteru infekční mononukleózy má polymorfnější vzhled s hojnými imunoblasty a expanzí parakortexu.

Časné léze jsou nejčastěji diagnostikovány v první roce po transplantaci, jsou typické pro dětské pacienty a EBV-negativní dospělé jedince. Postihují hlavně lymfoidní orgány (uzliny, tonzily), jsou obvykle polyklonální a mohou spontánně regresovat nebo odpovídají na snížení imunosuprese resp. protivirovou terapii. Rozvoj polymorfní či monomorfní PTLD je však možný.

#### 2. Polymorfní PTLD

Jedná se o destruktivní polymorfní proces s hojnými imunoblasty a plazmocyty, běžná je nekrotizace, buněčné atypie a mitotická aktivita. Na základě těchto „znaků malignity“ se v minulosti rozlišovaly kategorie polymorfní lymfom a polymorfní hyperplázie. Současná WHO klasifikace morfologické dělení neuznává. Polymorfní lymfoproliferace vzniká po alogenní transplantaci de novo nebo progresí z časné léze. Je obvykle oligoklonální či monoklonální. Někdy odpovídá na snížení imunosuprese, ale rozvoj monomorfní PTLD je běžný.

### 3. Monomorfní PTLD

Z morfologického hlediska odpovídají monomorfní léze charakteru jednotlivých lymfomů. Jsou rozděleny podle buněčných linií na B-lymfocytární a T/NK lymfocytární a tyto kategorie jsou dále klasifikovány dle WHO klasifikace lymfomů.

Nejčastěji se vyskytují B-buněčné lymfoproliferace, zejména difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), Burkittův lymfom a plasmocytom. Low-grade B-lymfomy (FL, MALT) vzniklé po transplantaci se za PTLD nepovažují. Z T/NK proliferací je nejčastější periferní T-buněčný lymfom (PTCL) a hepatosplenický T-lymfom. Vzácněji přicházejí v úvahu prakticky všechny ostatní typy T-lymfomů.

### 4. Hodgkinův lymfom a PTLD typu Hodgkinova lymfomu

Výskyt této kategorie v rámci PTLD je velmi vzácný. Léze musí splňovat všechna diagnostická kritéria pro klasický Hodgkinův lymfom v běžné populaci, nález izolovaných RS-buněk je u PTLD běžný a pro diagnózu nestačí. Tyto lymfoproliferace se objevují po alogenní transplantaci s větším časovým odstupem a jsou obvykle EBV-pozitivní. Ačkoli v současné době tvoří v rámci PTLD Hodgkinův lymfom a PTLD typu Hodgkinova lymfomu jednu kategorii, ukazuje se, že PTLD typu Hodgkinova lymfomu je z klinického a patologického hlediska více podobná monomorfní B-buněčné PTLD a vykazuje některé imunofenotypové znaky netypické pro Hodgkinův lymfom (např. exprese CD20).

Z hlediska prevence vzniku PTLD po transplantaci ledvin je důležité nastolení rovnováhy mezi účinnou imunosupresí a vedlejšími účinky léčiv, jelikož imunosuprese představuje jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku onemocnění. V současné době stále není jasné, zda riziko vzniku PTLD u transplantovaných více souvisí s kumulativní dávkou imunosupresiv či s výší jednotlivých dávek. V řadě studií bylo prokázáno, že užití některých konkrétních imunosupresiv je spojeno s vyšším rizikem vývoje PTLD. Z tohoto hlediska se jako nejrizikovější jeví monoklonální protilátka proti znaku CD 3 T-lymfocytů, OKT3 (Orthoclone), používaná zejména v indukční terapii [158]. V současnosti je užívání OKT3 právě z důvodů závažných vedlejších účinků velmi omezeno. Jiné studie potvrzují vyšší incidenci PTLD při léčbě takrolimem či cyklosporinem [77,159].

Další významné riziko představuje asociace s EBV infekcí. Podle některých autorů je z hlediska prevence vývoje potransplantační lymfoproliferace přínosné stanovení EBV serostatu a eventuální profylaktické užití antivirotik. V multicentrické retrospektivní studii případů a kontrol pacientů po transplantaci ledviny provedené Funchem et al. bylo hodnoceno celkem 100 biopticky ověřených případů PTLD a 375 kontrol. Riziko vzniku PTLD v průběhu prvního roku po transplantaci se snížilo o 38 % během každých 30 dní léčby ganciclovirem [160]. Konkrétní antivirotikum, které má být v profylaxi užíváno, je však stále předmětem diskusí. Ganciclovir se jeví účinnější ve srovnání s acyclovirem

(snížení rizika vzniku PTLD o 30 % během každých 30 dní při užití gancicloviru vs 17 % při užití acycloviru) [161].

Primárním snahou v terapii PTLD by měla být obnova funkce suprimovaného imunitního systému. Starzl et al. jako první v roce 1984 navrhli a praktikovali redukci či vysazení imunosuprese jako metodu léčby PTLD [162]. Zásadní je udržení rovnováhy mezi obnovou funkce imunitního systému a rizikem rejekce štěpu [161]. Většina polyklonálních lymfoproliferativních lézí velmi dobře reaguje na samotné snížení imunosuprese. Například Benkerrou et al. popisují navození kompletní remise po redukci či vysazení imunosupresiv u 40 % pacientů [163]. Cohen et al. ve svém review uvádí, že ve skupině transplantovaných nemocných se zjištěnou PTLD po redukci či vysazení imunosuprese deset let přeživaly dvě třetiny pacientů, zatímco celkové přežití bylo jen 31 % [164].

Lze říci, že v současnosti je obecný konsensus považující redukci či vysazení imunosuprese za metodou léčby PTLD, jednoznačná guidelines však neexistují a konkrétní postup tak spočívá v rukou ošetřujícího lékaře. U pacientů s limitovaným onemocněním se osvědčilo schéma redukce kalcineurinových inhibitorů na poloviční dávky společně s vysazením antimetabolitů. Se čtrnáctidenním odstupem může být v případě potřeby zvážena další redukce imunosupresiv [165].

Pokud však redukce imunosupresivního režimu nevede k remisi, je na místě využití dalších terapeutických možností. Pro některé nemocné s fokálním postižením v rámci PTLD může mít přínos chirurgická excize léze či lokální radioterapie. Z chemoterapeutických režimů užívaných v léčbě PTLD lze uvést CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), efektivní se jeví i režim ProMACE-CytaBOM, kde je doxorubicin aplikován v poloviční dávce a působí tudíž méně kardiotoxicky ve srovnání s CHOP. Další terapeutickou možností, která je v indikovaných případech užívána v léčbě PTLD buď samostatně nebo v kombinaci s redukcí imunosupresiv, je monoklonální protilátka anti-CD20, rituximab. Původně byla užívána v léčbě B-buněčných non-Hodgkinských lymfomů, její účinnost v léčbě PTLD byla prověřena v řadě studií. Milpied et al. popisují pozitivní reakci na rituximab u 65 % léčených pacientů [166]. Choquetova prospektivní studie popisuje 43 pacientů, kteří nereagovali na redukci imunosuprese a pozitivně reagovali na léčbu rituximabem ve 44 % [167].

Často je diskutováno užití antivirotik v terapii PTLD. Zatímco v rámci profylaxe PTLD byla účinnost prokázána, terapeutické podávání gancicloviru a valgancicloviru nemá jednoznačné racionální opodstatnění. Antivirotika totiž inhibují replikaci lineární formy DNA molekuly, zatímco pro latentní formu EBV infekce je typická episomální



konfigurace DNA, vůči níž nejsou účinná. Z tohoto důvodu je vhodné užití antivirotik v terapeutických režimech pouze v kombinaci s jinou léčebnou modalitou.

Interferon alfa je imunomodulační cytokin s antivirotickou a antiproliferativní aktivitou. Jeho účinek spočívá také v inhibici T helper lymfocytů, čímž snižuje uvolňování cytokinů (IL-4, IL-6, IL-10) stimuluje B-lymfatickou proliferaci. Používá se zejména v kombinaci s redukcí imunosuprese, eventuálně v kombinaci s intravenózními globuliny. Přestože byly referovány pozitivní výsledky této terapie, hodnocení přínosu pro terapii PTLD není jednoznačné, chybí dlouhodobá prospektivní sledování [168]. Nevýhodou jsou také závažné vedlejší účinky terapie interferonem.

V posledních letech byly zavedeny nové léčebné strategie založené na schopnosti EBV specifických cytotoxických T-lymfocytů (CTL) rozpoznat a zničit EBV infikované B-lymfocyty. Dnešní technologie již umožňují EBV specifické CTL příjemce transplantovaného orgánu ex vivo stimulovat a generované autologní lymfocyty transferovat zpět do organismu. Zkušenosti ukazují, že se jedná o bezpečnou, dobře tolerovanou a efektivní, nicméně nákladnou terapii [169]. Další z inovativních terapeutických přístupů je indukce změny genové exprese, která by navodila přechod EBV infekce z latentní fáze do lytického cyklu [170].

### **3.5.3 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN**

Podle údajů CTTR renální karcinomy tvoří 4,6 % nádorů diagnostikovaných u nemocných po transplantaci orgánů [171]. U příjemců transplantace ledviny je většina nádorů zjištěna v nativní (vlastní) ledvině příjemce, výskyt karcinomu ve štěpu je zhruba 10% [172]. Z histologického hlediska převažují papilární karcinomy, které v obecné populaci tvoří jen desetinu zhoubných nádorů ledvin (EPBG guideline). Není zcela jasné, zda nádory nativních ledvin jsou přítomny již v době transplantace, či zda se vyvíjí až po transplantaci pod vlivem nově působících rizikových faktorů. Z tohoto hlediska je zajímavé zjištění, že prevalence nádorů ledvin je jednoznačně zvýšená u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního selhání. Denton v roce 2002 provedl analýzu histologických vyšetření ledvin u pacientů, kteří před provedením transplantace podstoupili ipsilaterální nefrektomii a zjistil přítomnost nádoru ve 4,2 % vyšetřených ledvin. Navíc ve vysokém procentu vzorků byla zjištěna získaná polycystóza ledvin, které je známým predisponujícím faktorem pro vznik renálního karcinomu [173]. Prognóza transplantovaných pacientů s diagnózou renálního karcinomu závisí především

na velikosti nádoru a jeho expanzi přes Gerotovu fascii. Nádory ohraničené na ledvinu mají relativně dobrou prognózu, je udáváno pětileté přežití až 95 %, jsou-li menší než 7 cm, a 88 % u větších ohraničených tumorů. Při invazi do okolních tkání se však pětileté přežití snižuje na 20 % [174]. Diagnóza karcinomu nativní ledviny v potransplantačním období je jednoznačně indikací k radikální nefrektomii. Jedná-li se o lokalizovaný nádor, mělo by být provedení jednostranného výkonu dostatečné. Vzhledem ke skutečnosti, že asi ve 2 % případů se nádor vyskytuje oboustranně, někteří autoři obhajují provedené bilatelární nefrektomie. V případě diseminace onemocnění je plně indikována oboustranná nefrektomie a eventuální metastazektomie. Terapeutické využití interleukinu (IL 2) je u pacientů po transplantaci ledviny problematické, jelikož s sebou nese riziko vzniku závažné akutní rejekce štěpu. Toto riziko je relativně menší při podávání interferonu alfa [175]. Nutná je úprava imunosupresivního režimu, která zahrnuje vysazení kalcineurinových inhibitorů, vhodné je naopak podávání mTOR inhibitorů. Důkazem antionkogenního účinku mTOR inhibitorů je skutečnost, že preparát temsirolimus je od května 2007 součástí první linie systémové léčby konvenčního renálního karcinomu u indikovaných nemocných v obecné populaci [176]. Temsirolimus v kombinaci s inhibitorem kinázy gefitinibem byl efektivní i v terapii renálního karcinomu v přítomnosti mutace genu von Hippel-Lindau [177]. Jako slibné se jeví i tyrozinkinázové inhibitory VEGF receptoru (sorafenib, sunitinib). V literatuře již byla publikována kazuistika popisující úspěch této léčby u pacienta po transplantaci ledviny s metastatickým nádorem nativní ledviny [178].

V terapii karcinomu ledvinných štěpů jsou jednoznačně preferovány nefron šetřící chirurgické resekce, které zachovávají funkci ledviny [179,180]. Alternativu v managementu nádorů transplantovaných ledvin představuje perkutánní ultrazvukem navigovaná kryoablace [181].

### **3.5.4 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**

Stejně jako v obecné populaci, naprostou většinu nádorů močového měchýře u pacientů po transplantaci ledviny představují karcinomy z přechodných buněk. Udávaná incidence je třikrát vyšší ve srovnání s obecnou populací [182]. Typický je agresivní průběh onemocnění s rychlou progresí [183]. U transplantovaných pacientů byl také zaznamenán vyšší výskyt nefrogenních adenomů, které jsou projevem metaplastické transformace uroteliálních buněk [184]. Mezi predisponující faktory pro vznik karcinomu

močového měchýře patří kromě imunosuprese také kouření, užívání cyklofosfamidu a infekce HPV virem typu 11 [185,186]. Terapeutický management nádorů močového měchýře u pacientů po transplantaci ledviny dosud nebyl definován, problematické je proto i hodnocení klinických výsledků [187]. U superficiálních či in situ karcinomů byly referovány pozitivní výsledky po provedení transuretrální resekce následované intravesikální imunoterapií [188]. Muruve upozorňuje, že použití Bacille Calmette-Guerin (BCG) vakcíny musí být u imunosuprimovaných nemocných indikováno s opatrností vzhledem k riziku rozvoje tuberkulózní infekce [189]. Podle některých autorů je její aplikace transplantovaným pacientům zcela kontraindikována. U pokročilých formách onemocnění je prováděna konvenční radikální cystektomie se zajištěním derivace moči z transplantované ledviny. Doporučováno je současné provedení bilaterální nefroureterektomie nativních ledvin [190]. Ledvinový štěp bývá málokdy místem šíření nádoru a může být zachován [191]. Radioterapeutické metody jsou obecně méně vhodné z důvodu rizika vzniku postradiační nefritidy, která může vést až k selhání štěpu [192]. Úprava imunosupresivní terapie by měla zahrnovat zvážení převedení pacienta na léčbu mTOR inhibitory.

### **3.5.5 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PROSTATY**

Ve většině případů se autoři shodují, že výskyt karcinomu prostaty v populaci nemocných po transplantaci ledvin je zvýšen ve srovnání s obecnou populací, avšak konkrétních informací o incidenci nádoru bylo publikováno jen málo a většinou se jedná o výsledky analýz provedených v rámci jednotlivých transplantačních center. Jedna z posledních publikovaných studií uvádí 11 případů karcinomu prostaty z celkového počtu 1751 recipientů [193], jiná studie uvádí 41 případů z celkem 2100 transplantovaných nemocných [187].

Terapeutický management vychází ze stagingu nemoci. Léčba lokalizovaného nádoru je shodná s léčbou nemocných, kteří nepodstoupili transplantaci. Radikální prostatektomie je metodou volby. Otázkou diskuzí je optimální chirurgický přístup. Miniinvazivní metody, jako je laparoskopická a robotická radikální prostatektomie, jsou některými autory obhajovány [194], jinými jsou označovány jako nevyhovující vzhledem k potřebné lokalizaci portů ve vztahu k ledvinovému štěpu v pávni. Tito autoři naopak upřednostňují perineální přístup, jímž se eliminuje manipulace s vesikouretrální anastomózou a výhodou je rovněž zachování původních anatomických poměrů pro

eventuální další chirurgické výkony v dané lokalizaci (graftektomie, retransplantace) [195,196]. Z metod radiologických nachází své uplatnění u transplantovaných pacientů především radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), která umožňuje nižší ozáření ledvinného štěpu ve srovnání s konvenční metodou [189]. Lledo et al. referovali i o přínosu léčby lokalizované formy nádoru pomocí fokusovaného ultrazvuku (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) [197]. Hormonální léčba není u transplantovaných nemocných nijak omezena. Je možné využít agonistů gonadotropních hormonů, stejně tak i antiandrogenů bez vlivu na transplantovanou ledvinu. Otázka, zda úprava imunosupresivního režimu má dopad na prognózu onemocnění, zatím není zodpovězena. V tomto ohledu je nutné individuální posouzení případu a odpovědi na konvenční terapii [187].

### **3.5.6 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ JATER**

Hepatocelulární karcinom (HCC) zahrnuje téměř 90 % nádorů vzniklých po orgánových transplantacích v oblasti jater, z ostatních malignit se nejčastěji vyskytuje cholangiokarcinom, byly referovány i případy leiomyosarkomu [198]. Chronické jaterní onemocnění jakékoli etiologie je predisponujícím faktorem pro vývoj zhoubného nádoru jater. Mimo několika případů vzniku potransplantačního HCC v asociaci s genetickou hemochromatózou se v drtivé většině nádor objevuje v souvislosti s infekcí viry hepatitidy B a C (HBV, HCV) [199, 200]. Incidence HCC v populaci transplantovaných pacientů stejně jako v obecné populaci vykazuje značné rozdíly v závislosti na geografické lokalitě. V Evropě je incidence HCC u příjemců ledviny odhadována na 0,1 % těchto nemocných, což odpovídá 38násobnému zvýšení rizika vzniku ve srovnání s běžnou populací [201], vyšší incidence je tradičně sledována v oblasti Japonska a Taiwanu (3 % příjemců ledviny, až 100násobné zvýšení rizika vzniku HCC) [202].

Konkrétní role virů v procesu kancerogeneze je stále předmětem studií. Současné poznatky však dovolují označit HBV a HCV jako biologická karcinogenní agens (viz. kapitola 3.4.2.1).

Virus HBV je DNA virus čeledi *Hepadnaviridae*, prostřednictvím membránových receptorů proniká do hepatocytu a integruje do genomu hostitelské buňky, čímž je zajištěna perzistence infekce. Přímý onkogenní efekt je zprostředkován jednak interakcemi s geny, jejichž produkty ovlivňují transkripční procesy, např. Cyclin A2 gen [203], RAR (retinoic acid receptor) gen [204], SERCA1 a TRAP1 gen [205], jednak

produkcí HBx proteinu. Význam HBx proteinu spočívá především v ovlivnění apoptózy, inhibici reparačních mechanismů poškozené buněčné DNA a v modulaci aktivátorů transkripce genů regulujících buněčný cyklus [206].

Vedle přímého efektu přispívá virová infekce HBV ke vzniku hepatocelulárního karcinomu také nepřímým mechanismem. Buněčná smrt chronicky infikovaných buněk je stimulantem regenerace hepatocytů a fibroprodukce vedoucí k jaterní cirhoze, jejíž vztah ke vzniku HCC je zřejmý [207,208].

Virus HCV je RNA virus čeledi *Flaviviridae*. Narozdíl od HBV neintegruje do genomu hostitelské buňky, nýbrž indukuje vznik HCC prostřednictvím produkce virových proteinů. Z tohoto hlediska je nejvýznamnější role tří proteinů - strukturálního virového proteinu nazývaného core protein a dvou nestrukturálních proteinů, NS3 a NS5A, které modulují řadu buněčných regulačních funkcí včetně ovlivnění apoptózy a proliferace interakcemi s tumor-supresorem p53 [209, 210].

Diagnostika nádorů jater vzniklých po transplantaci může činit obtíže, eventuální symptomy bývají přisuzovány základnímu onemocnění transplantovaného pacienta. Anémie a elevace jaterních enzymů nejsou specifické příznaky. Nádor bývá často diagnostikován při ultrazvukovém vyšetření břicha pro nespecifické zažívací obtíže. Hmatná rezistence v oblasti jater je většinou příznakem již pokročilého stádia onemocnění. Vysokou výpovědní hodnotu má elevace sérové koncentrace  $\alpha$ -fetoproteinu. V případě podezření na nádorové onemocnění sloučí k ověření diagnózy zobrazovací metody (UZ, CT, MRI, event. angiografie). Bioptické vyšetření bývá nezbytné u ložisek menších než 2cm. Počáteční stadia HCC lze vyléčit pomocí chirurgické resekce jater v kombinaci s redukcí imunosuprese v perioperačním období. Bohužel ve většině případů je nádor diagnostikován ve stádiu, kdy radikální léčba již není možná [211]. Metody lokální terapie (perkutánní injekce alkoholu, chemoembolizace, radiofrekvenční ablace aj.) mohou být přínosem pro nemocné, kteří zpravidla pro další komplikace nejsou kandidáty chirurgické léčby. Konvenční systémová chemoterapie přináší nemocným jen malý prospěch. Prognóza pacientů po transplantaci ledviny s diagnózou HCC obecně není příznivá. Podle jedné ze studií více než jeden rok po stanovení diagnózy přežil pouze jeden transplantovaný nemocný z deseti sledovaných [212]. Teoretický benefit v managementu HCC by mohly přinést pokroky v biologické léčbě. Účinnost preparátu sorafenib již byla prokázána v obecné populaci, kde prodlužuje přežití pacientů s pokročilým HCC [213]. Narozdíl od terapie renálního karcinomu, použití preparátu v terapii HCC u pacienta po transplantaci ledviny však zatím publikováno nebylo.

### 3.5.7 ZHOUBNÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ ANOGENITÁLNÍ OBLASTI

Pojem zahrnuje karcinomy vulvy, perinea, skrota, penisu a anu. Souhrnně jsou jmenované diagnózy zodpovědné za 3% zhoubných nádorů vyskytujících se u pacientů po transplantaci ledviny [79]. Podle některých studií jsou karcinomy ženského genitálu vedle PTLD nejčastější mimokožní malignitou transplantovaných žen [214]. Tomu odpovídá mnohonásobně vyšší riziko vzniku anogenitálních nádorů u příjemců transplantované ledviny ve srovnání s obecnou populací (souhrnně pro uvedené diagnózy 10násobné zvýšení rizika, pro karcinom anu a vulvy až s100násobné zvýšení rizika). Častěji se tyto malignity vyskytují u žen, průměrná doba od transplantace do eventuálního výskytu onemocnění je 114 měsíců [215]. U pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v dětském věku je vysoká pravděpodobnost vzniku tohoto typu nádorového onemocnění. Typicky se objevují v mladším věku ve srovnání s obecnou populací. Podle studie je průměrný věk takového nemocného v době diagnózy je 27 let [214].

Vedle imunosupresivní terapie je hlavním rizikovým faktorem vývoje anogenitálních karcinomů infekce lidskými papilomaviry (HPV). HPV jsou malé DNA viry čeledi *Papillomaviridae*, které se dle svého onkogenního potenciálu rozdělují na typy vysoce (high risk, HR HPV) a nízko (low risk, LR HPV) rizikové. Pro HR HPV je typické, že vedle dvou strukturálních proteinů L1 a L2, které tvoří kapsidu viru, nese jejich genom informaci pro několik časných genů, z nichž dva – E6 a E7 – jsou virovými onkogeny.

V současnosti je známo více než sto různých typů HPV, v anogenitálním traktu se vyskytuje asi 40 typů. Zatímco karcinom děložního čípku je vyvolán pouze některými konkrétními typy HR HPV (53 % onemocnění vyvoláno HPV-16, za dalších 30 % jsou zodpovědné HPV-18, -31 a -45), prekancerózy a karcinomy cervikálního (CIN), vulvárního (VIN), vaginálního (VaIN), análního (AIN) a perianálního (PAIN) epitelu jsou spojovány s infekcí celé řady typů HR (HPV-35, -51, -52, -58, -59) i LR HPV [216].

Studie databáze ANZDATA prokázala vyšší riziko vzniku anogenitálních karcinomů u pacientů užívajících ATG/ALG nebo OKT3, což také hovoří pro podíl virů v etiologii lézí [217].

Intraepiteliální léze mohou být řešeny eventuálně i pomocí lokální terapie či laserové vaporizace lézí, invazivní nádory vyžadují radikálně chirurgickou excizi (např. radikální vulvektomii) včetně inguinální lymfadenektomie u nádorů o tloušťce více než 1mm a adjuvantní terapie u vybraných pacientů. Provedena má být i úprava imunosupresivní terapie, která u in situ lézí může vést i k jejich regresí [218].

### **3.6 PREVENCE ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ – OBECNÉ PRINCIPY A JEJICH APLIKACE V POPULACI NEMOCNÝCH PO TRANSPLANTACI LEDVINY**

#### **3.6.1 PRIMÁRNÍ PREVENCE**

Cílem primární prevence je snížit výskyt zhoubných nádorových onemocnění. Metody primární prevence nalézají své uplatnění především tehdy, je-li etiologie určitého nádorového bujení vysvětlena velmi těsnou vazbou mezi rizikovým faktorem a nevyhnutelností nemoci. V obecné rovině se jedná o upozornění na nejčastější zevní rizikové faktory a doporučení pro optimální životní styl snižující riziko vzniku nádorových onemocnění.

Z hlediska primární prevence v populaci transplantovaných nemocných má vedle správné životosprávy a vhodné volby potravin zřejmě největší význam snížení expozice slunečnímu záření a volba imunosupresivní terapie (viz kapitola 3.4).

Ne zcela jasný je přístup k imunizaci proti infekčním onemocněním u transplantovaných jedinců. Podle výsledků americké studie byla u dialyzovaných nemocných zjištěna snížená odpověď na provedenou vakcinaci s nižším titrem vytvořených protilátek, který přetrával po kratší časové období ve srovnání s obecnou populací [219]. Protilátková odpověď u transplantovaných nemocných je obvykle ještě slabší, především v prvním roce po transplantaci, kdy je zatížení organismu imunosupresí nejvýraznější [220]. Vakcinace proti viru hepatitidy B je v současnosti prováděna u nemocných s chronickou renální insuficiencí ještě před zahájením dialyzační terapie. Aplikace vakcíny proti infekci HPV viry byla prokázána jako efektivní prevence karcinomu cervixu u dívek a žen v obecné populaci [221]. Při imunizaci transplantovaných žen HPV vakcínou lze benefit také předpokládat, jednoznačný důkaz však v současnosti neexistuje [222].

Podobně nejednoznačná je i otázka chemoprevence kožních nádorů po transplantaci. Podle několika randomizovaných kontrolovaných studií mají perorální retinoidy (actiretin) potenciál prostřednictvím buněčného receptoru ovlivnit genovou transkripci a indukovat apoptózu nádorově změněných buněk [223]. Na druhé straně musí být zvážen efekt vedlejších účinků podávání retinoidů, které zahrnují i negativní ovlivnění funkce štěpu a možný teratogenní efekt [220].

### 3.6.2 SEKUNDÁRNÍ A TERCIÁLNÍ PREVENCE

Cílem tohoto typu preventivních opatření je snížení počtu úmrtí na již vzniklé nádorové onemocnění. Strategie sekundární prevence jsou formulovány na základě skutečnosti, že výsledky léčby, a tedy prognóza pacienta, je tím lepší, čím časněji je nádorové onemocnění rozpoznáno. Terciální prevence se pak týká těch pacientů, kteří již mají za sebou primární léčbu onkologického onemocnění, a zahrnuje systém pravidelných kontrol cílených na zachycení recidiv v takové fázi, kdy je možné dalším léčebným zásahem dále zlepšit prognózu nemocného.

Možnosti uplatnění a specifikace metod sekundární a terciální v populaci transplantovaných nemocných jsou předmětem diskuzí.

### 3.6.3 SCREENING

Pod pojmem screening obecně rozumíme plošné organizování cílených preventivních vyšetření v populaci, jehož záměrem je snížit proporcii pokročilých stadií u vybrané časté diagnózy, a tím i úmrtnost na tuto diagnózu [224].

Podle *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* může mít screening podobu celoplošnou (celostátní), regionální nebo vázanou na činnost center akreditovaných pro screening [225].

Systematický screening se tedy prakticky týká jen takzvaných preventabilních onkologických diagnóz. Základní principy aplikace screeningových metod vypracované v roce 1968 Wilsonem a Jungnerem pro WHO a zůstávají v platnosti dosud [226]. Zjednodušeně lze shrnout, že screening je obhajitelný tehdy, je-li prováděn za účelem odhalení onemocnění, které je závažným zdravotním problémem ve smyslu morbidit a mortality, je zjištěné v preklinické fázi a léčba onemocnění zjištěného v preklinickém období je úspěšnější než léčba plně rozvinutého onemocnění. Úspěšná implementace screeningového programu je dále podmíněna existencí vhodného testu, který je dostatečně senzitivní, ekonomicky dostupný a únosný pro jednotlivce, kteří jsou vystaveni riziku. Organizování screeningových programů má i svůj ekonomický rozměr. Z tohoto pohledu je důležité, aby návrh screeningu byl přijatelný z hlediska cost-effectiveness analysis. V případě onkologických preventivních programů je efektivnost vstupní investice do programu nejčastěji vyjádřena pomocí nákladů, které jsou vydány na zachráněný rok



jednoho lidského života. Rozhodnutí o provádění určitých vyšetření jsou uskutečňována na podkladě výsledků klinických studií, které dokumentují přínos daného postupu.

V České republice bylo rozhodnuto o provádění těchto screeningových programů: screening karcinomu tlustého střeva (test okultního krvácení do stolice, event. screeningová koloskopie, zahrnuje muže a ženy starší 50 let, provádí se od roku 2000), screening karcinomu prsu (mamografie pro ženy od 45 do 69 let věku ve dvouletých intervalech, provádí se od roku 2002), a screening karcinomu děložního čípku (Pap-test pro všechny dospělé ženy v jednoročním intervalu, provádí se od roku 2008).

Aplikovat principy platné pro správný screening v populaci transplantovaných nemocných je zejména v posledních letech snahou řady zahraničních iniciativ zabývajících se problematikou péče o transplantované pacienty. Stejně jako v případě návrhů screeningových programů v obecné populaci by doporučení pro vyhledávání nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů měla vznikat jen na podkladě validních klinických důkazů o prospěšnosti zvažovaných postupů. Ve skutečnosti však randomizované kontrolované studie prováděné v populaci pacientů po transplantaci ledviny, na jejichž podkladě by mohla taková doporučení vznikat, zcela chybí [222]. Většina existujících doporučení tohoto typu byla vytvořena na základě údajů z různých observačních studií, eventuálně vznikla jako konsensuální stanovisko založené na znalostech expertů a podpořené veřejnou argumentací odborníků.

Problematická je i otázka aplikace screeningových programů zavedených a fungujících v obecné populaci; ačkoli incidence vyhledávaných diagnóz je u příjemců transplantace orgánů často vyšší, přínos provádění screeningu nemusí být jednoznačný, vezmeme-li v potaz a priori sníženou naději přežití transplantovaných nemocných, která je dána řadou dalších současně se vyskytujících komorbidit.

Současná nejaktuálnější a zároveň nejvíce detailní formulace doporučení pro depistáž nádorových onemocnění po transplantaci ledviny zahrnující kritické hodnocení kvality důkazu je součástí *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients* [222]. Doporučení byla vypracována mezinárodním sborem expertů pod záštitou KDIGO a publikována v březnu 2009.

KDIGO je nadnárodní nezávislá „non-profit“ nadace založená v roce 2003, která si klade za cíl zlepšit péči a osud pacientů s nemocemi ledvin. Snahou iniciativy bylo také vyhodnotit existující data, aby mohla

sloužit jako podklad pro doporučení v klinické praxi. Za tímto účelem vypracovala svůj vlastní přístup, metodiku, která je označována GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation). V tomto systému je kvalita důkazu hodnocena čtyřmi písmeny (A, B, C, D) a síla doporučení má dvě úrovně, celkem je tedy možných osm kombinací (A1 má nejvyšší sílu; D2 má sílu nejslabší).

V roce 2009 bylo aktualizováno i doporučení *European Association of Urology (EAU) Guidelines on Renal Transplantation* [227]., které taktéž obsahuje sekci věnovanou prevenci vzniku maligních onemocnění po transplantaci ledvin. Autoři zahrnuli hodnocení kvality důkazu (1a-b, 2a-b, 3, 4) a síly doporučení (A, B, C).

K dispozici jsou dále doporučení publikována v roce 2002 – jedná se o *European Best Practice Guideline for Transplantation (EBPG)* [228], které je dílem týmů odborníků European Renal Association (ERA/EDTA) a *Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients* vytvořená experty American Society of Transplantation (AST) Clinical Practice Guidelines Committee [229]. Již tato doporučení byla vytvořena na základě validní evaluace klinických důkazů (třístupňový systém A, B, C v dokumentu EBPG; čtyřístupňový systém A, B, C, D v doporučení AST).

### **3.6.3.1 Screening karcinomu děložního čípku**

Ve všech uvedených dokumentech je shodně doporučeno provádění gynekologického vyšetření včetně Pap-testu v jednoročním intervalu u dospělých žen po transplantaci ledviny. Kolektiv amerických autorů hodnotil ekomonický dopad takového screeningu. Náklady na jeden zachráněný rok života byly odhadnuty na 12 000 US dolarů, zatímco v obecné populaci amerických žen jsou náklady na ekvivalentní screeningový program stanoveny na 25 000 až 50 000 US dolarů za jeden zachráněný rok života. Benefit screeningu je předpokládán díky vyšší incidenci onemocnění v populaci žen po transplantaci ve srovnání s výskytem v obecné populaci [230].

### **3.6.3.2 Screening karcinomu prsu**

Podle dokumentů EBPG i EAU by měl screeningový program karcinomu prsu u žen po transplantaci ledviny odpovídat doporučením platným pro obecnou populaci. KDIGO doporučuje mamografické vyšetření pro ženy po transplantaci ledviny ve věku 50-69 let, alternativně je možné vyšetření provádět již od 40. roku věku. Podobně AST doporučuje mamografické a eventuální palpační vyšetření v 1 - 2letém intervalu pro všechny transplantované ženy ve věku 50 - 69 let, ženy mladší 40 let a starší 70 let mohou tato

vyšetření podstoupit na základě vlastního zájmu. Kiberd et al. provedli modelovou studii ekonomického aspektu screeningu v populaci nemocných po transplantaci ledviny. Efektivní využití nákladů zjistili u transplantovaných žen kavkazské rasy, nediabetiček [231]. Jednoznačný benefit mamografického screeningu prováděného u transplantovaných žen zatím nebyl žádnou studií prokázán. To je zřejmě odrazem skutečnosti, že výskyt nádoru prsu u žen po transplantaci je obdobný jako v obecné populaci, zatímco předpokládáné přežívání transplantovaných je kratší.

### **3.6.3.3 Screening karcinomu prostaty**

Názory na populační screening karcinomu prostaty jsou kontroverzní jak v obecné populaci, tak v populaci pacientů po transplantaci ledviny. Je to dáno především nedostatečnou přesností dostupných diagnostických metod a nutností invazivní diagnostiky s negativním výsledkem u většiny vyšetřovaných. Problematická je i nadbytečná detekce (tzv. overdiagnosis), tedy diagnostika nádoru, který by za jiných okolností nezpůsobil žádné příznaky do konce života postiženého. Uvedené aspekty eventuálního screeningu zdůrazněny v dokumentu KDIGO, aniž by k problematice bylo zaujato jednoznačné stanovisko. Naproti tomu dokumenty EBPG a EAU doporučují stanovení hladiny prostatického specifického antigenu v séru a vyšetření prostaty per rectum u všech mužů po transplantaci ledviny starších padesáti let, a to s odkazem na studii provedenou v roce 2000 autory Malavaud et al., kteří mezi 120 příjemci ledviny detekovali 11 nemocných s PSA > 4 ng/ml, z nichž 78 % mělo biopticky potvrzený karcinom [232]. Podle AST je vhodné screeningová vyšetření provádět u transplantovaných pacientů starších 50 let, kteří mají očekávanou prognózu přežití víc než 10 let. Rizikové pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou by podle AST mohli profitovat z časněji započatého screeningu. Randomizované kontrolované studie této problematiky zatím v populaci transplantovaných provedeny nebyly.

### **3.6.3.4 Screening kolorektálního karcinomu**

Screeningová vyšetření k odhalení kolorektálního karcinomu jsou v obecné populaci ve většině zemí dobře zavedená a jejich benefit je zřejmý. Některé studie ukazují, že výskyt tohoto onemocnění je u pacientů po transplantaci vyšší, a že se onemocnění objevuje v mladším věku ve srovnání s obecnou populací. Randomizované kontrolované studie této problematiky však zatím v populaci transplantovaných provedeny nebyly a doporučení proklamují screeningové strategie analogické postupům zavedeným v obecné populaci. Podle doporučení AST by screeningová vyšetření měla být prováděna

častěji než v obecné populaci u pacientů po transplantaci ledviny, kteří mají vyšší riziku vývoje kolorektálního karcinomu (rodinná či osobní anamnéze karcinomu, idiopatický střevní zánět, apod.). V dokumentu KDIGO je důrazňována nižší specifická testu okultního krvácení do stolice u pacientů po transplantaci, která může být důsledkem infekčních komplikací či lékové toxicity [231,233].

### **3.6.3.5 Screening karcinomu ledviny**

V obecné populaci není screening karcinomu ledviny obhajitelný vzhledem k nízké prevalenci onemocnění. Doporučení pro depistáž u pacientů po transplantaci ledvin se různí. Podle EAU a EBPG má být prováděno ultrazvukové vyšetření nativních ledvin a štěpu u transplantovaných pacientů. Naproti tomu autoři dokumentu KDIGO namítají, že taková screeningová strategie umožní detekci řady subklinických lézí, které by za jiných okolností nebyly intervenovány. Doporučují zvážit pouze vyšetřování pacientů vysoce rizikových z hlediska vývoje renálního karcinomu, kteří jinak mají perspektivu dlouhého přežívání. Dokument AST screeningová vyšetření karcinomu ledviny nedoporučuje. Validní klinické studie této problematiky chybějí.

### **3.6.3.6 Screening hepatocelulárního karcinomu**

Screeningové strategie hepatocelulárního karcinomu se týkají pouze vysoce rizikových jedinců (jak v obecné populaci, tak v populaci transplantovaných); jedná se o nemocné s jinak dobrou prognózou, kteří trpí chronickou virovou hepatitidou, nebo mají kompenzovanou jaterní cirhózu. U těch je podle dostupných doporučení vhodné provádět ultrazvukové vyšetření břicha a stanovení hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) v intervalu 6 - 12 měsíců. Senzitivita a specifická obou testů je však limitována, podíl falešně negativních výsledků je vysoký, navíc existuje riziko poškození nemocného invazivním vyšetřováním prováděným pro falešně pozitivní výsledek. V obecné populaci byly provedeny jen dvě kontrolované randomizované studie efektivity screeningu hepatocelulárního karcinomu mezi HBV-infikovanými pacienty, významné zlepšení v přežívání nemocných nebylo prokázáno. Z těchto důvodů není celoplošný screening doporučován. V populaci pacientů po transplantaci ledviny validní studie tohoto typu provedeny nebyly. KDIGO a AST doporučují zaujmout k transplantovaným, kteří jsou v riziku vývoje HCC, stejný přístup jako k rizikovým pacientům obecné populace. Guidelines EAU a EBPG stanovisko ke screeningu HCC nezahrnují.

### **3.6.3.7 Screening potransplantační lymfoproliferativní choroby (PTLD)**

Přístupy k časně detekci PTLD jsou v rámci jednotlivých společností odlišné. Zatímco AST obhajuje pravidelné klinické vyšetřování všech transplantovaných nemocných prováděné s cílem detekce PTLD, a to každé 3 měsíce nebo častěji v průběhu prvního roku po transplantaci a následně v jednoročních intervalech, EUA doporučuje provádění vyšetření po dobu jednoho roku po transplantaci pouze u těch pacientů, kterým byly podávány antilymfocytární protilátky (ATG, ALG, OKT3). Dokument EBPG zohledňuje EBV serostatus, v případě přenesení ledviny od EBV seropozitivního dárce EBV seronegativnímu příjemci doporučuje profylaktické podávání antivirotik. Dokument KDIGO se k problematice PTLD nevyjadřuje.

### **3.6.3.8 Screening karcinomu plic**

V obecné populaci bylo provedeno několik randomizovaných studií u mužů z vysoce rizikových skupin (silných kuřáků starších 45 let), které využívaly RTG plic a cytologické vyšetření sputa samostatně nebo v kombinaci. Výsledky byly zklamáním. Přestože zachycené nádory byly méně pokročilé, nebyla prokázána snížená mortalita a screening v obecné populaci se proto neprovádí [234]. Stejný přístup k této problematice zaujímá i AST, screening karcinomu plic provádět nedoporučuje. Naopak v dokumentu EAU je uvedeno doporučení k provedení RTG vyšetření plic u transplantovaných pacientů jedenkrát ročně s cílem vyloučit event. malignitu či jinou abnormalitu. V guidelines KDIGO a EBPG stanovisko ke screeningu karcinomu plic není zahrnuto.

### **3.6.3.9 Screening zhoubných nádorů kůže**

S ohledem na jednoznačně mnohonásobně zvýšené riziko výskytu kožních malignit u pacientů po transplantaci ledvin je součástí všech studovaných guidelines extenzivní doporučení pro screening a ostatní preventivní strategie. Principiálně se všechny dokumenty shodují na potřebě edukace transplantovaných pacientů, pravidelného vyšetřování kůže odborníky a důsledného terapeutického řešení vzniklých kožních abnormalit.

Zřejmě nejpropracovanější strategii přístupu k diskutované problematice prezentuje KDIGO. V guidelines této iniciativy je doporučeno edukovat všechny transplantované pacienty se zaměřením na rizikové skupiny (světlá pleť, vysoká expozice slunečnímu záření při zaměstnání či v dětství, kožní nádor v anamnéze), informovat o nutnosti eliminace opalování a používání ochranné kosmetiky. Je vyjádřena podpora samovyšetření pacientů (není definován časový interval). Dospělí pacienti po transplantaci

ledviny (vyjma příslušníků negroidní rasy) by měli být vyšetřeni lékařem z hlediska možného výskytu maligní kožní léze nejméně jedenkrát ročně. Transplantovaní pacienti, u nichž se kožní nádor již vyskytl, mají být pravidelně sledováni dermatologem a nejsou-li kontraindikováni, má být zváženo preventivní perorální podávání retinoidů (actiretin v dávce 0,2 až 0,4 mg/kg/den). Guideline EBPG zdůrazňuje potřebu odborného vyšetření dermatologem v případě zjištění jakékoli kožní léze podezřelé z malignity a zkracuje interval kontrolních vyšetření na 6 měsíců. Dokumenty EAU a AST neobsahují doporučení pro chemoprevenci kožních nádorů retinoidy, v ostatních bodech se velice podobají doporučení KDIGO. Frekvence dermatologických kontrol je shodně v obou dokumentech stanovena na jeden rok, AST navíc doporučuje provádět samovyšetření kůže v měsíčních intervalech.

## 4 ANALYTICKÁ ČÁST

### 4.1 VĚDECKÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY

#### *Vědecká otázka 1*

Jaký je výskyt zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v Transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc?

#### *Vědecká otázka 2*

Jaké jsou rizikové faktory vzniku zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v Transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc?

#### *Hypotéza 1*

$H_0$ : Není rozdíl mezi *rizikem vzniku zjištěných zhoubných nádorových onemocnění* u pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v Transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc (dále jen sledovaných) a v obecné populaci České republiky.

$H_1$ : U sledovaných pacientů je vyšší riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění než v obecné populaci České republiky.

#### *Hypotéza 2*

$H_0$ : *Průměrná doba do výskytu všech zjištěných zhoubných nádorových onemocnění* vzniklých de novo po transplantaci ledviny u sledovaných pacientů není kratší než 5 let.

$H_1$ : Průměrná doba do výskytu všech zjištěných zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci ledviny u sledovaných pacientů je kratší než 5 let.

#### *Hypotéza 3*

$H_0$ : Není rozdíl ve *studovaných demografických parametrech* mezi skupinou sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a skupinou sledovaných pacientů bez nádoru.

$H_1$ : Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez nádoru se liší ve studovaných demografických parametrech.

#### ***Hypotéza 4***

H<sub>0</sub>: Není rozdíl ve *studovaných imunologických parametrech* mezi skupinou sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a skupinou sledovaných pacientů bez nádoru.

H<sub>1</sub>: Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez nádoru se liší ve *studovaných imunologických parametrech*.

#### ***Hypotéza 5***

H<sub>0</sub>: Není rozdíl v *zastoupení typů základního onemocnění ledvin* mezi skupinou sledovaných pacientů s diagnózou nádorového onemocnění po transplantaci a skupinou sledovaných pacientů bez nádoru.

H<sub>1</sub>: Sledovaní pacienti s diagnózou nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez nádoru se liší v *zastoupení typů základního onemocnění ledvin*.

#### ***Hypotéza 6***

H<sub>0</sub>: Není rozdíl v *délce dialyzační léčby před transplantací* mezi skupinou sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a skupinou sledovaných pacientů bez nádoru.

H<sub>1</sub>: Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez nádoru se liší v *délce dialyzační léčby před transplantací*.

#### ***Hypotéza 7***

H<sub>0</sub>: Není rozdíl v *zastoupení režimů iniciální imunosuprese* mezi skupinou sledovaných pacientů s diagnózou nádorového onemocnění po transplantaci a skupinou sledovaných pacientů bez nádoru.

H<sub>1</sub>: Sledovaní pacienti s diagnózou nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez nádoru se liší v *zastoupení režimů iniciální imunosuprese*.

#### ***Hypotéza 8***

H<sub>0</sub>: Není rozdíl v *počtu akutních rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami* mezi skupinou sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a skupinou sledovaných pacientů bez nádoru.

H<sub>1</sub>: Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez nádoru se liší v *počtu akutních rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami*.



## 4.2 METODIKA

Do souboru byli zařazeni pacienti, kteří v období 1. 1. 1984 – 31. 12. 2008 podstoupili transplantaci ledvin (primární transplantaci či retransplantaci) a byli sledováni v Transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc. Sledování souboru bylo ukončeno 31. 12. 2009.

U všech sledovaných pacientů ( $n = 603$ ) byla provedena retrospektivní analýza lékařské dokumentace a byly zaznamenány parametry demografické, tj. pohlaví a věk v době transplantace, imunologické, tj. krevní skupina (KS), frekvence cytotoxických protilátek (panel reactive antibody, PRA) a index kompatibility (IK), dále datum transplantace, základní onemocnění jako příčina ledvinného selhání, délka a typ dialyzační léčby před transplantací, typ primárně nasazené imunosupresivní terapie a eventuální rejekce včetně způsobu jejich léčby.

V dostupné lékařské dokumentaci bylo pátráno po záznamech o zhoubných nádorových onemocněních diagnostikovaných u sledovaných pacientů. U pacientů, u nichž byl zjištěn vznik zhoubného nádorového onemocnění, bylo zaznamenáno datum diagnózy a typ nádoru dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN). Zjištěné údaje byly konfrontovány s daty evidovanými v Národním onkologickém registru České republiky (NOR ČR), které byly získány na základě Dohody o předání dat uzavřené mezi Fakultní nemocnicí Olomouc a NOR ČR (viz příloha B). Propojení databází bylo provedeno na principu interního identifikátoru v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů. V případě zjištění chybějících údajů o výskytu nádorového onemocnění u pacientů sledovaných v transplantačním registru bylo provedeno doplnění údajů.

Pomocí počítačového programu Statistika 6 byl proveden výpočet základních popisných statistik sledovaného souboru. Pro vybrané další analýzy byli sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění rozděleni do skupin na základě příbuzných diagnóz.

K hodnocení výskytu nádorových onemocnění u sledovaných pacientů byla použita metodika *nepřímé věkové standardizace (indirect age standardization)*. Jedná se o specifický epidemiologický ukazatel míry incidence určený pro srovnání populací s neznámými resp. statisticky nestabilními věkově specifickými mírami incidence. Ukazuje, jaký by byl očekávaný výskyt onemocnění ve studované populaci, kdyby frekvence výskytu v ní byla stejná jako ve standardní populaci. Jako standardní populace

byla stanovena obecná populace České republiky a informace o výskytu zhoubných nádorových onemocnění v obecné populaci České republiky byly získány z veřejně dostupné databáze NOR ([www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)). Pro výpočet byly použity míry incidence nádorových onemocnění v obecné populaci České republiky v období 1980 - 2007. Údaje byly kategorizovány ve třech časových periodách po deseti letech. Ve sledovaném souboru byl stanoven počet osoboroků v riziku (person-years at risk, PY), tj. počet let sledování transplantovaných pacientů od data transplantace do data úmrtí, resp. návratu do dialyzačního programu pro selhání funkce štěpu, resp. ukončení sledování (31. 12. 2009). U pacientů, u nichž byl zjištěn výskyt zhoubného nádoru, byl počet osoboroků stanoven jako počet let od data transplantace do data zjištění výskytu nádorového onemocnění. U pacientů, kteří podstoupili retransplantaci, bylo zohledněno datum první provedené transplantace. Pro všechny zjištěné zhoubné nádory a pro vybrané skupiny nádorových onemocnění byl vypočítán ukazatel nepřímo věkově standardizované incidence - *standardized incidence ratio, SIR*. SIR udává poměr skutečného počtu nových případů nádorového onemocnění zjištěných ve sledované populaci k jejich očekávanému počtu. Očekávaný počet nádorů byl určen jako násobek počtu osoboroků v riziku a měr incidence nádorových onemocnění osob odpovídajícího věku a pohlaví zjištěných v obecné populaci v daném kalendářním roce.

Do analýz nebyli zahrnuti pacienti, u nichž byl zjištěn výskyt zhoubného nádorového onemocnění, resp. konkrétní hodnocené diagnózy v období před transplantací ledviny.

Ukazatel SIR byl vypočítán pro tři základní kategorie (všechny zhoubné nádory, jiné zhoubné nádory kůže a mimokožní zhoubné nádory) a pro vybrané diagnózy či skupiny příbuzných diagnóz (C18-C21, C34, C64, C67). V kategoriích „mimokožní zhoubné nádory“ a „jiné zhoubné nádory kůže“ byl ukazatel SIR vypočítán také po provedení stratifikace dle pohlaví, věku, počtu let po transplantaci a časového období.

Při interpretaci výsledků analýzy hodnoty  $SIR < 1$ , resp.  $SIR > 1$  představují nižší, resp. vyšší výskyt sledovaných onemocnění proti standardu, tj. obecné populaci České republiky.

Dekompozice dat a výpočet SIR byl proveden pomocí statistického programu STATA 10.1. Byla předpokládána Poissonova distribuce očekávaných onemocnění, hladina významnosti byla volena 5 %.

Pro zjištění rizikových faktorů vzniku zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci u sledovaných pacientů byly zaznamenány demografické, imunologické

a ostatní studované parametry analyzovány pomocí statistických programů SPSS 10 a Statistica 6.

K testování distribuce kvantitativních dat byl použit Shapiro-Wilkův test. Vzhledem k tomu, že nebyl splněn požadavek na normální rozložení studovaných parametrů, byla statistická významnost rozdílů mezi hodnotami vybraných parametrů sledovaných pacientů bez výskytu zhoubného nádorového onemocnění a sledovaných pacientů se zjištěným zhoubným nádorovým onemocněním vzniklým de novo po transplantaci hodnocena pomocí neparametrického Mann – Whitney testu.

Pro zjištění statisticky významného rozdílu mezi hodnotami kvalitativních parametrů sledovaných pacientů bez výskytu zhoubného nádorového onemocnění a sledovaných pacientů se zjištěným zhoubným nádorovým onemocněním vzniklým de novo po transplantaci byl použit  $\chi^2$  test nezávislosti v kontingenční tabulce.

Popsaná analýza studovaných parametrů byla provedena také pro zjištění rizikových faktorů vzniku nejčastěji zastoupeného zhoubného nádorového onemocnění u sledovaných pacientů po transplantaci. Hladina významnosti byla u všech použitých testů zvolena 5%.

## 4.3 VÝSLEDKY

### 4.3.1 ZÁKLADNÍ ZJIŠTĚNÉ CHARAKTERISTIKY SLEDOVANÉHO SOUBORU VE VZTAHU K VÝSKYTU ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI

V období 1. 1. 1984 – 31. 12. 2008 bylo v transplantačním registru FNOL sledováno celkem 603 pacientů, 235 (39,0 %) žen a 368 (61,0 %) mužů. 535 (88,7 %) pacientů podstoupilo primární transplantaci, 68 (11,3 %) pacientů bylo retransplantováno (64 krát provedena II. transplantace, 4 krát III. transplantace).

Všechny transplantované ledviny byly získány od kadaverózních dárců. Počty provedených transplantací a retransplantací v jednotlivých kalendářních letech jsou zobrazeny v grafu 1 (viz Příloha C).

Průměrný věk pacientů v době první transplantace byl  $48,0 \pm 12,7$  (ženy  $49,2 \pm 12,3$ , muži  $47,3 \pm 13,0$ ). Průměrná délka sledování pacientů (tj. doba od data první transplantace do data úmrtí, resp. návratu do dialyzačního programu pro selhání funkce štěpu, resp. ukončení sledování 31. 12. 2009) byla  $7,8 \pm 5,2$  let. 306 pacientů bylo sledováno více než 5 let.

Nejčastěji zastoupenou krevní skupinou sledovaných pacientů byla skupina A (42,6 %). Průměrná frekvence cytotoxických protilátek ve sledovaném souboru byla 4,1 %. 523 (86,8 %) pacientů spadalo do kategorie nízce senzibilizovaní, které odpovídá hladina PRA 0 – 19 %, z toho 421 pacientů mělo nulovou hladinu aktuálních PRA. 77 (12,8 %) pacientů mělo hladinu PRA v rozmezí 20 – 79 % a řadili se tak do kategorie středně senzibilizovaných. Jen 3 (0,1 %) pacienti měli hodnotu PRA vyšší než 80 % a byli řazeni do kategorie hypersenzibilizovaných pacientů.

Průměrná hodnota indexu kompatibility u sledovaných pacientů byla  $6,8 \pm 3,5$ . Ve 2 případech byla zaznamenána úplná shoda v transplantačních antigenech dárce a příjemce (IK = 0). Naopak žádná shoda v definovaných antigenech mezi dárce a příjemcem (IK = 26) byla pozorována u 3 sledovaných pacientů. 11 krát se vyskytla velice nízká shoda (IK = 25).

Ze základních onemocnění jako příčiny ledvinného selhání sledovaných pacientů dominovaly chronická glomerulonefritida (GN) zastoupená v 253 (42,0 %) případech a tubulointersticiální nefritida (TIN) zastoupená v 181 (30,0 %) případu. Polycystická degenerace ledvin (PC) byla příčinou selhání ledvin v 75 (12,4 %) případech, diabetická

nefropatie (DM) se vyskytovala u 49 (8,1 %) sledovaných pacientů. Ledvinné selhání jiné etiologie bylo zjištěno u 45 (7,5 %) pacientů.

Pouze u 2 pacientů našeho souboru byla provedena preemptivní transplantace, u ostatních sledovaných pacientů ( $n = 601$ ) předcházelo provedení transplantace dialyzační léčeni. 553 pacientů bylo léčeno hemodialyzačními metodami, u 48 pacientů byla prováděna peritoneální dialýza. Průměrná délka dialyzační léčby před transplantací byla  $23,6 \pm 19,8$  měsíců.

Základní iniciální imunoprese podávaná sledovaným pacientům v počáteční éře transplantací byla dvojkombinace léčiv prednison + azathioprin, tzv. „konvenční imunoprese“, od roku 1986 bylo zavedeno užívání cyklosporinu (protokol prednison + azathioprin + cyklosporin, event. prednison + cyklosporin), od roku 1999 začal být azathioprin nahrazován mykofenolátem (prednison + cyklosporin + mykofenolát), od roku 2000 byl u vybraných pacientů užíván tacrolimus jako alternativa cyklosporinu (protokol prednison + tacrolimus + mykofenolát). U 11 pacientů byla v rámci studie nasazena kombinace prednison + tacrolimus + sirolimus. Všem pacientům byl v perioperačním období podán bolus kortikosteroidů (metylprednisolon v dávce 250 mg – 1 g). Při opakované transplantaci a u senzibilizovaných pacientů (vysoký titr PRA) byla podávána indukční imunoprese. Užívány byly především kortikosteroidy, eventuálně byly užívány depleční polyklonální protilátky proti T-lymfocytům (ATG) nebo monoklonální protilátky proti znaku CD3 na T-lymfocytech (OKT3). U několika pacientů bylo zaznamenáno užití monoklonální protilátky proti znaku CD25 (basixilimab, daclizumab). Akutní rejekce byly v převážné většině případů zvládnuty opakovanými pulsy metylprednisolonu v dávce do 3 g, v případě rezistence ke steroidům byly používány antilymfocytární preparáty (ATG, ALG, OKT3).

Základní zjištěné charakteristiky sledovaného souboru ukazuje tabulka 7.

**Tabulka 7. Základní zjištěné charakteristiky sledovaného souboru**

Sledovaná charakteristika	Pacienti sledovaného souboru
<b>Pohlaví</b>	
Ženy	235 (39,0 %)
Muži	368 (61,0 %)
<b>Průměrný věk v době první Tx (roky)</b>	48,0 ± 12,7
<b>Věk v době první Tx - kategorie</b>	
do 39 let	158 (26,2 %)
40 až 59 let	323 (53,6 %)
60 a více let	122 (20,2 %)
<b>Imunologické parametry</b>	
A	256 (42,6 %)
B	106 (17,6 %)
AB	60 (10,0 %)
0	181 (30,0 %)
prům. frekvence % PRA	4,1
prům. hodnota IK	6,8 ± 3,5
<b>Základní onemocnění ledvin</b>	
GN	253 (42,0 %)
TIN	181 (30,0 %)
PC	75 (12,4 %)
DM	45 (7,5 %)
jiné	35 (5,8 %)
<b>Průměrná délka dialyzační léčby (měsíce)</b>	23,6 ± 19,8
<b>Délka dialyzační léčby - kategorie</b>	
do 1 roku	167 (27,7 %)
od 1 do 2 let	268 (44,4 %)
od 2 do 3 let	96 (15,9 %)
3 a více let	72 (11,9 %)
<b>Iniciální imunosuprese - kategorie</b>	
Pred + Aza	7 (1,2 %)
Pred + CsA + Aza	354 (58,7 %)
Pred + Tac + Aza	13 (2,2 %)
Pred + CsA + MMF	140 (23,2 %)
Pred + Tac + MMF	78 (12,9 %)
Pred + Tac + Sir	11 (1,8 %)
<b>Počet rejekcí léčených ATG, ALG či OKT3</b>	47

Tx – transplantace, KS – krevní skupina, PRA – panel reactive antibody, IK – index kompatibility, TIN – tubulointesticiální nefritida, GN – glomerulonefritida, PC – polycystóza, DM – diabetická nefropatie, Aza – azathioprin, MMF – mykofenolát mofetil, CsA – cyklosporin A, Tac – takrolimus, Sir – sirolimus, ATG – antithymocytární globulin, ALG – antilymfocytární globulin, OKT3 - Orthoclone

7 Analýzou lékařské dokumentace sledovaných pacientů bylo zjištěno 55 případů zhoubného nádorového onemocnění u celkem 50 pacientů. Propojením databází Transplantačního registru FNOL a Národního onkologického registru bylo zjištěno dalších 48 zhoubných nádorových onemocnění, které se vyskytly u sledovaných pacientů. Komparací údajů jednotlivých registrů bylo odhaleno 8 zhoubných nádorových onemocnění, která byla evidována pouze v databázi Transplantačního registru FNOL a nikoli v databázi NOR. Přehled evidence případů zhoubných nádorových onemocnění je uveden v tabulce 8. Bylo provedeno dodatečné hlášení námi zjištěných onemocnění do NOR.

**Tabulka 8. Evidence případů ZN v registru (n = 111 ZN)**

Evidence v registru	Počet případů ZN
NOR	103
NOR i Transplant. centrum FNOL	55
pouze NOR	48
pouze Transplant. centrum FNOL	8

NOR - Národní onkologický registr, Transplant. centrum FNOL - registr Transplantačního centra FN Olomouc, ZN - zhoubný novotvar

Celkem bylo zjištěno 111 zhoubných nádorových onemocnění, které se vyskytovaly u 101 (16,8 %) sledovaných pacientů po transplantaci ledviny. U 9 pacientů se nádor vyskytl v období před provedením první transplantace ledviny. Jednalo se o 4 pacienty, u nichž byl v období před transplantací diagnostikován zhoubný nádor ledviny mimo pánevku (C64), 3 pacienty s anamnézou jiného kožního nádoru (C44) před transplantací a 2 pacientky s diagnózou karcinomu těla děložního (C54) před transplantací.

Ve sledovaném souboru byl zjištěn výskyt zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci ledviny u 92 (15,3 %) pacientů. Jednalo se 58 mužů a 34 žen. Spektrum zjištěných zhoubných nádorových onemocnění vzniklých u sledovaných pacientů je uvedeno v tabulce 9.

**Tabulka 9. Zjištěná zhoubná nádorová onemocnění de novo po transplantaci**

Zhoubný novotvar	Kód MKN 10	Počet pacientů	%
ZN kůže - BCC+ SCC	C44	44	47,8
ZN ledviny mimo pánvičku	C64	5	5,4
ZN průdušky a plíce	C34	5	5,4
ZN tlustého střeva	C18	4	4,3
ZN žaludku	C16	3	3,3
ZN konečníku	C20	2	2,2
ZN močového měchýře	C67	2	2,2
ZN prostaty	C61	2	2,2
Maligní melanom	C43	2	2,2
ZN kůže - Merkel cell karcinom	C44	1	1,1
ZN spodiny ústní	C04	1	1,1
ZN hrtanu	C32	1	1,1
ZN ledvinné pánvičky	C65	1	1,1
ZN jiných a neurčitých částí žlučových cest	C24	1	1,1
ZN mozku	C71	1	1,1
non-Hodkignův lymfom	C83	1	1,1
Myeloidní leukemie	C92	1	1,1
ZN vaječníku	C56	1	1,1
ZN těla děložního	C54	1	1,1
ZN jiných a neurčitých ženských pohl. org.	C57	1	1,1
Novotvar nejistého chování ženských org.	D39	1	1,1
ZN bez určení lokalizace	C80	1	1,1
ZN kůže + jiný solidní nádor	C44 + ZN	8	8,7
ZN prsu + ZN průdušky a plíce	C50 + C34	1	1,1
ZN ledvinné pánvičky + ZN štítné žlázy	C65 + C73	1	1,1
<b>Σ pacientů s nádorovým onemocněním po Tx</b>		<b>92</b>	<b>100,0</b>

ZN - zhoubný novotvar, Tx - transplantace, MKN - mezinárodní klasifikace nemocí

Nejčastěji diagnostikovaným onemocněním u sledovaných pacientů byly nádory kůže dle MKN klasifikace náležející kategorii C44, jiný zhoubný nádor kůže. Jedná se o nemelanomové kožní karcinomy, resp. bazocelulární a spinocelulární karcinom, kategorie C44 však zahrnuje i diagnózu merkel cell karcinom. Nemelanomový kožní karcinom se vyskytl u 52 pacientů (34 mužů, 18 žen). U 44 pacientů se vyskytoval samostatně, u 8 pacientů s diagnózou NMSC bylo zjištěno i jiné nádorové onemocnění (nádor solidního orgánu). Merkel cell karcinom byl ve sledovaném souboru zastoupen jedenkrát.

Druhou nejčastější diagnózou u sledovaných pacientů po transplantaci byly novotvary močové soustavy. Zhoubný nádor ledviny mimo pánvičku (C64) byl zjištěn u 5 pacientů po transplantaci, zhoubný nádor ledvinné pánvičky (C65) se vyskytl celkem dvakrát,



z toho jedenkrát samostatně. Dvakrát byl diagnostikován i zhoubný nádor močového měchýře (C67).

Početnější skupinu reprezentovaly zhoubné nádory dýchací soustavy. Zhoubný nádor průdušky a plíce (C34) se vyskytl u 6 pacientů, zhoubný nádor hrtanu (C32) byl zjištěn jedenkrát.

Zhoubné nádory trávicí soustavy byly zastoupeny následovně: nejpočetnější byl zhoubný nádor tlustého střeva (C18) diagnostikovaný u 4 pacientů, překvapivě u 3 pacientů byl zjištěn zhoubný nádor žaludku (C16) a u 2 pacientů se vyskytl zhoubný nádor konečníku (C20). Jedenkrát byl zjištěn zhoubný nádor žlučových cest (C24).

U 4 pacientek po transplantaci byl diagnostikován zhoubný nádor pohlavních orgánů. Jednalo se o zhoubný nádor těla děložního (C54), zhoubný nádor vaječníku (C56), ve dvou případech nebylo možno nádor blíže specifikovat (C57, D39).

U dvou transplantovaných pacientů byl zjištěn maligní melanom (C43).

Dvakrát bylo zjištěno lymfoproliferativní onemocnění. V jednom případě se jednalo o difuzní velkobuněčný B-lymfom, který možno klasifikovat jako monomorfní formu potransplantační lymfoproliferativní nemoci, v druhém případě šlo o akutní myeloidní leukemii (C92).

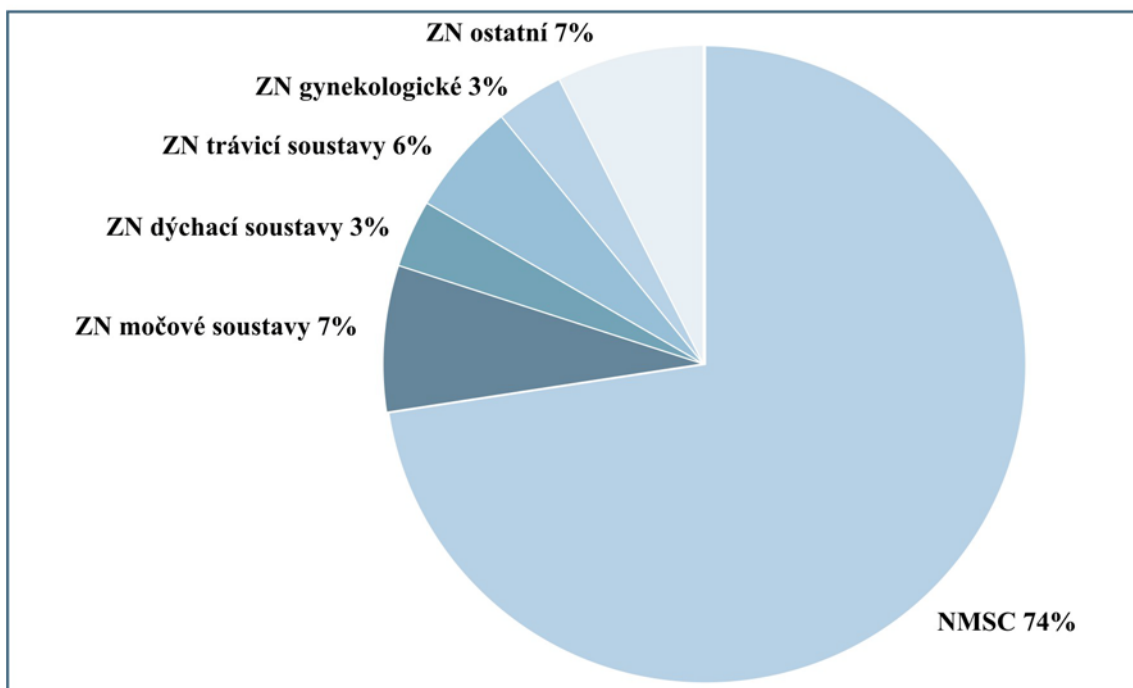
Ve sledovaném souboru se dvakrát vyskytl zhoubný nádor prostaty (C61).

Následující nádorová onemocnění se u sledovaných pacientů po transplantaci vyskytla jedenkrát: zhoubný nádor spodiny ústní (C04), zhoubný nádor mozku (C71), zhoubný nádor prsu (C50) a zhoubný nádor štítné žlázy (C71). Dvě poslední v pořadí uvedené diagnózy byly diagnostikovány u pacientek, u nichž se zároveň vyskytlo jiné zhoubné nádorové onemocnění.

Jedenkrát se v databázi vyskytl záznam o zjištění zhoubného nádorového onemocnění u sledovaného pacienta po transplantaci ledviny, podle dostupných informací však nebylo možno nádor přesněji charakterizovat (C80).

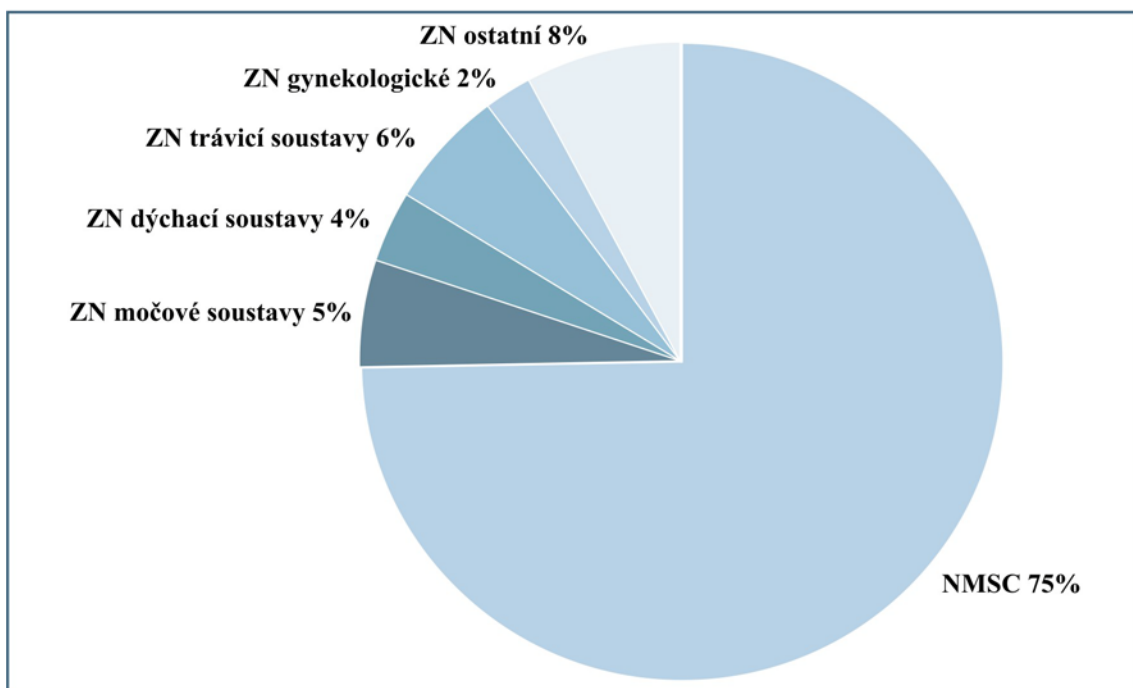
Zastoupení jednotlivých skupin diagnóz všech zjištěných zhoubných nádorových onemocnění u sledovaných pacientů ukazuje graf 1. Graf 2 ukazuje zastoupení skupin diagnóz zhoubných nádorových onemocnění vzniklých u sledovaných pacientů de novo po transplantaci.

**Graf 1. Všechna zjištěná zhoubná nádorová onemocnění ve sledovaném souboru (n = 111 ZN)**



ZN – zhoubný novotvar, NMSC – nonmelanoma skin cancer

**Graf 2. Zjištěná zhoubná nádorová onemocnění de novo po transplantaci (n = 102 ZN)**



ZN – zhoubný novotvar, NMSC – nonmelanoma skin cancer

#### 4.3.2 VÝSLEDKY ANALÝZY VÝSKYTU ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ VE SLEDOVANÉM SOUBORU PO TRANSPLANTACI

V kategorii „všechny zhoubné nádory“ byl zjištěný výskyt nádorových onemocnění 2,60 krát vyšší než výskyt očekávaný, kdyby frekvence všech zhoubných nádorů ve sledované populaci byla stejná jako v obecné populaci ČR (viz. Tabulka 10). Riziko vzniku zhoubných nádorů ve sledovaném souboru je tudíž 2,6 krát vyšší než v obecné populaci ČR.

**Tabulka 10. Ukazatel SIR pro kategorii všechny ZN**

Skupina	SIR	95 % CI	PY	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
všechny ZN	2,60	2,10 - 3,19	4511,4	92	35,37

ZN - zhoubný novotvar, SIR - standardized incidence ratio, CI - confidence interval , PY - person-years

V kategorii „jiný zhoubný nádor kůže“ (převážně NMSC) byl zjištěný výskyt nádorových onemocnění 7,39 krát vyšší než výskyt očekávaný, kdyby frekvence nemelanomových kožních karcinomů ve sledované populaci byla stejná jako v obecné populaci ČR (viz. Tabulka 11). Riziko vzniku kožních nádorů této kategorie je ve sledovaném souboru 7,39 krát vyšší než v obecné populaci ČR.

**Tabulka 11. Ukazatel SIR pro kategorii jiný ZN kůže**

Skupina	SIR	95 % CI	PY	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
jiný ZN kůže	7,39	5,52 - 9,70	4796,0	52	7,03

ZN - zhoubný novotvar, SIR - standardized incidence ratio, CI - confidence interval , PY - person-years

V kategorii „mimokožní zhoubné nádory“ byl zjištěný výskyt nádorových onemocnění 1,33 krát vyšší než výskyt očekávaný, kdyby frekvence výskytu mimokožních zhoubných nádorů ve sledované populaci byla stejná jako v obecné populaci ČR. Zjištěný výsledek však byl při hladině spolehlivosti 95% na hranici statistické významnosti (viz. Tabulka 12).

**Tabulka 12. Ukazatel SIR pro kategorii mimokožní (non-skin) ZN**

Skupina	SIR	95 % CI	PY	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
non-skin ZN	1,33	0,96 - 1,80	4853,5	42	31,58

ZN - zhoubný novotvar, SIR - standardized incidence ratio, CI - confidence interval , PY - person-years

Zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění u sledovaných transplantovaných pacientů oproti obecné populaci České republiky bylo prokázáno

i v dalších srovnávaných kategoriích dle jednotlivých diagnóz či skupiny příbuzných diagnóz (C18-C21, C34, C64, C67), avšak v žádné z těchto kategorií nebylo při hladině spolehlivosti 95% zvýšení rizika statisticky signifikantní (viz. Tabulka 13).

**Tabulka 13. Ukazatel SIR pro pro diagnózy C18-C21, C34, C64, C67**

Skupina	SIR	95 % CI	PY	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
C18 - C21	1,16	0,42 - 2,52	5080,1	6	5,19
C34	1,15	0,42 - 2,50	5081,3	6	5,22
C64	2,59	0,84 - 6,04	5035,8	5	1,93
C67	1,27	0,15 - 4,59	5088,0	2	1,57

ZN - zhoubný novotvar, SIR - standardized incidence ratio, CI - confidence interval , PY - person-years

V kategorii „mimokožní zhoubné nádory“ bylo riziko vzniku onemocnění u mužů ve sledovaném souboru 1,23 krát vyšší než u mužů v obecné populaci ČR. Podobně riziko vzniku onemocnění u žen ve sledovaném souboru bylo 1,51 krát vyšší než u žen v obecné populaci ČR (viz. Tabulka 14).

**Tabulka 14. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle pohlaví**

NON-SKIN ZN				
Pohlaví	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
muži	1,23	0,80 - 1,82	25	20,30
ženy	1,51	0,88 - 2,41	17	11,28

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

Při stratifikaci dle věku v době diagnózy bylo v kategorii „mimokožní zhoubné nádory“ nejvyšší riziko vzniku onemocnění oproti běžné populaci ČR zjištěno u sledovaných pacientů mladších 50 let (viz. Tabulka 15).

**Tabulka 15. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle věku**

NON-SKIN ZN				
Věk	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
0 - 49	2,76	1,32 - 5,08	10	3,62
50 - 69	1,20	0,74 - 1,86	20	16,62
> 65	1,06	0,55 - 1,85	12	11,34

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

Při stratifikaci dle počtu let po první transplantaci bylo v kategorii „mimokožní zhoubné nádory“ nejvyšší riziko vzniku onemocnění oproti běžné populaci ČR zjištěno

ve sledovaném souboru v období 2 - 10 let po transplantaci. Riziko vzniku onemocnění u sledovaných pacientů nebylo v období do 2 let po transplantaci vyšší než v obecné populaci a v období více než 10 let po transplantaci bylo dokonce nižší než v obecné populaci (viz. Tabulka 16).

**Tabulka 16. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle doby po transplantaci**

NON-SKIN ZN				
Roky po Tx	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
0 - 2	1,02	0,38 - 2,23	6	5,86
2 - 10	1,62	1,09 - 2,31	30	18,53
> 10	0,83	0,31 - 1,82	6	7,19

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

Při stratifikaci dle časového období bylo v kategorii „mimokožní zhoubné nádory“ vyšší riziko vzniku onemocnění ve sledovaném souboru oproti běžné populaci ČR zjištěno v období 1990 – 1999 než po roce 2000 (viz. Tabulka 17).

**Tabulka 17. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle časového období**

NON-SKIN ZN				
Období	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
1990 - 1999	1,83	0,92 - 3,28	11	6,00
2000 - 2009	1,22	0,83 - 1,73	31	25,48

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

V kategorii „jiné zhoubné nádory kůže“ bylo riziko vzniku onemocnění u mužů ve sledovaném souboru 8,15 krát vyšší než u mužů v obecné populaci ČR. Podobně riziko vzniku onemocnění u žen ve sledovaném souboru bylo 6,12 krát vyšší než u žen v obecné populaci ČR (viz. Tabulka 18).

**Tabulka 18. Ukazatel SIR pro jiný ZN kůže, stratifikace dle pohlaví**

SKIN ZN				
Pohlaví	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
muži	8,15	5,71 - 11,28	36	4,42
ženy	6,12	3,50 - 9,94	16	2,61

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

Také v kategorii „jiné zhoubné nádory kůže“ bylo při stratifikaci dle věku v době diagnózy nejvyšší riziko vzniku onemocnění oproti běžné populaci ČR zjištěno u sledovaných pacientů mladších 50 let (viz. Tabulka 19).

**Tabulka 19. Ukazatel SIR pro jiný ZN kůže, stratifikace dle věku**

SKIN ZN				
Věk	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
0 - 49	8,78	3,22 - 19,11	6	0,68
50 - 69	7,75	5,10 - 11,27	27	3,49
> 65	6,63	3,99 - 19,36	19	2,86

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

Při stratifikaci dle počtu let po první transplantaci bylo v kategorii „jiné zhoubné nádory kůže“ nejvyšší riziko vzniku onemocnění oproti běžné populaci ČR zjištěno ve sledovaném souboru také v období 2 - 10 let po transplantaci. Výrazné zvýšení rizika bylo zjištěno i v období do 2 let po transplantaci a zvýšení rizika přetrvávalo i v období více než 10 let po transplantaci (viz. Tabulka 20).

**Tabulka 20. Ukazatel SIR pro jiný ZN kůže, stratifikace dle doby po transplantaci**

SKIN ZN				
Roky po Tx	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
0 - 2	5,94	2,56 - 11,70	8	1,35
2 - 10	9,11	6,45 - 12,51	38	4,17
> 10	3,96	1,45 - 8,61	6	1,52

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence

Při stratifikaci dle časového období bylo v kategorii „mimokožní zhoubné nádory“ výrazně vyšší riziko vzniku onemocnění ve sledovaném souboru oproti běžné populaci ČR zjištěno v období 1990 – 1999 než po roce 2000 (viz. Tabulka 21).

**Tabulka 21. Ukazatel SIR jiný ZN kůže, stratifikace dle časového období**

SKIN ZN				
Období	SIR	95 % CI	Četnost ZN	Očekávaná čet. ZN
1990 - 1999	13,55	7,58 - 22,34	15	1,11
2000 - 2009	6,26	4,47 - 8,63	37	5,91

ZN – zhoubný nádor, SIR – standardized incidence ratio, CI – confidence



Průměrný věk pacientů se zjištěným zhoubným nádorovým onemocněním (kategorie všechny ZN) v době diagnózy onemocnění byl  $59,9 \pm 10,9$ .

Zhoubná nádorová onemocnění zjištěná u sledovaných pacientů (kategorie všechny ZN) byla diagnostikována průměrně za  $5,4 \pm 3,5$  let po první transplantaci.

Z dalších hodnocených kategorií byly v průměru za nejkratší dobu po transplantaci diagnostikovány jiné zhoubné nádory kůže ( $5,1 \pm 3,2$  let), naopak za nejdelší průměrnou dobu po transplantaci byly diagnostikovány zhoubné nádory průdušky a plíce ( $8,9 \pm 7,7$  let). Dobu do výskytu jednotlivých diagnóz po transplantaci ukazuje tabulka 22.

**Tabulka 22. Doba do výskytu dg. po transplantaci u zjištěných ZN**

Kategorie ZN	Doba do výskytu dg. po transplantaci (roky)
všechny ZN	$5,4 \pm 3,5$
jiný ZN kůže (C44)	$5,1 \pm 3,2$
non-skin ZN	$5,5 \pm 4,0$
ZN průdušky a plíce (C34)	$8,9 \pm 7,7$
kolorektální Ca (C18, C20)	$5,2 \pm 2,8$
ZN močové soustavy (C64, C67)	$6,3 \pm 2,2$

ZN - zhoubný novotvar

#### 4.3.3 VÝSLEDKY ANALÝZY STUDOVANÝCH PARAMETRŮ Z HLEDISKA RIZIKA VZNIKU ZHOUBNÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI

Zastoupení mužského pohlaví ve skupině sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci bylo 60,6 %, ve skupině sledovaných pacientů bez diagnózy nádoru bylo mužské pohlaví zastoupeno v 63,4 %. Ve srovnávaných skupinách nebyl zjištěn významný rozdíl (viz. Tabulka 23).

Průměrný věk sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění v době první transplantace byl  $54,6 \pm 11,0$  roku. Tito pacienti byli v době první transplantace statisticky významně starší než pacienti bez diagnózy nádorového onemocnění (viz. Tabulka 23).

**Tabulka 23. Demografické parametry - vliv na výskyt ZN**

Sledovaný parametr	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
mužské pohlaví (%)	60,6	63,4	0,39
věk v době Tx (roky)	$47,8 \pm 11,4$	$54,6 \pm 11,0$	<b>0,0004</b>

ZN – zhoubný novotvar, Tx – transplantace

Nejčastěji zastoupenou krevní skupinou jak ve skupině sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci, tak u sledovaných pacientů bez nádoru byla skupina A (42,8 % vs 41,2 %). Zastoupení ostatních krevních skupin bylo v obou sledovaných skupinách rozloženo rovnoměrně (viz. Tabulka 24).

Průměrná hladina PRA ve skupině sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci byla 4,2 %, u sledovaných pacientů bez nádoru byla hladina PRA průměrně 3,9 %. Index kompatibility ve skupině sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci nabýval průměrné hodnoty  $6,7 \pm 3,3$ , podobně ve skupině sledovaných pacientů bez nádoru byla jeho průměrná hodnota  $7,1 \pm 5,6$ . Ve srovnávaných skupinách nebyl zjištěn významný rozdíl (viz. Tabulka 24).

**Tabulka 24. Imunologické parametry - vliv na výskyt ZN**

Sledovaný parametr	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
KS A (%)	42,8	38,2	0,27
B (%)	17,3	20,7	
AB (%)	9,8	11,4	
0 (%)	30,1	28,7	
prům. frekvence % PRA	4,2	3,9	0,53
prům. hodnota IK	$6,7 \pm 3,3$	$7,1 \pm 5,6$	0,85

ZN – zhoubný novotvar, KS – krevní skupina, PRA – panel reactive antibody, IK – index kompatibility

Nejčastěji zastoupeným základním onemocněním ledvin jak ve skupině sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci, tak u sledovaných pacientů bez nádoru byla glomerulonefritida (46,1 % vs 44,6 %). Zastoupení jiných typů základních onemocnění ledvin bylo v obou sledovaných skupinách rozloženo rovnoměrně. Ve srovnávaných skupinách nebyl zjištěn významný rozdíl (viz. Tabulka 25).

**Tabulka 25. Základní onemocnění ledvin - vliv na výskyt ZN**

Základní onemocnění	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
GN (%)	46,1	44,6	0,81
TIN (%)	32,8	31,7	0,98
DM (%)	6,3	4,3	0,32
jiné (%)	14,8	19,7	0,24

ZN – zhoubný novotvar, TIN – tubulointesticiální nefritida, GN – glomerulonefritida, DM – diabetická nefropatie



Průměrná délka dialyzační léčby u sledovaných pacientů bez diagnózy zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci byla  $20,8 \pm 17,7$  měsíců, zatímco u sledovaných pacientů s nádorem byla průměrná délka dialyzační léčby  $31,6 \pm 25,4$  měsíců. U sledovaných pacientů s nádorem bylo trvání dialyzační léčby statisticky významně delší (viz. Tabulka 26).

**Tabulka 26. Délka dialyzační léčby - vliv na výskyt ZN**

Délka dialyzační léčby (měsíce)	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
		20,8 ± 17,7	31,6 ± 25,4

ZN – zhoubný novotvar

Kombinace iniciální imunosuprese obsahující azathioprin byla častěji zastoupená u sledovaných pacientů s diagnózou nádorového onemocnění po transplantaci. Naopak kombinace iniciální imunosuprese obsahující mykofenolát a také kombinace bez cyklosporinu byla častěji zastoupená u sledovaných pacientů bez diagnózy nádorového onemocnění po transplantaci (viz. Tabulka 27).

**Tabulka 27. Iniciální imunosuprese - vliv na výskyt ZN**

Iniciální imunosuprese	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
kombinace s Aza (%)	58	78	<b>0,0004</b>
kombinace s MMF (%)	38,8	21,7	<b>0,0017</b>
kombinace bez CsA (%)	20,2	6,6	<b>0,0017</b>

ZN – zhoubný novotvar, Aza – azathioprin, MMF – mykofenolát mofetil, CsA - cyklosporin A

Počet akutních rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami byl ve skupině sledovaných pacientů bez diagnózy zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci 39, zatímco u sledovaných pacientů s nádorem byl 8. Ve srovnávaných skupinách nebyl zjištěn významný rozdíl (viz. Tabulka 28).

**Tabulka 28. Počet rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami - vliv na výskyt ZN**

Počet rejekcí léčených ATG, ALG či OKT3 (n)	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
	39	8	<b>0,73</b>

ZN – zhoubný novotvar, ATG – antithymocytární globulin, ALG – antilymfocytární globulin, OKT3 - Orthoclone

Z tabulky 9 vyplývá, že nejčastěji zastoupeným zhoubným nádorovým onemocněním ve sledovaném souboru je „jiný zhoubný nádor kůže“ (C44).

Analýza studovaných parametrů z hlediska rizika vzniku kožních karcinomů jakožto nejčastěji zastoupených zhoubných nádorových onemocnění u sledovaných pacientů po transplantaci ukázala následující výsledky (Tabulka 29).

**Tabulka 29. Studované parametry - vliv na výskyt dg. C44**

Sledovaný parametr	Pacienti bez dg. ZN	Pacienti s dg. ZN	p - hodnota
<b>Demografické parametry</b>			
mužské pohlaví (%)	60,6	65,2	0,17
věk v době Tx (roky)	47,8 ± 11,4	52,9 ± 10,3	<b>0,0008</b>
<b>Imunologické parametry</b>			
KS A (%)	42,8	41,3	0,12
B (%)	17,3	18,1	
AB (%)	9,8	12,7	
0 (%)	30,1	27,9	
prům. frekvence PRA (%)	4,2	3,8	0,26
prům. hodnota IK	6,7 ± 3,3	7,0 ± 5,8	0,63
<b>Základní onemocnění ledvin</b>			
TIN (%)	41,2	42,9	0,98
GN (%)	29,8	30,7	0,81
DM (%)	8,3	7,5	0,32
jiné (%)	20,7	18,9	0,44
délka dialyzační léčby (měsíce)	20,8 ± 17,7	33,2 ± 27,1	<b>0,009</b>
<b>Iniciální imunosuprese</b>			
kombinace s Aza (%)	58,0	71,7	<b>0,049</b>
kombinace s MMF (%)	38,8	30,2	0,220
kombinace bez CsA (%)	20,2	11,3	0,121
<b>Počet rejekcí léčených ATG, ALG či OKT3 (n)</b>	39	4	0,98

Tx – transplantace, KS – krevní skupina, PRA – panel reactive antibody, IK – index kompatibility, TIN – tubulointesticiální nefritida, GN – glomerulonefritida, PC – polycystóza, DM – diabetická nefropatie, Aza – azathioprin, MMF – mykofenolát mofetil, CsA – cyklosporin A, ATG – antithymocytární globulin, ALG – antilymfocytární globulin, OKT3 - Orthoclone

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou sledovaných pacientů bez diagnózy zhoubného nádorového onemocnění (n = 511) a skupinou sledovaných pacientů s kožním karcinomem vzniklým po transplantaci (n = 53) v zastoupení pohlaví, v typu základního onemocnění ledvin, v zastoupení krevních skupin, v průměrné hladině PRA, v průměrné hodnotě IK, či v počtu akutních rejekčních epizod léčených antilymfocytárními protilátkami (ATG, ALG, OKT3).

Jako statisticky významné pro výskyt kožního karcinomu se ukázaly věk pacienta v době první transplantace, délka dialyzační léčby před transplantací a typ iniciační imunosuprese.

Průměrný věk sledovaných pacientů, kteří měli v potransplantačním období zjištěn kožní karcinom, byl v době provedení transplantace  $47,8 \pm 11,4$  let, zatímco pacienti bez diagnózy zhoubného nádorového onemocnění měli v době provedení transplantace průměrně  $52,9 \pm 10,25$  let.

Průměrná délka dialyzační léčby u sledovaných pacientů bez diagnózy zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci byla  $20,8 \pm 17,7$  měsíců, zatímco u sledovaných pacientů s kožním karcinomem byla průměrná délka dialyzační léčby  $31,6 \pm 25,4$  měsíců. U sledovaných pacientů s nádorem trvalo pretransplantační dialyzační léčení statisticky významně déle. Pacienti, kteří jako iniciační imunosupresi dostávali kombinaci obsahující azathioprin, měli zjištěno více kožních karcinomů než pacienti s jinou kombinací léčiv iniciační imunosuprese.

## 5 DISKUZE

Snahou autorů prací zkoumajících navýšení rizika vzniku nádorových onemocnění u imunosuprimovaných pacientů po transplantaci je především popsat rozsah problému, na jehož základě by mohly být zváženy možnosti jeho řešení. Z tohoto hlediska jsou nejprínosnější studie založené na analýze údajů definované populace (tzv. population-based studies), které umožňují srovnání sledovaných pacientů jednak s referenční populací a jednak s transplantovanými pacienty bez diagnózy nádorového onemocnění v rámci sledované populace.

Po provedení rešerše odborné literatury musíme konstatovat, že do září 2010 nebyla publikována žádná studie (respektive jsme nenalezli studii), která by hodnotila výskyt zhoubných nádorových onemocnění v populaci nemocných po transplantaci ledvin v České republice ve srovnání s referenční populací (tj. obecnou populací České republiky) a analyzovala rizikové faktory vzniku zhoubných nádorů u těchto nemocných. Jedinou původní práci splňující uvedená kritéria tak představuje námi publikovaná studie výskytu nádorových onemocnění kůže u pacientů po transplantaci ledviny, která prezentuje část výsledků analýzy provedené v rámci předkládané disertační práce [235].

Tato skutečnost je o to překvapivější, vezmeme-li v úvahu, že Česká republika jako jeden z mála států disponuje dobře fungujícím registrem nádorových onemocnění vedeným od roku 1977. Nádorová onemocnění podléhají povinnému hlášení, které se datuje v Československu již od roku 1951, v roce 1976 byl ustanoven Národní onkologický registr (NOR) [236].

NOR je celoplošný populační registr evidující všechna onkologická onemocnění, která podléhají hlášení povinnosti. Hlášení o novotvaru povinně podává zdravotnické zařízení, které onkologické onemocnění diagnostikuje. NOR je veden v digitální podobě, správcem NOR je Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (UZIS ČR). Jeho činnost je vymezena zákonem, data jsou zpracovávána pro statistické účely a mohou být využita pro oblast sociální, ekonomickou či léčebně preventivní péči.

Na nedostatečné využití dostupných údajů přitom upozornil již Žaloudík, uznávaný odborník a profesor oboru onkologie a chirurgie, když v roce 2005 Gürlichův přehledový článek „Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci“ [237] komentoval slovy: „... samotný přehledový článek nestačí. Bylo by zapotřebí provést analýzu průnikem údajů Národního onkologického registru... a registru transplantovaných a zjistit skutečné

navýšení onkologického rizika po orgánových transplantacích v našich podmínkách jak co do typů nádorů, tak co do časového rozložení.... Literární údaje slouží základní orientaci, ale vlastní data z České republiky nenahradí.“ [238].

Pomineme-li požadavek na porovnání výskytu zhoubných nádorů u transplantovaných s obecnou populací, je k dispozici několik studií, které alespoň částečně umožňují konfrontaci námi zjištěných výsledků.

Největší studie hodnotící výskyt nádorových onemocnění v populaci pacientů po transplantaci ledviny v ČR byla publikována v roce 1994. Lácha et al. analyzovali data 879 pacientů, kteří v letech 1966 až 1992 podstoupili transplantaci ledviny, eventuálně kombinovanou transplantaci ledviny a pankreatu (n = 38) a byli sledováni v IKEM. Zhoubné nádorové onemocnění autoři zjistili pouze u 32 pacientů (odpovídá 3,64 %). Průměrná doba do vzniku nádoru po transplantaci ledviny byla 42,2 měsíců. Kožní nádory tvořily jen 25% zjištěných případů všech nádorových onemocnění, nejvíce zastoupeny byly nádory močové soustavy – u 7 pacientů byl zjištěn nádor vlastní ledviny, 5 pacientů mělo jiný nádor močových cest. Z dalších typů nádorových onemocnění se 4krát vyskytl nádor trávicí soustavy, 3 krát lymfom, 2 krát byl zjištěn bronchogenní karcinom a 2 krát zhoubný nádor jiné lokalizace. Průměrný věk pacientů v době diagnózy nádorového onemocnění byl 50,2 let. Autoři se také pokusili hodnotit vliv typu imunosupresivní terapie na výskyt nádorů. Nebyla prokázána závislost výskytu nádorů a typu podávané imunosupresivní terapie. Nádorové onemocnění bylo zjištěno u 3,8 % pacientů, kteří dostávali jako iniciální imunosupresi azathioprin + prednison, a u 3,51 % pacientů, kterým byla podávána trojkombinace léčiv azathioprin + prednison + cyklosporin A [239].

Ve srovnání s výsledky naší studie je celkový počet zjištěných nádorových onemocnění ve sledovaném souboru téměř 5 krát nižší. Z dnešního pohledu je nutné podotknout, že platnost závěrů této studie mohla být částečně modifikována horší diagnostikou některých typů nádorových onemocnění zejména v počátečních letech sledování, eventuálně nekompletním poskytováním zdravotnických informací o onemocnění diagnostikovaném a léčeném v jiném zdravotnickém zařízení (může se týkat zejména kožních nádorů), či neúplnou evidencí záznamů. Nelze však opomenout ani skutečný celopopulační nárůst výskytu nádorových onemocnění v průběhu posledních desetiletí, který je z údajů evidovaných v NOR České republiky jednoznačně patrný. Lepší interpretaci získaných dat mohlo poskytnout srovnání výskytu zhoubných nádorů ve sledovaném souboru a v obecné populaci České republiky v hodnoceném období, které

však autory studie provedeno nebylo. Dalším aspektem, který mohl mít vliv na zjištěný výsledek, je předpokládané kratší přežívání transplantovaných pacientů a ledvinných štěpů ve sledovaném období. Ačkoli konkrétní údaj o přežívání pacientů či délce fungování štěpů ve sledovaném souboru není uveden, lze jej odhadovat z následujících skutečností: doba do výskytu onemocnění byla o 22,6 měsíců kratší než v námi sledovaném souboru; průměrný věk pacienta v době diagnózy nádorového onemocnění byl o 9,4 let nižší ve srovnání s naším souborem. Je tedy možné, že část pacientů, u kterých by zhoubný nádor byl diagnostikován, zemřela dříve z jiných příčin, nebo byla vyřazena ze sledování pro selhání štěpu. Autoři dále prokázali nezávislost výskytu zjištěných nádorových onemocnění ve sledovaném souboru na typu podávané imunosuprese. Azathioprin, který je považován za imunosupresivum s prokázaným onkogenním potenciálem, byl součástí obou srovnávaných režimů. Jeho kombinace s cyklosporinem by mohla teoreticky onkogenní potenciál potencovat, na druhou stranu režim konvenční imunosuprese předpokládá vyšší dávky azathioprinu.

Třeška et al. referovali o výskytu 5 případů zhoubného nádorového onemocnění vzniklého de novo po transplantaci ledviny u 4 nemocných z celkového počtu 241 sledovaných, což odpovídá výskytu v pouhých 1,6 %. [240]. Valenta et al. hodnotili soubor 200 příjemců ledviny, přičemž zhoubný nádor vzniklý de novo po transplantaci ledviny zjistili u 4 (2 %) z nich [241].

Uvedené dvě zprávy obsahují informaci o celkovém počtu sledovaných pacientů, v dalších rysech však mají, stejně jako veškeré další publikované práce zaměřené na výskyt zhoubných nádorů po transplantaci ledviny, charakter kazuistických sdělení. Nízký procentuální výskyt zjištěných malignit je zřejmě v souvislosti se všemi výše komentovanými skutečnostmi, navíc se mohl uplatnit i vliv nižšího počtu let sledování pacientů (konkrétní údaj o délce sledování pacientů jsme nedohledali, předpokládáme však kratší interval vzhledem k velikosti sledovaného souboru).

Zajímavé poznatky přináší porovnání výsledků námi provedené analýzy s výsledky studie výskytu zhoubných nádorů u pacientů po transplantaci srdce. Hošková et al. sledovali 623 pacientů, kteří v letech 1984 - 2007 podstoupili transplantaci srdce v IKEM Praha. Zhoubné nádorové onemocnění bylo zjištěno u 92 (14,6 %) pacientů. Průměrná doba do vzniku nádoru po transplantaci srdce byla  $66,6 \pm 41,7$  měsíců (3 měsíce až 11,6 let), výjimkou byl jeden pacient, u něhož došlo k rozvoji kožního nádoru až po 20 letech od transplantace. Nejčastěji zjištěnou diagnózou bylo nádorové onemocnění kůže

(37 pacientů, tj. 40 %), z čehož dvakrát se vyskytl maligní melanom a dvakrát merkel cell karcinom. U osmi pacientů byla zjištěna kumulace nádorů (NMSC + nádor solidního orgánu) s diagnózou NMSC bylo zjištěno i jiné nádorové onemocnění (nádor solidního orgánu) [242]. Je zřejmé, že z hlediska velikosti sledovaného souboru a délky sledování pacientů je provedený výzkum zcela srovnatelný s naší studií. Překvapivě podobné jsou i výsledky hodnocených parametrů (doba do výskytu nádoru  $66,6 \pm 41,7$  vs  $64,8 \pm 42$  měsíců v našem souboru; zhoubné nádorové onemocnění zjištěno u 14,6 % pacientů vs 15,3 % pacientů v našem souboru; kumulace nádorů u 8 pacientů v obou studiích, apod.). Zajímavé poznatky mohlo poskytnout porovnání příjemců transplantace srdce a námi sledovaného souborů z hlediska zjištěných rizikových faktorů pro vznik zhoubných nádorů po transplantaci, bohužel evaluaci rizikových faktorů autorka neuvádí. Srovnání rizika výskytu nádorů oproti referenční populaci také nebylo provedeno.

Jiná aktuální studie brněnských autorů zahrnovala hodnocení pacientů přežívajících 10 let po transplantaci srdce z hlediska výskytu zhoubného nádoru. Také prokázala, že onkologická onemocnění jsou významnou příčinou mortality transplantovaných pacientů [243].

Ostatní publikované práce o problematice výskytu zhoubných nádorových onemocnění po transplantaci ledviny jsou v rámci České republiky reprezentovány pouze přehledovými články a několika kazuistikami.

Kazuistická sdělení referují nejčastěji o potransplantačních lymfoproliferacích [244, 245, 246], urologických malignitách po transplantaci [247, 248, 249, 250], výskytu karcinomu prsu [251], či ovariálního karcinomu u transplantovaných pacientek [252]. Ze zkušenosti našeho pracoviště vychází aktuální kazuistika výskytu Merkel cell karcinomu [253].

Navzdory situaci v tuzemsku, ve světové literatuře lze dohledat řadu studií zahrnujících validní hodnocení výskytu nádorových onemocnění po transplantaci ledvin včetně evaluace rizikových faktorů jejich vzniku. Vedle reportů z velkých nadnárodních registrů jsou nejcitovanějšími publikacemi studie zahrnující porovnání výskytu zhoubných nádorů v populaci transplantovaných pacientů s referenční populací respektive obecnou populací daného státu. Jak již bylo naznačeno, kvalitní analýzy mohou vznikat zejména v těch zemích, kde je srovnání umožněno existencí validního onkologického registru shromažďujícího informace o výskytu nádorových onemocnění v obecné populaci na celostátní či oblastní úrovni.

Výsledky analýz vykazují poměrně velké rozdíly, které jistě souvisí jednak s charakteristikou sledované populace (geografická a environmentální specifika, apod.), jednak s konkrétní užitou metodikou, velikostí sledované populace a délkou vlastního sledování.

Námi sledovaný soubor zahrnuje 603 pacientů, tudíž z hlediska počtu sledovaných pacientů se řadí k menším; celkový počet let sledování pacientů (nejdéle 25 let) při průměrné délce sledování jednoho pacienta  $7,8 \pm 5,2$  let generuje dostatečný počet osoboroků v riziku (v závislosti na hodnocené kategorii se jedná o 4511,4 - 5088,0 osoboroků v riziku), aby výstup byl srovnatelný se zahraničními analýzami.

Patrně nejlépe fungujícím systémem evidence údajů o onkologických onemocněních v Evropě disponují Skandinávské země. Tomu odpovídá i vysoká citovanost autorů populačních studií o výskytu zhoubných nádorů u transplantovaných pacientů v těchto státech.

Situaci ve Finsku popsali Kyllönen et al., kteří provedli celonárodní studii dat 2890 pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v období 1964 – 1997. Celkem zjistili výskyt 230 zhoubných nádorů, z nichž nejčastější byly nádory kůže (52 případů), následované zhoubnými nádory ledviny (22 případů), zhoubnými nádory dutiny ústní (14 případů) a kolorektálním karcinomem (13 případů). Riziko vzniku zhoubných nádorů ve srovnání s obecnou populací Finska vyjádřené ukazatelem SIR bylo významně zvýšené u všech zjištěných diagnóz. Hodnota SIR v kategorii všechny zjištěné zhoubné nádory byla 3,31 (95%CI 2,91 – 3,77), v kategorii kožní nádory dosahovala 39,22 (95%CI 29,29 – 51,43) [51].

Birkeland et al. porovnali výskyt zhoubných nádorů u příjemců transplantace ledviny a v obecné populaci Dánska. Ve sledovaném souboru ( $n = 1821$ ) zaznamenali 209 zhoubných nádorů a vypočetli SIR o hodnotě 3,61 (95%CI 3,12 – 4,14) [52]. V své předchozí studii autoři analyzovali data 5 692 transplantovaných, které sledovali v období 1964 - 1982. Zaznamenali celkem 471 zhoubných nádorů a porovnáním výskytu s údaji registru stanovili SIR všech zjištěných nádorů pro mužské pohlaví 4,6 (95% CI 4,0 – 5,2) a 4,5 (95% CI 4,0 – 5,2) pro ženské pohlaví. Zaznamenali 2 až 5 krát zvýšený výskyt zhoubných nádorů dýchací soustavy, močového měchýře a kolorektálního karcinomu oproti referenční populaci (pro obě pohlaví). Téměř desetinásobný výskyt ve srovnání s referenční populací zaznamenali u zhoubných nádorů ledvin. Největší navýšení výskytu (až 30 násobné) zaznamenali pro zhoubné nádory kůže [53].



Studie Adamiho et al. hodnotila výskyt zhoubných nádorů u 5931 transplantovaných pacientů ve srovnání s údaji švédského celonárodního registru v období 1970-1997. Celkově zjištěných 692 případů zhoubného nádory generovalo SIR 4,0 (95%CI 3,71 - 4,42). Největší riziko vzniku oproti obecné populaci Švédska bylo sledováno v kategorii kožních nádorů, kde hodnota SIR dosahovala 56,21 (95%CI 49,83 - 63,24) [54].

Námi zjištěná hodnota ukazatele SIR pro všechny zhoubné nádory sledovaného souboru je 2,60 (95% CI 2,10 – 3,19), tedy celkové riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění oproti obecné populaci je zhruba o třetinu menší než v uvedených severských zemích. Patrné je mírně vyšší riziko vzniku některých solidních nádorů, které v námi sledovaném souboru bylo významné jen u pacientů mladších 50 let. Podstatný vliv na nárůst celkového rizika však má výrazně vyšší riziko vzniku nádorů kůže ve srovnání s naším souborem. Předpokládá se, že pozorované vysoké riziko vzniku kožních nádorů v populaci transplantovaných v severských oblastech může souviset jednak s nízkým fototypem kůže obyvatelů států Norska, Dánska, Švédska a Finska, který je známým rizikovým faktorem pro vznik nemelanomových kožních karcinomů, jednak s vyšší expozicí obyvatel HPV virům [132]. Imunodeficience navozená u těchto nemocných po transplantaci potencuje vznik některých typů kožních nádorů u těchto rizikových pacientů. Hypotézu podporuje i závěr jiné studie; Moloney hodnotil výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny v Irsku a zjištěný výskyt porovnal s údaji Irského onkologického registru. Hodnota SIR pro zhoubné kožní nádory dosahovala 33,0 (95%CI 24,62 – 42,8) [55].

Naopak menší riziko vzniku zhoubných nádorů po transplantaci ledviny než jsme pozorovali v našem souboru, uvádí recentní studie italských autorů. Analýzou dat 2120 pacientů průměrně sledovaných 6,8 let bylo zjištěno 121 zhoubných nádorů, což odpovídá hodnotě SIR 1,9 (95%CI 0,86 – 4,8). Vysoký výskyt Kaposiho sarkomu (27 případů, SIR 82,0) je vysvětlitelný geografickou polohou studované oblasti. Autoři zaznamenali vysoké riziko vzniku zhoubných nádorů vlastních ledvin příjemců (11 případů, SIR 4,9) [56].

K dispozici je několik dalších studií výskutu zhoubných nádorů po transplantaci mapujících situaci v evropských zemích, většinou je k vyjádření rizika vzniku nádorů užito jednodušší metodiky výpočtu ukazatele kumulativní incidence. Možnost porovnání konkrétních výsledků je tímto omezena - kumulativní incidence totiž udává procento nových onemocnění v populaci za sledovací období, jehož délka je autory definována rozdílně. Lze však konstatovat, že studie potvrzují definovaný trend - jednoznačně vyšší rizika vzniku zhoubných nádorů v populaci transplantovaných, přičemž největší nárůst rizika je sledován u kožních nádorů [44-46,82,254-257].

Kromě evropských zkušeností jsou k dispozici i závěry studie z amerického kontinentu. Villeneuve et al. hodnotil 11 155 pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v období 1981 – 1998. Zaznamenával pouze mimokožní zhoubné nádory a zjištěný výskyt (778 případů) porovnal s databází Canadian Cancer Registry. Výsledná hodnota SIR pro všechny mimokožní zhoubné nádory byla 2,53 (95% CI 2,34 - 2,71) [57]. Podobné riziko vzniku nádorů této kategorie jsme zaznamenali v našem souboru, ovšem pouze u pacientů mladších 50 let (SIR 2,79).

Hodnocení zatím největšího souboru pacientů po transplantaci ledviny (n = 35 765) z hlediska výskytu zhoubných nádorů bylo provedeno v USA. Autoři vycházeli z databáze pacientů United States Renal Data System (USRDS), kterou podrobili analýze z hlediska výskytu zhoubných nádorů na základě údajů systému evidence plateb za zdravotní péči (Medical billing claims). Také potvrdili zvýšení rizika vzniku jak mimokožních zhoubných nádorů, tak zhoubných nádorů kůže [43].

Zajímavé jsou výsledky studií výskytu zhoubných nádorů u transplantovaných pacientů v asijských zemích. Hoshida sledoval soubor 1744 pacientů po transplantaci ledviny v období 1970 – 1995. Výskyt zhoubného nádoru zaznamenal pouze u 46 (2,6 %) pacientů. Provedl porovnání s údaji evidovanými v Osaka Cancer Registry a zjistil hodnotu SIR pro všechny zhoubné nádory 2,78 (95% CI 1,83 – 3,22). I přes velmi nízký absolutní počet zjištěných nádorů bylo dosaženo téměř trojnásobné zvýšení výskytu oproti obecné populaci Japonska. Nejvyšší riziko vzniku bylo zjištěno pro karcinom ledviny, který se ve sledovaném souboru vyskytl 15 krát. Druhým nejčastějším nádorem sledovaných pacientů byl karcinom žaludku. Výskyt této diagnózy je však tradičně vysoký ve všech asijských zemích, takže riziko vzniku tohoto onemocnění u transplantovaných pacientů je jen o méně než polovinu vyšší než je riziko vzniku příslušející obecné populaci (SIR 1,4). Byl zjištěn extrémně nízký výskyt kožních nádorů - ve sledovaném souboru pouze 1 případ [58]. Podobné závěry přineslo i sledování korejských autorů. Ju et al. publikovali populační studii, v níž výskyt zhoubných nádorů zjištěných v souboru 2630 pacientů po transplantaci ledviny porovnávali s výskytem nádorových onemocnění v referenční populaci na základě údajů evidovaných ministerstvem zdravotnictví stanovením poměru intervalové incidence v obou populacích. Užitou (méně přesnou) metodikou zjistili 2,7 krát vyšší výskyt zhoubných nádorových onemocnění u sledovaných pacientů v prvních 3 letech po transplantaci, který stoupal až k třicetinásobnému výskytu 18 let po transplantaci ve srovnání s referenční populací [59]. Skutečnost, že spektrum nádorových onemocnění obyvatel asijských zemí je specifické, je dobře známa. Nárůst

výskytu zhoubných nádorů obecně je však v populaci transplantovaných oproti běžné populaci zcela srovnatelný s námi provedenou studií.

Z publikovaných prací založených na datech velkých transplantačních registrů validní informace poskytuje studie autorů Vajdic et al., kteří provedli analýzu údajů ANZDATA a údaje porovnali s databází Australian National Cancer Statistics Clearing House (NCSCH) spravující databáze osmi regionálních australských registrů. Zpracovali data 10 180 pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v období 1982 – 2003. Kategorii kožních nádorů v analýze nezahrnuli, stanovili hodnotu SIR pro mimokožní zhoubné nádory sledovaných pacientů 3,4 (95%CI 3,22 – 3,59). Ze všech mimokožních nádorů zjistili největší riziko vzniku oproti referenční populaci u anogenitálních karcinomů, následovaly lymfoproliferativní choroby. Nárůst výskytu mimokožních nádorů oproti standardu byl ve srovnání s našimi zkušenostmi více jak dvojnásobný [48].

Výsledky studií výskytu zhoubných nádorů v oblasti Austrálie zohledňující i nádory kůže typicky vykazují mimořádně vysoké riziko vzniku nemelanomových kožních karcinomů u transplantovaných nemocných. Jev samozřejmě souvisí s extrémní expozicí UV záření, jíž jsou obyvatelé během života vystaveni. Přes probíhající kampaň o fotoprotekci je referováno riziko vzniku kožních nádorů v populaci transplantovaných Australanů až 10krát vyšší oproti riziku vzniku nádorů kůže u námi sledovaných pacientů [258].

V námi sledovaném souboru bylo zjištěno, že z hlediska výskytu zhoubných nádorů je nejrizikovější období 2 -10 let po transplantaci. Tomu odpovídá, že průměrná doba do diagnózy zhoubného nádoru byla  $5,4 \pm 3,5$  let. Podobné výsledky publikovala řada jiných autorů. Krátký průměrný interval do zjištění zhoubného nádoru po transplantaci udávají Popov et al., kteří ve svém souboru nádorové onemocnění diagnostikovali v průměru již za 21 měsíců, naopak v souboru sledovaném Ju et al. byla průměrná doba do výskytu malignity 9,3 let [59,259].

Z řady publikovaných prací je zřejmá snaha autorů současně s hodnocením výskytu zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů identifikovat i faktory asociované se zvýšeným výskytem nádorů v této rizikové populaci.

Z demografických charakteristik je téměř vždy diskutován vliv pohlaví a věku. Většina prací referuje o vyšším výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných mužů [39,43-46,254,255,257]. V některých studiích, stejně jako v námi sledovaném souboru,

nebyl vliv pohlaví na výskyt nádoru po transplantaci prokázán [82,127,256]. Spíše výjimečně je vyšší výskyt nádorových onemocnění sledován u žen [59].

Věk je jednoznačným rizikovým faktorem pro vznik nádorového onemocnění v obecné populaci a zřejmě i v populaci transplantovaných. V námi provedené analýze bylo potvrzeno, že pacienti, kteří byli v době transplantace starší, onemocněli zhoubným nádorem častěji. Trend je v souladu se stavem v obecné populaci a odpovídá tomu, že stárnutím dochází ke snížení potenciálu přirozené obnovy poškozených buněk a DNA-reparačních mechanismů vznikajících v důsledku expozice enviromentálním faktorům, např. UV záření [119]. Jelikož však výskyt zhoubných nádorů v obecné populaci narůstá teprve ve vyšších věkových skupinách, bylo také zjištěno, že největší riziko vzniku zhoubného nádoru ve srovnání s obecnou populací je u transplantovaných mladších 45 let. Analogické závěry vyplývají ze všech srovnávaných studií, autoři se liší ve stanovení věkové hranice určující zvýšení rizika (např. London et al. udávali nárůst rizika vzniku nádorů u transplantovaných od 38 let, Gruber et al. až od 50 let) [82,260].

Imunologické parametry bývaly v souvislosti s rizikem vzniku zhoubných nádorů po transplantaci hodnoceny v dřívějších letech, v aktuálních publikacích jsou zpracovány spíše výjimečně. Z recentních prací se vztahem HLA shod mezi dárcem a příjemcem a krevními skupinami příjemců zabývala studie Ju et al., kteří však stejně jako jiní autoři nenašli souvislost mezi hodnocenými imunologickými faktory a výskytem zhoubného nádoru u transplantovaných nemocných [59,257,258]. Stejně závěry plynou i z námi provedené studie.

Podobně základní onemocnění ledvin patří k méně frekventně hodnoceným parametrům z hlediska možného vlivu na riziko vzniku zhoubného nádoru po transplantaci. Ve většině prací, v nichž hodnoceno bylo, nebyla nalezena souvislost mezi typem základního onemocnění jako příčiny ledvinného selhání a výskytem zhoubného nádoru [261]. Také v námi sledovaném souboru jsme tuto souvislost nepotvrdili. Ovšem podle analýzy Kasiske et al. je vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru u pacientů, kteří měli jako příčinu ledvinného selhání diabetickou nefropatii [43]. Jednoznačné vysvětlení pro tuto skutečnost autoři nenašli, spekulují spíše o koincidenci - mezi diabetiky je menší podíl kuřáků, což by mohlo snižovat riziko vzniku zhoubných nádorů těchto nemocných [262].

Délka dialyzační léčby před transplantací byla v našem souboru rizikovým faktorem pro vznik nádorového onemocnění po transplantaci. Také jiní autoři pozorovali vyšší výskyt zhoubných nádorů u těch pacientů, kteří byli v dialyzačním programu déle. Například Kasiske et al. udávají, že riziko roste významně u pacientů, kteří byli před

transplantací dialyzování déle než rok [43]. Podobné závěry referují i další [82]. Bylo prokázáno, že během období dialýzy je snížena schopnost reparace DNA, může dojít k poškození genomu a stimulaci proliferace nádorových buněk, navíc dochází ke kumulaci reaktivních oxidačních produktů a různých karcinogenů (viz kapitola 3.4.2.3). Urémie sama o sobě navozuje stav imunodeficitu. Všechny uvedené faktory mohou potencovat vznik zhoubných nádorů jak po transplantaci, tak ještě během dialyzačního léčení (např. Maisonneuve et al. na základě mezinárodní studie prokázal zvýšení rizika vzniku zhoubných nádorů na vrub dialyzační léčby o asi pětinu) [263].

Pravděpodobně nejčastěji diskutovaným a hodnoceným faktorem je vliv podávané imunosuprese na růst rizika vzniku zhoubných nádorů. V námi sledovaném souboru bylo prokázáno vyšší riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění v souvislosti s medikací azathioprinu a cyklosporinu v rámci iniciální imunosuprese. Naopak medikace mykofenolátu v rámci iniciální imunosuprese působila jako ochranný faktor. Při hodnocení rizika vzniku kožních nádorů byl významný pouze vliv azathioprinu.

Azathioprin je znám svým přímým kancerogenním efektem (funguje jako fotosenzitizér a působí mutageně, podrobně viz kapitola 3.4.1.1), který se projevuje především zvýšeným výskytem kožních nádorů při podávání azathioprinu [39,43,81]. Na druhé straně, v recentní studii Keller et al. specificky sledovali riziko vzniku kožních karcinomů a prekanceróz u 243 pacientů po transplantaci ledviny a vliv azathioprinu na výskyt kožních nádorů neprokázali [264]. Při srovnávání vlivu azathioprinu a cyklosporinu na vznik zhoubných nádorů obecně většina studií prokázala vyšší onkogenní potenciál cyklosporinu [80,254,256]. Vliv mykofenolátu a azathioprinu na vznik nádorových onemocnění po transplantaci extenzivně zkoumal Wang. Zjistil, není rozdíl ve výskytu zhoubných nádorů u transplantovaných pacientů, kteří dostávali vysokou dávkou MMF (3g/den), nižší dávkou MMF (2g/den), nebo azathioprin [87]. V námi sledovaném souboru jsme však zjistili nižší výskyt zhoubných nádorů u pacientů, kteří dostávali jako iniciální imunosupresi kombinaci s mykofenolátem. Také Robson et al. prokázali nižší výskyt zhoubných nádorů při imunosupresi s mykofenolátem [45]. Hodnocení mykofenolátu z hlediska jeho možné onkogenní aktivity je však kontroverzní i podle výsledků experimentálních studií. Dle některých autorů je MMF asociován se zvýšenou invazivitou nádorových buněk [85], někteří naopak popisují možný anti-onkogenní efekt. MMF v experimentu snižoval schopnost adheze buněk některých nádorových linií k endotelu [86,265].

V našem souboru nebyl prokázán vliv počtu akutních rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami na výskyt zhoubného nádoru u sledovaných nemocných.

Toto zjištění je v protikladu s údaji referovanými v literatuře. Opeltz et al. sledovali více než 70 000 příjemců transplantované ledviny a prokázali, že pacienti, u nichž byly rejekční epizody zvládnuty podáním ATG/ALG nebo OKT3 měli jednoznačně vyšší riziko vzniku PTLD [77]. Podobné závěry referují i jiní [266]. Výsledek námi provedené analýzy je zřejmě ovlivněn jednak nízkým počtem zjištěných případů použití antilymfocytárních protilátek v léčbě rejekcí a jednak skutečností, že ve sledovaném souboru se vyskytl pouze jeden případ PTLD.

Obecně je však hodnocení vlivu imunosupresiv na vznik zhoubných nádorů komplikované – nepočetné randomizované kontrolované studie jsou většinou omezeny malým počtem osob a krátkou dobou sledování, interpretace observačních studií je limitována skutečností, že jednotlivé preparáty se používají v kombinacích a při různém dávkování, navíc během času často dochází ke změnám v imunosupresivních režimech sledovaných pacientů.

Bylo by jistě vhodné pokusit se sledovat vliv dalších parametrů na riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů (např. kouření). Problematická je však dostupnost takových údajů. Rozšíření poznatků by mohly přinést observační prospektivní studie, které by umožnily důsledné sledování vlivu mnoha parametrů na výskyt zhoubných nádorů po transplantaci. Taková populační studie probíhá v současnosti ve Španělsku [267].

## 6 ZÁVĚR

Závěry statistického testování hypotéz:

(1) Vypočtení hodnoty standardizovaného poměru incidence (SIR) ukázalo, že výskyt zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci je u pacientů sledovaného souboru vyšší než by byl výskyt očekávaný, kdyby frekvence onemocnění byla stejná jako v obecné populaci ČR; tudíž riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci ledviny ve sledované populaci je vyšší než v obecné populaci ČR; *nulová hypotéza 1 zamítnuta.*

(2) Průměrná doba do výskytu všech zhoubných nádorových onemocnění vzniklých po transplantaci ledviny u sledovaných pacientů je 5,4 let; *nulovou hypotézu 2 nelze zamítnout.*

(3) Zastoupení mužského pohlaví ve skupině sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a ve skupině sledovaných pacientů bez diagnózy nádoru nebylo rozdílné, avšak platí, že pacienti sledovaného souboru s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění vzniklého de novo po transplantaci byli v době transplantace v průměru o 6,8 let starší než sledovaní pacienti bez diagnózy nádoru; *nulová hypotéza 3 zamítnuta.*

(4) Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci a sledovaní pacienti bez diagnózy nádoru se nelišili v zastoupení krevních skupin, v průměrné hladině PRA ani v průměrné hodnotě IK; *nulovou hypotézu 4 nelze zamítnout.*

(5) Srovnávané skupiny se statisticky významně nelišily v zastoupení jednotlivých typů základního onemocnění ledvin jako příčiny ledvinného selhání; *nulovou hypotézu 5 nelze zamítnout.*

(6) Průměrná délka dialyzační léčby u sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci byla průměrně o 11,2 měsíců delší než ve skupině sledovaných pacientů bez diagnózy nádoru; *nulová hypotéza 6 zamítnuta.*

(7) Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádorového onemocnění po transplantaci častěji užívali jako iniciální imunosupresi kombinaci léčiv obsahující azathioprin než sledovaní pacienti bez diagnózy nádoru. Naopak pacienti bez diagnózy zhoubného nádoru častěji užívali jako iniciální imunosupresi kombinaci léčiv obsahující mykofenolát než

pacienti bez nádoru a také častěji než pacienti bez diagnózy nádoru užívali kombinaci bez obsahu cyklosporinu; *nulová hypotézu 7 zamítnuta.*

(8) Srovnávané skupiny se statisticky významně nelišily v počtu akutních rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami; *nulovou hypotézu 8 nelze zamítnout.*

Lze shrnout, že námi provedenou analýzou bylo prokázáno vyšší riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění vzniklých de novo po transplantaci ledviny ve sledované populaci než v obecné populaci ČR a byly identifikovány rizikové faktory spojené s výskytem zhoubných nádorů po transplantaci u sledovaných pacientů, kterými jsou věk pacienta v době transplantace, délka dialyzační terapie před transplantací a typ podávané imunosuprese; platí, že riziko vzniku zhoubného nádoru po transplantaci roste s rostoucím věkem pacienta v době transplantace, s prodlužujícím se obdobím pretransplantační dialýzy a v souvislosti s medikací azathioprinu a cyklosporinu v rámci iniciální imunosuprese. Naopak medikace mykofenolátu v rámci iniciální imunosuprese působí jako ochranný faktor.

Dále bylo prokázáno, že výskyt zhoubných nádorových onemocnění ve sledované skupině oproti očekávanému výskytu onemocnění v obecné populaci ČR nejvíce vzrostl v kategorii „jiný zhoubný nádor kůže“, která zahrnuje převážně nemelanomové kožní karcinomy. Riziko vzniku uvedených kožních nádorů vzniklých u sledovaných pacientů po transplantaci ledviny je 7,39 krát vyšší než v obecné populaci ČR. Ještě vyšší riziko vzniku uvedených kožních nádorů bylo zjištěno u sledovaných pacientů mladších 50 let. Při stratifikaci dle počtu let po transplantaci bylo z hlediska výskytu kožního nádoru nejrizikovější období 2 -10 let. Riziko vzniku kožních nádorů však rostlo již časně po transplantaci a přetrvávalo významně zvýšené i více než 10 let po výkonu, čímž se lišilo od charakteru rizika vzniku mimokožních nádorů. Platí, že průměrný věk pacientů sledovaného souboru v době zjištění kožního nádoru byl výrazně nižší než je průměrný věk pacientů v obecné populaci v době diagnózy kožního nádoru, resp. C44 dle údajů NOR (60,7 vs 69,6 let).

Vzhledem ke zjištěnému vysokému riziku vzniku kožních nádorů u transplantovaných nemocných, které bylo prokázáno jak v našem souboru, tak ve srovnatelných zahraničních studiích, předpokládáme, že právě onkodermatologie je oblastí, jíž by měla být věnována větší pozornost. V řadě transplantačních center (včetně centra FNOL) je stále běžnou praxí, že se imunosuprimovaný pacient po transplantaci dostává do péče dermatologa či



onkologa teprve poté, co je nádor kůže diagnostikován. Jinak je tomu ve většině vyspělých zahraničních zemí, kde systematické vyšetřování kůže dermatologem je nedílnou součástí potransplantační péče o pacienty. Je velmi pozitivní, že tento trend začíná pronikat i do prostředí České republiky a již existují pracoviště, kde specialista v onkologické dermatologii je součástí týmu odborníků poskytujících péči o transplantované pacienty (FN Plzeň, doc. Cetkovská; FN Motol, prim. Machovcová).

Považujeme za nezbytné, aby také všichni kandidáti transplantace ledviny transplantačního centra FN Olomouc byli adekvátně informováni o riziku vzniku kožních nádorů a včas podstupovali dermatologické vyšetření, které umožní adekvátní léčbu zjištěných kožních prekancerózních lézí a karcinomů, eventuálně jiných typů zhoubných nádorů kůže. Doporučujeme, aby dermatologické vyšetření bylo součástí klinických vyšetření standardně prováděných při zařazení pacienta do čekací listiny na transplantaci. Potransplantační péče by měla být diverzifikována podle rizika pro jednotlivé skupiny pacientů (viz Příloha D). Odhad rizika vzniku kožního nádoru u konkrétního pacienta na základě stanovení biodózy, anamnestických údajů o míře expozice slunečnímu záření a výskytu kožních lézí a důkladného vyšetření kůže by měl být součástí prvního dermatologického vyšetření. Dermatologický nález by měl být zohledněn také při následné volbě potransplantační imunosupresivní terapie. Jak již bylo komentováno v teoretické části práce, antiproliferativní účinky mTOR inhibitorů byly jednoznačně prokázány v mnoha studiích. Zdá se, že právě kožní malignity jsou oblastí, kde se antionkogenní potenciál mTOR inhibitorů uplatňuje nejlépe ze všech nádorových onemocnění [268,269]. Dle závěrů aktuální prospektivní randomizované studie, z převedení na sirolimus navíc mohou pacienti s výskytem kožního nádoru či pacienti ve vysokém riziku vývoje nádoru (z premaligní léze) profitovat i po mnoha letech jiné imunosuprese [270]. Na druhé straně nasazení mTOR inhibitorů musí být vždy pečlivě zváženo z hlediska úrovně renálních funkcí konkrétního pacienta (kontraindikováni jsou pacienti s proteinurií > 0,8 g/den a pacienti ve vysokém riziku vzniku rejekce) [96].

Složitější je zaujetí postoje k otázce uplatnění programů prevence mimokožních zhoubných nádorů v populaci transplantovaných pacientů. Jak již bylo uvedeno, systematický screening se může týkat pouze diagnóz, pro jejichž detekci existuje adekvátní test (viz kapitola 3.6.3). Ze závěrů studií ovšem vyplývá, že tyto tzv. preventabilní diagnózy vesměs nepatří mezi onemocnění, jejichž výskyt by byl v populaci transplantovaných pacientů markantně zvýšen ve srovnání s jejich výskytem v obecné populaci. Platí, že rozhodnutí o provádění screeningu by mělo předcházet zvážení

nákladů na dosažené účinky provedených intervencí. Vzhledem k a priori snížené naději přežití transplantovaných nemocných ve srovnání s obecnou populací by jejich extenzivní preventivní vyšetřování nemohlo být obhájeno z hlediska cost-effectiveness analýz. Z těchto důvodů se domníváme, že paušální preventivní vyšetřování transplantovaných pacientů nad rámec celoplošného národního screeningu by nemohlo být optimálním řešením. Skutečnost, že v populaci transplantovaných nemocných bylo jednoznačně prokázáno zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění, však nelze pomíjet! Domníváme se, že na místě je spíše přístup vyjádřený anglickým termínem „diagnostic vigilance“, tedy diagnostická bdělost lékaře. Doporučujeme indikovat vyšetření s cílem detekce eventuální malignity u transplantovaných pacientů i nad rámec zavedeného screeningu, jejich plán by však měl být individualizován s ohledem na přítomnost rizikových faktorů vzniku zhoubného nádoru a na prognózu konkrétního pacienta. Nezbytnou podmínkou úspěšné implementace navržené koncepce strategie přístupu k diskutované problematice je adekvátní erudice a zainteresovanost všech lékařů poskytujících péči transplantovaným nemocným.

**Vlastní přínos předkládané práce spatřujeme zejména v následujících skutečnostech:**

(1) Podařilo se vytvořit ucelený přehled aktuálních poznatků o problematice výskytu zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů se zaměřením na nádory vzniklé de novo po transplantaci ledviny. Důraz byl kladen především na umožnění komplexního vnímání a pochopení typicky mezioborového problému.

Ačkoli práce není vyčerpávajícím přehledem informací o jednotlivých zpracovávaných tématech, poskytuje revizi dostatečně fundovanou, aby mohla oslovit lékaře více specializací a umožnit tak rozšíření vědomostí o diskutované problematice mezi odbornou veřejností.

(2) Byla provedena analýza, která jako první hodnotí výskyt a riziko vzniku zhoubných nádorových onemocnění v populaci nemocných po transplantaci ledviny v České republice ve srovnání s referenční populací (tj. obecnou populací České republiky) a analyzuje rizikové faktory vzniku zhoubných nádorů u těchto nemocných.

(3) Byl poskytnut přehled doporučení zahraničních iniciativ pro prevenci výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny a na základě syntézy vlastních a empirických i experimentálních poznatků publikovaných ve světové literatuře byl vytvořen návrh koncepce optimální preventivní strategie výskytu zhoubných nádorových onemocnění pro pacienty sledované v transplantačním registru Fakultní nemocnice Olomouc.

**Konstatujeme, že byly splněny všechny na počátku definované cíle disertační práce.**

Do budoucna očekáváme, že další rozšíření vědomostí o výskytu a okolnostech vzniku zhoubných nádorů u pacientů po transplantaci ledviny v ČR umožní přijmout opatření, která svými důsledky povedou ke snížení morbidity mortality v této rizikové populaci.

## 7 SOUHRN

Zhoubná nádorová onemocnění diagnostikovaná u příjemců transplantace ledviny jsou významným limitujícím faktorem dobré prognózy dlouhodobého přežití transplantovaných nemocných. Zatímco ve většině vyspělých států byly provedeny validní epidemiologické studie výskytu zhoubných nádorů v populaci transplantovaných pacientů, v České republice jsou publikované práce diskutované problematiky představovány téměř výhradně přehledovými články a kazuistikami.

Hlavním cílem naší práce bylo provést komplexní analýzu výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů registru Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL), kteří podstoupili transplantaci ledvin, a analyzovat rizikové faktory vzniku zhoubných nádorů u sledovaných pacientů.

Soubor tvořilo 603 pacientů po transplantaci ledviny, kteří byli v období 1. 1. 1984 – 31. 12. 2009 sledováni v transplantačním registru FNOL. Výskyt zhoubných nádorů ve sledované populaci byl zjišťován retrospektivní analýzou lékařské dokumentace, jejíž výstupy byly doplněny o údaje databáze Národního onkologického registru.

Ve sledovaném souboru bylo zjištěno 101 zhoubných nádorů vzniklých de novo po transplantaci ledviny u celkem 92 pacientů. Nejčastěji byly diagnostikovány nádory kůže (C44, jiný zhoubný nádor kůže), které se vyskytly u 53 pacientů, následovaly zhoubné nádory močové soustavy, dýchací a trávicí soustavy. Potransplantační lymfoproliferace byla zaznamenána pouze u jednoho pacienta.

Průměrný věk pacientů sledovaného souboru v době zjištění zhoubného nádorového onemocnění byl výrazně nižší než je průměrný věk pacientů v obecné populaci v době diagnózy zhoubného nádoru dle údajů NOR (60,7 vs 69,6 let u pacientů s kožním nádorem, 59,9 vs 65,2 u pacientů s mimokožním nádorem).

Analýza výskytu zhoubných nádorových onemocnění vypočtením ukazatele SIR ukázala zvýšený výskyt zhoubných nádorů u sledovaných pacientů ve srovnání s obecnou populací ČR. Největší navýšení rizika vzniku nádoru bylo prokázáno v kategorii „jiný zhoubný nádor kůže“, kde dosahovalo 7,39 násobku rizika vzniku nádoru v obecné populaci ČR. V kategorii „všechny zhoubné nádory“ bylo prokázáno 2,6 násobné zvýšení rizika vzniku onemocnění oproti situaci v obecné populaci ČR.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou sledovaných pacientů bez diagnózy zhoubného nádorového onemocnění obecně a skupinou sledovaných pacientů s diagnózou zhoubného nádoru vzniklého de novo po transplantaci v zastoupení pohlaví, typu základního onemocnění ledvin, v zastoupení krevních skupin, v průměrné hladině panel reaktivních protilátek (PRA), v průměrné hodnotě indexu kompatibility (IK), či v počtu akutních rejekčních epizod léčených antilymfocytárními protilátkami.

Jako statisticky významné pro výskyt zhoubného nádoru se ukázaly věk pacienta v době první transplantace, délka dialyzační léčby před transplantací a typ iniciální imunoprese. Sledovaní pacienti s diagnózou zhoubného nádoru byli v době transplantace starší a absolvovali delší dialyzační léčbu než pacienti bez nádoru. Pacienti, kteří jako iniciální imunopresi dostávali kombinaci obsahující mykofenolát a kombinaci bez cyklosporinu, měli zjištěno signifikantně méně zhoubných nádorů než pacienti s jinou kombinací léčiv iniciální imunoprese. Naopak azathioprin byl spojen s vyšším rizikem vzniku nádorových onemocnění u sledovaných pacientů. Pro výskyt kožních nádorů se ukázaly významné tytéž studované parametry s výjimkou ochranného efektu mykofenolátu.

Námi zjištěné výsledky jsou se zřetelem na geografická a environmentální specifika konzistentní se závěry porovnatelných studií zahraničních autorů.

Domníváme se, že optimální preventivní strategie výskytu nádorových onemocnění pro pacienty transplantačního centra FNOL by měla zahrnovat odborné dermatologické vyšetření. Dermatologem zjištěné zvýšené riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění kůže je stejně jako anamnéza výskytu jakéhokoli zhoubného nádoru u pacienta podstupujícího transplantaci ledviny důležitým aspektem, který by měl být zohledněn při volbě typu imunopresivní terapie. Program detekce mimokožních zhoubných nádorů by měl být individualizován. Koordinovaná spolupráce zapojených lékařských oborů a vysoká erudovanost lékařů je nezbytnou podmínkou úspěšné implementace navržené koncepce preventivní strategie výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny.

## 8 SUMMARY

Malignant diseases diagnosed in kidney transplant recipients are an important limiting factor for prognosing the long-term survival of transplant patients. While most developed countries have conducted valid epidemiological studies of malignant tumors in renal transplant patients, the Czech Republic has published papers presenting the issue almost exclusively as reviews and case studies.

The main aim of our study was to analyze the incidence of malignant tumors in renal transplant patients included in the registry of the Teaching Hospital in Olomouc (FNOL) and to analyze the risk factors for malignant tumors in these patients.

The sample consisted of 603 patients who had undergone kidney transplantation in the period 01/01/1984 to 12/31/2009 and who had been followed through the transplant registry of FNOL. The incidence of malignant tumors in the study population was a retrospective analysis from medical records. The results were supplemented with data from the National Cancer Registry database.

We found 101 cancers arising de novo after renal transplantation in 92 patients. Most were diagnosed with skin cancer (C44, other malignant skin tumors) found in 53 patients, followed by malignant tumors of the urinary system, respiratory system and digestive system. Post-transplant lymphoproliferation was found in only one patient.

The average age of the patients in the sample followed, at the time of malignant tumor diagnosis was significantly lower than the average age of patients in the general population at the time of malignant tumor diagnosis according to NOR data (60.7 vs 69.6 years in patients with skin cancer, 59.9 vs 65.2 years in patients with non-skin cancer).

Analysis of the incidence of malignant tumors by calculating SIR indicators showed an increased incidence of malignant tumors in renal transplant patients over the general population of the Czech Republic. The greatest increase in risk of cancer was demonstrated in the category "other malignant skin tumors, which was 7.39 times the risk of cancer in the general population. In the category "all cancers" we found a 2.6-fold increased risk of developing cancer than in the general population of the CR.

There was no statistically significant difference between patients with no diagnosis of malignant tumor and patients diagnosed with malignant tumor arising de novo after transplantation in terms of gender, type of basic renal disease, blood group in average

levels of panel reactive antibodies (PRA), average value of index of compatibility (IC), or number of acute rejection episodes treated with lymphocyte depleting antibodies.

There was a statistically significant difference in incidence of malignant tumors for age at first transplantation, duration of dialysis before transplantation and type of initial immunosuppression. Patients with malignant tumors were diagnosed at an older age at time of transplantation and dialysis therapy had been of longer duration than in patients without cancer. Patients who received as initial immunosuppression regimens a combination of mycophenolate and without cyclosporine, had significantly fewer cancers than those with other combinations of drugs as initial immunosuppression. Azathioprin, in contrast was associated with increased risk of cancer. As regards, the incidence of skin cancers, the study showed the same parameters except for the protective effect of mycophenolate.

Our results in regard to geographical and environmental factors are consistent with the conclusions of the comparative studies of international authors.

We believe that the optimal preventive strategy for cancer patients in the renal transplant center at FNOL should include specialist dermatological examination. An increased risk of developing malignant skin cancer found by the dermatologist as well as the history of general malignancy in patients undergoing kidney transplantation present an important aspect to be considered when selecting the type of immunosuppressive therapy. A program detection of non – skin malignant tumors should be individualized. The coordinated cooperation of the medical disciplines involved and the acumen of physicians is a necessary condition for the successful implementation of preventive strategies of malignant tumors in patients after kidney transplantation.

**Key words:** Renal transplantation, posttransplant malignancies, immunosuppression, screening.

## 9 SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY A PRAMENŮ

1. Webster A, Chapman J. Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry: the 28th annual report, 2005. Chapter 10, Cancer report[online]. [cit. 2010-09-20]. Dostupné na: <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/28threport/files/>.
2. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80:254-64.
3. Draft guiding principles on human organ transplantation. Geneva: WHO [online]. [cit. 2009-12-10]. Dostupné na: [http://www.who.int/ethics/topics/transplantation\\_guiding\\_principles/en/](http://www.who.int/ethics/topics/transplantation_guiding_principles/en/).
4. Česká transplantační společnost. Praha: CTS [online]. [cit. 2010-07-31]. Dostupné na: <http://www.transplant.cz>
5. Murray JE. Human kidney transplant conference. *Transplantation*. 1964;2:147-52.
6. Murray JE, Gleason R, Bartholomay A. Second report of registry in human kidney transplantation. *Transplantation*. 1964;40:660-64.
7. Murray JE, Gleason R, Bartholomay A. Fourth report of the Human Kidney Transplant Registry: 16 September 1964 to 15 March 1965. *Transplantation*. 1965;3:684-89.
8. McKhann CF. Primary malignancy in patients undergoing immunosuppression for renal transplantation. *Transplantation*. 1969;8:209-212.
9. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, et al. Malignant lymphomas in transplant patients. *Transplant Proc*. 1969;1:106-110.
10. Penn I, Halgrimson CG, Starzl TE. De novo malignant tumors in organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 1971;3:773-78.
11. Penn I, Starzl TE. Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation*. 1972;14:407-12.
12. Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet*. 1973;2:55.
13. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. The 13th report of the Human Renal Transplant Registry. *Transplant Proc*. 1977;9:9-13.
14. Penn I. Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant Proc*. 1977;9:1121-24.
15. Sheil AG. Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Transplant Proc*. 1977;9:1133-36.
16. Jacobs C, Brunner FP, Brynner H, et al. Malignant diseases in patients treated by dialysis and transplantation in Europe. *Transplant Proc*. 1981;13:729-32.
17. Birkeland SA. Cancer in transplanted patients – the Scandia-transplant material. *Transplant Proc*. 1983;15:1071-75.
18. Doak PB, Montgomerie JZ, North JD, et al. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br Med J*. 1968;4:746-9.
19. Pritzker KP, Huang SN, Marshall KG. Malignant tumours following immunosuppressive therapy. *Can Med Assoc J*. 1970;103:1362-65.
20. Berger HM, Goldman R, Gonick HC, et al. Epidermoid carcinoma of the lip after renal transplantation. Report of two cases. *Arch Intern Med*. 1971;128:609-11.
21. Sloan GM, Cole P, Wilson RE. Risk indicators of de novo malignancy in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1977;9:1129-32.
22. Kašílková J, Kočandrlé V, Jirka J, et al. Mnohotný imunoblastický sarkom tenkého střeva po transplantaci ledviny. *Tranplant*. 1982;1:42-46.
23. Martin DC, Rubini M, Rosen VJ. Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation of cancer. *Jama*. 1965;192:82-4.



24. MacIntosh DA, McPhaul JJ, Peterson L, et al. Homotransplantation of a cadaver neoplasm in renal homograft. *Jama*. 1965;192:1171-3.
25. Maclean LD, Dossetor JB, Gault MH, et al. Renal transplantation using cadaver donors. *Arch Surg*. 1965;91:288-91.
26. Wilson RE, Hager EB, Hampers CL, et al. Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft. *N Engl J Med*. 1968;278:479-82.
27. Wilson RE, Penn I. Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transplant Proc*. 1975;7:327-31-33.
28. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant*. 1977;2:7-12.
29. Detry O, Honore P, Hans MF, et al. Organ donors with primary central nervous system tumor. *Transplantation*. 2000;70:244-48.
30. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, et al. Transplant Tumor Registry:donor related malignancy. *Transplantation*. 2002;74:358-62.
31. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*. 2002;74(10):1409-13.
32. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation*. 2007;84:272-74.
33. Peltz J. Man dies on uterine cancer linked to transplant. New York: MSN [online]. [cit 2010-09-29]. Dostupné na: <http://www.msnbc.msn.com/id/37381460/>.
34. Pokorná E. Dárci ledvin. In: Viklický O, Janoušek L, Baláž P, et al. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. Praha: Grada; 2008.65-81.
35. Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:71-85.
36. International Consensus Document Standardization of Organ Donor Screening to Prevent Transmission of Neoplastic Diseases. Select Committee of Expert in the Organisational Aspects of Cooperation in Organ Transplantation, Council of Europe. *Transplant Newslett.*, 1997;2.
37. Viklický O. Zařazování nemocných na čekací listinu k transplantaci ledviny a jejich sledování. In: Viklický O, Janoušek L, Baláž P, et al. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. Praha: Grada; 2008. 45-62.
38. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant*. 1997;2:14-17.
39. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Transplant recipient with a history of malignancy: risk of reccurent and de novo cancers. *Transplant Rev*. 2005;19:55-64.
40. Kauffman HM. Malignancies in organ transplant recipients. *J Surg Oncol*. 2006;94:431-33.
41. Chapman JR, Sheil AG, Disney AP. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33:1830-31.
42. Taioli E, Piselli P, Arbustini E, et al. Incidence of second primary cancer in transplanted patients. *Transplantation*. 2006;81:982-85.
43. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4:905-13.
44. Gaya SB, Rees AJ, Lechler RI, et al. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation*. 1995;59:1705-9.
45. Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2005;5:2954-60.
46. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialysis treatment. *Clin Transplant*. 1996;10:461-69.

47. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:87-93.
48. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama.* 2006;296:2823-31.
49. Chapman JR, Webster AC. Cancer after renal transplantation: next challenge. *Am J Transplant.* 2004;4:841-42.
50. Dos Santos Silva, I. *Cancer epidemiology: Principles and methods.* Lyon: IARC; 1999.442.
51. Kyllonen L, Pukkala E, Eklund B. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int.* 1994;7(1):350-2.
52. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet.* 2000;27:1886-7.
53. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer.* 1995;60:183-9.
54. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ plantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer.* 2003;89(7):1221-7.
55. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154:498-504.
56. Piselli P, Busnach G, Citterio F, et al. Kidney transplant and cancer risk: an epidemiological study in Northern and Central Italy. *Epidemiol Prev.* 2008;32:205-11.
57. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:941-8.
58. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer.* 1997;71:517-20.
59. Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, et al. Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transpl Int.* 2009;22:644-53.
60. Burnet FM. *Cancer-a biologic approach.* Brit Med J. 1957;1:841-847.
61. Thomas L. *Cellular and humoral aspects of hypersensitive states.* New York: Hoeber-Harper; 1959.
62. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer Imunoediting: From immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3:2230-31.
63. Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory cell T cells, early metastasis and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2654-66.
64. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351:623-28.
65. McGeown MG, Douglas JF, Middleton D, et al. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: post-graft neoplasia 1968-1999, comparing azathioprine only with cyclosporinthe based regimes in a single centre. *Clin Transpl.* 2000;1:193-202.
66. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation.* 2002;74:1746-51.
67. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporin reduces cancer progresion by a cell-autonomous mechanism. *Nature.*1999;397:530-34.
68. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation.* 2003;76:597-602.

69. Teicher BA. Malignant cells, directors of the malignant process: role of transforming growth factor-beta. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20:133-43.
70. Baiocchi OC, Colleoni GW, Caballero OL, et al. Epstein-Barr viral load, interleukin 6 and interleukin 10 in posttransplant lymphoproliferative disease: A nested case-control study in a renal transplant cohort. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:533-39.
71. Tanner JE, Meneses J. Interleukin 6 and Epstein-Barr virus induction by cyclosporine A: Potencial role in lymphoproliferative disease. *Blood.* 1994;84:3956-64.
72. Rivera A, Maxwell SA. The p53-induced gene-6 (proline oxi dase) mediates apoptosis through a calcineurin-dependent pathway. *J Biol Chem.* 2005;28:29346-54.
73. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol.* 2005;125:1020-25.
74. Sugie N, Fujii N, Danno K. Cyclosporin-A suppresses p53 dependent repair DNA synthesis and apoptosis following ultraviolet-B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:163-68.
75. Koehl GE, Andrassy J, Guba M, et al. Rapamycin protects allograft from rejection while simuntaneously attacking tumours in immunosuppressed mice. *Transplantation.* 2004;77:1319-26.
76. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney trans plant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003961.
77. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4:222-30.
78. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient sur vival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;76:1289-93.
79. Penn I. Posttranplant malignancies. *Transplant Proc.* 1999;31:1260-62.
80. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, et al. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type immunosuppression. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:785-88.
81. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science.* 2005;309:1871-74.
82. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients *Lancet.* 1995;346:403-06.
83. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science.* 1996;273:1109-11.
84. Penn I. Malignant tumours in organ transplant recipients. Berlin: Springer; 1970.
85. Blaheta RA, Bogossian H, Beecken WD, et al. Mycophenolate mofetil increases adhesion capacity of tumor cells in vitro. *Transplantation.* 2003;76:1735-41.
86. Engl T, Makarevic J, Relja B, et al. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on growth factor-beta 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:607-14.
87. Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc.* 2004;36:2068-70.
88. Funch DP, Ko HH, Travasso J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder among renal transplant patients in relation to the use of mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2005;80:1174-80.
89. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Nielsen GL, et al. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:709-11.

90. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, et al. for the New Hampshire Skin Cancer Study Group. Increase in incidence of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. *Int J Cancer*. 1999;81:555-59.
91. Rutz HP. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet*. 2002;360:1969-70.
92. Herr I, Ucur E, Herzer K, et al. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Res*. 2003;63:3112-20.
93. Cidlowski JA, King KL, Evans-Storms RB, et al. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in the immune system. *Recent Prog Horm Res*. 1996;51:457-90; discussion 490-1.
94. Von Knebel Doeberitz M, Koch S, Drzonek H, et al. Glucocorticoid hormones reduce the expression of major histocompatibility class I antigens on human epithelial cells. *Eur J Immunol*. 1990;20:35-40.
95. Jusko WJ. Pharmacokinetics and receptor-mediated pharmacodynamics of corticosteroids. *Toxicology*. 1995;102:189-96.
96. Viklický O. Imunosupresivní terapie. *Postgraduální medicína*. 2008;9:996-1006.
97. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005;80:1233-43.
98. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol*. 2004;14:1296-302.
99. Jacinto E, Loewitch R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol*. 2004;6:1122-8.
100. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002;8:128-35.
101. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med*. 1999;77:527-43.
102. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist*. 2000;5:3-10.
103. Yarosh DB, Boumakis S, Brown AB, et al. Measurement of UVB-induced DNA damage and its consequences in models of immunosuppression. *Methods*. 2002;28:55-62.
104. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:581-89.
105. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors or sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87:233-37.
106. Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009;87:19-22.
107. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: A successful treatment for posttransplant Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77:760-63.
108. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1317-20.
109. Botarynska M, Watorek E, Smolska D, et al. Anticancer effect of sirolimus in renal allograft recipients with de novo malignancies. *Transplant Proc*. 2007;39:2736-39.
110. MacDonald HS. Cancer and transplantation intersect at the mammalian target of rapamycin. *Transplantation*. 2007;84:682.
111. Monaco PA. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009;87:157-162.

112. Zur Hausen H. Virus in human cancers. *Science*.1991;254:1167-73.
113. Kapras J., Kohoutová M., Otová B.; Kapitoly z lékařské biologie a genetiky I. Praha: Karolinum; 1996.
114. Nindl I, Rösl F. Molecular concept of virus infections causing skin cancer in organ transplant recipients. *Am J Transpl*. 2008;8:2199-2204.
115. Fragnet L, Kut E, Rasschaert D. Comparative functional study of the viral telomerase RNA based on natural mutations. *J Biol Chem*. 2005;280:23502-15.
116. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC [online]. [cit. 2010-08-30]. Dostupné na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currenta1background0706.php>.
117. Hsi ED, Singleton TP, Swinnen L, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in posttransplantation patients. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:100-6.
118. Aull MJ, Buell JF, Peddi VR, et al. MALToma: a Helicobacter pylori associated malignancy in transplant recipients: a report from Iseal Penn Transplant Tumor Registry with a review of a published literature. *Transplantation*. 2003;75:225-8.
119. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER. DNA repair and aging in basal cell carcinoma: a molecular epidemiology study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1614-18.
120. Birkeland SA. Malignancy occurring de novo after transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 1998;3:82-9.
121. Steward GH, Bucciattenti G, Agodoa L, et al. Cancer of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:197-207.
122. Malachi T, Zevin D, Gafter M, et al. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int*.1993;44:385-9.
123. Nalesnik MA, Starzl TE. On the crossroad between tolerance and posttransplant lymphoma. *Curr Opin Organ Transplant*. 1997;2:30-5.
124. Goldstein DJ, Austin JHM, Zeuch N, et al. Carcinoma of the lung after heart transplantation. *Transplantation*. 1996;63:772-5.
125. Bouwes-Banvick JN, Vermeer BJ, Van der Woude FJ, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal transplant recipients. *N Engl J Med*. 1991;325:843-8.
126. Czarnecki D, Watkins F, Leahy S, et al. Skin cancers and HLA frequencies in renal transplant recipients. *Clin Lab Invest*. 1992;185:9-11.
127. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1859-64.
128. Harris NL, Swerlow SH, Frizzera G, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press; 2001. 264-269.
129. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:222-9.
130. Penn, I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*. 1997;64:669-73.
131. Woodle, E., Hanaway, M., Buell, J., et al. Kaposi's sarcoma: an analysis of the US and international experiences from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplant Proc*. 2001;33:3660-1.
132. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
133. Webb MC, Compton F, Andrews PA, et al. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*. 1997;29:828-30.

134. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:167-76.
135. Schultz TF. Cancer and viral infection in immunocompromised individuals. *Int J Cancer.* 2009;15(125):1755-63.
136. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng U, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation.* 2005;80:883-889.
137. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;49:177-86.
138. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1996;61:274-8.
139. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, et al. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154:472-7.
140. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplantation Rev.* 2009;23:178-189.
141. Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Eur J Med.* 1993;2:339-43.
142. Allen U. Human herpesvirus type 8 infections among solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2002;6:187-92.
143. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med.* 1998;339:1358-63.
144. Campistol JM, Albanell J, Arns W, et al. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies – clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:136-42.
145. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al. A metaanalysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2002;28:113-7.
146. Friedlaender MM, Rubinger D, Rosenbaum E, et al. Temporary regression of Merkel cell carcinoma metastases after cessation of cyclosporine. *Transplantation.* 2002;73:1849-50.
147. Mozzanica N, Cattaneo A, Fracchiolla N, et al. Posttransplantation cutaneous B-cell lymphoma with monoclonal Epstein-Barr virus infection, responding to acyclovir and reduction in immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:964-8.
148. Dreno B. Skin cancer after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1052-8.
149. Nalesnik MA. Clinicopathologic characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders - Recent results. *Cancer Res.* 2002;159:9-18.
150. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:145-55.
151. Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol.* 1995;13:961-7.
152. Hanson MN, Morrison VA, Peterson BA, et al. Posttransplant T-cell lymphoproliferative disorders - an aggressive, late complication of solid-organ transplantation. *Blood.* 1996;88:3626-33.
153. Draoua HY, Tsao L, Mancini DM, et al. T-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders after cardiac transplantation: a single institutional experience. *Br J Haematol.* 2004;127:429-54.
154. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1758-63.
155. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1346-53.

156. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;13:1209-18.
157. Rowe DT, Qu L, Reyes J, et al. Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1612–15.
158. Swinnen LJ, Costanza-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990;323:1723-28.
159. Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, et al. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant.* 2002;6:396-9.
160. Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of posttransplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5:2894-2900.
161. Funch DP, Brady J, Ko HH, et al. Methods and objectives of large US multicenter study of posttransplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. Recent results. *Cancer Res.* 2002;159:81-8.
162. Starzl TE, Nalesnik ME, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *Lancet.* 1984;1:583-87.
163. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. *Blood.* 1998;92:3137-47.
164. Cohen JI. Epstein-Barr virus Lymphoproliferative Disorder Associated with Acquired Immunodeficiency. *Medicine.* 1991;70:137-60.
165. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and Mayo Clinic Organized International Concensus Development Meeting. *Transplantation.* 1999;68:1517-25.
166. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol.* 2000;11:113-6.
167. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders: result of prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2006;107:3053-7.
168. Davis CL, Wood BL, Sabath DE, et al. Interferon –Alpha Treatment of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Recipient of Solid Organ Transplants. *Transplantation.* 1998;66:1770-79.
169. Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, et al. Adoptive Cell Therapy Against EBV-related malignancies: A Survey of Clinical Results. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:1265-94.
170. Cohen JI, Bollard CM, Khanna R, et al. Current Understanding of the Role of Epstein-Barr Virus in Lymphomagenesis and Therapeutic Approaches to EBV-associated Lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:27-34.
171. Penn I. Primary kidney tumours before and after renal transplantation. *Transplantation.* 1995;59:480-5.
172. Moudouni Sm, Tligui M, Doublet JD, et al. Nefron-sparing surgery for de novo renal cell carcinoma in allograft kidneys. *Transplantation.* 2005;80:865-7.
173. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int.* 2002;61:2201-9.
174. Javidan J, Stricker HJ, Timboli P, et al. Prognostic significance of 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1999;162:1277-81.

175. Weimer W, Schellekens H, Lameier LDF , et al. Double-blind study of interferon administration in renal transplant recipients. *Euro J Clin Investigation*. 2003;217-9.
176. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:909–18.
177. Gemmil RM, Zhou M, Costa L, et al. Synergistic growth inhibition by Iressa and Rapamycin is modulated by VHL mutations in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2005;92:2266-77.
178. Hasegawa Y, Mita K, Matsubara A, et al. Multidisciplinary treatment including sorafenib stabilized the bone metastases of renal cell carcinoma in an immunosuppressed renal transplant recipient. *Int J Clin Oncol*. 2009;14:465-7.
179. Ribal MJ, Rodriguez F, Musquera M et al. Nephron-sparing surgery for renal tumor: a choice of treatment in an allograft kidney. *Transplant Proc*. 2006;38:1359–62.
180. Lamb GW, Baxter GM, Rodger RS, et al. Partial nephrectomy used to treat renal cell carcinoma arising in a live donor transplant kidney. *Urol Res*. 2004;32:89–92.
181. Hruby GW, Fine JK, Landman J. Ultrasound-guided percutaneous ablation of a renal mass in a renal allograft. *Urology*. 2006;68:891–6.
182. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM. Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology*. 1997;50:525.
183. Kao YL, Ou YC, Yang CR, et al. Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients. *World J Surg*. 2003;27:912–6.
184. Banyai-Falger S, Maier U, Susani M, et al. High incidence of nephrogenic adenoma of the bladder after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65:511–4.
185. Tuttle TM, Williams GM, Marshall FF. Evidence for cyclophosphamide-induced transitional cell carcinoma in a renal transplant patient. *J Urol*. 1988;140:1009-11.
186. McInerney PD, Koffman CG, Mundy AR. Human papillomavirus-related bladder cancer following renal transplantation. *Br J Urol*. 1993;72:663–4.
187. Besarani D, Cranston D. Urological malignancy after renal transplantation. *BJU International*. 2007;100:502-5.
188. Palou J, Angerri O, Segarra J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*. 2003;76:1514–6.
189. Muruve NA, Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80:709-16.
190. Richman P, Malavaud B, Bitcher MO. Results of 51 renal transplants with the use of bowel conduits in patients with impaired bowel function: a retrospective multicentre study. *Transplant Proc*. 1995;27:2427-9.
191. Master VA, Meng MV, Grossfeld GD, et al. Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. *J Urol*. 2004;171:1085–8.
192. Goldberg ID, Garnick MB, Bloomer WD. Urinary tract toxic effect of cancer therapy. *J Urol*. 1984;132:1-8.
193. Sacoto CC, Marco SL, Mateu PB. De novo urological neoplasms in kidney transplant patients: Experience in 1751 patients. *Actas Urol Esp*. 2010;34: 88-94.
194. Shah KK, Ko DS, Mercer J, et al. Laparoscopic radical prostatectomy in a renal allograft recipient. *Urology*. 2006;68:672–7.
195. Hafron J, Fogarty JD, Wiesen A, et al. Surgery for localized prostate cancer after renal transplantation. *BJU Int*. 2005;95:319–22.
196. Lledo GE, Jara RJ, Diez Cordero JM, et al. Localized prostate cancer treatment in renal transplant patient with high intensity focalized ultrasound (HIFU). *Actas Urol Esp*. 2005;29:70–3.
197. Campagnari JC, Ribeiro LA, Campagnari M. Localized prostatic cancer in patient submitted to renal transplant. *International Braz J Urol*. 2002;28:330-4.



198. Fujita H, Kiriyama M, Kawamura T, et al. Primary hepatic leiomyosarcoma in woman after renal transplantation: report of a case. *Surg Today*. 2002;32:446-9.
199. Tang S, Lo CM, Chan TM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in hepatitis-B-positive renal transplant recipients. *J Surg Oncol*. 1999;72:99-101.
200. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1896-902.
201. Brunner FP, Landais P, Selwool NH on behalf of the EDTA-ERA Registry Committee. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:74-80.
202. Jeng LB, Huang CC, Lai MK, et al. Hepatocellular carcinoma after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:1273-4.
203. Wang J, Chenivresse X, Henglein B, et al. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1990;343:555-557.
204. Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, et al. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v erb A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1986;322:70-72.
205. Chami M, Gozuacik D, Saigo K, et al. Hepatitis B virus related insertional mutagenesis implicates SERCA1 gene in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2000;19:2877-86.
206. Feitelson MA, Duan LX. Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*. 1997;150:1141-57.
207. Ryu WS. Molecular aspects of hepatitis B viral infection and the viral carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36:138-43.
208. Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, et al. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology*. 2002;62:29-37.
209. Lan KH, Sheu ML, Hwang SJ et al. HCV NS5A interacts with p53 and inhibits p53-mediated apoptosis. *Oncogene*. 2002;21:4801-11.
210. Lee MN, Jung EY, Kwun HJ, et al. Hepatitis C virus core protein represses the p21 promoter through inhibition of a TGF-beta pathway. *J Gen Virol*. 2002;83:2145-51.
211. Ijzermans JNM, Bac D-J: Recent developments in screening, diagnosis and surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:50-4.
212. Ono Y, Ohshima S, Hanai S, et al.: A kidney transplant patient with hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 1984;37:620-1.
213. Bartoš J. Sorafenib. *Remedia*. 2008;18:273-82.
214. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg*. 1994;81:365-7.
215. Penn I: Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: Analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986;58:611-6.
216. Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med*. 1997;337:386-8.
217. Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, et al. Cancer risk associated with ATG/OKT3 in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:1271-2.
218. Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, et al. External anogenital lesions in organ transplant recipients: A clinicopathologic virologic assessment. *Arch Dermatol*. 1997;133:175-8.
219. Denits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, et al. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:997-1011.
220. Webster AC, Wong G, Craig JC, et al. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transpl*. 2008;8:2185-91.

221. Harper D, Franco E, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364,1757-65.
222. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:1–157.
223. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: A systematic review of randomised control trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:518-23.
224. Adam Z, Vorlíček J, Čermák A, et al. Postgraduální medicína [online]. [cit. 2010-09-20]. Dostupné na: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/prevence-zhoubnych-nadoru-164936>.
225. Meunier F. Brussel: EORTC [online]. [cit. 2010-09-20]. Dostupné na: <http://www.eortc.be/>.
226. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice for mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65:281-393.
227. Käble T, Alcaraz A, Budde K, et al. Guidelines on renal transplantation [online]. [cit. 2010-09-20]. Dostupné na: <http://www.uroweb.org/proffesional-resourses/guiedelines/>.
228. European Best Practice Guidelines. Section IV: Long term management in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:32-5.
229. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1-86.
230. Wong G, Howard K, Webster A, et al. The health and economic impact of cervical cancer screening and human papillomavirus vaccination in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:1078–91.
231. Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:619–25.
232. Malavaud B, Hoff M, Miedouge M, et al. PSA-based screening for prostate cancer after renal transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1438-40.
233. Rosennblatt SG, Drake S, Fadem S, et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1982;1:232-6.
234. United States Preventive Services Task Force: Screening for lung cancer. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 2. vydání, Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.135–139.
235. Kalinova L, Majek O, Stehlik D, et al. Skin cancer in renal transplant recipients – a single center study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rep*. 2010;154:257-60.
236. Národní onkologický registr. Praha:UZIS[online]. [cit. 2010-29-09]. Dostupné na: <http://www.uzis.cz/narodni-zdravotni-registry/narodni-onkologicky-registr-nor>.
237. Gürlich R., Novotný J, Stříž I, et al. Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. *Čas Lék Česk*. 2005;144:597–600.
238. Žaloudík J. Chybí onkopreventivní program po orgánových transplantacích. *Klin Onkol*. 2005;18:194.
239. Lácha J, Jirka J, Nouza M, et al. Nádorová onemocnění po transplantaci ledviny. *Čas Lék Česk*. 1994;133:562–5.
240. Treska V, Valenta J, Vesela E. Malignancy in kidney transplant patients. In: *Cancer in Transplantation: prevention and treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1996.338.
241. Valenta J, Třeška V, Veselá E, et al. Výskyt maligních nádorů u imunosuprimovaných nemocných po orgánové transplantaci. In: *Plzeňský lékařský sborník 69*. 1994;75-6.

242. Hošková L, Málek I, Podzimková M, et al. Výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Onkologie*. 2008;2:126-7.
243. Špinarová L, Hude P, Krejčí J, et al. Osud pacientů přežívajících deset let po transplantaci srdce se zřetelem k výskytu maligního onemocnění. *Cor Vasa*. 2009;51:415-8.
244. Vavřinová H, Viklický O, Lácha J, et al. Potransplantační lymfoproliferace u nemocného s intenzivní imunopresí: kazuistika. *Vnitř Lék*. 2006;52:645-8.
245. Boudová L, Fakan F, Michal M, et al. Lymphoproliferativní choroba po transplantaci. *Cesk Patol*. 2002;38:24-32.
246. Kozák T, Žikešová E, Trunečka P. Méně časté typy lymfoproliferací + kazuistiky [online]. [cit. 2010-09-20]. Dostupné na: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/mene-cape-typy-lymfoproliferaci-kazuistiky-141509>.
247. Holub L, Pacovský J, Navrátil P, et al. Incidentální nález multifokálního konvenčního světlobuněčného karcinomu vzniklého de novo v transplantované ledvině – kazuistika. *Čes Urol*. 2006;2:54.
248. Holub L, Pacovský J, Navrátil P, et al. Naše zkušenosti s uroteliálním karcinomem močového měchýře u pacientů po transplantaci ledviny. *Čes Urol*. 2009;4:274.
249. Romžová M, Navrátil P, Pacovský J, et al. Náhodné nálezy tumorů ve vlastních ledvinách u transplantovaných pacientů. *Čes Urol*. 2008;2:126.
250. Hes O, Vaněček T, Hora M, et al. Mnohočetné nádory nativní nefunkční ledviny u pacienta s transplantovanou ledvinou. *Čes Urol*. 2003;2:43-6.
251. Vachtová M, Třeška V, Sůvová B, et al. Karcinom prsu u nemocné po transplantaci – kazuistika. *Rozhl Chir*. 2009;88:687-90.
252. Houdek K, Šulc R, Třeška V, et al. Náhodný nález maligního onemocnění při operačním řešení nezvyklé příčiny střešní obstrukce u pacientky po transplantaci ledviny. *Rozhl Chir*. 2009;4:189-191.
253. Krejci K, Tichy T, Horak P, et al. Merkel Cell Carcinoma of the Gluteal Region with Ipsilateral Metastasis into Pancreatic Graft of a Patient after Combined Kidney-Pancreas Transplantation. *Onkologie*. 2010;33:520-4.
254. Marcen R, Pascual J, Tato AM, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:1714.
255. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy Transplant Program. *Transplantation*. 2003;76:1448-51.
256. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, et al. Malignancy after renal transplantation: Analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-Year period. *Transplant Proc*. 1997;29:831-3.
257. Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: A long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol* 2010;29[Epub ahead of print]. [cit 20-9-2010]. Dostupné na: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
258. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation*. 1996;61:715-23.
259. Popov Z, Ivanovski O, Kolevski P, et al. De novo malignancies after renal transplantation - a single-center experience in the Balkans. *Transplant Proc*. 2007;39:2589-91.
260. Gruber SA. Risk factors for tumor development after renal transplantation. *Transplantation*. 2000;70(2):401-2.
261. Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, et al. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2004;66:383-9.
262. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:753-9.

263. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354:90-1.
264. Keller B, Braathen LR, Marti HP, et al. Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:13036.
265. Engl T, Relja B, Natsheh I, et al. Modulation of the CXC-chemokine expression profile on tumor cells by the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *Int J Mol Med*. 2005;15: 641-7.
266. Swinnen LJ, Costanza-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med*. 1990;323:1723-28.
267. Fernandez SP, Canedo FV, Diaz SP, et al. Cancer incidence in kidney transplant recipients: a study protocol. *BMC Cancer*. 2009;9:294-38.
268. Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Imunosuppressants and skin cancer in renal transplant patients: Focus in rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004;30:628-33.
269. De Fyter JW. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:23-8.
270. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-) malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *J Am Transplant*. 2010;10:1385-93.

## 10 SEZNAM TABULEK A GRAFŮ

- Tabulka 1. Nádory CNS a vztah k odběru orgánů, modifikováno dle doporučení International Consensus Document Standardization of Organ Donor Screening
- Tabulka 2. Doporučená vyšetření pro potenciální dárce orgánů, modifikováno dle Andres 2005
- Tabulka 3. Doporučení pro zařazování nemocných s anamnézou malignity do čekací listiny (tzv. „čekací doba“), modifikováno dle Andres 2005
- Tabulka 4. Doporučená vyšetření potenciálních příjemců transplantace orgánů
- Tabulka 5. Přehled onkogenních virů a jimi vyvolaných nádorových onemocnění
- Tabulka 6. Charakteristiky vysoce rizikových SCC (high-risk SCC)
- Tabulka 7. Základní zjištěné charakteristiky sledovaného souboru
- Tabulka 8. Evidence případů ZN v registru (n = 111 ZN)
- Tabulka 9. Zjištěná zhoubná nádorová onemocnění de novo po transplantaci
- Tabulka 10. Ukazatel SIR pro kategorii všechny ZN
- Tabulka 11. Ukazatel SIR pro kategorii jiný ZN kůže
- Tabulka 12. Ukazatel SIR pro kategorii mimokožní (non-skin) ZN
- Tabulka 13. Ukazatel SIR pro pro diagnózy C18-C21, C34, C64, C67
- Tabulka 14. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle pohlaví
- Tabulka 15. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle věku
- Tabulka 16. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle doby po transplantaci
- Tabulka 17. Ukazatel SIR pro mimokožní (non-skin) ZN, stratifikace dle časového období
- Tabulka 18. Ukazatel SIR pro jiný ZN kůže, stratifikace dle pohlaví
- Tabulka 19. Ukazatel SIR pro jiný ZN kůže, stratifikace dle věku
- Tabulka 20. Ukazatel SIR pro jiný ZN kůže, stratifikace dle doby po transplantaci
- Tabulka 21. Ukazatel SIR jiný ZN kůže, stratifikace dle časového období
- Tabulka 22. Doba do výskytu dg. po transplantaci u zjištěných ZN
- Tabulka 23. Demografické parametry - vliv na výskyt ZN
- Tabulka 24. Imunologické parametry - vliv na výskyt ZN
- Tabulka 25. Základní onemocnění ledvin - vliv na výskyt ZN
- Tabulka 26. Délka dialyzační léčby - vliv na výskyt ZN
- Tabulka 27. Iniciální imunosuprese - vliv na výskyt ZN

Tabulka 28. Počet rejekcí léčených antilymfocytárními protilátkami - vliv na výskyt ZN

Tabulka 29. Studované parametry - vliv na výskyt dg. C44

Graf 1. Všechna zjištěná zhoubná nádorová onemocnění ve sledovaném souboru (n = 111 ZN)

Graf 2. Zjištěná zhoubná nádorová onemocnění de novo po transplantaci (n = 102 ZN)

## **11 SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha A. Přehled nejdůležitějších registrů a mezinárodních iniciativ v oblasti transplantologie

Příloha B. Dohoda o předání dat mezi UZIS ČR a FNOL

Příloha C. Počet provedených transplantací pacientů studovaného souboru v kalendářních letech

Příloha D. Doporučená péče u pacientů po transplantaci ledviny podle rizikových skupin

Příloha E. Nemelanomové kožní nádory zjištěné u pacientů sledovaného souboru

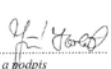

## **PŘÍLOHY**



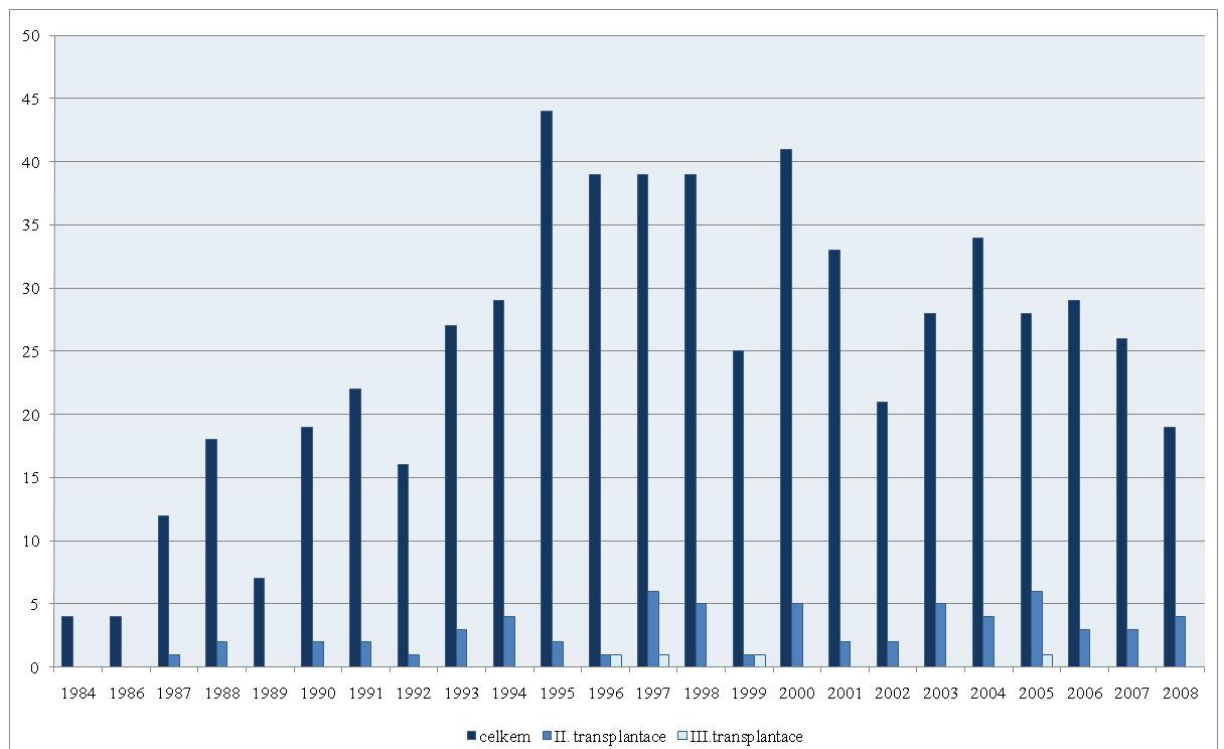
## Příloha A. Přehled nejdůležitějších registrů a mezinárodních iniciativ v oblasti transplantologie

Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR), <a href="http://www.ipittr.uc.edu">www.ipittr.uc.edu</a>
Založen v roce 1968 dr. Israelem Pennem jako Denver Transplant Tumor Registry, později byl přejmenován na Cincinnati Tumor Transplant Registry (CTTR), po smrti svého zakladatele v roce 1999 byl název upraven na Israel Penn International Tumor Transplant Registry (IPITTR). Disponuje informacemi o více než 15 000 případech výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných nemocných, informace jsou registru poskytovány transplantáčními centry z celého světa. Referování funguje na bázi dobrovolnosti; hlavní nevýhodou je, že jsou evidovány pouze informace o konkrétních případech výskytu zhoubných nádorů, charakteristiky populace transplantovaných nedohledatelné; přesto registr plní funkci přední mezinárodní informační instituce v oblasti potransplantačních malignit, vydává publikace, poskytuje konzultační služby.
Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), <a href="http://www.anzdata.org.au">www.anzdata.org.au</a>
Registr monitoruje výskyt a prevalenci chronického renálního selhávání u všech pacientů oblasti Austrálie a Nového Zélandu, v pravidelných intervalech provádí sběr údajů o léčbě těchto pacientů včetně údajů o provedených transplantacích ledvin a dalšího sledování transplantovaných pacientů. Z hlediska objemu a komplexnosti zaznamenávaných údajů zaujímá první místo ve světě a jím poskytnuté reporty jsou jedny z nejhodnotnějších.
European Dialysis and Transplant Association European Renal Association (EDTA-ERA), <a href="http://www.era-edta.org">www.era-edta.org</a>
Evropská asociace původně založená v roce 1963 jako West European Dialysis Association (WEDA), byla zaměřená na oblast dialyzační léčby pacientů s renální insuficiencí. Později bylo rozhodnuto, že asociace pojme jak problematiku dialyzační léčby, tak transplantologie a bylo doporučeno její přejmenování na European Dialysis and Transplant Association. Po rozšíření působnosti organizace na celou oblast nefrologie došlo u příležitosti dvacátého výročí jejího založení k další změně názvu na stávající European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association (EDTA-ERA). V současnosti představuje jednu z nejdynamičtějších medicínských organizací podporující rozvoj v oblasti klinické nefrologie, dialyzační léčby, transplantace ledvin a souvisejících oblastí. Poskytuje reporty o charakteristikách sledovaných pacientů včetně výskytu nádorových onemocnění.
Collaborative Transplant Study (CTS), <a href="http://www.ctstransplant.org">www.ctstransplant.org</a>
Iniciativa vznikla v roce 1982 jako reakce na vnímanou potřebu hlubšího porozumění komplexní problematice transplantologie a rizikům, které transplantace orgánů pacientům přináší. Iniciativa je založena na bázi dobrovolné spolupráce transplantáčních center, v současné době aktivně přispívá více než 400 center ze 45 zemí.
European Society for Organ Transplantation (ESOT), <a href="http://www.esot.org">www.esot.org</a>
Vznikla v roce 1982 jako reakce na potřebu vzniku nové společnosti vzešlé ze strany transplantáčních chirurgů, která by lépe a přesněji naplňovala jejich očekávání. Původní název společnosti byl European Society of Transplant Surgeons (ESTS), několik měsíců později došlo k rozšíření řad členů společnosti o zástupce další odbornosti oblasti transplantologie a název byl změněn na European Society for Organ Transplantation (ESOT). V současné době si ESOT klade za cíl stát se zaštiťující organizací pro veškeré aktivity v oblasti transplantologie probíhající v Evropě. V rámci jednotlivých sekcí je rozvíjena spolupráce s mnoha evropskými transplantáčními centry, poskytuje expertní poradenské služby, podporuje výzkumné projekty a pořádá mezinárodní sympozia.
Organ Procurement and Transplantation Network /United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS), <a href="http://www.optn.transplant.hrsa.gov">www.optn.transplant.hrsa.gov</a>
1968 byla založena organizace The Southeast Organ Procurement Foundation (SEOPF), která poskytovala podporu a zázemí pro výzkumné aktivity transplantáčních odborníků. V roce 1977 SEOPF implementovala systém, který umožnil zajistit co nejlepší shodu dárce a příjemce transplantovaného orgánu. Systém byl označován jako "United Network for Organ Sharing" (UNOS). Vláda Spojených států uzavřela s UNOS smlouvu (Organ Transplant Act of 1984), na jejímž podkladě byla v roce 1986 vytvořena organizace Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Hlavní úlohou OPTN/UNOS je zajištění alokace orgánů pro provádění transplantací v USA. Vedle toho zajišťuje sběr a zpracování dat týkajících se transplantáční problematiky a transplantovaných pacientů, poskytuje konzultační služby a doporučení.
United States Renal Data System (USRDS), <a href="http://www.usrds.org">www.usrds.org</a>
Národní systém Spojených států amerických zajišťující sběr, analýzu a distribuci informací souvisejících s problematikou terminálního renálního selhání. Spolupracuje s Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) a United Network for Organ Sharing (UNOS), čímž je zajištěna vysoká spolehlivost vydávaných reportů.

## Příloha B. Dohoda o předání dat mezi UZIS ČR a FNOL

Dohoda o předání dat	
<b>Smluvní strany</b>	
<b>Strana data předávající:</b>	
Organizace:	ČR - Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky organizační složka státu
Adresa:	Palackého náměstí 4, 128 01 Praha 2, P.O. BOX 60
IČ:	00023833
Statutární zástupce:	Mgr. Vlasta Mazánková, ředitelka
Zástupce pověřený k jednání:	Ing. Pavel Langhammer
<b>dále jen UZIS ČR</b>	
<b>Strana data přebírající</b>	
Organizace:	Fakultní nemocnice Olomouc.
Adresa:	
IČ:	
Statutární zástupce:	
Zástupce pověřený k jednání:	
<b>dále jen žadatel</b>	
článek 1	
<b>Předmět dohody</b>	
Předmětem dohody je předání doplněného souboru dat pacientů Fakultní nemocnice Olomouc z Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) – Národního onkologického registru - prostřednictvím UZIS ČR žadateli za účelem, který je specifikován v článku 2 této dohody a v rozsahu, formě a struktuře popsané v příloze č.1, která je nedílnou součástí této dohody.	
článek 2	
<b>Účel a zdůvodnění žádosti o data</b>	
Předaná data budou využita výhradně pro potřeby výzkumu. II. chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc (dále FNOL) ve spolupráci s Univerzitou Palackého v Olomouci jsou řešiteli vnitřního grantu Univerzity Palackého "Analýza transplantace registru FNOL z hlediska výskytu malignit po transplantaci ledviny a evaluace rizikových faktorů jejich vzniku". Uvedený projekt je realizován na základě přístupu k informacím o pacientech, kteří v letech 1986 - 2008 podstoupili transplantaci ledviny v transplantacím centru FNOL nebo zde byli sledováni. Cílem projektu je vyhodnotit, jaké je riziko vzniku maligního onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny a zda existují faktory, jako např. konkrétní typ a délka imunosuprese, které toto riziko zvyšují. Klinickým výstupem by pak mohl být podklad pro návrh event. screeningového programu této skupiny pacientů diferencovaných podle konkrétních rizikových faktorů. Struktura a formát dat jsou popsány v příloze č. 1.	
článek 3	
<b>Termíny plnění a finanční podmínky</b>	
Doplněný datový soubor bude FNOL předán podle specifikace uvedené v příloze 1 této smlouvy nejpozději do 30 pracovních dnů od podepsání dohody oběma smluvními stranami. Předání bude bezúplatné.	
článek 4	
<b>Zvláštní ujednání</b>	
Žadatel se zavazuje:	
a) použít předaná data pouze pro účely uvedené v této dohodě, v případě potřeby jejich využití pro další účely je nutné uzavřít dohodu novou,	
b) neposkytovat třetím osobám data získaná na základě této dohody a nevyužívat tato data pro komerční účely,	
c) při zveřejňování informací a výsledků vždy citovat zdroj dat, tj. ÚZIS ČR,	
d) předat ÚZIS ČR kopie všech publikovaných nebo zveřejněných výstupů zpracovaných na základě získaných dat,	
e) s poskytnutými daty nakládat v souladu s platnými zákony, zpracovávat je v anonymizované podobě, zajistit data před zneuzítím, zveřejňovat pouze agregované údaje.	
článek 5	
<b>Závěrečná ustanovení</b>	
Tato smlouva je vyhotovena ve dvou stejnopisech a každá strana obdrží jedno podepsané vyhotovení.	
Smluvní strany prohlašují, že tato dohoda byla sepsána na základě pravdivých údajů, na základě jejich pravé a svobodné vůle a nebyla sjednána v tísní ani za jinak jednostranně nevyhodných podmínek.	
Zástupce ÚZIS ČR	Zástupce žadatele
21.12.2008	21.12.2008
	
datum a podpis	datum a podpis

**Příloha C. Počet provedených transplantací pacientů studovaného souboru  
v kalendářních letech**



**Příloha D. Doporučené péče u pacientů po transplantaci orgánů podle rizikových skupin**

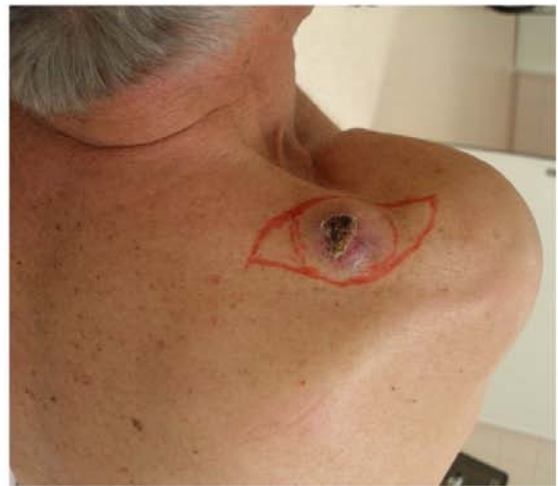
<b>Skupina</b>	<b>Charakteristika</b>	<b>Doporučení</b>
<b>Nízké riziko</b>	žádný kožní nádor v anamnéze	dermatologické vyšetření 1x za 12 měsíců
	bez nadměrné expozice slunečnímu záření	
	AK, SCC, BCC, MM aj. nezjištěny	
<b>Střední riziko</b>	vyléčený kožní nádor v anamnéze	terapie lézí + dermatologické vyšetření 1x za 6 měsíců
	nadměrná expozice slunečnímu záření	
	zjištěna AK a/nebo mnohočetné DN SCC, BCC, MM aj. nezjištěny	
<b>Vysoké riziko</b>	vyléčený invazivní kožní nádor v anamnéze	terapie lézí + dermatologické vyšetření 1x za 3 měsíce nebo častěji, nelze-li vyléčit radikálně
	nadměrná expozice slunečnímu záření	
	zjištěny mnohočetné AK a/nebo DN	
	zjištěny recidivy po léčbě SCC, BCC, MM	

AK - aktinická keratóza, DN - dysplastické névy, SCC - spinocelulární karcinom, BCC - bazocelulární karcinom, MM - maligní melanom

## Příloha E. Nemelanomové kožní nádory zjištěné u pacientů sledovaného souboru



Spinocelulární karcinom tváře a bazocelulární karcinom nosního kořene u pacientky L. M., věk 79 let, nádory diagnostikovány 10 let po transplantaci při imunosupresivním režimu prednison + azathioprin + cyklosporin.



Spinocelulární karcinom ramene u pacienta S. H., věk 62 let, nádory diagnostikovány 8 let po transplantaci při imunosupresivním režimu prednison + azathioprin + cyklosporin (po zjištění nádoru převeden na sirolimus).



Bazocelulární karcinom spánku u pacienta A. V., věk 58 let, nádory diagnostikovány 7 let po transplantaci při imunosupresivním režimu prednison + cyklosporin + tacrolimus.



Bazocelulární karcinom očního koutku u pacienta M. T., věk 41 let, nádory diagnostikovány 4 roky po transplantaci při imunosupresivním režimu prednison + cyklosporin + mykofenolát (po zjištění nádoru převeden na sirolimus).

