

*Stanowisko Grupy Roboczej  
Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego*

# ZASADY ZGŁASZANIA DO TRANSPLANTACJI NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH PACJENTÓW Z NOWOTWOREM W WYWIADZIE

*Transplantacja nerki oraz nerki i trzustki*

Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik, Jolanta Małyszko, Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko,  
Sławomir Lizakowski, Beata Imko-Walczuk, Dorota Lewandowska, Marcin Matuszewski, Krystyna  
Serkies, Janusz Kłoczko, Michał Nowicki, Krzysztof Zieniewicz

*Październik 2017*

## Spis treści

Autorzy:.....	3
Wstęp – Alicja Dębska-Ślizień, Krzysztof Zieniewicz, Michał Nowicki.....	5
Zasady ogólne .....	5
Nowotwory układu moczowego - Alicja Dębska-Ślizień .....	6
Rak nerki (nerkowokomórkowy) .....	6
Guz Wilmsa .....	9
Nowotwory urotelialne .....	9
Nowotwory urotelialne górnego odcinka układu moczowego.....	10
Rak pęcherza moczowego.....	12
Rak prostaty – Alicja Dębska-Ślizień .....	15
Rak piersi - Sławomir Lizakowski .....	19
Rak tarczycy - Sławomir Lizakowski.....	24
Nowotwory przewodu pokarmowego - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko .....	28
Rak przełyku.....	28
Rak żołądka .....	30
Rak jelita grubego .....	31
Rak trzustki.....	33
Nowotwór wątroby .....	33
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego .....	35
Mięsaki - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko.....	37
Rak krtani - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko.....	38
Rak płuc - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko .....	39
Nowotwory żeńskich narządów płciowych - Magdalena Durlik .....	41
Rak szyjki macicy .....	41
Rak jajnika .....	42
Rak trzonu macicy .....	45
Nowotwór jądra - Dorota Lewandowska.....	47
Kosmówczak - Dorota Lewandowska .....	50
Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego - Dorota Lewandowska.....	52
Glejaki .....	53
Wyściółczaki.....	53
Rdzeniak płodowy .....	54
Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych i guzy pochodzące z mięszu szyszynki ...	54
Oponiaki.....	54
Gruczolaki przysadki.....	55

Czaszkogardlak.....	55
Guzy pnia mózgu.....	55
Nowotwory pochodzenia neuronalnego.....	55
Ośłoniaki .....	55
Nowotwory spłotu naczyńiówkowego .....	56
Naczyniaki krwionośne zarodkowe .....	56
Obłoniaki.....	56
Struniak.....	56
Pierwotne chłoniaki mózgu.....	56
Nowotwory kanału kręgowego .....	56
Nowotwory skóry - Beata Imko -Walczuk, Alicja Dębska-Ślizień .....	59
Rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy (BCC i SCC).....	61
Czerniak .....	63
Amyloidoza - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko .....	66
Szpiczak mnogi - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko .....	70
Chłoniaki - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko .....	72
Białaczkzi - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko .....	75
Guzy neuroendokrynne - Jolanta Małyszko .....	77
Mięsak Kaposiego - Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk, Sławomir Lizakowski .....	79

**Autorzy:**

**Prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień** – Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny (Gdańsk)

**Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik** - Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Warszawa)

**Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek** – Katedra Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny (Katowice)

**Dr n. med. Beata Imko-Walczuk** - Poradnia Dermatologiczna, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. (Gdańsk)

**Prof. dr n. med. Janusz Kłoczko** - Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny (Białystok)

**Dr hab. n. med. Aureliusz Kolonko** - Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny (Katowice)

**Sławomir Lizakowski** - Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny (Gdańsk)

**Dr n. med. Dorota Lewandowska** - Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Warszawa)

**Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyško** - II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny (Białystok)

**Prof. dr hab. n. med. Marcin Matuszewski** – Katedra i Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny (Gdańsk)

**Dr hab. n. med. Krystyna Serkies** - Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny (Gdańsk)

**Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zieniewicz** – Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Warszawa)



## **Wstęp – Alicja Dębska-Ślizień, Krzysztof Zieniewicz, Michał Nowicki**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania kwalifikacyjnego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta.

W przypadku kwalifikacji do transplantacji nerki należy zawsze mieć na uwadze, że dializoterapia jest skuteczną metodą leczenia nerkozastępczego, a w przypadku kwalifikacji do transplantacji trzustki fakt, że pacjenci z cukrzycą mają dostęp do coraz doskonalszych insulinoterapii.

### **Zasady ogólne**

Kilka poniższych zasad powinno być stosowanych przy kwalifikacji potencjalnego biorcy do transplantacji:

1. Pacjenci z aktywną, leczoną lub nieleczoną chorobą nowotworową nie mogą być kwalifikowani do transplantacji.
2. Czas pomiędzy zakończeniem leczenia radykalnego (w ocenie onkologicznej) a zgłoszeniem zależy od rodzaju nowotworu i stopnia zaawansowania klinicznego oraz typu i stopnia złośliwości nowotworu (*staging, grading*) w chwili rozpoznania.
3. Nieuzasadnienie długi czas karencji nie powinien być stosowany wobec chorych z nowotworami mającymi wysoki wskaźnik nawrotów, ale niską śmiertelność (np. powierzchowny *low grade* nowotwór pęcherza moczowego). Nieuzasadnienie długi czas karencji nie powinien być również stosowany u chorych z nowotworami cechującymi się niską częstością nawrotu (np. nowotwór nerki).
4. Należy uwzględnić wysoką śmiertelność związaną z kontynuacją dializoterapii w porównaniu do transplantacji (np. w grupie starszych pacjentów).
5. W niektórych przypadkach należy rozważyć zarówno podjęcie leczenia nowotworu jak i kwalifikację do transplantacji (np. rak prostaty).
6. W przypadku dostępności dawcy żywego przeszczepienie wcześniejsze niż mówią zalecenia jest decyzją dawcy i biorcy.

W odniesieniu do niżej opisanych nowotworów warunkiem właściwej oceny ryzyka nawrotu jest ścisła współpraca transplantologa z onkologiem, urologiem i hematologiem. Lekarze tych specjalności uczestniczyli w opracowaniu poniższych zaleceń.

## Nowotwory układu moczowego - Alicja Dębska-Ślizień

### Rak nerki (nerkowokomórkowy)

Pacjenci w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek (ESRD; *end stage renal disease*) mają większe ryzyko nowotworów niż osoby w populacji ogólnej i dotyczy to między innymi nowotworów nerek. Wyższe ryzyko nowotworu nerki dotyczy głównie kobiet i osób młodszych. Nabyta torbielowatość nerek (ACKD; *acquired cystic kidney disease*) jest często rozpoznawana u chorych dializowanych, przy czym płeć męska, starszy wiek, długi czas trwania dializ są głównymi czynnikami ryzyka jej rozwoju. ACKD jest z kolei czynnikiem ryzyka rozwoju raka nerki (RCC; *renal cell carcinoma*). Każda torbiel podejrzana o degenerację w kierunku złośliwienia (Bosniak II F i wyżej) musi być zdiagnozowana przed kwalifikacją do transplantacji (tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja torbieli nerkowych wg. Bosniak

Kategoria wg Bosniak	Cechy	Postępowanie
I A	Prosta, łagodna torbiel z cienką, włosowatej grubości ścianą, która nie zawiera przegród, zwapnień lub stałej zawartości; mają współczynnik odbicia wody i nie ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Zmiana łagodna
II A	Łagodna torbiel, która może zawierać kilka włosowatej grubości przegród; mogą być obecne subtelne, drobne, cienkie zwapnienia w ścianie lub przegrodach; jednolicie wzmacniające się torbiele o większej gęstości i o średnicy < 3 cm, które są ostro odgraniczone i nie ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Zmiana łagodna
IIF F - follow-up	Torbiele mogą zawierać większą liczbę włosowatej grubości przegród; mogą być minimalne zgrubienia ściany torbieli lub przegród; torbiel może zawierać zwapnienia, przybierające postać zgrubień lub guzków, ale nie wykazujące wzmocnienia po podaniu kontrastu; ta kategoria zawiera również całkowicie wewnątrznerkowe niewzmacniające się po podaniu kontrastu torbiele o wysokiej gęstości $\geq 3$ cm, które są ogólnie dobrze odgraniczone	Monitorowanie co 3–6 m-cy Mały odsetek zmian złośliwych
III	Nieokreślone zmiany torbielowe z nieregularną, pogrubiłą lub gładką ścianą lub z przegrodami które mogą wzmacniać się po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Usunięcie lub monitorowanie > 50% zmiany złośliwe
IV	Masy torbielowe o cechach grupy III z obecnością tkanek miękkich mających związek ze ścianą lub przegrodami torbieli, wzmacniającymi się po podaniu kontrastu w tomografii komputerowej	Zalecane postępowanie chirurgiczne W większości zmiany złośliwe

Wyróżniamy trzy zasadnicze histologiczne typy raka nerkowokomórkowego:

- rak jasnokomórkowy *clear cell* (cRCC, 80–90%);
- rak brodawkowaty *papillary* (pRCC, 10–15%);
- rak chromofobowy *chromophobe* (chRCC, 4–5%)

Pozostałe 10–15% guzów nerek obejmuje różnorodne rzadko występujące nowotwory.

W około 4% chorych z ESRD dochodzi do rozwoju RCC w marskich nerkach własnych i część z nich rozwija się na podłożu ACKD. W porównaniu do sporadycznie występujących RCCs, ACKD-RCCs występują u osób młodszych (głównie u mężczyzn), mają łagodniejszy przebieg, oraz występują częściej obustronnie i wielogniskowo. Wśród najczęstszych nowotworów nerki lepsze rokowanie obserwuje się w przypadku chRCC niż pRCC czy cRCC (3). Typ 1 pRCC ma lepsze rokowanie niż Typ 2, który charakteryzuje się dużym potencjałem przerzutowania.

Obecnie w większości przypadków RCC rozpoznawany jest przypadkowo w czasie kontrolnych badań USG lub TK. Tylko u około 6–10% chorych z RCC w chwili rozpoznania występuje klasyczna triada objawów: ból okolicy pleców, krwimocz makroskopowy, wyczuwalny guz. Przy chorobie rozsianej mogą pojawić się bóle kości i uporczywy kaszel. Objawy paraneoplazmatyczne są obecne u 30% chorych objawowych. Należą do nich chudnięcie, gorączka, neuropatia, amyloidoza, niedokrwistość, hiperkalcemia, nadkrwistość i nadciśnienie tętnicze.

Poniżej w Tabeli 2. przedstawiono klasyfikację TNM RCC i proponowany czas karencji.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM 2009 zaawansowania klinicznego raka nerki i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do transplantacji, z uwzględnieniem *staging* (TNM) i *grading* (Furhman)

T - guz pierwotny		Karencja
Tx T0	Pierwotny guz nie może być oceniony Brak cech guza pierwotnego	
T1 T1a T1b	≤ 7 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki > 4 cm ale ≤ 7 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki	<u>Bezobjawowy, bez podejrzanych cech histologicznych</u> < 5 cm - bez karencji po radykalnym leczeniu  <u>Objawowy, niezależnie od wielkości</u> - 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2 T2a T2b	>7 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki >7 cm ale <10 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki >10 cm w największym wymiarze, ograniczony do nerki	> 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T3	Guz wrasta w żyły nerkowe lub nacieka tkanki okołonerkowe bez nacieku nadnercza po stronie zajętej i przechodzenia powięzi Geroty	> 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T4	Inwazja guza poza powięź Geroty	Transplantacja nie zalecana
N - regionalne węzły chłonne Nx No N1 N2	Nie mogą być ocenione Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych Przerzut w 1 węźle Przerzut w > niż 1 węźle	Transplantacja nie zalecana
M - odległe przerzuty M0 M1	Nie stwierdza się Stwierdza się	Transplantacja nie zalecana



Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego: Stage T1-3 N0 M0

Obustronnie występujący RCC w chwili rozpoznania: pod uwagę brany jest guz bardziej zaawansowany np. nerka prawa T1 nerka lewa T3 - guzy traktuje się jako synchroniczne i przyjmuje się zasadę dla guza bardziej zaawansowanego.

U chorych z RCC standardowy czas karencji jeśli nie stwierdza się cech choroby wynosi 2 lata, aczkolwiek niektóre zalecenia mówią o braku karencji w przypadku guza bezobjawowego i T1 < 5 cm N0M0. Trzeba zaznaczyć, że jest to podejście arbitralne i klasujące chorego w środku klasyfikacji klinicznej TNM dla RCC. Dla chorych objawowych niezależnie od wielkości guza zalecane jest odczekanie pięciu lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Oparte jest to o doniesienia Penn i wsp. opisujących 59 chorych z bezobjawowym RCC, u których po przeszczepieniu nie obserwowano wznowy. Ci sami autorzy wykazali, że wśród 169 chorych z objawowym RCC u 30% doszło do nawrotu i 76% chorych z nawrotem zmarło. Większość (94%) chorych, u których doszło do nawrotu miało czas karencji krótszy niż 5 lat.

Mulley w KHA-CARI Guidelines podkreśla, że obok tej podstawowej cechy jaką jest bezobjawowość RCC i klasyfikacja kliniczna TNM w chwili rozpoznania, w podejmowaniu decyzji należy uwzględnić rozpoznanie histopatologiczne. Guzy duże z cechami histopatologicznymi świadczącymi o większej złośliwości (klasyfikacja Fuhrman) mają większe prawdopodobieństwo nawrotu, stąd wskazane jest wydłużenie czasu karencji. Skala Fuhrman jest drugim po stopniu w klasyfikacji TNM czynnikiem rokowniczym w cRCC. Czterostopniowa skala Fuhrman opiera się na jakościowej ocenie następujących cytoarchitektonicznych cech jądra komórkowego: wielkość jądra komórkowego, regularność obrysów jądra komórkowego i obecność jąderka. Skala Fuhrman wykorzystywana jest wyłącznie w klasyfikacji cRCC i nie znajduje zastosowania w innych typach raka nerki. Stopień 1 w klasyfikacji Fuhrman oznacza jądra komórkowe najbardziej zbliżone do jąder występujących w prawidłowych komórkach i charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Stopień 4 w skali Fuhrman oznacza jądra o dużej degeneracji i wiąże się ze złym rokowaniem. W 2012 r. International Society of Urological Pathology (ISUP) zaprezentowało nowy system oceny RCC oparty na tzw. *nucleolar grade (grades 1–4)*. System ten może być stosowany zarówno do cRCC jak i pRCC. *Nucleolar grade* jest interpretowany podobnie jak *Fuhrman grade*.

Zalecenia Kidney Health Australia KHA-CARI Guidelines podają, że bezobjawowy T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> RCC bez złych rokowniczo cech histologicznych nie wymaga karencji, a objawowy RCC niezależnie od wielkości wymaga 5 lat karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

Inne zalecenia: AST - American Society of Transplantation, B&D - Bunnapradist and Danovitch, CST - Canadian Society of Nephrology, EBPG - European Best Practice Guidelines, MMOH - Malaysia Ministry of Health, są mniej szczegółowe.

Stanowisko GR PTT/PTN :bezobjawowy T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> RCC, bez złych rokowniczo cech histologicznych: chory może być zgłoszony bez karencji; objawowy RCC: niezależnie od wielkości po upływie pięciu lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

### **Guz Wilmsa**

Guz Wilmsa jest dość częstym nowotworem nerki dotykającym dzieci, mogącym mieć prezentację jedno- lub obustronną, pozanerkowe cechy tj. aniridia oraz inne zaburzenia będące składową Denys-Drash syndrome (DDS; guz Wilmsa, wrodzona nefropatia, pseudohermafrodytyzm, gysgenezja gonad). Zaburzenia te często związane są z mutacją WT1 (*Wilms' tumour suppressor gene*). Obustronne usunięcie nerek przed transplantacją jest wskazane u dzieci z obustronnym guzem oraz z zespołem DDS lub u dzieci z mutacją w genie WT1 aby mieć pewność, że usunięto tkanki potencjalnie nowotworowe. Jest to istotne przy planowaniu transplantacji. Przeżycie pacjentów z obustronnym guzem Wilmsa jest gorsze niż w przypadku guza jednostronnego. Zalecenia co do czasu oczekiwania wahają się od roku do dwóch lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Decyzje muszą być podejmowane indywidualnie w zależności od wyników badań genetycznych (gen WT1) i histopatologicznych. Niektóre zalecenia mówią o ponad dwuletniej karencji. Nie jest zalecane przeszczepienie przed upływem roku od zakończenia chemioterapii. Odnotowano nawrotowość sięgającą 16% i w przypadku nawrotu guza po transplantacji 80% śmiertelność. 90% nawrotów miało miejsce w przypadku czasu oczekiwania krótszego niż dwa lata.

Stanowisko GR PTT/PTN: czas karencji u chorych z guzem Wilmsa i z mutacją w genie WT1 wynosi dwa lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu, w przypadku jednostronnego guza Wilmsa bez mutacji w genie WT1 może wynosić rok od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

### **Nowotwory urotelialne**

Nowotwory urotelialne (UCs: *urothelial carcinomas*) są czwartymi co do częstości występowania nowotworami w populacji ogólnej. Są zlokalizowane w dolnej (pęcherz, cewka moczowa) lub górnej (okolica miedniczkowo-kielichowa, moczowód) części układu moczowego. Nowotwory pęcherza moczowego stanowią 90-96% UCs. Pacjenci z nefropatią analgetyczną i po leczeniu cyklofosfamidem choroby, która była przyczyną ESRD, są grupą ryzyka UCs.

## Nowotwory urotelialne górnego odcinka układu moczowego

Nowotwory urotelialne górnego odcinka układu moczowego (UTUCs; *upper urinary tract urothelial cell carcinomas*) występują rzadko (5–10%) w porównaniu do nowotworów pęcherza moczowego. Nowotwory okolicy miedniczkowo-kielichowej występują dwa razy częściej niż guzy moczowodowe. W 17% przypadków jednocześnie stwierdza się guz pęcherza moczowego. Nawrót nowotworu urotelialnego po leczeniu zmiany pierwotnej w nerce lub moczowodzie występuje w pęcherzu moczowym w 22–47% przypadków w porównaniu do 2–6% nawrotów UTUC w górnym odcinku układu moczowego po przeciwnej stronie. 60% UTUCs ma inwazyjny charakter w chwili rozpoznania w porównaniu do 15–25% guzów pęcherza moczowego. Szczyt występowania UTUCs przypada na wiek 70–90 lat, nowotwór występuje trzy razy częściej u mężczyzn. Rodzinne/ dziedziczne UTUCs są powiązane z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością - *hereditary non-polyposis colorectal carcinoma* - HNPCC). Podejrzenie dziedzicznego UTUC (10–29%) można wysunąć gdy: wiek < 60 lat i dodatni wywiad odnośnie tzw. HNPCC-spectrum cancer: obecność u krewnego pierwszego stopnia < 50 r.ż. HNPCC lub u dwóch pierwszego stopnia krewnych HNPCC (tzw. raki pogranicza odbytniczno-esiczego, typ żołądkowo-jelitowy, macicy, jajnika, skóry). Pacjenci spełniający te kryteria powinni mieć wykonane badanie genetyczne celem identyfikacji dziedzicznego charakteru nowotworu.

Wyróżnia się różnorodne typy histologiczne UTUCs: *micropapillary*, *clear cell*, *neuroendocrine*, *lymphoepithelial*, *squamous cell carcinoma* (często związany z przewlekłymi infekcjami towarzyszącymi kamicy nerkowej). Inne typy histologiczne to *adenocarcinoma* (< 1%), *small cell carcinoma* i *sarcoma*.

Tabela 3. Klasyfikacja TNM 2009 zaawansowania klinicznego UTUCs (*upper tract urothelial carcinomas*) i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do transplantacji z uwzględnieniem *staging* (TNM) i cech guza (*low/high grade*)

<b>T - guz pierwotny</b>		<b>Karencja</b>
TX	Pierwotny guz nie może być oceniony	
T0	Brak cech guza pierwotnego	
Ta	Nieinwazyjny <i>papillary carcinoma</i>	<u>Cechy guza niskiego ryzyka</u>
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (CIS)	- 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną	<u>Cechy guza niskiego ryzyka</u> - 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową	5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T3	Miedniczka nerkowa - guz nacieka poza błonę mięśniową do okolicy okołomiedniczkowej tkanki tłuszczowej lub tkankę nerkową ( <i>renal parenchyma</i> )  Moczowód - guz nacieka poza błonę mięśniową do okółomoczowodowej tkanki tłuszczowej	Transplantacja nie zalecana
T4	Guz nacieka otaczające narządy lub poprzez nerkę nacieka okołonerkowy tłuszcz	Transplantacja nie zalecana
<b>N - regionalne węzły chłonne</b>		
NX	Nie mogą być ocenione	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych	
N1	Przerzut w 1 węzle ≤ 2 cm w największym wymiarze	Transplantacja nie zalecana
N2	Przerzut w 1 węzle > 2 cm ale < 5 cm w największym wymiarze, lub liczne węzły chłonne z żadnym > 5 cm	Transplantacja nie zalecana
N3	Przerzuty w węzle chłonnym > 5 cm	Transplantacja nie zalecana
<b>M - przerzuty odległe</b>		
M0	Nie stwierdza się	
M1	Stwierdza się	Transplantacja nie zalecana

Zgłaszanie chorego do transplantacji zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

Stage Ta, Tis N0 M0

Stage T1-2 N0 M0

UTUCs naciekające błonę mięśniową mają złe rokowanie. Pięcioletnie przeżycie wynosi < 50% w T<sub>2</sub>/ T<sub>3</sub> i < 10% dla T<sub>4</sub>. Jednoczesne występowanie CIS (*carcinoma in situ*) i dodatni wywiad CIS w pęcherzu moczowym stanowią czynniki zwiększające ryzyko nawrotu.

Najczęstszym objawem UTUCs jest krwimocz mikro- lub makroskopowy (70–90%), ból w okolicy lędźwiowej i masa guzowata w okolicy lędźwiowej (20–40%).

Wyróżnia się guzy niskiego ryzyka i wysokiego ryzyka.

Guzy niskiego ryzyka (wszystkie cechy muszą być obecne): jednoogniskowy guz, < 1 cm, cytologia moczu *low grade* (G1), utkanie *low grade* (G1) biopsji guza w ureterocystoskopii, nieinwazyjny charakter w badaniach obrazowych (TK).

Guzy wysokiego ryzyka (wystarczy 1 cecha): wodonercze, wielkość > 1 cm, cytologia moczu *high grade* (G2, G3), utkanie *high grade* (G2, G3) biopsji guza w ureterocystoskopii, wieloogniskowy charakter guza, wcześniejsza radykalna cystektomia z powodu raka pęcherza moczowego.

Pacjenci kwalifikowani do transplantacji nerki (najczęściej dializowani) niezależnie od tego, czy guz jest niskiego czy wysokiego ryzyka, powinni przejść przed kwalifikacją do transplantacji nerki radykalną nefroureterektomię z usunięciem ujścia moczowodu.

Stanowisko GR PTT/PTN: Ta, Tis, T<sub>1</sub> spełniające kryteria guza niskiego ryzyka: chory może być zgłoszony po dwóch latach od zakończenia radykalnego leczenia i bez cech wznowy; T<sub>2</sub>: po pięciu latach od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

### Rak pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego jest najczęstszym nowotworem układu moczowego. Częściej dotyczy mężczyzn (zapadalność na 100 000 wynosi: 23,6 mężczyzn vs 5,4 kobiet w Europie Zachodniej i 14,7 mężczyzn vs 2,2 kobiet w Europie Wschodniej). U około 75–85% chorych z rakiem pęcherza choroba ograniczona jest do błony śluzowej (Ta, Tis (CIS)) lub podśluzowej (T<sub>1</sub>). Te stopnie zaawansowania klinicznego określane są jako nowotwór powierzchniowy - *non-muscle-invasive bladder tumours, superficial (NMIBCs)*.

Tabela 4. Klasyfikacja TNM 2009 zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do transplantacji biorący pod uwagę *staging* (TNM) i *grading* (*low/ high grade*)

T - guz pierwotny		Karencja
TX T0	Pierwotny guz nie może być oceniony Brak cech guza pierwotnego	
Ta	Nieinwazyjny <i>papillary carcinoma</i>	Bez karencji jeśli bez podejrzanych cech histologicznych
Tis (CIS)	<i>Carcinoma in situ</i> : 'flat tumour'	2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T1	Guz nacieka blaszkę właściwą ( <i>lamina propria</i> ) podnabłonkową tkankę łączną	2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T2 T2a T2b	Guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza Guz nacieka powierzchownie mięśnie (do 1/2 wewnętrznej ściany pęcherza) Guz nacieka głęboko mięśnie	> 5 lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu
T3 T3a T3b	Guz nacieka tkanki okołopęcherzowe: Mikroskopowo Makroskopowo ( <i>extravesical mass</i> )	Transplantacja nie zalecana
T4 T4a T4b	Guz nacieka któreś z wymienionych: prostata, macica, pochwa, ściana miednicy, ściana brzucha Guz nacieka prostatę, macicę lub pochwę Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę brzucha	Transplantacja nie zalecana

<b>N - węzły chłonne</b>		
NX	Nie mogą być ocenione	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych	
N1	Przerzut w 1 węźle	Transplantacja nie zalecana
N2	Przerzuty w wielu węzłach miednicy tzw. Prawdziwej miednicy ( <i>hypogastric, obturator, external iliac, or presacral</i> )	Transplantacja nie zalecana
N3	Przerzuty do węzłów poza zakres wyżej wymieniony	
<b>M - odległe przerzuty</b>		
M0	Nie stwierdza się	
M1	Stwierdza się	Transplantacja nie zalecana

Zgłaszanie chorego do transplantacji zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

Stage Ta N0 M0

Stage Tis (CIS) N0 M0

Stage T1 N0 M0

Stopień zróżnicowania histopatologicznego urothelial papiloma ocenia klasyfikacja WHO 1973 (*Grade 1*- dobrze zróżnicowane, *Grade 2* - umiarkowanie, *Grade 3* - źle zróżnicowane komórki) oraz WHO 2004. WHO 2014: *urothelial CIS*, zmiany brodawkowate: *urothelial papilloma (benign lesion)*, *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)*, *low-grade papillary urothelial carcinoma*, *high-grade papillary urothelial carcinoma*

Najważniejsze czynniki rokownicze w raku pęcherza moczowego podano w Tabeli 5.

Tabela 5. Najważniejsze czynniki rokownicze w raku pęcherza moczowego

<b>Grupa ryzyka</b>	<b>Definicja</b>
<i>Low risk</i>	pierwotny, pojedynczy, Ta LG/G1, < 3 cm, nie stwierdza się CIS
<i>Intermediate risk</i>	wszystkie których nie ma powyżej i poniżej
<i>High risk</i>	wystarczy 1 z wymienionych: T1 HG/G3 CIS mnogie, nawrotowe i duże > 3 cm Ta G1, G2 (wszystkie powyższe muszą być obecne)

CIS – carcinoma in situ; LG - low grade; HG – high grade

Diagnoza i ocena stopnia zaawansowania opiera się w dużym stopniu na analizie histopatologicznej próbki pobranej w czasie TUR (*transurethral resection*), przy czym istotne jest badanie wycinka z dna łoży po wycięciu samego guza. Badania obrazowe są mniej przydatne. Brodawkowaty guz ograniczony do błony śluzowej jest klasyfikowany jako Ta wg TNM. Guz, który nacieka blaszkę właściwą (*lamina propria*), jest klasyfikowany jako T<sub>1</sub>. Ta i T<sub>1</sub> dla celów terapeutycznych nazywane są tzw. *non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBCs)*. Leczone są za pomocą elektroresekcji przezcewkowej TUR ewentualnie uzupełnionej za pomocą dopęcherzowych wlewk z chemioterapeutyku. Rokowanie co do przeżycia jest dobre. Należy się jednak liczyć z częstymi nawrotami (nawet do 75%) występującymi w zależności od czynników rokowniczych, które podano w tabeli 5. Dodatkowym zagrożeniem jest progresja guza powierzchniowego NMIBCs do postaci naciekającej, która w zależności od czynników rokowniczych może wystąpić nawet w 15% przypadków. W związku z tym wskazana jest współpraca transplantologów kwalifikujących pacjenta z powierzchniowym rakiem pęcherza do transplantacji nerki z leczącym zespołem urologicznym/onkologicznym w celu określenia ryzyka nawrotu i progresji choroby.

W określeniu raka powierzchniowego mieszczą się również tzw. *high-grade tumours*, które są ograniczone do błony śluzowej i określane jako CIS (Tis). Wyniki z badań molekularnych oraz obserwacji klinicznych wskazują na inwazyjny potencjał zmian CIS.

Specyficzny charakter CIS i jego kliniczna klasyfikacja - *carcinoma in situ* jest płaskim, *high grade*, nieinwazyjnym rakiem urotelialnym. Określenie CIS może sugerować, że jest to prekursor nowotworu, tym niemniej histologicznie CIS ma jawnie złośliwe cechy i może to być prekursor inwazyjnego raka pęcherza. Makroskopowo CIS może być niezauważony lub potraktowany jako zmiana zapalna, o ile nie jest wykonana biopsja. Jest często wielogniskowy, może wystąpić w wyższych odcinkach układu moczowego, w przewodach prostaty i cewce moczowej. CIS może występować jako zmiana izolowana, może być znaleziony w czasie kontroli po usunięciu guza egzofitycznego lub pojawić się jednocześnie z guzem egzofitycznym. Bez leczenia około 54% CIS ulega progresji do tzw. *muscle-invasive disease*. Obecność CIS jest wskazaniem do uzupełnienia TUR wlewkami w BCG. Nawrót jest wskazaniem do cystektomii podobnie jak w przypadku raka pierwotnie ocenionego jako inwazyjny T<sub>2-4</sub>.

Większość potencjalnych biorców z wywiadem raka pęcherza moczowego powinna odczekać do transplantacji dwa lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu, jakkolwiek przy stwierdzeniu zmian powierzchniowych tzw. *low-grade lesions* czas oczekiwania może nie być wymagany. Nawrotowość raka pęcherza moczowego po transplantacji sięga 18–26%. Większość nawrotów ma miejsce u chorych oczekujących krócej niż dwa lata. Chorzy ze zmianami powierzchniowymi (Ta, jednoogniskowa zmiana, G1) mają duże ryzyko lokalnego nawrotu (do 60%), ale małe ryzyko choroby inwazyjnej i przerzutów. Tacy chorzy mogą nie wymagać czasu oczekiwania od radykalnego leczenia do zgłoszenia, ale powinni podlegać regularnym kontrolom (USG układu moczowego, cytologia moczu, cystoskopia). Tis (CIS) jest uznawana za tzw. *high-grade lesion* i tacy chorzy po leczeniu wymagają dwuletniej karencji.

Nie ma zaleceń wskazujących na celowość wykonywanie rutynowo cystoskopii u chorych z ESKD przed zgłoszeniem do transplantacji, jednak chorzy z rozpoznaniem nefropatii analgetycznej lub po leczeniu cyklofosfamidem z powodu choroby ogólnoustrojowej będącej przyczyną ESRD powinni takie badanie mieć wykonane.

Chorzy z rakiem inwazyjnym T<sub>2-4</sub> leczonym radykalnie, czyli poddani operacji usunięcia pęcherza stanowią osobną kategorię ze względu na konieczność odprowadzenia moczu z nerki przeszczepionej. Kwalifikacja takich chorych do transplantacji nerki jest dyskusyjna ze względu na możliwość wieloletniego leczenia dializami bez konieczności stosowania leczenia immunosupresyjnego zwiększającego ryzyko nawrotu.

Zalecenia KHA-CARI Guidelines, AST, B&D, CST, MMOH podają: powierzchowny rak pęcherza moczowego, bez niekorzystnych cech histologicznych – chory może być zgłoszony bez karencji; inwazyjny (przypadki powierzchowne z niekorzystnymi czynnikami histologicznymi) – dwa lata od radykalnego leczenia bez cech wznowy. Zalecenia EBPG: w raku powierzchownym minimum dwa lata, w inwazyjnym nie podają.

Stanowisko GR PTT/PTN: chorzy z rakiem pęcherza moczowego Ta wg TNM i bez niekorzystnych cech histologicznych mogą być zgłaszani bez karencji, chorzy T<sub>1</sub> i CIS po dwóch latach od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

### Rak prostaty – Alicja Dębska-Ślizień

Rak prostaty (PCa; *prostatic cancer*) jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn w podeszłym wieku (> 70 r.ż.) w Europie. Poniżej zaprezentowano klasyfikację TNM zaawansowania klinicznego oraz klasyfikację grup ryzyka nawrotu PCa.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM 2009 zaawansowania klinicznego raka prostaty i proponowany czas karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu do zgłoszenia do transplantacji biorący pod uwagę *staging* (TNM) i *grading* (Gleason score)

T - guz pierwotny		Karencja
TX	pierwotny guz nie może być oceniony	
T0	brak cech guza pierwotnego	
T1	klinicznie nieobecny guz, niewyczuwalny i niewidoczny w badaniach obrazowych	
T1a	guz wykryty przypadkowo w ≤ 5% usuniętej tkanki	bez karencji niskie ryzyko nawrotu: GS < 7 i PSA < 10 ng/L
T1b	guz wykryty przypadkowo w > 5% usuniętej tkanki	
T1c	guz wykryty w biopsji prostaty (np. z powodu > PSA)	
T2	guz ograniczony do prostaty <sup>1</sup>	2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu; niskie ryzyko nawrotu: PSA < 10 ng/L i GS < 7
T2a	guz obejmuje połowę jednego płata lub mniej	
T2b	guz obejmuje więcej niż połowę jednego płata ale nie dwa płaty	
T2c	guz obejmuje oba płaty	pośrednie ryzyko nawrotu
T3	guz nacieka torebkę prostaty <sup>2</sup>	transplantacja niezalecana
T3a	guz nacieka torebkę prostaty jedno lub obustronnie włączając mikroskopowe naciekanie szyi pęcherza moczowego	
T3b	guz nacieka pęcherzyki nasienne	
T4	guz jest ograniczony lub nacieka okoliczne struktury inne niż pęcherzyki nasienne: zwieracz zewnętrzny ( <i>sphincter</i> ), odbytnicę, mięśnie dźwigacze ( <i>levator muscles</i> ) i lub ścianę miednicy	transplantacja niezalecana
<b>N - węzły chłonne</b> <sup>3</sup>		
NX	węzły nie mogą być ocenione	transplantacja niezalecana
N0	nie stwierdza się	
N1	stwierdza się <sup>4</sup>	
<b>M - odległe przerzuty</b> <sup>5</sup>		



MX	nie mogą być ocenione	transplantacja niezalecana transplantacja niezalecana transplantacja niezalecana transplantacja niezalecana
M0	nie stwierdza się	
M1	stwierdza się	
M1a	inne niż regionalne węzły chłonne	
M1b	kości	
M1c	inne lokalizacje	

GS; Gleason score

<sup>1</sup> Guz w 1 lub 2 płatach znaleziony w biopsji ale niewyczuwalny i niewidoczny w badaniach obrazowych jest klasyfikowany jako T1c

<sup>2</sup> Naciekanie prostatic apex lub (ale nie poza) torebkę prostaty nie jest klasyfikowane jako pT3, tylko jako pT2

<sup>3</sup> Regionalne węzły to węzły tzw. true pelvis (węzły poniżej rozwidlenia tt biodrowych wspólnych (common iliac arteries)

<sup>4</sup> Lateralizacja nie wpływa na klasyfikację N

<sup>5</sup> Jeśli stwierdzone jest więcej niż jedno miejsce przerzutów powinna być zastosowana najbardziej zaawansowana kategoria

Zgłaszanie chorego z PCa do transplantacji zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

Stage T1a T1c N0 M0

Stage T2 N0 M0

Do oceny stopnia zróżnicowania histologicznego (*grading*) PCa stosowana jest skala Gleasona. Opiera się ona na cechach architektury komórek ocenianych pierwotnie w skali od 1 do 5, a obecnie od 3 do 5 dwóch dominujących pod względem objętości ognisk nowotworu co wynika z faktu że PCa ma dużą różnorodność swojej cytoarchitektoniki. W związku z tym Gleason wprowadził pojęcie sumy Gleasona (GS; *Gleason score*), która określa dwa dominujące rodzaje komórek nowotworowych w danym preparacie (dawniej przedział 2–10, obecnie 6–10). Na wyniku badania histopatologicznego podawana jest suma GS np. Gleason 3 + 4 co oznacza, że w danym preparacie dominującą cechą histologiczną jest 3 a drugą co do częstości jest 4. Najgorszy wynik to 10, który oznacza, że komórki raka są niskokozróżnicowane i mają duży potencjał do naciekania i dawania przerzutów. GS ≤ 6 wskazuje na niski stopień agresji nowotworu, GS 7 na umiarkowany stopień agresji nowotworu, a GS od 8 do 10 na wysoki stopień agresji nowotworu. Opisując wynik badania histopatologicznego PCa patomorfolog zapisuje go w postaci np. GS 4 + 3 = 7 co nie jest równoznaczne z zapisem 3 + 4 = 7. W pierwszym przypadku dominuje utkanie 4, które gorzej rokuje niż 3. Tak więc równa suma najczęstszych typów wzrostu nie zawsze oznacza to samo - istotny jest wynik dominującego typu komórek w skali Gleasona, który zapisywany jest na pierwszej pozycji równania. GS jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym przebiegu klinicznego i odpowiedzi na leczenie w PCa (tabela 7).

Tabela 7. Grupy ryzyka nawrotu zlokalizowanego i lokalnie zaawansowanego raka prostaty wg European Association of Urology

	Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko	
Definicja	PSA < 10 ng/mL i GS < 7 i cT1–T2a	PSA 10–20 ng/ml lub GS 7 lub cT2b	PSA > 20 ng/ml lub GS > 7 lub cT2c	Każda wartość PSA i każda wartość GS ct3–4 lub cn+
	Zlokalizowany		Miejscowo zaawansowany	

U chorych z PCa - potencjalnych kandydatów do transplantacji - należy wziąć pod uwagę zarówno obecne zalecenia EAU dotyczące podejścia do leczenia jak i realność transplantacji. Bilans korzyści i

strat wynikający z podjęcia terapii PCa i ryzyko transplantacji zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku z krótką przewidywalną przeżywalnością (wysoka chorobowość) powinien być uwzględniony. Aktualne podejście do chorych z PCa to: tzw. czynny nadzór (*active surveillance*) - pacjent pozostaje pod ścisłym nadzorem, a leczenie rozpoczynane jest w ściśle określonym momencie z założeniem wyleczenia; baczna obserwacja (*watchful waiting*) - podejście zachowawcze do momentu lokalnej progresji co indukuje rozpoczęcie leczenia paliatywnego (TURP czy inne zabiegi udrożniające drogi moczowe, hormonoterapia, radioterapia) (tabela poniżej). W tych grupach transplantacja nie jest zalecana.

Tabela 8. Definicja czynnego nadzoru (*active surveillance*) i bacznej obserwacji (*watchful waiting*)

	Czynny nadzór ( <b>active surveillance</b> )	Baczna obserwacja ( <b>watchful waiting</b> )
<b>Intencja</b>	wyleczenie i zminimalizowanie skutków leczenia bez wpływu na przeżycie	nie zakłada wyleczenia, uniknięcie / minimalizacja toksyczności terapii
<b>Plan postępowania</b>	zaplanowane: badanie BRE, PSA, biopsja, MR podjęcie leczenia w przypadku progresji	diagnostyka i leczenie w przypadku objawów
<b>Przeżywalność</b>	> 10 lat	< 10 lat
<b>Komentarz</b>	Odnosi się do chorych niskiego ryzyka	odnosi się do chorych we wszystkich stadiach

BRE; digital rectal examination, MR- magnetic resonance

Pacjenci kwalifikowani do transplantacji muszą przejść radykalne leczenie. Czynny nadzór i baczna obserwacja uniemożliwiają kwalifikację do transplantacji. W kontekście transplantacji należy wziąć pod uwagę zagrożenie nawrotem PCa, który występuje w 14%, 16% i 34% odpowiednio w stadium T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> i T<sub>3</sub> i to często po długim okresie od leczenia. Śmiertelność chorych z nawrotem wynosiła 20–44%, a u 40% chorych z nawrotem okres karencji od próby leczenia do transplantacji był krótszy niż dwa lata. Nawrotowość wynikała ze stopnia zaawansowania klinicznego i zróżnicowania histologicznego w chwili rozpoznania. Wg zaleceń KHA-CARI Guidelines uzasadnione jest kwalifikowanie chorych do transplantacji nerki bez czasu karencji w stadium T<sub>1</sub>, karencja minimum dwa lata od wyleczenia w stadium T<sub>2</sub> i pięć lat lub przeciwwskazane w stadium T<sub>3</sub>.

Stanowisko GR PTT/PTN: chorzy z PCa w T<sub>1a–c</sub> i Gleason < 7 bez karencji; T<sub>2</sub> i GS < 7 (po radykalnym leczeniu) minimum dwa lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu (T<sub>2</sub> i GS ≥ 7 – podejście indywidualizowane); T<sub>3</sub> przeszczepienie nie jest rekomendowane.

#### Piśmiennictwo

1. Babjuk M, Burgerb M, Zigeuner R et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013

2. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-Aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group, *J Clin Oncol* 2003; 21: 4579-85.
3. Chapman JR, Webster AC, Wong G Cancer in the Transplant Recipient, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3:a015677
4. EBPG Expert Group on Renal Transplantation, European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 suppl 4: 55-8.
5. Karam G, Kälble T, Alcaraz A et al. Guidelines on Renal Transplantation, European Association of Urology 2012
6. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hanse T et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation, *CMAJ* 2005; 173,S1-S20.
7. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2014.
8. Merchen TD, Gupta M, Hanaway MJ, et al. Pre-existing bladder cancer in solid organ transplant recipients (abstract 757), *Am J Transplant* 2003;3(suppl 5):346.
9. Mottet N, Bellmunt J, Berghet RCN et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology update 2015
10. Mulley W Kidney Health Australia KHA- CARI Guidelines. Recipient Assessment for Transplantation 2013
11. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763-71.
12. Penn I Renal transplantation for Wilm's tumor: report of 20 cases, *J Urol* 1979; 122: 793-4.
13. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies, *Ann Transplant* 1997; 2: 14–17.
14. Rouprêt M, Babjuk M, Böhle A et al. Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract, European Association of Urology Guidelines 2015
15. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L et al. Cancers 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
16. Woodle ES, Gupta M, Buell JF, Neff GW et al. Prostate cancer prior to solid organ transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 958.

## Rak piersi - Sławomir Lizakowski

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce i stanowi 21,7% wszystkich zachorowań. Według Krajowego Rejestru Nowotworów standaryzowany współczynnik zachorowalności dla tego nowotworu wynosi około 52/100 000. Częstość raka piersi u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 5 poddawanych dializie nie jest większa niż w populacji ogólnej (standaryzowany współczynnik zachorowalności = 1,2), biorąc jednak pod uwagę rozpowszechnienie raka piersi należy liczyć się z dość dużym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu u potencjalnej biorczynie narządu.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, ale zwrócić należy również uwagę na nosicielstwo mutacji niektórych genów (głównie: BRCA1 i BRCA2) oraz rodzinne występowanie raka piersi. Pierwsza miesiączka w młodym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu, długotrwała hormonoterapia zastępcza i niektóre łagodne choroby rozrostowe sprzyjają rozwojowi raka piersi.

Większość nowotworów piersi rozpoznawanych jest w trakcie profilaktycznie wykonywanej mammografii (MMG), zatem bardzo ważnym elementem wczesnego rozpoznania choroby są badania przesiewowe. Badania te w populacji chorych z PChN, a zwłaszcza kwalifikowanych do przeszczepienia narządów, powinny być prowadzone zgodnie z planem obejmującym populację ogólną (tabela 1).

Tabela 1. Schemat badań kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka

Wiek kobiety (lata)	Czas pomiędzy badaniami (miesiące)	Mammografia (MMG)
20–39	36	(-)
40–49	12	(-)*
50–69	12	co 24 miesiące
≥ 70	12	(-)#

\* W tej grupie chorych w populacji ogólnej ważny jest wywiad rodzinny (czynniki ryzyka) i od tego uzależniona jest decyzja o rozpoczęciu badań MMG wykonywanych co 12-18 miesięcy. U kobiet kwalifikowanych do przeszczepienia nerki badanie w tej grupie jest konieczne.

# Decyzja jest indywidualizowana

W ocenie wyników MMG istotny jest system oceny BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), który wraz z interpretacją został przedstawiony w tabeli 2. Wynik MMG musi być bardzo dokładnie oceniony u każdej potencjalnej biorczynie narządu przed kwalifikacją do przeszczepienia z uwzględnieniem klasyfikacji BIRADS. W Tabeli 3. zawarta została uproszczona klasyfikacja raków piersi.

Tabela 2. System oceny mammografii (MMG) BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) wraz z interpretacją

Ocena	Opis MMG	Interpretacja
0	Ocena niekompletna	Konieczne są dalsze badania (poszerzenie MMG, USG i inne)
1	Prawidłowa	Następne badanie za 12–24 miesiące
2	Zmiany łagodne	Nie wymaga badań dodatkowych ani skrócenia okresu do kolejnego badania
3	Zmiany prawdopodobnie łagodne	Obserwacja i następne badanie za 6 miesięcy. Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, jest mniejsze niż 2%
4	Zmiany podejrzane	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, wynosi od 2 do 95%. Postępowaniem z wyboru jest biopsja gruboigłowa – wynik badania jest podstawą do odpowiedniego leczenia chirurgicznego. Ujemny wynik badania mikroskopowego wraz z innymi
5	Zmiany złośliwe	Zmiany typowe dla raka. Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, jest powyżej 95%. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia od leczenia operacyjnego. Wcześniejsze badania histopatologiczne umożliwiają wybór najlepszej metody leczenia (ocena stopnia zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2 – patrz niżej)
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony histopatologicznie przed badaniem MMG

Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja raków piersi

Raki przedinwazyjne ( <i>in situ</i> )	Raki inwazyjne (naciekające)
Przewodowy ( <i>ductal carcinoma</i> ) DCIS	Naciekający bez specjalnego typu (NST) <sup>1</sup>
Zrazikowy ( <i>lobular carcinoma</i> ) LCIS	Zrazikowy
	Rdzeniasty
	Śluzotwórczy
	Cewkowy
	Inne rzadkie typy

<sup>1</sup>dawniej rak przewodowy. NST - *Not Specified Type*

Tabela 4. Klasyfikacja TNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji UICC (2009)

T - guz pierwotny		
Tx		Nie można ocenić guza
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis		Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS)	Przewodowy
	Tis (LCIS)	Zrazikowy
	Tis (Paget)	Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1		Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2		Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3		Rak naciekający > 50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i/lub skóry
N - węzły chłonne		
Nx		Nie można ocenić węzłów chłonnych
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	NO(i-)	Nie ma przerzutów w badaniu HE (hemotoksylina/eozyna i IHC (immunohistochemia)
	NO(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE i IHC) ≤ 0,2 mm lub ≤ 200 kom
	NO(mol-)	Nie ma przerzutów również w technikach biologii molekularnej
	NO(mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnych HE i IHC
N1		Przerzuty w 1 - 3 regionalnych węzłach chłonnych

N2		Przerzuty w 4 - 9 regionalnych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub w $> 3$ pachowych i piersiowych wewnętrznych
<b>M - przerzuty odległe</b>		
M0		Brak przerzutów
M1		Przerzuty do odległych narządów

Tabela 5. Stopień zaawansowania klinicznego raka piersi i proponowany czas karencji od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu

Stopień	T	N	M	Okres karencji	
0	Tis	N0	M0	2 lata od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu	
IA	T1	N0	M0	5 lat od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu	
IB	T0	N1mi	M0		
	T1	N1mi	M0		
IIA	T0	N1	M0		
	T1	N1	M0		
	T2	N0	M0		
IIB	T2	N1	M0		
	T3	N0	M0		
IIIA	T0	N2	M0		Przeszczepienie niezalecane
	T1	N2	M0		
	T2	N2	M0		
	T3	N1	M0		
	T3	N2	M0		
IIIB	T4	N0	M0		
	T4	N1	M0		
	T4	N2	M0		
IIIC	Każde T	N3	M0		
IV	Każde T	Każde N	M1	Przeszczepienie niezalecane	

#### Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego), a tylko takie chore są potencjalnymi kandydatami do przeszczepienia narządu, obowiązuje ocena według anatomicznej klasyfikacji TNM (tabela 4 i 5).

Do najważniejszych czynników rokowniczych, co pozwala również na określenie ryzyka nawrotu po transplantacji, należą:

- wielkość guza
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka (*grading; G*)
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy
- ekspresja receptorów estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR) – stanowi najważniejszy czynnik predykcyjny u chorych na raka piersi (u chorych ER/PgR + możliwe jest zastosowanie leczenia hormonalnego)

- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych
- nadekspresja HER2(+) (około 20% wszystkich raków piersi), stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2
- wskaźnik proliferacji (wskaźnik Ki-67)

U większości chorych z rakiem piersi w wywiadzie standardowy zalecany czas karencji pomiędzy zakończeniem skutecznego leczenia onkologicznego a kwalifikacją na listę oczekujących na przeszczepienie wynosi 5 lat. Długi okres oczekiwania związany jest z wysokim ryzykiem nawrotu tego nowotworu po przeszczepieniu narządu. Większość informacji, które były podstawą takich zaleceń, pochodzi z amerykańskiego rejestru (*Cincinnati Tumour Registry*) i była publikowana przez Penna i wsp. Autorzy ci wykazali, że całkowity wskaźnik nawrotu dla raka piersi wynosi 25% (nowotwór nawrócił u 16 z 64 chorych) i na tej podstawie rak piersi został zakwalifikowany do grupy nowotworów charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu. Późniejsza analiza tej samej grupy wskazywała na 23% ryzyko nawrotu raka piersi (21 z 90 chorych). Podobny całkowity odsetek nawrotów raka piersi (26%) zanotowano także w ostatnio opublikowanych badaniach obejmujących populację Australijską i Nowej Zelandii (ANZDATA) pomimo tego, że w badaniu tym odnotowano wyraźnie niższy wskaźnik nawrotu, co związane najpewniej było z niższym stopniem zaawansowania nowotworu oraz dłuższym okresem karencji. Pomimo zachowanej ostrożności okres przeżycia po transplantacji chorych z nowotworem w okresie przedtransplantacyjnym był wyraźnie krótszy od pozostałej grupy chorych (9,3 vs 16 lat). W przypadku okresu oczekiwania krótszego aniżeli 5 lat aż u 62,5% chorych doszło do nawrotu. Rokowanie u tych chorych było szczególnie niekorzystne, bowiem 81,2% z nich zmarło (13 z 16 chorych). Doniesienia te potwierdzają badania szwedzkie, w których rak piersi należał do grupy nowotworów o dużym ryzyku śmiertelności ogólnej i spowodowanej nowotworem (*hazard ratio* (HR) odpowiednio 2,2 i 5,2). Kwalifikując chorych z rakiem piersi do transplantacji należy pamiętać, że jest to nowotwór mający skłonność do nawrotów późnych, również w przypadku długiego okresu karencji. Jak wskazują badania Penna, spośród 243 chorych przeszczepionych w okresie powyżej 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego, u 24 chorych doszło do nawrotu nowotworu, a u 6 z nich był to nowotwór piersi (25% wszystkich późnych nawrotów). Należy wykazać szczególną ostrożność podczas rozważania kwalifikacji chorych ze znacznym zaawansowaniem choroby. Uważa się, zatem, iż chorzy w stadium zaawansowania klinicznego III i wyższym nie powinni być kwalifikowani do przeszczepienia bez względu na okres, który upłynął od rozpoznania/ zakończenia leczenia choroby nowotworowej. Biorąc pod uwagę niskie ryzyko nawrotu i śmiertelności w przypadku raka piersi *in situ* (stopień 0 zaawansowania klinicznego) uważa się, że można rozważyć krótszy czas oczekiwania i pacjenci ci mogą być przeszczepieni po minimum dwuletnim okresie karencji (zalecenia KHA-CARI i CTS). Inne zalecenia są bardzo niespójne w zakresie kwalifikacji chorych z rakiem piersi do transplantacji. Niektóre z nich są

bardzo liberalne i zezwalają na kwalifikację chorych w każdym ze stadiów choroby po 2–5 latach od zakończenia leczenia (B&D - Bunnapradist and Danovitch oraz MMOH - Malaysia Ministry of Health). Biorąc pod uwagę biologię raka piersi i jego skłonność do późnych nawrotów wraz z dużą śmiertelnością w przypadku nawrotu, takie postępowanie należy uznać za zbyt ryzykowne (wg danych Penna 2-letni okres obserwacji eliminuje jedynie 19% nowotworów piersi). Inne zalecenia wskazują na konieczność oczekiwania 2–5 lat (AST - American Society of Transplantation, CST - Canadian Society of Nephrology), a nawet 5 lat od zakończenia leczenia (EBPG- European Best Practice Guidelines) u chorych w stadium 0–2 zaawansowania klinicznego raka piersi. Zalecenia kanadyjskie i australijskie (KHA-CARI; CST), mówią, że transplantacja jest przeciwwskazana u chorych z późniejszymi stadiami zaawansowania klinicznego raka piersi (3 i 4), bez względu na okres, który upłynął od zakończenia leczenia.

Stanowisko GR PTT/PTN:

- rak *in situ* (stopień „0” zaawansowania klinicznego) może być kwalifikowany po 2-letnim okresie karencji
- rak w I i II stopniu zaawansowania klinicznego może być kwalifikowany po minimum 5-letnim okresie karencji
- rak w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego nie powinien być kwalifikowany do przeszczepienia (przeszczepienie niezalecane)



## Rak tarczycy - Sławomir Lizakowski

Nowotwór tarczycy należy do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem gruczołów wydzielania wewnętrznego (3,6/100 000), przy czym dominuje rak brodawkowaty ( $\geq 2/100\ 000$ ). Odmienna sytuacja ma miejsce u chorych z PChN w stadium 5 poddawanych dializie oraz po przeszczepieniu nerki. Ryzyko wystąpienia raka tarczycy w tych grupach chorych jest wyraźnie większe aniżeli w populacji ogólnej, są to nowotwory dość częste (*standardized incidence ratio* (SIR) wynosi odpowiednio 9,23 [CI 6,53–12,67] dla chorych dializowanych i 6,9 [4,69–9,79] dla chorych po przeszczepieniu nerki). Oznacza to, że chorzy z PChN w stadium 5 wymagają szczególnej uwagi w zakresie wystąpienia nowotworu tego narządu.

Podstawową metodą obrazowania tarczycy jest ultrasonografia (USG) i na jej podstawie zwykle kwalifikuje się chorych do BAC tarczycy. Wskazaniami do badania USG tarczycy są:

- guzek (wyczuwalny lub uwidoczniony w innych badaniach) lub powiększenie tarczycy;
- powiększenie węzłów chłonnych szyi bez związku z infekcją;
- rodzinny wywiad dotyczący raka tarczycy;
- ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie.

Wskazaniem do wykonania BAC pod kontrolą USG jest obecność guzka o średnicy  $> 1$  cm lub  $> 5$  mm przy obecności dodatkowych czynników ryzyka złośliwości (zmiany lite hipoechogeniczne, z mikrozwapnieniami, asymetryczne i o nieregularnych granicach lub ze wzmożonym i chaotycznym przepływem krwi). W guzkach mniejszych niż 5 mm BAC nie jest wskazana. Od BAC można odstąpić w przypadku guzków o charakterze torbieli prostej, zmian homogennych drobnotorbielowatych (gąbczastych) izoechogenicznych lub guzków autonomicznych potwierdzonych w badaniu scyntygraficznym, przy nieobecności innych czynników ryzyka. Jeżeli w tarczycy jest więcej zmian (wole guzkowe), to dopiero ujemny wynik w przynajmniej 3–4 guzkach stanowi wystarczające wykluczenie ryzyka wola złośliwego, a każdy guzek  $> 4$  cm powinien być poddany biopsji. Jeżeli guzki są mnogie i podobne do siebie oraz nie wykazują cech złośliwości, to dopuszczalne jest wykonanie BAC największego spośród nich. Jeżeli guzkowi towarzyszy obecność podejrzanego węzła chłonnego szyi, to należy także wykonać BAC węzła.

Na podstawie aktualnych zaleceń wynik BAC tarczycy powinien mieścić się w 1 z 6 następujących klas:

### 1. Zmiana łagodna

Ryzyko złośliwości jest minimalne (guzek hiperplastyczny lub koloidowy, wole guzkowe lub limfocytarne, podostre zapalenie tarczycy).

## 2. Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego (PNP)

Diagnoza stawiana w przypadkach gdy patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego w celu uzyskania materiału i różnicowania między gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym tarczycy. (ryzyko ujawnienia złośliwości wynosi nie więcej niż 10–15%, a 25% przypadków PNP nie jest nawet nowotworem łagodnym). W guzkach pęcherzykowych o średnicy > 2 cm (szczególnie > 3–4 cm) leczenie operacyjne jest optymalną drogą ustalenia charakteru guzka. W populacji ogólnej w guzkach o średnicy < 1–2 cm oraz niektórych < 3–4 cm przy nieobecności cech ryzyka klinicznego rezygnacja z operacji i podjęcie postępowania zachowawczego są dozwolone pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i USG. U chorych kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki musi być ustalone rozpoznanie przed ostatecznym zgłoszeniem na listę oczekujących.

## 3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona

Zmiana pęcherzykowa nieokreślona jest kategorią z wykluczenia, w której zawierają się obrazy cytologiczne BAC tarczycy, które nie spełniają kryteriów kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Ryzyko złośliwości w Polsce dla tej kategorii nie przekracza 5%. Opisana sytuacja nie jest w populacji ogólnej wskazaniem do operacji, ale wymaga powtórzenia BAC po 6–24 miesiącach (najczęściej 12 miesięcy).

## 4. Podejrzenie złośliwości

Kategoria polega na ujawnieniu cech morfologicznych nowotworu złośliwego, ale bez spełnienia wszystkich kryteriów rozpoznania (ryzyko złośliwości > 30–50%). W opisanej sytuacji podejrzenie raka brodawkowatego najczęściej dotyczy wariantu pęcherzykowego. Podejrzeniu raka rdzeniastego powinno towarzyszyć oznaczenie kalcytoniny we krwi (stężenie podstawowe > 100 pg/ml umożliwia rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy z wysokim prawdopodobieństwem). Podejrzenie chłoniaka w tarczycy powinno prowadzić do powtórzenia BAC w ośrodku mogącym wykorzystać metody immunohistochemiczne lub cytometrię przepływową.

## 5. Nowotwór złośliwy

Kategoria obejmuje rozpoznanie raka pęcherzykowego, brodawkowatego, rdzeniastego, anaplastycznego i przerzutu lub chłoniaka. Rak rdzeniasty, przerzut innego nowotworu i chłoniak wymagają wykonania badania immunohistochemicznego.

## 6. Biopsja niediagnostyczna

W przypadku niediagnostycznej BAC decyzja opiera się na klinicznej ocenie i wymaga niekiedy powtórzenia badania oraz obserwacji (wyniki niediagnostyczne częste w zapaleniach tarczycy lub torbielach prostych).

### Ocena zaawansowania raka tarczycy

Ocenę zaawansowania raka tarczycy prowadzi się na kolejnych etapach diagnostyki i leczenia: przedoperacyjnie (cTNM), pooperacyjnie na podstawie badania patomorfologicznego (pTNM) oraz po rozszerzonej diagnostyce metodami medycyny nuklearnej i diagnostyki obrazowej, po przeprowadzeniu leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym i uwzględnieniu wyników scyntygrafii (yTNM). Obecnie obowiązuje 7. wydanie klasyfikacji UICC z 2009 roku (tabela 1 i 2).

Remisja raka tarczycy (brodawkowego i pęcherzykowego) u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy i uzupełniającym leczeniu oznacza brak cech choroby w badaniach obrazowych oraz wzrostu stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH. Kryterium utrzymywania remisji stwierdzonej po zakończeniu leczenia pierwotnego stanowi łączne stwierdzenie ujemnego wyniku badania USG szyi oraz stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH < 1 ng/ml w czasie leczenia L-tyroksyną przy braku innych cech przetrwałego lub nawrotowego nowotworu. Decydującym kryterium wykrycia wznowy podczas monitorowania zróżnicowanych raków tarczycy jest narastanie stężenia tyreoglobuliny; badanie należy wykonywać w jednym ośrodku i jedną metodą (pierwsze 5 lat — co 6 miesięcy, kolejne lata — co rok, po upływie 10 lat — co 2 lata przy nieobecności innych czynników ryzyka). Jeżeli chory nie przeżył całkowitego wycięcia tarczycy i/ lub leczenia, stężenie tyreoglobuliny może być wyższe od 1 ng/ml i tylko jego narastanie może nasuwać podejrzenie progresji raka. Monitorowaniu stężenia tyreoglobuliny powinno towarzyszyć badanie przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych (nie rzadziej niż raz na rok). W obecności przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych niskie stężenie tyreoglobuliny nie może być w pełni wiarygodnym kryterium remisji choroby. Wzrost stężenia tyreoglobuliny (ocena podczas leczenia L-tyroksyną lub stymulacji TSH) jest wskazaniem do scyntygrafii szyi i całego ciała w celu wykrycia i lokalizacji ognisk jodochwytnych oraz określenia wskazań do leczenia.

W rakach zróżnicowanych tarczycy ryzyko nawrotu raka jest największe przez pierwsze 5 lat, niemniej należy się z nim liczyć przez całe życie pacjenta i dlatego chorzy wymagają stałej kontroli. Badanie USG szyi powinno być wykonywane co 6 miesięcy przez 5 lat, a potem w odstępach minimum 12-miesięcznych.

Tabela 1. Klasyfikacja zaawansowania raka tarczycy (na podstawie Sobin L. i wsp.)

<b>T ognisko pierwotne</b>	
Tx	Guz nie może być oceniony
T0	Brak ogniska pierwotnego
T1	≤ 2 cm
T1a	< 1 cm
T1b	1–2 cm
T2	> 2 cm ale < 4 cm bez przekraczania torebki tarczycy
T3	≥ 4 lub nieznaczne naciekanie ognisk nowotworowych poza torebkę tarczycy
T4	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich
T4a	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich (krtań, tchawica, przełyk, nerw krtaniowy wsteczny)
T4b	Ognisko pierwotne rozlegle naciekające kręgosłup lub duże lokalne naczynia krwionośne
<b>N węzły chłonne</b>	
Nx	Brak oceny węzłów chłonnych
N0	Nieobecne przerzuty w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty raka w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych przedziału centralnego (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe)
N1b	Przerzuty w węzłach chłonnych szyjnych bocznych, zagardłowych i górnego śródpiersia
<b>M przerzuty w odległych narządach</b>	
M0	Nieobecne przerzuty w odległych narządach
M1	Obecne przerzuty w odległych narządach

Tabela 2. Stopnie zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy (pęcherzykowy, brodawkowy) (wg Herman K., Jarzab M. i wsp.) i proponowany czas karencji od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu

Stopień	T	N	M	Okres karencji
<b>Chorzy w wieku &lt; 45 lat</b>				
Stopień I	0-4	0-1	0	2 lata
Stopień II	0-4	0-1	1	5 lat
<b>Chorzy w wieku ≥ 45 lat</b>				
Stopień I	1	0	0	2 lata
Stopień II	2	0	0	
Stopień III	3	0	0	
	1-3	1a	0	
Stopień IVA	4a	0-1	0	
	1-3	1b	0	
Stopień IVB	4b	0-1	0	2 lata
Stopień IVC	1-4	0-1	1	5 lat

Sugerowany okres oczekiwania przed przeszczepieniem wynosi 2 lata od zakończenia leczenia zróżnicowanego raka tarczycy. Rak ten zaliczany jest do nowotworów o bardzo niskim wskaźniku nawrotu (1–7%). Według Penna i wsp. do nawrotu doszło u 7 z 54 biorców, którzy leczeni byli z powodu raka tarczycy przed przeszczepieniem (7%), przy czym większość nowotworów leczona było mniej aniżeli 5 lat przed przeszczepieniem (tylko u 35% chorych okres ten był dłuższy niż 5 lat). Większość chorych przeszczepionych było w okresie poniżej 2 lat od zakończenia leczenia (18 z 39 chorych tj. (46%), a pomimo tego tylko u jednego chorego doszło do nawrotu choroby. Również analiza Gupta i wsp. wskazuje na niskie ryzyko nawrotu w przypadku leczonego raka tarczycy. Do nawrotu doszło u 2 z 27 chorych (7,4%). Dobrym czynnikiem prognostycznym w zakresie niskiego ryzyka nawrotu jest rozpoznanie raka brodawkowego tarczycy w niskim stopniu zaawansowania klinicznego (w grupie analizowanej przez Penna było to 32 z 54

chorych (59%), w analizie Gupty 15 z 27 chorych (55%). Zalecenia KHA-CARI wskazują na możliwość rozważenie krótszego niż 2 lata okresu w tym typie nowotworu w niskim stopniu zaawansowania klinicznego TNM. Biorąc pod uwagę niskie ryzyko nawrotu nowotworów tarczycy uznaje się jednak, że okres karencji dla większości z nich wynosi 2 lata od zakończonego leczenia (tabela 2). Takie podejście jest wspólne dla wszystkich prezentowanych w piśmiennictwie zaleceń w tym zakresie (AST - American Society of Transplantation, B&D - Bunnapradist and Danovitch, CST - Canadian Society of Nephrology, EBPG - European Best Practice Guidelines, MMOH - Malaysia Ministry of Health).

Stanowisko GR PTT/PTN: chory może być zgłoszony po dwóch latach od zakończenia radykalnego leczenia zróżnicowanego raka tarczycy bez cech wznowy. W przypadku obecności przerzutów odległych, niezależnie od T, 5 lat od radykalnego leczenia. Rak rdzeniasty i anaplastyczny: 5 lat od radykalnego leczenia.

#### Piśmiennictwo

1. Brattstrom C, Granath F, Edgren G, Smedby KE, Wilczek HE. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation* 2013; 96:297–305.
2. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S. KHA-CARI Guideline : Recipient Assessment for Transplantation Correspondence: 2013;18:455–62.
3. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the Transplant Recipient. 2015;(1):1–16.
4. Didkowska Joanna WU. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie.e [Internet]. 2015 [cited 2017 Apr 4]; Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty>
5. Doherty GM, Haugen BR, Mazzaferri EL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214.
6. Girndt M, Köhler H. Waiting time for patients with history of malignant disease before listing for organ transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S167–70.
7. Gupta M, Trofe J, Gross TG, Wsp. I. Preexisting thyroid cancer is associated with a low risk if recurrence following solid organ transplantation (abstract). *Am J Transplant* 2003;3:346.
8. Herman K, Jarzab M, Fijołek-Warszewska A, et al. red. Herman K, Jarzab M. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., 386-401 [Internet]
9. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. red. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. *Onkol Prak Klin* 2015; 11, supl. B: 24–52
10. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The Evaluation of Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant* 2001, 1 Suppl. 2: 3-95.
11. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997;2:14–7.
12. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*, 1993;55:742–7.
13. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993;742–7
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK WC. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. TNM Classif Malig tumors 7th ed 2010;349–445 [Internet].
15. Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, et al. Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients With and Without Previous Cancer. *Transplantation* 2015; 99, 2586-92.

#### **Nowotwory przewodu pokarmowego - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko**

#### **Rak przełyku**

Rak przełyku stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Czterokrotnie częściej występuje u mężczyzn. Rzadko rozwija się przed 40. r.ż. Do czynników ryzyka raka górnej i środkowej części przełyku, zwykle płaskonabłonkowego, należy palenie tytoniu i nadmierne spożywanie wysokoprocentowych alkoholi. Natomiast w części dolnej częściej rozwija się rak gruczołowy, na podłożu choroby refluksowej przełyku i zmian metaplastycznych określanych jako przełyk Barretta (czynnikiem ryzyka również jest palenie tytoniu).

Pierwszymi objawami są: dysfagia i odynofagia. Czasami nowotwór jest wykrywany przypadkowo w trakcie gastrokopii. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje EUS i TK klatki piersiowej i jamy brzusznej (obecnie coraz częściej PET-TK) w celu oceny wielkości i zaawansowania guza.

Podstawowe znaczenie przy wyborze leczenia ma lokalizacja guza, głębokość naciekania, zajęcie węzłów chłonnych i obecność przerzutów. Uważa się, że rokowanie w raku gruczołowym jest nieco lepsze.

Podstawową metodą leczenia resekcyjnego raka nieszyjnego odcinka przełyku jest leczenie operacyjne, a w odcinku szyjnym – chemioradioterapia. Guzy nienaciekające (T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) można wyleczyć endoskopowo lub poddając ezofagektomii. W tabeli 1. zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego i ryzyko nawrotu po leczeniu.

Tabela 1. Ryzyko nawrotu raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego w zależności od stopnia zaawansowania i leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak wczesny (T1aN0)	Po zabiegu endoskopowym bez nawrotu w kontrolnej endoskopii Kontrola polega na badaniu endoskopowym po 3, 6 i 12 m-cach.	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu: 80%	> 1 roku po leczeniu bez nawrotu.
	Ze wznową po ratunkowej ezofagektomii	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu choroby ok. 60%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Ze wznową po chemioradioterapii	Przeżycie 5-letnie ok. 30%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak wczesny (T1b-T2N0)	Ezofagektomia	Przeżycie 5-letnie ok. 50%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak zaawansowany miejscowo i z zajęciem węzłów chłonnych (T3-4, N1-3)	Po leczeniu radykalnym (ezofagektomia + limfadenektomia)	Przeżycie 5-letnie ok. 20%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)		Przeżycie 5-letnie 4%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego: T1aN<sub>0</sub>M<sub>0</sub> T1b-2N<sub>0</sub>

ERA-EDTA w raku przełyku nie zaleca krótszego niż 5 lat okresu karencji.

Stanowisko GR PTT/PTN: T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> po 3 badaniach endoskopowych (3, 6 i 12 m-cy) bez cech nawrotu można zakwalifikować do przeszczepienia. W pozostałych przypadkach T<sub>1b-2</sub>N<sub>0</sub> karencja 5 lat. W pozostałych transplantacja nie jest zalecana.

## Rak żołądka

Nowotwory żołądka stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując 5. miejsce pod względem zapadalności i 3. pod względem śmiertelności. Prawie dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Nowotwór rzadko rozwija się przed 45 r.ż. Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak (90%). Rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliska – GIST (omówione osobno), mięsaki i nowotwory neuroendokrynne – NET.

Do czynników ryzyka zaliczamy zapalenie śluzówki żołądka związane z infekcją *Helicobacter pylori*, palenie tytoniu, otyłość, czynniki genetyczne (dziedziczny rozlany rak żołądka, zespół Lyncha).

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Obejmują ból w nadbrzuszu, brak apetytu, nudności, chudnięcie, objawy związane z niedokrwistością. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje EUS, tomografię jamy brzusznej i klatki piersiowej oraz coraz częściej PET-TK (ocena zajęcia węzłów chłonnych i odległych przerzutów) i laparoskopię w przypadku chorych z potencjalnie resekcyjnym nowotworem (w celu wykluczenia niemego radiologicznie rozsiewu otrzewnowego).

Podstawową metodą leczenia resekcyjnego raka żołądka jest leczenie operacyjne, a w przypadku zmian wczesnych zabieg endoskopowy. Guzy nienaciekające błony podśluzowej typu jelitowego (T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) można wyleczyć endoskopowo lub poddając gastrektomii. W tabeli 2. zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka i ryzyko nawrotu po leczeniu.

Tabela 2. Ryzyko nawrotu raka żołądka w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak wczesny: T1aN0 ≤ 2 cm typ jelitowy, bez owrzodzenia	Po zabiegu endoskopowym bez nawrotu w kontrolnej  Kontrola polega na badaniu endoskopowym po 3, 6 i 12 m-cach endoskopii	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu: ok 100%	> 1 roku po leczeniu bez nawrotu.
Rak wczesny: T1aN0 pozostałe przypadki	Częściowa gastrektomia	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu: do 100%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu

Rak wczesny: T1bN0-1	Częściowa gastrektomia z limfadenektomią D1	Przeżycie 5-letnie: ok. 70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak wczesny bez lub z zajęciem węzłów chłonnych: T2-3N0-3, T4aN0	Częściowa lub całkowita gastrektomia z limfadenektomią	Przeżycie 5-letnie: < 50%	Przeszczepienie niezalecane
Rak zaawansowany miejscowo z zajęciem węzłów chłonnych (T3N2-3, T4aN1-3, T4b)	Po leczeniu radykalnym chemioterapia/ chemioradioterapia + gastrektomia + limfadenektomia D2	Przeżycie 5-letnie < 20%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie 4%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

T1aN0M0

T1bN0-1 M0

ERA-EDTA w raku żołądka nie zaleca krótszego niż 5 lat okresu karencji.

Stanowisko GR PTT/PTN: T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> < 2cm, rak jelitowy, bez owrzodzenia po 3 badaniach endoskopowych (3, 6 i 12 m-cy) bez cech nawrotu można zakwalifikować do przeszczepienia. T1bN0-1M0 okres karencji > 5 lat. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

### Rak jelita grubego

Nowotwory okrężnicy stanowią ok. 9%, a odbytnicy 4% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując łącznie 3. miejsce u mężczyzn i 2. u kobiet (dane z 2013 r.). Występują z podobną częstotliwością u mężczyzn i kobiet, przy narastającej od wielu lat zachorowalności. Ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka jelita grubego szacuje się na ok. 5%. Nowotwór rzadko rozwija się przed 50. r.ż. (z wyjątkiem postaci uwarunkowanych genetycznie). Najczęściej występującym nowotworem okrężnicy jest gruczolakorak (90–95%).

Do czynników ryzyka zaliczamy dietę bogatą w czerwone mięsa, tłuszcze nasycone z małą ilością warzyw i błonnika. Istotne znaczenie mają: palenie tytoniu, otyłość, cukrzyca i nieswoiste zapalenia jelit oraz czynniki genetyczne, którym przypisuje się ok. 20–30% zachorowań (zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, zespół Lyncha).

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Obejmują krwawienia (częściej utajone), ból brzucha, zmiany rytmu wypróżnień, brak apetytu, chudnięcie, objawy związane z niedokrwistością, niedrożność. Stężenie CEA w surowicy jest podwyższone u 85–90% chorych. Ocena kliniczna stopnia zaawansowania obejmuje USG, TK jamy brzusznej i miednicy (w przypadku raka odbytnicy MR miednicy i transrektalne USG), RTG lub TK klatki piersiowej. Uwzględniane są również wyniki badania histopatologicznego, głębokość naciekania przez guz ściany jelita i stan węzłów chłonnych.



W przypadku okrężnicy podstawową metodą leczenia guzów resekcyjnych jest leczenie operacyjne, w przypadku odbytnicy poprzedzone chemioradioterapią. W tabeli 3. zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka jelita grubego i ryzyko nawrotu po leczeniu.

Tabela 3. Przeżycie chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
<b>Rak okrężnicy</b>			
Rak wczesny i zaawansowany miejscowo bez zajęcia węzłów chłonnych: T1-T2N0	Po zabiegu resekcji guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi	(T1-2) przeżycie 5-letnie ok. 95%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak z zajęciem węzłów chłonnych: T1-3N1M0	Po zabiegu resekcji guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi i chemioterapii uzupełniającej	(T3) przeżycie 5-letnie ok. 60%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak uogólniony T1-4N2M0 T4N1M0 (M1)	Po zabiegu resekcji guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi i metastazektomią + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 20-45%	Przeszczepienie niezalecane
	Po zabiegach nieradykalnych	Przeżycie 5-letnie: 5%	Przeszczepienie niezalecane
<b>Rak odbytnicy</b>			
Rak wczesny: T1-2N0	Po chemioradioterapii i radykalnym wycięciu miejscowym, lub resekcji odbytnicy z mezorektum	Przeżycie 5-letnie: ok. 75%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak umiarkowanie zaawansowany miejscowo: T3N0	Po chemioradioterapii i wycięciu miejscowym, lub resekcji odbytnicy z mezorektum	Przeżycie 5-letnie: ok. 65%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak umiarkowanie zaawansowany miejscowo: T1-2N1-2M0	Po radykalnym leczeniu (resekcja+ chemio +radioterapia)	Przeżycie 5-letnie: ok. 60%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak zaawansowany miejscowo lub z zajęciem węzłów chłonnych: T3-4N1-2	Po chemioradioterapii i wycięciu miejscowym, lub resekcji odbytnicy z mezorektum	Przeżycie 5-letnie: 50%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Po leczeniu chirurgicznym (stomia) / radioterapii paliatywnej	Przeżycie 5-letnie: 12%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w raku okrężnicy zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego T1-2N0M0 i T1-3N1M0

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w raku odbytnicy zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego T1-2N0M0 i T3N0M0 i T2N1-2M0

ERA-EDTA w raku jelita grubego nie zaleca krótszego niż 5 lat okresu karencji.

Stanowisko GR PTT/PTN: rak okrężnicy: T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> i T<sub>1-3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> karencja 5 lat po zakończeniu radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Rak odbytnicy: T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> i T<sub>1-2</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> karencja 5 lat po zakończeniu radykalnego leczenia (rodzaj zależny od stadium choroby) bez cech nawrotu. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

## Rak trzustki

Nowotwory trzustki stanowią ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując 10. miejsce pod względem zapadalności i 6. pod względem śmiertelności. Nieco częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Nowotwór rzadko rozwija się przed 40. r.ż. Najczęściej występującym nowotworem trzustki jest gruczolakorak (85%). Rzadziej występują nowotwory neuroendokrynne – NET. Do czynników ryzyka zaliczamy palenie tytoniu i otyłość, alkoholizm i przewlekłe zapalenie trzustki. Większość raków trzustki rozwija się w głowie trzustki.

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Obejmują żółtaczkę, ból brzucha, brak apetytu, chudnięcie, biegunkę i odbarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu, cukrzycę, epizody zakrzepowo-zatorowe. Zwiększone stężenie CA 19.9 stwierdza się u 80% chorych ( $\geq 500$  U/l wiąże się ze złym rokowaniem). Ocena stopnia zaawansowania obejmuje TK jamy brzusznej oraz EUS oraz w przypadkach wątpliwych PET-TK.

Podstawową metodą leczenia resekcyjnego raka trzustki jest leczenie operacyjne połączone z chemioterapią (możliwe u co piątego chorego). Ze względu na bardzo złe rokowanie nie zaleca się transplantacji nerki u tych chorych (tabela 4).

Tabela 4. Przeżycie chorych na raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Resekcyjny: pT1-2N0	Pankreatektomia z limfadenektomią + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 12-14%	transplantacja nie zalecana
Resekcyjny: pT3N0, pT1-3N1	Pankreatektomia z limfadenektomią + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 5-7%	transplantacja nie zalecana
Nieresekcyjny: cT4N0-1	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: 3%	transplantacja nie zalecana
Rak uogólniony (M1)	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie 1%	transplantacja nie zalecana

Stanowisko GR PTT/PTN: Ze względu na bardzo złe rokowanie nie zaleca się transplantacji nerki u chorych z rakiem trzustki.

## Nowotwór wątroby

Nowotwory pierwotne wątroby stanowią ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Nowotwór rozwija się zwykle po 50 r.ż., częściej u mężczyzn. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby. Rzadszy jest rak z przewodów żółciowych (CC).

Do czynników ryzyka zaliczamy marskość wątroby (pozapalną, powstałą w przebiegu alkoholowego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby, hemochromatozy), oraz długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Objawy pojawiają się dopiero przy znacznym zaawansowaniu choroby. Początkowe są mało charakterystyczne i trudne do odróżnienia od objawów marskości wątroby. Obejmują pogorszenie funkcji wątroby bez uchwytnej przyczyny: nasilenie żółtaczkę, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej. W znacznym zaawansowaniu choroby pojawia się ból brzucha, brak apetytu, utrata masy ciała. Podstawą rozpoznania jest biopsja cienkoigłowa. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje USG oraz TK jamy brzusznej lub MR wątroby (w przypadku CC cholangio-MR). Markerem serologicznym jest alfa-fetoproteina, która ma jednak ograniczoną swoistość (prawidłowe stężenia u 40% chorych).

Jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia HCC jest resekcja (przed zabiegiem konieczna ocena rezerwy czynnościowej wątroby – do zabiegu kwalifikują się głównie chorzy z klasy A (B) wg klasyfikacji Child-Pugh), lub u wyselekcjonowanych pacjentów transplantacja wątroby/ wątroby i nerki (klasa C Child-Pugh jeśli guz  $\leq 5$  cm lub 1–3 guzy  $\leq 3$  cm). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego w celu zahamowania postępu choroby stosowane są ablacja laserowa, krioablacja, termoablacja i chemioembolizacja oraz leczenie celowane (sorafenib).

W przypadku CC podstawą leczenia zmian resekcyjnych jest leczenie chirurgiczne, a nieresekcyjnych metody ablacyjne. U pozostałych chorych stosuje się chemioterapię paliatywną. W tabeli 5. zaprezentowano przeżycie chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) i wywodzącego się z dróg żółciowych (CC) w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia.

Tabela 5. Przeżycie chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) i wywodzącego się z dróg żółciowych (CC) w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak wczesny bez zajęcia węzłów chłonnych: T1-3aN0	Resekcja	Przeżycie 5-letnie: < 70% (HCC) < 40% (CC)*	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Transplantacja wątroby (HCC)	Przeżycie 5-letnie: 50-70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Ablacja (zmiany nieresekcyjne), radioembolizacja	Przeżycie 5-letnie: 25%	Przeszczepienie niezalecane
Rak zaawansowany miejscowo lub z zajęciem węzłów chłonnych (cT4N0, cT1-4N1)	Sorafenib (HCC), chemioterapia (CC)	Przeżycie 5-letnie: 10%	Przeszczepienie niezalecane
Rak uogólniony (M1)	Paliatywna chemioterapia	Przeżycie 5-letnie 3%	Przeszczepienie niezalecane

\* zależy również od stopnia wydolności wątroby

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w raku wątroby i dróg żółciowych zazwyczaj dotyczy T1-3aN0 po leczeniu radykalnym

Stanowisko GR PTT/PTN: T<sub>1-3a</sub>N<sub>0</sub> zalecany okres karencji u chorych leczonych radykalnie bez cech nawrotu wynosi 5 lat. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

### Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor; GIST*) wywodzą się z tkanki mezenchymalnej przewodu pokarmowego. Nowotwór rozwija się w żołądku i jelicie cienkim, rzadziej w przełyku i w jelicie grubym. Rozpoznawane są zwykle po 50. r.ż.

Objawy są mało specyficzne, obejmują bóle brzucha, stany podniedrożności i przewlekłe krwawienia. W połowie przypadków są rozpoznawane po wystąpieniu przerzutów lub rozsiewu śródtrzewnowego. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje USG, TK brzusznej oraz w zależności od umiejscowienia badania endoskopowe.

Podstawą leczenia zmian resekcyjnych jest leczenie chirurgiczne – wycięcie guza z marginesem tkanek zdrowych bez limfadenektomii (i leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata u chorych z dużym ryzykiem nawrotu), a nieresekcyjnych leczenie biologiczne imatynibem. Częste są późne nawroty choroby. W tabeli 6. przedstawiono ryzyko nawrotu GIST w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia.

Tabela 6. Przeżycie chorych na nowotwór podścieliskowych przewodu pokarmowego w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Nowotwór resekcyjny: T1-3aN0M0	Resekcja	Przeżycie 5-letnie bez nawrotu choroby: 35–65%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Nawrót choroby (leczenie imatynibem)	Przeżycie 5-letnie: 70%	Przeszczepienie niezalecane
Nowotwór nieresekcyjny	Imatynib, ablacja/ leczenie chirurgiczne zmian objawowych	Przeżycie 5-letnie: 70%	Przeszczepienie niezalecane
Nowotwór uogólniony (M1)	Imatynib	Przeżycie 5-letnie: 50%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego zazwyczaj dotyczy T1-3aN0 po leczeniu radykalnym

Stanowisko GR PTT/PTN: T<sub>1-3a</sub>N<sub>0</sub> zalecany okres karencji u chorych leczonych radykalnie bez cech nawrotu wynosi 5 lat. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

## Mięsaki - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko

Mięsaki to heterogenna grupa nowotworów stanowiąca około 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Większość zachorowań ma charakter sporadyczny. Czynnikiem ryzyka są: przebyte napromieniowanie, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny. Połowa nowotworów rozwija się w obrębie kończyn, pozostałe w jamie otrzewnej i zaotrzewnowo oraz w regionie głowy i szyi.

W większości przypadków jedynym objawem jest niebolesny guz zlokalizowany podpowięziowo. Bardziej agresywne guzy przekraczają naturalne bariery i naciekają sąsiadujące struktury. Szerzą się głównie drogą krwiopochodną (przerzuty do płuc). Guzy zlokalizowane w jamie brzusznej mogą powodować ból i objawy niedrożności przewodu pokarmowego. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie biopsji. Ocena stopnia zaawansowania obejmuje RTG (płuc, kości) oraz w zależności od lokalizacji TK lub MR.

Wyleczenie można tylko uzyskać poprzez radykalne leczenie chirurgiczne z szerokim marginesem wycięcia, często z rekonstrukcją, czasami w połączeniu z metastazektomią pojedynczego przerzutu do płuc i uzupełniającą radioterapią. Rokowanie w mięsakach jest istotnie zależne od stopnia zróżnicowania histologicznego (G1-G3). Guzy niskozróżnicowane (G3) oraz wielkości > 5cm mają złe rokowanie. W tabeli 7. zaprezentowano przeżycia chorych w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia.

Tabela 7. Przeżycie chorych na mięsaka w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
G1 T1-2N0M0	Resekcja guza + radioterapia (T2)	Przeżycie 5-letnie: 90%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
G2-3 T1N0M0, G2 T2N0M0 (T2 guz>5cm)	Resekcja guza + radioterapia	Przeżycie 5-letnie: 70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
G3 T2N0M0, T1-2N1M0	Resekcja guza + radioterapia	Przeżycie 5-letnie: 50%	Przeszczepienie niezalecane
Nowotwór uogólniony (M1)	Resekcja guza w wybranych przypadkach + chemioterapia	Przeżycie 5-letnie: <15%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w mięsaku zazwyczaj dotyczy G1 T1-2 N0M0 i G2 T1N0M0 i T2 N0M0 po leczeniu radykalnym

Stanowisko GR PTT/PTN: G1 T<sub>1-2</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> i G2 T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> po leczeniu radykalnym powinien wynosić 5 lat bez nawrotu. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

## Rak krtani - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko

Rak krtani jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem w obrębie głowy i szyi. Występuje siedmiokrotnie częściej u mężczyzn. W ponad 95% przypadków mamy do czynienia z rakiem płaskonabłonkowym. Do czynników ryzyka rozwoju raka krtani zalicza się palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz ekspozycję na drażniące substancje chemiczne.

Sposób postępowania i rokowanie odległe uzależnione są poza zaawansowaniem choroby od stopnia zróżnicowania histologicznego, a ten w dużej mierze od umiejscowienia nowotworu. Rak głośni ma powolny przebieg oraz małe prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów chłonnych w związku ze skąpą siecią naczyń chłonnych oraz zwykle wysokim stopniem zróżnicowania. Rak górnego piętra krtani charakteryzuje się szybszym wzrostem oraz częściej daje przerzuty. Najrzadszy rak okolicy podgłośniowej (< 10% ogółu) ma umiarkowane tempo wzrostu miejscowego, a przerzuty mogą również lokalizować się w węzłach chłonnych śródpiersia. Rozpoznanie oparte jest o badanie histologiczne materiału pobranego ze zmiany oraz o badania obrazowe (TK szyi, USG węzłów chłonnych i przestrzeni przednagłośniowej, RTG klatki piersiowej i ewentualnie TK klatki piersiowej w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych).

U chorych na raka krtani ze względu na wspólne czynniki przyczynowe istnieje szczególnie wysokie ryzyko zachorowania na drugi nowotwór układu oddechowego, najczęściej rak płuca. W tabeli 7. przedstawiono przeżycie chorych na raka krtani w zależności od stopnia zaawansowania oraz wyników leczenia.

Tabela 7. Przeżycie chorych na raka krtani w zależności od stopnia zaawansowania oraz leczenia i proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak głośni	Rak in situ	Przeżycie sięga 100%	Bez karencji
	Zachowanie ruchomych fałdów głosowych po leczeniu T1T2N0	Przeżycie 5-letnie 90%	Karencja 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	T3N0 po leczeniu	Przeżycie 5-letnie 70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
Rak okolicy nagłośniowej	Rak in situ	Przeżycie sięga 100%	Bez karencji
	Bez przerzutów do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok 80%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Z przerzutami do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok 40%	Przeszczepienie niezalecane
Rak okolicy podgłośniowej	Bez przerzutów do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok 50%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	Z przerzutami do węzłów chłonnych	Przeżycie 5-letnie ok 30%	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w raku krtani zazwyczaj dotyczy raka *in situ* oraz raków krtani bez przerzutów do węzłów chłonnych po leczeniu radykalnym

Stanowisko GR PTT/PTN: rak krtani *in situ* bez karencji po leczeniu radykalnym. Rak głośni bez przerzutów do węzłów - 2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu. Rak głośni T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

Rak okolicy nagłośniowej i podgłośniowej bez przerzutów do węzłów chłonnych - 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu. W pozostałych przypadkach transplantacja nie jest zalecana.

### **Rak płuc - Jerzy Chudek, Aureliusz Kolonko**

Nowotwór płuc jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Występuje częściej u mężczyzn, a u obu płci stanowi najczęstszą przyczynę zgonu spośród nowotworów złośliwych. Czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu oraz ekspozycję na drażniące substancje chemiczne.

Podstawowy podział histologiczny obejmuje 4 typy pierwotnych nowotworów płuca, ze stałą tendencją do zwiększania częstości występowania raka gruczołowego. Z uwagi na istotne różnice dotyczące kliniki i rokowania, w praktyce stosuje się uproszczony podział na raki drobnokomórkowe i niedrobnokomórkowe, który jest uwzględniany przy podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia-chemicznego, napromienieniem, chemioradioterapii i celowanego.

Leczenie jest uzależnione również od stopnia zaawansowania choroby. W ciągu pierwszych 2 lat po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badań RTG i TK klatki piersiowej naprzemiennie co 3 miesiące, przez następne 3 lata co 6 miesięcy, a później co 12 miesięcy. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko nawrotu wydaje się, że chorzy z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuc nie powinni być kwalifikowani do zabiegu transplantacji nerki. W przypadku raka niedrobnokomórkowego leczonego radykalnie kwalifikację można rozpocząć nie wcześniej niż po 3 latach, przy czym zalecenia ERA-EDTA sugerują, że okres karencji powinien wynosić 5 lat. W tabeli 8. przedstawiono przeżycie chorych na raka płuc w zależności od rodzaju nowotworu oraz stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania pierwotnego.



Tabela 8. Przeżycie chorych na raka płuc w zależności od rodzaju nowotworu oraz stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania pierwotnego oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji.

Postać w chwili rozpoznania	Obserwacja	Rokowanie odległe	Proponowany okres karencji
Rak drobnokomórkowy	Leczony według zaleceń	Przeżycie 2-letnie 2-40%	Transplantacja nie zalecana
Rak niedrobnokomórkowy	I stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie 60-70%	Karencja 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
	II stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie 40-50%	Transplantacja nie zalecana
	III i IV stopień zaawansowania	Przeżycie 5-letnie <15%	Transplantacja nie zalecana

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki w raku płuca mogą jedynie dotyczyć raka niedrobnokomórkowego w pierwszym stopniu zaawansowania po leczeniu radykalnym.

Zalecenia ERA-EDTA sugerują, że okres karencji powinien wynosić 5 lat.

Stanowisko GR PTT/PTN: transplantacja nie jest zalecana w raku drobnokomórkowym, jedynie w raku niedrobnokomórkowym w pierwszym stopniu zaawansowania po leczeniu radykalnym i po 5 latach bez cech nawrotu można rozważyć zgłoszenie do transplantacji nerki.

Piśmiennictwo:

1. American Cancer Society ([www.cancer.org](http://www.cancer.org))
2. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the kidney transplant candidate. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: ii1-ii71
3. Dudley C, Harden P. The guidelines of UK Renal Association. Assessment of the potential kidney transplant recipient. At:<http://www.renal.org/guidelines/modules/assessment-of-the-potential-kidney-transplant-recipient#sthash.hDLD05V6.yH6qY9PB.dpbs>
4. European Society for Medical Oncology (<http://www.esmo.org>)
5. Kidney Health Australia CARI guidelines. At: <http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20recipient%20assessment/Malignancy.pdf>
6. Krzakowski M, Warzocha K (red) Zalecenia postępowania terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013
7. Merrifield A, Macaskill P, Hayen A. Transplanting people with a past history of cancer: an analysis of the ANZDATA registry. *Immunol cel biol* 2009; 87: A27.
8. Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce (<https://pto.med.pl/>)
9. Witkiewicz I. Rak płuca – rokowania. At: <http://pulmonologia.mp.pl/lista/73140,rak-pluca-rokowania>

## Nowotwory żeńskich narządów płciowych - Magdalena Durlik

### Rak szyjki macicy

Współczynniki zachorowalności i umieralności związanej z rakiem szyjki macicy w Polsce obniżają się od lat 80. XX wieku. W 2011 roku stwierdzono 3078 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 10,3/100 000) oraz 1735 zgonów (standaryzowany współczynnik — 5,1/100 000). Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych w raku szyjki macicy (ok. 54% vs 67% dla Europy).

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie HPV (wykrywany w niemal wszystkich przypadkach). Częstość zakażeń HPV w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieści się w granicach 10–20% ogółu populacji, a w krajach o niskiej zachorowalności wynosi 5–10%. Głównym typem onkogennym wirusa jest typ HPV 16 (53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji — CIN1–CIN3). Drugim pod względem częstości jest typ 18 (15% przypadków). Inne czynniki ryzyka to: wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny, wieloletnie stosowanie środków antykoncepcyjnych, stany zapalne narządu rodowego, stany obniżonej odporności. Poniżej zaprezentowano stopnie zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według FIGO oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji

Stadium	Opis	Proponowany okres karencji
0	Rak przedinwazyjny <i>in situ</i>	Nie jest wymagany
I	Rak ograniczony do szyjki macicy (naciekanie trzonu macicy nie jest uwzględnione)	2 lata od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
IA	Inwazyjny rak szyjki rozpoznany jedynie na podstawie wyników badań mikroskopowych Wszystkie przypadki z widocznymi makroskopowo zmianami, nawet przy powierzchownym naciekaniu, kwalifikujemy do stopnia IB. Naciekanie przestrzeni naczyniowych, zarówno chłonnych, jak i krwionośnych, nie wpływa na klasyfikację.	
IA1	Średnica zmiany do 7 mm, a naciekanie podścieliska mniejsze lub równe 3mm	
IA2	Średnica zmiany do 7 mm, a naciekanie podścieliska powyżej 3 mm, lecz nie przekracza 5 mm	
IB	Zmiana widoczna makroskopowo lub ognisko raka w badaniu mikroskopowym przekracza kryteria IA2	5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu
IB1	Guz o średnicy mniejszej lub równej 4 cm	
IB2	Guz o średnicy większej niż 4 cm	
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie nacieka ścian miednicy i/lub 1/3 dolnej ściany pochwy	Przeszczepienie niezalecane
IIA	Guz nacieka pochwę, bez 1/3 dolnej ściany pochwy	
IIB	Guz nacieka przymacicze	
III	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub 1/3 dolną ścianę pochwy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę.	Przeszczepienie niezalecane
IIIA	Guz nacieka 1/3 dolną ścianę pochwy.	
IIIB	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę.	
IVA	Guz nacieka śluzówkę pęcherza moczowego lub odbytnicy lub szerzy się poza miednicą małą.	Przeszczepienie niezalecane
IVB	Obecne przerzuty odległe.	

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

IA, IA1, IA2

IB, IB1, IB2

II, IIA, IIB

Okres karencji różny w zależności od zaleceń: rak szyjki *in situ* - wg CARI nie jest wymagany, CST, EBPG minimum 2 lata AST nawet od 2 do 5 lat. Rak inwazyjny/ ograniczony (I do IA2) szyjki macicy okres karencji wg CARI minimum 5 lat; ERBP powyżej 4 lat.

Stanowisko GR PTT/PTN: rak szyjki *in situ* - okres karencji nie jest wymagany, w stadium IA1-2 minimum 2 lata; IB-IIB minimum 5 lat. W stadium III przeszczepienie niezalecane.

## Rak jajnika

W 2011 roku rak jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdowały się na 6. miejscu (3587 zachorowań) oraz stanowiły 5. pod względem częstości przyczynę zgonów (2547) u kobiet. Od kilkunastu lat obserwuje się nieznaczny spadek współczynnika zachorowalności (obecnie ok. 11/100 000) i umieralności (obecnie ok. 7/100 000), czemu towarzyszy wzrost liczby zachorowań i zgonów, co

świadczy o utrzymywaniu się stałego ryzyka raka jajnika i silnym wpływie struktury wieku polskiej populacji na liczbę zachorowań i zgonów.

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak). Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy to 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach nadal dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (ok. 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* oraz kobiet z zespołem Lyncha w tych grupach zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych (nie później niż na początku 5. dekady życia).

Nowotwory nabłonkowe jajnika dzielą się na raki surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i niezróżnicowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia stopnia zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3). Obecnie powoli wprowadza się podział na typ surowiczy — *high grade* i *low grade*.

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się według klasyfikacji chirurgiczno-patomorfologicznej (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych).

Tabela 2. Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego raka jajnika według FIGO oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji

stadium	Opis	Proponowany okres karencji
<b>Stopień I:</b> Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów		
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza) brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnej	G1 > 5lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu  G2 i G3 Przeszczepienie niezalecane
IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów) brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnej	G1 > 5 od radykalnego leczenia bez cech nawrotu  G2 i G3 - Przeszczepienie niezalecane
IC IC1 IC2 IC3	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z: -śródoperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki -naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub -obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnej	Przeszczepienie niezalecane
<b>Stopień II:</b> Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej		Przeszczepienie niezalecane
IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów	
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej	
<b>Stopień III:</b> Nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/ lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych		Przeszczepienie niezalecane
IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzony cytologicznie lub histologicznie)	
IIIA1(i) IIIA1(ii)	Szerokość przerzutów w największym wymiarze ≤ 10 mm Szerokość przerzutów w największym wymiarze > 10 mm	
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu	
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)	
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)	
<b>Stopień IV:</b> Odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)		Przeszczepienie niezalecane
IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonymi cytologicznie komórkami nowotworowymi	
IVB	Przerzuty do mięszu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)	

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego:

IA i IB, tylko w przypadku zróżnicowania histologicznego G1

Stanowisko GR PTT/PTN: powyżej 5 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu w przypadku IA i IB gdy zróżnicowanie histologiczne G1.

## Rak trzonu macicy

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest najczęściej występującym i jednocześnie najlepiej rokującym nowotworem złośliwym narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 80%). W 2013 roku w Polsce był 4. pod względem częstości nowotworem u kobiet — zarejestrowano 5706 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 15,6/100 000) oraz zgłoszono 1243 zgony (standaryzowany współczynnik — 2,75/100 000). Rak trzonu macicy stanowi 9. w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet, o czym świadczy stabilna liczba zgonów przy wzroście liczby zachorowań (w 1990 r. stwierdzono 2540 zachorowań i 763 zgony, od tego czasu liczba zachorowań wzrosła prawie dwukrotnie). Obserwowany od dwóch dekad wzrost zachorowalności prawdopodobnie się utrzyma. Większość zachorowań występuje po 50. roku życia.

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, długi okres miesiączkowania, leczenie tamoksyfenem oraz zespół Lyncha (w zespole tym ryzyko wynosi 30–60% w ciągu całego życia). Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi zmniejsza ryzyko zachorowania. W Tabeli 3. zaprezentowano chirurgiczno-patologiczną klasyfikację stopnia zaawansowania raka endometrium.

Tabela 3. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka macicy FIGO 2009 oraz proponowany okres karencji przed zgłoszeniem do transplantacji

Stadium	Opis	Proponowany okres karencji
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy	
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki	G1 i G2 > 2lat
IB	Naciek obejmuje ≥ 50% mięśniówki	G3 > 5lat
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę	> 5lat
III IIIA IIIB	Lokalne i/lub regionalne naciekanie Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz	Przeszczepienie niezalecane
IIIC IIIC1 IIIC2	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych Zajęte węzły chłonne miednicy Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajęтыми lub nie węzłami chłonnymi miednicy	Przeszczepienie niezalecane
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty	
IVA IVB	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych	Przeszczepienie niezalecane

Zgłaszanie chorego do transplantacji nerki zazwyczaj dotyczy następujących stopni zaawansowania klinicznego: IA, IB i II

Stanowisko GR PTT/PTN: powyżej 2 lat od radykalnego leczenia bez cech nawrotu w przypadku IA i IB (gdy G1 lub G2), jeśli G3 to powyżej 5 lat; w II powyżej 5 lat.

#### Piśmiennictwo:

1. AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: Pre and post transplantation strategies. *Transplantation Reviews* (2014).
2. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. 2012. Clinical practice guidelines on wait-listing for Sidney transplantation: Consistent and equitable? *Transplantation* 94: 703–713.
3. Bunnapradist S, Danovitch GM. 2007. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 50: 890–898.
4. CARI Guidelines. 2011. Recipient assessment for transplantation. Available from [http://www.cari.org.au/trans\\_recipient\\_suitability\\_underdev.php](http://www.cari.org.au/trans_recipient_suitability_underdev.php) (last accessed February 15, 2012).
5. Chapman JR, Webster AC, Wong G, Cancer in the Transplant Recipient: Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3:a015677.
6. European Best Practice Guidelines (EBPG). 2000. Section I: Evaluation, selection and preparation of the potential renal transplant candidate. *Nephrol Dial Transplant* 15: 3–38.
7. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Vazquez MA, Weir MR, American Society of Transplantation. 2001. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 1: 3–95.
8. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E, Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. 2005. Canadian Society of Transplantation: Consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Can Med Assoc J* 173: S1–S25.
9. Nowotwory kobiecego układu płciowego, Redakcja: Jan Kornafel, Radosław Mądry. Zespół autorski: Jan Kornafel, Radosław Mądry, Mariusz Bidziński, Jan Bręborowicz, Krzysztof Gawrychowski, Aleksandra Łacko, Andrzej Roszak, Małgorzata Tacikowska. Kamil Zalewski, Marcin Misiek, Stanisław Gózdź, Mariusz Bidziński. Nowy system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej — stan na 2014 rok.

## Nowotwór jądra - Dorota Lewandowska

Nowotwory jądra stanowią w Polsce ok. 1% wszystkich nowotworów. Rocznie odnotowuje się w naszym kraju ok. 1000 nowych zachorowań. Najczęściej chorują młodzi mężczyźni; 75% zachorowań na nowotwór jądra w Polsce występuje u mężczyzn przed 40. rokiem życia. Rokowanie w przypadku nowotworu jąder jest dobre: pięcioletnie przeżycie od postawienia diagnozy wynosi w Polsce 88% i mimo postępującego wzrostu zapadalności na nowotwory jądra w ostatnich latach spada umieralność związana z tą chorobą.

Dominują wśród nowotworów jąder nowotwory zarodkowe, czyli wywodzące się z komórki germinalnej, takie jak:

- Nasieniaki:
  - Nasieniak typowy
  - Nasieniak spermatocytarny
- Nienasieniaki:
  - Rak zarodkowy typu dorosłego
  - Rak zarodkowy typu dziecięcego (guz pęcherzyka żółtkowego)
  - Kosmówczakorak
  - Potworniak niedojrzały i dojrzały

Nasieniaki w 65–85% są ograniczone do narządu, w przeciwieństwie do nienasieniaków, w których w ok. 75% przypadków w momencie rozpoznania obecne są przerzuty do węzłów chłonnych lub odległych narządów. Rak zarodkowy, choć jest najbardziej agresywnym nienasieniakiem, dobrze odpowiada na chemioterapię w przeciwieństwie do kosmówczakoraka, który szybko daje przerzuty drogą krwionośną i leczenie jego jest trudne, a rokowanie zwykle złe. Potworniak najczęściej jest guzem łagodnym.

Szczególną postacią raka jądra jest *carcinoma in situ* (CIS) uznawany za stan przedrakowy. CIS w ciągu 5 lat u 50% chorych przekształca się w raka a po 10 latach u wszystkich. Około 5% chorych z rakiem jądra ma CIS w jądrze przeciwnym.

Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jądra jest wnetrostwo, ponadto nowotwór jądra przeciwnego, predyspozycje rodzinne, rasa biała i niepłodność.

Rokowanie w nowotworach jądra uwzględnia stopień zaawansowania, naciekanie naczyń krwionośnych i limfatycznych, typ histopatologiczny, stężenie markerów oraz przerzuty narządowe inne niż w płucach, co daje możliwość podziału na nowotwory małego, średniego i dużego ryzyka.



Przeżycie 5-letnie w nowotworach jądra:

- w grupie małego ryzyka (rokowanie dobre)
  - nienasieniaki ok. 90%
  - nasieniaki niemal 100%,
- w grupie średniego ryzyka (rokowanie pośrednie)
  - nienasieniaki ok. 80%
  - nasieniaki ok. 95%,
- w grupie dużego ryzyka (tu nie ma nasieniaków) – rokowanie złe (ok. 48%)

Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek największe ryzyko rozwoju nowotworu jądra dotyczy chorych przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego i jest 2,1 × większe niż w ogólnej populacji. W czasie leczenia dializami spada do 0,71 × w stosunku do ogólnej populacji a po przeszczepieniu nerki nieznacznie wzrasta do 1,25 × w stosunku do populacji ogólnej.

Tabela 1. Klasyfikacja TNM zaawansowania klinicznego nowotworów jądra (2010)

Cecha	Charakterystyka
<b>T</b>	<b>Zaawansowanie guza pierwotnego (wyłącznie pT)</b>
pTx	Guz nie może być oceniony
pT0	Brak cech guza pierwotnego
pTis	Rak in situ
pT1	Guz ograniczony do jądra i najądrza (może naciekać osłonkę białawą)
pT2	Guz ograniczony do jądra i najądrza, nacieka n. krwionośne i chłonne albo osłonkę pochwową jądra
pT3	Naciekanie powrózka nasiennego
pT4	Naciekanie moszny
<b>N</b>	<b>Węzły chłonne</b>
N0	Regionalne węzły chłonne niepowiększone
N1	Przerzut w 1 lub wielu węzłach chłonnych ≤ 2cm
N2	Przerzut w 1 lub wielu węzłach chłonnych > 2cm ale ≤ 5cm
N3	Przerzut w węźle chłonnym > 5cm w największym wymiarze
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
M 0	Brak
M1	Obecne
M1a	Przerzut do pozaregionalnych węzłów chłonnych lub płuca
M1b	Przerzut do innego narządu niż M1a
<b>S</b>	<b>Markery nowotworowe w surowicy</b>
S1	AFP < 1000 ng/ml, βHCG < 5 000 jm/l, LDH < 1.5 x N (górną granicą normy)
S2	AFP 1000-10 000 ng/ml, βHCG 5 000 - 50 000 jm/l, LDH 1.5-10 x N
S3	AFP > 10 000 ng/ml, βHCG > 50 000 jm/l, LDH > 10 x N
	<b>Stopnie zaawansowania klinicznego</b>
0	pTis, N0, M0, S0
IA	T1, N0, M0, S0
IB	T1-T4, N0, M0, S0
IS	Każde pT, N0, S1-3
IIA	Każde pT, N1, M0, S0-1
IIB	Każde pT, N2, M0, S0-1
IIC	Każde pT, N3, M0, S0-1
IIIA	Każde pT, każde N, M1a, S0-1
IIIB	Każde pT, N1-3, M0, S2 lub każde pT, każde N, M1a, S2
IIIC	Każde pT, N, M1-3, M0, S3 lub Każde pT, każde N, M1a, S3, lub każde pT, każde N, M1b, każde S

Tabela 2. Korzystne kategorie rokownicze przerzutowych guzów zarodkowych wg IGCCCG

Odsetek przeżyć	Nienasieniaki	Nasieniaki
90%	Wszystkie wymienione cechy: 1. Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej 2. Nie ma przerzutów odległych w innych narządach niż płuca 3. S1: AFP < 1000ng/ml, $\beta$ hcg < 5 000jμm/l, LDH < 1.5x górna granica normy	1. Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca 2. Lokalizacja guza pierwotnego i stężenie markerów dowolne

Kwalifikacja chorych do transplantacji dotyczy pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Proponowany okres karencji od radykalnego leczenia raka jądra bez cech nawrotu do przeszczepienia nerki wg Chapmana 2013 (AST, CARI, MMOH) wynosi w większości ośrodków 2 lata.

Stanowisko GR PTT/PTN: chorzy bez przerzutów odległych oraz z przerzutami z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (tabela 2): proponowany okres karencji po radykalnym leczeniu bez cech nawrotu wynosi 2 lata; chorzy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi: minimum 5 lat. Rak jądra *in situ* CIS bez karencji po zakończeniu leczenia.

## Kosmówczak - Dorota Lewandowska

Choriocarcinoma, czyli rak kosmówki, jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek syncytio- i cytotrofoblastu. Niezwykle rzadko występuje u mężczyzn w czystej postaci jako nowotwór jądra o złym rokowaniu ze względu na szybko występujące przerzuty drogą krwionośną. U kobiet postać czysta nowotworu powstaje na podłożu ciąży i najczęściej jest przerzutem raka kosmówki z macicy i jajowodu niż ciąży jajnikowej. Guzy nieciężowe współistnieją zwykle z potworniakiem lub rakiem zarodkowym jajnika. Występują przeważnie u dzieci i młodych kobiet. Ich rozwój poprzedza w 50% przypadków zaśnięcie gromiasty, w 25% poronienie, 22% ciąża prawidłowa a w 3% ciąża ektopowa. Podobnie jak u mężczyzn szybko dają przerzuty drogą krwiopochodną głównie do płuc (75%), pochwy (50%), rzadziej do sromu, nerki, wątroby, mózgu, jelita. Głównym objawem kosmówczaka jest krwawienie z dróg rodnych i krwiopłucie.

Klasyfikacja *choriocarcinoma* wg FIGO (fr. *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique* czyli Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników):

I - Choroba ograniczona do trzonu macicy

II - Choroba szerząca się poza macicę, ale ograniczona do narządu rodnych (przydatki, pochwa, więzadło szerokie)

III - Przerzuty w płucach, z lub bez ognisk w obrębie układu rozrodczego

IV - Inne przerzuty odległe.

Tabela 3. System punktowy FIGO kosmówczaka

punktacja FIGO	0	1	2	4
Wiek (lata)	< 40	≥ 40	–	–
Poprzedzająca ciąża	zaśnięcie	poronienie	prawidłowa	-
Odstęp czasu (w miesiącach) od końca ciąży do wdrożenia leczenia	< 4	4–6	7–12	≥ 13
stężenie β-hCG w surowicy krwi przed leczeniem (IU/l)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> – 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
rozmiar największego guza, łącznie z macicą (cm)	< 3	3–4	≥ 5	–
lokalizacja przerzutów	płuco	śledziona, nerka	żołądek, jelita	wątroba, mózg
liczba przerzutów	–	1–4	5–8	> 8
wcześniejsza nieskuteczna chemioterapia	–	–	jeden lek	≥ 2 leków

Współczynnik wyleczalności dla kobiet z wynikiem nieprzekraczającym 6 punktów wynosi prawie 100%, dla pacjentek, które uzyskały co najmniej 7 punktów – 95%

Mimo dużej złośliwości kosmówczak dobrze reaguje na chemioterapię jednorodową (metotreksat naprzemiennie z aktynomycyną-D) w I, II, III stopniu zaawansowania lub wielorodową (EMA-CO czyli etopozyd, metotreksat, aktynomycyna-D, cyklofosfamid, winkrystyna lub EMA-EP czyli z cisplatyną bez cyklofosfamidu) w chorobie z przerzutami i złym rokowaniem. W szczególnych sytuacjach konieczne jest leczenie skojarzone tzn. chirurgiczne i napromienianie, np. w przypadku przerzutów do mózgu.

Kryterium remisji jest ujemne oznaczenie  $\beta$ hCG kontrolowane co 2 tygodnie po zakończeniu leczenia przez 3 miesiące, co miesiąc do pół roku, co 2 miesiące do roku, co 6 miesięcy do 5 lat, co roku do końca życia.

Nawroty w 1–2% przypadków.

Stanowisko GR PTT/PTN: okres karencji wynosi 5 lat po zakończeniu radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

## Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego - Dorota Lewandowska

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozpoznaje się rocznie u ok. 3000 chorych, co stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów w Polsce. Rocznie umiera w Polsce ok. 2800 chorych z powodu pierwotnych nowotworów OUN. Wśród pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych dominują glejaki (40%) oraz oponiaki (30%). Dwukrotnie częstsze niż pierwotne nowotwory są przerzuty w OUN, które występują u około 15–20% wszystkich chorych na nowotwory. Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych OUN jest badanie histologiczne. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według WHO (*World Health Organization*) z 2007 roku wyróżnia się:

- nowotwory neuroepitelialne,
- nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych
- nowotwory opon
- chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego
- nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych
- nowotwory okolicy siodła tureckiego
- nowotwory przerzutowe.

Diagnostyka guzów OUN opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Objawy kliniczne nowotworu zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru jego wzrostu. Dzielimy je na ogólne (związane z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, osłabieniem sprawności umysłowej, zaburzeniami pamięci, padaczką) oraz typowe dla lokalizacji guza (objawy ogniskowe).

Rokowanie i leczenie są zależne od typu histologicznego guza. Pomocne może też być badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego.

Ocena zaawansowania klinicznego nowotworu OUN oparta na klasyfikacji AJCC (American Joint Committee on Cancer) opiera się na 3 cechach: G (stopień złośliwości), T (wielkość i umiejscowienie guza), M (przerzuty).

Leczenie nowotworów OUN jest różne w zależności od rodzaju nowotworu. Radykalne leczenie chirurgiczne jest skuteczne i daje wyleczenie głównie w łagodnych nowotworach, w pozostałych przypadkach jest leczeniem wspomagającym i przedłużającym życie.

W związku z tym, że nowotwory OUN nie stanowią jednolitej grupy i w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego, lokalizacji oraz zaawansowania choroby rokowanie jest dość dobre albo bardzo złe;

nawet niezłośliwe pod względem histopatologicznym nowotwory OUN z uwagi na lokalizację mogą skutkować poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi uniemożliwiającymi bądź utrudniającymi przeszczepienie nerki oraz leczenie immunosupresyjne.

Postępowanie terapeutyczne i rokowanie w poszczególnych nowotworach OUN.

Stopień złośliwości guzów OUN określany według klasyfikacji WHO pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio:

*WHO Grade I (G I)* — przeżycie > 10 lat

*WHO Grade II (G II)* — przeżycie 5–10 lat

*WHO Grade III (G III)* — przeżycie 2–5 lat

*WHO Grade IV (G IV)* — przeżycie < 2 lat

## **Glejaki**

Grupa nowotworów gleju gwiaździstego, skąpowypustkowego lub wyściółkowego charakteryzująca się odmiennym obrazem klinicznym, rokowaniem i stopniem złośliwości histologicznej. Charakterystyczna jest progresja złośliwości w czasie.

Gwiaździatek włosowatokomórkowy (G I) – nowotwór o powolnym wzroście dobrze ograniczony, np. w postaci przyściennego guzka w torbieli. Leczenie chirurgiczne radykalne z ewentualną radioterapią po niedoszczętnym usunięciu guza.

Glejaki naciekające (G II) – to gwiaździaki o wzroście rozlanym, skąpodrzewiaki oraz glejaki mieszane. Grupa ta charakteryzuje się zdolnością do rozległego naciekania mózgowia oraz progresją złośliwości po każdym nawrocie. Leczenie chirurgiczne z ww. powodów trudne do osiągnięcia radykalnego wyleczenia.

Glejaki złośliwe (G III i G IV) takie jak glejak anaplastyczny (G III) i skąpodrzewiak anaplastyczny (G III) oraz glejak wielopostaciowy (G IV) to nowotwory rozlane z cechami anaplazji komórkowej i zwiększonym potencjałem proliferacyjnym co powoduje agresywny przebieg choroby. Całkowite usunięcie chirurgiczne praktycznie niemożliwe.

## **Wyściółczaki**

Nowotwory powstające z wyściółki komórek mózgowia i kanału centralnego rdzenia kręgowego takie jak:

- wyściółczak (G II)
- wyściółczak anaplastyczny (G III)
- wyściółczak śluzowo-brodawkowy (G II)
- podwyściółczak (G I)

Leczenie chirurgiczne ma na celu doszczętne usunięcie guza, prawie zawsze z następową radioterapią.

### **Rdzeniak płodowy**

To nowotwór zarodkowy mózdzku o niskiej dojrzałości występujący głównie u dzieci. Standardowe ryzyko progresji stanowią przypadki bez rozsiewu zarówno w obrębie OUN jak i poza OUN, z masą guza poniżej 1,5 cm<sup>3</sup> oraz klasycznym lub desmoplastycznym wariantem histologicznym. Pozostałe przypadki to grupa wysokiego ryzyka progresji. Celem leczenia chirurgicznego jest doszczętne usunięcie guza, zawsze z następową radioterapią. Chemioterapia zarezerwowana jest dla przypadków wysokiego ryzyka progresji.

### **Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych i guzy pochodzące z mięszu szyszynki**

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych to guzy germinalne rozrodczakowe lub nierozrodczakowe. Zlokalizowane mogą być w szyszynce, okolicy nadsiodłowej i innych częściach OUN w linii pośrodkowej ciała. Różnią się rokowaniem i leczeniem. Z mięszu szyszynki wywodzą się: szyszyniak, szyszyniak zarodkowy i nowotwory szyszynki mieszane. Leczenie chirurgiczne ma na celu całkowite usunięcie guza. Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych niezależnie do leczenia chirurgicznego oraz szyszyniaki nieoperacyjne i zarodkowe wymagają dodatkowo radioterapii.

### **Oponiaki**

Stanowią ok. 1/3 pierwotnych guzów mózgu. Częściej występują u kobiet. Charakteryzują się z reguły powolnym wzrostem i dobrym rokowaniem, jednak 5–7% oponiaków wykazuje cechy atypowości a 1–3% złośliwości (oponiak anaplastyczny). Leczenie chirurgiczne u większości chorych jest jedynym i wystarczającym leczeniem. Wskazaniem do radioterapii są oponiaki anaplastyczne i złośliwe, atypowe, łagodne po niedoszczętnej resekcji, nawrocie oraz formy angioblastyczne.

Tabela 5. Podział oponiaków wg WHO z uwzględnieniem przebiegu klinicznego.

Niskie ryzyko nawrotu i agresywnego wzrostu	Wyższe prawdopodobieństwo nawrotu i agresywnego przebiegu
---	---

<p>Oponiak meningotelialny  Oponiak włóknisty  Oponiak przejściowy (mieszany)  Oponiak piaszczakowaty  Oponiak naczynekowy  Oponiak drobnotorbielkowy  Oponiak wydzielniczy  Oponiak limfoplazmocytny  Oponiak metaplastyczny</p>	<p>Oponiak jasnokomórkowy  Oponiak atypowy  Oponiak struniakowaty  Oponiak brodawkowaty  Oponiak rabdoidalny  Oponiak anaplastyczny (złośliwy)  Oponiak każdego podtypu i stopnia z wysokim indeksem proliferacji i/ lub naciekaniem mózgu</p>
---	--

### **Gruzołaki przysadki**

Są to głównie gruzołaki przedniego płata przysadki. Klasyfikacja morfologiczno-kliniczna gruzołaków odzwierciedla przebieg kliniczny i skuteczność terapii i bierze pod uwagę wielkość guza (< 1 cm – mikrogruzołaki, > 1 cm – makrogruzołaki), czynność hormonalną, charakter wzrostu (inwazyjne lub nieinwazyjne), stopień zajęcia zatok jamistych. Leczenie farmakologiczne z wyboru w przypadku gruzołaków wydzielających jako monoterapia lub terapia wspomagająca przed leczeniem chirurgicznym lub radioterapią.

### **Czaszkogardlak**

Łagodny, torbielowaty nowotwór nabłonkowy. Leczenie chirurgiczne ma na celu poza resekcją guza odbarczenie nerwów wzrokowych i układu komorowego.

### **Guzy pnia mózgu**

To zróżnicowana grupa nowotworów, które łączy lokalizacja. Najczęściej w pniu mózgu występują gwiaździki włosatokomórkowe, naciekające. Leczeniem z wyboru jest radioterapia. Guzy rozlane są z reguły nieoperacyjne z uwagi na olbrzymie ryzyko groźnych powikłań neurologicznych.

### **Nowotwory pochodzenia neuronalnego**

To zwojak, dysembrioplastyczny nowotwór epitelialny, nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy. We wszystkich przypadkach leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru, rokowanie jest dobre.

### **Ostoniaki**

Ostoniaki nerwu przedsionkowego (nerwiak osłonkowy) to nowotwory łagodne (G I), poddające się leczeniu chirurgicznemu, rzadziej radioterapii.



### **Nowotwory splotu naczyniówkowego**

Brodawczak to łagodny guz (GI) komory bocznej lub IV poddający się leczeniu chirurgicznemu. Rak splotu naczyniówkowego jest nowotworem wysokozłośliwym (G III) wymagającym poza leczeniem chirurgicznym radio- lub chemioterapii uzupełniającej.

### **Naczyniaki krwionośne zarodkowe**

Łagodne i najczęstsze nowotwory pierwotne mózdzku u dorosłych. Mogą towarzyszyć chorobie Hippel-Lindaua. Doszczętne leczenie chirurgiczne na ogół jest wystarczającym postępowaniem.

### **Obłoniaki**

Wysoce złośliwe nowotwory OUN mogące dawać odległe przerzuty drogą krwipochodną. Zasadnicze leczenie to leczenie chirurgiczne z następową radioterapią.

### **Struniak**

Nowotwór rozwijający się z pozostałości struny grzbietowej w obrębie podstawy czaszki lub okolicy krzyżowo-ogonowej. Leczenie to chirurgiczne usunięcia guza.

### **Pierwotne chłoniaki mózgu**

Występują częściej u ludzi starszych oraz z niedoborem odporności. Przeważają chłoniaki złośliwe o typie B-komórkowym.

### **Nowotwory kanału kręgowego**

Nowotwory mózgu to także guzy kanału kręgowego, które dzielimy (j.n.) ze względu na lokalizację na wewnątrz- i zewnątrzwardówkowe. Oponiaki i rdzeniaki to najczęstsze guzy zewnątrzrdzeniowe. Oponiaki często lokalizują się u kobiet oraz w odcinku piersiowym. Nerwiaki mogą występować na całej długości kanału kręgowego. Glejaki dominują wśród guzów wewnątrzrdzeniowych i z reguły rosną powoli.

Tabela 6. Lokalizacja nowotworów CUN

Lokalizacja	Najczęstszy typ nowotworu (guza)
-------------	----------------------------------

Zewnątrzwardówkowe	Przerzuty (rak, chłoniak, czerniak, mięsak) Struniak Pierwotne nowotwory kręgosłupa
Wewnątrzwardówkowe	
— zewnątrzrdzeniowe (ok. 80%)	Nerwiaki (30%) Oponiaki (25–46%) Mięsaki (10%) Tłuszczaki Torbiel naskórkowa (guz) i inne (10%)
— wewnątrzrdzeniowe (ok. 20%)	Wyściółczaki (50–60%) Gwiaździaki (30%) Tłuszczaki, naskórzaki, potworniaki, torbiel skórzasta (guz), naczylniki płodowe (10%)

Dostępne źródła nie uwzględniają ogromnej różnorodności nowotworów OUN zarówno w częstotliwości ich występowania w populacji chorych z niewydolnością nerek, dializowanych jak i po przeszczepieniu nerki a także w karencji do przeszczepienia nerki. Ogólnie przyjmuje się, że ryzyko wystąpienia nowotworu mózgu w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek jest mniejsze niż w populacji ogólnej (0,19) i wzrasta (1,1) wśród chorych dializowanych, a następnie ponownie maleje (0,57) wśród chorych po przeszczepieniu nerki. Liczby te mogą świadczyć, że dializoterapia jest bardziej istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu mózgu niż przeszczepienie nerki i leczenie z tym związane.

Brak jednoznacznych zaleceń co do okresu karencji przed przeszczepieniem nerki w przypadku nowotworów OUN. Prawdopodobnie wynika to z różnorodności w tej grupie nowotworów jak też małej grupy chorych, u których wykonano przeszczepienie nerki z rozpoznanym i wyleczonym wcześniej guzem OUN. Radykalne wyleczenie nowotworów OUN nie zawsze jest osiągalne, stąd grupa chorych, u których nie osiągnięto radykalnego wyleczenia, nie jest uwzględniana w kwalifikacji do przeszczepienia nerki.

Stanowisko GR PTT/PTN: Nowotwory OUN WHO stadium III i IV dyskwalifikują chorych z przeszczepienia nerki. Nowotwory WHO stadium I i II nie powinny stanowić przeciwwskazania do przeszczepienia nerki po 5-letnim okresie karencji od zakończenia radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

#### Piśmiennictwo:

1. Acuna Sergio A., i inni: Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies In Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. March 2017. Volume 101. Number 3.
2. Campbell Scott, Pilmore Helen, Gracey David i inni: KHA-CARI Guideline: Recipient Assessment for Transplantation. *Nephrology* 18 (2013) 455=462.
3. Chapman Jeremy R., Webster Angela C., Wong Germaine: Cancer in the Transplant Recipient. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3:a015677.
4. Chiu H.F., Chung M.C. i inni: Prognosis of Kidney Transplant Recipients With Pretransplantation Malignancy: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Transplantation Proceedings*, 48, 918-920 (2016).

5. Fijuth Jacek, Dziadziuszko Rafał: Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych – 2013 r.
6. Greg Knoll, Sandra Cockfield i inni: Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ.2005 Nov 8;173(10):S1-S25.
7. Kauffman H. Myron, Cherikh Wida S., i inni: Transplant recipients with a history of malignancy: risk of recurrent and de novo cancers. Transplantation Reviews 19(2005), 55-64.
8. Meder Janusz: Podstawy onkologii klinicznej. Warszawa 2011.
9. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. e-onkologia.am.wroc.pl
10. Onkologia.org.pl/rk-jadra/. Co to jest rak jądra?
11. Postępowanie w przypadku ciężwej choroby trofoblastycznej. Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Medycyna po Dyplomie, nr 38, luty 2010
12. Pypno Wojciech: Rak jądra. Postępy Nauk Medycznych s1/2014, s:64-65.
13. Spaczyński M.: Podziała morfologiczny nowotworów jajnika-nowotwory gonadalne i germinalne. Onkologia ginekologiczna, red.: M .Spaczyński. Urban&Partner,1997.
14. Vrotniakaitė K., Jaceviciute R. i inni: Malignancy after renal transplantation: a single-center experience. Ann. Transplant. 2014 Sep 15;19:456-63.

## Nowotwory skóry - Beata Imko -Walczuk, Alicja Dębska-Ślizień

Nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *nonmelanoma skin cancer* – NMSC) są najczęstszymi nowotworami u ludzi rasy kaukaskiej. Rak podstawnkomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i rak kolczystokomórkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) stanowią 95% wszystkich nowotworów złośliwych skóry. Nowotwory skóry powstające po przeszczepieniu narządu stanowią istotny problem kliniczny. SCC staje się najczęściej występującym rakiem skóry wśród biorców narządów. Stosunek częstości SCC do BCC po transplantacji zmienił się z 0,2:1 na 2,7:1. Według niektórych autorów częstość występowania raka skóry wynosi 1–6,5% po 5 latach i aż 6–35% po 10 latach od transplantacji. U pacjentów, u których rozwinął się SCC, ryzyko wystąpienia następnego nowotworu skóry wynosi ponad 60% w ciągu 5 lat od pojawienia się ogniska pierwotnego.

Rak płaskonabłonkowy może wystąpić w postaci egzofitycznego guza lub drążącego owrzodzenia. W populacji ogólnej ogniska SCC charakteryzują się zazwyczaj powolnym wzrostem, brakiem bolesności, naciekiem oraz tworzeniem krwawiących nadżerek, owrzodzeń z martwicą lub też występują pod postacią guzków i guzów. Obserwuje się różne odmiany kliniczne SCC. Do najczęściej obserwowanych należą: rogowiak kolczystokomórkowy, choroba Bowena, odmiana wrzecionowatokomórkowa SCC oraz rak brodawkujący.

Ryzyko rozwoju BCC jest około 10-21 razy większe po transplantacji w porównaniu z populacją ogólną. Najczęściej nowotwór manifestuje się powstaniem małego, perłowego guzka lub grudki, z licznymi teleangiektazjami. Może prezentować się również jako powierzchowne owrzodzenie przypominające zadrapanie lub jako rumieniowa, liszajowata, rogowaciejąca grudka lub tarczka. W zależności od cech morfologicznych wyróżnia się następujące odmiany BCC: guzkową, barwnikową, wrzodziejącą, twarżynopodobną, torbielowatą, powierzchowną. Należy podkreślić, że nowotwory skóry w populacji chorych po przeszczepieniu mają tendencję do pojawiania się w młodszym wieku niż u osób immunokompetentnych, tempo ich wzrostu jest szybsze oraz częściej dają przerzuty.

W większości przypadków zdiagnozowanie nowotworu skóry w okresie przedtransplantacyjnym nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia narządu. Jednak chorzy którzy rozwinęli przerzuty w przebiegu nowotworów skóry z trudem poddają się leczeniu, więc szansa radykalnego wyleczenia i długotrwałej remisji jest u nich niewielka, a co za tym idzie – możliwość zgłoszenia do transplantacji również. Poza tymi dwiema skrajnymi sytuacjami klinicznymi należy mieć na uwadze chorych, którzy mieli raka skóry wysokiego ryzyka.

Rak skóry wysokiego ryzyka jest definiowany jako nowotwór spełniający jedną z następujących cech: guz > 2 cm, guzy mnogie, szybki wzrost guza, owrzodzenie powierzchni guza, lokalizacja w części środkowej twarzy, na powiekach, w okolicy brwi, w okolicy oczodołów, nosa, warg, podbródka, żuchwy, okolicy przedusznej i

zausznej, skroni i uszu oraz w okolicy genitaliów i palców rąk. W takich przypadkach klinicznych możliwe jest uaktywnienie choroby i rozwinięcie przerzutów po włączeniu terapii immunosupresyjnej.

W Tabeli 1. zaprezentowano zalecenia dotyczące kwalifikacji chorych do transplantacji w przypadku różnych nowotworów skóry.

Tabela 1. Proponowany okres karencji od radykalnego leczenia do zgłoszenia do transplantacji nerki w przypadku różnych nowotworów skóry

Typ nowotworu	Przeszczepienie dozwolone bez czasu karencji od radykalnego	Przeszczepienie bez czasu karencji niedozwolone	Czas karencji w latach od radykalnego leczenia bez wznowy
<b>Rak podstawnokomórkowy (BCC)</b>			
Ognisko pierwotne	x		
Ognisko pierwotne, wysokie ryzyko		x	2 lata
Przerzuty w całkowitej remisji		x	5 lat
Przerzuty			Nie zalecane
<b>Rak płaskonabłonkowy (SCC)</b>			
Ognisko pierwotne, niskie ryzyko	x		
Ognisko pierwotne, wysokie ryzyko		x	3 lata
Przerzuty w remisji		x	5 lat
Przerzuty			Nie zalecane
<b>Czerniak (MM)<sup>1</sup></b>			
<i>In situ</i>		x	2 lata
Stadium Ia		x	2 lata
Stadium Ib			2–5 lat
Stadium IIa, IIb, IIIa		x	5–10 lat
Stadium III b, IIIc		x	10–15 lat
Stadium IV		x	10–15 lat
<b>Rak z komórek Merkela (MCC)</b>			
Ognisko pierwotne		x	2–3 lata
Przerzuty w remisji		x	3–5 lat
Przerzuty		x	Nie zalecane
<b>Guzowaty włókniakomięsak skóry (DFSP) (<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>)</b>	x		
<b>Rak z gruczołów łojowych (SC)</b>			3 lata
<b>Rak ekrynowy</b>			3 lata
<b>Drobnotorbielowaty rak przydatkowy (<i>Microcystic adnexal</i>)</b>			3 lata
<b>Choroba Pageta – lokalizacja pozasutkowa</b>			3 lata

<sup>1</sup> Stadium choroby jest określane przez ocenę stopnia zaawansowania klinicznego na podstawie mikrostadium czerniaka pierwotnego oraz po ocenie klinicznej i radiologicznej przerzutów. Po usunięciu czerniaka pierwotnego (T) należy ocenić klinicznie i radiologicznie regionalne węzły chłonne (N) oraz narządy wewnętrzne (M) pod kątem przerzutów (Tabela 2, 3)

W każdym przypadku przed zgłoszeniem do transplantacji konieczna jest konsultacja dermatologiczna.

Przeszczepieniu mogą być poddawani chorzy, dla których leczenie immunosupresyjne nie będzie stanowiło zbyt dużego ryzyka. W przypadku chorych z przebytą chorobą nowotworową skóry w wywiadzie, należy bardzo szczegółowo zebrać wywiad medyczny, zbadać chorego klinicznie i dokładnie przeanalizować rozpoznanie histologiczne danego nowotworu skóry. Badania obrazowe mogą przyczynić się do wskazania ewentualnych niewyleczonych ognisk, aczkolwiek badania radiologiczne mają dość dużo ograniczeń w przypadku nowotworów skóry. PET (*positron emission tomography*) jest najbardziej czułą metodą w wykrywaniu przerzutów czerniaka, SCC wysokiego ryzyka oraz raka Merkla (MCC), podczas gdy TK jest w tych przypadkach bardziej swoistą metodą.

W Tabeli 1. przedstawiono ogólne zalecenia co do decyzji o przeszczepieniu narządów w przypadku różnych nowotworów i ich różnego stadium zaawansowania wraz z podaniem czasu obserwacji między radykalnym leczeniem nowotworu a zgłoszeniem do transplantacji. Biorąc pod uwagę, że przerzuty agresywnych nowotworów skóry pojawiają się w krótkim czasie po powstaniu ogniska pierwotnego (średnio kilkanaście miesięcy), ryzyko nawrotu i przerzutów znacząco maleje z czasem. W związku z tym w takich przypadkach po odpowiednim czasie od radykalnego leczenia ogniska pierwotnego należy ponownie podjąć się ewaluacji ryzyka u chorego. Pamiętać jednak należy, że leczenie immunosupresyjne wiąże się zwiększonym ryzykiem przerzutów w przypadku każdego nowotworu skóry.

### **Rak podstawnocomórkowy i rak płaskonabłonkowy (BCC i SCC)**

Ryzyko przerzutów w przypadku BCC jest minimalne, w związku z tym większość chorych z tym nowotworem po radykalnym leczeniu jest akceptowana do transplantacji. Jednak w przypadku raka wysokiego ryzyka (patrz powyżej) przeszczepienie narządu jest możliwe po dwuletnim czasie karencji od leczenia radykalnego. W rzadkich przypadkach przerzutów w przebiegu BCC, które trudno poddają się terapii, przeszczepienie jest dopuszczane jedynie w sytuacji, gdy po radykalnym ich leczeniu uzyska się co najmniej 5-letnią remisję bez cech wznowy choroby. Przypadki śmiertelne w wyniku raków skóry o typie BCC lub SCC obserwuje się rzadko, jednak wykazano, że obecność raka skóry przed transplantacją była znamienym czynnikiem ryzyka wystąpienia po transplantacji nie tylko nowotworu skóry ale również PTLD, nowotworu narządu mięsistego oraz zgonu i niewydolności przeszczepionej nerki. Ryzyko przerzutów w przebiegu SCC u chorych immunokompetentnych wynosi 3,6% w ciągu 3 lat. Z kolei dla chorych poddawanych immunosupresji ryzyko to sięga aż 7%. Chcąc ocenić prawdopodobieństwo nawrotu, przerzutów czy ryzyka śmierci z powodu SCC, należy uwzględnić wiele czynników związanych z samym guzem, tj. rodzaj histologiczny, obraz kliniczny, przebieg leczenia, lokalizację guza. Z reguły chorzy z SCC wysokiego ryzyka

mają duże ryzyko rozwoju przerzutów i w takich przypadkach rozsądne jest odsunięcie transplantacji w czasie (Tabela 1). 90% wszystkich przerzutów pojawia się w ciągu pierwszych 3 lat. Po tym czasie należy ocenić czy nie ma cech wznowy miejscowej i ewentualnych przerzutów. Chorzy z przerzutami w przebiegu SCC mają złe rokowanie. Trzyletnie przeżycie chorego po przeciępieniu z przerzutami SCC wynosi zaledwie 56%, natomiast 5-letnie już tylko 34%. Ze względu na wysokie ryzyko wznowy w przebiegu przerzutów SCC, należy odczekać co najmniej 5 lat od radykalnego leczenia bez cech wznowy do zgłoszenia na listę oczekujących na przeszczepienie.

Pacjenci z wielogniskowymi nowotworami skóry przed transplantacją powinni zostać ocenieni, a przy planowaniu leczenia immunosupresyjnego należy uwzględnić zwiększone ryzyko nowotworzenia. Niemniej jednak wielogniskowy rak skóry, zarówno BCC, jak i SCC, nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia, o ile chory nie ma bardzo licznych ognisk lub też bardzo wysokiego osobniczego ryzyka rozwoju kolejnych ognisk SCC po transplantacji (jasny fototyp skóry I -III wg klasyfikacji Fitzpatricka, niebieskie/ orzechowe oczy i blond włosy, wysoka kumulacyjna dawka promieniowania UV, okres po transplantacji powyżej 10 lat, liczne ogniska przednowotworowe podczas pierwszej konsultacji, wcześniejsze transplantacje, wcześniejsze leczenie immunosupresyjne choroby podstawowej). Chorzy z wielogniskowymi rakami skóry przed transplantacją powinni mieć zalecone radykalne leczenie zmian nowotworowych i przednowotworowych oraz zastosowaną ścisłą profilaktykę przeciwsłoneczną pod nadzorem dermatologa, jeszcze przed wpisaniem ich na listę oczekujących na przeszczepienie.

Stanowisko GR PTT/PTN: Rak podstawnokomórkowy (BCC) niskiego ryzyka i bez cech przerzutów: chory może być zgłoszony bez karencji; (BCC) wysokiego ryzyka bez cech przerzutów zalecany okres 2-letniej karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

Rak kolczystokomórkowy – SCC niskiego ryzyka: chory może być zgłoszony bez okresu karencji, w przypadku guzów wysokiego ryzyka zalecany okres 3-letniej karencji od radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

W przypadku BCC i SCC w okresie remisji przerzutów 5 lat karencji po zakończeniu radykalnego leczenia bez cech nawrotu.

## Czerniak

Większość chorych z czerniakiem o małym ryzyku lub z wywiadem kilkuletnim co do przechorowania, ale bez objawów choroby, może być zakwalifikowanych do transplantacji. Czerniak *in situ*, wliczając w to również *lentigo maligna*, ma dobre rokowanie co do przeżycia (100%). W związku z tym chorych z takim rozpoznaniem należy kwalifikować do przeszczepiania po upływie 2 lat. Chorzy z czerniakiem poniżej 1 mm grubości oraz bez owrzodzenia powierzchni (stadium I), mają bardzo dobre rokowanie, z okresem 5-letniego przeżycia ok. 85% (Tabela 2. i 3.). Ze względu na to, że ryzyko przerzutów w tym przypadku czerniaka istnieje, osoby te powinny być kwalifikowane do transplantacji po okresie 2-letniej (Ia) i 5-letniej (Ib) obserwacji. Chorzy z czerniakiem powyżej 4 mm grubości, mającym duży potencjał przerzutów, mają złe rokowanie, z okresem 5-letniego przeżycia wynoszącym 45–67%. Transplantacja u osób z czerniakiem w stadium zaawansowania II lub III powinna być odroczone o 5–10 lat. Warto przy tym pamiętać, że ryzyko wystąpienia przerzutów istnieje nawet po 10–20 latach od usunięcia ogniska pierwotnego. Czerniak zazwyczaj nawraca w formie przerzutów odległych.

W badaniu Penn i wsp. w przypadku chorych po przeszczepieniu ryzyko wznowy czerniaka wyniosło 19%, co jest wynikiem podobnym jak w populacji immunokompetentnych osób. Śmiertelność wśród chorych, którzy rozwinęli czerniaka po przeszczepieniu wynosi 30% - 2-krotnie częściej niż w populacji ogólnej. W badaniu tym czerniaki miały grubość powyżej 0,75 mm, co znamienne wpłynęło na powyższy wynik. W Tabeli 2. przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, a w Tabeli 3. klasyfikację TNM czerniaka (AJCC/UICC).



Tabela 2. Stopnie zaawansowania postaci skórnej czerniaka oraz wskaźniki przeżycia.

Stadium	Stopień zaawansowania w badaniu klinicznym			Stopień zaawansowania w badaniu patologicznym			10-letnie przeżycie (%)
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	99
Ia	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	88
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	83
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0	79
IIa	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0	64
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0	64
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	51
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0	54
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	32
IIID	Wszelkie T	N1	M0				
		N2					
		N3					
IIia				T1-4a	N1a	M0	63
				T1-4a	N2a	M0	57
IIIB				T1-4b	N1a	M0	38
				T1-4b	N2a	M0	36
				T1-4a	N1b	M0	48
				T1-4a	N2b	M0	39
				T1-4a/b	N2c	M0	
IIIC				T1-4b	N1b	M0	24
				T1-4b	N2b	M0	15
					N3	M0	18
IV	Jakikolwiek T	Jakikolwiek N	Jakikolwiek M	Jakikolwiek T	Jakikolwiek N	M1a	16
						M1b	3
						M1c	6

Tis – in situ

<sup>a</sup> W stopień zaawansowania klinicznego wchodzi mikrostadium czerniaka pierwotnego oraz ocena kliniczna/ radiologiczna przerzutów. Po całkowitym wycięciu pierwotnego czerniaka należy dokonać oceny klinicznej obecności regionalnych i odległych przerzutów.

<sup>b</sup> W stopniu zaawansowania patologicznego bierze się pod uwagę mikrostadium pierwotnego czerniaka oraz dane z badania histologicznego dotyczące regionalnych węzłów chłonnych po częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Pacjenci w stadium patologicznym 0 lub 1a to wyjątek; nie wymaga się u nich oceny histopatologicznej węzłów chłonnych.

<sup>c</sup> W przypadku czerniaka *in situ* nie istnieją oficjalne wartości dla wskaźnika przeżyć, ale zbliżają się one do 100%.

<sup>d</sup> Nie wyróżnia się podgrup stadium III w przypadku oceny klinicznej stopnia zaawansowania.

Tabela 3. Klasyfikacja TNM czerniaka (AJCC/UICC).

<b>T</b>	<b>grubość (Breslow)</b>	<b>Stan owrzodzenia</b>
T1	≤ 1,0 mm	a: bez owrzodzenia i II/III stopień Clarka
		b: z owrzodzeniem lub IV/V stopień Clarka
T2	1,01–2,0 mm	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T3	2,01–4,0 mm	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0 mm	a: bez owrzodzenia
		b: z owrzodzeniem
<b>N</b>	<b>Liczba węzłów z przerzutami</b>	<b>Stany przerzutu w węźle</b>
N1	1 węzeł	a: mikroprzerzuta
		b: makroprzerzuta
N2	2–3 węzły	a: mikroprzerzuta
		b: makroprzerzuta
		c: <i>in-transit</i> met(y)/ satelita(y) bez przerzutów do węzłów
N3	Cztery lub więcej przerzutów do węzłów, lub węzły splecione, lub <i>in-transit</i> met(y)/ satelita(y) z przerzutami do węzłów	
<b>M</b>	<b>Lokalizacja</b>	<b>Aktywność LDH w surowicy</b>
M1a	Odległe przerzuty do skóry, tkanki podskórnej lub węzłów	Prawidłowa
M1b	Przerzuty do płuc	Prawidłowa
M1c	Wszystkie inne przerzuty narządowe	Prawidłowa
	Jakikolwiek odległy przerzut	Podwyższona

<sup>a</sup> mikroprzerzuty diagnozowane są po limfadenektomi wartowniczej lub elektywnej.

<sup>b</sup> makroprzerzuty są klinicznie wykrywalnymi przerzutami do węzłów potwierdzonymi terapeutyczną limfadenektomią lub gdy przerzuty do węzła przechodzą przez torebkę węzła

Stanowisko GR PTT/PTN: Czerniak *in situ* wymaga 2 lat karencji do transplantacji. Stadium Ia – 2 lata, Ib – transplantacja po 2–5 latach od radykalnego leczenia i bez cech wznowy. Stadia IIa, IIb, IIIa: chory postaci głębszych czas ten powinien wynosić co najmniej 10–15 lat.

#### Piśmiennictwo

1. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47, 1-17.
2. Chuang TY, Popescu NA, Su WP et al. Squamous cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minn. *Arch Dermatol*, 1990; 126: 185-188.
3. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier et al. Subsequent skin cancer in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006, 81, 1093-1100.
4. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. cancer risk after renal transplantation. Skin cancer: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 (Suppl 4), 31-36.
5. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol*.2001; 45:528-36.
6. Johnson T, Rowe DE, Nelson BR et al. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 467-484.
7. Kang W, Sampaio MS, Edmund Huang et al. Association of Pretransplant Skin Cancer With Posttransplant Malignancy, Graft Failure and Death in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2016.
8. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of non-melanoma skin cancer: a critical review of the literature and metaanalysis. *Arch Dermatol*, 2000, 136, 1524-1530.
9. Martinez JC, Otley CC, Stasko T et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 301-306.

10. Otley C.C.: Pretransplantation Dermatologic Screening and Prophylaxis. [in:] Cancer after Renal Transplantation. red. Ulrich C, Euvard S, Stockfeth E et al. New York: Springer. 2009: 391-404.
11. Otley CC, Cherikh WS, Salasche SJ et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. J Am Acad Dermatol, 2005, 53, 783-790.
12. Otley CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. Am J transplant, 2005, 5, 2079-2084.
13. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. Transplantation 1996; 61: 274-278.
14. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. transplantation, 1993, 55, 742-747.
15. Roesch A, Volkenandt M. Czerniak [in:] ed. W.H.C. Burgdorf, g. Plewig, H.H. Wolff, i wsp., Lublin: Czelej. 2011; 1442-1459.
16. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence (editorial). Arch Dermatol 1999; 135: 843-4.
17. Trakatelli M, Ulrich C, V. del Marmol I et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions, British Journal of Dermatology 2007; 156 (Suppl.3): 1-7.

### **Amyloidoza - Jolanta Małyшко, Janusz Kłoczko**

Amyloidoza nazywana również skrobiawicą to choroba, która polega na gromadzeniu się w tkankach i narządach nierozpuszczalnego, włóknikowego białka o nazwie amyloid. Te złogi mogą powodować różne manifestacje kliniczne w zależności od ich typu, lokalizacji i ilości. Skrobiawica występuje w postaci pierwotnej, czyli bez konkretnej przyczyny, oraz w postaci wtórnej, która zazwyczaj pojawia się na tle chorób przewlekłych. Amyloidoza wtórna (amyloidoza AA) może być powikłaniem różnych chorób zakaźnych lub zapalnych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Leśniowskiego-Crohna, gruźlica, przewlekłe ropne zapalenia kości. Wyróżnia się także amyloidozę wrodzoną i rodzinną. Wrodzona, uwarunkowana genetycznie amyloidoza (*hereditary amyloidosis*) jest efektem mutacji w genie odpowiedzialnym za syntezę białka fibrylarnego np. białka fibrynogenu (Afib) czy transtyretyny (ATTR), zaś rodzinna amyloidoza (*familial amyloidosis*) np. amyloidoza AA może występować rodzinie z powodu mutacji w genach odpowiedzialnych za ekspresję białek, nie amyloidu. Wyróżniamy także amyloidozę dializacyjną, po kilkunastu latach dializ  $\beta_2$  mikroglobulina gromadzi się najczęściej w okolicy cieśni nadgarstka.

W Polsce nie ma danych oceniających częstość występowania amyloidozy. Z danych zgromadzonych w Stanach Zjednoczonych wynika, że częstość choroby wynosi 5,1–12,8 przypadków na 1 000 000 osób/ rok. W 90% przypadków choroba występuje u osób po 50. roku życia.

Obraz kliniczny amyloidozy zazwyczaj jest zdeterminowany przez rodzaj białka prekursorowego, jego lokalizację oraz ilość. Cechy kliniczne sugerujące amyloidozę to łatwe siniaczenie się, woskowata skóra, oczy „szopa” (purpurowo-brązowe zabarwienie wokół oczu w wyniku krwawień), powiększone mięśnie np. języka, objawy niewydolności serca, powiększenie wątroby, białkomocz rzędu nerczycowego, cechy

przewlekłej choroby nerek, obwodowa i/ lub autonomiczna neuropatia oraz cechy upośledzenia układu krzepnięcia.

Przy rozpoznaniu amyloidozy należy wykonać biopsję tkanki tłuszczowej (w poszukiwaniu złogów amyloidu w barwieniu czerwienią Kongo), ewentualnie biopsję nerki. W biopsji szpiku z immunohistochemią wykonywane jest barwienie na CD138, łańcuchy kappa i lambda oraz czerwienią Kongo na amyloid. Badania w kierunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy/ moczu (*Freelite test*) umożliwiają diagnostykę amyloidozy AL i są zalecane szczególnie u osób, u których nie wykazano białka monoklonalnego metodą immunofiksacji. Obecnie „złotym standardem”, aczkolwiek możliwym do wykonania w wybranych ośrodkach referencyjnych, głównie w USA, jest laserowa mikrodyssekcja i spektrometria mass, umożliwiająca praktycznie 100% rozpoznanie. Ponieważ ok. 10% przypadków stanowi amyloidoza o podłożu genetycznym, należy wykonać badanie genetyczne w kierunku V122I mutacji (amyloidoza transtyretynowa-ATTR). Typowanie amyloidu przy użyciu spektrometrii mass jest szczególnie istotne u Afroamerykanów z gammopatią monoklonalną, mężczyzn powyżej 70. r.ż. z kardiomiopatią i u osób rasy hiszpańskiej z uszkodzeniem nerek. W przypadku braku dowodów na obecność dyskrazji komórek plazmatycznych, należy być ostrożnym w rozpoznaniu amyloidozy AL. Badania mają na celu wykluczenie szpiczaka mnogiego oraz dobranie odpowiedniej dla chorego terapii. Należy się przede wszystkim określić rodzaj amyloidozy zanim zostanie rozpoczęte leczenie. Celem leczenia jest remisja bądź zahamowanie progresji oraz leczenie wspomagające funkcję narządów zajętych przez amyloidozę. Leczenie wspomagające ukierunkowane jest na zwalczanie objawów towarzyszących zaburzeniom pracy poszczególnych narządów zajętych przez złogi amyloidu.

#### Amyloidoza AL

Zazwyczaj pojawia się spontanicznie, ale może współistnieć z dyskrazją komórek plazmatycznych jak szpiczak mnogi, rzadziej z makroglobulinemią Waldenstroma, objawy zwykle nie korelują z typem amyloidozy. Amyloidozę AL należy podejrzewać w przypadku niewyjaśnionej proteinurii, z kardiomiopatią, neuropatią czy hepatomegalią, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

#### Leczenie amyloidozy

W leczeniu amyloidozy należy dążyć do zmniejszenia ilości prekursorów białek fibrylarnych z jednej strony, a z drugiej do zmniejszenia powstawania/ odkładania włókien. Leczenie amyloidozy AA (wtórnej) obejmuje zmniejszenie białek prekursorowych poprzez stosowanie leków przeciwzapalnych

czy innych jak leki biologiczne w chorobie Crohna, czy kolchicyna w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej. W celu zahamowania tworzenia włókien stosowano *eprodisoate sodium*. Standardowe terapie pierwszej linii leczenia amyloidozy pierwotnej oparte są na schematach zawierających melfalan, w tym wysokodawkowany melfalan z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). Prowadzone w ostatnich latach badania kliniczne wskazują na przydatność stosowania schematów opartych na nowych lekach t.j. talidomid, lenalidomid i bortezomib. Za preferowaną opcję leczenia uważa się schematy zawierające bortezomib. Zajęcie serca jest kluczowe do ustalenia rokowania w amyloidozie AL. Aczkolwiek pacjenci z amyloidozą AL mają gammapatię monoklonalną, to nie wszyscy pacjenci z chorobą nerek i gammapatią monoklonalną mają amyloidozę AL. Względnie wysoka częstość występowania gammapatii monoklonalnej o nieznannej istotności jest spotykana u zdrowych osób po 70. roku życia. Pacjenci z amyloidozą nerek, u których stwierdza się progresję do schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), powinni być leczeni nerkozastępczo dializami lub przeszczepieniem nerki. Dane dotyczące przeszczepienia nerki u pacjentów z amyloidozą są głównie dostępne przy amyloidozie AA, zaś niewiele wiemy o amyloidozie AL, poza faktem, że przeżycie chorych jest krótsze. Istotnym problemem klinicznym jest nawrót choroby po transplantacji. Złogi amyloidu pojawiają się w przeszczepie u 20–30% pacjentów z powodu aktywności choroby podstawowej. U pacjentów z uogólnioną amyloidozą (AL lub AA) nawrót choroby występuje u 10–40% po transplantacji nerki. Rokowanie po transplantacji zależy przede wszystkim od ciężkości choroby (głównie zajęcia serca). Z drugiej strony utrata przeszczepu z powodu amyloidozy jest rzadka. Amyloidozę łańcucha alfa-fibrynogenu nawraca często po transplantacji nerki, zatem należy rozważyć przeszczep łączony wątroby i nerki jako preferowaną metodę leczenia. W amyloidozie AL u pacjentów z ESKD należy rozważyć autologiczny przeszczep komórek szpiku, a po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej można przeprowadzić transplantację nerki.

Zgodnie z wytycznymi Kanadyjskiego CST (*Canadian Society of Transplantation*) pacjenci z amyloidozą mogą być kwalifikowani do transplantacji nerki, jeśli nie stwierdza się zajęcia serca. Pacjenci z pierwotną amyloidozą AL nie mogą być kwalifikowani do transplantacji nerki, jeśli współistnieje szpiczak mnogi. Pacjenci z amyloidozą AA nie mogą być kwalifikowani do transplantacji nerki do momentu remisji choroby odpowiedzialnej za amyloidozę. W przypadku rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej pacjenci powinni otrzymywać kolchicynę jako prewencję nawrotu choroby w przeszczepie.

Stanowisko GR PTT/PTN: jest zgodne z zaleceniami CST.

## Piśmiennictwo

1. Benson MD, James S, Scott K, et al. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int* 2008; 74:218-22.
2. European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantation. Section 1: Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (supl 7) 3-38.
3. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:246-56.
4. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Oct;9(10):574-86.
5. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:444-51.
6. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 suppl 2:3-95.
7. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992 Apr 1;79(7):1817-22.
8. Leung N, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Severity of baseline proteinuria predicts renal response in immunoglobulin light chain-associated amyloidosis after autologous stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:440-4.
9. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:147-53.
10. Małyszko J, Kozłowska K, Małyszko JS. Amyloidosis: A cancer-derived paraproteinemia and kidney involvement. *Adv Med Sci.* 2017 Mar;62(1):31-38.
11. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583-96.
12. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol* 2014; 7:143-156.
13. Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 1986; 42:598-601.
14. Pauksakon P, Revelo MP, Horn RG, et al. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:87-95.
15. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J.* 2015 Dec;8(6):665-72.
16. Pinney JH, Lachmann HJ. Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem* 2012; 65:541-64.
17. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013 May;161(4):525-32.
18. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1515-23.
19. Sayed RH, Hawkins PN, Lachmann HJ. Emerging treatments for amyloidosis. *Kidney Int.* 2015;87:516-26.
20. Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, et al. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:370-5.
21. Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140:85-93.
22. Sobh M, Refaie A, Moustafa F, et al. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:704-8.

## **Szpiczak mnogi - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko**

Szpiczak mnogi (*multiple myeloma*; MM) stanowi ok. 1 % wszystkich nowotworów oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Charakteryzuje się on nadmierną ilością krążących immunoglobulin lub ich fragmentów produkowanych przez monoklonalne plazmocyty. Patologiczne białka są odkładane w różnych narządach (poza ośrodkowym układem nerwowym) i prowadzą do dysfunkcji narządów. Średnia wieku chorych w momencie rozpoznania wynosi 65 lat. Chociaż częstość występowania ESKD w przebiegu MM zmniejszyła się w ostatnich dwóch dekadach, to nadal śmiertelność 3-letnia jest wyższa niż u osób z innymi przyczynami ESKD. Pomimo postępów w leczeniu MM pozostaje chorobą nieuleczalną z medianą życia chorych 5–7 lat. 85% monoklonalnych immunoglobulin jest nefrotoksyczna, 70% jest toksycznych dla cewek nerkowych a 30% dla kłębuszków. Zajęcie nerek w MM obejmuje szerokie spektrum: kłębuszkowe zapalenie nerek (błoniastorozplamowe, rozplamowe z odkładaniem monoklonalnych immunoglobulin, glomerulopatia C3, włókienkowe kłębuszkowe zapalenie nerek), nefropatia łańcuchów lekkich, choroba depozytowa monoklonalnych immunoglobulin, amyloidoza AL, tubulopatia proksymalna łańcuchów lekkich i zespół Fanconiego, krioglobulinemia, bezpośredni naciek plazmocytowy, zespół nadlepkości, histiocytoza z depozytami kryształów. Uszkodzenie nerek jest obserwowane u około 20% chorych w momencie rozpoznania, a u 3% występuje konieczność leczenia nerkozastępczego. Poprawa funkcji nerek lub niezależność od dializ jest związane z lepszym rokowaniem. Szybka redukcja krążących łańcuchów lekkich jest krytyczna dla powrotu funkcji nerek. Główną przyczyną zgonów chorych z MM i ESKD są infekcje. Leczenie obejmuje chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej, dla osób które spełniają kryteria takiego postępowania (poniżej 70 . r.ż. lub powyżej, ale bez chorób współistniejących). Leczenie zaczyna się od protokołów z inhibitorami proteasomów. ESKD nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia szpiku. Niewydolność nerek nie ma wpływu na uzyskanie CD34-dodatnich komórek szpiku czy przeprowadzenie przeszczepienia szpiku. Melfalan, który jest zwykle używany do kondycjonowania przez przeszczepieniem, wymaga redukcji dawki w niewydolności nerek, aby zapobiec nadmiernej supresji szpiku. Niewydolność nerek jest związana z niewielkim wzrostem ryzyka zgonu przy przeszczepieniu szpiku (> 4% vs < 1%). Większość pacjentów z MM nie powinna być kwalifikowana do transplantacji. Gammopatia monoklonalna nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do transplantacji, jednak istotna część pacjentów z gammopatią monoklonalną rozwija MM po transplantacji. Częstość nawrotu MM po transplantacji wynosi od 67% do 100%. Nawrót paraproteinemii po transplantacji nie zawsze wiedzie do utraty graftu. Nowe terapie, w tym przeszczepienie szpiku, mogą prowadzić do wieloletniej remisji, ale nie ma wystarczających danych aby zalecać czas oczekiwania na transplantację po udanym przeszczepieniu szpiku.

Według zaleceń CARI i CST MM jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki.

Stanowisko GR PTT/PTN: jest zgodne z zaleceniami CARI i CST (MM jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki).

#### Piśmiennictwo

1. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114, 4: 822 -829.
2. Bumgardner GL, Matas AJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Najarian JS. Renal transplantation in patients with paraproteinemias. *Clin Sci* 1990; 4: 399-405.
3. CARI Guidelines. 2011. Recipient assessment for transplantation. Available from [http://www.cari.org.au/trans\\_recipient\\_suitability\\_underdev.php](http://www.cari.org.au/trans_recipient_suitability_underdev.php) (last accessed February 15, 2012).
4. Dagher F, Sammett D, Tomasula J, Delaney, Butt K. Renal transplantation in multiple myeloma. Case report and review of the literature. *Transplantation* 1996; 62: 1577-1580.
5. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol* 2016; 91, 5: 499 - 502.
6. Eleutherakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D, et al. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48, 2: 337- 341.
7. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 suppl 2:3-95.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78, 1: 21- 33.
9. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005 Nov 8;173(10):S1-25.
10. Pauksakon P, Fogo AB. More light shed on light chains. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29, 10: 1799-1801.
11. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Renal Replace Ther* 2000;7(2): 147-56.
12. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997; 2: 14-17.
13. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen SC, Foley RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27, 5: 1487- 1494.
14. Rostaing L, Modesto A, Abbal M, Durand D. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance in transplant patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 187-191.
15. San Miguel JF, Lahuerta JJ, García-Sanz R, et al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematol J* 2000; 1, 1: 28 - 36.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66, 1: 7-30.
17. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 25 4 1200-1206



## Chłoniaki - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko

Chłoniak Hodgkina to klonalny rozrost tzw. komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych. Etiologia choroby jest nieznana; może występować rodzinnie. Szczyty zachorowań obserwuje się w wieku 20–40 lat i  $\geq 50$  lat

Tabela 1. Klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych Lugano (2014) – zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I	Zajęty jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych, lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II <sup>a</sup>	$\geq 2$ grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
III	Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony
IV	Zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnymi

Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową.

Dodatkowo w chłoniaku Hodgkina: A – objawy ogólne nieobecne; B – obecne objawy ogólne: gorączka ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) bez uchwytniej przyczyny, poty nocne lub utrata  $>10\%$  masy ciała w ciągu ostatnich 6 mies.

<sup>A</sup> stopień II masywny – stopień II jw. Oraz masywna zmiana węzłowa (*bulky*), czyli pojedyncza zmiana węzłowa o wielkości  $\geq 10$  cm lub obejmująca  $>1/3$  szerokości klatki piersiowej oceniana w TK na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego.

Na podstawie: *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32: 3059–3067

### Klasyfikacja histopatologiczna (WHO 2008):

1) **HL klasyczny** – stwardnienie guzkowe (NSHL; 70–80% przypadków HL), postać mieszana (MCHL), postać z zanikiem limfocytów (LDHL), postać bogata w limfocyty (LRCHL); większość przypadków rozpoznaje się we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych, zwykle nie występują objawy ogólne, szerzy się na przyległe grupy węzłów chłonnych

2) **HL nieklasyczny (guzkowy z przewagą limfocytów)** – kilka procent chorych, zajęte węzły chłonne obwodowe (najczęściej w jednej okolicy limfatycznej), przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat bez klinicznej progresji, wznowy dobrze poddają się leczeniu

Leczenie postaci klasycznej obejmuje stosowanie w pierwszym rzucie chemioterapii, zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte. W przypadku progresji lub wznowy w większości przypadków jest to chemioterapia drugiej linii, następnie chemioterapia wysokodawkowana + auto-przeszczep komórek szpiku + ew. radioterapia. Przy postaci nieklasycznej w stopniu zaawansowania IA lub IIA (z wyjątkiem przypadków z zajęciem  $> 2$  grup węzłów chłonnych lub rozległą chorobą poniżej przepony): chirurgiczne wycięcie zmienionych chorobowo węzłów chłonnych i radioterapia. Przy wyższym stopniach zaawansowania - chemioterapia z ew. z dodatkiem rytuksymabu i radioterapii. Przy stosowaniu

współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-przeszczepieniu komórek szpiku wynoszą około 50%.

Chłoniaki nie-Hodgkinowskie (nieziarnicze) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Czynniki o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem: środowiskowe (narażenie na substancje chemiczne, herbicydy i pestycydy, benzen, azbest, promieniowanie jonizujące), zakażenia wirusowe (wirusami HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV), zakażenia bakteryjne (*Helicobacter pylori*), choroby autoimmunologiczne, niedobory odporności (w tym leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu lub komórek krwiotwórczych), wcześniejsza chemioterapia (zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią).

Klasyfikacja histopatologiczna wg WHO obejmuje > 30 podtypów, w tym:

1. białaczka/chłoniak limfoblastyczny B- lub T-komórkowy (B/T-ALL/LBL)
2. nowotwory z dojrzałych komórek B:
  - a) chłoniaki z małych komórek B: przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL), białaczka włochatokomórkowa (HCL), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM), chłoniak z komórek płaszczka (MCL)
  - b) chłoniaki z dużych i średnich komórek B: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i jego warianty, chłoniak Burkitta (BL)
3. nowotwory z dojrzałych komórek T i NK: chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL), białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (LGL), ziarniniak grzybiasty (MF)

Chłoniaki występują częściej u pacjentów z ESKD niż w populacji ogólnej, ale nie we wszystkich badaniach. Standaryzowany współczynnik występowania dla chłoniaków nie-Hodgkinowskich wynosi 1,4 (95% przedział ufności 0,8–2,6) w Australii i Nowej Zelandii; 0,6 (0,5–0,9) w Europie i 1,7 (1,5–1,8) w USA. Standaryzowany współczynnik występowania dla chłoniaków Hodgkinowskich wynosi u chorych dializowanych 4,7 (95% przedział ufności 1,8–12,5) w Australii i Nowej Zelandii; 1,0 (0,7–1,5) w Europie i 1,6 (1,3–2,1) w USA. Uważa się, iż ryzyko występowania chłoniaków nie-Hodgkinowskich jest zwiększone u pacjentów po transplantacji nerki. Nawrót chłoniaków zarówno nie-Hodgkinowskich jak i Hodgkinowskich po transplantacji wynosi ok. 11%. Ponad 75% pacjentów z chłoniakami otrzymało leczenie ponad 5 lat przed transplantacją nerki i najprawdopodobniej było wyleczonych. Minimalny okres oczekiwania zalecany w przypadku przebytego chłoniaka wynosi 2 lata przed zakwalifikowaniem pacjenta do transplantacji. Limfoproliferacyjna choroba po transplantacji (*post-transplant lymphoproliferative disorder* - PTLD) może

powodować niewydolność przeszczepu prowadząc do konieczności retransplantacji. Częstość nawrotu PTLD wynosi 3% ze średnim okresem do nawrotu po transplantacji 37 miesięcy. Przeżycie biorców nerki jest dłuższe niż biorców innych narządów unaczynionych. Według zaleceń CARI u pacjentów z PTLD skutecznie leczonych, czas oczekiwania na powtórny transplantację powinien wynosić co najmniej 2 lata.

Według zaleceń CARI, CST i AST (*American Society of Transplantation*) czas od uzyskania całkowitej remisji do zgłoszenia w większości typów chłoniaków powinien wynosić co najmniej 2 lata.

Stanowisko GR PTT/PTN: jest zgodne z zaleceniami CARI, CST i AST (czas od uzyskania całkowitej remisji do zgłoszenia powinien wynosić co najmniej 2 lata).

#### Piśmiennictwo

1. Buccianti G, Maisonneuve P, Ravasi B et al. Cancer among patients on renal replacement therapy: a populationbased survey in Lombardy, Italy. *Int J Cancer* 1996; 66: 591–593.
2. Buell JF, Beebe TM, Gross TG, et al. Re-transplantation after post-transplant lymphoproliferative disorder (abstract 1084). *Am J Transplant* 2003;3(suppl 5):429.
3. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 suppl 2:3-95.
4. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T et al. Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005 Nov 8;173(10):S1-25.
5. 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: 93–99.
6. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514–1516.
7. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997; 2: 14–17.
8. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999; 31: 1260– 1262.
9. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747.

## **Białaczki - Jolanta Małyszko, Janusz Kłoczko**

Ostre białaczki szpikowe to nowotwory złośliwe układu białokrwinkowego powstające wskutek proliferacji klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, upośledzając ich czynność. Etiologia tego schorzenia jest nieznana. Udowodnionymi czynnikami ryzyka są: narażenie na promieniowanie jonizujące i benzen, wcześniejsza chemioterapia (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy). U dorosłych około 80% ostrych białacek stanowią ostre białaczki szpikowe. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 65 lat. Rokowanie zależy od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, wieku, chorób współistniejących i zastosowanego leczenia. Największą szansę wyleczenia mają chorzy w wieku < 60 lat, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których chemioterapia indukująca powoduje całkowitą remisję. Dla większości chorych < 60 r.ż. allo-HSCT jest najlepszą metodą leczenia. U pacjentów > 60 r.ż. będących w remisji należy rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem.

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, które zasiedlają głównie szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B/T-ALL]) lub (rzadziej) głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B/T-LBL]). Stanowią około 75% wszystkich ostrych białacek w populacji pediatrycznej, a u dorosłych około 20%. W leczeniu chorych na ALL/BLL stosuje się chemioterapię/ immunochemioterapię, postępowanie wspomagające oraz profilaktykę i leczenie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. U części pacjentów wykonuje się allo-HSCT, rzadziej auto-HSCT. Wskazaniem do allo-HSCT jest choroba z grupy wysokiego ryzyka w okresie 1 całkowitej remisji (CR) oraz choroba nawrotowa. Chorzy z niekorzystnym czynnikiem ryzyka (q34; q11) – gen fuzyjny BCR-ABL występujący u ok. 20% pacjentów z ALL – wymagają dodatkowego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Przewlekła białaczka szpikowa to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. Czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. W wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 powstaje chromosom Philadelphia (Ph) i dochodzi do połączenia genów *BCR* i *ABL1* i powstania genu fuzyjnego *BCR-ABL1*, którego produktem jest białko bcr-abl wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej. Wywołuje ona wzmożoną proliferację klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowanie apoptozy oraz upośledzenie przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) stosowane przewlekłe. Allo-HSCT można rozważyć u chorych kwalifikujących się do tej procedury, będących w fazie przewlekłej choroby, z mutacją T315I (przy braku dostępu do ponatynibu) lub z niepowodzeniem i/ lub nietolerancją leczenia TKI. Interferon alfa stosuje się u

kobiet ciężarnych w monoterapii, oraz u chorych niebędących kandydatami do allo-HCT po niepowodzeniu leczenia TKI. Odpowiedź na leczenie TKI jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym.

Przewlekła białaczka limfatyczna to choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Etiologia jest nieznana. Zachorowania zwykle obserwuje się po 50. r.ż. (mediana około 70 lat). W leczeniu stosuje się analogi puryn i bendamustynę w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym – rytuksymabem. U chorych z delecją 17p/ mutacja T53 wysoką skuteczność wykazuje ibrutinib – inhibitor kinazy Brutona oraz idelalisib – inhibitor P13K. U młodszych chorych z delecją 17p/mutacja T53, w dobrym stanie ogólnym, należy rozważyć allo-HSCT. Propozycja dla starszych chorych ze współistniejącymi chorobami jest chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (rytuksimab, ofatumumab, obinutuzumab) lub bendamustyna. W przypadku przewlekłej białaczki limfatycznej i zastosowanego leczenia należy zwrócić uwagę, iż ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest od 2 do 7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Aczkolwiek dane dotyczące nawrotu białaczki są ograniczone w populacji osób po transplantacji nerki, zaleca się co najmniej 2-letni okres oczekiwania na transplantację po uwięńczonym sukcesem leczeniu białaczki.

Stanowisko GR PTT/PTN: Zalecany jest co najmniej dwuletni okres karencji po uzyskaniu całkowitej remisji.

## Piśmiennictwo

1. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ. 2005 Nov 8;173(10):S1-25.
2. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001;1 suppl 2:3-95.

## Guzy neuroendokrynne - Jolanta Małyško

Wspólną cechą nowotworów neuroendokrynych (*neuroendocrine neoplasms* – NEN) jest to, że rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Dlatego komórki NEN wykazują podobne cechy, pomimo ich różnego pochodzenia i lokalizacji, mając zdolność do produkcji szeregu peptydów o czynności hormonów (często neurohormonów) lub neuroprzekaźników oraz związane z tym podobieństwo cech mikroskopowych, widoczne przede wszystkim w badaniach immunohistochemicznych i wynikające z ekspresji tych samych genów. Dodatkowo ich wspólną cechą jest obecność takich markerów neuroendokrynych, jak chromogranina A i synaptofizyna, oraz receptorów somatostatynowych, co ma potencjalne implikacje kliniczne, gdyż somatostatyna może hamować ich aktywność. Z drugiej strony cechy te wykazują także komórki wewnątrzwydzielnicze o udowodnionym pochodzeniu neuroektodermalnym, np. komórki C tarczycy lub komórki rdzenia nadnerczy.

Guzy te mają różny stopień zróżnicowania, od G1 do G3, oraz ekspresję neuroendokrynych markerów w komórkach tych nowotworów. Wśród nich wyróżnia się guzy neuroendokrynne (*neuroendocrine tumors* – NET): NET G1 – o wysokim stopniu zróżnicowania i małym stopniu złośliwości, i NET G2 – o średnim stopniu zróżnicowania i średnim stopniu złośliwości, które w piśmiennictwie i w klasyfikacji WHO określa się również jako NEN G1 i NEN G2, oraz raki neuroendokrynne (*neuroendocrine carcinomas* – NEC), będące nowotworami niskozróżnicowanymi o dużym stopniu złośliwości.

Dodatkowo NEN można podzielić na guzy czynne, czyli wydzielające hormony, i nieczynne, nie wytwarzające hormonów. Obraz kliniczny zazwyczaj zależy od nadmiernego wydzielania hormonu przez guz, rozmiary guza są zwykle niewielkie, co utrudnia jego umiejscowienie. Cechy neuroendokrynne nowotworów klinicznie nieczynnych często można wykazać tylko w badaniu immunohistochemicznym. Czynne, jak i nieczynne hormonalnie guzy mogą wykazywać stopień złośliwości G1 lub G2 (NET G1 i NET G2), a raki niskozróżnicowane (NEC G3) tracą czynność wydzielniczą.

Częstość występowania NEN w latach 1994–2009 wzrosła z 2,48 do 5,86 na 100 000/ rok. Epidemiologia NEN zależy od opracowania. W 2017 roku opublikowano szereg zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia NEN. Rakowiaki płuc stanowią około 30% wszystkich nowotworów neuroendokrynych, wśród guzów układu pokarmowego najczęstsze są nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego (około 20%), w przeważającej części wytwarzające serotoninę, aczkolwiek wiele z nich (około 50%) jest nieczynnych. NET przewodu pokarmowego zlokalizowane są najczęściej w jelicie i w zależności od miejsca mogą być w przeważającej części nowotworami neuroendokrynymi w stopniu złośliwości G1 (jak w wyrostku robaczkowym) lub w stopniu G2 (jak w jelicie cienkim).

W żadnym z dotychczasowych opublikowanych zaleceń towarzystw transplantacyjnych nie ma informacji odnośnie kwalifikacji pacjentów z NEN.

Stanowisko GR PTT/PTN: Pacjentów z guzami o niskim stopniu złośliwości (NEN G1, G2) można kwalifikować do zabiegu transplantacji nerki po co najmniej 2-letnim okresie karencji od wyleczenia bez cech nawrotu nowotworu, a pozostałych po co najmniej 5-letnim okresie karencji.

#### Piśmiennictwo

1. Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):223-236.
2. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):79-110.
3. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):169-197.
4. Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma - management guidelines (recommended by Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):138-153.
5. Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Bałdys-Waligórska A, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):250-260.

## Mięsak Kaposiego - Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk, Sławomir Lizakowski

Mięsak Kaposiego (MK) należy do złośliwych nowotworów pochodzenia naczyniowego, wywodzi się ze zdolnych do wielokierunkowego różnicowania komórek mezenchymy naczyniowej. Rozwijając się z komórek naczyń krwionośnych i limfatycznych, nowotwór ten powstaje wieloogniskowo z niezależnych zmian, które w miarę progresji tworzą złożone guzy. W obrazie klinicznym pierwotnie zajęta jest skóra, natomiast w przebiegu choroby dochodzi również do zajęcia narządów wewnętrznych. Wyróżniamy 4 główne odmiany kliniczne mięsaka Kaposiego: postać klasyczną, endemiczną, epidemiczną i jatrogenną (Tabela 1.).

Tabela 1. Postaci mięsaka Kaposiego

Postać	Grupy ryzyka
Klasyczna	Starsi Żydzi płci męskiej lub europejscy mieszkańcy basenu Morza Śródziemnego
Endemiczna forma guzkowa, agresywna lub żywoczerwona postać związana z chorobami układu chłonnego	Mieszkańcy Afryki równikowej Dorośli Dzieci
Epidemiczna	Osoby zakażone HIV/AIDS (głównie homoseksualiści płci męskiej)
Jatrogenna	Pacjenci po przeszczepieniu narządów mięszszowych, rzadziej u innych

Postać klasyczna charakteryzuje się występowaniem niebieskawo-czerwonych, dobrze odgraniczonych zmian plamistych i guzowatych na dystalnych częściach kończyn dolnych. Postać klasyczna częściej występuje u mężczyzn i charakteryzuje się dość dobrym rokowaniem. Postać endemiczna jest postacią dotyczącą głównie dzieci i charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Postać epidemiczna dotyczy pacjentów zakażonych wirusem HIV, natomiast postać jatrogenna wywołana jest stosowaniem leków immunosupresyjnych w przebiegu transplantacji narządów (potransplantacyjna postać; PT-MK). PT-MK jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób po przeszczepieniu narządów, przede wszystkim wśród mieszkańców Bliskiego Wschodu, Azji Zachodniej i Afryki Północnej. Czas pojawienia się tego nowotworu u biorców narządów wynosi zwykle od 5 do 21 miesięcy od transplantacji. Wyraźny szczyt zachorowania obserwuje się do dwóch lat po transplantacji, po czym następuje spadek częstości zachorowań. Najprawdopodobniej każda z postaci MK związana jest z zakażeniem ludzkim wirusem herpes typu 8 (*Human herpes virus 8*; HHV-8) (Tabela 2.). W zdrowej populacji wirus ten nie jest odpowiedzialny za wywoływanie żadnej konkretnej jednostki chorobowej. U osób zakażonych czasami mogą przejściowo wystąpić objawy niespecyficzne tj. powiększenie węzłów chłonnych, biegunka, męczliwość lub różnej postaci wysypki skórne. Najwięcej przypadków PT-MK rozwija się w przebiegu reaktywacji zakażenia wirusem HHV-8, aczkolwiek odnotowano również przypadki rozwoju tego nowotworu u pacjentów, którzy ulegli zakażeniu wirusem HHV-8 de novo po transplantacji. Zakażenie wirusem HHV-8 u chorych po przeszczepieniu narządów nie zawsze prowadzi do rozwoju PT-MK. W populacji amerykańskiej obserwowano zakażenie tym wirusem u 20% populacji pacjentów, natomiast do rozwoju nowotworu doszło zaledwie u 0,5%



chorych z tej grupy. Należy jednocześnie podkreślić, że ponad 80% biorców narządów miało już kontakt z wirusem HHV-8 (seropozytywni) przed transplantacją. Do chwili obecnej nie ustalono zasad postępowania u chorych seropozytywnych w zakresie HHV-8 bez objawów infekcji po przeszczepieniu narządów. Seropozytywność w kierunku zakażenia HHV8 jest traktowana raczej jako dowód wcześniejszej infekcji i nie wyklucza możliwości wykonania przeszczepienia narządu. Należy mieć jednak na uwadze możliwość uaktywnienia replikacji HHV-8 po transplantacji u seropozytywnych biorców oraz infekcji pierwotnej u pacjentów HHV-8 negatywnych otrzymujących narząd od dawcy HHV-8 pozytywnego.

Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej postaci mięsaka Kaposiego (PT-MK)

Zakażenie HHV-8	Seropozytywni biorcy (reaktywacja) Seronegatywni biorcy, którzy otrzymali narząd od seropozytywnych dawców (zakażenie pierwotne)
Osoczowy poziom cząstek wirusa po transplantacji <sup>1</sup>	Wzrost poziomu cząstek wirusa po transplantacji (niezależny czynnik ryzyka dla pt-mk <sup>1</sup> )
Schemat immunosupresji	Inhibitory kalcyneuryny <sup>2</sup> : cyklosporyna, takrolimus, Terapia indukcyjna (globuliny anty-tymocytowe, przeciwciała przeciw receptorom dla il-2)
Czynniki u biorcy	Kolor skóry, kraj urodzenia Wiek w czasie transplantacji (≥50 rok życia)
Predyspozycja genetyczna	HLA: A2, A19, B18,B5,B8 i DR5
Kontakty seksualne <sup>3</sup>	Kontakty homoseksualne z wieloma partnerami
Ludność i rejon geograficzny	Pochodzenie: śródziemnomorskie, żydowskie, arabskie, karaibskie i afrykańskie
Transplantacja	Większość PT-MK występuje we wczesnym okresie po transplantacji: w ciągu pierwszego roku

<sup>1</sup>Kontrolowanie poziomu cząstek HHV- 8 po transplantacji, zwłaszcza u seropozytywnych biorców, którzy otrzymali narządy od HHV-8 seropozytywnych dawców, wydaje się przydatnym badaniem oceniającym ryzyko rozwoju MK

<sup>2</sup> Istotna wydaje się sumaryczna dawka leku, a nie rodzaj leku z grupy inhibitorów kalcyneuryny

<sup>3</sup>W większości seroprewelencyjnych rejonów

Potwierdzeniem rozpoznania MK jest badanie histopatologiczne. We wczesnych stadiach immunotypowanie komórek przeciwciałami skierowanymi przeciw latentym antygenom wirusa HHV-8 może być przydatne w diagnostyce tego nowotworu.

Opierając się na badaniu klinicznym można rozróżnić cztery stadia mięsaka Kaposiego:

- stadium 1: zmiany skórne dotyczą tylko jednej kończyny;
- stadium 2: zmiany nadal dotyczą wyłącznie skóry, ale zajmują więcej lokalizacji;
- stadium 3: charakteryzuje się zajęciem węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych,
- stadium 4: do zmian jak w stadium 1-3 dołącza się zagrażająca życiu infekcja lub guz nowotworowy o innym utkaniu np. chłoniak.

Podstawowym postępowaniem w postaci jatrogennej czyli PT-MK jest obniżanie dawek leków immunosupresyjnych. Leki z grupy inhibitorów mTOR (sirolimus, everolimus), znalazły zastosowanie w leczeniu MK jako leki cechujące się wyraźną aktywnością antyproliferacyjną i przeciwnowotworową. Włączenie schematów immunosupresji opartych na lekach z grupy inhibitorów mTOR jest wskazane u wszystkich pacjentów z wysokim ryzykiem MK oraz u pacjentów u których nowotwór ten występował w przeszłości. Od 2004 roku opisano liczne przypadki pacjentów z potransplantacyjnym mięśniakiem Kaposiego skutecznie leczonych za pomocą inhibitorów mTOR z jednoczesnym odstawieniem leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Warto podkreślić, że w powyższych badaniach jedynie kilku pacjentów miało postać narządową. Dane te wskazują, że najlepsze wyniki terapeutyczne można uzyskać przy jak najszybszym wprowadzeniu inhibitorów mTOR po rozpoznaniu choroby. Należy również wspomnieć o przypadkach nawrotu MK po wcześniejszej remisji spowodowanej zmianą immunosupresji oraz oporności na stosowanie mTOR, co może sugerować, że regresja MK była wynikiem raczej obniżonych dawek leków immunosupresyjnych, a nie bezpośredniego wpływu sirolimusu. Z danych z rejestru z Cincinnati wynika, że po transplantacji w przebiegu postaci skórnej MK zmarło 11% chorych i 57% w przebiegu postaci narządowej. Wśród chorych po przeszczepieniu nerki, u których wystąpił MK od 21% do 58% pacjentów wymagało ponownej dializoterapii. W tym miejscu należy postawić pytanie, czy są oni kandydatami do retransplantacji.

Stanowisko GR PTT/PTN: Pacjenci z jatrogenną postacią MK, u których doszło do rozwoju PT-MK w stadium choroby 1-2 i utraty funkcji nerki mogą być kwalifikowani do re-transplantacji po upływie dwóch lat od wyleczenia bez cech wznowy. Do rozważenia protokołów immunosupresyjny z zastosowaniem inhibitora mTOR. Kwalifikacja chorych z klasyczną postacią MK w stadium choroby 1-2 do rozważenia po dwóch latach od radykalnego leczenia bez cech wznowy. Epidemiczny MK jest zazwyczaj przejawem zaawansowania choroby podstawowej (HIV/ AIDS) i stanowi przeciwwskazanie do kwalifikacji. Endemiczny MK stanowi przeciwwskazanie do kwalifikacji.

## Piśmiennictwo

1. Barete S, Calvez V, Mouquet C, et al. Kaposi's sarcoma in organ allograft recipients: clinical features and contribution of virological findings for the management of the disease. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1452-6.
2. Boratynska M, Zmonarski SC, Klinger M. Recurrence of Kaposi's sarcoma after increased exposure to sirolimus. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:2018-22.
3. Campistol J., Schena F. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients –the impact of proliferation signal inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 1]: i17-i22.
4. Descoudres B, Giannini O, Graf T, et al. No effect of sirolimus for Kaposi sarcoma in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2006; 81:1472-4.
5. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulliet T al. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects and therapy, *Transplant Infect Dis*, 2012.
6. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000; 88 (3): 500–517.

7. Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant* 2005; 3: 366-9.
8. Pellet C, Chevret S, Frances C, et al. Prognostic value of quantitative Kaposi sarcoma-associated herpes virus load in posttransplantation Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2002; 186:110-3.
9. Pellet C, Kerob D, Dupuy A, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirusviremia is associated with the progression of classic PT-KS develops, it can be a life-threatening disease in and endemic Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126(3): 621-627.
10. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, et al. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant Proc* 2005; 3:366-9.