

Elżbieta LAUDAŃSKA
Szymon BRZÓSKO
Anna BIERYŁO
Beata NAUMNIK

I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Beata Naumnik*

Dodatkowe słowa kluczowe:
przeszczepienie nerki
nowotwory
leczenie immunosupresyjne

Additional key words:
kidney transplantation
cancers
immunosuppressive treatment

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu u chorych po przeszczepieniu nerki

Risk factors for cancer development in patients after kidney transplantation

Przeszczepienie nerki u pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek poprawia jakość życia i wiąże się zarówno ze wzrostem przeżywalności jak i redukcją kosztów leczenia w porównaniu z pacjentami oczekującymi na przeszczepienie i populacją dializowanych. Nowotwory, obok chorób układu krążenia i infekcji, należą do jednych z najczęstszych przyczyn zgonów biorców przeszczepu nerki. Częstość występowania nowotworów po transplantacji nerki mieści się w zakresie od 2.3 do 31%. Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów możemy podzielić na trzy główne grupy: czynniki tradycyjne (czynniki genetyczne, ekspozycja na promieniowanie UVA i UVB, palenie tytoniu, nadużywanie leków przeciwbólowych, nowotwór w okresie przedtransplantacyjnym), czynniki związane z chorobą nerek (przyczyna oraz leczenie niewydolności nerek) i z przeszczepieniem (leczenie immunosupresyjne, przewlekłe zakażenia wirusowe, transmisja nowotworu z przeszczepionym narządem). Niewątpliwie terapia immunosupresyjna ma kolosalny wpływ na rozwój nowotworów u chorych po transplantacji. Należy pamiętać, że pacjentem z wywiadem onkologicznym w podstawowym schemacie immunosupresji powinni otrzymać inhibitory mTOR. U biorców nerek wzrasta również częstość reaktywacji oraz infekcji de novo wirusami onkogennymi, a w szczególności: EBV (Epstein-Barr virus), HBV (hepatitis type B virus), HCV (hepatitis type C virus), HPV (human papilloma virus) i HHV8 (human herpes virus type 8). Ważnym aspektem jest świadomość chorych o podwyższonym ryzyku rozwoju nowotworów oraz konieczność przestrzegania i stosowania zaleceń profilaktycznych.

Wstęp

Postęp w dziedzinie transplantologii przyczynił się do wydłużenia czasu przeżycia chorych po przeszczepieniu narządów. Przeszczepienie nerki jest uznaną metodą leczenia schyłkowej niewydolności tego narządu. Udany zabieg u pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek poprawia jakość życia i wiąże się zarówno ze wzrostem przeżywalności jak i redukcją kosztów leczenia w porównaniu z pacjentami ocze-

Kidney transplantation in patients with ESRD (end-stage renal disease) improves quality of life and is associated with an increase in both survival rates and the reduction in medical costs compared with patients waiting for a transplant as well as dialysis population. Cancers, next to the cardiovascular disease and infection, present as one of the most common causes of kidney transplant recipients deaths. Incidence of neoplasm after kidney transplantation is between 2.3 and 31%. Risk factors for carcinogenesis after transplantation can be divided into three main groups which include traditional factors (genetic predisposition, exposure to UVA and UVB radiation, smoking, abuse of painkillers, cancer in the pretransplant period), factors connected with kidney disease (cause and treatment of kidney failure) and related to transplantation (immunosuppressive regimen, chronic viral infection, cancer transition with graft). Immunosuppressive treatment undoubtedly has a huge impact on the development of tumours in patients after transplantation. It is to be remembered to include mTOR inhibitors in immunosuppressive regimen in patients with a history of cancer. In kidney recipients the frequency of reactivation as well as de novo infection of oncogenic virus is increased, particularly: EBV (Epstein-Barr virus), HBV (hepatitis type B virus), HCV (hepatitis type C virus), HPV (human papilloma virus) and HHV8 (human herpes virus type 8). An important aspect is the awareness of patients about the increased risk of cancer development and necessity of respecting and applying of preventive recommendations.

kującymi na przeszczepienie oraz populacją dializowanych. Stosowanie nowoczesnych terapii immunosupresyjnych przyczynia się do wydłużenia okresu przeżywalności przeszczepu, lecz wiąże się również z licznymi efektami ubocznymi. Jednym z najważniejszych powikłań jest niewątpliwie dramatycznie podwyższone ryzyko rozwoju chorób nowotworowych, czego najlepszym przykładem jest rak płaskonabłonkowy (SCC, squamous cell carcinoma) i mięsاک

Adres do korespondencji:
lek. Elżbieta Laudańska
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
telefon +48 85 7409458
fax: +48 85 7434586
email: ela.lauda@tlen.pl

Kaposiego (KS, Kaposi sarcoma). Częstość występowania w przypadku SCC (squamous cell carcinoma) jest 65-250 razy większa, a KS (Kaposi sarcoma) 80-500 razy większa w porównaniu z populacją ogólną [1]. Nowotwory, obok chorób układu krążenia i infekcji, należą do jednych z najczęstszych przyczyn zgonów biorców przeszczepu nerki [2,3].

Epidemiologia

Częstość występowania nowotworów po przeszczepieniu nerki mieści się w zakresie od 2.3 do 31%. Inne źródła donoszą, że nowotwory u biorców występują 3-5 razy częściej niż w dobranej wiekowo populacji ogólnej. Z danychUSRDS (United States Renal Data System) skumulowane ryzyko rozwoju nowotworu w pierwszym roku po przeszczepieniu wynosi 3.2%, w trzecim – 7.5%, a po 20 latach - 40% [4,5]. W 70-89% przypadków nowotwory po przeszczepieniu narządu rozwijają się de novo, w 20% jest to wznowa nowotworu przeżytego przed transplantacją, sporadycznie dochodzi do niezamierzonej transmisji z przeszczepionym narządem. Do najczęściej rozpoznawanych nowotworów o charakterze de novo można wymienić: rak skóry – 40%, chłoniaki nieziarnicze – 17%, rak szyjki macicy in situ – 9%, mięsak Kaposiego – 5%, rak nerki własnej – 3.5%, rak odbytu i sromu – 2.5% [6,7]. Niektóre nowotwory występują z podobną częstością jak u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, należą do nich rak: płuca i piersi, zaś rak jajnika i gruczołu krokowego nawet z mniejszą częstością niż u chorych oczekujących na przeszczepienie nerki [4, 6].

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów po transplantacji możemy podzielić na:

A. Tradycyjne (wiek, płeć męska, rasa biała, geograficzny obszar zamieszkania, ekspozycja na promieniowanie UVA i UVB, palenie tytoniu, nadużywanie leków przeciwbólowych, nowotwór w okresie przedtransplantacyjnym)

B. Związane z chorobą nerek (przyczyna i leczenie niewydolności nerek)

C. Związane z przeszczepieniem nerki (przeniesienie nowotworu od dawcy, leczenie immunosupresyjne, przewlekłe zakażenia wirusowe)

A. Czynniki tradycyjne

A.1. Geograficzny obszar zamieszkania

Występowanie poszczególnych typów nowotworów zależy od geograficznego miejsca zamieszkania. W Arabii Saudyjskiej najczęstszymi nowotworami u biorców nerki są raki skóry i mięsak Kaposiego. W Japonii dominują nowotwory przewodu pokarmowego (rak: żołądka, wątroby, okrężnicy i odbytnicy), w Australii - raki skóry, a w Azji Południowo-Wschodniej - raki wątroby. W Wielkiej Brytanii najczęściej występują chłoniaki, raki nerek, oskrzeli i przewodu pokarmowego [8].

A.2. Wiek i palenie tytoniu u biorcy narządu

Ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta z czasem palenia papierosów i wiekiem biorcy (jest ono największe po 60 r.ż.) [9].

A.3. Nowotwór przeżyty przed trans-

plantacją nerki

Choroba nowotworowa w wywiadzie u osób oczekujących na przeszczepienie nerki nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do wykonania transplantacji. Biorcy narządów z wywiadem nowotworowym mają ponad dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju nowotworu po przeszczepieniu. Większość międzynarodowych zaleceń proponuje wykonywanie transplantacji nerki co najmniej po upływie 2-5 lat od uzyskania remisji nowotworu [10,11]. Dłuższy czas karencji wyleczenia choroby nowotworowej do momentu kwalifikacji potencjalnego biorcy jest wymagany w przypadku raka nerkowokomórkowego, raka pęcherza moczowego, mięsaków, czerniaka i szpiczaka plazmocytozy [12].

W roku 1997 Penn i współpracownicy dokonali podziału nowotworów na trzy grupy w zależności od ich częstości nawrotów:

a) o niskiej częstości nawrotów (<10%)- chłoniaki, rak jadra, rak trzonu i szyjki macicy, rak gruczołu tarczowego, przypadkowo wykryty rak nerki

b) o pośredniej częstości nawrotów (11-25%)- guz Wilmsa, rak jelita grubego, rak gruczołu krokowego, rak piersi

c) o wysokiej częstości nawrotów (>25%)- rak nerki, mięsaki, rak pęcherza moczowego, nieczerniakowe raki skóry, szpiczak mnogi [5].

B. Czynniki związane z chorobą nerek

Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek są obciążeni większym ryzykiem rozwoju nowotworu w porównaniu do ogólnej populacji. Związane jest to z kilkoma mechanizmami: zaburzeniami czynności układu odpornościowego, zaburzeniami procesów naprawy DNA (toksyczne działanie: końcowych produktów procesu glikacji, angiotensyny II i aldosteronu), zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu, gromadzeniem się działających karcynogennie amin heterocyklicznych i nitrozodimetyloamin, niedostateczną metylacją DNA, nadmiarem PTH, niedoborem 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, przewlekłymi zakażeniami i zapaleniami, stosowanym leczeniem (uprzednie leczenie immunosupresyjne, nadużywanie leków przeciwbólowych, leki moczopędne), czynnikami związanymi z dializoterapią (suplementacja żelaza, preparaty erytropoetyny, nabyta torbielowatość nerek, okres prowadzenia dializ). Nowotwory częściej występują u chorych, u których przyczyną schyłkowej niewydolności nerek była niecukrzycowa choroba nerek. Ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta z czasem dializoterapii; powyżej 2-3 lat leczenia nerkozastępczego ryzyko wzrasta o 10-20% z każdym kolejnym rokiem dializoterapii [4]. U osób dializowanych po 65r.ż. ryzyko rozwoju nowotworu wzrasta 5-krotnie, zaś po 50 r.ż. wzrasta 3-krotnie w stosunku do osób między 18-34r.ż. Wskaźnik masy ciała (BMI) ma również wpływ na powstawanie nowotworu. Pacjenci z wyższym wskaźnikiem masy ciała obciążeni są mniejszą częstością występowania nowotworów [13]. Stwierdzono również, że u pacjentów u których wykonano przeszczepienie wyprzedające rzadziej dochodzi do rozwoju nowotworu po transplantacji [4].

C. Czynniki związane z przeszczepieniem nerki

C.1. Przeniesienie nowotworu od dawcy

Pomimo zastosowania aktualnych kryteriów pobierania narządów od biorców (wytyczne POLTRANSPANT-u aktualizacja w 2014r., źródło - Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2015), nie da się całkowicie wyeleminować ryzyka przeniesienia nowotworu. Ryzyko to jest minimalne i stanowi 0,02%-0,2% wszystkich transplantacji [6,14,15]. Do proponowanych metod oceny potencjalnego dawcy pod kątem występowania nierozpoznanych dotychczas nowotworów należą: badanie podmiotowe, badania laboratoryjne (oznaczanie markerów nowotworowych), badania obrazowe (usg j. brzusznej, CT głowy), ocena śródoperacyjna (badania histopatologiczne, ocena makroskopowa) i badanie autopsyjne. Ze względu na niedobór narządów do transplantacji, stopniowo rozszerza się kryteria kwalifikacji dawców. W związku z czym, dawcami narządów mogą być osoby u których stwierdzano: pierwotne wewnątrzczaszkowe guzy mózgu, raki in situ szyjki macicy oraz raki podstawnomórkowe skóry. Nie należy pobierać narządów od dawców, u których nowotworem był: czerniak, rak piersi i mięsak. Nowotworami u biorcy narządu o wysokim ryzyku przeniesienia do organizmu dawcy są: rak nerkowokomórkowy, czerniak złośliwy, chłoniak, rak płuc, rak piersi, nabłoniak kosmówkowy i rak jelita grubego.

C.2. Leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne mają istotny wpływ na rozwój nowotworów u chorych po transplantacji. Jest to złożony proces, który wynika zarówno z działania pośredniego (hamowania odpowiedzi immunologicznej) jak i bezpośredniego (proonkogenne działanie leków) [16]. Ponadto przewlekła immunosupresja pośrednio zwiększa aktywność wirusów o potencjale onkogenym (np. zakażenia EBV zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych). Dowiedziano również, że ryzyko rozwoju nowotworów jest tym większe im większa siła sumaryczna leków immunosupresyjnych i dłuższy czas jej stosowania [17].

C.2.1. Inhibitory kalcyneuryny (CNI) - cyklosporyna i takrolimus

Inhibitory kalcyneuryny wykazują pośredni wpływ na rozwój nowotworów poprzez hamowanie zależnej od limfocytów T odpowiedzi immunologicznej. Cyklosporyna zwiększa ekspresję transformującego czynnika wzrostu typ beta (TGF-β), co promuje inwazję guza i powstawanie przerzutów [18,19]. Ponadto cyklosporyna sprzyja angiogenezie na drodze zwiększonej ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) [14]. Poprzez bezpośrednie działanie na komórki i zmniejszenie zdolności do naprawy DNA, cyklosporyna może powodować rozwój nowotworów niezależnie od wpływu na układ immunologiczny gospodarza [20]. Mimo braku podobieństwa strukturalnego, mechanizm działania takrolimusu jest podobny do cyklosporyny. Na podstawie dostępnych danych trudno jednoznacznie

określić, który CNI pod względem onkologicznym jest lepszy.

C.2.2. Glikokortykosteroidy (GS)

Glikokortykosteroidy w transplantologii są uważane za leki dość bezpieczne pod względem onkologicznym, aczkolwiek literatura podaje nieco zwiększone ryzyko występowania raków skóry i chłoniaków nieziarnicznych [21,22].

C.2.3. Przeciwciała poliklonalne

Przeciwciała poliklonalne takie jak : surowica antylimfocytarna (ATG Fresenius, Thymoglobuline) i przeciwciało monoklonalne anti-CD3 (OKT3), powodują deplecję limfocytów T. Zwiększa to częstość w pierwszym roku po transplantacji rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD), która jest związana z infekcją wirusem Epsteina-Barr [35]. Jak dotąd nie opisano podobnych zależności przy stosowaniu monoklonalnych przeciwciał przeciw receptorowi dla IL-2 (basiliximab, daclizumab) i przeciwciał anty CD-52 (alemtuzumab) [23].

C.2.4. Antymetaboli- azatiopryna i kwas mykofenolowy

Azatiopryna (AZA) jest analogiem purynowym, który hamuje syntezę puryn oraz interferuje z syntezą i metabolizmem RNA i DNA. Hamowanie naprawy nici DNA może zwiększać ryzyko karcynogenezy. Dane kliniczne potwierdzają, że leczenie AZA zwiększa ryzyko powstania raka skóry [24,25]. Kwas mykofenolowy (MPA), którego prekursorami są mykofenolan mofetilu (MMF) i mykofenolan sodu (MPS), to silny, niekompetycyjny, odwracalny inhibitor dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH), który odgrywa ważną rolę w syntezie de novo zasad purynowych w limfocytach T i B. Poza działaniem immunosupresyjnym kwas mykofenolowy hamuje glikację molekuł adhezyjnych pośredniczących w wiązaniu limfocytów T do komórek śródbłonka oraz wywiera działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich i mezangium, co jest związane z jego korzystnym efektem przeciwnowotworowym. Analiza dostępnych danych (Scientific Registry of Transplant Recipients-SRTR) wskazuje, że stosowanie MMF wiąże się z mniejszą częstością występowania nowotworów w porównaniu do AZA [26].

C.2.5. Inhibitory sygnału proliferacji (PSI) - sirolimus (SIR) i everolimus (EVR)

Mechanizm działania PSI polega na wiązaniu się z białkiem wiążącym immunofilinę FKBP-12, co powoduje hamowanie białka mTOR. Białko mTOR odgrywa bardzo ważną rolę w regulacji wzrostu i proliferacji wielu komórek, także nowotworowych. Efekt przeciwnowotworowy PSI obejmuje: zmniejszenie syntezy białek, pobudzenie apoptozy, hamowanie aktywności limfocytów T, ograniczenie migracji i inwazji komórek czy też zmniejszenie ekspresji czynników wzrostu. Wiele badań in vivo i in vitro dowiodło ich działania przeciwnowotworowego. Analog sirolimusu (SRI) - temsirolimus, jest stosowany w raku nerki o złym rokowaniu (podejmowane są próby leczenia innych

Tabela I

Związek między niektórymi rodzajami wirusów, a rozwojem poszczególnych typów nowotworów.

The relationship between certain types of viruses and the development of various types of cancer.

Wirus	Nowotwór
HBV i/lub HCV	- Nowotwory wątroby
HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type I)	- Chłoniaki nieziarnicze T-komórkowe
HHV-8 (human herpes virus type 8)	- Mięsak Kaposiego - Plazmoblastyczna postać B-komórkowego chłoniaka wielkokomórkowego rozlanego - Pierwotny chłoniak wysiękowy
EBV (Epstein-Barr virus)	- PTLD - Raki nosogardzieli
HPV (human papilloma virus)	- Nowotwory w obrębie języka, jamy ustnej, migdałków, gardła, odbytu, sromu, pochwy, szyjki macicy i prącia

Tabela II

Proponowane badania kontrolne u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

The proposed control tests in patients after kidney transplantation.

Rodzaj badania	Grupa wiekowa/płeć	Częstość
Badanie dermatologiczne z użyciem dermatoskopu	-w grupie wysokiego ryzyka -pozostali chorzy	-co 6 miesięcy -1 raz w roku
Samobadanie piersi	każda kobieta	1 raz w miesiącu
USG lub CT nerek	wszyscy chorzy	1 raz w roku
Kał na krew utajoną w stolcu	wszyscy >50r.ż	1 raz w roku
Badanie ginekologiczne, cytologia szyjki i usg narządu rodnoego	wszystkie kobiety	1 raz w roku
PSA	mężczyźni >50r.ż	1 raz w roku
Kolonoskopia	-wszyscy >50r.ż -obciążony wywiad rodzinny	-co 5 lat -co 3 lata
Mammografia	kobiety >40r.ż	co 1-2 lata

nowotworów np. narządu rodnoego i płuca) [27]. Literatura podaje, że konwersja leczenia na PSI powodują regresję mięsaka Kaposiego oraz PTLD [28]. Dane z rejestru OPTN/UNOS wskazują na 60-procentową redukcję ryzyka rozwoju nowotworów u chorych leczonych inhibitorami mTOR [29].

C.3. Zakażenia wirusowe

U chorych po transplatacji przyjmujących leki immunosupresyjne wzrasta częstość reaktywacji i infekcji de novo wirusami onkogennymi, a w szczególności EBV, HBV, HCV, HPV i HHV8. Dostępne są dowody na występowanie związku między niektórymi rodzajami wirusów, a rozwojem poszczególnych typów nowotworów [30]. Związek ten przedstawia poniższa tabela: (Tab. I)

Profilaktyka u chorych po przeszczepieniu nerki

Pacjenci po przeszczepieniu nerki wymagają podobnych zaleceń profilaktycznych jak ogólna populacja i regularnego wykonywania badań przesiewowych. Proponowane badania kontrolne zamieszczone są w poniższej tabeli: (Tab. II)

W tej grupie chorych należy również zwrócić uwagę na:

- unikanie ekspozycji na światło słoneczne, stosowanie kremów z wysokimi filtrami
- kontrolę statusu wirusologicznego oraz ewentualne leczenie zakażeń
- stosowanie u osób z wywiadem nowotworowym leków immunosupresyjnych o udowodnionym działaniu

przeciwnowotworowym (inhibitory mTOR)

d) ocenę ryzyka rozwoju nowotworu u danego pacjenta i indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego

e) edukację chorych odnośnie ryzyka rozwoju nowotworu i regularnego wykonywania badań przesiewowych

f) dokładne badanie fizykalne oraz szczegółowa inspekcja stanu skóry (w tym narządów płciowych zewnętrznych) podczas rutynowych wizyt kontrolnych.

Podsumowanie

Nowotwory u biorców nerki występują 3-5 razy częściej w porównaniu do populacji ogólnej. W tej grupie chorych są jedną z głównych przyczyn zgonów. Etiologia choroby nowotworowej obejmuje trzy potencjalne czynniki ryzyka rozwoju nowotworu: czynniki tradycyjne, związane z chorobą nerek i z przeszczepieniem. Niewątpliwie istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój nowotworów ma leczenie immunosupresyjne. Jego działanie opiera się na pośrednim hamowaniu odpowiedzi immunologicznej jak również na nie do końca poznany bezpośrednim działaniu proonkogennym. Pacjenci z wywiadem onkologicznym w podstawowym schemacie immunosupresji powinni otrzymać inhibitory mTOR. Ważnym aspektem jest edukacja chorych o podwyższonym ryzyku rozwoju nowotworów oraz konieczność przestrzegania i stosowania zaleceń profilaktycznych.

Piśmiennictwo:

- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A: Skin cancers

- after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1681-1691.
2. **Kiberd BA, Rose C, Gill JS:** Cancer mortality in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1868-1875.
 3. **Webster A, Wong G, McDonald S:** Cancer report — Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. 2010. http://www.anzdata.org.au/v1/report_2010.html (19.10.2015).
 4. **Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C:** Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 905-913.
 5. **Penn I:** Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant. Proc.* 1977; 9: 1121-1127.
 6. **Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, Stewart JH. et al:** Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006; 296: 2823-2831.
 7. **Wong G, Chapman JR:** Cancers after renal transplantation. *Transplantation Reviews.* 2008; 22: 141-149.
 8. **Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M:** Malignancy in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1582-1588.
 9. **Danpanich E, Kasiske BL:** Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999; 68: 1859-1864.
 10. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 1-67.
 11. **Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM. et al:** Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11 (supl. 15): S1-S86.
 12. **Penn I:** Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann. Transplant.* 1997; 2: 14-17.
 13. **Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H. et al:** The janus face of immunosuppression — de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007; 71: 1271-1278.
 14. **Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL:** First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation.* 2000; 70: 1747-1751.
 15. **Taoil E, Mattucci D.A, Palmieri S, Rizzato L, Caprio M, Costa AN:** A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation.* 2007; 83: 13-16.
 16. **Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM:** Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 921-932.
 17. **Webster AC, Craig JC, Simson JM, Jones MP, Chapman JR:** Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15 183 recipients. *American Journal of Transplantation.* 2007; 7: 2140-2151.
 18. **Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K. et al:** Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999; 397: 530-534.
 19. **Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H. et al:** Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation.* 2003; 76: 597-602.
 20. **Mathew T, Kreis H, Friend P:** Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 446-449.
 21. **Dantal J, Pohanka E:** Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i4-i10.
 22. **Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Friis S. et al:** Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study. *Br. J. Cancer.* 2009; 100: 200-205.
 23. **Stojanova J, Caillard S, Rousseau A, Marquet P:** Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): pharmacological, virological and other determinants. *Pharmacol. Res.* 2011; 63: 1-7.
 24. **Birkeland SA, Storm HH:** Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation.* 2002; 74: 1409-1413.
 25. **Domhan S, Zeier M, Abdollahi A:** Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1097-1103.
 26. **Herman M, Weinstein T, Korzets A, Chagnac A, Ori Y. et al:** Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 137: 14-20.
 27. **Di Lorenzo G, Buonerba C, Biglietto M, Scognamiglio F, Chiurazzi B. et al:** The therapy of kidney cancer with biomolecular drugs. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (supl. 3): S16-S20.
 28. **Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV:** Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation.* 2004; 77: 760-762.
 29. **Pascual J:** Post-transplant lymphoproliferative disorder— the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i27-i35.
 30. **Vajdic CM, van Leeuwen MT:** Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int. J. Cancer.* 2009; 125: 1747-1754.