

Nowotwory przewodu pokarmowego u pacjentów po transplantacji nerki

Gastrointestinal malignancy after renal transplantation

Agnieszka Serwacka¹, Andrzej Rydzewski^{1,2,3}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

²Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Transplantacyjnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa

³Instytut Kształcenia Medycznego, Zakład Pielęgniarstwa Społecznego, Akademia Świętokrzyska, Kielce

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 197–201

Słowa kluczowe: nowotwory, przewód pokarmowy, immunosupresja, przeszczep nerki.

Key words: malignancy, gastrointestinal tract, immunosuppression, renal transplantation.

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Serwacka, Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 00, e-mail: nefrologia@cskmswia.pl

Streszczenie

Nowotwory przewodu pokarmowego zajmują czołową pozycję w statystykach onkologicznych w ogólnej populacji. U osób po przeszczepie występują one 2-krotnie częściej. Z uwagi na rosnącą liczbę wykonywanych zabiegów przeszczepiania nerek, wzrost przeżywalności pacjentów i przeszczepionych narządów oraz starzenie się populacji osób oczekujących na przeszczep nerki i po transplantacji problem występowania nowotworów w tej grupie jest bardzo istotny. Poza czynnikami ryzyka dotyczącymi całej populacji w przypadku chorych po przeszczepie dochodzą inne czynniki, jak długotrwałe stosowanie leczenia immunosupresyjnego czy też niektóre infekcje wirusowe. W związku z tym ważną rolę w długotrwałej opiece nad pacjentami po transplantacji narządu odgrywa regularna kontrola stanu klinicznego chorego, czynności graftu, a także zaplanowanie badań profilaktycznych, mających na celu wczesne wykrycie nowotworów i wczesną interwencję.

Wstęp

Choroby nowotworowe są drugą pod względem częstości przyczyną zgonów zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, a nowotwory przewodu pokarmowego zajmują wysoką pozycję w statystykach onkologicznych. Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce pod względem zapadalności i jako przyczyna zgonów z powodu nowotworów (odpowiednio 15/100 tys./rok dla kobiet i 25/100 tys./rok dla mężczyzn) [1]. Szczyt zachorowań występuje między 50. a 70. rokiem życia. Rak żołądka zajmuje 4. miejsce u mężczyzn i 7 u kobiet

Abstract

Gastrointestinal malignancies are an important cause of morbidity and mortality in renal transplant recipients. In addition to established risk factors there are several specific for the treatment modality, including long-term immunosuppression and viral infections. This review article describes gastrointestinal malignancies occurring after renal transplantation including epidemiology, risk factors, pathogenesis, treatment and screening.

pod względem zapadalności (odpowiednio 18,6 i 9,7/100 tys.). Ten typ nowotworu najczęściej występuje po 50. roku życia [1]. Nowotwór trzustki zajmuje 5. lub 6. pozycję wśród przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami – zapadalność wynosi 8–12/100 tys./rok i najczęściej jest on rozpoznawany po 50. roku życia [1]. Rzadziej występują choroby rozrostowe przełyku i wątroby.

Nowoczesna immunosupresja, wdrożenie nowych metod diagnostycznych i optymalizacja opieki nad pacjentem po przeszczepie w ciągu ostatnich lat wyraźnie poprawiły przeżycie zarówno pacjentów, jak i przeszczepionych narządów. Przewlekłe stosowanie leków immu-

nosupresyjnych jako leczenia zapobiegającego odrzucaniu narządu oraz leczenie epizodów ostrego odrzucania to dodatkowo, istotny czynnik ryzyka w porównaniu z populacją ogólną [2]. Ryzyko powstania nowotworu po roku wynosi 1%, po 5 latach – 10%, a po 10 latach – 20% [3].

Czynniki patogenetyczne – odrębności w populacji pacjentów po transplantacji nerki

U pacjentów po transplantacji nerki obserwuje się 20-krotny wzrost częstości nowotworów skóry (rak płaskonabłonkowy, podstawnomórkowy, czerniaki), chłoniaków, mięsaka Kaposiego. Rak nerki występuje 15 razy częściej, natomiast nowotwory przewodu pokarmowego występują średnio 2-krotnie częściej (10-krotnie częściej występuje rak odbytnicy) [4].

Nowotwory występujące po transplantacji narządu dzielą się na trzy grupy:

- 1) istniejące już przed przeszczepem, a rozpoznawane w pierwszym roku po zabiegu,
- 2) przeszczepione wraz z narządem, co stanowi 0,06% wszystkich nowotworów i dotyczy zwykle guzów nerek,
- 3) powstałe *de novo* i rozpoznawane, ze wzrastającą częstością wraz z upływem czasu, po zabiegu transplantacji.

Czynniki wpływające na rozwój nowotworu po transplantacji są takie same, jak w ogólnej populacji. Dodatkowym, niezwykle istotnym czynnikiem ryzyka jest długotrwałe leczenie immunosupresyjne, które poza działaniem *per se*, efektem mutagennym i przyzwalającym toruje drogę nowotworom uwarunkowanym czynnikami infekcyjnymi.

Do grupy czynników ryzyka należą także: wiek (względne ryzyko dla przedziału wiekowego 45–60 lat zwiększone 2-krotnie w porównaniu z grupą <45. roku życia, a dla wieku >60 lat – 3,8 razy), płeć męska, wywiad choroby nowotworowej przed przeszczepem (RR – *relative risk* = 2,38), palenie tytoniu (RR >1,12) oraz wcześniej wykonana splenektomia (RR – 1,87), a także przyczyna schyłkowej niewydolności nerek oraz czas leczenia nerkozastępczego [5, 6]. Natomiast u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu cukrzycy typu 1 – ryzyko nowotworu jest mniejsze (RR – 0,19) [6].

Leki immunosupresyjne

Sam rodzaj stosowanej immunosupresji ma istotne znaczenie dla rozwoju i czasu ujawnienia się nowotworu. W ocenie zależności ryzyka rozwoju choroby nowotworowej od zastosowanego leczenia immunosupresyjnego porównuje się zwykle 3 okresy: lata 1962–1981, gdy podstawą leczenia immunosupresyjnego była azatiopry-

na (AZA), z latami 1981–2000, które były erą inhibitorów kalcyneuryny, takich jak cyklosporyna (CsA) i takrolimus (Tac), oraz z ostatnimi latami, kiedy wprowadzono wiele nowych leków, a w szczególności inhibitory TOR (białko docelowe dla rapamycyny – *target of rapamycin*).

Stosowanie leków z grupy antymetabolitów, a zwłaszcza AZA powoduje znaczny wzrost zachorowań na nowotwory skóry i chłoniaki. Ryzyko wystąpienia chłoniaków oceniono na 30–40-krotne (zwłaszcza u pacjentów stosujących globulinę antylimfocytarną – ALG), natomiast innych nowotworów 2,5-krotne w stosunku do populacji ogólnej [3]. Nowotwory jelita grubego w populacji leczonej AZA stanowiły 3% wszystkich chorób. Na podstawie *Szwedzkiego rejestru nowotworów* u pacjentów po transplantacji nerki w latach 1996–1981 stwierdzono istotny wzrost zachorowalności na chłoniaki, nowotwory skóry (w tym warg, odbytu) i jelita grubego [7].

W okresie dominacji inhibitorów kalcyneuryny występowanie chłoniaków wahało się między 3,9 a 21,7%, a nowotworów przewodu pokarmowego w zakresie 3,9–13,6% (w tym przetyku, żołądka, jelita grubego, jelita cienkiego) w stosunku do liczby wszystkich nowotworów. Na podstawie raportów porównujących dwa schematy leczenia immunosupresyjnego (pierwszy, gdzie podstawowym lekiem immunosupresyjnym była azatiopryna, z grupą, gdzie immunosupresja oparta była na cyklosporynie) stwierdzono większą zapadalność na nowotwory w grupie leczonej CsA oraz wcześniejsze ich występowanie niż w grupie leczonej AZA. Wydaje się, że cyklosporyna nie tyle powoduje rozwój nowotworu, co go przyspiesza poprzez wpływ na produkcję TGF-beta, czynnika wzrostowego śródbłonka naczyń krwionośnych (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) i interleukiny-6 [8]. Amerykańskie i europejskie wieloośrodkowe badania porównujące wpływ stosowania cyklosporyny i takrolimusu u chorych po przeszczepieniu nerki nie wykazały istotnych różnic statystycznych w odniesieniu do rozwoju chorób nowotworowych. Natomiast w zestawieniu OPTN/UNOS (*Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing*), w którym ocenie poddano ponad 62 tys. pierwszorazowych transplantacji nerek wykonanych w latach 1998–2003, wykazano mniejszy odsetek nowotworów spoza układu chłonnego w grupie leczonej takrolimusem w porównaniu z grupą leczoną cyklosporyną [5].

Mykofenolan mofetylu (MMF) to lek z grupy substancji antyproliferacyjnych, którego postać aktywna – kwas mykofenolowy (MPA) hamuje konwersję inozyno-monofosforanu do guanozyno monofosforanu. Porównując grupę leczoną azatiopryną z grupą leczoną MMF, stwierdzono nieco większy odsetek nowotworów w grupie leczonej AZA [9, 10]. Ponadto w badaniach wy-

konanych *in vitro* MMF okazał się silnym inhibitorem angiogenezy i wyraźnie zmniejszył wzrost komórek guza (gruczolakoraka jelita grubego i czerniaka) [11, 12]. Rezultaty te sugerują wyższość stosowania MMF w aspekcie bezpieczeństwa onkologicznego u pacjentów po transplantacji nerki.

U osób otrzymujących steroidy stwierdzono zwiększoną częstość występowania chłoniaków typu *non-Hodgkin* oraz raków skóry (poza czerniakiem) [5].

Krótko po wprowadzeniu do leczenia sirolimusu ukazały się pierwsze prace sugerujące jego rolę w hamowaniu progresji nowotworów poprzez działanie antyangiogenne (zmniejszenie produkcji VEGF), bezpośredni wpływ na komórki guza – hamujący ich replikację, oraz nasilenie apoptozy komórek. Wiele analiz wskazuje, że stosowanie inhibitorów TOR w przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym jest skojarzone z 60-procentową redukcją ryzyka powstania nowotworu i 55-procentową redukcją ryzyka nowotworu wywodzącego się z narządów mięsaszowych (zwłaszcza PTLD, mięsaka Kaposiego, raka nerki oraz nowotworów skóry) [3, 5, 13].

Wieloośrodkowe analizy dotyczące zastosowania ATG i przeciwciała monoklonalnego OKT3 w leczeniu indukcyjnym lub ostrego odrzucania wykazały wyraźny ich związek z występowaniem chorób rozrostowych, a zwłaszcza chłoniaków. Ryzyko rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD – *post-transplant lymphoproliferative disease*) wzrasta o ok. 70% [3, 5].

Rola czynników środowiskowych i infekcyjnych

Ważną rolę w onkogenezie u pacjentów po przeszczepie nerki odgrywają czynniki środowiskowe. Wyraźną dodatnią korelację zaobserwowano pomiędzy ekspozycją na promienie ultrafioletowe a powstaniem nowotworów skóry czy udziałem czynników infekcyjnych w rozwoju niektórych nowotworów.

Infekcja wirusem Epsteina-Barra (EBV) predysponuje do rozwoju PTLD, zakażenie wirusami zapalenia wątroby HBV i HCV do raka wątrobowokomórkowego (HCC), ludzki herpeswirus typu 8 (HHV-8) do powstania mięsaka Kaposiego, wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) do raka kolczystokomórkowego skóry, w tym także odbytu [3, 5, 14–18]. Ponadto wczesna (w ciągu 3 mies. po przeszczepie) infekcja cytomegalowirusem (CMV) i EBV może predysponować do rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego [16–18].

Nowotwory przewodu pokarmowego

Poza nowotworami skóry najczęściej u pacjentów po transplantacji nerki występuje PTLD, która może również lokalizować się w obrębie przewodu pokarmo-

wego i przebiegać bezobjawowo lub manifestując się nagłym bólem w nadbrzuszu, perforacją czy krwawieniem z przewodu pokarmowego. Występuje ona najczęściej po roku od transplantacji [19]. Wyróżnia się następujące podtypy PTLD: zmiany mononukleozopodobne lub łagodną hiperplazję plazmocytową, polimorficzny zespół PTLD, monomorficzny zespół PTLD i *Hodgkin-like* PTLD. Pozawęzłowa postać PTLD może zajmować różne odcinki przewodu pokarmowego – od jamy ustnej, poprzez przełyk, żołądek, jelita do odbytnicy – i przebiegać z różnie nasilonymi objawami. Mogą jej także towarzyszyć typowe zmiany węzłowe [3,16–18]. Śmiertelność pacjentów z PTLD jest różna i waha się od 30 do 60%. Za czynniki korzystne rokowniczo uważa się: młody wiek, chorobę ograniczoną do allograftu, dobrą odpowiedź na redukcję dawki leków immunosupresyjnych, postać zajmującą jeden narząd, bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie polega na redukcji lub odstawieniu leków immunosupresyjnych, zmianie leków ze wskazaniem na inhibitory TOR, stosowaniu systemowej chemioterapii (np. CHOP), przeciwciał anty CD-20 (rituksymab), leków przeciwwirusowych oraz kojarzeniu tych metod [3, 5, 14].

Nowotwory przełyku występują rzadko, choć 4-krotnie częściej niż w populacji ogólnej. Najczęściej są to raki skojarzone z infekcją HPV i gruczolakoraki, okazjonalnie ograniczona postać PTLD czy mięsak Kaposiego [3, 14, 20]. Leczenie, poza przypadkami PTLD, polega na redukcji immunosupresji i zabiegu operacyjnym. W zaawansowanych miejscowo rakach przełyku stosuje się też radiochemioterapię neoadjuwantową [21].

Pacjenci po transplantacji nerki mają nieznacznie zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu żołądka (RR – 1,24), najczęściej spotykany jest gruczolakorak, występuje on w młodszej grupie wiekowej w stosunku do populacji ogólnej, częściej u mężczyzn. Średni czas pojawienia się tego nowotworu wynosi ok. 5,5 roku po transplantacji [3, 22]. Co ciekawe, w USA 5-letni czas przeżycia biorców nerki z rakiem żołądka jest dłuższy w porównaniu z innymi grupami pacjentów (odpowiednio 29% w porównaniu z 5–15%) [23]. Ma to niewątpliwie związek z wczesną wykrywalnością. Zdziwiający jest również fakt, że 53% raków było wykrytych przypadkowo podczas endoskopii i dodatkowe 12% podczas tomografii komputerowej, które były wykonywane z innych wskazań [23].

Rzadko spotykanym nowotworem żołądka jest mięsak Kaposiego, którego czynnikiem ryzyka jest infekcja HPV-8. Nowotwór ten wyjątkowo rzadko występuje w ogólnej populacji. Leczenie polega na zmniejszeniu immunosupresji, ostatnie doniesienia mówią o dobrym efekcie terapeutycznym konwersji do inhibitora TOR [3, 5, 24].

Szczególną postacią choroby limfoproliferacyjnej jest chłoniak typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), którego uznany czynnikiem ryzyka jest infekcja *Helicobacter pylori*. W tej postaci zaleca się redukcję dawki immunosupresji i leczenie eradykacyjne, w zaawansowanych postaciach typową chemioterapię [24, 25].

Choroba limfoproliferacyjna lokalizująca się w jelicie cienkim jest zwykle trudna do zdiagnozowania. Może objawiać się jako niedrożność, krwawienie z przewodu pokarmowego czy bóle brzucha. Chłoniak typu MALT jelita cienkiego jest skojarzony z zakażeniem *Campylobacter jejuni* [24].

Nowotwory jelita grubego i odbytnicy stanowią ok. 12% nowotworów powstałych de novo u pacjentów po transplantacji. Większość danych sugeruje, że ryzyko powstania raka jelita grubego jest wyższe niż w ogólnej populacji, zwłaszcza po 10 latach od zabiegu [3, 4, 6, 14, 24, 26], choć istnieją doniesienia, że ryzyko jest podobne, jak w populacji ogólnej [27, 28]. Najczęściej spotykanymi postaciami są: gruczolakoraki, rak z komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego, raki niezróżnicowane [6]. Gruczolakoraki jelita grubego częściej pojawiają się u osób, którym przeszczepiono organ od dawcy zmarłego. Ponadto średni czas od transplantacji do ujawnienia się choroby wynosi ok. 6 lat w przypadku pobrania od dawcy zmarłego i 10 lat od dawcy żywego. Nowotwory te rozwijają się wcześniej niż w populacji ogólnej (odpowiednio ok. 59. i 72. roku życia). U chorych po transplantacji krótszy jest 5-letni czas przeżycia [29].

Nowotwory okolicy odbytu i odbytnicy występują ok. 6–10-krotnie częściej [4, 30]. Podkreśla się znaczenie etiologiczne infekcji wirusowej HPV-16. Ujawniają się w młodszym wieku (ok. 55. roku życia podczas gdy w populacji ogólnej ok. 74. roku życia) i odwrotnie niż w innych grupach pacjentów – częściej u mężczyzn. Dzięki badaniom profilaktycznym wykrywane są we wcześniejszych stadiach. Leczenie nowotworu nie odbiega od zwykłych standardów. Rzadziej spotykamy w tym odcinku chłoniaki i mięsaka Kaposiego [30].

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) występuje 3-krotnie częściej u pacjentów po transplantacji nerki ze współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HBV w porównaniu z ogólną populacją. Jest późnym powikłaniem przewlekłego zapalenia wątroby [31, 32]. Rozwija się po ok. 10 latach od zabiegu transplantacji. Średni czas przeżycia tych pacjentów wyraźnie się skraca. Zalecane leczenie to zabieg operacyjny, chemoembolizacja i modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Osoby, u których doszło do rozwinięcia się marskości wątroby, mają wyższe ryzyko rozwoju HCC i obarczone są wyższą śmiertelnością [31, 32].

Nowotwory trzustki występują stosunkowo rzadko po transplantacji nerki. Najczęściej opisywane są różne

postacie chłoniaków, a także gruczolakoraki, w tym pojedyncze przypadki przeniesienia nowotworu trzustki z przeszczepioną nerką [33, 34]. Opisywane są też pojedyncze przypadki guzów neuroendokrynnych.

Profilaktyka onkologiczna

Istotnym zagrożeniem w przewlekłej opiece nad pacjentem po transplantacji narządu jest profilaktyka onkologiczna, możliwość wykrycia nowotworu na wczesnych etapach rozwoju i szybkiego wdrożenia leczenia. Komitet Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacyjnego stworzył i opublikował wytyczne dotyczące badań przesiewowych w tej populacji [35]. W zakresie przewodu pokarmowego zaleca się: każdorazowo dokładne badanie przedmiotowe z oceną węzłów chłonnych, skóry, przynajmniej raz do roku badanie per rectum i kału na krew utajoną. Badania endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego należy wykonać: u pacjentów po 50. roku życia co roku rektoskopię, co 5 lat sigmoidoskopię, co 10 lat kolonoskopię.

Nie ma jednoznacznych ustaleń co do terminu wykonania gastroskopii. Według obecnych zaleceń należy ją wykonywać w podobnym czasie, jak w populacji ogólnej [19, 35]. Biorąc jednak pod uwagę wysoką częstość zakażenia *H. pylori* i raka żołądka w naszym kraju oraz duży odsetek raka żołądka wykrywanego przypadkowo [23], należałoby rozważyć celowość wykonywania tego badania w określonych odstępach czasu.

U pacjentów z przewlekłą infekcją HBV i HCV wskazane jest oznaczenia alfa-fetoproteiny i wykonywanie badania USG co 6–12 mies. U pacjentów HBS- i HCV-negatywnych badanie USG z oceną narządów jamy brzusznej należy wykonywać co roku [19, 35].

Reasumując, u pacjentów po transplantacji narządu ryzyko rozwoju choroby nowotworowej jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej. Poza typowymi czynnikami ryzyka dochodzą dodatkowe, specyficzne dla tej grupy: leczenie immunosupresyjne, infekcje wirusowe, które odgrywają istotną rolę w onkogenezie. Wydaje się, że z uwagi na starzenie się populacji pacjentów poddawanych zabiegom transplantacji na pierwsze miejsce przyczyn zgonów wysuną się nowotwory i zastąpią przyczyny sercowo-naczyniowe.

Nowotwory przewodu pokarmowego występują średnio 2-krotnie częściej w tej grupie pacjentów. Z uwagi na rozpowszechnienie i wysoką ogólną zachorowalność na nowotwory, w tym żołądka, jelita grubego, odbytu, odbytnicy, pacjentów tych należy poddać szczególnej ocenie i zaplanować badania profilaktyczne, pozwalające na wykrycie choroby na wczesnym etapie i szybką interwencję. W opiece nad pacjentem niezmiernie istotne jest indywidualne podejście, dobranie optymalnego leczenia immunosupresyjnego oraz dawek leków,

a także zaplanowanie badań przesiewowych w zależności od istniejącego ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
2. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA i wsp. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 87-93.
3. Agraharkar ML, Sinclair RD, Kuo YF i wsp. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004; 66: 383-9.
4. Adami J, Gabel H, Lindelof B i wsp. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221-7.
5. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA i wsp. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19: 607-20.
6. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1859-64.
7. Blohme I, Brynner H. Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation* 1985; 39: 23-5.
8. Guba M, Graeb C, Jauch KW i wsp. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1777-82.
9. David KM, Morris JA, Steffen BJ i wsp. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant* 2005; 19: 279-85.
10. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254-64.
11. Huang Y, Liu Z, Huang H i wsp. Effects of mycophenolic acid on endothelial cells. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1029-39.
12. Engl T, Makarevic J, Relja B i wsp. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy. *BMC Cancer* 2005; 5: 4.
13. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y i wsp. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.
14. Nefrologia. Książek A, Rutkowski B (red.). Lublin, Wydawnictwo Czelej 2004.
15. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp M, Struijk L i wsp. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 207-11.
16. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D i wsp. De novo gastrointestinal tumours after renal transplantation: role of CMV and EBV viruses. *Clin Transplant* 2006; 20: 457-60.
17. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D i wsp. Role of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with de novo colon cancer after renal transplantation. *Tumori* 2006; 92: 219-21.
18. Kranz B, Vester U, Becker J i wsp. Unusual manifestation of posttransplant lymphoproliferative disorder in the esophagus. *Transplant Proc* 2006; 38: 693-6.
19. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4), 32: 34-6.
20. von Rahden BH, Stein HJ, Schmidt G i wsp. Esophageal cancer surgery in heart transplant patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1510-2.
21. Chen J, Cheong JH, Hyung WJ i wsp. Gastric adenocarcinoma after renal transplantation. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:895-9.
22. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18: 643-50.
23. Buell JF, Husted T, Hanaway MJ i wsp. Incidental diagnosis of gastric cancer in transplant recipients improves patient survival. *Surgery* 2002; 132: 754-8.
24. Aull MJ, Buell JF, Peddi VR i wsp. MALToma: a Helicobacter pylori-associated malignancy in transplant patients: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature. *Transplantation* 2003; 75: 225-8.
25. Sarkio S. Gastrointestinal complications after kidney transplantation. *Rozprawa doktorska*. University of Helsinki, 2006.
26. Saidi RF, Dudrick PS, Goldman MH. Colorectal cancer after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1410-2.
27. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J i wsp. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 417-22.
28. Papaconstantinou HT, Sklow B, Hanaway MJ i wsp. Characteristics and survival patterns of solid organ transplant patients developing de novo colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1898-903.
29. Rudich SM, Neff GW, Gupta M i wsp. De novo anorectal cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78 (Suppl. 1): 501-2.
30. Roca-Tey R, Borrellas X, Cantarell C i wsp. Immunoblastic lymphoma of the colon in a renal transplant patient presenting with autoimmune haemolytic anaemia of the cold antibody type. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2000-1.
31. Ridruejo E, Mando OG, Davalos M i wsp. Hepatocellular carcinoma in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2086-8.
32. Fan WC, King KL, Loong CC i wsp. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation: the long-term impact of cirrhosis on chronic hepatitis B virus infection. *Transplant Proc* 2006; 38: 2080-3.
33. Cibeira MT, Lopez-Guillermo A, Colomer D i wsp. Diffuse large B-cell lymphoma arising from donor lymphoid cells after renal and pancreatic transplantation. *Ann Hematol* 2003; 82: 131-5.
34. Gerstenkorn C, Thomusch O. Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2003; 17: 473-6.
35. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE i wsp. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (Suppl. 15): S1-86.