

# Transplantacija bubrega i razvoj malignih bolesti

---

Ivanovski, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:194594>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Luka Ivanovski  
TRANSPLANTACIJA BUBREGA I RAZVOJ MALIGNIH BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Luka Ivanovski  
TRANSPLANTACIJA BUBREGA I RAZVOJ MALIGNIH BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada : Izv. prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_ u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med. (Predsjednik povjerenstva)
2. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 38 stranica, 3 slike, 0 tablica, 20 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Prije svega zahvaljujem se svojem mentoru prof. dr. sc. Deanu Markiću na pomoći, idejama i savjetima u pisanju ovog diplomskog rada. Hvala Vam na ukazanom strpljenju i ljubaznosti koju ste mi pružili kao i na velikoj fleksibilnosti koja je bila potrebna uslijed pisanja diplomskog rada sa studentske razmjene. Ne bih mogao poželjeti boljeg mentora!

Također se zahvaljujem svojim prijateljima koji su mi studentske dane učinili najljepšim periodom života i postali moja druga obitelj. Hvala vam na svim zajedničkim proživljenim trenucima smijeha, zabave, stresa i panike. Hvala na neprospavanim noćima i neizmjerne podršci.

Posebno hvala mojoj djevojci koja mi je bila bezuvjetna podrška od samog početka studiranja, bila uz mene pri usponima i padovima te pokazala veliko strpljenje i ljubav u svim trenucima.

Naposljetku, najveće i najvrjednije hvala mojoj obitelji i roditeljima koji su mi bili najveća podrška tijekom studija i bez kojih ne bih mogao postići ovaj uspjeh. Hvala mama, tata, Ivan, Petra i Dorijan!

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	4
3.1 Epidemiologija .....	4
3.2 Patogeneza i rizični faktori .....	7
3.2.1 Imunosupresivna terapija .....	7
3.2.2 Dob, spol i etnicitet .....	11
3.2.3 Virusne infekcije.....	12
3.2.4 Transplantacijski i imunogeni faktori .....	14
3.2.5 Prethodni karcinomi.....	15
3.2.6 Akutne epizode odbacivanja i transmisija tumorskih stanica.....	15
3.3 Klinička prezentacija.....	17
3.3.1 Nemelanomski karcinomi kože.....	17
3.3.2 Kaposijev sarkom.....	20
3.3.3 Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaji.....	22
3.3.4 Melanom.....	25
3.3.5. Ostale maligne bolesti.....	26
3.4. Prevencija i liječenje.....	27
4. RASPRAVA.....	29

5 ZAKLJUČAK.....	31
6. SAŽETAK.....	32
7. SUMMARY.....	34
8. POPIS LITERATURE.....	36
9. ŽIVOTOPIS.....	38

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

PTLP – posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj

SMR – standardizirani omjer smrtnosti

MMF – mikofenolat mofetil

ALG – antilimfocitni globulini

EBV – Epstein-Barr virus

NHL – non Hodgkin limfom

HPV – humani papiloma virus

HHV-8 – humani herpes-8 virus



## 1. UVOD

U većine pacijenata sa završnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja transplantacija bubrega optimalna je metoda liječenja jer vodi do znatnog napretka u preživljenju i kvaliteti života u usporedbi s pacijentima na dijalizi. U početcima transplantacijske medicine glavni problem prilikom transplantacije organa, među njima i transplantacije bubrega, bilo je akutno odbacivanje presatka te teške infekcije u primatelja. Maligne su bolesti predstavljale manji problem u liječenju transplantiranih pacijenata. Uvođenjem novih, modernih imunosupresivnih lijekova poput kalcineurinskih inhibitora, u kombinaciji sa unaprjeđenjem kirurških tehnika kao i tehnika prezerviranja organa, došlo je do značajnog napretka u preživljenju presatka, a samim time i pacijenata. Međutim, dugotrajna terapija imunosupresivnim lijekovima istodobno je i jedan od glavnih čimbenika koji su u transplantiranih pacijenata doveli do znatnog povećanja incidencije malignih bolesti. Maligne su bolesti time postale treći po redu uzrok smrtnosti u transplantiranih pacijenata, nakon kardiovaskularnih bolesti i infekcija. Ukupno povećanje incidencije malignih bolesti iznosi od 3 do 5 puta, ovisno o istraživanju, s time da se povećanje incidencije znatno razlikuje među različitim tipovima malignih bolesti. Određene maligne bolesti poput karcinoma dojke, prostate, jajnika, mozga i grlića vrata maternice nemaju zabilježen porast incidencije u transplantiranih pacijenata dok su incidencije Kaposijevog sarkoma, karcinoma kože, usnice, anogenitalnih karcinoma i posttransplantacijskih limfoproliferativnih poremećaja značajno povišene. Osim incidencije povećan je i mortalitet navedenih malignih bolesti u usporedbi s populacijom koja nema transplantirani organ. Brojna se istraživanja bave razvijanjem

novih imunosupresivnih lijekova koji neće uzrokovati povećanu incidencija malignih bolesti. m-TOR inhibitori jedni su od takvih potencijalnih lijekova jer su se pokazali kao lijekovi koji imaju imunosupresivnu aktivnost uz istovremena antineoplastična svojstva. Iako se imunosupresija smatra glavnim čimbenikom koji dovodi do povećanja incidencije malignih bolesti u transplantiranih pacijenata, postoje i razni drugi faktori koji imaju svoj doprinos, a među njih ubrajamo infekcije onkogenim virusima, spol i dob, uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja, imunogene faktore i druge. Zbog povećanog rizika od pojave karcinoma u populaciji s transplantiranim bubregom potrebno je uvesti metode procjene donora i primatelja prije transplantacije, probir i dijagnostičke metode nakon transplantacije kao i modifikaciju imunosupresivne terapije u slučaju dijagnoze karcinoma, sa svrhom smanjenja rizika od pojave odnosno od mortaliteta malignih bolesti. (1-3)

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je kroz pregled literature prikazati epidemiologiju i etiopatogenezu malignih bolesti u pacijenata s transplantiranim bubregom te opisati kliničke karakteristike najzastupljenijih malignih bolesti koje se u tih pacijenata javljaju. Poseban fokus usmjeren je na utjecaj imunosupresivne terapije u patogenezi, incidenciji i mortalitetu posttransplantacijskih tumora.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1 Epidemiologija

Brojne studije utvrdile povišenu incidenciju karcinoma u pacijenata s transplantiranim bubregom. Istraživanja pokazuju kumulativni rast incidencije solidnih karcinoma nakon transplantacije bubrega s porastom incidencije s 4-5% nakon 5 godina do čak 25% nakon 20 godina od transplantacije. Uspoređujući učestalost karcinoma u primatelja transplantiranog bubrega s osobama podudarnima po dobi i spolu iz opće populacije vidljiv je porast od dva do četiri puta. Porast incidencije uvelike ovisi o vrsti karcinoma te do najvećeg porasta incidencije u usporedbi s općom populacijom dolazi kod Kaposijeva sarkoma, nemelanomskog karcinoma kože, karcinoma usne, posttransplantacijskih limfoproliferativnih poremećaja te anogenitalnom karcinomu. Taj porast vrlo je izražen u Kaposijevom sarkomu gdje može biti i do 300 puta veći s obzirom na netransplantirane pacijente dok u nemelanomskim karcinomima porast može biti i do 100 puta veći. Istraživanja pokazuju umjereno povećan rizik i kod drugih karcinomima, poput primjerice kolorektalnih karcinoma i karcinoma pluća. Suprotno tome, što se tiče karcinoma dojke i prostate među primateljima transplantiranog bubrega u usporedbi s generalnom populacijom podudarnoj po dobi i spolu većina istraživanja nisu pokazala povećanje rizika. Varijabilnosti u omjerima incidencija karcinoma u različitim studijama mogu biti posljedica stvarnih razlika u učestalosti karcinoma u populacijama, ali mogu biti i posljedica razlika u skupljanju

podataka, utvrđivanju karcinoma i dobi i spolu pacijenata korištenih u statističkim analizama. (1,4)

Osim incidencije, i smrtnost uzrokovana karcinomima u primatelja transplantiranog bubrega također je povećana naspram smrtnosti u generalnoj populaciji s jednakim karcinomima no bez transplantiranog bubrega. U studiji koja je sadržavala preko 12,000 primatelja transplantiranog bubrega, pokazalo se da je preko 55% svih smrti u pacijenata s funkcionalnim presađenim bubregom posljedica malignih bolesti. Preživljenje transplantiranih bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom bilo je značajno niže od preživljenja u kontrolnoj skupini, dakle kod skupine bolesnika s istim karcinomima ali bez transplantiranog bubrega medijan preživljenja bio je 8,3 godina naspram 2,1 godine u transplantiranih. Medijan preživljenja značajno se razlikuje ovisno o vrsti karcinoma. Povećana smrtnost od karcinoma u transplantiranih pacijenata može biti posljedica razlika u biologiji tumora pod utjecajem imunosupresije, razlika u vremenu kliničke prezentacije, razlika u kemoterapijskim pristupima liječenja itd. Nekoliko studija pokazalo je kako su primatelji transplantata u kojih je rano dijagnosticiran karcinoma bubrežnih stanica, ali i u uznapredovalim stadijima karcinoma pluća ne-malih stanica, karcinoma dojke, prostate, mokraćnog mjehura i melanoma imali lošiji ishod (5). Međutim, neovisno o stadiju, mortalitet je u svim tipovima karcinoma bio veći nego u općoj populaciji. Potencijalni razlozi kasnije dijagnoze može biti povećana biološka agresivnost uslijed učinaka imunosupresivnih lijekova. Međutim, postoje studije koje navode i suprotno - nižu incidenciju karcinoma dijagnosticiranih u kasnijim stadijima za određene tipove

karcinoma poput karcinoma pluća, dojke i prostate te su potrebna daljnja istraživanja za bolje razumijevanje utjecaja transplantacije na specifične tipove karcinoma.

U nekoliko studija ispitivan je mortalitet od karcinoma u osoba s transplantiranim bubregom neovisno o tipu ili mjestu karcinoma. Primjerice, podaci iz registra Europskog renalnog udruženja pokazuju standardizirani omjer smrtnosti (SMR) za karcinom od 1,7 u usporedbi s općom populacijom. Starost uvelike utječe na porast rizika od smrtnosti u transplantiranih pacijenata. Apsolutna smrtnost od karcinoma raste s dobi, međutim, dok stariji primatelji imaju dvostruko veći relativni rizik smrti od karcinoma od osoba iste dobi iz opće populacije, relativni rizik je najveći u primatelja transplantata mlađe dobi te on može biti i do 18 puta veći nego u osoba iste dobi iz opće populacije za primatelje mlađe od 30 godina. Povećan rizik smrtnosti osobito je vezan uz tip karcinoma. Prema analizi registra Australijskih primatelja transplantiranih bubrega najveći SMR vidljiv je za non-Hodgkinov limfom (11,4) karcinom bubrega (7,8) i melanom (5,7).

Zaključno, u primatelja transplantiranog bubrega vidljivo je povećanje incidencije i mortaliteta od malignih bolesti sa znatno povećanim rizikom za određene tipove poput Kaposijevog sarkoma, non-Hodgkin limfoma, karcinoma usne, PTLP.a, nemelanomskoga raka kože te u manjoj mjeri za karcinom dojke i prostate. (1)

### 3.2 Patogeneza i rizični faktori

Nakon transplantacije bubrega, ali i drugih solidnih organa, maligne bolesti mogu se razviti na dva načina – de novo ili direktnim prijenosom stanica malignog tumora zajedno sa presađenim organom. Prema nekim studijima rizik od prijenosa malignih stanica sa transplantiranim organom manji je od 1,3 %, dok rizik za nastanak de novo neoplazija ovisi o tome ima li donor neku malignu bolest ili ne. Ukoliko ima navodi se rizik od nastanka de novo neoplazija od 45% dok u slučaju da nema taj postotak pada na 0.2% (6). Postoje brojni rizični čimbenici u nastajanju malignih bolesti nakon transplantacije bubrega. Neki od njih su prisutnost prethodnih karcinoma, dob, spol, eksponiranost suncu, virusne infekcije, trajanje dijalize prije transplantacije, etnicitet itd. Međutim najbitniji patogenetski čimbenik u razvijanju malignih bolesti jest imunosupresija uslijed terapije imunosupresivnim lijekovima. (7)

#### 3.2.1 Imunosupresivna terapija

Imunosupresivno liječenje neophodno je u transplantiranih pacijenata kako bi se spriječila neželjena imunosna aktivnost organizma te odbacivanje presatka. Razlikujemo indukcijsku imunosupresivnu terapiju koju pacijent prima odmah nakon primanja transplantata te ona podrazumijeva veće doze imunosupresivnih lijekova kao i indukcijskih agensa odnosno monoklonskih i poliklonskih antilimfocitnih protutijela, te imunosupresivnu terapiju održavanja koju pacijent prima nakon određenog vremena od transplantacije te se tada mijenjaju doze i kombinacije imunosupresiva. Neki od najčešćih imunosupresivnih lijekova jesu inhibitori

kalcineurina, mikofenolat mofetil (MMF) i mikofenolična kiselina, kortikosteroidi, m-TOR inhibitori, antilimfocitni globulini (ALG), antagonisti IL-2 receptora i drugi. Poznato je da imunosupresija imunosupresivnim lijekovima nakon transplantacije organa dovodi do povećane incidencije malignih bolesti, međutim nije preciziran doprinos svakog pojedinog lijeka na povećanje rizika od razvoja malignih bolesti. Imunosupresivni lijekovi mogu dovesti do razvoja malignih bolesti na više načina. Neki od mehanizama su smanjenje imunološke kontrole tumorskih stanica, smanjeni odgovor na virusne infekcije što dovodi do virusno induciranih tumora poput primjerice tumora vezanih uz Epstein-Barr virus (EBV), direktno karcinogeno djelovanje itd.

Neki od bitnijih lijekova u indukciji imunosupresije jesu antilimfocitni globulini (ALG), humanizirana anti-CD25 monoklonska protutijela i alemtuzumab. Oni dovode do deplecije CD4+ i CD8+ limfocita i NK stanica što uzrokuje povećanu susceptibilnost od zaraze virusima i smanjenu sposobnost eliminacije tumorskih stanica što može dovesti do povećane incidencije razvoja malignih bolesti. Nema jasnih studija o utjecaju pojedinih ALG na razvoj tumora te studije koje postoje često grupiraju sve ALG u jednu kategoriju što otežava precizne rezultate s obzirom na to da različiti ALG imaju drugačiji utjecaj na razvoj posttransplantacijskih limfoproliferativnih poremećaja (PTLP). Međutim, rezultati postojećih studija navode da antilimfocitni globulini korišteni u indukcijskoj terapiji povećavaju rizik od PTLP-a i do 70% te rizik od non Hodgkinovog limfoma (NHL) i do 200%. Najčešći ALG koji se koristi u indukcijskoj terapiji je poliklonski imunoglobulin koji se dobiva imunizacijom kunića humanim timocitima (eng. Rabbit antithymocyte globulin) te se zaključci o njegovom utjecaju na nastanak PTLP-a razlikuju od studije do studije. Neke navode povećanu



incidenciju pri njegovom korištenju dok druge ne. Vrijedno je spomena da je prema jednom preglednom istraživanju u kojem se procjenjivala učestalost PTLP-a u primatelja bubrežnih transplantata, veći rizik u nastanku PTLP-a nosi odsutnost antivirusne terapije nego korištenje indukcijske terapije što ukazuje na bitan efekt povećane virusne susceptibilnosti i virusnog djelovanja na nastanak malignih bolesti (8). Humanizirana anti-CD25 monoklonska protutijela, također korištena u indukcijskoj terapiji, vežu se na receptore za IL-2 te na taj način ostvaruju depresiju imunološkog sustava. Istraživanja ne pokazuju povećani rizik malignih bolesti odnosno PTLP-a pri njihovom korištenju dok je alemtuzumab, monoklonsko protutijelo protiv limfocita B i T, povezan s povećanom incidencijom NHL, kolorektalnog karcinoma, PTLP-a i karcinoma štitnjače kada se koristi u indukcijskoj terapiji. (3)

U terapiji održavanja imunosupresije koriste se lijekovi poput inhibitora kalcineurina, azatioprina, mikofenolat mofetila, mTOR inhibitora itd. Inhibitori kalcineurina, ciklosporin i takrolimus, povećavaju rizik od nastanka malignih bolesti, pretpostavlja se u prvom redu zbog njihovog djelovanja na povećanje produkcije transformirajućeg čimbenika rasta i vaskularnog endotelno čimbenika rasta. Studije koje su uspoređivale incidenciju malignih bolesti pri korištenju niskih doza ciklosporina naspram normalnih doza utvrdile su značajno veću učestalost karcinoma, osobito karcinoma kože, pri korištenju normalnih doza. Slično, korištenje nižih doza takrolimusa u imunosupresivnoj terapiji pokazalo je smanjenu incidenciju PTLP-a. Za utjecaj azatioprina na razvoj malignih bolesti postoje brojne studije čiji rezultati jasno ukazuju na povećanu incidenciju malignih bolesti, u prvom redu nemelanomskih karcinoma kože i mijelodisplastičnog sindroma. Studije o utjecaju MMF

kontradiktorne su te neke navode redukciju rizika od razvoja malignoma, u prvom redu PTLP-a, u usporedbi s terapijom bez mikofenolat mofetila, dok druge ne pokazuju nikakvu redukciju. mTOR inhibitori – sirolimus i everolimus pokazuju jedinstveno djelovanje na razvoj malignoma. U pravilu većina imunosupresiva pokazuje povećanje incidencije malignih bolesti povećanjem doze lijeka međutim to nije slučaj s mTOR inhibitorima. Njihovo korištenje uzrokuje smanjenje učestalosti malignih bolesti. Brojna su istraživanja koja podupiru ovu tezu, primjerice u jednom istraživanju pacijentima sa povješću planocelularnog karcinoma učinjena je konverzija terapije s inhibitora kalcineurina na sirolimus što je uzrokovalo značajno smanjenje incidencije od relapsa u usporedbi s onima koji nisu bili podvrgnuti konverziji. Slično, u drugom istraživanju učinjena je konverzija pacijenata na sirolimus godinu dana nakon transplantacije što je rezultiralo također smanjenjem incidencije nemelanomskog karcinoma kože. Navode se i slučajevi transplantiranih pacijenata s Kaposijevim sarkomom čija je konverzija s ciklosporina na sirolimus uzrokovala potpunu rezoluciju Kaposijevog sarkoma. Incidencija malignoma pri terapiji sirolimusom raste značajno jedino za karcinom prostate dok je sveukupna incidencija malignih bolesti smanjena. Bitno je napomenuti da je jasna redukcija incidencije malignoma prisutna samo u pacijenata koji su konvertirani s jedne imunosupresivne terapije na mTOR inhibitor, dok istraživanja za de novo sirolimus terapiju ne pokazuju jasne razliku u incidenciji, štoviše za nastanak PTLP-a pokazuju čak i porast rizika. Također, jedno istraživanje predlaže da je uzrok smanjene incidencije karcinoma u pacijenata tretiranim sirolimusom povećana smrtnost pacijenata uslijed kardiovaskularnih bolesti i infekcija te navodi sirolimus kao mogući faktor koji doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti i infekcija. Potrebna su dodatna

istraživanja kako bi se bolje shvatio utjecaj mTOR inhibitora na razvoj malignih bolesti te kako bi se odredio optimalan način njegove upotrebe u pacijenata s bubrežnim transplantatom. (2,3)

Kumulativni učinak imunosupresiva direktno korelira s incidencijom malignih bolesti. Pacijenti koji su i prije transplantacije organa bili podvrgnuti imunosupresivnoj terapiji radi liječenja određenih bolesti, poput primjerice primarne glomerularne bolesti, imaju veći rizik od razvoja malignoma. Karcinomi koji se češće javljaju u osoba koje su liječene imunosupresivnim lijekovima i prije transplantacije najčešće su povezani s onkogenim virusima poput EBV, Humanim papilomavirusima (HPV), Humanim Herpes-8 virusima (HHV-8) itd. što ukazuje na imunosupresiju kao vjerovatno glavni čimbenik povećane incidencije. Generalno govoreći intenzitet imunosupresivne terapije direktno korelira s incidencijom malignih bolesti. Mnogi indirektni dokazi govore u prilog tome - rizik od razvoja PTLP-a je najveći u prvoj godini kada je imunosupresija i najveća, kao što je već navedeno povećanje doze ciklosporina utječe na veću incidenciju karcinoma, pacijenti podvrgnuti transplantaciji srca primaju intenzivniju imunosupresivnu terapiju nego pacijenti podvrgnuti transplantaciji bubrega te oni ujedno imaju i veću incidenciju od malignih bolesti itd. (3,9)

### 3.2.2. Dob, spol i etnicitet

Dob igra veliku ulogu kao apsolutni rizik od pojave malignih bolesti nakon transplantacije bubrega. Osobe starije od 55 godina podvrgnute transplantaciji bubrega imaju do 3 puta veći rizik od razvoja karcinoma u 5 godina od transplantacije

uspoređujući ih s osobama mlađim od 35 godina. No, iako je apsolutni rizik veći u starijih osoba, mlađe osobe podvrgnute transplantaciji bubrega imaju veći relativni rizik od razvoja malignih bolesti kada ih se uspoređuje s osobama jednake dobi iz opće populacije. Tako primatelji transplantata mlađi od 35 godina imaju do 10 puta veći rizik od maligne bolesti dok je kod osoba starijih od 55 taj rizik veći dva do tri puta nego u osoba podudarne po dobi i spolu iz opće populacije. Spol također utječe na rizik od karcinoma – kod muškaraca taj je rizik sveukupno gledajući 20-30% veći. Primijećen je i različit rizik u različitim etnicitetima s rizikom do 355 veći u bijeloj rasi nego u drugim rasama. (1,10)

### 3.2.3. Virusne infekcije

Virusne infekcije imaju veliki značaj u razvoju malignih bolesti nakon transplantacije. Ima mnogo virusa koji mogu sudjelovati u razvoju neoplastičnih bolesti međutim najbitniji su Epstein-Barr virus (EBV), humani herpesvirus 8 (HHV-8), humani papilomavirus (HPV) i Merkel stanični polyomavirus. EBV pripada skupini herpesvirusa i on je široko rasprostranjen među općom populacijom. Čak preko 90% svjetske populacije ima prisutna protutijela na EBV međutim u većini slučajeva ne uzrokuje nikakve simptome i nalazi se u latentnom stanju unutar osobe. U rjeđim slučajevima, najčešće ako je osoba imunodeficijentna, EBV može uzrokovati Hodgkinov, non-Hodgkinov limfom i nazofaringealni karcinom. Transplantirani su pacijenti najčešće i prije transplantacije imali EBV u latentnom obliku u svojem tijelu te nakon transplantacije uslijed imunosupresije EBV može dovesti do stanične transformacije koja može voditi u razvoj PTLP-a. PTLP spadaju u jednu od najčešćih

malignih bolesti u transplantiranih pacijenata te je u više od 50% slučajeva povezana s Epstein-Barr virusom. Ukoliko je primatelj transplantata negativan na EBV te primi organ od EBV pozitivnog donora rizik od razvoja PTLP-a raste i do 20 puta. U patogenezi EBV uzrokovanog PTLP-a najvažniju ulogu ima latentni membranski protein 1 koji interferira u procese staničnog rasta i transformacije.

Humani herpesvirus također spada u skupinu herpesvirusa te se on povezuje s razvojem malignih bolesti i u netransplantiranih pacijenata ali osobito u transplantiranih pacijenata. Napada brojne stanice u organizmu, ali najčešće inficira makrofage, endotelne stanice, B-limfocite i stanice epitela. Različitim mehanizmima ostvaruje svoje kancerogeno djelovanje – onkogenima ometa stanične regulacijske cikluse i staničnu apoptozu, modulira imuni odgovor domaćina, oštećuje antigensku prezentaciju imunskih stanica, onemogućava aktivaciju T-stanica itd. Najčešća maligna bolest s kojom se povezuje HHV-8 jest Kaposijev sarkom, ali utječe i na razvoj primarnog efuzijskog limfoma i Castelmanove bolesti. Istraživanja pokazuju da ukoliko pacijent prilikom transplantacije bubrega ima dokazanu infekciju HHV-8 incidencija Kaposijevog sarkoma znatno raste. Također, transplantirani pacijenti u kojih se razvio Kaposijev sarkom češće su imali protutijela na HHV-8 nego transplantirani pacijenti bez Kaposijevog sarkoma što upućuje na kancerogeni utjecaj HHV-8. Radi dokazane korelacije HHV-8 i Kaposijevog sarkoma probir potencijalnih primatelja transplantata kao i probir donora organa bio bi koristan. Kao što je već spomenuto, određena istraživanja pokazala su da je konverzijom imunosupresivne terapije iz kalcineurinskih inhibitora u mTOR inhibitore poput sirolimusa moguće postići potpunu remisiju Kaposijevog sarkoma. Brojni drugi virusi mogu utjecati na razvoj malignih bolesti, poput hepatitisa B, hepatitisa C, BK polyomavirusa i drugih te

su pronađene sličnosti u porastu incidencije virusno induciranih solidnih tumora u osoba koje su pod imunosupresivnom terapijom nakon transplantacije bubrega i u osoba koje boluju od AIDS-a što ukazuje na centralnu ulogu imunosupresije u kontroli onkogenih virusa. (9,11)

#### 3.2.4. Transplantacijski i imunogeni faktori

Na incidenciju malignih bolesti nakon transplantacije utječu i transplantacijski i imunološki čimbenici. Podudarnost HLA antigena igra značajnu ulogu u kasnijoj pojavi malignoma. Primjerice, u slučaju da se primatelj transplantiranog bubrega razlikuje u dva HLA-DR antigena od svojeg donora dolazi do povećanog rizika od pojave malignih bolesti, u prvom redu difuznog B-velikostaničnog karcinoma u usporedbi s primateljem čiji se HLA-DR antigeni ne razlikuju od donora. Do tog povećanog rizika najvjerojatnije dolazi radi veće potrebe terapijom imunosupresivima u pacijenata s manje podudarnih antigena sa svojim donorom uslijed jačeg imunskog odgovora primatelja. Također, određena istraživanja ukazuju na povoljni odnosno nepovoljni utjecaj određenih HLA alela primatelja na rizik nastanka malignoma. Prisutnost HLA-DR13 alela pokazuje 26% smanjenje rizika od difuznog B-velikostaničnog karcinoma dok prisutnost HLA-B38 alela pokazuje povećanje rizika od 50%. Transplantati kadaveričnih donora donose veći rizik od nastanka malignoma u usporedbi s transplantatima živih donora. Vrijeme koje pacijent provode na dijalizi također je identificirano kao rizik za razvoj malignih bolesti s povećanom incidencijom kod solidnih tumora pri dužem vremenu provedenom na dijalizi. (3,12,13)

### 3.2.5. Prethodni karcinomi

Osobe koje su imale karcinom prije transplantacije u pravilu imaju povišeni rizik od razvoja nove maligne bolesti. Transplantirani pacijenti kod kojih je kronično bubrežno zatajenje uzrokovala maligna bolest imaju veći rizik od ponovnog razvoja malignih bolesti zbog recidiva potpomognuta imunosupresijom. Najčešći maligni uzročnici kroničnog bubrežnog zatajenja jesu mijelomi, karcinomi bubrega i karcinomi urinarnog trakta. Prema određenim studijama rizik od smrti transplantiranih osoba koje su prije transplantacije preboljele malignu bolest za 30% je viši nego u drugih transplantiranih osoba dok je šansa za smrt od maligne bolesti 3,7 puta veća. Dakle, osobe s ranije preboljelom malignom bolešću spadaju u visoko rizičnu skupinu s povećanom šansom nastanka de novo malignoma i povećanim ukupnim rizikom od smrti radi čega se u njih treba provoditi detaljnije i učestalije metode probira. (14)

### 3.2.6. Akutne epizode odbacivanja i transmisija tumorskih stanica s donora

Pri nastupu akutnih epizoda odbacivanja transplantiranog bubrega koriste se povećane doze imunosupresivnih lijekova. Kao što smo već spomenuli, u pravilu, povećanje doza imunosupresivnih lijekova dovodi do povećanja incidencije malignih bolesti te samim time akutne epizode odbacivanja imaju negativan učinak na razvoj malignih bolesti. Osim povećane razine imunosupresije ulogu u povećanju incidencije

malignih bolesti može imati i sistemski upalni odgovor do kojega dolazi pri akutnom odbacivanju bubrega prilikom čega dolazi do otpuštanja raznih citokina i kemokina koji potencijalno mogu pridonijeti razvoju malignoma.

Transmisija tumorskih stanica s donorskim organom u primatelja vrlo je rijetki, ali opasni način razvoja posttransplantacijske maligne bolesti. U raznim studijama navodi se mogućnost od 0,03 do 1% za donorskom transmisijom tumora te su najčešće prenošeni tumori karcinomi pluća, melanomi, karcinomi bubrega i limfomi. Posebno rizični karcinomi u anamnezi prijašnjih bolesti donora jesu karcinomi pluća, melanomi i koriokarcinomi. Zbog visokog rizika od transmisije navedenih tumora takvi se pacijenti ne bi trebali uzimati u obzir pri odabiru donora za transplantaciju organa. S druge strane karcinomi središnjeg živčanog sustava i karcinomi bubrežnih stanica ne predstavljaju veliki rizik od transmisije pri transplantaciji organa zbog malog metastatskog potencijala. Rana dijagnoza tumora prenesenih donorskim organom uvelike poboljšava prognozu pacijenta. (3)



### 3.3. Klinička prezentacija

#### 3.3.1. Nemelanomski karcinomi kože

Nemelanomski karcinomi kože predstavljaju najčešću malignu bolest u osoba podvrgnutih transplantaciji solidnih organa. Uspoređujući s općom populacijom incidencija nemelanomskih karcinoma kože u transplantiranih pacijenata i do 100 puta je veća. Osim povećane incidencije znatno je povećan i mortalitet. Najbitniji čimbenik koji transplantirane pacijente čini podložnima razvoju nemelanomskih karcinoma kože jest imunosupresija imunosupresivnim lijekovima koji umanjuju sposobnost stanica da popravljaju oštećenja uzrokovana ultraljubičastim zrakama sunca te uzrokuju smanjenu sposobnost organizma za eliminaciju onkogenih virusa. U normalnim uvjetima koža se štiti od ultraljubičastog zračenja aktivnim popravljanjem oštećenja DNA, međutim u imunosupresivnih pacijenata ti mehanizmi su ograničeni što vodi do onkogene transformacije keratinocita. Melanociti također štite od ultraljubičastog zračenja radi čega su osobe svijetle puti podložnije razvoju nemelanomskih karcinoma. Drugi čimbenici koji pridonose povišenom riziku od razvoja nemelanomskih karcinoma kože u transplantiranih jesu prethodni karcinomi

kože, pušenje, genetska predispozicija i drugi. Za razliku od opće populacije u transplantiranih osoba najčešći nemelanomski karcinom nije bazocelularni već planocelularni karcinom dok je bazocelularni drugi po učestalosti. Uzrok ove razlike najvjerojatnije je drugačiji patogenetski mehanizam u nastanku nemelanomskih karcinoma u transplantiranih pacijenata u čemu veliku ulogu ima imunosupresija.

Karcinom pločastih stanica kao i njegov prekursor-aktinička keratoza nastaju onkogenom transformacijom keratinocita. U slučaju transplantiranih pacijenata onkogeno transformacija keratinocita olakšana je djelovanjem imunosupresiva koji umanjuju sposobnost imunosne kontrole tumorskih promjena na celularnoj razini te čini keratinocite podložnijima djelovanju potencijalnih onkogenih virusa. Neki imunosupresivi mogu uzrokovati razvoj pločastog karcinoma djelovanjem neovisnim o imunosupresiji. Primjerice, kalcineurinski inhibitori mogu dovesti do povećane proizvodnje transformirajućeg čimbenika rasta koji ima onkogeni učinak dok azatioprin može narušiti mehanizam popravljivanja DNA oštećenja. Karcinom pločastih stanica kao i njegov prekursor aktinička keratoza najčešće se javlja na koži koja je eksponirana sunčevoj svjetlosti odnosno ultraljubičastom zračenju, poput dorzalne strane šake, ekstenzorne strane podlaktice, gornje polovice lica itd. Najčešće se u početku manifestira u obliku ružičaste makule ili papule za koju kliničkim pregledom teško možemo dokučiti radi li se o aktiničkoj keratozi ili pločastom karcinomu. Ona relativno brzo raste te s vremenom postaje čvrsta, hiperkeratotična s mogućom pojavom induracije (Slika 1). Biopsijom dolazimo do definitivne dijagnoze aktiničke keratoze odnosno pločastog karcinoma kože.



Slika 1 – Indurirani planocelularni karcinom na hrptu nosa

Bazocelularni karcinom razvija se iz bazocelularnih stanica kože te i za njega najveći rizik od pojave u transplantiranih pacijenata predstavlja izloženost suncu odnosno ultraljubičastom zračenju dok postoje i drugi rizični faktori poput primjerice velikog broja madeža i pjegica po koži. U pacijenata s transplantiranim bubregom javlja se u prosjeku 6 do 7 godina nakon transplantacije. Manifestira se u obliku malih, sjajnih, čvrstih, uzdignutih izraslina na koži koje relativno sporo rastu te vremenom najčešće dobivaju bjelkasti izgled, a u rjeđim slučajevima može doći do induracije, krvarenja i stvaranja krasti.

Pacijenti s transplantiranim bubregom u velikom su riziku od razvoja nemelanomskih karcinoma kože i iz tog razloga nužne su preventivne mjere. U prvom redu potrebna je zaštita kože od sunca odnosno ultraljubičastog zračenja kao glavnog rizičnog čimbenika u patogenezi nemelanomskih karcinoma. Redovna kontrola kože i praćenje svih promjena preporučuje se svim primateljima transplantata. (15,16)

### 3.3.2. Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom je multicentrični krvožilni tumor kojeg uzrokuje herpes virus tipa 8. Razlikujemo nekoliko tipova – klasični Kaposijev sarkom koji se najčešće javlja u starijih osoba, endemski Kaposijev sarkom koji se javlja u subsaharskim dijelovima Afrike, epidemijski Kaposijev sarkom koji je vezan uz AIDS te posttransplantacijski Kaposijev sarkom. Neovisno o tipu uvijek je prisutna i infekcija HHV-8. U ovom radu fokusiramo se na posttransplantacijski Kaposijev sarkom. HHV-8 infekcija nužna je za razvoj Kaposijevog sarkoma međutim sama po sebi nije dostatna već je potrebna i imunosupresija radi čega incidencija Kaposijevog sarkoma znatno raste u osoba oboljelih od AIDS-a te u transplantiranih pacijenata podvrgnutih imunosupresivnoj terapiji. On čini više od 5% svih malignih bolesti transplantiranih pacijenata te je u tih pacijenata njegova incidencija u usporedbi s osobama iz opće populacije i do 500 puta veća iako se taj broj mijenja ovisno o prevalenciji HHV-8 u različitim dijelovima svijeta. Također, u posttransplantacijskom Kaposijevom sarkomu omjer incidencija Kaposijevog sarkoma kod muškaraca i kod žena iznosi 2,8 naspram 1 za razliku od drugih tipova Kaposijevog sarkoma gdje se kreće od 10 do 15 naspram 1. Neki od dodatnih rizičnih čimbenika za razvoj posttransplantacijskog Kaposijevog sarkoma uključuju dob, rasu, te određene imunosupresivne lijekove.

Brzina javljanja posttransplantacijskog Kaposijevog sarkoma u prvom redu ovisi o agresivnosti imunosupresivne terapije međutim u prosjeku se javlja 12 do 30 mjeseci nakon transplantacije. Manifestira se u obliku tvrdih ili kompresibilnih ljubičasto-tamnoplavih lezija na koži najčešće lokaliziranih na ekstremitetima odnosno stopalima međutim mogu se naći i na rukama te na trupu (Slika 2). S obzirom na to da

ne uzrokuju simptome pacijenti ih često ne primijete. Tipično progredira iz mrlje u plak te u kasnijim stadijima u nodule.



Slika 2 – Kaposijev sarkom na stopalu

Histopatološki u početnim mrljastim odnosno makularnim lezijama uz normalnu vaskularizaciju vidljive su i regularne kapilare. Progresijom razvija se mreža tipičnih vretenastih stanica koje stvaraju vaskularne džepove ispunjene eritrocitima pri čemu može doći do ekstravazacije eritrocita i hemosiderinske pigmentacije kože. Može biti prisutna i proliferacija miofibroblasta, endotelnih stanica, makrofaga itd. Često su vidljiva intracelularna hijalina tjelešca. Iako su lezije u većini bolesnika ograničene na kožu, orofaringealnu sluznicu i konjunktivu u težim slučajevima mogu zahvatiti i visceralne strukture te možemo pronaći lezije u gastrointestinalnom traktu, jetri, plućima, limfnim čvorovima itd.

S obzirom na to da je imunosupresija glavni faktor koji povećava rizik od razvoja Kaposijevog sarkoma u transplantiranih pacijenata, najbitnija mjera u liječenju Kaposijevog sarkoma je redukcija imunosupresivnih lijekova. Tim postupkom dolazi do oporavka imunskog sustava te posljedično do redukcije viralne replikacije

humanog herpes 8 virusa međutim istovremeno se povećava rizik od odbacivanja presatka. Taj se rizik može umanjiti konverzijom imunosupresivnog liječenja sa kalcineurinskih inhibitora na mTOR inhibitore. Kao što je već spomenuto određena istraživanja pokazala su izvrsne rezultate pri takvoj konverziji s mogućnošću potpune remisije lezija. Druge metode liječenja uključuju topikalnu primjenu imunomodulatora, radioterapiju i eksciziju. (15,17)

### 3.3.3. Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaji

Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaji (PTLP) su heterogena skupina limfoidnih bolesti do kojih dolazi nakon transplantacije organa i među njih ubrajamo poremećaje od indolentnih poliklonalnih proliferacija pa sve do agresivnih limfoma. Najbitniji rizični faktori za razvoj PTLP-a jesu infekcije te intenzitet i trajanje imunosupresije. Infekcija EBV glavni je infektivni čimbenik povezan s razvojem PTLP-a te se čak 55 do 65% svih PTLD-a dovodi u vezu s EBV infekcijom. Imunosupresija transplantiranih pacijenata dovodi do depresije funkcije limfocita T što uzrokuje smanjenu kontrolu nekontrolirane proliferacije limfocita B. To rezultira nekontroliranom proliferacijom EBV-transformiranih B limfocita i na koncu razvojem PTLD-a. Također je utvrđena povišena incidencija PTLP-a u EBV negativnih primatelja transplantata koji su primili organ od EBV pozitivnog donora. Citomegalovirus, hepatitis C virus i humanim herpes virus 8 infekcije također se smatraju rizičnim čimbenicima. Intenzitet i trajanje imunosupresije uvelike utječe na incidenciju PTLP-a, a tu se ubraja i potencijalna imunoterapija prije same transplantacije uslijed liječenja određenih bolesti imunosupresivima. Određivanje utjecaja pojedinih imunosupresiva

na incidenciju PTLP-a komplicirano je jer se u terapiji uvijek koriste kombinacije imunosupresiva. Postoje istraživanja na tu temu međutim često ne pokazuju jasne rezultate. Primjerice, određena su istraživanja pokazala kako je uvođenje kalcineurinskih inhibitora uzrokovalo značajan rast u incidenciji non Hodgkinovog limfoma, dok rast u incidenciji PTLP-a pokazuju neke, ali ne sve studije. Usprkos tome velika većina istraživanja upućuje na to kako kumulativni utjecaj imunosupresiva korelira s povećanjem incidencije PTLP-a. Ostali rizični čimbenici podrazumijevaju dob i spol primatelja organa, genetske čimbenike te tip transplantata.

Prema klasifikaciji svjetske zdravstvene organizacije dijele se u četiri skupine – rane lezije, polimorfni PTLP, monomorfni PTLP i Hodgkinov limfom. Oko 95% PTLP-a čine poremećaji limfocita B te je od toga 60-70% vezano uz EBV. Limfociti T čine samo 5% poremećaja te je samo 10% vezano uz EBV. Rane lezije su građene od više vrsta stanica, primarno od malih limfocita i plazma stanica s minimalnom atipijom te uvelike nalikuju na lezije prisutne u infektivnoj mononukleozi. Polimorfni PTLP kao što mu i samo ime nalaže građen je od polimorfnih stanica u koje ubrajamo imunoblaste, limfocite različitih veličina, stanice nalik na Reed-Sternbergove stanice te plazma stanice. Najčešće se javlja u djece te je od svih podtipova PTLP-a najviše vezan s EBV infekcijom. Infiltrati uzrokuju oštećenje okolnog tkiva te mogu biti prisutni znakovi malignosti poput nekroze, brojnih mitozna i nuklearnih atipija. Monomorfni PTLP građeni su od jednoličnih velikih plazma stanica i limfocita, s dominantnim limfocitima B, a visoki postotak ovih stanica sadržava citogenetske abnormalnosti. Hodgkinov limfom ima slične karakteristike Hodgkinovog limfoma u općoj populaciji, odnosno populaciji koja nije podvrgnuta transplantaciji. Histopatološki nalazimo Reed-Sternbergove stanice te njene varijacije, male limfocite, histiocite i eozinofile.

Hodgkinov limfom u PTLP generalno je rijetka pojava ali kada se javlja najčešće se javlja u bolesnika s transplantacijom bubrega.

Klinička manifestacija PTLP-a može uključivati klasične B simptome poput gubitka tjelesne težine, noćnog znojenja i pireksije međutim simptomi mogu biti vrlo nespecifični što otežava dijagnozu. Limfadenopatija može i ne mora biti prisutna, dok je ekстранodalno zahvaćanje relativno često pri čemu su najčešće zahvaćena pluća, koštana srž, gastrointestinalni trakt i središnji živčani sustav. Kod pacijenata s transplantiranim bubregom koji razviju PTLP gastrointestinalni trakt najčešće je zahvaćeni organski sustav što uzrokuje simptome poput abdominalne boli i proljeva.

PTLP česta je i opasna komplikacija transplantacije bubrega. Rizik od pojave odnosno incidencija malignih bolesti koje spadaju u PTLP-a značajno je veća u transplantiranih pacijenata nego u općoj populaciji te se u literaturi navodi povišeni rizik za pedijatrijske pacijente s transplantiranim bubregom od 29 puta, te za odraslu populaciju od 8 puta.

S obzirom na to da je EBV infekcija jedan od glavnih predisponirajućih čimbenika za nastanak PTLP-a određena istraživanja upućuju na to da prevencija i liječenje antivirusnom terapijom ili EBV specifičnim citotoksičnim limfocitima T može doprinijeti smanjenju incidencije PTLP-a. Također u tome može pomoći redukcija imunosupresije ili primjena rituksimaba u primatelja transplantata s visokom prisutnošću EBV u organizmu. Liječenje PTLP-a ovisi u prvom o morfološkom tipu malignoma ali se generalno provodi smanjenje imunosupresije, imunokemoterapija, radioterapija, kirurško liječenje ili kombinacija navedenog. (18,19)



### 3.3.4. Melanom

Melanom je zloćudni tumor pigmentiranih stanica kože te razlikujemo nekoliko glavnih podvrsta melanoma. To su melanom s površinskim širenjem koji je najčešći i čini oko 65% svih melanoma u općoj populaciji, nodularni melanom, akralni lentiginozni melanom i lentigo maligni melanom. Izrazito je opasan radi sklonosti ranom metastaziranju limfogenim ili hematogenim putem. Najčešće lokalizacije u muškaraca su leđa dok se u žena najčešće javlja na ekstremitetima.

Kao i u drugih navedenih malignih bolesti incidencija melanoma također je povećana u osoba s transplantiranim bubregom u usporedbi s incidencijom u općoj populaciji podudarnoj po dobi i spolu. Ovisno o istraživanju taj je rizik i do 4 puta veći u bolesnika s transplantiranim bubregom. Što se tiče mortaliteta melanoma u transplantiranih pacijenata literatura je kontradiktorna s navodima nekih studija kako su ishodi jednaki kao i u općoj populaciji dok druge studije navode povećani mortalitet. Kao i u nemelanomskim karcinomima kože većina melanoma povezana je sa izloženošću UV-zračenju i imunosupresivnom terapijom. Proliferaciju melanocita uvelike olakšava imunosupresija međutim patogenetski mehanizam nastanka melanoma u transplantiranih pacijenata nije dobro proučena. Starija dob i terapija antilimfocitnim globulinima također su se pokazali kao faktori u povećanju rizika.

U transplantiranih pacijenata trebalo bi posumnjati na melanom u slučaju pojave pigmentirane lezije koja brzo raste, asimetrična je, nepravilnih granice ili mijenja boju (Slika 3).



Slika 3 - Melanom

Definitivna dijagnoza određuje se patohistološkim nalazom nakon biopsije, a liječenje se vrši kemoterapijom i/ili kirurškom ekscizijom. (15,20)

### 3.3.5. Ostale maligne bolesti

Neke od preostalih malignih bolesti s povećanom incidencijom u transplantiranih pacijenata jesu anogenitalni karcinom, karcinom Merkelovih stanica, karcinomi pluća i planocelularni karcinom oka. U usporedbi s općom populacijom Incidencija anogenitalnog karcinoma i do 100 puta je veća te se u prosjeku javlja u ranijoj dobi. Lezije mogu biti lokalizirane na vulvi, penisu, skrotumu, anusu ili perianalnoj regiji te se najčešće uklanjaju kirurškom resekcijom. Karcinomi Merkelovih stanica agresivni su neuroendokrini karcinomi kože s najčešćom lokalizacijom na vratu, glavi i gornjim ekstremitetima te se prema određenoj literaturi javljaju u prosjeku 7 godina nakon transplantacije bubrega. Osim incidencije i mortalitet u transplantiranih pacijenata veći je nego u općoj populaciji. Incidencija planocelularnog karcinoma oka do 20 puta

je veća u primatelja bubrežnog transplantata te je njegovo javljanje učestalije i kod HIV infekcija što upućuje na ulogu imunosupresije u njegovom razvoju. (9)

### 3.4. Prevencija i liječenje

Najbitnije točke prilikom prevencije i transplantacije malignih bolesti u primatelja transplantiranog bubrega podrazumijevaju predtransplantacijski probir na maligne bolesti kako primatelja tako i donora organa, posttransplantacijski probir primatelja, izbjegavanje prekomjerne imunosupresivne terapije te izbjegavanje karcinogenih faktora poput izlaganja suncu.

Pacijenti koji su proveli dugi period na dijalizi prije transplantacije organa pokazuju povećani rizik od razvoja karcinoma, osobito karcinoma endokrinih organa, bubrega i urinarnog trakta, zbog čega određeni autori savjetuju ultrazvučni probir prije transplantacije. Prisutnost maligne bolesti kontraindikacija je za transplantaciju bubrega te se u pacijenata s preboljelim malignim bolestima u prosjeku preporučuje period od 2 do 5 godina bez remisije tumora prije sigurne transplantacije. Posttransplantacijski probir obavezno je provoditi u svih pacijenata nakon transplantacije bubrega kako bi se omogućila rana dijagnoza i bolja prognoza u slučaju razvoja tumora. Organizacija Kidney Disease: Improving global outcomes publicirala je preporuke za posttransplantacijsku kontrolu transplantiranih pacijenata s ciljem ranije dijagnoze i prevencije tumora. Neke od preporuka koje imaju za cilj ranije otkrivanje i prevenciju karcinom kože i usnice uključuju manju ekspoziciju na suncu, samostalne preglede kože, godišnje preglede kod dermatologa te generalnu edukaciju o rizičnim faktorima. Za druge karcinome preporuke su slične preporukama

za rano otkrivanje kao i za opću populaciju poput preporuke za probir karcinoma dojke, prostate, kolona i grlića vrata maternice.

U slučaju da dođe do razvoja maligne bolesti nakon transplantacije bubrega uvodi se specifična terapija ovisno o tipu tumora te postupci poput redukcije imunosupresije ili konverzije imunosupresivne terapije. Kao što je već navedeno, konverzija sa kalcineurinskog inhibitora na mTOR inhibitor može dovesti i do potpune redukcije Kaposijevog sarkoma te pokazuje povoljni učinak i na regresiju limfoma, karcinoma kože i PTLP-a. (3,9)

#### 4. RASPRAVA

Transplantacija bubrega dokazano ima veliki utjecaj na porast incidencije i mortaliteta malignih bolesti međutim navedeni porast razlikuje se od studije do studije te u prvom redu ovisi o tipu maligne bolesti. Do najvećeg porasta incidencije u usporedbi s općom populacijom dolazi u bolesnika s Kaposijevom sarkomu, nemelanomskim rakom kože, karcinomu usne, posttransplantacijskim limfoproliferativnim poremećajima te u bolesnika s anogenitalnim karcinomom. U literaturi se kao glavni rizični čimbenik u razvoju malignih bolesti kod transplantiranih pacijenata navodi imunosupresivna terapija. Kada se govori o utjecaju imunosupresivne terapije na razvoj malignoma veliku ulogu igra kumulativni učinak imunosupresiva, što podrazumijeva ukupnu dozu primljene imunosupresivne terapije prije i poslije transplantacije. Kombinacije imunosupresiva koje pacijent prima također imaju različiti efekt na incidenciju različitih tumora, pri čemu primjerice određene studije pokazuju porast incidencije karcinoma kože kod korištenja većih doza ciklosporina te smanjenje incidencije pri konverziji na mTOR inhibitore poput sirolimusa. Međutim, generalno govoreći intenzitet imunosupresivne terapije direktno korelira s ukupnom incidencijom malignih bolesti. Djelovanje specifičnih imunosupresivnih lijekova na razvoj različitih malignih bolesti nije dovoljno istraženo te u literaturi ima mnogo kontradiktornih rezultata radi čega su potrebne daljnje studije. Na razvoj malignih bolesti u transplantiranih uvelike utječu i virusne infekcije, u prvom redu EBV infekcije koje uzrokuju i do 65% posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti, te infekcije humanim herpes virusom 8 koji je glavni patogenetski čimbenik u nastajanju Kaposijevog sarkoma. Pod ostale relevantne čimbenike ubrajamo dob, spol, etnicitet, transplantacijske i imunogene faktore, prethodne karcinome i akutne epizode

odbacivanja transplantata. Klinička prezentacija malignih bolesti transplantiranih pacijenata u pravilu je slična manifestaciji u općoj populaciji. Najbitnije točke prilikom prevencije i transplantacije malignih bolesti u primatelja transplantiranog bubrega podrazumijevaju predtransplantacijski probir na maligne bolesti kako primatelja tako i donora organa, posttransplantacijski probir primatelja, izbjegavanje prekomjerne imunosupresivne terapije te izbjegavanje karcinogenih faktora poput izlaganja suncu. U slučaju da dođe do razvoja maligne bolesti nakon transplantacije bubrega uvodi se specifična terapija ovisno o tipu tumora te postupci poput redukcije imunosupresije ili konverzije imunosupresivne terapije.

## 5. ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega optimalna je metoda liječenja bolesnika u terminalnoj fazi kroničnog bubrežnog zatajenja te iako je došlo do značajnog napretka u preživljenju presađaka uslijed uvođenja novih, modernih imunosupresivnih lijekova istovremeno je došlo i do povećanja incidencije malignih bolesti u transplantiranih pacijenata. Maligne su bolesti time postale treći po redu uzrok smrtnosti u tih pacijenata radi čega su potrebne studije sa svrhom preciznijeg određivanja učinaka različitih imunosupresivnih lijekova na razvoj malignih bolesti te utvrđivanja optimalnijih i sigurnijih imunosupresivnih režima. Zbog povećanog rizika od pojave karcinoma u populaciji s transplantiranim bubregom potrebno je uvesti metode procjene donora i primatelja prije transplantacije, probir i dijagnostičke metode nakon transplantacije kao i modifikaciju imunosupresivne terapije u slučaju dijagnoze karcinoma, sa svrhom smanjenja rizika od pojave odnosno od mortaliteta malignih bolesti.

## 6. SAŽETAK

U početcima transplantacijske medicine glavne komplikacije transplantacije bubrega bile su akutno odbacivanje presatka te teške infekcije u primatelja dok je razvoj malignih bolesti predstavljao manji problem. Uvođenjem novih, modernih imunosupresivnih lijekova, u kombinaciji sa unaprijeđenjem kirurških tehnika kao i tehnika prezerviranja organa, došlo je do značajnog napretka u preživljenju presatka, a samim time i pacijenata. Međutim, dugotrajna terapija imunosupresivnim lijekovima istodobno je i jedan od glavnih čimbenika koji su u transplantiranih pacijenata doveli do znatnog povećanja incidencije malignih bolesti. Uspoređujući ukupnu učestalost malignih bolesti u primatelja transplantiranog bubrega s osobama podudarnima po dobi i spolu iz opće populacije vidljiv je porast od dva do četiri puta čime su maligne bolesti postale treći po redu uzrok smrtnosti u transplantiranih pacijenata, nakon kardiovaskularnih bolesti i infekcija. Porast incidencije uvelike ovisi o vrsti karcinoma te do najvećeg porasta incidencije dolazi kod Kaposijeva sarkoma, nemelanomskog raka kože, karcinoma usne, posttransplantacijskih limfoproliferativnih poremećaja te anogenitalnog karcinoma. Iako se imunosupresija smatra glavnim čimbenikom koji dovodi do povećanja incidencije malignih bolesti u transplantiranih pacijenata, postoje i razni drugi faktori koji imaju svoj doprinos, a među njih ubrajamo infekcije onkogenim virusima, spol i dob, etnicitet, transplantacijske i imunogene faktore, prethodne karcinome, akutne epizode odbacivanja itd. Zbog povećanog rizika od pojave karcinoma u populaciji s transplantiranim bubregom potrebno je uvesti metode probira donora i primatelja prije transplantacije, probir i dijagnostičke metode nakon transplantacije, izbjegavati prekomjernu imunosupresivnu terapiju kao i modificirati imunosupresivnu terapiju u



slučaju dijagnoze karcinoma, sve sa svrhom smanjenja rizika od pojave odnosno od mortaliteta malignih bolesti.

Ključne riječi : transplantacija bubrega, imunosupresija, maligne bolesti, Kaposijev sarkom, posttransplatacijski limfoproliferativni poremećaj, rizični faktori

## 7. SUMMARY

In the early days of transplantation medicine, the main complications of kidney transplantation were acute graft rejections and severe infections in the recipient, while the development of malignant diseases was a minor problem. With the introduction of new, modern immunosuppressive drugs, in combination with the improvement of surgical techniques as well as organ preservation techniques, there has been significant progress in the survival of transplants, and thus of patients. However, long-term therapy with immunosuppressive drugs is at the same time one of the main factors that led to a significant increase in the incidence of malignant diseases in transplant patients. Comparing the total frequency of malignant diseases in kidney transplant recipients with age- and sex-matched people from the general population, a two- to fourfold increase is visible, making malignant diseases the third leading cause of death in transplant patients, after cardiovascular diseases and infections. The increase in incidence largely depends on the type of cancer, and the greatest increase occurs in Kaposi's sarcoma, non-melanoma skin cancer, oral cancer, post-transplantation lymphoproliferative disorders and anogenital cancer. Although immunosuppression is considered the main factor that leads to an increase in the incidence of malignant diseases in transplant recipients, there are also various other factors that have their own influence, among which we include infections with oncogenic viruses, gender and age, ethnicity, transplantation and immunogenic factors, previous cancers, acute episodes of rejection, etc. Due to the increased risk of cancer in kidney transplant recipients, it is necessary to introduce screening methods for donors and recipients before transplantation, screening and diagnostic methods after transplantation, avoid excessive immunosuppressive therapy, as well

as modify immunosuppressive therapy in the event of a cancer diagnosis, all with the purpose of reducing the risk of occurrence and mortality of malignant diseases.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, malignant diseases, Kaposi's sarcoma, posttransplantation lymphoproliferative disorder, risk factors

## 8. POPIS LITERATURE

1. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Aug;14(8):508–20.
2. Kapoor A. Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs.* 2008;68 Suppl 1:11–9.
3. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):315–29.
4. Cheung CY, Lam MF, Chu KH, Chow KM, Tsang KY, Yuen SK, et al. Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2012 Nov;12(11):3039–46.
5. Shiels MS, Copeland G, Goodman MT, Harrell J, Lynch CF, Pawlish K, et al. Cancer Stage at Diagnosis in HIV-infected People and Transplant Recipients. *Cancer.* 2015 Jun 15;121(12):2063–71.
6. Buell JF, Beebe TM, Trofe J, Gross TG, Alloway RR, Hanaway MJ, et al. Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant.* 2004;9(1):53–6.
7. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2004 Jun;15(6):1582–8.
8. Marks WH, Ilsley JN, Dharnidharka VR. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in kidney and heart transplant recipients receiving thymoglobulin: a systematic review. *Transplant Proc.* 2011 Jun;43(5):1395–404.
9. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Sep;6(9):511–9.
10. Francis A, Johnson DW, Craig JC, Wong G. Incidence and Predictors of Cancer Following Kidney Transplantation in Childhood. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017 Oct;17(10):2650–8.
11. Ambinder RF. Epstein-Barr Virus-Associated Post-transplant Lymphoproliferative Disease. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2021;217:197–207.
12. Hussain SK, Makgoeng SB, Everly MJ, Goodman MT, Martínez-Maza O, Morton LM, et al. HLA and Risk of Diffuse Large B cell Lymphoma After Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2016 Nov;100(11):2453–60.
13. Lustberg ME, Pelletier RP, Porcu P, Martin SI, Quinion CD, Geyer SM, et al. Human leukocyte antigen type and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation.* 2015 Jun;99(6):1220–5.

14. Brattström C, Granath F, Edgren G, Smedby KE, Wilczek HE. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation*. 2013 Aug 15;96(3):297–305.
15. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*. 2014 Aug;27(4):385–94.
16. Stoff B, Salisbury C, Parker D, O'Reilly Z, Wald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev Orlando Fla*. 2010 Oct;24(4):172–89.
17. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2012 Aug;14(4):338–45.
18. Sprangers B, Riella LV, Dierickx D. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Following Kidney Transplantation: A Review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2021 Aug;78(2):272–81.
19. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Sep;8(3):173–83.
20. Ascha M, Ascha MS, Tanenbaum J, Bordeaux JS. Risk Factors for Melanoma in Renal Transplant Recipients. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov;153(11):1130–6.

## 9. ŽIVOTOPIS

Luka Ivanovski rođen je 09.10.1996. godine u Rijeci. Završio je Osnovnu školu „Gornja Vežica“ nakon čega upisuje Prvu riječku hrvatsku gimnaziju koju završava 2015. godine. Tijekom osnovne i srednje škole aktivno se bavi košarkom te sudjeluje na klupskim i školskim natjecanjima.

Upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci 2015. godine. Za vrijeme studija bio je aktivan u raznim studentskim organizacijama i razmjenama. Član je Fakultetskog vijeća i Studentskog zbora Medicinskog fakulteta od 2019./2020. do 2021/2022 akademske godine. Također je član Fakultetske udruge svih studenata (FOSS) od 2018/2019 do 2021/2022 godine te Croomske udruge studenata medicine od 2017/2018 do 2020/2021. Tijekom cijelog studija član je Sportske udruge svih studenata (SOSS) u sklopu čega je dio košarkaške ekipe fakulteta te sudjeluje na Unisport natjecanjima. Aktivno i pasivno sudjeluje na brojnim studentskim kongresima i radionicama.

Sudjelovao je u bilateralnoj internacionalnoj razmjeni studenata u sklopu „Twinning“ projekta 2018. godine u Skopju, Makedoniji te je bio koordinator Twinning razmjene 2019. godine u Kišinjevu, Moldaviji. Za vrijeme COVID-19 pandemije volontira u respiracijskom centru KBC-a Rijeka.

Posljednju godinu studija pohađao je na Erasmus razmjeni u Pragu, Češkoj, čime završava svoje fakultetsko obrazovanje. Aktivno se služi engleskim jezikom.