

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: preventivní medicína



MUDr. Martina Krásová

Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátů ledvin:

Asociace mezi transplantací a výskytem kožních nádorů.

Incidence of malignant neoplasms in renal transplant recipients:

Association between transplantation and the incidence of skin cancer.

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

Konzultant: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podrobností kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 6. 2016

.....

Martina Krásová

Identifikační záznam:

KRÁSOVÁ, Martina. *Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátů ledvin: Asociace mezi transplantací a výskytem kožních nádorů. [Incidence of malignant neoplasms in renal transplant recipients: Association between transplantation and the incidence of skin cancer]*. Praha 2016. 103 s., 3 příl. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Dermatovenerologická klinika. Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

Poděkování:

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování za všestrannou pomoc a trpělivost při vedení školitelům mojí disertační práce doc. MUDr. Daně Göpfertové, CSc a prof. MUDr. Janě Hercogové, CSc.

Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Zdeňku Šmerhovskému, Mgr. Dávidovi Džambovi a Mgr. Martině Džambové za pomoc při statistické analýze dat a prof. MUDr. Ondřeji Viklickému, CSc. za výbornou mezioborovou spolupráci.

Abstrakt

Cíl studie: Zjistit incidenci kožních nádorů a ostatních malignit u příjemců transplantátu ledviny v největším transplantčním centru v České republice, Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Identifikovat rizikové faktory podílející se na vzniku kožních malignit u pacientů po transplantaci ledviny. Odvodit optimální strategii pro skríníng zhoubných novotvarů kůže za účelem zlepšení sekundární prevence v rámci posttransplantačního sledování pacientů po transplantaci ledvin.

Metodika: Kohortová studie byla provedena na souboru 797 pacientů po transplantaci ledvin, kteří byli v období od ledna 2013 do ledna 2016 odesláni k dermatologickému vyšetření v rámci dispenzarizace z Kliniky nefrologie IKEM. Pro jednotlivé typy zhoubných novotvarů detekovaných ve sledované kohortě byla pomocí nepřímé standardizace odhadnuta velikost relativního rizika vyjádřena prostřednictvím indexu standardizované morbidity (SMR).

Výsledky: Ve sledované kohortě jsme detekovali celkem 192 maligních nádorů u 86 (10,8 %) pacientů. Nemelanomové kožní nádory (NMSC) představovaly nejčastější typ malignity se SMR = 6,42 ($P = 0,000$), následované karcinomem ledviny se SMR = 5,9 ($P = 0,000$), maligním melanomem se SMR = 2,59 ($P = 0,080$) a karcinomem prostaty se SMR = 1,21 ($P = 0,593$). Riziko NMSC bylo signifikantně vyšší ve skupině pacientů, u kterých byl v rámci udržovací imunosuprese využíván kromě takrolimu, mykofenolát mofetilu a steroidů také cyklosporin stejně jako u pacientů léčených imunosupresivními režimy bez cyklosporinu (SMR = 9,62 a SMR = 5,18, $P = 0,001$). Riziko bylo rovněž významně vyšší u pacientů léčených antitymocytními globuliny v rámci indukční terapie (SMR = 4,14, $P = 0,000$).

Závěr: Výsledky studie potvrzují, že riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů je signifikantně vyšší ve srovnání s obecnou českou populací a zdůrazňují potřebu pravidelného dermatologického sledování pacientů po transplantaci ledvin v ČR.

Klíčová slova: Imunosuprese, kožní nádory, nádorová onemocnění, transplantace ledviny, prevence, skríníng

Abstract

Aims: To determine the incidence of skin cancer and other malignancies in renal transplant recipients (RTRs) transplanted in the largest transplant center in the Czech Republic. To identify the distribution of risk factors involved in the skin cancer development and to derive the optimal strategy for dermatological screening in the Czech transplant population.

Materials and methods: A cohort study was performed on the group of 797 patients after kidney transplantation, who were referred for dermatological examination in the time period from January 2013 to January 2016. Standardized morbidity ration (SMR) was analyzed and calculated for different types of cancer developed in the posttransplant period.

Results: 192 cases of malignancies were diagnosed in 86 RTRs (10,8 %). Nonmelanoma skin cancer (NMSC) was the most frequent type of cancer with SMR = 6,42 ($P = 0,000$), followed by renal cancer with SMR = 5,9 ($P = 0,000$), malignant melanoma with SMR = 2,59 ($P = 0,080$) and prostate cancer with SMR = 1,21 ($P = 0,593$). The risk to develop NMSC was significantly higher in the group where cyclosporine has been used besides tacrolimus, mycophenolatemophetil and steroids as well as in the group treated with the combination without cyclosporine (SMR = 9,62, $P = 0,001$ and SMR = 5,18, $P = 0,000$). Furthermore, the risk was significantly higher in RTRs receiving anti-thymocyte globulin within induction therapy (SMR = 4,14, $P = 0,000$).

Conclusion: The results indicate that the risk of nonmelanoma skin cancer in the study cohort is significantly higher than in the general population and thus emphasize the need for regular skin cancer screening in Czech renal transplant population.

Key words: immunosuppression, skin cancer, cancer, kidney transplantation, prevention, screening

OBSAH:

1. Úvod	7
2. Současný stav poznání	9
2.1 Historie transplantace ledvin v České republice.....	9
2.2 Nenádorové kožní komplikace u pacientů po transplantaci ledvin	12
2.2.1 Kožní infekce u transplantovaných pacientů	13
2.2.2 Léky-indukované kožní změny u transplantovaných pacientů	17
2.3 Nádorové komplikace u pacientů po transplantaci ledvin	19
2.3.1 Kožní nádory u pacientů po transplantaci ledvin	22
2.3.2 Etiopatogeneze kožních nádorů u transplantovaných	31
3. Cíl práce a hypotézy	38
3.1 Cíl práce	38
3.2 Pracovní hypotéza	38
4. Metodika	39
4.1 Charakteristika kohorty	39
4.2 Sběr a analýza dat	40
5. Výsledky	43
6. Diskuze	54
6.1 Porovnání dosažených výsledků s výstupy studií provedených v ČR	54
6.2 Porovnání dosažených výsledků s výstupy zahraničních studií	60
6.3 Výhody a limitace studie	72
7. Závěr	75
8. Seznam použité literatury	78
9. Seznam použitých zkratk	94
10. Přílohy	96

1. Úvod

Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby renálního selhání, která je spojena s delším přežitím nemocných, zlepšením kvality života a snížením nákladů na zdravotní péči v porovnání s dialyzačními metodami. Zatímco hemodialýza a peritoneální dialýza nahrazují pouze vylučovací funkci ledvin, transplantovaná ledvina je schopna obnovit všechny renální funkce, včetně regulačních, metabolických a endokrinních. Pokroky v chirurgických technikách a vývoj imunosupresivní terapie vedly v průběhu minulého století k výraznému zlepšení přežívání štěpů a prudkému nárůstu prováděných transplantací. Od začátku transplantací éry v šedesátých letech minulého století byla v České republice transplantace ledvin provedena u téměř 11 000 pacientů. Tyto úspěchy jsou však z dlouhodobého hlediska limitovány přibývajícím komplikacemi chronické imunosuprese. Mezi hlavní příčiny morbidit a mortality v transplantované populaci v současné době patří kardiovaskulární onemocnění, následované infekčními a nádorovými komplikacemi.

Incidence posttransplantačních maligních onemocnění kolísá v různých zemích od 2,5 - 14,9 % (1), přičemž kožní nádory představují nejpočetnější skupinu nádorů v transplantované populaci. Tvoří více než polovinu všech malignit po transplantaci, následovány zejména maligními lymfomy, karcinomy dutiny ústní a kolorektálním karcinomem. Hlavní roli v kancerogenezi sehrává narušení imunitních kontrolních mechanismů spolu s přímým kancerogenním efektem některých imunosupresiv. Vzhledem ke zvyšujícímu se počtu provedených transplantací, rozšiřování indikačních kritérií a delšímu přežívání nemocných lze v budoucnu očekávat další nárůst nádorových onemocnění v této populaci pacientů. Tato problematika tak představuje komplikaci, která nejenom významně ovlivní prognózu a mortalitu pacientů, ale přinese i zásadní socioekonomické důsledky.

Problematika kožních nádorů u pacientů po orgánových transplantacích se v posledních letech stala cílem výzkumu několika zahraničních pracovišť usilujících o

vytvoření optimální strategie v prevenci, léčbě a dispenzarizaci transplantovaných pacientů. Výzkum této problematiky v ČR je omezen na dvě retrospektivní studie sledující výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny (2,3). Výstupy těchto studií však nevedly k formulaci doporučených postupů pro sledování pacientů po transplantaci ledviny v ČR, jejichž cílem by mělo být zlepšení prevence kožních novotvarů u transplantovaných pacientů. Navíc informovanost českých dermatologů, onkologů a transplantologů o této problematice se zdá být nadále neuspokojivá, čímž lze vysvětlit nedostatečnou dispenzarizaci transplantovaných pacientů dermatologem a nejednotné postupy primární a sekundární prevence na jednotlivých pracovištích v ČR. Recentně byly publikované výsledky retrospektivní studie provedené na kohortě pacientů po transplantaci srdce v IKEM, které umožnily autorům formulovat doporučené intervaly pro sledování pacientů po transplantaci srdce (4). Z přehledu zahraniční literatury je ale zřejmé, že incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce je vyšší ve srovnání s pacienty po transplantaci jiných solidních orgánů. Důvodem jsou pravděpodobně rozdílné imunopresivní režimy a zřejmě i role dalších faktorů, které odlišují tuto kohortu od ostatních pacientů a neumožňují tato doporučení zobecnit pro všechny transplantované pacienty v ČR.

Naše kohortová studie si proto klade za cíl porovnat incidenci zhoubných novotvarů, především kožních nádorů, u pacientů po transplantaci ledviny s incidencí zhoubných novotvarů v běžné české populaci a zaměřit se na analýzu faktorů, které mohou studovanou asociaci ovlivnit. Hlavním cílem projektu je sestavení doporučených postupů pro optimální sledování pacientů po transplantaci ledvin za účelem zlepšení prevence vzniku kožních malignit a zlepšení prognózy u pacientů po transplantaci ledvin v ČR.

2. Současný stav poznání

2.1 Historie transplantace ledvin v České republice

První pokusy o transplantaci ledviny od živých dárců se objevují od 50. let 20. století. První úspěšnou transplantaci ledviny provedl Joseph Murray v roce 1954 v Bostonu mezi jednovaječnými dvojčaty (5). Transplantovaná ledvina si zachovala svou činnost bez jakékoliv imunosuprese dalších 20 let až do úmrtí příjemce na kardiovaskulární komplikace. Tento úspěšný pokus představoval zásadní přínos k pochopení podstaty odhojení a byl oceněn Nobelovou cenou v roce 1990. V Evropě byla první úspěšná transplantace provedena v roce 1959 v Paříži profesorem Küsssem, který je také autorem dodnes používané techniky transplantace ledviny. Jeho první neúspěšná transplantace se datuje do roku 1952, kdy provedl příbuzenskou transplantaci u mladého pacienta po nefrektomii solitární ledviny po úraze. Funkce transplantované ledviny přetrvávala 22 dní (6).

Historie české transplantační medicíny sahá do začátku šedesátých let. První transplantace byla uskutečněna u 16leté dívky s akutním selháním solitární ledviny v roce 1961 na Chirurgické klinice v Hradci Králové. Jednalo se o příbuzenskou transplantaci, kdy matka darovala ledvinu dceři. Pacientka zemřela po několika dnech na infekční komplikace. První úspěšná transplantace ledviny byla následně provedena v roce 1966 v pražském Ústavu klinické a experimentální chirurgie, předchůdci dnešního Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). I v tomto případě šlo o příbuzenskou transplantaci, kdy matka darovala ledvinu synovi. Imunosuprese byla založena na kombinaci azathioprinu s prednisonem a štěp byl funkční 11 měsíců. Touto úspěšnou transplantací byl zahájen klinický program transplantací v Československu. První transplantace ledvin byly prováděny od žijících dárců, k rozvoji transplantací ledvin od zemřelých dárců došlo až na konci sedmdesátých let. Začátkem osmdesátých let byly zahájeny programy dalších orgánových transplantací. V roce 1983 byla provedena první transplantace jater v Brně a první kombinovaná transplantace

pankreatu a ledviny v IKEM. Následovala první transplantace srdce, která byla provedena v roce 1984 v IKEM. Historicky nejmladším programem transplantací v ČR je transplantace plic, který byl zahájen v roce 1997 ve Fakultní nemocnici Motol.

Další vývoj transplantací ledvin v ČR byl ovlivněn jednak zřízením nového transplantačního centra v IKEM v sedmdesátých letech, jednak pokroky v imunosupresivní terapii. Imunosuprese byla zpočátku založena na kombinaci azathioprinu s prednisonem, při rejekcích se používalo antilymfocytární sérum. Tato kombinace byla spojena s výskytem akutních rejekcí u většiny pacientů a první rok přežívalo kolem 60 % štěpů (7). Zásadní přínos znamenalo přidání cyklosporinu A do kombinace s azathioprinem a prednisonem v polovině 80. let. Došlo k poklesu akutních rejekcí na cca 40 % a ke zlepšení přežívání, kdy první rok přežilo více než 80 % transplantovaných štěpů (7). Zavedení cyklosporinu A umožnilo také rozvoj transplantací dalších orgánů. V polovině 80. let se objevuje první monoklonální protilátka OKT3 (anti-CD3) využívaná v rámci indukční i rejekční terapie. Další pokrok nastává v polovině 90. let, kdy byl do praxe zaveden takrolimus a mykofenolát mofetil, v současné době dva nejvíce užívané preparáty v rámci profylaktických režimů. V dalším vývoji se pozornost obrací na způsoby snížení nežádoucích účinků imunosupresivní terapie, zejména nefrotoxicity kalcineurínových inhibitorů (cyklosporinu a takrolimu). Jednou z možností je indukční terapie, jejíž vývoj v 90. letech pokračuje a do praxe se dostávají další monoklonální protilátky (anti-CD25). Jako další způsob jak snížit nežádoucí účinky imunosuprese se jeví její modifikace, respektive záměna za jiný imunosupresivní preparát. Koncem 90. let se tak do praxe dostávají mTOR inhibitory (mammalian target of rapamycin) a objevují se např. první pokusy o změnu imunosuprese a náhradu kalcineurínového inhibitoru sirolimem pro přítomnou nefrotoxicitu.

Zdokonalování imunosupresivních režimů a zlepšování posttransplantační péče vedou ke zlepšení prognózy transplantovaných pacientů. V ČR žije v současné době více než 4500 pacientů s transplantovanou ledvinou. Z analýzy transplantovaných

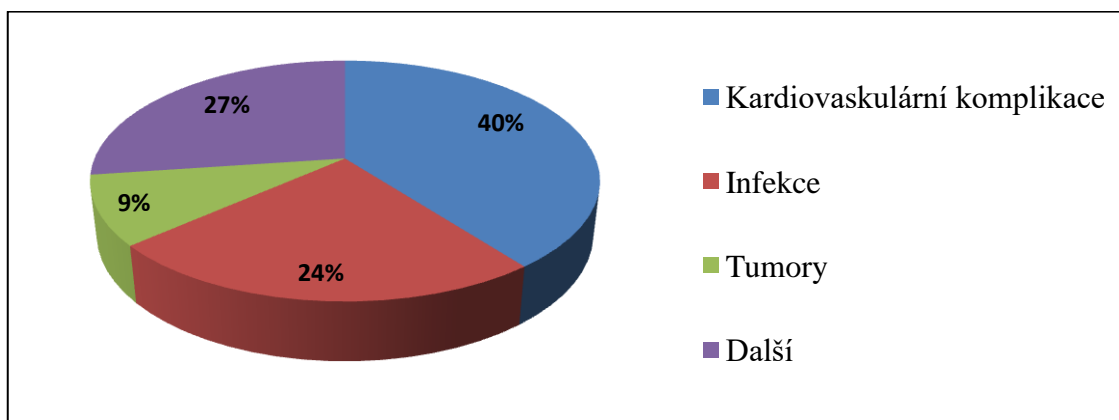
pacientů v letech 2000-2009 v ČR vyplývá, že přežití příjemců orgánů od zemřelých dárců je v prvním roce 95 % a po 5 letech 86 %. O něco lepší výsledky jsou pozorovány u příjemců štěpů od živých dárců, kdy jednoleté přežití činí 99 % a pětileté 95 % (7).

V současné době se transplantace ledvin provádí celkem v 7 centrech v ČR (Praha -IKEM, Praha - FN Motol, FN Plzeň, FN Hradec Králové, CKTCH Brno, FN Olomouc, FN Ostrava), z toho ve Fakultní nemocnici Motol se provádí transplantace ledvin pouze u dětí. Kombinované transplantace ledviny a slinivky se provádějí pouze v IKEM. Transplantační centrum IKEM představuje v ČR největší centrum v oblasti orgánových transplantací u dospělých. V roce 2014 zde bylo provedeno celkem 451 transplantací, což činí 57 % všech orgánových transplantací provedených v ČR (8). Kromě toho je i jediným centrem, kde se provádí transplantace jater i u nejmenších dětí, transplantace střeva a multiviscerální transplantace, transplantace slinivky břišní a Langerhansových ostrůvků slinivky břišní.

2.2 Nenádorové kožní komplikace u pacientů po transplantaci ledvin

Úspěšná transplantace ledviny je asociována s delším přežíváním nemocných, zlepšením kvality života a snížením nákladů na zdravotní péči ve srovnání s dialyzačními metodami. Negativní stránkou těchto úspěchů jsou ale přibývající komplikace chronické imunoprese. Z důvodu vývoje imunopresivní terapie, zvyšujícího se počtu provedených transplantací a delšího přežívání nemocných dochází ke změnám v příčinách mortality v transplantované populaci (9). Zatímco v začátcích transplantační medicíny bylo přežívání nemocných ovlivněno zejména přežitím štěpu, mezi hlavní příčiny mortality u transplantovaných pacientů s funkčním štěpem v současné době patří kardiovaskulární onemocnění (40 %), infekční komplikace (24 %) a maligní onemocnění (9,3 %) (Graf 1). Hlavní podíl na rozvoji těchto komplikací představuje právě celoživotní imunopresivní terapie podávaná za účelem snížení rizika akutní či chronické rejekce. Ke zvýšení kardiovaskulárního rizika přispívá imunoprese zejména ovlivněním diabetu, hyperlipidémie a arteriální hypertenze, zatímco riziko nádorových a infekčních komplikací souvisí s ovlivněním imunitních funkcí organismu.

Graf 1. Příčiny úmrtí pacientů s funkčním štěpem



Zdroj: USRDR = United States Renal Data System

2.2.1. Kožní infekce u transplantovaných pacientů

Infekční komplikace představují druhou nejčastější příčinu mortality u pacientů po orgánových transplantacích. V časném potransplantačním období se s infekčními komplikacemi setká až polovina příjemců. Většina infekčních epizod se objevuje v prvních šesti měsících a jde zejména o infekce močových cest, pneumonie a CMV infekce. Kožní infekce se objevují u 55 - 97 % pacientů po transplantaci ledviny (10). Zásadní roli v jejich vzniku sehraává ovlivnění imunitních pochodů zprostředkovaných T-lymfocyty. Na rozdíl od imunokompetentní populace mohou mít kožní infekce v transplantované populaci častěji závažnější průběh s vyšším rizikem systémového šíření a fatálních orgánových komplikací. V mnoha případech mohou představovat terapeutický problém vzhledem k časté rezistenci k běžně používané terapii. Mezi nejčastější kožní infekce v populaci transplantovaných pacientů patří virové, mykotické a bakteriální infekce, o něco méně časté jsou infekce parazitární.

Odlišná intenzita imunosuprese v různém časovém období od provedení transplantace má za následek měnící se spektrum kožních infekcí v jednotlivých obdobích po transplantaci (11). V prvním měsíci po transplantaci jsou nejčastější rané infekce a pyodermie vyvolané hlavně gram-pozitivními koky a dále reaktivace herpesvirů, zejména HSV, HHV 6, HHV 7. Hlavním problémem ve druhém až pátém měsíci jsou zejména oportunní infekce a reaktivace VZV. Snižováním intenzity imunosuprese se spektrum kožních infekcí v dalších měsících postupně přibližuje jejich spektru v běžné populaci a dominují zejména mykotické infekce a infekce způsobené lidskými papilomaviry.

Bakteriální kožní infekce se vyskytují nejvíce v prvním měsíci po transplantaci v podobě raných infekcí či pyodermií, které se svým klinickým průběhem neliší od infekcí v běžné populaci. Nejčastějším vyvolavatelem je *St. aureus*, přičemž přibývá případů způsobených rezistentními kmeny MRSA (*methicilin-rezistentní St. aureus*). Jednou z často pozorovaných forem pyodermie je akneiformní folikulitida, vyvolaná

přechodným zvýšením dávkování kortikosteroidů zejména v časné fázi po transplantaci, či v rámci antirejekční terapie. Snížením dávek kortikosteroidů obvykle výsev vymizí. Vzácná, ale život ohrožující infekce, je nekrotizující fasciitida, která je obvykle polymikrobiálního původu, s rychlým průběhem a velice vysokou mortalitou (33-73 %). Oportunní systémové bakteriální infekce, komplikující zejména další měsíce po transplantaci, se mohou ve vzácných případech manifestovat také na kůži. Příkladem je kožní nokardióza či tuberkulóza projevující se nejčastěji jako podkožní abscesy či uzly. Kožní projevy jiných oportunních bakteriálních infekcí, či případy kožních mykobakterióz jsou u transplantovaných vzácné (11).

Virové kožní infekce vyskytující se v posttransplantačním období jsou způsobené zejména lidskými papilomaviry a herpetickými viry. Vulgární veruky způsobené HPV představují nejčastější kožní infekci u transplantovaných s prevalencí 50 % po jednom roce a 90 % po 5 letech po transplantaci (12). Jsou často vícečetné, jejich počet se zvyšuje s délkou trvání imunosuprese a mohou představovat terapeutický problém vzhledem k časté rezistenci na běžnou terapii. Objevují se zejména v solárních lokalizacích, a vzhledem k podezírané roli HPV infekce v procesu kancerogeneze, je u imunokompromitovaných jedinců jejich jinak benigní charakter diskutabilní. Existují klinické a histologické analýzy demonstrující pomalou progresi virových veruk do invazivního spinocelulárního karcinomu, nicméně patogenní role HPV infekce v kožní kancerogenezi zůstává nejasná. Až 30 % pacientů neužívajících antivirovou profylaxi cytomegalových infekcí je ohroženo rizikem reaktivace herpetických virů HSV a VZV zejména v prvních 6 měsících po transplantaci (11). Infekce těmito herpesviry může mít různý klinický průběh v závislosti na intenzitě imunosuprese. U pacientů s delším odstupem od transplantace se její průběh neliší od průběhu u imunokompetentních jedinců. Naopak, infekce v časném období po transplantaci při vysokých dávkách imunosuprese nebo během antirejekční terapie má za následek rozsáhlejší postižení a těžší průběh. Nebezpečná je zejména primoinfekce, při které hrozí vyšší riziko diseminace infekce a vzniku potencionálně fatálních komplikací, jako např. pneumonie, vaskulitida, hepatitida nebo encefalitida. Systémová antivirová terapie by proto měla

být u těchto pacientů zahájena bez prodlení za monitorace pacienta na lůžku. Existují důkazy o tom, že některé imunosupresivní léky, např. mykofenolát mofetil, jsou asociovány s vyšším rizikem reaktivace herpetických infekcí. Naopak, jiná imunosupresiva, např. mTOR inhibitory, replikaci některých herpetických virů potlačují (13). Názory ohledně profylaktického VZV očkování před transplantací jsou v dospělé populaci poměrně kontroverzní. U dětských pacientů je naopak toto očkování před transplantací doporučováno (14, 15). Kromě reaktivace HSV a VZV zvyšuje imunosuprese riziko reaktivace i dalších herpetických virů, jako HHV 6, HHV 7, HHV 8, EBV, CMV. Jejich reaktivace se může projevit různými systémovými příznaky, nejčastěji ale probíhají asymptomaticky a jen vzácně způsobují kožní projevy. Až u 30 % pacientů po orgánových transplantacích dochází k reaktivaci herpesvirů HHV 6, HHV 7 s převážně asymptomatickým průběhem. Pouze v ojedinělých případech byly v literatuře popsány kožní erupce při jejich reaktivaci (16). V 50 - 75 % případech je u příjemců solidních orgánů detekovatelný CMV, který na kůži jen vzácně způsobuje makulopapulózní exantém, vaskulitidu, celulitidu, hyperpigmentované plaky a noduly, či slizniční ulcerace. Reaktivace HHV 8 a EBV sehrává v transplantované populaci roli zejména v kancerogenezi.

Mykotické kožní infekce se vyskytují u více než 60 % pacientů po transplantaci ledviny, což představuje téměř dvojnásobek jejich prevalence v normální populaci. Dle recentně provedené studie byla ve studovaném vzorku pacientů po transplantaci ledvin nejčastější infekcí pityriasis versicolor (35 %), následovaná mukokutánní kandidózou (25 %), onychomykózou (13 %) a nejméně byla ve studovaném vzorku detekována tinea pedis (12 %). (17). Mykotické infekce mohou u imunosuprimovaných pacientů probíhat velmi atypicky a v některých případech mohou mít až letální průběh. Pityriasis versicolor způsobená kvasinkou *Pityrosporon ovale* /*Malassezia furfur* může postihovat velkou část trupu včetně flexurálních oblastí. Ve stejných lokalizacích může infekce touto kvasinkou způsobovat také folikulitidu. V seboroické lokalizaci se její zvýšená kolonizace podílí na vzniku seboroické dermatitidy, která je častější u mužského pohlaví a postihuje asi 10 % pacientů většinou až s delším odstupem po transplantaci.

Kandidóza nejvíce postihuje dutinu ústní a intertriginózní oblasti, kde může vést k rozsáhlým erytémovým až erozivním změnám. Dermatofytózy se projevují obvykle atypicky, často s chybějící erytémovou složkou, při onychomykóze nejčastěji postižením distální a laterální nehtové ploténky. Systémové mykózy postihující asi 5 - 20 % příjemců transplantátů se mohou hematogenním šířením vzácně manifestovat i na kůži. Kožní projevy systémových infekcí vyvolaných zejména *Aspergillus spp.* nebo *Candida albicans* byly pozorovány u 10 - 13 % postižených pacientů. Na kůži se projevují často nespecificky a ve většině případů tak činí diagnostické obtíže. Můžou se projevit jako makulopapulózní exantém, solitární ulcerované plaky či podkožní noduly. U imunosuprimovaných pacientů se také častěji vyskytují jinak vzácné mykotické infekce, např. kryptokokóza, mukormykóza, alternarióza, histoplazmóza, chromomykóza a další.

Parazitární kožní infekce jsou nejméně studovanou skupinou infekcí u pacientů po orgánových transplantacích. V literatuře je popsáno několik případů scabies norvegica. Jedná se o těžkou formu scabies vyskytující se hlavně u imunosuprimovaných pacientů či pacientů s poruchou nervového systému, u nichž je pruritus mírný nebo zcela chybí. Klinicky se projevuje nánosy šedavých krustoskvam na dlaních, ploskách, kštici a v místech tlaku, např. na loktech. Vzácně může být scabies komplikován abscesy v mozku, kdy může mít až fatální průběh (18). Mukukotánní forma leishmaniózy je v transplantované populaci vzácná, nejvíce však asociovaná s transplantací ledvin (19). Ve většině publikovaných případů se jedná o opětovné vzplanutí dormantní infekce s odstupem 4 - 6 týdnů po transplantaci (20), eventuálně o přenos infekce darovaným orgánem. Leishmanióza byla popsána zejména u pacientů žijících v tropických zemích a v oblasti Středozemního moře. Klinický obraz se pohybuje od solitárních vředů s tendencí ke spontánnímu hojení, přes rozsáhlé destrukční mukukotánní léze až ke generalizovanému viscerálnímu postižení, které může mít fatální následky. Další infekcí asociovanou s imunokompromitovanou populací je demodikóza vyvolaná běžnými komezály osídlující lidskou kůži, *Demodex follicorum* a *brevis* (21).

2.2.2 Léky-indukované kožní změny u transplantovaných pacientů

Mezi další nenádorové kožní změny v transplantované populaci patří kromě kožních infekcí i mukokutánní změny způsobené přímou toxicitou imunosupresivních léků. Nejvíce kožních změn je způsobeno zejména glukokortikoidy a cyklosporinem. Tyto léky způsobují v některých případech nepříjemné estetické komplikace, které mohou vést k nedodržování terapie a ohrozit tím přežití štěpu (22).

Kožní změny způsobené užíváním glukokortikoidů jsou závislé na dávce a délce terapie. Na rozdíl od vysokodávkových režimů využívaných v nedávné minulosti jsou aktuální imunosupresivní režimy založené spíše na nízkých dávkách kortikoidů. Důsledkem je mnohem vzácnější výskyt kožních změn, vznikajících v souvislosti s touto terapií, s méně závažným průběhem. Nejčastější komplikací kortikoidní terapie je akné, resp. akneiformní exantém (23). Komplikuje zejména časnou fázi po transplantaci, či kortikoidy léčené rejekční epizody. Vzniká v tzv. seboroické lokalizaci (tváře, čelo, brada a horní polovina trupu) a vzácně může progredovat do nodulocystické formy akné. Typickým nežádoucím účinkem kortikoidní terapie je cushingoidní vzhled s centrální obezitou a charakteristickým měsíčkovitým obličejem. Tyto změny jsou časté v časně fázi po transplantaci a snížením dávky kortikoidů spontánně mizí. Následkem dlouhodobé kortikoidní terapie je atrofie kůže a Batemanova purpura, která se projevuje výsevem nepravidelné purpury na končetinách, vzniklých spontánně, či po drobném traumatu. Děti a ženy užívající vyšší dávky kortikoidů jsou náchylné ke vzniku strií zejména na bříše, stehnech a hýždích.

Většina kožních změn způsobených cyklosporinem je závislá na dávce, a vzhledem k nízkodávkovým režimům používaným ve většině center, dnes i méně častá (23). Typickou komplikací je hypertrichóza, která se projevuje růstem tmavých a silných vlasů v obličeji, na trupu a pažích. Podezíraným mechanismem je zvýšení aktivity alfa-reduktázy, která transformuje androgeny na dihydroepiandrosteron v periferních tkáních (24). Hypertrichóza mizí týdny až měsíce po ukončení léčby. U 10 -

20 % pacientů léčených cyklosporinem byly pozorovány změny v oblasti pilosebaceózní jednotky - sebaceózní hyperplázie, epidermální cysty a keratosis pilaris. Z důvodu kombinované imunosupresivní terapie u většiny pacientů je těžké rozeznat zdali se jedná o účinky samotného cyklosporinu, nebo lze tyto účinky přisoudit také současně užívaným kortikoidům (24). Známým nežádoucím účinkem cyklosporinu je hyperplazie dásní postihující asi třetinu pacientů, zejména děti (25). Objevuje se obvykle s odstupem 3 a více měsíců po transplantaci a je způsobená hyperplazií epitelové a pojivové tkáně. U pacientů léčených cyklosporinem byla vzácně pozorována i alopecie areata, či alopecie universalis a hyperpigmentace kůže. Na rozdíl od cyklosporinu jsou kožní změny při léčbě takrolimem mnohem vzácnější. Jsou popsány případy areátní alopecie a těžké atopické dermatitidy (26, 27).

Léčba mTOR inhibitory je asociována a v mnoha případech limitována častými nežádoucími mukokutánními účinky. Patří k nim akneiformní exantém postihující 13 - 46 % pacientů převážně mužského pohlaví. (28). Objevuje se 1 měsíc od zahájení terapie jako monomorfní papulopustulózní exantém v seboroické lokalizaci, přičemž závislost na dávce je nejasná. Aftózní stomatitida postihující 10 - 60 % pacientů se obvykle objevuje náhle po nasazení léku a zdá se být o něco častější u pacientů užívajících současně mykofenolát mofetil (29). Je podezírán přímý toxický efekt mTOR inhibitorů na sliznice, který se zdá být závislý na dávce. Nejasným mechanismem léčbu mTOR inhibitory komplikuje vznik edémů v různých lokalizacích. Nejčastěji se jedná o asymetrické edémy dolních končetin, které mají spíše chronický charakter. K dalším nežádoucím účinkům patří onychopatie, jako podélné rýhování, distální onycholýza, třískovitě hemoragie či leukonychia, méně často paronychia či pyogenní granulomy. Kauzální vztah je v těchto případech těžce prokazatelný.

Azathioprin může způsobovat vypadávání vlasů, ve vzácných případech změny barvy a textury vlasů (30). Častým nežádoucím účinkem při léčbě mykofenolát mofetilem je aftózní stomatitida, zejména při současné léčbě mTOR inhibitory. Vzácně byli popsáni i ojedinělé případy onycholýzy asociované s touto terapií.

2.3 Nádorové komplikace u pacientů po transplantaci ledvin

Nádorové komplikace patří vedle kardiovaskulárních a infekčních komplikací mezi nejčastější příčiny úmrtí pacientů po orgánových transplantacích. Kožní nádory představují více než polovinu všech nádorů v transplantované populaci, následovány zejména maligními lymfomy, karcinomy dutiny ústní a kolorektálním karcinomem. Vzhledem ke zvyšujícímu se počtu provedených transplantací, rozšiřování indikačních kritérií a delšímu přežívání nemocných lze v budoucnu očekávat další nárůst nádorových onemocnění v této populaci pacientů. Tato problematika tak představuje komplikaci, která nejenom významně ovlivní prognózu a mortalitu pacientů, ale přinese i zásadní socioekonomické důsledky.

Zhoubná nádorová onemocnění se ve vztahu k transplantaci mohou objevit ve 3 situacích: 1. získání nádorového onemocnění přenosem od dárce orgánu, 2. rekurence preexistujícího nádorového onemocnění, 3. vznik nádorového onemocnění *de novo*.

Přenesení tumoru od dárce je velice vzácná situace. Riziko, že se donorem orgánu stane dárce s dosud nezjištěnou malignitou, je odhadováno na 1,3 % a riziko přenosu jakékoliv malignity z takového dárce je vypočteno na 0,2 % (31). Ve srovnání s potenciálním přínosem transplantace solidního orgánu jsou tato rizika minimální. Z kožního hlediska se toto riziko týká zejména maligního melanomu. Maligní melanom je považován za nejčastěji přenesený nádor způsobující vzdálené metastázy, zatímco nejčastěji přeneseným nádorem omezeným na darovaný orgán je karcinom ledviny (32).

Rekurence preexistujícího nádoru je o něco častější situace, přičemž toto riziko závisí na specifickém typu nádoru a na době, po kterou byl nádor léčen. Epidemiologická data ukazují, že u 2,3 % (31 z 1358) pacientů s anamnézou malignity před transplantací kadavernózní ledviny došlo k rekurenci onemocnění po transplantaci (33). Nejčastěji recidivuje mnohočetný myelom (67 %), nemelanomové kožní nádory (53 %), karcinom močového měchýře (29 %), sarkomy (29 %), karcinomy ledvin (27

%) a karcinom prsu (23 %) (34). Pacienti s anamnézou malignity před transplantací mají zároveň vyšší riziko nově vzniklé malignity po transplantaci ve srovnání s pacienty bez nádorové anamnézy.

Nádorová onemocnění vzniklá *de novo* po transplantaci představují největší skupinu potransplantačních malignit. Jejich výskyt v transplantované populaci lze vyjádřit dvěma způsoby. Prvním způsobem je výpočet kumulativní incidence, která udává procento nových onemocnění za sledované období. Kumulativní incidence *de novo* malignity se v 5letém intervalu od transplantace pohybuje kolem 4 - 5 % (35 - 37). S délkou imunosupresivní terapie se riziko vzniku nádoru zvyšuje a kumulativní incidence nově vzniklých tumorů dosahuje 13 - 18 % po 10 letech a 34 - 50 % po 20 letech od transplantace (38, 39). Jiným způsobem vyjádření výskytu nádorového onemocnění je použití nepřímé standardizace a výpočet velikosti relativního rizika prostřednictvím indexu standardizované morbidit (SMR). Jde o porovnání sledované populace s externí skupinou (ve většině případů představovanou běžnou populací) s ohledem na věk a pohlaví jedinců. Riziko vzniku nádorového onemocnění vyjádřeného prostřednictvím SMR je pro transplantované pacienty dle publikovaných studií 2 - 6 x vyšší než pro běžnou populaci (40 - 42).

Incidence jednotlivých typů nádorů vzniklých *de novo* po transplantaci ledvin byla hodnocena již v mnoha zahraničních studiích. Zajímavé výsledky přinesla populační studie využívající data transplantačního registru Velké Británie, která hodnotila celkem 25 104 pacientů po transplantaci ledviny. Nemelanomové kožní nádory představovaly nejčastější typ malignity detekované v této kohortě (55,2 %, SMR 16,6), následoval non-hodginský lymfom (7,9 %, SMR 12,5), kolorektální karcinom (4 %, SMR 1,8), karcinom plic (3,9 %, SMR 1,4), karcinom ledvin (3,5 %, SMR 7,9), karcinom prsu (2,6 %, SMR 1) a karcinom prostaty (2,5 %, SMR 1,1) (35). Kanadská populační studie provedena na 11 155 pacientech po transplantaci ledviny hodnotí jako nejčastější mimokožní nádor opět non-hodginský lymfom, následovaný karcinomem plic, karcinomem ledvin a karcinomem dutiny ústní (36). Za zmínku stojí

také výsledky švédské populační studie zkoumající nově vzniklé malignity u 7 952 pacientů po transplantaci ledviny, kde nejčastější byly opět kožní nádory (69,3 %, SMR 54), následoval karcinom prostaty (3,1 %, SMR 1,1), non-hodginský lymfom (3 %, SMR 4,8), cervikální intraepiteliální neoplázie III (2,7 %, SMR 3) a karcinom plic (2,5 %, SMR 1,7) (43).

Údaje o výskytu nádorových onemocnění v transplantované populaci jsou shromažďovány v několika zahraničních registrech. První mezinárodní registr zaměřený na tuto problematiku byl založen Dr. Israelem Pennem v roce 1968 jako *Denver Transplant Tumor Registry*, později byl přejmenován na *Cincinnati Tumor Transplant Registry (CTTR)* a po smrti zakladatele na *Israel Penn International Tumor Transplant Registry (IPITTR)*. Tento registr dnes představuje největší onkologický registr, který slouží jako hlavní zdroj informací o výskytu maligních onemocnění u transplantovaných pacientů. Rozvoj transplantologie vedl k vytváření dalších registrů, ze kterých je dnes známý např. australský a novozélandský registr (*Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, ANZDATA*) či skandinávský registr (*Scandia-Transplant Registry*). V ČR neexistuje podobný registr, který by zaznamenával údaje o výskytu nádorových onemocnění u pacientů po orgánových transplantacích. Funkci evidence a zpracování údajů o výskytu nádorových onemocnění v české populaci plní Národní onkologický registr (NOR), který spravuje Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR).

Problematika nově vzniklých nádorových onemocnění, zejména potransplantačních kožních nádorů, představuje hlavní oblast zájmu této dizertační práce. Následující podkapitoly práce budou proto věnovány současným poznatkům o jejich epidemiologii, etiologii a charakteristice, přičemž pozornost je soustředěna na námi nejvíce studovanou skupinu kožních nádorů.

2.3.1 Kožní nádory u pacientů po transplantaci ledvin

Kožní nádory představují nejpočetnější skupinu maligních onemocnění u pacientů po transplantaci ledvin. Více než 90 % z nich tvoří nemelanomové kožní nádory (NMSC), kde nejčastější je spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma, SCC), následovaný basocelulárním karcinomem (basal cell carcinoma, BCC) (44). K méně častým kožním malignitám u pacientů po transplantaci ledvin patří maligní melanom, Kaposiho sarkom, karcinom z Merkelových buněk či kožní lymfomy. Nádory vznikají převážně v solárních lokalizacích s nejčastějším postižením hlavy a krku. Jsou často mnohočetné, ve srovnání s běžnou populací častěji recidivují a mají tendenci k agresivnějšímu chování s časným metastazováním (44 - 46).

Nemelanomové kožní nádory

Nemelanomové kožní nádory (NMSC) představují více než 90 % všech kožních nádorů diagnostikovaných u pacientů po transplantaci ledviny. **Spinocelulární karcinom** (squamous cell carcinoma, SCC) je nejčastějším typem kožního nádoru v transplantované populaci s rizikem vzniku 65 - 100násobně vyšším oproti běžné populaci (47,48). V literatuře se dokonce objevují důkazy o riziku dosahujícím 250násobek (49). Do skupiny SCC se dnes řadí i intraepiteliální karcinomy *in situ* (aktinická keratóza, morbus Bowen) a keratoakantom, který byl dříve považován za benigní epidermální nádor, v současnosti se ale považuje za formu invazivního SCC s nepředvídatelným klinickým chováním. **Bazocelulární karcinom** (basal cell carcinoma, BCC) je druhým nejčastějším nádorem s odhadovaným rizikem 10 - 16násobně vyšším ve srovnání s běžnou populací (49 - 51). Na rozdíl od imunokompetentní populace, kde BCC 4 - 5 násobně převyšuje SCC, je tento poměr u transplantovaných jedinců obrácený ve prospěch SCC a narůstá v závislosti na době od transplantace, expozici UV záření a klesající zeměpisné šířce. Dle jednotlivých studií provedených v různých zemích se poměr SCC/BCC pohyboval mezi 1,7 - 3,6. Vyšší incidence BCC v porovnání se SCC byla pozorována zejména u pacientů po

transplantaci jater a v některých studiích taktéž po transplantaci ledvin. Incidence SCC ukazuje v posttransplantačním období exponenciální nárůst, zatímco BCC roste spíše lineárně (52). To vysvětluje postupné zvyšování poměru SCC/BCC v průběhu času po transplantaci.

Incidence NMSC je v jednotlivých zemích s různou mírou slunečního záření poměrně odlišná. Nejnižší výskyt kožních nádorů je pozorován v asijských zemích, naopak nejvyšší incidence byla pozorována v oblasti Austrálie a Nového Zélandu. V těchto oblastech se do 20 let od transplantace kožní nádor vyvine u 70 - 82 % transplantovaných pacientů (53, 54). V evropských zemích a v zemích USA se kožní nádor vyvine u 5 % pacientů po 2 letech, 10 - 27 % pacientů po 10 letech a 40 - 60 % pacientů po 20 letech od transplantace (55, 56).

Medián vzniku NMSC je 8 až 10 let po transplantaci. Nádory jsou často mnohočetné a vznikají převážně v solárních lokalizacích, kdy až 75 % z nich postihuje oblast hlavy, krku a dorzálních části rukou. Nádory mají u transplantovaných tendenci k rychlému růstu, agresivnějšímu chování, s vyšší mírou rekurencí a metastazování ve srovnání s kožními nádory v běžné populaci. Na rozdíl od bazocelulárního karcinomu, u kterého jsou metastázy vzácné, je riziko metastazování SCC v běžné populaci odhadováno na 2 - 5 %. U transplantovaných pacientů se toto riziko zvyšuje na 5 - 8 %. Riziko metastazování či riziko lokálních rekurencí signifikantně stoupá v závislosti na přítomnosti určitých faktorů, mezi které kromě imunosuprese patří i další klinické či histologické vlastnosti nádoru. Tyto prognostické faktory odlišují nízké rizikové formy BCC a SCC od prognosticky nepříznivějších, vysoce rizikových (Tabulka 1, 2) (57, 58). Výskyt prvního SCC se zdá být prediktivní pro následný vznik dalších vícečetných NMSC. Je odhadováno, že 30 - 50 % pacientů v běžné populaci vyvine další SCC během 5 let. U pacientů po transplantaci ledviny je riziko vzniku dalších tumorů ještě o něco vyšší, resp. téměř 90 % pacientů s prvním SCC vyvine vícečetné NMSC v dalších 5 letech (59). Kromě toho mají transplantovaní pacienti s prvním SCC také vyšší riziko interní malignity ve srovnání s pacienty bez předchozího SCC (60). Recentní výzkum

ukazuje, že necelá pětina pacientů s prvním SCC vyvine sekundární mimokožní malignitu. Zajímavá je i asociace NMSC s výskytem vícečetných keratotických lézí (t.j. aktinických keratóz, seboroických keratóz, virových veruk). Studie potvrzují, že v případě výskytu ≤ 49 a > 50 keratotických lézí stoupá riziko vzniku SCC u transplantovaných 4 a 12násobně ve srovnání s pacienty bez přítomnosti těchto lézí (61).

Rizikové faktory pro vznik NMSC jsou z velké části podobné jako u imunokompetentní populace. Zahrnují zvýšenou expozici UV záření, zejména UVB, světlý typ kůže citlivý na chronické UV záření (fototyp I - II) a výskyt kožního nádoru v osobní či rodinné anamnéze pacienta. Vznik SCC mohou ovlivnit i další environmentální faktory jako rentgenové záření (historicky profesní expozice) a chemické faktory jako arzén a polycyklické uhlovodíky (zejména profesní expozice). SCC může poměrně vzácně vznikat také na podkladě chronických zánětlivých procesů, např. v terénu chronických ran, bércových vředů, popálenin, jizev, či určitých chronických dermatóz.

Kromě těchto faktorů hrají u transplantovaných pacientů roli i další faktory. Jde hlavně o vliv chronické imunosupresivní terapie, přičemž důležitou roli sehrává zejména její typ a délka. Diskutuje se o přímém karcinogenním působení imunosupresiv na keratinocyty, rovněž o ovlivnění imunitních kontrolních mechanismů buňky. Za nejvíce rizikové jsou považovány kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus), naopak protektivní efekt byl pozorován u mTOR inhibitorů (mammalian target of rapamycin – sirolimus, everolimus), které vykazují antiproliferační a antitumorózní efekt (62, 63). Výměna kalcineurinových inhibitorů za sirolimus je proto doporučována v rámci sekundární prevence u pacientů se SCC vzniklým po transplantaci, přičemž čím dříve výměna po iniciálním SCC, tím efektivnější redukce dalších kožních nádorů (63). Pozornost je v poslední době věnována také azathioprinu, který zvyšuje citlivost buněk k UVA-indukovanému poškození. To potvrzuje, že nejenom UVB, ale také UVA sehrává roli v karcinogenezi u pacientů na dlouhodobé

imunosupresi. K dalším předpokládaným rizikovým faktorům v souvislosti s transplantací solidních orgánů patří také vyšší věk v době transplantace, výskyt kožního nádoru před transplantací, základní diagnóza vedoucí k transplantaci a v poslední době asi nejvíce diskutována role HPV infekce. Co se týče věku v době transplantace, studie potvrzují riziko až 12násobně vyšší pro pacienty podstupující transplantaci ve věku > 55 let ve srovnání s pacienty transplantovanými ve věku < 34 let (64). Vyšší věk v době transplantace je pravděpodobně také jedním z hlavních důvodů vyšší incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce. Z hlediska základní diagnózy byla potvrzena vyšší incidence kožních nádorů u pacientů s polycystickým onemocněním ledvin, naopak nižší incidence byla pozorována u pacientů s diabetem (64).

Tabulka 1. Prognostické faktory pro SCC

	NÍZCE-RIZIKOVÝ SCC	VYSOCE-RIZIKOVÝ SCC
Velikost nádoru	< 2cm	> 2 cm
Lokalizace nádoru	UV exponované oblasti (kromě uší a rtů)	Uši, rty UV neexponované oblasti (plosky) SCC vzniklý v místech ozáření, jizev, popálenin nebo chronického zánětu Rekurentní SCC
Tloušťka/míra invaze nádoru	< 6 mm / bez invaze do podkoží	> 6 mm / invaze do podkoží
Histopatologické vlastnosti	Dobře diferencovaný Běžná forma SCC nebo verukózní SCC	Středně nebo špatně diferencovaný Akantolytický, vřetenovitý nebo desmoplastický SCC Perineurální invaze
Imunitní stav	Imunokompetence	Imunosuprese
Kompletnost excize	Okraje čisté	Nedostatečná excize

Zdroj: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>.

Tabulka 2. Prognostické faktory pro BCC

Velikost nádoru	> 2 cm
Lokalizace nádoru	Vysoce riziková oblast (nos, periorificiální oblast hlavy) Středně riziková oblast (čelo, tváře, brada, kštice, krk) Nízce riziková oblast (trup a končetiny)
Ohraničení nádoru	Neostré ohraničení
Histopatologické vlastnosti	Morfeaformní, infiltruující, metatypický BCC Perineurální invaze
Rekurentní léze	
Imunosuprese	

Zdroj: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>.

Maligní melanom

Celosvětově narůstající incidence maligního melanomu stále více upozorňuje také na problematiku maligního melanomu u transplantovaných pacientů. Incidence melanomu se v evropských zemích pohybuje < 10 - 20 případů/100 000, v zemích USA kolem 20 - 30 případů/100 000 a v Austrálii stoupá na 50 - 60 případů/100 000 obyvatel. Maligní melanom je považován za imunogenní nádor, u kterého se předpokládá změna chování v terénu imunosuprese. Údaje týkající se rizika, chování a prognózy maligního melanomu jsou v běžné populaci podrobně zdokumentovány. Naopak výsledky týkající se incidence a prognózy melanomu u transplantovaných pacientů jsou limitovány daleko menším počtem studií provedených převážně na malých souborech pacientů.

Maligní melanom se ve vztahu k transplantaci solidních orgánů může objevit ve 3 situacích: preexistující maligní melanom u pacienta před transplantací, melanom vzniklý *de novo* po transplantaci a melanom získaný přenosem od dárce orgánu.

I přes dřívější úvahy o horší prognóze pacientů s anamnézou maligního melanomu před transplantací nebylo u těchto pacientů dosud prokázáno vyšší riziko rekurencí, metastazování či vyšší mortality ve srovnání s běžnou imunokompetentní populací (65-67). Žádná rekurence melanomu nebyla pozorována v retrospektivní studii provedené na 9 pacientech skupinou *SCOPE = Skin Care in Organ Transplant Patients in Europe*, kde střední doba sledování činila 60 měsíců (65). Obdobné výsledky přinesla studie na 12 pacientech z Mayo Clinic se střední dobou sledování 3,5 let (66). Největší studie týkající se transplantovaných pacientů s anamnézou melanomu před transplantací byla publikována o něco později autory z Mayo Clinic, kde v kohortě 59 pacientů při střední době sledování 10,5 let nebyla pozorována žádná rekurence, ani zvýšené riziko metastazování, či úmrtí u těchto pacientů (67). Žádná z provedených studií neposkytuje dostatečné důkazy pro návrh spolehlivého intervalu od léčby melanomu k provedení transplantace, která by byla bez rizika. Pro případy s tloušťkou nádoru < 2mm bez

klinických známek metastazování se doporučuje čekací doba 2 roky před provedením transplantace (68). Pro většinu pacientů s melanomem $> 2\text{mm}$ je však vhodný 5letý čekací interval. Pacienti s uzlinovým postižením či vzdálenými metastázemi by neměli transplantaci solidních orgánů podstoupit.

De novo vzniklý melanom po transplantaci je nejčastější varianta melanomu ve vztahu k orgánovým transplantacím. I když některé větší studie neprokázaly vyšší incidenci melanomu u transplantovaných pacientů, mnoho dalších autorů naopak demonstrovalo zvýšené riziko s incidencí 2 - 8 násobně vyšší ve srovnání s imunokompetentní populací (65, 69 - 71). Klinický a histologický obraz melanomu je u transplantovaných jedinců identický s případy v běžné populaci. Nebyla prokázána lokalizační predilekce v závislosti na pohlaví, na rozdíl od častější lokalizace melanomu na zádech/dolních končetinách u imunokompetentních pacientů mužského/ženského pohlaví. Rizikové faktory pro vznik melanomu se zdají být totožné s rizikovými faktory pro běžnou populaci. Střední doba vzniku je 5 let po transplantaci, přičemž jednotlivé studie dokumentují rozsah 40 - 132 měsíců (71). Pacienti s větší tloušťkou nádoru dle Breslowa vykazují horší prognózu a nižší přežívání ve srovnání s imunokompetentní populací. Skupina SCOPE uskutečnila retrospektivní, multicentrickou analýzu na 85 pacientech s 89 maligními melanomy vzniklými nově po transplantaci. Přežití pacientů ve stadiu T1 a T2 ($\leq 2\text{mm}$) bylo srovnatelné s kontrolní skupinou z databáze AJCC = American Joint Committee on Cancer, ale signifikantně horší pro pacienty ve stadiu T3 a T4 ($> 2\text{mm}$) (65). Autoři práce z Mayo Clinic publikovali výsledky o něco větší retrospektivní studie na 638 pacientech se 724 potransplantačně vzniklými melanomy. Demonstrovali obecně horší přežití u transplantovaných pacientů ve srovnání s běžnou populací. Při ohledu na tloušťku nádoru dle Breslowa byly pozorovány signifikantní rozdíly zejména u pacientů s tloušťkou melanomu 1,5 - 3mm, kde 3leté přežití představovalo 73 % ve srovnání s očekávaným přežitím 91 % v imunokompetentní populaci (67). Nebyla prokázána asociace s pohlavím, věkem v době diagnózy melanomu a typem transplantace. Výsledky těchto studií naznačují, že imunosuprese ovlivňuje chování a prognózu zejména maligních melanomů s větší tloušťkou. Zajímavé

výsledky přinesla i recentně publikovaná populační kohortová studie, která porovnávala prognózu pacientů s melanomem v transplantované vs. netransplantované populaci. Z výstupů této práce je zřejmé, že melanomy v transplantované populaci jsou mnohem invazivnější a transplantovaní pacienti s melanomem mají až 4násobně vyšší riziko úmrtí ve srovnání s pacienty s melanomem v běžné populaci (72).

Maligní melanom získaný od dárce prostřednictvím štěpu představuje velice vzácnou situaci. Ve srovnání s potenciálním přínosem transplantace solidního orgánu je riziko přenosu maligního melanomu minimální. Melanom je považován za nejčastěji přenesený nádor způsobující vzdálené metastázy, zatímco nejčastěji přeneseným nádorem omezeným na darovaný orgán je karcinom ledviny. Riziko přenosu melanomu přítomného ve štěpu je přesto vysoké, dosahuje 50 - 100 % (31). Shrnutím výstupů dosud provedených studií bylo zjištěno, že celkem 17 donorů darovalo orgán 44 příjemcům, z kterých 35 (79 %) získalo melanom a z nich nakonec 23 (65 %) zemřelo z důvodu pokročilého stadia melanomu. Poměrně často se jednalo o dárce, u kterých se jako příčina smrti udával tumor CNS nejasné etiologie či metastatické intracerebrální krvácení, přičemž diagnóza melanomu nebyla známá. Mechanismus přenosu pravděpodobně souvisí s biologickou povahou melanomu, zejména s nádorovou dormancí ("spící stadium") a schopností pozdního metastazování. Je známo, že melanom může přetrvávat v dormantním stadiu ve formě cirkulujících nádorových buněk či mikrometastáz ve vzdálených místech i několik let. Předpokládá se, že tyto spící buňky při následné změně podmínek po transplantaci u imunosuprimovaného jedince změni své chování a reaktivují se, tzv. "escape from dormancy" (73). Vysoké riziko přenosu a vysoká mortalita transplantovaného melanomu upozorňuje na potřebu prevence a skríningu potencionálních dárců. Pacienti s anamnézou excidovaného melanomu by měli být absolutní kontraindikací k dárcovství orgánů (73).

Merkelův karcinom

Karcinom z Merkelových buněk (merkel cell carcinoma, MCC) představuje vzácný nádor jak v imunokompetentní populaci, tak u pacientů po transplantaci. Jeho incidence se v evropských zemích pohybuje mezi 0,2 - 0,4 případy/100 000 obyvatel, v Austrálii činí 0,8 případů/100 000 obyvatel. Riziko vzniku tohoto nádoru u transplantovaných jedinců bylo odhadováno 5 - 10násobně vyšší ve srovnání s běžnou populací (44). Dle recentně publikovaného přehledového článku, který sumarizuje a analyzuje výstupy dosud provedených epidemiologických studií, je toto riziko 60 - 180násobně vyšší pro všechny transplantované pacienty (74), přičemž pro pacienty po transplantaci ledviny se pohybuje kolem 13 - 66násobku (43, 75, 76). MCC vzniká obvykle 7 - 8 let po transplantaci. Vyskytuje se zejména v solární lokalizaci, často v terénu dalších UV-indukovaných kožních nádorů. Nejvíce riziková jsou pacienti mužského pohlaví, vyššího věku (nad 70 let) a světlého fototypu. Mezi hlavní faktory podílející se na vzniku MCC patří UV záření, imunosuprese a nově objevený Merkel cell polyomavirus (MCV). Nádor má tendenci k rychlému a agresivnímu růstu s nepříznivou prognózou. Téměř v 70 % případů způsobuje metastázy do spádové lymfatické oblasti. 5leté přežití u pacientů bez metastáz do lymfatických uzlin se pohybuje kolem 60 % a v případě metastatického postižení uzlin klesá na 40 % (74).

Kaposiho sarkom

Kaposiho sarkom je dalším poměrně vzácným nádorem v běžné imunokompetentní populaci, jehož incidence rapidně stoupá v terénu imunosuprese, zejména u HIV infikovaných jedinců a pacientů po orgánových transplantacích. Před začátkem HIV epidemie postihoval tento nádor především africkou populaci, země Středomoří a Blízkého východu. Jeho incidence v evropských a amerických zemích významně stoupla během HIV epidemie v 80 - 90. letech minulého století, v dalším vývoji má ale klesající charakter (77). Aktuální epidemiologická data pro běžnou populaci udávají incidenci 0,3 případy/100 000 obyvatel s 5letým přežitím 75 % (78).

Objevení herpesviru HHV 8 v roce 1994 potvrdilo virovou etiologii nádoru, a tím objasnilo jeho vyšší incidenci zejména v imunokompromitované populaci. Ve většině případů jde o reaktivaci virové infekce, která je přítomná již před transplantací (79). Kromě toho může dojít k přenosu infekce z dárce prostřednictvím štěpu. Kaposiho sarkom vzniká nejčastěji v prvních dvou letech po transplantaci a jeho výskyt se u transplantovaných odhaduje na 400 - 500násobně vyšší ve srovnání s běžnou populací (80, 81). Prevalence tohoto nádoru se pohybuje kolem 0,5 % až 5 %, přičemž nejvyšší je pozorována u pacientů po transplantaci jater (79). Klinicky se potransplantační Kaposiho sarkom neliší od klasické formy s mnohočetnými ložisky na dolních končetinách. Postižení vnitřních orgánů postihuje pouze třetinu pacientů po transplantaci ledviny a asi polovinu nemocných po transplantaci srdce a jater (82). V léčbě se jako efektivní jeví redukce imunosuprese a konverze na léčbu mTOR inhibitory, jejichž antiproliferativní efekt může vést ke kompletní regresi nádoru (83). 5leté přežití u nemocných s Kaposiho sarkomem po transplantaci se blíží 70 %.

Kožní lymfomy

Potransplantační lymfoproliferativní onemocnění (PTLD) postihuje asi 1 - 2 % transplantovaných pacientů. Většina z nich má B-buněčný původ a je asociována s EBV infekcí. Primárně kožní lymfomy jsou však velice vzácné. Recentně provedena multicentrická evropská studie potvrdila, že kožní T-lymfomy (70 %) jsou v transplantované populaci častější než B-lymfomy (30 %) (84). Spektrum jednotlivých typů kožních T-lymfomů je obdobné jako v imunokompetentní populaci, kde nejčastější variantou je mycosis fungoides a druhou nejčastější formou je CD30+ velkobuněčný T-lymfom. Nicméně prognóza pro CD30+ velkobuněčný T-lymfom je u transplantovaných jedinců mnohem horší ve srovnání s výbornou prognózou tohoto nádoru v běžné populaci. Spektrum kožních B-lymfomů se u pacientů po orgánových transplantacích odlišuje od jejich spektra v imunokompetentní populaci a dominují EBV-asociované formy. Střední doba od transplantace do stanovení diagnózy představovala 85 měsíců. Medián přežití byl 93 měsíců pro všechny typy kožních lymfomů, 93 měsíců pro T-lymfomy a 112 měsíců pro kožní B-lymfomy (84).

Tabulka 3. Přehled incidencí kožních nádorů u transplantovaných pacientů ve srovnání s běžnou populací a střední doby do jejich vzniku od transplantace

Kožní nádor	Zvýšení incidence	Doba vzniku od transplantace
Spinocelulární karcinom	65 - 250x	8 - 10 let
Bazocelulární karcinom	10 - 16x	
Maligní melanom	2 - 8x	5 let
Merkelův karcinom	5 - 10x	7 - 8 let
Kaposiho sarkom	400 - 500x	1 - 2,5 let
Kožní lymfomy	?	7 let

2.3.2. Etiopatogeneze kožních nádorů u transplantovaných

V etiopatogenezi kožních nádorů u pacientů po orgánových transplantacích sehrává roli několik faktorů. Jako klíčové se jeví působení UV záření a imunosupresivní terapie, navíc se diskutuje také o roli onkogenních virů reaktivovaných v terénu sníženého imunitního dohledu. V neposlední řadě se v kancerogenezi zvažuje také podíl zánětlivé reakce. Recentní výzkum ukazuje, že tyto faktory se mohou navíc navzájem potencovat a při vzniku nádoru působit synergicky (85).

a. UV záření v etiopatogenezi kožních nádorů

UV záření, zejména chronické kumulativní UV záření, sehrává v procesu kancerogeneze nejdůležitější roli. Obdobně jako v imunokompetentní populaci vznikají kožní nádory u transplantovaných především na UV exponovaných oblastech kůže (hlava, krk, dorzální části rukou a předloktí). Zásadní podíl UV záření na vzniku kožních nádorů potvrzují i další epidemiologické údaje, jako stoupající incidence kožních novotvarů s rostoucím věkem transplantovaných pacientů a klesající zeměpisnou šířkou. UVB záření (290 - 320 nm) má větší karcinogenní účinek než záření UVA (320 - 400nm). Jde zejména o přímý mutagenní účinek na DNA keratinocytů, rovněž o lokální imunosupresivní účinek ovlivněním imunokompetentních buněk kůže. Přímý onkogenní účinek UVB pravděpodobně tkví v inaktivaci p53

proteinu, který se účastní reparačních procesů poškozené DNA, v ireparabilních případech navozuje apoptózu poškozených buněk, a tím je zásadní pro udržení genomové stability. Mutace p53 byly nalezeny ve většině zkoumaných SCC, ale zůstává nejasné, v jaké fázi kancerogeneze tato mutace vzniká (86). Pozornost je poslední době věnována také UVA záření. Na rozdíl od přímého karcinogenního účinku UVB, UVA ovlivňuje DNA keratinocytů nepřímo za spolupůsobení fotosenzibilujících látek (např. azathioprin), které zvyšují citlivost buněk k UVA-indukovanému poškození. Aktivní metabolit azathioprinu, 6-thioguanin, je schopný inkorporace do DNA keratinocytů, kde při nízké expozici UVA záření dochází k jeho konverzi na guanin-6-sulfonát, tedy látku s přímým karcinogenním účinkem na DNA. Navíc dochází ke vzniku volných kyslíkových radikálů, které přispívají v procesu kancerogeneze tzv. oxidačním stresem (87, 88). U pacientů užívajících azathioprin dochází až k dvojnásobnému snížení minimální erytérové dávky k UVA. Studie navíc potvrzují její opětovné zvýšení již po 3 měsících výměny azathioprinu za mykofenolát mofetil (89).

b. Imunosupresivní léčba v etiopatogenezi kožních nádorů

Imunosupresivní léčba podávaná u transplantovaných pacientů za účelem snížení rizika akutní či chronické rejekce přináší v dlouhodobém horizontu řadu komplikací. Kromě toho, že imunosupresivní léky přispívající ke zvýšení kardiovaskulárního rizika ovlivněním diabetu, arteriální hypertenze a hyperlipidémie, ovlivňuje prognózu nemocných i jejich podíl v procesu kancerogeneze. Zvýšená incidence malignit po transplantaci přitom úzce souvisí s typem a délkou imunosupresivní terapie. Všechny imunosupresivní preparáty se na tomto procesu podílejí ovlivněním imunitních kontrolních mechanismů buňky, čímž narušují proces přirozené eliminace buněk s poškozeným genomem. Navíc je u některých imunosupresiv znám také jejich přímý karcinogenní účinek na keratinocyty. Studie srovnávající jednotlivé imunosupresivní režimy a jejich vliv na vznik kožních nádorů se svými výstupy často liší, a dosud tak není zcela jednoznačné, který typ imunosuprese je pro vznik karcinomů kůže nejvíce rizikový. Kromě typu imunosuprese sehrává poměrně důležitou roli i její intenzita. Existují důkazy o tom, že pacienti léčení vyššími dávkami

cyklosporinu měli signifikantně vyšší výskyt malignit ve srovnání s pacienty na nižších dávkách (91).

Imunosupresivní režimy lze rozdělit z hlediska doby jejich použití a indikací na indukční, udržovací a antirejekční. Indukční léčba je velmi intenzivní imunosuprese podávaná za účelem zabránění rejekce štěpu v časném období po transplantaci, kdy je imunitní odpověď nejintenzivnější. Indukce se přidává k základní imunosupresi a její výhodou je překlenutí úvodní adaptační fáze s méně toxickou základní imunosupresi. V rámci indukce se využívají polyklonální protilátky proti T-lymfocytům (ATG, antitymocyární globuliny) nebo monoklonální protilátky namířené proti znaku CD3 T-lymfocytů (OKT3, muromonab) (91). Tento režim je vyhrazen pro nemocné ve vysokém imunologickém riziku (předchozí transplantace, vysoká frekvence anti-HLA protilátek). Indukce monoklonálními protilátkami proti znaku CD25-receptoru pro interleukin 2 (bazilixumab nebo daklizumab) je vhodná u nemocných s malým imunologickým rizikem a používá se jako posílení udržovací terapie u nemocných, kteří podstupují transplantaci od žijícího dárce. Následuje méně intenzivní udržovací terapie, jejímž cílem je zabránění akutní rejekci. Nejčastěji se skládá z trojkombinace imunosupresiv. Vždy jsou alespoň zpočátku přítomny kalcineurínové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus), ty se kombinují s antiproliferačně působícím imunosupresivem (mykofenolát mofetil, azathioprin) a s kortikoidy. Kombinace kalcineurínových inhibitorů s mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus) má sice vysoký imunosupresivní potenciál, ale častou limitací je nefrotoxicita (91). Dávky jednotlivých imunosupresiv se postupně redukuje a v případě vedlejších účinků se lék vysadí, nebo zamění za jiný. V současnosti se nejvíce využívá kombinace kalcineurínových inhibitorů, mykofenolát mofetilu a kortikoidů, přičemž z kalcineurínových inhibitorů je takrolimus využíván častěji než cyklosporin A. Azathioprin se pro horší výsledky ve srovnání s mykofenolát mofetilem již řadu let u nových pacientů nenasazuje. Sirolimus je v současnosti vyhrazen pro nemocné s anamnézou malignity nebo při intoleranci kalcineurínových inhibitorů. V rámci antirejekční léčby jsou využívány opakované pulzy metylprednisolonu, antilymfocyární preparáty, intravenózní globulíny, plazmaferéza či rituximab.

Kalcineurínové inhibitory

Kalcineurínové inhibitory (takrolimus, cyklosporin A) jsou z hlediska vzniku kožních nádorů v současnosti považovány za nejvíce rizikové. Kromě ovlivnění imunitních funkcí organismu byly navíc prokázány jejich specifické onkogenní účinky. Prostřednictvím inhibice kalcineurinu vedou ke snížení tvorby protizánětlivých cytokínů nevyhnutelných pro adekvátní imunitní odpověď, především interleukinu 2. Navíc způsobují zvýšení produkce některých cytokínů s karcinogenním účinkem, včetně TGF β -1 (transforming growth factor β -1), který mimo jiné stimuluje angiogenezi a metastatický potenciál buněk (92). Dalším podezíraným mechanismem je potlačení apoptózy a reparačních mechanismů DNA v poškozených keratinocytech prostřednictvím inhibice p53 proteinu. Recentní výzkum objasnil, že klíčovou roli v inhibici p53 sehrává zvýšená exprese ATF3 (aktivující transkripční faktor 3) (93). Toto zjištění přesto plně nevysvětluje fakt, že kožní nádory vznikají preferenčně na UV-exponované kůži. Zkoumáním role UV záření v tomto procesu bylo teprve zjištěno, že UVA záření vede také k indukci exprese ATF3, a to působením volných kyslíkových radikálů. Navíc se ukázalo, že kombinací UVA s cyklosporinem A se tyto dva nezávislé mechanismy navzájem potencují a vedou k výrazné expresi ATF3, čímž lze vysvětlit vznik kožních malignit preferenčně na osluněných částech kůže (94).

Antiproliferativní látky

Azathioprin se podílí na vzniku nádorů zejména svým fotosenzibilizujícím účinkem vůči UVA záření. Vznikají reaktivní formy kyslíku poškozující DNA a současně dochází k inkorporaci jeho aktivního metabolitu 6-tioguaninu do DNA keratinocytů, kde působí mutageně. Existují důkazy o zvýšeném výskytu kožních nádorů u pacientů užívajících azathioprin, nicméně v současné době byl azathioprin v imunosupresivních režimech většinou nahrazen mykofenolát mofetilem.

Mykofenolát mofetil je ester kyseliny mykofenolové, který inhibuje enzym důležitý pro syntézu purinů během buněčného dělení, inosinmonofosfátdehydrogenázu, čímž potlačuje proliferaci lymfocytů a tvorbu protilátek. Názory na jeho onkogenní

účinek jsou často kontroverzní. Podle některých autorů patří mykofenolát mofetil k imunosupresivním lékům, které jsou asociovány se vznikem kožních nádorů (95). Některé studie naopak prokázaly signifikantně nižší výskyt potransplantačních malignit u pacientů užívajících toto imunosupresivum (96).

mTOR inhibitory

mTOR inhibitory (mammalian target of rapamycin – sirolimus, everolimus) jsou markolidová imunosupresiva s antiproliferačním a antionkogenním působením. Na rozdíl od kalcineurínových inhibitorů tato imunosupresiva riziko vzniku kožní malignity významně snižují. Tento fakt byl potvrzen již řadou studií. Studie porovávající riziko *de novo* malignity ve skupině léčené sirolimem vs. cyklosporinem ukázala, že incidence malignit byla u pacientů užívajících sirolimus signifikantně nižší než u pacientů léčených cyklosporinem (0,6 % vs. 1,8 %) (97). Zajímavé jsou i výsledky často citované studie CONVERT, ve které bylo prokázáno, že u pacientů převedených z léčby kalcineurínovými inhibitory na mTOR inhibitory byla incidence nádorových onemocnění po 24 měsících 3x nižší než u pacientů, kteří byli ponecháni na léčbě kalcineurínovými inhibitory (98). Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici mTOR signální dráhy, která je klíčová v buněčném cyklu, metabolismu a proteinové syntéze buňky (99). Kromě imunosupresivního efektu zprostředkovaného narušenou diferenciací T lymfocytů a snížením tvorby některých cytokínů, především interleukinu 2, mají mTOR inhibitory také imunostimulační efekt na populaci CD8 T lymfocytů (100). Rozdílné účinky na jednotlivé populace T lymfocytů tak mohou vysvětlit jejich imunosupresivní a současně antitumorózní účinky. Na antikarcinogenním působení se mTOR inhibitory podílejí také snížením exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), tedy hlavního mediátoru odpovědného za angiogenezi rostoucího nádoru (101). Léčba mTOR inhibitory by měla být zvažována vždy, pokud byl u pacienta po transplantaci zjištěn solidní nádor, kožní nádor či lymfoproliferativní onemocnění. Limitací je nízká glomerulární filtrace a významná proteinurie (102).

Kortikosteroidy

Hodnocení efektu kortikoidů limituje fakt, že jsou téměř vždy používané v kombinaci s jinými imunosupresivními léky. Jejich působení spočívá v kombinaci protizánětlivých a imunosupresivních účinků. Kortikosteroidy blokují proliferaci a funkci lymfocytů a blokují produkci řady cytokínů. Hlavní imunosupresivní efekt spočívá v regulaci transkripce nukleárního faktoru κ B, což vede k inhibici transkripce genů kódujících prozánětlivé cytokiny. Studie prováděné v netransplantované populaci ukazují, že pacienti užívající pouze kortikosteroidy mají zvýšení výskyt kožních nádorů, zejména NMSC (103)

Indukční terapie

Užívání monoklonálních (OKT3, muromonab) a polyklonálních protilátek (ATG, antitymocytní globuliny) v rámci indukční terapie je dle některých studií asociováno s maligními tumory, především PTLD a kožními nádory. Vyšší incidenci PTLD v souvislosti s touto terapií již prokázalo několik studií (104-106). Asociace těchto léčiv s výskytem kožních tumorů byla studována mnohem méně. Lampros s kol. pozoroval vyšší riziko kožních nádorů u pacientů léčených muromonabem (107). Molina s kol. zjistila, že léčba s muromonabem byla asociována s vyšším rizikem BCC a SCC, zatímco léčba ATG pouze s vyšším rizikem BCC (108). Wimmer a kol. se zabýval také basiliximabem a pozoroval snížené riziko malignit u pacientů léčených touto indukční terapií (109).

c. Onkogenní viry v etiopatogenezi kožních nádorů

V současné době je kromě role UV záření a imunosuprese stále více diskutována virová etiologie v etiopatogenezi kožních nádorů. U některých typů malignit vznikajících po transplantaci je známa jejich asociace s onkogenními viry. Patří mezi ně non-hodginský lymfom (EBV), hepatocelulární karcinom (HBV), karcinom děložního čípku (HPV), Kaposiho sarkom (HHV 8) a Merkelův karcinom (MCV). Perzistence těchto onkogenních virů je asociována až se 100násobně vyšším rizikem potransplantační malignity (110). Důvodem je snížená antivirová imunita v terénu

chronické imunosupresivní léčby, kdy narušení imunitního dohledu navíc umožňuje přežití a proliferaci transformovaných buněk.

V etiopatogenezi kožních nádorů, konkrétně SCC, je pozornost v posledních letech věnována roli HPV infekce, zejména *beta*-papilomavirům (HPV 5, 8 a 9). Názory na tuto souvislost jsou však kontroverzní. Mechanismus onkogeneze HPV pravděpodobně spočívá v inhibici p53 proteinu prostřednictvím onkogenů E6 a E7, čímž dochází ke snížení reparačních mechanismů keratinocytů a zabránění apoptózy buněk poškozených UV zářením. Předpokládá se role HPV infekce v časných stádiích onkogeneze z důvodu detekce HPV genomu zejména v aktinických keratózách a *in situ* karcinomech. Virová nálož a replikace viru v nádorových buňkách SCC je ve srovnání s jeho prekurzory nižší, což nasvědčuje pravděpodobně jen přechodné roli HPV infekce ve vzniku SCC. Prevalence záchyty HPV v SCC se v transplantované populaci pohybuje kolem 30 - 90 %, zatímco u imunokompetentních jedinců přesahuje 50 % (85). Hlavním rezervoárem HPV jsou zřejmě vlasové folikuly, a to zejména v oblasti obočí (111). Studie ukazují, že vysoká virová nálož v této lokalizaci je asociována s vyšším rizikem SCC u pacientů po transplantacích (112). Riziko SCC navíc stoupá při záchyty virové DNA ve folikulech obočí a zároveň protilátek proti alespoň jednomu subtypu HPV v séru pacienta.

d. Ostatní faktory v etiopatogenezi kožních nádorů

Nově zkoumaná je také souvislost antimykotické terapie vorikonazolem s vyšším výskytem kožních nádorů u transplantovaných. Vorikonazol představuje širokospektré antimykotikum, které je běžně podávané pacientům po transplantaci plic a kostní dřeně v rámci profylaxe či léčby mykotických infekcí. Recentně provedené retrospektivní studie potvrdily, že léčba vorikonazolem je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik SCC a je asociována s agresivnějším chováním nádoru (113 - 116). Riziko SCC je u těchto pacientů zvýšeno 2,6násobně (115). Délka terapie navíc koreluje s počtem nemelanomových kožních nádorů (116).

3. Cíl práce a hypotézy

3.1 Cíl práce

1. Určit velikost rizika vzniku kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin ve srovnání s běžnou českou populací.
2. Určit velikost rizika vzniku ostatních maligních onemocnění u pacientů po transplantaci ledvin ve srovnání s běžnou českou populací.
3. Zjistit, jaký je podíl rizikových, resp. riziko modifikujících faktorů na výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin v ČR.
4. Odvodit optimální strategii pro skrínung kožních nádorů v rámci dispenzarizace pacientů po transplantaci ledvin v ČR.

3.2 Pracovní hypotéza

Na základě přehledu dosavadních poznatků týkajících se problematiky nádorových onemocnění u pacientů po orgánových transplantacích očekáváme ve sledované kohortě pacientů po transplantaci ledvin vyšší riziko nádorových onemocnění, zejména nemelanomových kožních nádorů, ve srovnání s obecnou českou populací.

Při analýze zkoumaných rizikových faktorů předpokládáme vyšší incidenci kožních nádorů ve skupině pacientů užívajících v rámci udržovací terapie cyklosporin či azathioprin a v rámci indukční terapie antitymocytní globuliny. Z ostatních rizikových faktorů lze na základě literárního přehledu očekávat vyšší riziko kožních nádorů u pacientů mužského pohlaví, pacientů transplantovaných po 55. roku života a u pacientů světlého fototypu (I-II) s anamnézou zvýšené UV expozice před transplantací.

4. Metodika

Studie byla provedena na kohortě pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v transplantačním centru Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze a byli v období od ledna 2013 do ledna 2016 odesláni k dermatologickému vyšetření v rámci pravidelných nefrologických kontrol po transplantaci. Ve sledovaném období navštívilo naši ambulanci celkem 802 pacientů, ze kterých jsme po uplatnění níže uvedených vylučovacích kritérií do studie zařadily a dále analyzovali 797 pacientů. Studie byla schválena Etickou komisí IKEM.

Vylučovací kritéria:

- Detekce zhoubného onemocnění během prvních 6 měsíců po transplantaci
- Případ zhoubného onemocnění bez histologické verifikace

4.1. Charakteristika kohorty

Sledovaný soubor zahrnoval celkem 797 pacientů (524 mužů a 273 žen), kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1980 - 2016. Průměrný věk v době transplantace byl u všech pacientů 48,73 let (medián 50, rozmezí 5 - 82). Transplantace ledviny byla u většiny pacientů provedena z důvodu diabetické nefropatie, polycystického onemocnění ledvin, IgA nefropatie, tubulointerstiální nefropatie a vaskulární nefropatie. U 61 pacientů byla provedena kombinovaná transplantace ledvin a pankreatu/jater, 118 pacientů podstoupilo retransplantaci ledviny a 9 pacientů podstoupilo transplantaci dalších solidních orgánů. Studovaný soubor zahrnoval 10 zemřelých pacientů (1,3 %), v žádném z případů se nejednalo o úmrtí z důvodu maligního onemocnění.

Pro analýzu udržovací imunosuprese jsme pacienty rozdělili do 3 skupin podle nejčastější trojkombinace užívaných imunosupresivních preparátů. Většina sledovaných pacientů byla léčena trojkombinací takrolimu, mykofenolát mofetilu a kortikoidů. V případě vysazení, výměny či nasazení nového imunosupresivního preparátu v

potransplantačním období jsme do další analýzy zahrnuli všechna imunosupresiva užívaná po dobu delší 6 měsíců. Pro analýzu indukční terapie jsme využili skupinu pacientů léčených stejnou a zároveň nejčastější udržovací imunosupresí, kterou jsme rozdělili do dvou skupin dostávajících antitymocytní globuliny nebo protilátku anti CD-25 (basliliximab, daclizumab). Podrobný přehled studované kohorty je zobrazen v tabulce 4 a 5.

4.2 Sběr a analýza dat

Dermatologické vyšetřování a sledování odeslaných pacientů po transplantaci ledvin probíhalo v 3 - 12 měsíčních intervalech dle stanovení individuálního rizika v kožní ambulanci zřízené k těmto účelům v IKEM. Diagnostika kožních nádorů vycházela z fyzikálního a dermatoskopického vyšetření pacienta a následné excizi suspektních lézí s histologickým vyšetřením. Byla sledována lokalizace, typ nádoru, frekvence opakovaných nádorů a časový odstup jejich vzniku od transplantace. Zároveň byly zaznamenávány údaje o faktorech, které mohou studovanou asociaci ovlivnit v důsledku možných confounderů nebo biologických interakcí (věk v době transplantace, pohlaví, typ a délka imunosupresivní terapie, fototyp, kouření, míra expozice slunečnímu záření a další individuální environmentální a behaviorální faktory). Údaje o výskytu dalších zhoubných onemocnění byly získány z dokumentace pacientů v IKEM. Restrikce byla uplatněna na případy bez histologické verifikace.

Incidence zhoubných novotvarů u pacientů po transplantaci ledvin byla porovnána s odpovídajícími parametry celé české populace. Data o výskytu zhoubných novotvarů v běžné české populaci byla získána z Národního onkologického registru spravovaného ÚZIS. Jelikož jsou data v tomto onkologickém registru aktualizována vždy s jistým zpožděním, byly pro kalendářní roky s chybějícími údaji o incidenci kožních nádorů vypočteny očekávané incidence. K odhadu velikosti relativního rizika pro jednotlivé typy detekovaných zhoubných onemocnění byl pomocí nepřímé standardizace vypočten index standardizované morbidity a mortality (SMR). Pro analýzu přežití byla použita Coxova regresní analýza a Kaplan Meierova analýza.

Tabulka 4. Charakteristika souboru pacientů po transplantaci ledviny

Charakteristika	Počet pacientů	%
Pohlaví		
Muži	524	65,7
Ženy	273	34,3
Doba transplantace		
1980 -1999	97	12,2
2000- 2016	700	87,8
Věk v době transplantace		
< 30 let	91	11,4
≥ 30 let < 50 let	294	36,9
≥ 50 let	412	51,7
Indikace k transplantaci		
Diabetická nefropatie	145	18,2
Polycystické onemocnění ledvin	113	14,2
IgA nefropatie	105	13,2
Tubulointersticiální nefropatie	68	8,5
Vaskulární nefropatie	64	8,0
Ostatní	302	37,9
Typ transplantovaného orgánu		
Ledvina	736	92,3
Ledvina + pankreas	59	7,4
Ledvina + játra	2	0,3
Další transplantace		
Ledvina (retransplantace)	118	14,8
Pankreas	4	0,5
Játra	3	0,4
Langerhansovy ostrůvky	2	0,3
Žádná	670	84,0

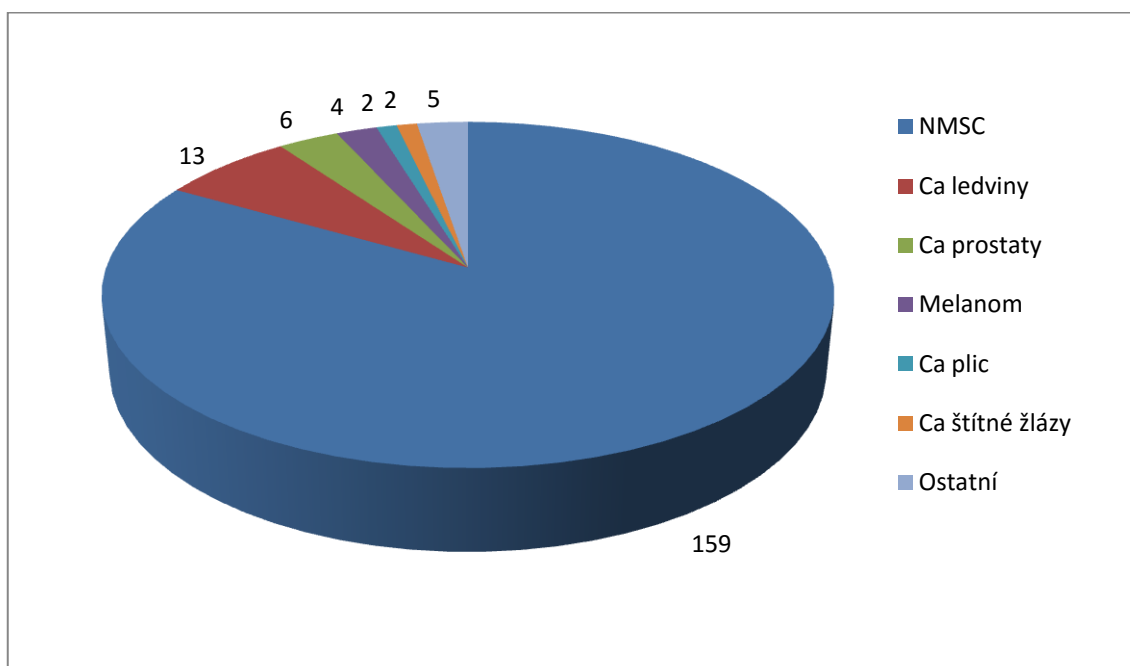
Tabulka 5. Další charakteristika souboru pacientů po transplantaci ledviny

Charakteristika	Počet pacientů	%
Udržovací imunosupresivní terapie		
Skupina 1 (TAK+MFM+KS)	556	69,8
Skupina 2 (CyA+MFM+KS)	41	5,1
Skupina 3 (CyA+TAK+MFM+KS)	36	4,5
Ostatní méně časté kombinace	164	20,6
Indukční imunosupresivní terapie		
Skupina A (antitymocytární globuliny, ATG)	389	48,8
Skupina B (anti CD-25)	215	27
Ostatní (žádná/nezjištěno)	193	24,2
Počty neshod HLA		
1-2	153	19,2
3-4	414	52
≥ 5	153	19,2
Nezjištěno	77	9,6
Barva očí		
Světlá (modrá, zelená, šedá)	392	49,2
Tmavá (hnědá)	205	25,7
Nezjištěno	200	25,1
Fototyp kůže		
I-II	376	47,2
≥ III	266	33,4
Nezjištěno	155	19,4
UV expozice před transplantací		
Žádná	370	46,4
3-6 měsíce/ rok	85	10,7
12 měsíců/ rok	93	11,7
Nezjištěno	249	31,2

5. Výsledky

Ve studovaném souboru 797 pacientů (524 mužů a 273 žen) jsme detekovali celkem 192 nádorových onemocnění u 86 pacientů (64 mužů a 22 žen). Kožní nádory představovaly nejpočetnější skupinu malignit a objevily se u 63 (7,9 %) pacientů. Nejčastějším typem kožní malignity byly nemelanomové kožní nádory, kterých bylo diagnostikováno celkem 159 případů u 61 (7,7 %) pacientů. Maligní melanom se objevil pouze u 4 (0,5 %) pacientů. Ostatní nádorová onemocnění postihla 28 (3,5 %) pacientů, přičemž u 5 pacientů byl současně detekován kožní nádor. Přehled distribuce jednotlivých typů nádorových onemocnění v kohortě přináší graf 2. Střední doba sledování představovala 64 měsíců.

Graf 2. Přehled všech nádorových onemocnění ve sledovaném souboru (n = 192)



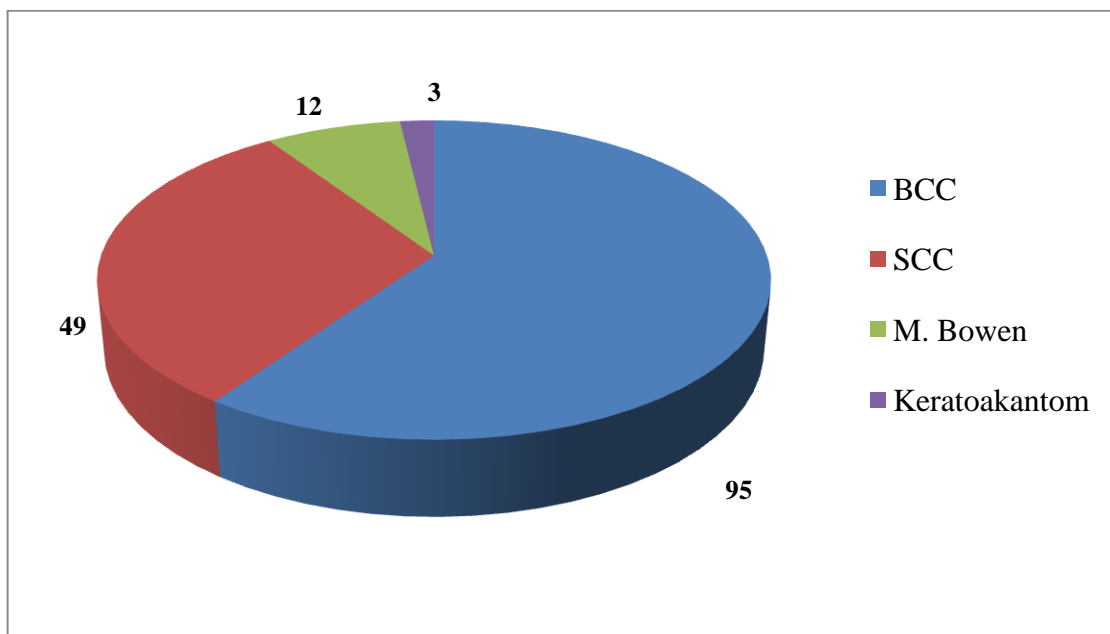
Nemelanomové kožní nádory

Nemelanomové kožní nádory (C44 - jiný zhoubný nádor kůže) představovaly nejčastější typ nádoru ve sledované populaci. Celkem bylo diagnostikováno 159 případů těchto malignit u 61 pacientů (46 mužů a 15 žen). Bazocelulární karcinom byl nejčastějším typem kožního nádoru ($n = 95$; 59,7 %), následovaný spinocelulárním karcinomem ($n = 49$; 30,8 %). Dále jsme detekovali 12 případů morbus Bowen a 3 případy keratoakantomu (Graf 3). Nezaznamenali jsme žádný případ karcinomu z Merkelových buněk. Do naší analýzy jsme nezahrnuli diagnostikované případy aktinických keratóz, které jsou sice v současné době považovány za karcinomy *in situ*, ale dle MKN klasifikace se dosud neřadí do kategorie C44 podléhající onkologickému hlášení a nejsou tedy obsaženy ve srovnávací skupině nádorů v běžné české populaci.

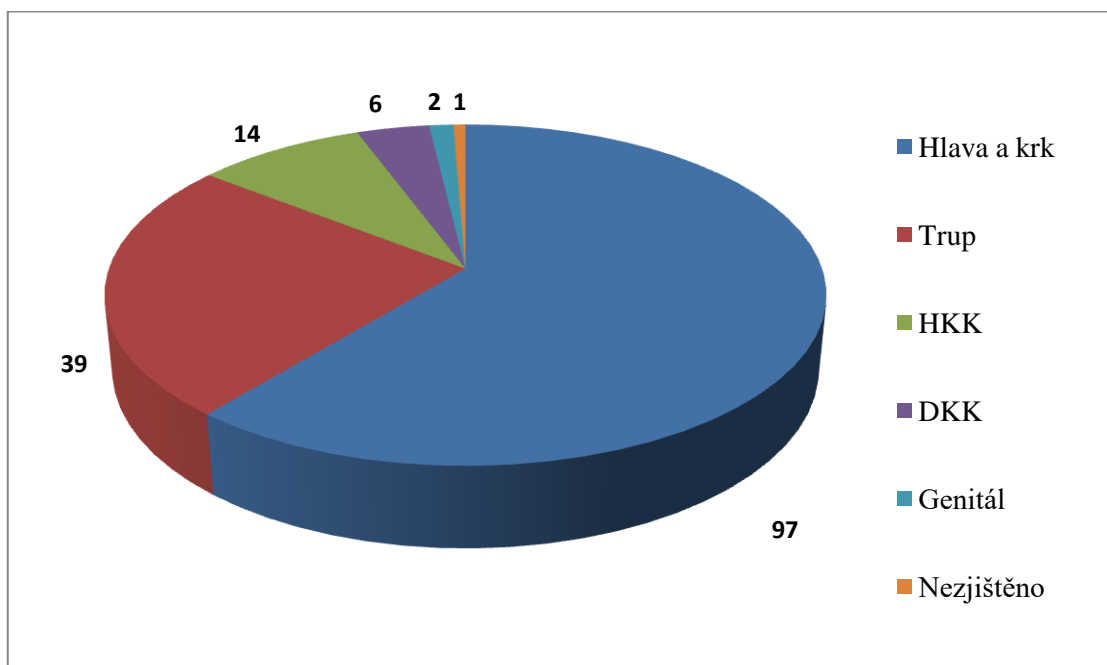
Mnohočetné nemelanomové kožní nádory se objevily u více než poloviny pacientů. Více než jeden nádor byl diagnostikován u 35 pacientů, více než 3 novotvary vznikly u 13 pacientů a v 8 případech bylo dokonce detekováno více než 5 novotvarů. Nejčastější lokalizace byla oblast hlavy a krku (61 %), méně často se nádory vyskytovaly na trupu (24,5 %) a horních končetinách (8,8 %) a jen vzácně postihovaly oblast dolních končetin a genitálu (Graf 4). Medián do vzniku nemelanomového kožního nádoru byl 96 měsíců (rozsah 10 - 369) po transplantaci a klesal se zvyšujícím se věkem v době transplantace. Vztah mediánu do vzniku kožního novotvaru a věku v době provedení transplantace je znázorněn na grafu 5. Do ukončení sběru dat v lednu 2016 nebyl u pacientů s nemelanomovým kožním nádorem pozorován žádný případ rekurence onemocnění či metastatického procesu.

Relativní riziko pro nemelanomové kožní nádory vyjádřené jako SMR bylo odhadnuto na 6,42 ($P < 0,001$; 95%CI = 4,96 - 8,19) s tím, že riziko vzniku nádoru narůstalo v závislosti na době po transplantaci. Závislost ukazatele SMR na časovém odstupu od transplantace zobrazuje graf 6.

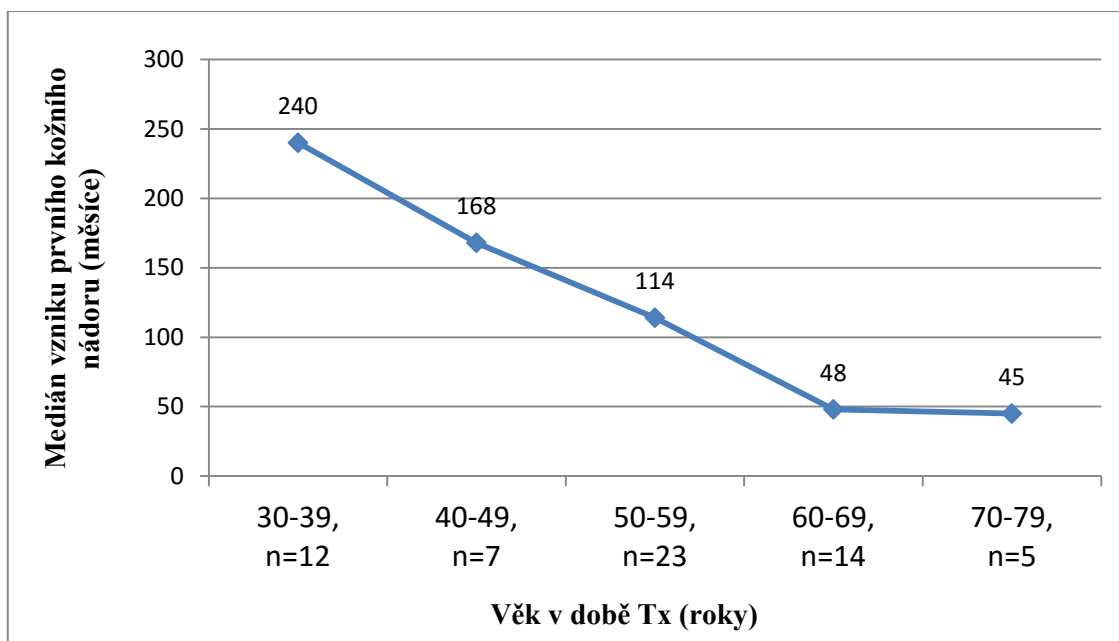
Graf 3. Typy nemelanomových kožních nádorů ve sledovaném souboru (n = 159)



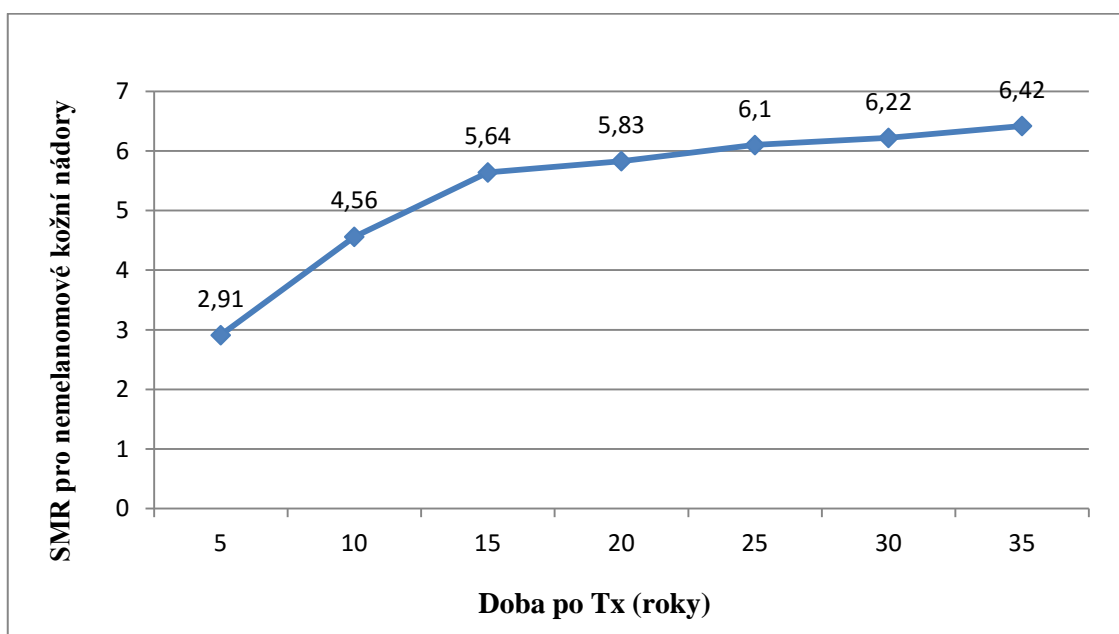
Graf 4. Lokalizace nemelanomových kožních nádorů v souboru (n = 159)



Graf 5. Medián vzniku nemelanomového kožního nádoru od transplantace pro věkové skupiny v době transplantace



Graf 6. Nárůst SMR pro nemelanomové kožní nádory v závislosti od doby po transplantaci



V rámci analýzy udržovací imunosupresivní terapie naše výsledky demonstrují statisticky signifikantní rozdíly ve skupině 1 (TAK+MFM+KS) a skupině 3 (CyA+TAK+MFM+CS) na rozdíl od skupiny 2 (CyA+MFM+KS), kde odhadované riziko nedosahuje statistické významnosti. Analýza indukční terapie, která byla provedena ve skupině 1 užívající stejnou udržovací imunosupresi, potvrzuje signifikantně zvýšené SMR ve skupině A užívající antitymocyární globuliny. Ve skupině B léčené anti CR-25 (basiliximab, daclizumab) nedosahuje odhadované riziko hladinu statistické signifikance. Výsledky sumarizuje tabulka 6 a 7.

Tabulka 6. SMR nemelanomových kožních nádorů pro jednotlivé kombinace udržovací imunosuprese

Udržovací imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet NMSC	SMR (95%CI)	P
Skup.1 (TAK+MFM+KS)	556 (69,8)	23	5,19 (3,38-7,65)	0,000
Skup. 2 (CyA+MFM+KS)	41 (5,1)	2	1,71 (0,34-5,49)	0,395
Skup.3 (CyA+TAK+MFM+KS)	36 (4,5)	7	9,62 (4,29-18,89)	0,001

Tabulka 7. SMR nemelanomových kožních nádorů pro jednotlivé typy indukční imunosuprese

Indukční imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet NMSC	SMR (95%CI)	P
Skup. A (ATG)	293 (36,8)	9	4,14 (2,05-7,56)	0,000
Skup. B (anti CD-25)	179 (22,5)	2	2,02 (0,40-6,48)	0,293

Maligní melanom

Ve sledovaném souboru jsme detekovali celkem 4 případy maligního melanomu, které se objevily u 3 mužů a 1 ženy. Medián do stanovení diagnózy melanomu byl 90 měsíců (rozsah 40 - 174) po transplantaci. Ve dvou případech se jednalo o melanomy větší tloušťky (Breslow 3,8 a 4), u jednoho pacienta o melanom *in situ* a u jednoho pacienta byl diagnostikován uveální melanom. V době ukončení sběru dat nedošlo ani v jednom z případů k rozvoji pokročilého onemocnění či úmrtí. Hodnota SMR pro melanom byla odhadnuta na 2,59 ($P = 0,08$; 95%CI = 0,89 - 6,15).

Analýza imunosupresivní terapie byla limitována malým počtem pacientů s diagnózou melanomu, kdy výsledky SMR pro jednotlivé skupiny imunosuprese znázorněné v tabulce 8 a 9 nedosahují statistické významnosti.

Tabulka 8. SMR melanomu pro jednotlivé kombinace udržovací imunosuprese

Udržovací imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet MM	SMR (95%CI)	<i>P</i>
Skup.1 (TAK+MFM+KS)	556 (69,8)	1	1,46 (0,13-6,81)	0,567
Skup. 2 (CyA+MFM+KS)	41 (5,1)	0	0,00 (0,00-16,49)	0,817
Skup.3 (CyA+TAK+MFM+KS)	36 (4,5)	1	7,73(0,70-36,03)	0,075

Tabulka 9. SMR melanomu pro jednotlivé typy indukční imunosuprese

Indukční imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet MM	SMR (95%CI)	<i>P</i>
Skup. A (ATG)	293 (36,8)	9	4,14 (2,05-7,56)	0,000
Skup. B (anti CD-25)	179 (22,5)	2	2,02 (0,40-6,48)	0,293

Ostatní kožní nádory

Z ostatních kožních malignit byl v naší kohortě pozorován vznik kožního lymfomu u pacientky léčené kombinací cyklosporinu, azathioprinu a kortikoidů. Tumor se objevil 108 měsíců od transplantace v oblasti hlavy a byl úspěšně léčen chirurgickou excizi na spádovém pracovišti. Údaje o histologickém typu lymfomu se nám bohužel do ukončení sběru dat nepodařilo získat.

U sledovaných pacientů jsme nedetkovali žádný případ Kaposiho sarkomu či jiného typu kožního novotvaru.

Interní malignity

Kromě kožních nádorů jsme analýzou sledovaného souboru identifikovali celkem 28 případů interní malignity (22 mužů a 6 žen). Přehled jednotlivých typů diagnostikovaných zhoubných onemocnění přináší tabulka 10.

Nejčastějším typem mimokožního nádoru, a tedy druhým nejčastějším typem nádorového onemocnění v analyzované skupině pacientů po transplantaci ledviny, byl karcinom ledviny ($n = 13$; 1,6 %) s odhadovaným SMR = 5,90 ($P = 0,000$; 95%CI = 3,30-9,81). Následoval karcinom prostaty ($n = 6$; 0,8 %) s odhadovaným SMR = 1,21 ($P = 0,593$; 95%CI = 0,50 - 2,50). Medián do stanovení diagnózy činil 85 měsíců (rozsah 8 - 236) pro karcinom ledviny a 168,5 měsíců (rozsah 12 - 302) pro karcinom prostaty. K méně častým nádorovým onemocněním patřil karcinom plic ($n = 2$; 0,3 %) a karcinom štítné žlázy ($n = 2$; 0,3 %). Ostatní nádory včetně potransplantačních lymfomů se vyskytly jen v ojedinělých případech

Analýzou jednotlivých kombinací imunosupresivní terapie jsme pravděpodobně z důvodu malého počtu pacientů s diagnózou těchto malignit demonstrovali statisticky nevýznamné hodnoty SMR. Přehled této analýzy pro karcinom ledviny a karcinom prostaty je zobrazen v tabulkách 11 - 14.

Tabulka 10. Přehled jednotlivých typů kožních i mimokožních nádorů ve sledovaném souboru s odpovídajícími ukazateli SMR

Typ nádoru	Počet pacientů (%)	Muži (%)	Ženy (%)	Medián do stanovení diagnózy (měs)	SMR (95%CI)	P
NMSC	61 (7,7)	46 (8,8)	15 (5,5)	96	6,42 (4,96 - 8,19)	0,000
Melanom	4 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,4)	90	2,59 (0,89 - 6,15)	0,080
Ca ledviny	13 (1,6)	12 (2,3)	1 (0,4)	85	5,90 (3,30 - 9,81)	0,000
Ca prostaty	6 (0,8)	6 (1,1)	0	168,5	1,21 (0,50 - 2,50)	0,593
Ca plic	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,4)	115,5	-	-
Ca štítné žlázy	2 (0,3)	0	2 (0,7)	143,5	-	-
Ca jícnu	1 (0,1)	1 (0,2)	0	32	-	-
Ca laryngu	1 (0,1)	1 (0,2)	0	124	-	-
Ca cervixu	1 (0,1)	0	1 (0,4)	156	-	-
Ca varlete	1 (0,1)	1 (0,2)	0	60	-	-
Lymfom	1 (0,1)	1 (0,2)	0	-	-	-

Tabulka 11. SMR Ca ledviny pro jednotlivé kombinace udržovací imunosuprese

Udržovací imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet Ca	SMR (95%CI)	P
Skup.1 (TAK+MFM+KS)	556 (69,8)	2	2,04 (0,41-6,54)	0,229
Skup. 2 (CyA+MFM+KS)	41 (5,1)	1	4,42 (0,40-20,61)	0,148
Skup.3 (CyA+TAK+MFM+KS)	36 (4,5)	2	13,16(2,63-42,20)	0,008

Tabulka 12. SMR Ca ledviny pro jednotlivé typy indukční imunosuprese

Indukční imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet Ca	SMR (95%CI)	P
Skup. A (ATG)	293 (36,8)	2	4,31(0,86-13,81)	0,068
Skup. B (anti CD-25)	179 (22,5)	0	0,00(0,00-11,40)	0,963

Tabulka 13. SMR Ca prostaty pro jednotlivé kombinace udržovací imunosuprese

Udržovací imunosuprese	Počet pacientů (%)	Počet Ca	SMR (95%CI)	P
Skup.1 (TAK+MFM+KS)	556 (69,8)	2	0,90 (0,18-2,90)	0,979
Skup. 2 (CyA+MFM+KS)	41 (5,1)	0	0,00 (0,00-4,13)	0,549
Skup.3 (CyA+TAK+MFM+KS)	36 (4,5)	0	0,00 (0,00-6,84)	0,801

Tabulka 14. SMR Ca prostaty pro jednotlivé typy indukční imunosuprese

Indukční imunosuprese	Počet pac. (%)	Počet Ca	SMR (95%CI)	P
Skup. A (ATG)	293 (36,8)	2	1,91 (0,38-6,12)	0,326
Skup. B (anti CD-25)	179 (22,5)	0	0,00 (0,00-6,29)	0,760

Analýza rizikových faktorů pro nemelanomové kožní nádory

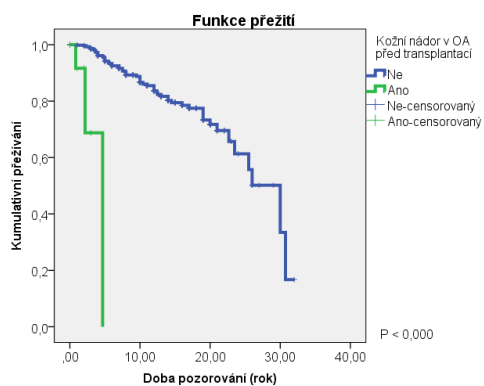
Využitím Kaplan - Meierovy analýzy byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ve výskytu NMSC po transplantaci u pacientů užívajících cyklosporin, antitymocyární globulin a rovněž u pacientů s výskytem kožního nádoru před transplantací (Graf 7, 8, 9). Analýza ostatních faktorů (ostatní typy udržovací a indukční imunoprese, kouření, přítomnost kožního nádoru v rodinné anamnéze, počet dysplastických névů, počet celkových pigmentových névů, fototyp, barva očí) nedosahovala hladin statistické významnosti.

Využitím Coxovy regresní analýzy se jako nejvýznamnější prediktor vzniku nemelanomového kožního nádoru jevila anamnéza kožního nádoru u pacienta před transplantací (HR = 28,814; 95%CI = 8,14 - 109,09; $P = 0,000$) (Tabulka 15). Tento ukazatel tedy vyjadřuje až 28násobně větší riziko vzniku NMSC u pacientů s anamnézou kožní malignity před transplantací ve srovnání s pacienty bez výskytu kožního nádoru před transplantací. Zohledněním věku pacientů v době transplantace tento ukazatel nabýval nižších hodnot (HR = 2,846). Coxovou regresní analýzou jsme se pokusili kromě věku kontrolovat více faktorů, zde ale uvádíme výsledný nejjednodušší model.

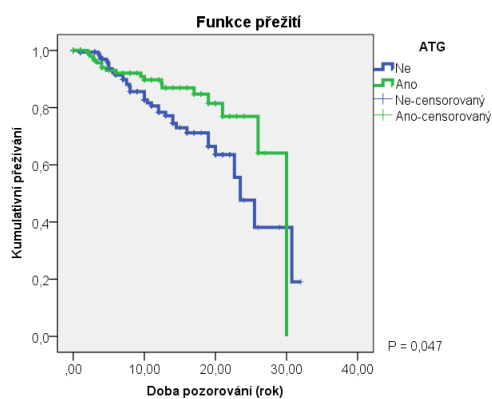
Tabulka 15. Nejvýznamnější prediktory vzniku NMSC (Coxova-regresní analýza)

Prediktor	Hazard ratio (HR)	95 %CI	<i>P</i>
Kožní nádor v OA před Tx	28,814	8,148 - 109,097	0,000
Věk v době Tx	1,098	1,069 - 1,128	0,000
Kožní nádor před Tx	2,846	2,846 - 37,056	0,000

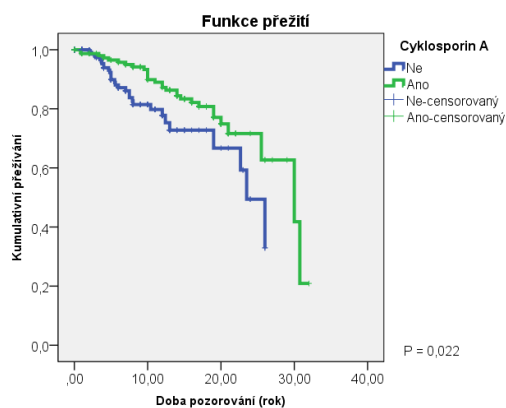
Graf 7. Kožní nádor v osobní anamnéze před trasplantací jako významný prediktor pro vznik NMSC (Kaplan-Meierova analýza)



Graf 8. Léčba antitymocytním globulinem jako významný prediktor pro vznik NMSC (Kaplan-Meierova analýza)



Graf 9. Léčba cyklosporinem A jako významný prediktor pro vznik NMSC (Kaplan-Meierova analýza)



6. Diskuze

Nádorové komplikace dnes nepochybně patří mezi hlavní příčiny morbidity a mortality u pacientů po orgánových transplantacích a z dlouhodobého hlediska tak významně ovlivňují prognózu těchto pacientů. Pozornost je proto stále více věnována možnostem zlepšení prevence maligních onemocnění. Jelikož právě kožní nádory představují nejčastější nádorová onemocnění v transplantované populaci, narůstá v posledních letech také význam prevence kožních nádorů stejně jako důležitost dermatologického skríningu. Vzhledem k faktu, že UV záření sehrává v procesu kožní kancerogeneze zásadní roli, nedílnou součástí prevence vzniku kožních malignit se během posledních desítek let stala zejména důsledná fotoprotekce. Je však známo, že kromě UV záření a genetických faktorů se na vzniku kožních nádorů podílí mnoho dalších endogenních a exogenních faktorů, přičemž v transplantované populaci se jako zásadní jeví zejména dlouhodobá imunosupresivní terapie. Zkoumání těchto faktorů a aplikace nových poznatků do preventivní strategie potransplantační péče představuje slibný nástroj ke snížení incidence kožních nádorů a ke zlepšení prognózy pacientů po orgánových transplantacích.

6.1 Porovnání dosažených výsledků s výstupy studií provedených v ČR

V České republice bylo provedeno několik studií hodnotících výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny. Po provedení rešerše odborné literatury jsme však z dostupných zdrojů zjistili, že porovnáním výskytu zhoubných nádorů u transplantovaných s referenční skupinou představovanou běžnou českou populací a odhadem velikosti rizika pro pacienty po transplantaci ledviny v ČR se zabývala pouze jedna z těchto studií provedená autorským kolektivem Kalinová et al.

Jedna z prvních velkých studií popisujících výskyt zhoubných onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny v ČR je práce kolektivu Lácha et al. publikovaná v roce 1994. Studie retrospektivně analyzovala skupinu 879 pacientů, kteří podstoupili

transplantaci ledviny v období 1966 - 1992 a byli sledováni v pražském IKEM. Ve sledovaném souboru bylo diagnostikováno nádorové onemocnění celkem u 32 (3,6 %) pacientů. Nejpočetnější skupinu představovaly nádory močového ústrojí, kde byl nejvíce zastoupen karcinom ledviny (n = 7), méně často jiný nádor močových cest (n = 5). Následovaly nádory gastrointestinálního ústrojí (n = 4), lymfomy (n = 3), karcinom plic (n = 2). Kožní nádory tvořily pouze čtvrtinu všech detekovaných maligních onemocnění. Průměrná doba do vzniku potransplantační malignity činila 42,2 měsíců. Další analýzou autoři neprokázali závislost vzniku novotvaru na typu užívané imunosupresivní terapie. Konfrontací těchto výstupů s výsledky námi provedené studie se jako nejvíce pozoruhodný jeví poměrně nízký počet zjištěných kožních malignit ve studované populaci. Tento rozdíl lze nejspíše vysvětlit chybením dat týkajících se dermatoonkologické anamnézy ve zdravotnické dokumentaci analyzované skupiny pacientů. Vzhledem k tomu, že většina pacientů transplantovaných v IKEM byla v minulosti sledována pouze spádovými dermatology a excize suspektních kožních novotvarů byla prováděna na spádových chirurgických pracovištích, lze spekulovat, že únik dat o anamnéze kožních novotvarů právě tímto způsobem může významně podhodnocovat výskyt kožních nádorů v daném souboru pacientů. Od ledna 2013 byla k účelům sledování pacientů po transplantaci ledviny v IKEM zřízena kožní ambulance přímo v prostorách IKEM. Tato ambulance vytváří optimální prostředí pro zachycení a pravidelné sledování pacientů dispenzarizovaných po transplantaci ledviny v IKEM, a tím v našem projektu významně snížila únik dat o výskytu kožních malignit u daných pacientů.

Zásadní pro porovnání výsledků námi provedené studie se jeví práce autorů Kalinová et al., která obdobně jako naše studie porovnává výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny v ČR s externí skupinou představovou běžnou českou populací, a to využitím údajů z Národního onkologického registru (NOR) (117). Na rozdíl od metodiky naší studie je práce olomouckých kolegů retrospektivní, a tedy údaje o transplantovaných pacientech byly získány pouze ze zdravotnické dokumentace. Autoři analyzovali o něco menší soubor 603 pacientů, kteří

podstoupili transplantaci ledviny v období od ledna 1984 do prosince 2009 v transplantačním centru Fakultní nemocnice Olomouc. Střední doba sledování byla 5,5 roku, čímž se přibližovala naší studii. Nádorové onemocnění vzniklé *de novo* po transplantaci bylo zjištěno u 92 (15,3 %) pacientů. Kožní nádor se vyskytl u 55 pacientů, z toho nejpočetnější byly nádory nemelanomové postihující 52 (8,6 %) pacientů, 2 pacienti měli maligní melanom a u jednoho pacienta byl diagnostikován karcinom z Merkelových buněk. Ze 124 celkem detekovaných nemelanomových kožních nádorů představoval bazocelulární karcinom podobně jako i v našem souboru nejfrekventovanější typ kožního nádoru (61,2 % vs. 59,7 % v našem souboru), následován byl spinocelulárním karcinomem (38,7 % vs. 30,8 % v našem souboru). Průměrná doba do stanovení diagnózy činila 62,4 měsíců. Porovnáním s běžnou českou populací bylo vyčísleno riziko pro nemelanomové kožní nádory vyjádřené ukazatelem SMR = 7,39 ($P < 0,05$; 95%CI = 5,52 - 9,7), což se přibližuje námi odhadovanému riziku SMR = 6,42 ($P < 0,001$; 95%CI = 4,96 - 8,19) (Tabulka 16). Výskyt melanomu ve sledovaném souboru odpovídá riziku SMR = 2,52 (95% CI = 3,83 - 69,87), což je totožné s námi vypočteným SMR = 2,59 ($P = 0,08$; 95%CI = 0,89 - 6,15). Práce neuvádí incidenci ostatních zhoubných onemocnění, a neumožňuje tak porovnání mimokožních nádorů detekovaných v naší kohortě. V jiné publikaci se tento kolektiv autorů zabýval analýzou rizikových faktorů, při které byla zjištěna statisticky významná asociace mezi výskytem kožního nádoru a věkem pacienta v době transplantace a typem imunosupresivní terapie (2). Pacienti, kteří užívali v rámci udržovací imunosuprese kombinaci obsahující mykofenolát mofetil, měli signifikantně méně kožních nádorů než pacienti s jinou kombinací imunosupresivních preparátů. Na rozdíl od našich výsledků citovaná práce neposkytuje porovnání rizika vyjádřeného pro jednotlivé typy imunosupresivní terapie ukazatelem SMR. Pro analýzu udržovací, a v našem případě navíc i indukční imunosuprese, jsme v našem projektu zvolili poněkud odlišnou metodiku. Pacienty jsme rozdělili do analyzovaných skupin tak, abychom mohli prostřednictvím ukazatele SMR vyhodnotit riziko zhoubných onemocnění pro nejčastější kombinace léčiv. Naše výsledky tak demonstrují statisticky signifikantní rozdíly ve skupině léčené kombinací TAK+MFM+KS a rovněž ve skupině užívající

CyA+TAK+MFM+CS (představovanou pacienty, u kterých byl CyA v posttransplantačním období zaměněn za TAK, méně často naopak). Analýza dalších kombinací udržovací imunoprese nedosahovala statistické významnosti, pravděpodobně pro nízký počet pacientů.

Informaci o častém výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin přináší i práce plzeňského kolektivu Cetkovská et al, která byla provedena na menším souboru 258 pacientů po transplantaci ledviny (3). Práce prezentuje deskriptivní charakteristiky kohorty a statistickou analýzu několika rizikových faktorů, na rozdíl od naší studie však neposkytuje porovnání s externí skupinou. Kožní nádory byly zjištěny u 55 (21,3 %) pacientů. Podobně jako v naší práci byl bazocelulární karcinom (n=60; 65,9 %) nejčastějším typem kožního nádoru, následoval spinocelulární karcinom (n=27; 29,7 %) a maligní melanom (n = 4; 4,4 %). Statisticky významná byla závislost vzniku kožních nádorů na věku pacienta, fototypu kůže a délce působení imunopresiv. Zajímavým zjištěním autorů tohoto projektu je, že pouze třetina transplantovaných pacientů používala fotoprotekci i přes doporučení nefrologů a dermatologů.

Recentně byly publikovány výsledky retrospektivní kohortové studie zkoumající výskyt kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce v IKEM (4). V souboru 603 pacientů bylo ze zdravotnické dokumentace zjištěno celkem 191 maligních nádorů u 123 (20,4 %) pacientů. Studie poskytuje porovnání incidence detekovaných maligních onemocnění s jejich incidencí v externí kohortě, která je obdobně jako v naší práci představovaná běžnou českou populací. Střední doba sledování byla 6,4 let, čímž se kromě menšího souboru analyzovaných pacientů blíží naší studii. Odhadované SMR = 7,6 pro NMSC ($P < 0,001$) je porovnatelné s našim výsledkem (Tabulka 16). U pacientů po transplantaci srdce lze očekávat vyšší incidenci kožních nádorů ve srovnání s pacienty po transplantaci jiných solidních orgánů. Důvodem jsou pravděpodobně intenzivnější imunopresivní režimy, vyšší věk v době transplantace a zřejmě i role dalších faktorů. Vyšší riziko SCC u pacientů po transplantaci srdce užívajících nejvyšší

dávky cyklosporinu v rámci udržovací imunosupresivní terapie (z důvodu fatálních následků při ztrátě štěpu) již bylo dříve demonstrováno v několika zahraničních studiích (118). Na základě porovnání naší kohorty a kohorty pacientů po transplantaci srdce nelze ale jednoznačně potvrdit, zda mají pacienti po transplantaci srdce v ČR vyšší riziko vzniku kožních tumorů v porovnání s pacienty po transplantaci ledvin. Konfrontací výsledků obou studií však lze pozorovat rozdílný poměr jednotlivých typů kožních nádorů, kdy poměr SCC:BCC v souboru pacientů po transplantaci srdce činí 1,6 a v naší sledované kohortě dosahuje pouze 0,5. Vyšší výskyt SCC ve srovnání s BCC v kohortě pacientů po transplantaci srdce bude nejspíše souviset s rozdílnými imunosupresivními režimy, jelikož téměř polovina pacientů po transplantaci srdce užívala cyklosporin v rámci udržovací imunosupresivní terapie. Z méně častých typů kožních nádorů autoři ve sledovaném souboru zjistili 4 případy morbus Bowen, 3 maligní melanomy, 2 keratoakantomy a u jednoho pacienta se objevil karcinom z Merkelových buněk. Riziko pro melanom bylo vyjádřeno ukazatelem SMR = 2,5 a podobně jako v naší studii nedosahovalo hladin statistické významnosti. Tato práce jako jediná umožňuje porovnání SMR pro mimokožní nádory vyskytující se u pacientů po orgánových transplantacích v ČR. Nejčastějším typem mimokožní malignity byl karcinom plic s odhadovaným SMR = 2,7 ($P < 0,1$), následoval karcinom prostaty se SMR = 2,03 ($P < 0,1$) a karcinom ledviny se SMR = 2,06 ($P = 0,122$). V našem souboru bylo riziko pro karcinom ledviny vyjádřené ukazatelem SMR o něco vyšší, zatímco riziko pro karcinom prostaty bylo porovnatelné. Překvapivým rozdílem je detekce 12 případů PTLPD v souboru pacientů po transplantaci srdce, zatímco v naší studii jsme zaznamenali výskyt tohoto onemocnění pouze u 1 pacienta. Důvodem je zřejmě již zmiňovaná intenzivnější imunosupresivní terapie používaná u pacientů po transplantacích srdce. Toto porovnání je v souladu s výstupy zahraničních studií, které demonstrovaly až 8násobně vyšší riziko pro non-hodginský lymfom u pacientů po transplantacích jiných solidních orgánů ve srovnání s pacienty po transplantaci ledvin (42).

Tabulka 16. Porovnání výsledků naší práce s výstupy studií provedených u pacientů po orgánových transplantacích v ČR

Kritéria porovnání		Prezentovaná studie	Kalinová et al. 2010	Sečníková et al. 2015
Typ transplantace		ledvina	ledvina	srdce
Soubor pacientů		797	603	686
Střední doba sledování		64 měsíců	5,5 let	6,4 let
Design studie		prospektivní	retrospektivní	retrospektivní
SMR pro jednotlivé typy nádorů (95% CI)	NMSC	6,42 (4,96 - 8,19)	7,39 (5,52 - 9,7)	7,6 (5,94 - 9,59)
	MM	2,59 (0,89 - 6,15)	2,52 (3,83 - 69,87)	2,5 (0,70 - 6,73)
	Ca ledviny	5,90 (3,30 - 9,81)	-	2,06 (0,78 - 4,53)
	Ca prostaty	1,21 (0,50 - 2,50)	-	2,03 (1,05 - 3,62)
	Ca plic	-	-	2,79 (1,8 - 4,15)

6.2 Porovnání dosažených výsledků s výstupy zahraničních studií

Incidence kožních nádorů a ostatních zhoubných onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny

Na rozdíl od ČR v zahraničí se problematikou výskytu kožních nádorů v transplantované populaci zabývala řada publikovaných studií. Velká část těchto prací přináší výsledky získané analýzou menších souborů pacientů, zpravidla pacientů jednoho transplantačního centra. Častou limitací mnohých studií je však absence kontrolní skupiny. Pouze porovnání incidence nádorových onemocnění u transplantovaných s kontrolní skupinou umožňuje získání validních výsledků, které se mohou stát východiskem pro tvorbu racionální strategie pro sledování a skríníng zhoubných onemocnění v transplantované populaci. Toto porovnání umožňuje pouze řádně fungující onkologický registr, který shromažďuje informace o výskytu nádorových onemocnění v dané populaci. Mezi nejlépe fungující registry onkologických onemocnění patří zejména registry skandinávských zemí, což vysvětluje i vysokou citovanost studií provedených v těchto zemích. Při porovnávání jednotlivých publikovaných studií je potřeba zohledňovat určité rozdíly mezi studovanými populacemi, které souvisí zejména s rozdílnou charakteristikou a velikostí studovaného souboru, odlišnou metodikou či odlišnou délkou sledování pacientů.

Mezi studie přinášející nejvalidnější výsledky patří tzv. populační studie, tedy celonárodní studie porovnávající výskyt zhoubných onemocnění v populaci všech transplantovaných pacientů dané země s kontrolní skupinou reprezentovanou nejčastěji běžnou populací. Přehled nejčastěji citovaných studií tohoto typu s porovnáním hodnot SMR pro malignity nejčastěji detekované v naší kohortě (kožní nádory, karcinom ledviny) přináší tabulka 17.

Tabulka 17. Přehled výsledků zahraničních populačních studií zkoumajících výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny

	Rok	Země	Počet pacientů	SMR NMSC/ SCC*	SMR MM	SMR Ca ledviny
Birkeland et al.	1995	Dánsko	5 692	≈ 30	-	≈ 10
Jensen et al.	2010	Dánsko	4 010	81 *	1,1	-
Adami et al.	2003	Švédsko	5 004	56,2	-	5,2
Krynitz et al.	2013	Švédsko	7 952	121 *	2,3	6,2
Kyllönen et al.	2000	Finsko	2 890	39,2	-	8,0
Wisgerhof et al.	2010	Holandsko	1 906	39,6 *	2,9	3,6
Collet et al.	2010	Británie	25 104	16,6	-	7,9
Vegso et al.	2007	Maďarsko	2 535	2,58	-	6,77
Villeneuve et al.	2007	Kanada	11 155	-	-	7,3
Vajdic et al.	2006	Austrálie	10 180	-	-	7,3
Hwang et al.	2011	Korea	1 695	12,5	-	10,5

Z našeho přehledu vyplývá, že nejvíce zmapovaná je situace ve skandinávských zemích. V Dánsku se touto problematikou již před dvaceti lety zabýval kolektiv Birkeland et al. (40) a později Jensen et al. (119). Birkeland et al. analyzovali údaje o 5 692 pacientů po transplantaci ledviny v letech 1964 - 1982, u kterých detekovali celkem 471 zhoubných onemocnění. Celkové SMR pro všechny typy detekovaných nádorů představovalo 4,6 (95% CI = 4,0 - 5,2) pro mužské pohlaví a 4,5 (95% CI = 4,0 - 5,2) pro ženské pohlaví. Demonstrovali 2 - 5násobně vyšší výskyt kolorektálního karcinomu, karcinomu laryngu, karcinomu plic a karcinomu močového měchýře pro obě pohlaví a karcinomu prostaty u mužů. Pro ostatní nádory, tj. nemelanomové kožní nádory, karcinom ledviny a non-hodginský lymfom zaznamenali dokonce 10 - 30násobně vyšší výskyt ve srovnání s referenční skupinou. O několik let později se výskytem onkologických onemocnění v dánské populaci zabýval kolektiv autorů Jensen et al., kteří kromě pacientů po transplantaci srdce, plic a jater analyzovali rovněž 4 010 pacientů po transplantaci ledviny transplantovaných v letech 1977 - 2006. K porovnání s referenční skupinou byl využit Národní onkologický registr, který autorům umožnil vyčíslit SMR zvláště pro jednotlivé typy nemelanomových kožních nádorů. Nejvyšší riziko bylo pozorováno pro SCC, a to ve skupině pacientů po transplantaci srdce (SMR = 113; 95% CI = 74 - 166), následovali pacienti po transplantaci ledviny (SMR = 81; 95%CI = 68 - 96), plic (SMR = 65; 95% CI = 28 - 128) a jater (SMR = 60; 95% CI = 27 - 113). Riziko pro BCC bylo v porovnání se SCC poněkud nižší, nicméně nejvyšší hodnoty byly vypočteny pro pacienty po transplantaci ledviny (SMR = 6,9; 95%CI = 5,8 - 8,1), pro ostatní skupiny transplantovaných pacientů byly tyto hodnoty nižší. Autoři nedemonstrovali zvýšené riziko maligního melanomu u pacientů po transplantaci ledviny (SMR = 1,1; 95%CI = 0,4 - 2,4), stejně tak jako u pacientů po transplantaci dalších solidních orgánů.

Výskyt nádorových onemocnění ve švédské populaci hodnotil kolektiv autorů Adami et al. (42) a recentně taktéž Krynitz et al. (43). Studie Adamiho analyzovala soubor 5 931 pacientů po orgánových transplantacích transplantovaných v letech 1970 - 1997 včetně 5 004 pacientů po transplantaci ledviny. Celkem bylo diagnostikováno 692

nádorových onemocnění, což bylo 4násobně více ve srovnání s externí skupinou představovanou švédskou populací (SMR = 4,0; 95%CI = 3,7 - 4,4). Nejvyšší riziko bylo zjištěno pro nemelanomové kožní nádory (SMR = 56,2), následoval karcinom dutiny ústní (SMR = 53,3) a non-hodginský lymfom (SMR = 6,0). Zajímavé bylo zjištění, že pacienti po transplantaci ostatních solidních orgánů měli ve srovnání s příjemci transplantátu ledvin významně vyšší riziko pro non-hodginský lymfom (RR = 8,4, 95%CI = 4,3 - 16). Práce autorů Krynitz et al. hodnotila celkem 10 476 pacientů transplantovaných v letech 1970 - 2008, z toho 7 952 příjemců transplantátu ledviny. Ve skupině pacientů po transplantaci ledviny bylo zjištěno celkem 2 774 nádorových onemocnění generující SMR = 6,5 (95%CI = 6,3 - 6,8). Nejvyšší riziko bylo vyhodnoceno pro SCC (SMR = 121; 95%CI = 116 - 127). Ve shodě s výsledky práce Jensen et al. bylo riziko pro SCC nejvyšší u pacientů po transplantaci srdce (SMR = 198; 95%CI = 174 - 224) a nejnižší pro pacienty po transplantaci jater (SMR = 32; 95%CI = 24 - 42). Riziko pro maligní melanom bylo srovnatelné s naším výsledkem, asi 2násobně vyšší než je riziko melanomu v běžné populaci (SMR = 2,3; 95%CI = 1,7 - 3,1). Autoři navíc v dalším sledování zjistili, že riziko ostatních nádorů (kromě SCC) zůstalo stabilní, zatímco riziko pro SCC se ztrojnásobilo během 20 let od transplantace nezávisle od typu transplantovaného orgánu.

Situaci ve Finsku popsal Kyllönen et al., který sledoval 2 890 pacientů po transplantaci ledviny v letech 1964 - 1997. Z celkově zjištěných 230 maligních nádorů byly nejčastější kožní nádory (n = 52), následoval karcinom ledviny (n = 22), karcinomy dutiny ústní (n = 14) a kolorektální karcinom (n = 13). Riziko pro kožní nádory vyjádřené ukazatelem SMR bylo opět signifikantně vyšší při porovnání s našim souborem a bylo odhadnuto na 39,22 (95%CI = 29,3 - 51,4).

Srovnatelně se skandinávskými studiemi demonstrovala poměrně vysoké riziko kožních nádorů také studie provedená v Nizozemsku autory Wisgerhof et al. (120). Nádorové onemocnění bylo zjištěno u 327 (17 %) pacientů z celkem sledovaných 1 906 příjemců transplantátu ledviny. Nejčastějším typem malignity byl SCC (SMR = 39,6;

95%CI = 34,2 - 45,9). Z mimokožních nádorů bylo nejvyšší riziko vypočteno pro karcinom štítné žlázy (SMR = 9,5; 95%CI = 4,0 - 22,9), následovala lymfoproliferativní onemocnění, karcinom dutiny ústní a karcinom ledviny.

Porovnáním našich výsledků s výstupy skandinávských studií a studie z Nizozemska lze pozorovat výrazně vyšší riziko kožních nádorů v těchto zemích ve srovnání s naší populací. V naší práci jsme pro nemelanomové kožní nádory demonstrovali SMR = 6,42, zatímco práce z Dánska, Norska, Švédska a Nizozemska při porovnatelné střední době sledování dosahují hodnot 30 - 56 (pro SCC až 121). Tento rozdíl pravděpodobně souvisí s nízkým fototypem kůže u obyvatelů severovýchodních zemí, což představuje jeden ze zásadních rizikových faktorů pro vznik těchto nádorů. Navíc lze spekulovat o roli HPV infekce vzhledem k prokázané vyšší expozici obyvatel těchto zemí HPV virům (121). Limitujícím faktorem při porovnání incidence nemelanomových kožních nádorů s výsledky autorů Jensen et al. a Krynitz et al. je fakt, že naše studie neumožňuje výpočet rizika zvláště pro jednotlivé podtypy těchto nádorů. Důvodem je rozdílný způsob hlášení těchto onemocnění v ČR, která jsou v českém registru evidována pod společnou skupinou (C44 dle MKN klasifikace). V analýze rizika pro maligní melanom jsou naše výsledky ve shodě s prací kolektivu Krynitz et al. a Wisgerhof et al. a demonstrují přibližně 2násobně vyšší incidenci melanomu v transplantované populaci. V rámci porovnání incidence ostatních nádorových onemocnění lze pozorovat srovnatelné riziko pro karcinom ledviny a výrazně nízký výskyt ostatních malignit v naší kohortě, zejména nízký výskyt PTLPD.

Z dalších evropských studií je poměrně často citovanou také práce britských autorů Collet et al., kteří sledovali celkem 25 104 pacientů po transplantaci ledviny transplantovaných v Anglii, Walesu a Skotsku v letech 1980 - 2007 (35). V této kohortě bylo detekováno celkem 2 440 nemelanomových kožních nádorů, pro které bylo vyčísleno SMR = 16,6 (95%CI = 15,9 - 17,3). Kromě kožních nádorů bylo zjištěno 1 982 dalších maligních onemocnění s nejvyšším rizikem pro karcinom dutiny ústní (SMR = 65,6), následovaným Kaposiho sarkomem (SMR = 17,1), non-hodginským

lymfomem (SMR = 12,5), kolorektálním karcinomem (SMR = 10,0) a karcinomem ledviny (SMR = 7,9). Riziko pro všechny typy zhoubných onemocnění bylo vyjádřeno ukazatelem SMR = 2,4. Tyto výsledky, obdobně jako skandinávské studie, demonstrují riziko pro nemelanomové kožní nádory o něco vyšší ve srovnání s našimi výsledky, což lze opět vysvětlit nižším fototypem kůže obyvatel Velké Británie. Navíc může být vyšší incidence kožních nádorů ve sledovaném souboru způsobená i delší dobou sledování, a tedy delší dobou působení imunosupresivní terapie (16 let vs. 5,5 let v naší studii).

Zajímavá je i konfrontace našich výsledků se studii provedenými v zemích sousedících s ČR, a tedy disponujícími podobnými demografickými a geografickými podmínkami. Z hlediska velikosti souboru se naší studii přibližuje retrospektivní studie polských kolegů provedená na souboru 836 pacientů (122), která ale na rozdíl od naší studie neobsahuje porovnání s referenční skupinou. Výskyt kožních nádorů byl zaznamenán pouze u 16 (1,9 %) pacientů, zatímco v naší kohortě byly kožní nádory častější a postihly až 63 pacientů (7,9 %). Zajímavé je rozložení jednotlivých typů kožních nádorů, kde u polských pacientů byl na rozdíl od naší kohorty nejčastěji diagnostikován SCC (n = 8, 50 %), následoval BCC (n = 6, 37,5 %) a pouze u 2 pacientů byl zjištěn melanom (n = 2, 12,5 %). Nižší incidence kožních nádorů v polském souboru pacientů může být částečně vysvětlena kratší dobou sledování, či únikem informací při retrospektivním způsobu sběru dat, kdy část analyzovaných pacientů mohla být léčena na spádových dermatologických ambulancích.

Maďarští kolegové publikovali výsledky retrospektivní studie provedené na velkém souboru 2 535 pacientů transplantovaných v letech 1973 - 2007 v transplantačním centru v Budapešti (123). Z celkem detekovaných 193 maligních onemocnění u 188 (7,6 %) pacientů byly nejčastější opět kožní nádory (n = 51, 26,4 %). Karcinom ledviny představoval podobně jako i v naší studii druhé nejčastěji detekované nádorové onemocnění (n = 26, 13,5 %). Porovnáním incidence těchto novotvarů u transplantovaných s jejich incidencí v běžné maďarské populaci bylo pro kožní nádory vyčísleno riziko pouze 2násobně vyšší (SMR = 2,58). Nejvyšší riziko vzniku bylo

zjištěno pro karcinom štítné žlázy (SMR = 8,95), porovnatelné s našimi výsledky se ukázalo riziko pro karcinom ledviny (SMR = 6,77). Překvapivé bylo zjištění, že incidence ostatních nádorových onemocnění (kromě Kaposiho sarkomu) nebyla vyšší ve srovnání s netransplantovanou populací. Později publikovaná studie maďarských autorů však demonstruje stoupající incidenci jednotlivých malignit u pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v tomto centru, a to konkrétně u kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, jater, prostaty, žaludku a maligního melanomu. Současně potvrzuje stabilní prvenství incidence kožních nádorů, karcinomu ledviny a karcinomu plic u pacientů dispenzarizovaných po transplantaci ledviny v Budapešti (124).

Jedinou dostupnou publikaci ze sousedícího Slovenska je práce autorů Ondruš et al., kteří analyzovali výskyt maligních onemocnění v souboru 620 pacientů po transplantaci ledviny od roku 1972 (125). Práce přináší pouze deskriptivní charakteristiky souboru transplantovaných pacientů, ve kterém bylo diagnostikováno zhoubné onemocnění u celkem 18 (2,9 %) pacientů. U 6 pacientů se jednalo o kožní nádor (4 případy SCC a 2 případy BCC), k méně častým malignitám patřil karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom ledviny a močového měchýře. Pro porovnání s naší kohortou je limitující chybějící referenční skupina v práci slovenských autorů.

Z jihoevropských prací je známa italská studie provedená kolektivem autorů Piselli et al, která analyzuje soubor 7 217 pacientů po transplantaci ledvin transplantovaných v letech 1997 - 2007 v 15 centrech v Itálii (126). Celkový počet detekovaných 395 incidentních zhoubných novotvarů generoval ve srovnání s ostatními studii riziko o něco nižší, resp. SMR = 1,7 (95%CI = 1,6 -1,9), K nejčastějším tumorům patřil Kaposiho sarkom, potransplantační lymfoproliferativní onemocnění, karcinom plic, ledvin a prostaty. V porovnání s běžnou populací bylo zjištěno největší riziko pro Kaposiho sarkom (SMR = 135), karcinom dutiny ústní (SMR = 9,4), karcinom ledviny (SMR = 4,9), non-hodginský lymfom (SMR = 4,5) a mezoteliom (SMR = 4,2). Vysoký výskyt Kaposiho sarkomu se vysvětluje geografickou polohou studované populace, přičemž transplantovaní pacienti žijící v jižní Itálii měli riziko

tohoto nádoru vyšší v porovnání s pacienty žijícími v severní části země. Vysoké riziko vyjádřené výpočtem kumulativní incidence dokumentují i studie španělských autorů, kde kožní nádor vznikl téměř u poloviny transplantovaných s odstupem 10 let od transplantace (127).

Z amerického kontinentu jsou často citovanými studiemi práce Villeneuve et al.(36), Kasiske et al. (41). Soubor autorů Villeneuve et al. analyzoval 11 155 pacientů po transplantaci ledviny v letech 1981 - 1998. Studie byla zaměřena na mimokožní zhoubné nádory, incidence kterých byla porovnána s incidencí v běžné kanadské populaci využitím kanadského onkologického registru. Z celkem detekovaných 778 nádorů patřily mezi nejfrekventovanější non-hodginské lymfomy, karcinom plic a karcinom ledviny. Výpočtem ukazatele SMR bylo odhadnuto největší riziko pro karcinom dutiny ústní (SMR = 31,3), non-hodginský lymfom (SMR = 8,8), přičemž třetí nejrizikovější byl karcinom ledviny s rizikem srovnatelným s námi vypočtenou hodnotou (SMR = 7,3). Hodnocením zatím největšího souboru pacientů po transplantaci ledvin z hlediska výskytu onkologických onemocnění se zabýval Kasiske et al. Studie byla provedena v USA a využívala databázi United States Renal Data System (USRDS). Pro porovnání s netransplantovanou populací však autoři využili výpočet relativního rizika, nikoli SMR, což limituje porovnání s výstupy námi provedené studie. Práce podobně jako předešlé studie potvrdila vyšší riziko kožních i mimokožních nádorů, přičemž prokázala více jak 20násobně vyšší incidenci nemelanomových kožních nádorů, Kaposiho sarkomu a non-hodginského lymfomu v americké transplantované populaci.

K populačním studiím provedeným na velkých souborech pacientů patří také australská práce kolektivu Vajdic et al. (128). Využitím databáze Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) zpracovali údaje o 10 180 pacientech po transplantaci ledviny ve sledovaném období 1982 - 2003. Práce se zabývala pouze výskytem mimokožních nádorů, pro které bylo vypočteno SMR = 3,4 (95%CI = 3,22 - 3,59). Největší riziko bylo zjištěno pro anogenitální karcinomy a

lymfoproliferativní choroby. K dispozici jsou i výsledky několika dalších studií zaměřených na detekci kožních malignit v australské populaci, které demonstrují mimořádně vysoké riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů u transplantovaných. Ve většině prací je riziko vyjádřeno výpočtem kumulativní incidence, která s odstupem více než 20 let po transplantaci ledviny dosahuje pro NMSC až 47 - 82 %. (53, 54, 129). Tento jev bezpochyby souvisí s vysokou celoživotní UV expozicí obyvatel Austrálie ve srovnání s obyvateli naší zeměpisné šířky.

Naopak významně nižší výskyt kožních nádorů vykazují studie provedené na asijské populaci. Autoři Hoshida et al. publikovali analýzu 1 744 pacientů po transplantaci ledviny transplantovaných v letech 1970 - 1995 v 6 transplantačních centrech v Japonsku (130). Porovnáním s údaji o incidenci nádorových onemocnění v běžné japonské populaci autoři demonstrovali téměř 3násobně vyšší výskyt zhoubných novotvarů v transplantované populaci, čímž se přibližují výsledkům ostatních krajín (SMR 2,78; 95%CI = 1,83 - 3,22). Odlišná je však distribuce jednotlivých typů detekovaných malignit. Ve sledované kohortě byl diagnostikován pouze 1 případ kožního nádoru, což ve shodě s dalšími studiemi pocházejícími z asijského kontinentu poukazuje na extrémně nízký výskyt maligních novotvarů kůže v této populaci transplantovaných pacientů (130 - 133). Nejčastějším nádorem s rovněž nejvyšším rizikem, v porovnání s referenční skupinou, byl karcinom ledviny (SMR = 79, 96; 95%CI = 39,98 - 114,95). Druhým nejčastějším nádorem byl karcinom žaludku, kterého incidence je v asijských zemích vysoká také v netransplantované populaci. Tyto výstupy se shodují s výsledky studií provedených také na čínské populaci, kde z hlediska frekvence výskytu jednotlivých typů malignit prvenství rovněž patří nádorům urogenitálního a gastrointestinálního traktu, zejména karcinomu močového měchýře a hepatocelulárnímu karcinomu (131). Ve studiích korejských autorů dominovaly nádory gastrointestinálního traktu, zejména karcinom žaludku, zřejmě z důvodu vysoké prevalence *H. pylori* v obecné korejské populaci (132, 133). Signifikantně vyšší ve srovnání s naší studií a dalšími evropskými studiemi byla v korejské populaci také

incidence karcinomu cervixu, což se odůvodňuje vyšší prevalencí HPV infekce v korejské populaci (134). Autoři těchto prací také porovnáním s referenční skupinou vyčíslili riziko pro vznik kožních nádorů u sledovaných pacientů po transplantaci ledviny, které vzhledem k nízkému výskytu kožních nádorů v obecné populaci dosahovalo SMR = 12,5 (133). Extrémně vzácný výskyt kožních nádorů v asijské transplantované populaci ve srovnání s evropskými krajinami je přisuzován zejména obecně známé nižší incidenci kožních nádorů u obyvatel asijských zemí. Tento jev pravděpodobně souvisí s vyšším fototypem kůže asiátů, nižší expozici UV záření v krajinách této zeměpisné šířky a pravděpodobně také nižšími dávkovacími režimy v imunosupresivní terapii.

Rizikové faktory asociované se zvýšeným výskytem kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny

Kromě hodnocení výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů je jedním z dalších cílů mnoha publikovaných prací také identifikace rizikových faktorů asociovaných s výskytem nádorů v této populaci. V naší analýze jsme se zaměřili na analýzu faktorů, které mohou ovlivňovat výskyt kožních malignit v transplantované populaci a jejichž znalost by mohla ovlivnit strategii preventivních kontrol dermatologem.

Demografické parametry, zejména věk a pohlaví, patří téměř vždy k analyzovaným faktorům ve většině studií. Tyto charakteristiky představují známé rizikové faktory pro vznik zhoubných onemocnění i v obecné populaci (135). Řada studií provedená u pacientů po orgánových transplantacích potvrdila vyšší riziko vzniku nádorů u pacientů mužského pohlaví. V našem souboru bylo také nádorové onemocnění diagnostikováno častěji u mužů (n = 64; 12,2 % z celkového počtu mužů), ženy byly postiženy méně (n = 22; 8,1 % z celkového počtu žen). Pouze vzácně byl vyšší výskyt nádorových onemocnění pozorován u žen (136). Co se týče věku v době transplantace, většina studií potvrzuje signifikantně vyšší riziko malignity u pacientů podstupujících

transplantaci ve věku nad 50 let (136). Porovnání jednotlivých věkových skupin bylo dokonce demonstrováno až 12násobně vyšší riziko pro pacienty transplantované ve věku > 55 let ve srovnání s pacienty transplantovanými ve věku < 34 let (64). Tato souvislost je v podstatě v souladu se situací v obecné populaci, kde riziko nádorových onemocnění obdobně narůstá se zvyšujícím se věkem obyvatel. Naopak riziko vzniku dalších SCC po výskytu primárního SCC je překvapivě signifikantně vyšší u mladších pacientů ve věku 20 - 49 let (43). V naší práci jsme v závislosti na stoupajícím věku v době provedené transplantace demonstrovali také klesající interval do vzniku první kožní malignity. Pacienti starší v době transplantace tedy vyvinuli kožní nádor za kratší dobu než pacienti mladšího věku. Tuto skutečnost lze vysvětlit zejména kumulací UV indukovaného poškození kůže u pacientů staršího věku.

Často hodnocená je i souvislost vzniku maligních onemocnění se základní diagnózou, která byla indikací k transplantaci ledviny, stejně tak jako s délkou dialyzační léčby před transplantací. Byla potvrzena vyšší incidence kožních nádorů u pacientů s polycystickým onemocněním ledvin, naopak nižší incidence byla pozorována u pacientů s diabetem (64). Mnohé další práce však souvislost se základním onemocněním nepotvrzují (43). Co se týče délky dialyzační terapie, studie potvrzují vyšší riziko mimokožních zhoubných onemocnění v závislosti na stoupající délce této terapie (43, 137). Tento fakt je vysvětlován oslabením imunitních mechanismů z důvodu urémie u pacientů s renálním selháním. Pro kožní nádory však byla pozorována opačná závislost, resp. delší doba dialyzační terapie byla asociována s nižším rizikem vzniku kožní malignity (43).

Imunologické parametry, resp. počet HLA shod mezi dárcem a příjemcem patří dnes k již méně často analyzovaným faktorům ve vztahu k výskytu nádorových onemocnění u transplantovaných. Studie Bouwes-Bavinck et al. potvrdila vyšší riziko SCC u příjemců s neshodou v HLA-B antigenech (138). Někteří autoři dokonce v procesu kožní kancerogeneze podezírají specifické HLA haplotypy (139, 140). Nicméně mnoho dalších studií tuto asociaci nepotvrzuje (141, 142). Počet HLA shod mezi

dárce a příjemcem se na výskytu nádorových onemocnění podílí pravděpodobně nepřímo a to ovlivněním rizika rejekce vyžadující antirejekční terapii.

Z hlediska vzniku kožních nádorů patří k nejčastěji hodnoceným faktorům zejména fototyp pacientů, barva očí, expozice UV záření (zejména profesní), výskyt kožních novotvarů v rodinné anamnéze, výskyt kožního tumoru před transplantací či přítomnost většího počtu aktinických keratóz (tzv. field cancerization). Asociace těchto faktorů byla již opakovaně potvrzena v mnoha studiích (143, 144). V naší analýze se jako nejvýznamnější prediktor vzniku NMSC jevil výskyt kožního nádoru v anamnéze před transplantací. Analýza ostatních faktorů nedosáhla hladin statistické signifikance. Roli UV záření při vzniku kožních nádorů potvrzuje výskyt nemelanomových kožních nádorů převážně v solárních lokalizacích, což potvrzují také naše výstupy. Nejčastější lokalizace NMSC byla oblast hlavy a krku (61 %), méně často se nádory vyskytovaly na trupu (24,5 %) a horních končetinách (8,8 %) a jen vzácně postihovaly oblast dolních končetin a genitálu. Tento fakt poukazuje na důležitost fotoprotekce a nutnost edukace transplantovaných pacientů o způsobech ochrany před UV zářením.

Nejvíce pozornosti je v posledních letech věnováno hodnocení vlivu imunosuprese na vznik nádorových onemocnění. K dispozici je řada studií potvrzujících kancerogenní efekt zejména azathioprinu a cyklosporinu, naopak protektivní efekt mykofenolát mofetilu a mTOR inhibitorů (145 - 148). Stejně tak existují práce, které souvislost se studovanými imunosupresivními režimy nepotvrzují. Většina studií je ale limitována malými soubory pacientů a zásadním problémem při porovnávání jednotlivých prací je zejména rozdílná doba sledování, odlišné dávkovací režimy či změny v imunosupresivních kombinacích v průběhu potransplantační periody. Mnohem méně prací se zabývá hodnocením role indukční imunosuprese (104 - 109). Vzhledem k malému počtu detekovaných mimokožních nádorů v našem souboru jsme při analýze role imunosupresivní terapie získali signifikantní výsledky pouze ve vztahu ke vzniku kožních novotvarů. Naše výsledky demonstrují, že riziko kožních nádorů je v porovnání s běžnou českou populací signifikantně zvýšené ve skupině pacientů léčených

standardní nejčastěji užívanou trojkombinací a také ve skupině, u které byl navíc použitý cyklosporin (a v určité době po transplantaci zaměněn za takrolimus, eventuálně obráceně). Při porovnání míry odhadovaných rizik pro jednotlivé skupiny lze pozorovat přibližně dvojnásobně vyšší riziko ve skupině léčené cyklosporinem (SMR 9,62 vs. 5,19), nicméně s ohledem na rozsah konfidenčních intervalů je potřeba tyto výsledky interpretovat s určitou opatrností. Analýza dalších kombinací udržovací imunosuprese nedosahovala statistické významnosti, pravděpodobně pro nízký počet pacientů. V rámci analýzy indukční terapie jsme demonstrovali signifikantně vyšší riziko vzniku kožních novotvarů ve skupině pacientů léčených antitymocytními globuliny. Využitím Kaplan-Meierovy analýzy se jako nejvýznamnější prediktor pro vznik NMSC jevílo užívání cyklosporinu a antitymocytního globulinu, pro ostatní udržovací i indukční imunosupresiva nebyly ve výskytu NMSC pozorovány statisticky významné rozdíly.

6.3 Výhody a limitace studie

Navázání spolupráce s nefrologickou klinikou IKEM a založení ambulance pro účely dermatologické dispenzarizace pacientů po transplantaci ledvin přímo v prostorách IKEM nám umožnilo vytvoření vhodných podmínek k provedení kohortové studie s prospektivním designem. Od roku 2013 jsou nově transplantovaní pacienti vyšetřeni dermatologem již časně po transplantaci s doporučením vhodného intervalu dalších dermatologických kontrol, na které posléze dochází do naší ambulance v IKEM. Pacienti, kteří absolvovali transplantaci před tímto datem, jsou zachyceni na základě odeslání z nefrologické ambulance IKEM, kam dochází na pravidelné kontroly v rámci potransplantační dispenzarizace v intervalech á 3 měsíce. Fungující spolupráce tak umožňuje zachyt co největšího počtu pacientů, kteří jsou aktuálně v dermatologické ambulanci IKEM sledování.

Kohortové studie jsou obecně považovány za nejspolehlivější k potvrzení hypotéz o etiologii nebo účinku rizikových faktorů. Jejich výhodou představuje relativně

přesné určení časového intervalu mezi expozicí (transplantace ledviny) a následkem (vznik nádoru) a také možnost detailního sledování dalšího průběhu onemocnění (progrese, recidiva). Tento typ studie také minimalizuje možnost zkreslení výsledků výběrovou chybou vzhledem k tomu, že sledované osoby jsou v době expozice ještě bez přítomného sledovaného následku.

Nevýhodou může být ztráta sledovaných osob vzhledem k dlouhodobému sledování, což představuje jeden z typů selekčního bias. Důvodem ztráty pacientů byla v našem případě nejčastěji preference pacienta být dispenzarizován na jiném pracovišti (nejčastěji v místě bydliště), mnohem vzácněji noncompliance pacientů. S ohledem na velikost sledovaného souboru nepovažujeme tento úbytek pacientů za významný a nepředpokládáme, že by mohl ovlivnit validitu studie. Z důvodu dlouhodobého sledování pacientů je potřeba vzít v úvahu i možné změny v expozici některým rizikovým faktorům během sledování, což v našem případě může představovat především omezení expozice slunečnímu záření a uplatňování zásad fotoprotekce, ke kterým jsou pacienti po transplantacích vedeni. Obdobný problém představují změny v imunosupresivních režimech u některých pacientů v různé fázi potransplantačního období. Za další nevýhodu naší studie považujeme potenciální únik dat především o výskytu kožních nádorů vzniklých před začátkem sledování. Důvodem mohlo být uvedení nepřesných anamnestických údajů pacientem (recall – bias), nebo chybné dat týkajících se zejména kožní anamnézy ve zdravotnické dokumentaci. Při tomto designu studie také nelze vyloučit přítomnost určitých zavádějících faktorů (tzv. confounderů), které jsme ve vztahu k nemoci nemohli kontrolovat a které mohou studovaný jev ovlivňovat. Vliv zavádějících faktorů jsme se při výpočtu rizika snažili limitovat adjustací na věk a pohlaví pacienta, rovněž uplatněním vylučovacích kritérií (vyloučení pacientů s anamnézou malignity vzniklé v prvních 6 měsících po transplantaci).

Pro porovnání incidence zhoubných novotvarů u příjemců transplantátů ledviny byla zvolena kontrolní skupina představovaná běžnou českou populací. Data o výskytu zhoubných novotvarů v české populaci byla získána z Národního onkologického

registru (NOR) spravovaného ÚZIS. Výhodou použití této externí skupiny je získání dat reprezentujících velkou stabilní populaci. Jistou limitací je ale fakt, že data v NOR jsou aktualizována s několikaletých zpožděním. Řešením byl výpočet očekávaných incidencí pro kalendářní roky s ještě nedostupnými údaji o incidenci kožních nádorů.

Nepříznivou skutečností při stanovení rizika vyjádřeného prostřednictvím ukazatele SMR byl malý počet pacientů s některými typy nádorů. Z tohoto důvodu mohl být ukazatel SMR vypočten se statisticky signifikantním výsledkem pouze pro nejčastější typy diagnostikované malignity (nemelanomové kožní nádory, karcinom ledviny). Rovněž imunosupresivní léčba mohla být hodnocena se statistickou významností pouze ve skupině pacientů s nemelanomovými kožními nádory. Při analýze malých souborů pacientů s ostatními typy zhoubných onemocnění nelze proto vyloučit chybu typu beta. Asociace v těchto případech může existovat, ale na malých číslech není patrná. Eliminace této chyby by mohla být dosažena delším sledováním pacientů či rozšířením souboru, k čemuž budeme v následujících letech náš výzkum směřovat.

7. Závěr

1. Nemelanomové kožní nádory představují nejčastější nádorové onemocnění ve sledovaném souboru pacientů po transplantaci ledvin, kde tvoří více než 80 % všech diagnostikovaných a histologicky potvrzených nádorových onemocnění.
2. Incidence nejčastěji detekovaných zhoubných nádorových onemocnění je vyšší ve srovnání s její incidencí v obecné české populaci. Největší riziko bylo potvrzeno pro nemelanomové kožní nádory, jejichž výskyt je 6,42 krát vyšší než v běžné populaci České republiky. Riziko druhého nejčastěji zjištěného typu nádoru, karcinomu ledviny, je při porovnání s obecnou populací 5,29 krát vyšší. Naši analýzou však nelze potvrdit zvýšené riziko pro vznik ostatních maligních onemocnění vzhledem k jejich nízkému výskytu ve sledovém souboru.
3. Analýzou udržovací imunosupresivní terapie bylo demonstrováno signifikantně vyšší riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů ve skupině pacientů léčených nejfrekventovanější trojkombinací imunosupresivních léků (takrolimus, mykofenolát mofetil, kortikosteroidy). Statisticky významné riziko bylo rovněž pozorováno u pacientů, kteří byli v různé fázi potransplantačního období kromě této trojkombinace léčení také cyklosporinem. Výskyt nemelanomových kožních nádorů v transplantované populaci ve srovnání s českou populací přitom nejvíce vzrostl ve skupině léčené cyklosporinem, kde bylo riziko až 9,62 krát vyšší. Léčba cyklosporinem se jevila jako signifikantní prediktor rovněž při Kaplan-Meierově analýze.
4. Analýzou indukční imunosupresivní terapie bylo prokázáno signifikantně vyšší riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů ve skupině pacientů léčených antitymocyárním sérem. Indukce antitymocyárním sérem se jevila jako signifikantní prediktor rovněž při Kaplan-Meierově analýze.

5. V rámci hodnocení dalších rizikových faktorů byl jako signifikantní prediktor pro vznik nemelanomových novotvarů kůže prokázán výskyt kožního nádoru v anamnéze pacienta před transplantací. Tento faktor by proto bylo vhodné zohlednit při odhadu individuálního rizika a při stanovení intervalů dermatologických kontrol u pacientů po transplantaci ledviny v ČR.
6. Nejčastější lokalizace kožních nádorů byla zjištěna v oblasti hlavy a krku, méně často se nádory vyskytovaly na trupu a končetinách. Tato skutečnost nepřímo potvrzuje roli UV záření jako jednoho z klíčových mechanismů v procesu vzniku kožní kancerogeneze a poukazuje na důležitost fotoprotekce v rámci preventivní strategie v potransplantačním režimu.
7. Naše výsledky ukazují, že vznik nemelanomových kožních nádorů lze ve velké většině případů očekávat po 8 letech působení expozice. Tato doba se navíc zkracuje se stoupajícím věkem pacienta v době transplantace, přičemž u pacientů transplantovaných ve věku nad 60 let lze jejich vznik očekávat již po 4 letech.
8. Ve sledovaném souboru jsme u pacientů s diagnostikovaným kožním nádorem nezjistili žádnou recidivu, metastatický proces či úmrtí z důvodu zhoubného novotvaru kůže. Prognóza pacientů se zhoubným nádorem kůže se jeví jako příznivá, nicméně potvrzení této skutečnosti vyžaduje delší sledování pacientů.

Konstatujeme, že se nám našimi výstupy podařilo naplnit všechny na počátku definované cíle disertační práce.

Vlastní přínos předkládané práce:

1. Navázání spolupráce mezi dermatology a nefrology a zahájení pravidelného dermatologického sledování pacientů po transplantaci ledviny v dermatologické ambulanci zřízené k těmto účelům přímo v prostorách IKEM.
2. Vytvoření uceleného přehledu aktuálních poznatků o doposud podceňované problematice kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny.
3. Provedení první studie s prospektivním designem zkoumající výskyt kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny v největším transplantačním centru v ČR. V plánu je další sledování pacientů po transplantaci ledviny dispenzarizovaných v IKEM s cílem obsáhnout a zabezpečit dermatologickou péči pro všechny příjemce ledviny v IKEM.
4. Potvrzení asociace mezi imunosupresivní terapií a vznikem kožních nádorů v potransplantačním období.
5. Na základě rešerše odborné literatury, epidemiologických výstupů studie a naší klinické zkušenosti je hlavním přínosem práce vytvoření návrhu doporučených postupů pro dermatologický skrínig transplantovaných pacientů, který nebyl doposud pro pacienty po transplantaci ledvin v ČR sestaven.

8. Seznam použité literatury

1. ZHANG, J., MA, L., XIE, Z. et al. Epidemiology of post-transplant malignancy in Chinese renal transplant recipients: a single-center experience and literature review. *Med Oncol.* 2014;31(7):32.
2. KALINOVÁ, L., MÁJEK, O., STEHLÍK, D. et al. Kožní nádory a transplantace - výsledky transplantčního centra Fakultní nemocnice Olomouc. *Klin Farm.* 2010;24(4):178-180.
3. CETKOVSKÁ, P., SZAKOS, H., ŠEFRNA, F. et al. Kožní změny po transplantaci ledvin - první výsledky klinického sledování. *Čes-slov Derm.* 2011;86(1)13-16.
4. SECNIKOVA, Z., GOPFERTOVA, D., HOSKOVA, L. et al. Significantly higher incidence of skin cancer than other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rebut.* 2015;159(4):648-51.
5. MERRILL, JP., MURRAY, JE., HARRISON, JH. et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956;160(4):277-82.
6. MICHON, L., HAMBURGER, J., OECONOMOS, N. et al. An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects. *Presse Med.* 1953;61(70):1419-23.
7. POKORNÁ, E., BACHLEDA, P., DĚDOCHOVÁ, J. et al. Přehled výsledků transplantací ledvin v České republice. *Vnitřní lékařství.* 2011. 57(7-8):645-649.
8. VIKLICKÝ, O. Perspektivy: Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny. *Postgraduální nefrologie.* 2006. 4(5):66-68.

9. SHU, KH., HO, HC., WEN, MC. et al. Changing pattern of mortality in renal transplant recipients: a single-center, 30-year experience. *Transplant Proc.* 2014;46(2):442-4.
10. WISGERHOF, HC., EDELBROEK, JR., DE FIJTER, JW. et al. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1966 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):390-6.
11. ULRICH, C., HACKETHAL, M., MEYER, T. et al. Skin infections in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(2):98-105.
12. KRALUND, HH., BROESBY-OLSEN, S., BISTRUP, C. et al. Substantial effect of topical cidofovir 1 % on recalcitrant warts in a renal-transplanted adolescent: a case report. *Transplantation.* 2011;91(7):52-4.
13. PIASERICO, S., SANDINI, E., PESERICO, A. et al. Cutaneous viral infections in organ transplant patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(4):409-15.
14. SLIFKIN, M., DORON, S., SNYDMAN, DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs.* 2004;64(24):2763-92.
15. OLSON, AD., SHOPE, TC., FLYNN, JT. Pretransplant varicella vaccination is cost-effective in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001;5(1):44-50.
16. YOSHIKAWA, T. Significance of human herpesviruses to transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16(6):601-6.
17. GULEC, AT., DEMIRBILEK, M., SECKIN, D. et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):187-92.
18. MANSY, H., SOMORIN, A., EL-SHERIF et al. Norwegian scabies complicated by fatal brain abscess in a renal transplant patient. *Nephron.* 1996;72(2):323-4.

19. BARSOUM, RS. Parasitic infections in organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2004;2(2):258-67.
20. MORTAZAVI, H., SALEHI, M., KAMYAB, K. Reactivation of cutaneous leishmaniasis after renal transplantation: a case report. *Case Rep Dermatol Med*. 2014; 2014:251423.doi:10.1155/2014/251423. Epub 2014 Jan 16.
21. CHOVIYIYA, RJ., COLEGIO OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015; Oct 2. doi: 10.1111/ajt.13462. [Epub ahead of print].
22. BUTLER, JA., RODERICK, P., MULLEE, M. et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004;77(5):769-76.
23. PONTICELLI, C., BENCINI, PL. Nonneoplastic mucocutaneous lesion in organ transplant recipients. *Transpl Int*. 2011;24(11):1041-50.
24. VEXIAU, P., FIET, J., BOUDOU, P. et al. Increase in plasma 5 alpha-androstane-3 alpha, 17 beta-diol glucuronide as a marker of peripheral androgen action in hirsutism: a side-effect induced by cyclosporine A. *J Steroid Biochem*. 1990;35(1):133-7.
25. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., COCHAT, P. et al. Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(6):932-9.
26. TRICOT, L., LEBBE, C., PILLEBOUT, E. et al. Tacrolimus-induced alopecia in female kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation*. 2005;80(11):1546-9.
27. PONTE, GM., BAIDAL, DA., ROMANELLI, P. et al. Resolution of severe atopic dermatitis after tacrolimus withdrawal. *Cell Transplant*. 2007;16(1):23-30.
28. CAMPISTOL, JM., DE FIJTER, JW., FLECHNER, SM. et al. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems. *Clin Transplant*. 2010;24(2):149-56.

29. VAN GELDER, T., TER MEULEN, CG., HENÉ, R. et al. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2003;75(6):788-91.
30. LAWSON, DH., LOVATT, GE., GURTON, CS. et al. Adverse affects of azathioprine. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1984;3(3):161-71.
31. BIRKELAND, SA., STORM, HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases i organ donors. *Transplantation*, 2002;74(10):1409-13.
32. PENN, I. Transmission of cancer from donor organs. *Nefrologia*, 1995;15 (3), 2-8.
33. KAUFFMAN, HM. Malignancies in organ transplant recipients. *J Surg Oncol*. 2006;94(5):431-3.
34. PENN, I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant*. 1997;2(4):14-7.
35. COLLET, D., MUMFORD, L., BANNER, NR. et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1889–96.
36. VILLENEUVE, PJ., SCHAUBEL, DE., FENTON, SS. et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(4):941–48.
37. HALL, EC., PFEIFFER, RM., SEGEV, DL. et al. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer*. 2013;119(12):2300-8.
38. MONTAGNINO, G., LORCA, E., TARANTINO, A. et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant*. 1996;10(5):461-9.
39. GAYA, SB., REES, AJ., LECHLER, RI. et al. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation*. 1995;59(12):1705-9.

40. BIRKELAND, SA., STORM, HH., LAMM, LU. et al. Cancer risk after renal transplaantation in the Nordic countries, 1964 - 1986. *Int J Cancer*. 1995;60(2):183-9.
41. KASISKE, BL., SNYDER, JJ., GILBERTSON, DT. et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905-13.
42. ADAMI, J., GÄBEL, H., LINDELÖF, B. et al. Cancer risk following organ transplantation. a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221-7
43. KRYNITZ, B., EDGREN, G., LINDELÖF, B. et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 -- a Swedish population-based study. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1429-38.
44. ZWALD, FO., BROWN, M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(2), 253-61.
45. MACKINTOSH, LJ., GEDDES, CC., HERD., RM., Skin tumours in the West of Scotland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2013;168(5), 1047-53.
46. BERNAT GARCIA, J., MORALES SUÁREZ-VARELA, M., VILATA, JJ. et al. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(4), 422-7.
47. JENSEN, P., HANSEN, S., MOLLER, B. et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regiments. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):177-86.
48. LINDELÖF, B., SIGURGEIRSSON, B., GÄBEL, H. et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ trabsplantation. *Br. J Dermatol*. 2000;143(3):513-9.
49. HARTEVELT, MM., BAVINCK, JN., KOOTTE, AM. et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49(3):506-9.

50. KEMPF, W., MERTZ, KD., HOFBAUER, GF. et al. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*. 2013;80(6):302-9.
51. HARDIE, IR., STRONG, RW., HARTLEY, LC. et al. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery*. 1980;87(2):177-83.
52. WEBB, MC., COMPTON, F., ANDREWS, PA. et al. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):828-30.
53. BOWES BAVINCK, JN., HARDIE, DR., GREEN, A. et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 1996;61(5):715-21.
54. RAMSAY, HM., FRYER, AA., HAWLEY, CM. et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2002;147(5), 950-6.
55. WISGERHOF, HC., VAN DER GEEST, LG., DE FIJTER, JW. et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35(2), 105-11. .
56. ULRICH, C., KANITAKIS, J., STOCKFLETH, E. et al. Skin cancer in organ transplant recipients -- where do we stand today? *Am J Transplant*. 2008;8(11):2192-8.
57. STRATIGOS, A., GARBE, C., LEBBE, C. et al. Diagnosis and Treatment of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Skin: European Consensus-based Interdisciplinary Guideline. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>.
58. TRAKATELLI, M., MORTON, CA., NAGORE, E. et al. Guideline on the Treatment of Basal Cell Carcinoma. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>.
59. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., DECULLIER, E. et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation*. 2006;81(8):1093-100.

60. WISGERHOF, HC., WOLTERBEEK, R., DE FIJTER, JW. et al. Kidney transplant recipients with cutaneous squamous cell carcinoma have an increased risk of internal malignancy. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2176-83.
61. BOUWES BAVINCK, JN., EUVRARD, S., NALDI, L. et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol.* 2007;127(7):1647-56.
62. GU, YH., DU, JX., MA, ML. Sirolimus and non-melanoma skin cancer prevention after kidney transplantation: a meta - analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(9):4335-9.
63. EUVRARD, S., MORELON, E., ROSTAING, L. et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;367(4):329-39.
64. OTLEY, CC., CHERIKH, WS., SALASCHE, SJ. et al. Skin cancer in organ transplant recipients: affect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5):783-90.
65. MATIN, RN., MESHER, D., PROBY, CM. et al. Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE) group. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant.* 2008;8(9):1891-900.
66. DAPPRICH, DC., WEENIG, RH., ROHLINGER, AL. et al. Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3):405-17.
67. BREWER, JD., CHRISTENSON, LJ., WEAVER, AL. et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147(7):790-6.

68. KOEHL, GE., ANDRASY, J., GUBA, M. et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation*, 2004; 77(9):1319-26.
69. ZWALD, FO., CHRISTENSON, LJ., BILLINGSLEY, EM. et al. Melanoma Working Group of The International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) and Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE). Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1297-1304.
70. ALI, FR., LEAR, JT. Melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes and management considerations. *J Skin Cancer*. 2012, doi: 10.1155/2012/404615. Epub 2012 Nov 25.
71. KUBICA, AW., BREWER, JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):991-1003.
72. VAJDIC, CM., CHONG, AH., KELLY, PJ. et al. Survival after cutaneous melanoma in kidney transplant recipients: a population-based matched cohort study. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1368-75.
73. STRAUSS, DC., THOMAS, JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):790-6.
74. KOLJONEN, V., SAHI, H., BÖHLING, T. et al. Post-transplant Merkel Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2015; doi: 10.2340/00015555-2284
75. CLARKE, CA., ROBBINS, HA., TATALOVICH, Z. et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2)pii: dju382.
76. KOLJONEN, V., KUKKO, H., TUKIAINEN, E. et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3231-35.
77. ELTOM, MA., JEMAL, A., MBULAITEYE, SM et al. Trends in Kaposi 's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the United States from 1973 through 1998. *Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1204-10.

78. STILLER, CA., TRAMA, A., BREWSTER, DH. et al. Working Group. Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(6):670-8.
79. FARGE, D., LEBBÉ, C., MARJANOVIC, Z. et al. Human herpes virus -8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. Groupe Cooperatif de Transplantation d' Ile de France (GCIF). *Transplantation.* 1999;67(9):1236-42.
80. PISELLI, P., BUSNACH, G., CITTERIO, F. et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970-2006. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1227-30.
81. STALLONE, G., SCHENA, A., INFANTE, B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1317-23.
82. FARGE, D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. *Eur J Med.* 1993;2(6):339-43.
83. HOSSEINI-MOGHADDAM, SM., SOLEIMANIRAHBAR, A., MAZZILLI, T. et al. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(4):338-45.
84. SECKIN, D., BARETE, S., EUVRARD, S. et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant.* 2011;13(8):2146-53.
85. HOFBAUER, GF., BOUWES BAVINCK, JN., EUVRARD, S. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Exp Dermatol.* 2010;19(6):473-82.
86. RATUSHNY, V., GOBER, MD., HICK, R. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122(2):464-72.

87. PERRETT, CM., WALKER, SL., O'DONOVAN, P. et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):198-204
88. O'DONOVAN, P., PERRETT, CM., ZHANG, X. et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science.* 2005;309(5742):1871-4.
89. HOFBAUER, GF., ATTARD, NR., HARWOOD, CA. et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *Am J Transplant.*2012;12(1):218-25.
90. DANTAL, J., HOURMANT, M., CANTAROVICH, D. et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351(9103):623-8.
91. VIKLICKÝ, O., JANOUŠEK, L., BAALÁŽ, P a kol. *Tranplantace ledviny v klinické praxi.* 1. vyd. Praha: Grada Publishing. 2008.221-245.
92. MALUCCIO, M., SHARMA, V., LAGMAN, M. et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor - beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation.* 2003;76(3):597-602.
93. WU, X., NGUYEN, BC., DZIUNYCZ, P. et al. Opposing roles for calcineurin and ATF3 in squamous skin cancer. *Nature.* 2010;465(7296):368-72
94. DZIUNYCZ, P., LEFORT, K., WU, X. et al. The oncogene ATF3 is potentiated by cyclosporine A and ultraviolet light A. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1998-2004.
95. COLEGIO, OR., BILLINGSLEY, EM. Skin Cancer in TransplantRecipients, Out of the Woods. Scientific Retreat of the ITSCC and SCOPE. *Am Journal Transplant.* 2011;11(8):1584-1591.
96. O'NEILL, JO., EDWARDS, LB., TAYLOR, DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the

transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(10):1186-91.

97. KAUFFMAN, HM., CHERIKH, W., CHENG, Y. et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80(7):883-9.

98. SCHENA, FP., PASCOE, MD., ALBERU, J. et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24 - month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009 ;87(2):233-42.

99. JUNG, JW., OVERGAARD, NH., BURKE, MT. et al. Does the nature of residual immune function explain the differential risk of non-melanoma skin cancer development in immunosuppressed organ transplant recipients? *Int J Cancer*. 2016;138(2):281-92.

100. ARAKI, K., TURNER, AP., SHAFFER, VO. et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature*. 2009;460(7251):108-12.

101. GUBA, M., VON BREITENBUCH, P., STEINBAUER, M. et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factors. *Nat Med*. 2002;8(2):128-35.

102. KALINOVÁ, L., INDRÁKOVÁ, J., VÁCHALOVÁ, M. a kol. Role imunosupresivní terapie ve vztahu k výskytu nádorových onemocnění po orgánové transplantaci. *Klin Farmakol Farm*. 2010;24(2):85-88.

103. SORENSEN, HT., MELLEMKJAER, L., NIELSEN, GL. et al. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population - based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(9):709-11.

104. CAILLARD, S., DHARNIDHARKA, V., AGODOA, L. et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005;80(9):1233-43.
105. OPELZ, G., DÖHLER, B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4(2):222-30.
106. BUSTAMI, RT., OJO, AO., WOLFE, RA. et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(1):87-93.
107. LAMPROS, TD., COBANOGLU, A., PARKER, F. et al. Squamous and basal cell carcinoma in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(6):586-91.
108. MOLINA, BD., LEIRO, MG., PULÓN, LA. et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3001-5.
109. WIMMER, CD., RENTSCH, M., CRISPIN, A. et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*. 2007;71(12):1271-8.
110. PISELLI, P., BUSNACH, G., FRATINO, L. et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. De novo malignancies after organ transplantation: focus on viral infections. *Curr Mol Med*. 2013;13(7):1217-27.
111. BOXMAN, IL., BERKHOUT, RJ., MULDER, LH. et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol*. 1997 May;108(5):712-5.
112. ACCARDI, R., GHEIT, T. Cutaneous HPV and skin cancer. *Presse Med*. 2014; 43(12P2):e435-e443.

113. FEIST, A., LEE, R., OSBORNE, S. et al. Increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients taking long-term voriconazole. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(11):1177-81
114. VADNERKAR, A., NGUYEN, MH., MITSANI, D. et al. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin among lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(11):1240-4.
115. SINGER, JP., BOKER, A., METCHNIKOFF, C. et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(7):694-9.
116. ZWALD, FO., SPRATT, M., LEMOS, BD. et al. Duration of voriconazole exposure: independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatol Surg*. 2012;38(8):1369-74.
117. KALINOVA, L., MAJEK, O., STEHLIK, D et al. Skin cancer incidence in renal transplant recipients - a single center study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc*. 2010;154(3):257-60.
118. HARRINGER, W., HAVERICH, A. Heart and heart-lung transplantation: standards and improvements. *World J Surg*. 2002;26(2):218-25.
119. JENSEN, AO., SVAERKE, C., FARKAS, D. et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(5):474-9.
120. WISGERHOF, HC., VAN DER GEEST, LG., DE FIJTER, JW. et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(2):105-11.
121. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., CLAUDY, A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91.

122. KARCZEWSKI, M., STRONKA, M., KARCZEWSKI, J. Skin cancer following kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2011;43(10):3760-1.
123. VÉGSO, G., TÓTH, M., HÍDVÉGI, M. et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(1):63-9.
124. VÉGSO, G., TÓTH, A., TORONYI, E. et al. Changes in Tumor Characteristics in Kidney Transplanted Patients Over the Last 40 Years. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2198-200..
125. ONDRUS, D., PRIBYLINCOVA, V., BREZA, J. et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(4):417-22.
126. PISELLI, P., SERRAINO, D., SEGOLONI, GP. et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):336-44.
127. FUENTE, MJ., SABAT, M., ROCA, J. et al. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1221-6.
128. VAJDIC, CM., McDONALD, SP., MCCREDIE, MR. et al. Cancer before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296(23):2823-31.
129. CARROLL, RP., RAMSAY, HM., FRYER, AA. et al. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):676-83.
130. LI, WH., CHEN, YJ., TSENG, WC. et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):833-9.

131. SUN, Q., LI, X., CHENG, D. et al. Special malignancy pattern in Chinese renal transplantation recipients: a single center experience and literature review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(12):3347-51.
132. SHIN, M., MOON, HH., KIM, JM. et al. Comparison of the incidence of de novo malignancy in liver or kidney transplant recipients: analysis of 2673 consecutive cases in a single center. *Transplant Proc.* 2013;45(8):3019-23.
133. HWANG, JK., MOON, IS., KIM, JI. Malignancies after kidney transplantation: a 40-year-single-center experience in Korea. *Transplant Int.* 2011;24(7):716-21.
134. ROTELI-MARTINS, CM., DE VCARVALHO, NS., NAUD, P. et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):173-84.
135. BERGER, NA., SAVVIDES, P., KOROUKIAN, SM. et al. Cancer in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006;117:147-55.
136. JU, MK., JOO, DJ., KIM, SJ. et al. Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transplant Int.* 2009;22(6):644-53.
137. WONG, G., TURNER, RM., CHAPMAN, JR. et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95(1):114-21.
138. BOUWES BAVINCK, JN., VERMEER, BJ., VAN DER WOUDE, FJ. et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1991;325(12):843-8.
139. BOUWES BAVINCK, JN., KOOTTE, AM., VAN DER WOUDE, FJ. et al. On a possible protective effect of HLA-A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J Invest Dermatol.* 1991;97(2):269-72.

140. CZARNECKI, D., ZALCBERG, J., NICHOLSON, I. et al. Skin cancer and HLA antigens. *N Eng J Med.* 1992;326(11):765-6.
141. BOUWES BAVINCK, JN., CLAAS, FH., HARDIE, DR. et al. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* 1997;108(5):708-11.
142. BOCK, A., BLISS, RL., MATAS, A. et al. Human leukocyte antigen type as a risk factor for nonmelanomatous skin cancer in patients after renal transplantation. *Transplantation.* 2004;78(5):775-8.
143. RAMSAY, HM., FRYER, AA., HAWLEY, CM. et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):397-406.
144. KAUFMANN, RA., OBERHOLZER, PA., CAZZANIGA, S. et al. Epithelial skin cancer after kidney transplantation: a retrospective single-centre study of 376 recipients. *Eur J Dermatol.* 2016 Mar 17.
145. KUSCHAL, C., THOMS, KM., SCHUBERT, S. et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol.* 2012;21(1):2-6.
146. COGHILL, AE., JOHNSON, LG., BERG, D. et al. Immunosuppressive Medication and Squamous Cell Skin Transplant (SCOT) Cohort. *Am J Transplant.* 2016;16(2):565-73.
147. KNOLL, GA., KOKOLO, MB., MALLICK, R. et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta - analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014;349:g6679.
148. YANIK, EL., SIDDINQUI, K., ENGELS, EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2015;4(9):1448-59.

9. Seznam použitých zkratek

ATF3 - aktivující transkripční faktor 3

ATG - antitymocyární globuliny

BCC - bazocelulární karcinom

CKTCH - Centrum transplantační a kardiovaskulární chirurgie

CMV - cytomegalovirus

CyA - cyklosporin A

ČR - Česká republika

EBV - Epstein-Barové virus

FN - fakultní nemocnice

HBV - virus hepatitidy B

HHV 6 - lidský herpetický virus 6

HHV 7 - lidský herpetický virus 7

HHV 8 - lidský herpetický virus 8

HLA - human leukocyte antigen

HPV - lidský papilomavirus

HSV - herpes simplex virus

IKEM - Institut klinické a experimentální medicíny

KA - keratoakaantom

KS - kortikosteroid

MB - morbus Bowen

MCC - Merkelův karcinom

MCV - Merkel cell polyomavirus

MFM - mykofenolát mofetil

MM - maligní melanom

MRSA - Methicilin-rezistentní Staphylococcus aureus

mTOR - mammalian target of rapamycin

NMSC - nemelanomové kožní nádory

NOR - Národní onkologický registr

PTLD - posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění

RTRs - renal transplant recipients

SCC - spinocelulární karcinom

SMR - index standardizované morbidity

TAK - takrolimus

TGF β -1 - transforming growth factor β -1

ÚZIS - Ústav zdravotnických informací a statistiky

VZV - varicella zoster virus

10. Přílohy

a. Doporučené postupy pro sledování pacientů po transplantaci ledvin v ČR

Odhadované riziko pacienta		Interval kontrol	Doporučená intervence
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacient před Tx 		1x před Tx	Poučení o kožních komplikacích Edukace fotoprotekce Edukace samovyšetřování Doporučení intervalu kontrol
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bez anamnézy kožní malignity před Tx ▪ Bez známek aktinického poškození kůže ▪ Bez přítomnosti AK, MB, NMSC, dysplastických névů, melanomu 		1x ročně	Vyšetření kůže Edukace pacienta
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnéza kožní malignity před Tx ▪ Středně těžké aktinické poškození kůže ▪ Přítomnost AK, MB, dysplast. névů ▪ > 8 let po Tx ▪ > 60 let v době Tx 		á 6 měsíců	Vyšetření kůže Edukace pacienta Ošetření prekanceróz
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Invazivní kožní malignita po Tx ▪ Těžké aktinické poškození kůže (field cancerization) ▪ Vícečetné nádory ▪ Recidivující nádory 	1 - 4 NMSC ročně	á 4-6 měsíců	Vyšetření kůže Edukace pacienta
	5 - 10 NMSC ročně	á 2-4 měsíců	Ošetření prekanceróz a nádorů Zvážení léčby retinoidy
	> 10 NMSC ročně	á 1-2 měsíce	Zvážení konverze na mTOR inhibitory či redukce imunosuprese

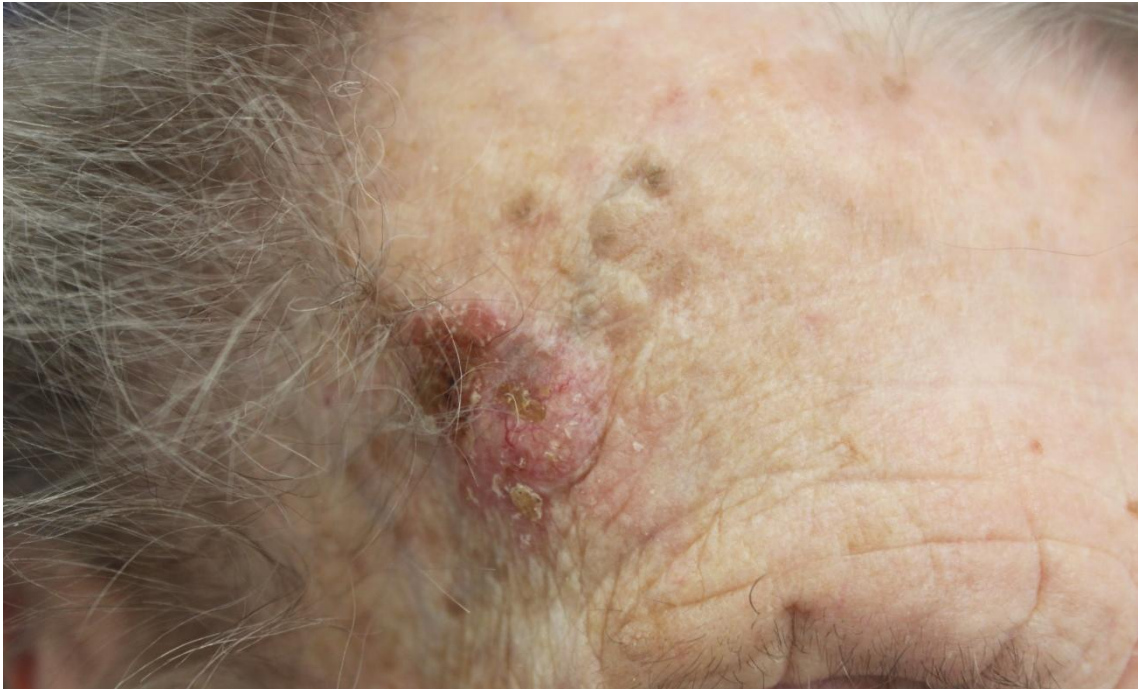
b. Fotodokumentace kožních nádorů u pacientů po transplamntaci ledvin v IKEM



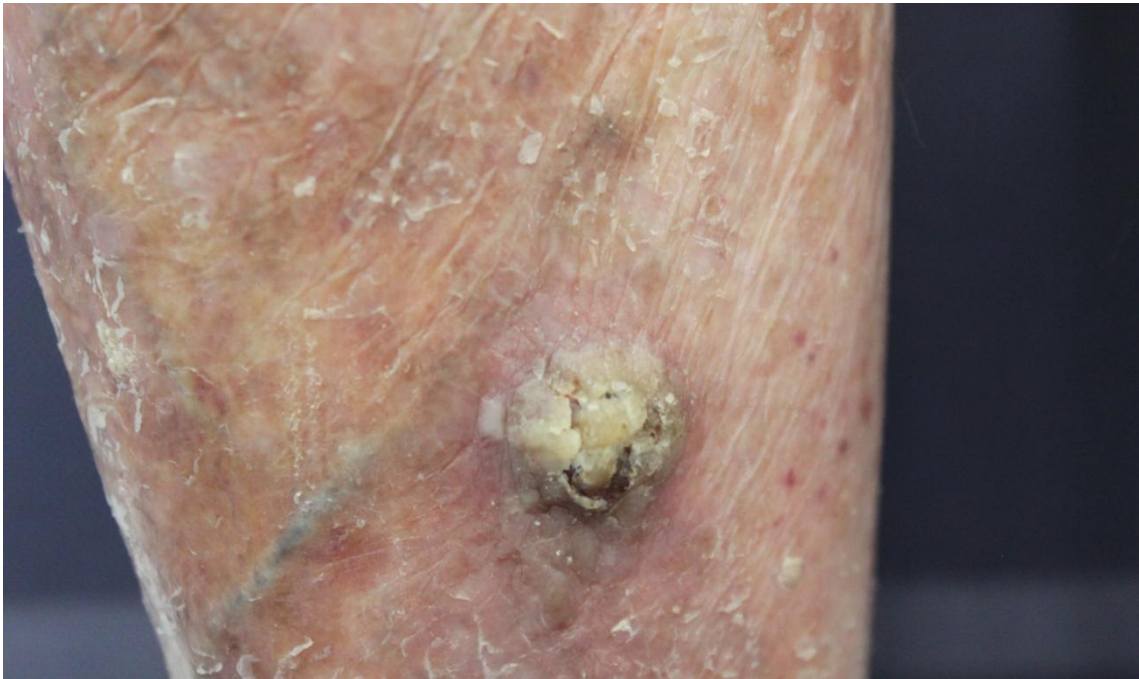
Spinocelulární karcinom u pacienta 21 let po transplantaci ledviny



Bazocelulární karcinom u pacienta 21 let po transplantaci ledviny



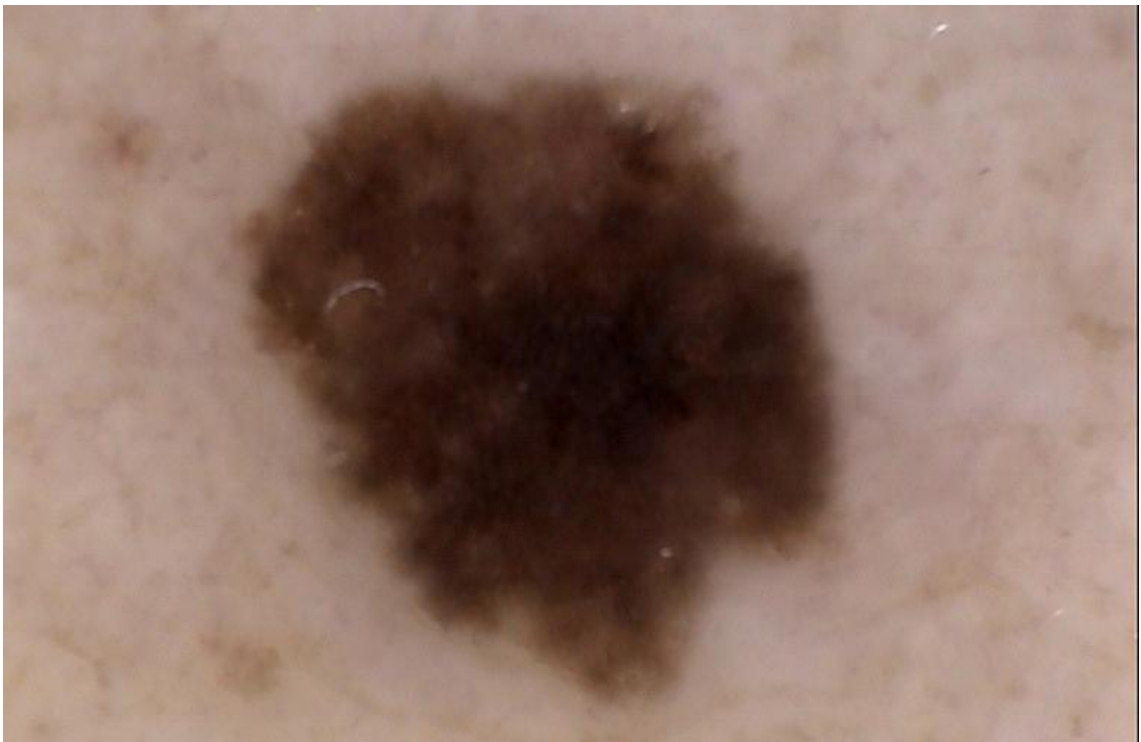
Spinocelulární karcinom u pacientky 23 let po transplantaci ledviny



Spinocelulární karcinom u pacientky 23 let po transplantaci ledviny



Maligní melanom *in situ* u pacienta 12 let po transplantaci ledviny



Dermatoskopický obraz výše zobrazeného melanomu *in situ*

c. Seznam publikací a prezentací souvisejících s tématem dizertační práce

Publikace v mezinárodních časopisech s impact faktorem:

Krásová, M., Sečnicková, Z., Göpfertová, D., Hercogová, J., Viklický, O., Jůzlová, K., Jiráková, A., Šmerhovský, Z. Immunosuppressive therapy in the posttransplant period and skin cancer. *Dermatol Ther.* Přijato k publikaci 18.5. 2016.

Džambová, M., Sečnicková, Z., Jiráková, A., Jůzlová, K., Viklický, O., Hošková, L., Göpfertová, D., Hercogová, J. Malignant melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes and management strategies - a review of literature. *Dermatol Ther.* 2016; 29(1):64-8.

Publikace v mezinárodních časopisech bez impact faktoru:

Dzambova, M., Juzlova, K., Secnikova, Z., Gopfertova, D., Smerhovsky, Z., Viklicky, O., Hercogova, J. Incidence of skin cancer in the Czech renal transplantant population. *J Invest Dermatol.* 2014, vol. 134, p. 541.

Publikace v českých časopisech:

Džambová, M., Sečnicková, Z., Rob, F., Jůzlová, K., Hercogová, J. Spinocelulární karcinom. *Čes Dermatovenerol.* 2015; 5(1):7-18.

Džambová, M., Sečnicková, Z., Vojáčková, N., Hercogová, J. Melanom u pacientů po orgánových transplantacích - incidence, prognóza a léčebný postup. *Čes Dermatovenerol.* 2015, 5(1):19-22.

Prezentace na mezinárodních konferencích:

06 - 08. 06. 2013, 13th Annual Meeting SCOPE, Gdansk, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Fialová J., Rob F., Brejchová M., Vojáčková N., Hercogová J. Simultaneous eruption of multiple seborrheic keratoses and non-melanoma skin cancers in a 61 – year old renal transplant recipient: A case report.

03 - 05. 04. 2014, Trainee Course - Skin in Organ Transplant Recipients, Zurich, přednáška. Džambová M., Sečnicková Z., Fialová J., Vojáčková N., Hercogová J. Acne - like dermatitis in a renal transplant recipient.

15 - 18. 05. 2014, 14th Annual Meeting SCOPE, Leiden, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Incidence of skin cancer in renal transplant recipients in transplant center in the Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic.

10 - 13. 09. 2014, 44th Annual ESDR Meeting, Kodaň, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Incidence of skin cancer in the Czech renal transplant population.

8 - 12. 10. 2014, 23rd EADV Congress, Amsterdam, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Posttransplant malignancies in the Czech renal transplant population - a single center experience.

05 - 08. 03. 2015, 12th EADV Spring symposium, Valencia, posterová prezentace. Džambová, M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Incidence of skin cancer after kidney transplantation. The prospective cohort study in the Czech Republic: new results.

09 - 12. 04. 2015, 15th Annual Meeting SCOPE, Vídeň, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Incidence of skin cancer in the Czech renal transplant population: new results of a single center prospective study.

07 - 11. 10. 2015, 24th EADV Congress, Copenhagen, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Skin malignancies in patients after kidney transplantation - a single center experience in the Czech Republic.

19 - 22. 05. 2016. 13th EADV Spring Symposium, Athens, posterová prezentace. Krásová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Skin cancer after kidney transplantation in the Czech Republic- new results of a single center prospective study.

Prezentace za národních konferencích:

12. 02. 2014, 33. Pražský kazuistický seminář, Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednáška. Džambová M., Sečnicková Z., Fialová J., Vojáčková N., Hercogová J. Kožní komplikace jako nežádoucí účinky imunosupresivní léčby po transplantaci ledvin.

14 - 15. 03. 2014, Mezinárodní dermatovenerologický kongres, Brno, přednáška. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Kožní nádory u příjemců transplantátů ledvin v transplantačním centru Institutu Klinické a Experimentální Medicíny (IKEM) Praha.

09 - 10. 04. 2014, Vědecká konference 2. LF UK, Praha, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Kožní nádory u příjemců transplantátů ledvin v transplantačním centru Institutu Klinické a Experimentální Medicíny (IKEM). Výsledky pilotní prospektivní kohortové studie na souboru 190 pacientů.

11 - 12. 04. 2014, 20. národní dermatologický kongres, Praha, přednáška. Džambová M., Sečnicková Z., Fialová J., Vojáčková N., Hercogová J. Vedlejší účinek sirolimu u pacienta po transplantaci ledviny.

22 - 23. 04. 2014, Vědecká konference 2. LF UK, Praha, posterová prezentace. Džambová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Viklický O., Hercogová J. Incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin v České republice: prospektivní kohortová studie.

13 - 14. 11. 2015, 21. národní dermatologický kongres, Brno, přednáška. Krásová M., Fialová J., Sečnicková Z., Zelenková D., Hercogová J. Vícečetné kožní nádory u pacienta po transplantaci ledviny.

02. 12. 2015, 39. Pražský kazuistický seminář, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a NNB, Praha. přednáška. Krásová M., Fialová J., Sečnicková Z., Zelenková D., Hercogová J. Vícečetné kožní nádory u pacienta po transplantaci ledviny.

31. 03 - 02. 04. 2016. 1. kongres Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP, Špindlerův Mlýn, posterová prezentace. Krásová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Hercogová J., Viklický O., Šmerhovský Z. Incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledvin v České republice

20 - 21. 04. 2016. Vědecká konference 2. LF UK, Praha, posterová prezentace. Krásová M., Sečnicková Z., Göpfertová D., Hercogová J., Viklický O., Šmerhovský Z. Incidence kožních nádorů a dalších zhoubných onemocnění u pacientů po transplantaci ledviny v České Republice: předběžné výsledky kohortové studie.

22 - 23. 04. 2016. 22. národní dermatologický kongres, Praha, přednáška. Krásová M., Zelenková D., Jůzlová K., Rob F., Nagy Z., Brejchová M., Sečnicková Z., Hercogová J. Pyoderma gangrenosum u pacientky po transplantaci ledviny.