

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: Preventivní medicína



DOKTORSKÁ DISERTAČNÍ PRÁCE

**Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátu srdce.
Asociace mezi transplantací srdce a výskytem kožních nádorů.**

**The risk of cancer in heart transplant recipients. Association between
heart transplantation and the incidence of skin cancer.**

MUDr. Zuzana Sečníková

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

Konzultant: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Praha, 2015

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 podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12.6.2015

.....

Zuzana Sečníková

Identifikační záznam:

SEČNÍKOVÁ, Zuzana. Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátů srdce. Asociace mezi transplantací srdce a výskytem kožních nádorů. [The risk of cancer in heart transplant recipients. Association between heart transplantation and the incidence of skin cancer]. Praha 2015. Počet stran: 101, počet příloh 6. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Dermatovenerologická klinika. Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování za inspiraci, všestrannou pomoc a trpělivost patří školitelům mojí disertační práce

doc. MUDr. Daně Göpfertové, CSc.
prof. MUDr. Janě Hercogové, CSc.

Dále bych ráda poděkovala prof. MUDr. Janu Pirkovi, DrSc. a MUDr. Lence Hoškové za odbornou spolupráci.

V neposlední radě bych ráda poděkovala své rodině a manželovi za obrovskou podporu.

Abstrakt

Riziko zhoubných novotvarů u příjemců transplantátů srdce. Asociace mezi transplantací srdce a výskytem kožních nádorů

Úvod: Pacienti po orgánových transplantacích mají signifikantně vyšší riziko vzniku nádorových komplikací.

Cíle: Analyzovat incidenci, histologické spektrum a klinický dopad různých maligních nádorů u pacientů po transplantaci srdce, přičemž hlavní prioritou bylo využití získaných dat v primární a sekundární prevenci.

Metodika: Retrospektivní kohortová studie byla provedena na 646 pacientech po transplantaci srdce, kteří podstoupili transplantaci srdce v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v období 1993-2011. Vztah mezi expozicí a výskytem zhoubných novotvarů byl popsán pomocí standardizovaných indexů morbidit (SMR) vypočtených pomocí nepřímé standardizace za současné kontroly věku, pohlaví a kalendářního období.

Výsledky: Celkem bylo ve sledované kohortě detekováno 194 incidentních případů nádorového onemocnění u 126 pacientů (19,5 %). Nejčastějším typem nádoru byly kožní novotvary (62 %), dalšími v pořadí byly další nádory solidních orgánů a skupina post-transplantačních lymfoproliferativních onemocnění (35 % a 6 %). Medián doby sledování byl 6,4 let. Z výsledků studie je zřejmé, že nejčastějším novotvarem u pacientů po transplantaci srdce byly nemelanomové kožní nádory (SMR =7,16), přičemž nejvíce se vyskytujícím kožním nádorem byl spinocelulární karcinom.

Závěr: Výsledky provedené studie potvrzují, že zhoubné nádory představují významnou komplikaci u pacientů po transplantaci srdce. Z výstupů též vyplývá, že jednotlivé typy nádorů se navzájem liší v incidenci, v době do uzavření diagnózy a délce přežívání pacientů s nádorem. I přesto, že nemelanomové kožní nádory mají převážně příznivou prognózu, potřebu pravidelných dermatologických vyšetření považujeme za nevyhnutelnou součástí sekundární prevence.

Abstract

The risk of cancer in heart transplant recipients. Association between heart transplantation and the incidence of skin cancer

Background: Organ transplant recipients are considered to be at significantly higher risk for developing a wide range of malignant tumours.

Aims: The objective of this study is to analyse the incidence, histological spectrum and clinical impact of various types of cancer in heart transplant recipients. The major priority of the study is use obtained data in primary prevention in transplanted patients.

Methods: A retrospective cohort study was performed on 646 heart transplant recipients who underwent heart transplantation between 1993-2011 in The Institute of Clinical and Experimental Medicine in Prague. Relative risks of cancer in comparison with the general population were expressed as standardized morbidity ratios (SMRs).

Results: In total, 194 incident cases of malignancy occurred in 126 patients (19,5%). Skin cancer, solid organ tumours and lymphoma represented 62%, 35 % and 6 % of the malignancies, respectively. Median follow up was 6,4 years. Study has shown the highest risk for nonmelanoma skin cancer (SMR=7,16), of which squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasias were observed as the most frequent forms of skin cancer.

Conclusion: These findings confirm the fact that cancer is an important complication for long-term survival in heart transplant recipients whereas post-transplant malignancies have variable clinical impact. Even though nonmelanoma skin cancer has predominantly benign course, we emphasize the importance of regular skin cancer screening in post-transplant period.

Obsah

| | |
|--|-----|
| Úvod..... | 7 |
| 1. Současný stav poznání | 9 |
| 1. 1 Historie transplantace srdce ve světě a v ČR..... | 9 |
| 1.2 Komplikace v post-transplantačním období..... | 12 |
| 1. 2.1 Nádory po transplantacích srdce | 12 |
| 1.2.2 Kožní infekce u transplantovaných..... | 34 |
| 2. Cíl práce a hypotézy..... | 37 |
| 2.1 Cíle studie..... | 37 |
| 2.2 Pracovní hypotéza..... | 37 |
| 3. Metodika..... | 38 |
| 3.1 Charakteristika souboru..... | 39 |
| 3.2 Analýza získaných dat | 42 |
| 4. Výsledky..... | 43 |
| 5. Diskuse..... | 55 |
| 6. Závěr..... | 76 |
| 7. Seznam použitých zdrojů..... | 80 |
| 8. Klíčová slova..... | 100 |
| 9. Seznam použitých zkratk..... | 101 |
| 10. Přílohy..... | 102 |

Úvod

Pokrok transplantační chirurgie a rozvoj imunosupresivní terapie dovoluje úspěšně léčit stále více osob, u kterých dochází k orgánovým selháním. Z tohoto důvodu počet příjemců transplantátů přibývá a problematiku post-transplantační péče lze považovat za velmi aktuální. Se zvyšujícím se počtem pacientů, kteří úspěšně podstoupili transplantaci solidních orgánů, se však objevují různé komplikace, které snižují kvalitu života pacientů po transplantaci, resp. mohou být příčinou předčasného úmrtí. Mezi tyto nežádoucí komplikace patří výskyt zhoubných novotvarů. U dospělých pacientů jsou nejčastějším nádorem v post-transplantačním období nemelanomové kožní nádory (nonmelanoma skin cancer, NMSC), zejména spinocelulární karcinom. Za hlavní příčinu se přitom považuje imunosupresivní terapie, přičemž jako hlavní rizikový faktor se jeví typ a dávka imunosupresivního preparátu a taktéž celková délka terapie. Z imunosupresivních léčiv se za nejvíce rizikové považují kalcineurínové inhibitory (cyklosporin, takrolimus). Podle recentních poznatků o mechanismu působení cyklosporinu riziko vzniku kožního novotvaru při současné terapii tímto léčivem stoupá až 200 násobně. Problematika výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce se tak stává podstatným a důležitým tématem nejenom pro dermatology, ale taktéž pro lékaře jiných oborů, kteří se na péči o pacienty po transplantaci podílejí.

V současnosti existují poměrně značné rozdíly ve výsledcích dosud provedených kohortových studií zabývajících se problematikou incidence kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce. Tyto diskrepance lze zčásti vysvětlit rozdíly ve složení populací v riziku, environmentálními faktory a některými behaviorálními faktory.

V naší kohortové retrospektivní studii jsme se soustředili na porovnání incidence zhoubných novotvarů u pacientů, kteří prodělali transplantaci srdce, s incidencí zhoubných novotvarů ve srovnatelné české populaci s důrazem na studium faktorů, které mohou nežádoucí účinky imunosupresivní terapie modifikovat. Na základě distribuce těchto faktorů u pacientů po transplantaci jsme navrhli možnou preventivní

strategii, která by měla být integrovanou součástí péče o pacienty po transplantaci srdce. Zaměřili jsme se na otázky týkající se incidence NMSC u českých pacientů, kteří prodělali transplantaci srdce, dále na dopad výskytu těchto nádorů u pacientů s transplantací, na jejich prognózu a konečně na možnost předcházení vzniku NMSC. Důležitou otázkou, kterou jsme se v naší práci zabývali, byla problematika optimalizace systému sekundární prevence kožních nádorů po transplantaci srdce. Kromě kožních nádorů jsme se zaměřili na incidenci dalších nejčastějších malignit v post-transplantačním období, které mají na rozdíl od NMSC výrazný dopad nejenom na morbiditu, ale také na mortalitu pacientů.

I přesto, že ve světě již byla prokázána zjevná asociace mezi transplantací a rizikem vzniku kožních nádorů, v ČR dosud chybí přesné doporučené postupy týkající se vyšetřování pacientů po transplantaci dermatologem. Jedním z hlavních záměrů této studie je proto využití získaných dat k vytvoření doporučených postupů pro sledování pacientů po transplantaci srdce v ČR, které by sloužily k včasné detekci a terapii kožních malignit.

1. Současný stav poznání

Transplantace se provádí za účelem náhrady funkce selhávajícího orgánu a zlepšení prognózy pacientů. Je indikována v terminální fázi selhání funkce orgánu, kdy není účinná léčba medikamentózní nebo jiné formy terapie. Kromě zlepšení kvality života pro tyto pacienty přináší transplantace i řadu rizik. Zdrojem nejvýznamnějších komplikací, včetně dermatologických, je zejména imunosupresivní profylaxe v post-transplantačním období, která narušuje imunitní kontrolu organismu a může mít přímý kancerogenní účinek.

1. 1 Historie transplantace srdce ve světě a v ČR

Srdeční transplantace je v posledních letech metodou volby léčby pacientů s těžkým srdečním selháním. Transplantace je indikována u nemocných ve velmi pokročilé fázi srdečního selhání, které je refrakterní na medikamentózní léčbu a nelze je řešit jiným způsobem. Velmi pokročilá fáze srdečního selhání (terminální) je obvykle charakterizována výrazným omezením kvality života nemocného (NYHA III–IV) a velmi pokročilým stupněm dysfunkce levé komory srdeční. V tomto stadiu onemocnění je prognóza obvykle nepříznivá a roční mortalita dosahuje až 50 %.

První pokus o ortotopickou transplantaci srdce na světě provedl Christian Barnard se svým týmem 3. prosince 1967 v Jihoafrické republice, kdy srdce 24leté ženy transplantoval 54letému muži. Ten zemřel 18. den po operaci na pneumonii (1). Druhá transplantace proběhla o 3 dny později v USA, kde Kantrowitz 17dennímu novorozenci s Ebsteinovou anomálií transplantoval srdce dvoudenního novorozence, anencefalika. Dítě zemřelo po 7 hodinách. Dne 2. ledna 1968 Barnard provedl svou druhou transplantaci, a to 58letému muži, který žil 20 měsíců a zemřel v srpnu 1968 na chronickou rejekci. V lednu 1968 odstartoval ve Stanfordu v USA transplantační program, u jehož zrodu stál Norman Shumway a Richard Lower. Tím byla víceméně

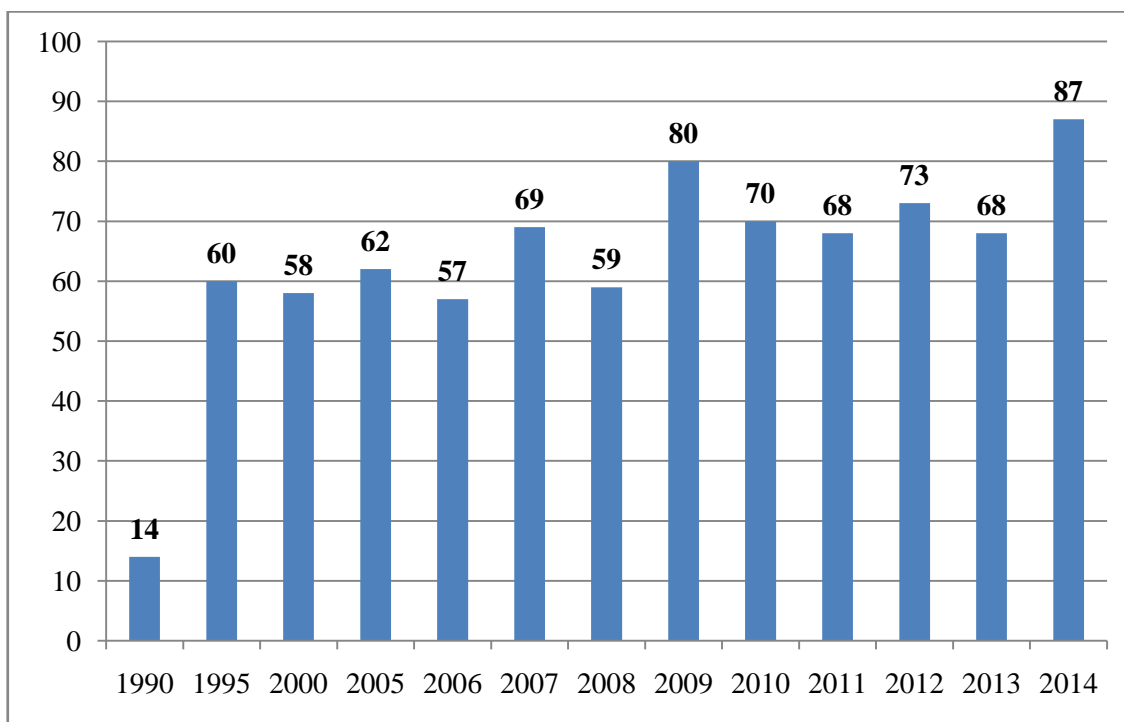
zahájena etapa srdečních transplantací ve světě, přičemž ortotopická transplantace srdce je dnes zavedenou klinickou metodou a provádí se kolem 4 tisíc výkonů ročně. K zásadnímu zlepšení výsledků přispěl objev imunosupresiva cyklosporinu v roce 1976. V současné době je ve světě přibližně 360 center provádějících srdeční transplantace.

Za počátek všech transplantací v ČR lze považovat rok 1961, kdy byla v tehdejší Československu provedena transplantace ledviny u 16leté dívky. V současné době se u nás transplantace solidních orgánů provádí v 7 centrech a kromě ledviny je možná transplantace srdce, jater, plic, pankreatu a tenkého střeva.

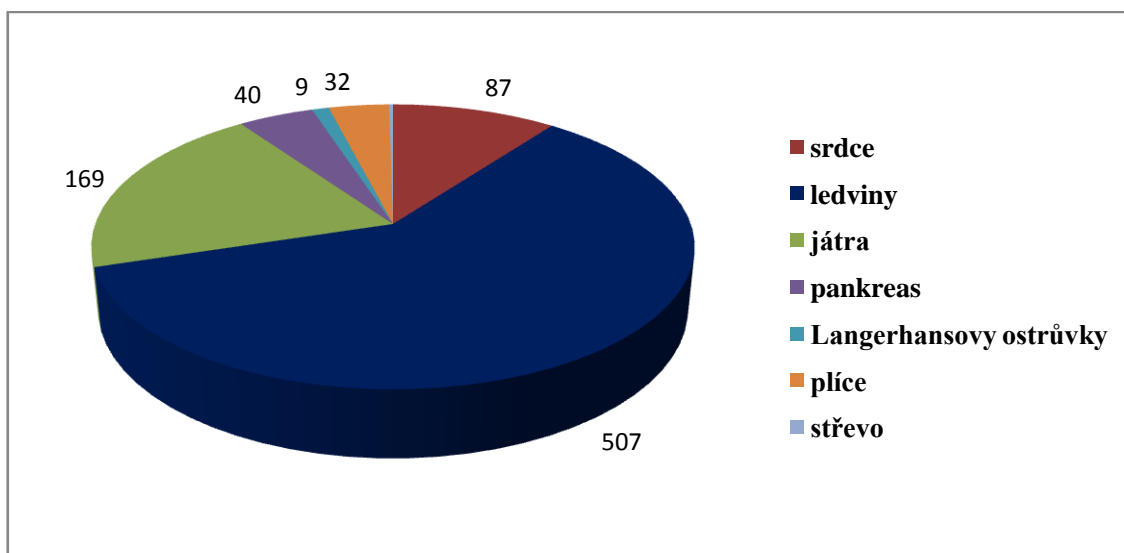
Program ortotopické transplantace srdce byl v ČR zahájen v r. 1984 a v současnosti je realizován ve dvou kardiocentrech (IKEM Praha a CKTCH Brno). V prvních letech šlo v ČR pouze o ojediněle prováděné výkony, od počátku 90. let však dochází ke strmému nárůstu počtu operací. K 31. 12. 2014 bylo v ČR provedeno celkem 1251 srdečních transplantací (Graf 1). Pětileté přežívání nemocných, kteří by většinou bez transplantace zemřeli do roka, je přibližně 70 % (2). V Evropě se tak ČR řadí v transplantační problematice na jedno z předních míst. V roce 2014 bylo v ČR kromě transplantace srdce provedeno celkem 507 transplantací ledvin, 169 transplantací jater a 32 plic. 40 pacientů podstoupilo izolovanou transplantaci pankreatu, u 9 pacientů byla provedena transplantace Langerhansových ostrůvků. V roce 2014 byla poprvé u 2 pacientů provedena v IKEM transplantace tenkého střeva, při které byly zároveň transplantovány žaludek, slinivka, slezina a játra (Graf 2).

Neustále zdokonalování transplantační medicíny i následní post-transplantační péče vedou k prodloužení života pacientů s transplantátem. Pět let po transplantaci se v ČR v průměru dožije až 85 % pacientů s transplantovanou ledvinou, necelých 70 % pacientů s jaterním štěpem a 43 - 48 % pacientů s transplantací plic (2).

Graf 1 Počet pacientů po transplantaci srdce v ČR – vývoj v letech 1990-2014



Graf 2 Počet transplantací jednotlivých orgánů za rok 2014 v ČR



1.2 Komplikace v post-transplantačním období

I přes významný přínos pro pacienta přináší post-transplantační období s následnou imunosupresivní terapií množství komplikací, zejména vyšší riziko vzniku malignity. Nejčastějším typem novotvarů u pacientů po transplantaci srdce jsou podle dosavadních poznatků nemelanomové kožní nádory. Vzhledem k vyšší dávce imunosupresivní terapie je u pacientů po transplantaci srdce častější výskyt recidivujících kožních malignit než u pacientů po transplantaci ledvin či jater. Nádory mohou mít agresivnější charakter růstu s vyšší tendencí k metastázování.

1.2.1 Nádory po transplantacích srdce

Maligní onemocnění jsou u pacientů po transplantaci srdce velmi závažnou komplikací. V oddáleném období po operaci představuje spolu s koronární nemocí štěpu nejčastější příčinu morbidit a mortality příjemců transplantovaného srdce (3). Problematika post-transplantačních malignit je ve světě známá přibližně od 70. let minulého století. V současné době existuje v zahraničí několik registrů, které se věnují této problematice a které shromažďují údaje o maligních nádorech u příjemců transplantátů. Jeden z prvních registrů byl založen dr. Israelem Pennem v roce 1969 jako Denver Transplant Tumor Registry, který byl později přejmenován na Cincinnati Transplantace Tumor Registry (CTTR) (4). Informace jsou registru poskytovány z různých transplantačních center ve světě a toho času disponuje informacemi o více než 15 000 případech nádorů u příjemců transplantátů solidních orgánů. Podle různých studií se kumulativní incidence malignit po orgánových transplantacích pohybuje mezi 2,3 až 31 % v závislosti zejména na typu transplantovaného orgánu, resp. kombinaci a délky imunosupresivní léčby. Riziko vzniku nádoru je odhadováno obecně na 4-7násobně vyšší v porovnání s běžnou populací (5, 6). V ČR existuje v současné době 7 transplantačních center a každé z nich disponuje interním registrem nádorů po transplantaci, ten ale není veřejnosti dostupný. V ČR neexistuje speciální centralizovaný registr nádorů, který by je zaznamenával u příjemců transplantátů. K evidenci

onkologických onemocnění v populaci slouží Národní onkologický registr (NOR), který byl ustanoven v roce 1976. Účelem NOR je registrace nádorových onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje, tj. shromažďování dat, jejich verifikace, ukládání, ochrana a zpracování. Registr poskytuje souhrnné údaje pro statistické přehledy jak na národní, tak i mezinárodní úrovni, dále pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum.

Podle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) z roku 2005 je v 1. roce po transplantaci výskyt nádorových onemocnění u 3,7 % pacientů, v 5letém sledování u 9,6%, v 8letém přibližně u 26% (7). Ne všechny typy nádorů jsou ale zvýšeny ve stejné míře. Míra rizika nádorových komplikací po transplantaci srdce byla ve světě zdokumentována v několika studiích. Crespo-Leiro et al. uvádí jako nejčastější nádor v post-transplantačním období nemelanomový nádor kůže (50,7 %), následovaný karcinomem prostaty (25,3 %) a hepatocelulárním karcinomem (18,2 %) (8). Nemelanomové kožní nádory jsou na prvním místě v incidenci taktéž ve studii O'Neill et al. (47 %) následované lymfoproliferativními nemocemi (10 %) a ostatními nádory solidních orgánů (24 %) (9).

V ČR byla v roce 2008 provedena podobná studie zaměřená na výskyt nádorů v kohortě 623 pacientů po transplantaci srdce. Nejčastější byly opět nemelanomové nádory kůže (40 %), dále následovaly karcinomy plic a ORL oblasti (24 %), nádory gastrointestinálního traktu byly zaznamenány u 13 % pacientů (10).

Kožní nádory po transplantacích

Nádory kůže v období po transplantaci představují jednu z nejvýznamnějších komplikací, která může významně ovlivňovat prognózu a kvalitu života pacientů. Jsou vůbec nejčastějším maligním onemocněním u této skupiny pacientů, přičemž 95 % z nich tvoří nemelanomové nádory. 75 % těchto nádorů se vyskytuje v solární lokalizaci, zejména na kůži hlavy, krku a dorzálních stranách rukou. Riziko

metastazování těchto nádorů je v běžné populaci nízké, uvádí se přibližně v rozmezí 0,5 – 5 % případů. Pro příjemce transplantátu stoupá průměrně na 8 % (2). Nádory rostou mnohem agresivněji, bývají vícečetné, mají tendenci recidivovat. Incidence kožních nádorů u příjemců transplantátu se v západní Evropě pohybuje v prvních 10 letech od transplantace od 10 do 27 %, do 20 let od transplantace se objeví kožní nádor u 40 - 60% pacientů. Nejvyšší incidence je popsána v australské populaci, kde se do 20 let od příjmu transplantátu vyvine kožní nádor až u 80 % pacientů.

Spinocelulární karcinom

Spinocelulární karcinom kůže (squamous cell carcinoma, SCC) je vůbec nejčastějším nádorovým onemocněním u pacientů po transplantaci srdce. Riziko vzniku je odhadováno na 65 – 100násobně vyšší oproti běžné populaci. Riziko vzniku SCC stoupá přímo úměrně vzhledem k době od transplantace a délce trvání imunosupresivní terapie, nejvyšší prevalence je popsána u pacientů po 5-10 let od transplantace srdce, přičemž riziko je vyšší u pacientů starších 45 let v době transplantace (11,12). Mezi další rizikové faktory lze zařadit světlý fototyp kůže (modré oči, světlé vlasy a bledá pleť) a přítomnost nemelanomového kožního nádoru v anamnéze před transplantací (13). Nejvyšší riziko vzniku SCC se uvádí pro příjemce srdce a plic a také pro pacienty po kombinované transplantaci ledvin a pankreatu, zatímco pacienti po transplantaci ledvin a jater mají riziko nižší. Tato skutečnost souvisí pravděpodobně s intenzifikovanějšími imunosupresivními režimy v následné péči a s vyšším průměrným věkem pacienta v čase transplantace.

Nemelanomové kožní nádory, zejména SCC, se objevují typicky v terénu solární keratózy. Často se vyskytují také intraepiteliální *in situ* karcinom (morbusBowen) a keratoakantomy. Důležitou roli při vzniku neoplázií u pacientů po transplantaci pravděpodobně sehrává lidský papillomavirus (HPV) zejména typy 8, 9 a 15. Infekce souvisí se vznikem solárních keratóz a později se signifikantně zvýšeným rizikem

zejména SCC (14). V současnosti existuje několik kritérií predikujících SCC k zařazení k tzv. high-risk typům, které vyžadují agresivnější a radikálnější terapii (Tabulka 1).

Tabulka 1: Prognostické faktory pro high risk SCC

| Prognostické faktory pro high risk SCC | |
|---|--------------------------|
| Klinické | Histologické |
| Velikost nad 2 cm | Breslow nad 4 mm |
| Lokalizace - uši a centrální obličej | Invaze do podkoží |
| SCC v terénu jizev, bércových vředů | Perineurální invaze |
| Ulcerace | Lymfonodulární invaze |
| Rychlý růst | Nízký stupeň diferenciac |

Zdroj: J Biomed Biotechnol. 2007; 2007: 80572.

Bazocelulární karcinom

Druhým nejčastěji uváděným kožním nádorem je bazocelulární karcinom (basal cell carcinoma, BCC), jehož riziko bylo popsáno přibližně 10násobně vyšší v porovnání s běžnou populací (2). Rizikové faktory jsou velmi podobné jako u imunokompetentní populace. Zahrnují světlý fototyp kůže (I a II), kumulativní dávku expozice UV záření, zejména UVB (9). Více ohrožení jsou pacienti s již přítomným kožním nádorem v anamnéze před transplantací, dále ti, kteří po transplantaci onemocní lymfoproliferativním onemocněním. Nepříznivé prognostické faktory jsou uvedeny v Tabulce 2. Vyšší incidence v porovnání se SCC byla popsána zejména u pacientů po transplantaci jater a v některých studiích taktéž po transplantaci ledvin. Léčba BCC u

příjemců transplantátu se zásadně neliší od imunokompetentních pacientů. Volba metody záleží na lokalizaci a histopatologickém typu nádoru. Preferována je chirurgická excize s kontrolou okrajů pomocí Mohsovy mikrochirurgie, zejména pro infiltrativní a nodulární bazaliom. V případě superficiálního bazaliomu lze využít také imiquimod nebo kryodestrukci.

Tabulka 2: Nepříznivé prognostické faktory v prognóze BCC

| Nepříznivé prognostické faktory |
|---|
| Velikost (>2 cm) |
| Lokalizace (centrální obličej) |
| Neostré ohraničení |
| Histologické subtypy (morfeaformní, infiltrující, metatypický, perineurální invaze) |
| Rekurentní léze |

Zdroj: British Journal of Dermatology 2008, 159,p35–48.

Melanom

Celosvětově narůstající incidence maligního melanomu stále více upozorňuje také na problematiku maligního melanomu u transplantovaných pacientů. 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. U bílé populace ve Spojených státech se za posledních dvacet let incidence melanomu více než ztrojnásobila. Incidence melanomu vykazuje geografické rozdíly. Zatímco v Severní Americe je 6,4 nových případů na 100 000 mužů a 11,7 nových případů na 100 000 žen, v Austrálii a na Novém Zélandu

je to až 37,7 případů na 100 000 mužů a 29,4 případů na 100 000 žen. V ČR byla v roce 2012 hlášená incidence melanomu 11,9/100 000 obyvatel (15). Riziko vzniku maligního melanomu u příjemců transplantátu v porovnání s běžnou populací bylo popsáno 3 - 5násobně vyšší, střední doba do vzniku nádoru byla 5 let (16,17) (Tabulka 3). Rizikové faktory melanomu jsou velmi podobné těm v běžné populaci. Jedná se především o přítomnost dysplastických névů a světlého fototypu kůže (17-20). Vyšší výskyt melanomu byl zaznamenán u dětí, u pacientů mužského pohlaví a u pacientů, kteří překonali alespoň jednu epizodu rejekce štěpu. Většina detekovaných nádorů měla Breslowovo skóre méně než 1,0 mm, což lze připsat také časně detekci v rámci dispenzarizace pacientů. Ve vztahu k transplantaci solidních orgánů se maligní melanom může objevit ve 3 situacích: maligní melanom u pacienta před transplantací, melanom vzniklý *de novo* po transplantaci a melanom získaný přenosem od dárce orgánu. Důležitou roli v biologii melanocytů pravděpodobně sehrává imunitní systém; známé jsou mutace v genech BRAF, NRAS a KIT. Jednotlivé zastoupení mutací je závislé na způsobu expozice slunečnímu záření. Zatímco mutace BRAF vzniká více při intermitentní expozici slunci a je častější u povrchově se šířícího melanomu, mutace v KIT vzniká více při chronické expozici nebo na relativně neexponované kůži a je častější u nodulárního melanomu. BRAF protein je klíčovou složkou RAS-RAF signální dráhy, která se podílí na růstu buněk a jejich přežití. Mutace V600, které udržují BRAF protein ve stále aktivní formě, mohou způsobit zvýšenou aktivitu celé signální dráhy, která vede k nekontrolovatelnému růstu a přežívání nádorových buněk. Mutace V600 v proteinu BRAF se v běžné populaci objevují asi u 50 % melanomů a asi u 8 % solidních nádorů. Předběžný výzkum poukazuje na fakt, že podíl BRAF V600E mutací u melanomu transplantovaných bude nižší než je tomu v běžné populaci (18,19).

Kaposiho sarkom

Na čtenějším výskytu Kaposiho sarkomu u transplantovaných (0,5 – 5 %) se kromě imunosuprese může podílet i virová infekce lidským herpetickým virem (human herpes virus 8 - HHV8), kterým se pacient nakazí iatrogeně přenosem od dárce. Nejčastěji

vzniká v prvním roce po transplantaci, až ve 40 % případů metastazuje lymfatickou cestou do plic a gastrointestinálního traktu (2,11). Míra rizika je pro příjemce transplantovaného orgánu odhadována na 84x vyšší oproti běžné populaci.

Merkelův karcinom

Karcinom z Merkelových buněk představuje v imunokompetentní populaci velmi vzácný nádor. V literatuře se relativní riziko vzniku tohoto nádoru pro příjemce transplantátu odhaduje na 5-10krát vyšší než v běžné populaci (21,22). Nádor je častější u pacientů mužského pohlaví, vyskytuje se především v solární lokalizaci. Jeho vznik je dáván do souvislosti s nově objeveným virem - Merkel cell polyomavirus (MCV). Rizikovými pacienti jsou lidé se světlým fototypem starší 70 let. Nádor má tendenci k velmi agresivnímu růstu s metastazováním zejména lymfatickou cestou, prognóza bývá špatná. 5letou mortalitou 46 % převyšuje mortalitu u maligního melanomu. Více než 70 % pacientů po transplantaci s Merkelovým karcinomem vyvine metastázy. Terapie se u příjemců transplantátu neliší od běžné populace a zahrnuje širokou excizi s kontrolou okrajů pomocí Mohsovy mikrochirurgie a vyšetření sentinelové lymfatické uzliny. V některých případech je indikována adjuvantní radioterapie. Míru rizika pro jednotlivé typy kožních nádorů u pacientů po transplantaci znázorňuje Tabulka 3.

Tabulka 3. Míra rizika kožních nádorů u pacientů po transplantaci

| Kožní nádor | Míra rizika |
|-------------------------|--------------------------|
| Spinocelulární karcinom | 65-100 x vyšší incidence |
| Bazocelulární karcinom | 10 x vyšší incidence |
| Melanom | 3-5 x vyšší incidence |
| Merkelův karcinom | 5-10 x vyšší incidence |
| Kaposiho sarkom | 84 x vyšší incidence |

Zdroj: *J Am Acad Dermatol*, 2011., 65: p. 253-61

Etiopatogeneze kožních nádorů

Mezi nejvíce studované faktory ovlivňující vznik kožních malignit u pacientů po transplantaci patří imunosupresivní léčba, UV záření a role některých onkogenních virů.

Role onkogenních virů

Lidský papilomavirus

V poslední době se účinkům lidského papilomaviru (human papillomavirus, HPV) na lidský organismus věnuje velká pozornost. Výzkum těchto virů se zintenzivnil po roce 1983, kdy byly tyto viry poprvé izolované ze vzorků karcinomu hrdla děložního. Předmětem výzkumu je i jejich možná role při vzniku karcinomu kůže, zejména spinocelulárního karcinomu (squamous cell carcinoma, SCC).

HPV je DNA virus a patří do čeledě *Papillomaviridae*. V lidské populaci se jedná o běžné viry, většina typů nevyvolává žádné symptomy onemocnění a infekce odezní bez léčení. HPV napadá pouze lidské buňky, člověk je jediným rezervoárem tohoto viru. Je relativně stabilní a odolný, ve vlhkém prostředí může vyvolat infekci i za

několik měsíců. Doposud bylo identifikováno již více než 130 odlišných typů. Klasifikuje se do několika rodů - rod *Alfa* se dále dělí na tzv. low a high risk typy HPV (Tabulka 4). Ty jsou odpovědné za kožní a slizniční léze a kromě jiných onemocnění způsobují například dysplazie děložního hrdla. HPV rodu *Beta* způsobují pouze kožní onemocnění včetně vzácné jednotky epidermodysplasiaverruciformis. Předpokládá se, že tato skupina virů perzistuje u běžné populace v latentní formě a aktivuje se pouze za určitých podmínek, např. při oslabení imunitního systému. Dále je popsána celá řada dalších rodů HPV (*gamma, delta, epsilon, zeta, eta, theta, iota, kappa, lambda, mu, nu, xi, omikron* a *pi*), jejichž role v onkogenezi zůstává zatím nejasná (23,24).

Tabulka 4: Přehled sérotypů HPV a asociovaných kožních a slizničních lézí

| rod HPV | Příklad sérotypů | Kožní / slizniční onemocnění |
|-------------|--|--|
| <i>Alfa</i> | Low risk: 6,7, 10, 11,32, 34, 40, 42, 43, 44,45 | Virové bradavice, condylomata accuminata |
| | High risk : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 | Dysplazie a karcinomy děložního hrdla |
| <i>Beta</i> | 5,8,12,14,17,19,20,21,22,23,25 | Epidermodysplasia verruciformis, aktinické keratózy |
| <i>Gama</i> | 48, 50, 60, 65 | Virové bradavice |

Zdroj: Experimental Dermatology 2010, 19, p. 473-482.

Pacienti po transplantaci mají vyšší výskyt virových bradavic a aktinických keratóz, přičemž jejich prevalence se zvyšuje s délkou přežívání pacientů. Tyto léze lze považovat za jakési markery vzniku SCC, jelikož se objevují dříve než samotné karcinomy (24). Vzhledem k tomu, že v části lézí SCC lze prokázat pozitivitu HPV, nabízí se otázka, do jaké míry přítomnost HPV skutečně ovlivňuje vznik SCC.

Počátky zkoumání toho, že *beta*-papillomaviry mohou hrát roli v rozvoji SCC, souvisí s onemocněním označovaným jako epidermodysplasia verruciformis (EV). Jedná se o vzácné onemocnění kůže, charakteristické výsevem virových bradavic na částech těla exponovaných UV záření s tendencí k maligní transformaci. V lézích EV je možné prokázat více typů virů současně, nejčastěji se jedná o HPV 5, 8 a 17. Obvykle postihuje mladší jedince a přibližně u třetiny pacientů s EV se vyvine SCC (25).

Prevalence HPV ve spinocelulárních karcinomech u pacientů po transplantaci se pohybuje v rozmezí 30-90% a závisí na použité metodě stanovení. Fakt, že se vyskytuje zejména v ložiscích aktinické keratózy (tj. SCC *in situ*), podporuje myšlenku, že se na vzniku SCC alespoň do jisté míry podílí. U imunokompetentních pacientů je prevalence HPV v lézích SCC o něco nižší, ale převyšuje 50% (26). Předpokládá se, že hlavním rezervoárem *beta*-papillomavirů jsou vlasové folikuly, a to zejména v oblasti obočí (27). Dosud bylo provedeno pouze několik studií, zabývajících se problematikou asociace mezi infekcí *beta*-papillomaviry a následným rozvojem SCC nebo aktinické keratózy, ale žádná jednoznačná spojitost nebyla prokázána. Forslund *et al.* vyslovil podezření, že v mnoha případech positivity HPV se bude nejspíše jednat o pouhou kontaminaci vzorku (28). Naproti tomu u pacientů se SCC byly popsány vyšší hladiny protilátek proti kapsidovému proteinu L1, který lze považovat za ukazatele proběhlé nebo probíhající HPV infekce (29).

Nízká virová nálož HPV v nádorových buňkách poukazuje na fakt, že samotná přítomnost virů není pro rozvoj SCC nevyhnutelná. Pravděpodobnější se jeví nepřímý a pouze přechodný efekt HPV infekce (24). Mnohem vyšší virová nálož se zvýšenou replikací tohoto DNA viru v buňkách byla shledána v ložiscích aktinické keratózy. Intenzivnější replikace následně vede ke zvýšené proliferaci keratinocytů a nejspíše mechanismem „hit and run“ přispívá později k rozvoji SCC (24,30). Některé studie *in vitro* prokázaly, že protein E6, hlavní onkoprotein HPV, váže a napomáhá degradaci p53. Tím inhibuje kontrolní reparační mechanismy buněk poškozených UV zářením, které by za normálních podmínek vedly k buněčné apoptóze. Následná kumulace mutací může vést k maligní transformaci a posléze k rozvoji karcinomu. HPV infekce tedy

pravděpodobně sehrává roli pouze v časných stádiích SCC, tj. ve stadiu aktinické keratózy, kdy narušuje především kontrolní mechanismy buněčného cyklu (24,31). V dalších fázích maligní transformace pravděpodobně dominuje vliv jiných mechanismů (např. UV záření).

Možnosti léčby HPV indukovaných aktinických keratóz jsou dosud omezené. V Austrálii v současnosti probíhá klinická studie účinnosti vakcinace pacientů po orgánové transplantaci proti sérotypům HPV 5 a 8, tedy nejčastějším sérotypům asociovaných se SCC (32).

Herpetické viry

První zmínka o tom, že lidský herpetický virus 8 (HHV-8) se podílí na vzniku Kaposiho sarkomu (KS), pochází z roku 1994 (33). HHV-8 sehrává pravděpodobně klíčovou roli při vzniku všech typů KS (klasický, endemický, iatrogenní a KS asociovaný s AIDS) (34). HHV-8 patří mezi DNA viry. Primoinfekce se manifestuje nespecifickými příznaky, většinou febriliemi, přičemž virus infikuje B lymfocyty a následně získává schopnost v nich latentně perzistovat. Většina pacientů má pozitivní protilátky proti HHV 8 již před transplantací, aniž by měli jakékoli klinické příznaky. Předpokládá se, že na reaktivaci a replikaci viru má přímý vliv imunosuprese v post-transplantačním období. Oslabení imunitního systému jako spouštěcí faktor se předpokládá také u AIDS asociovaného typu KS. Infekce se může šířit pohlavním stykem, virovépartikule mohou být přítomny také v moči a ve slinách, jelikož k replikaci viru dochází i v tonzilách. Další formy přenosu jsou možné tělesným kontaktem, nebo u pacientů po transplantaci například infikovaným štěpem.

Při vzniku KS se zatím neprokázala role UV záření. Jako nejvýznamnější faktor rozvoje nemoci se jeví stav imunitního systému organismu. U pacientů po transplantaci vede k regresi nádoru redukce systémově podávaných imunosupresivních léků, zejména kalcineurínových inhibitorů. Nádorové buňky mají schopnost perzistovat v organismu

v tzv. atrofickém stadiu a při oslabení imunitní odpovědi si zachovávají schopnost reaktivace.

Infekce HHV-8 je v klinické praxi léčená nejčastěji gancyklovirem a cidofoviem, které tlumí replikaci virové DNA. Zároveň se v rámci terapie doporučuje redukce imunosupresivní medikace. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitory sice také patří mezi imunosupresivní léky, ale v pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že zpomalují angiogenezi prostřednictvím inhibice VEGF (vascular endothelial growth factor), který je pro nádorový růst zásadní. K regresi KS při léčbě mTOR inhibitory dochází také u pacientů netransplantovaných (35,36).

Merkel cell polyomavirus

Karcinom z Merkelových buněk je vzácný neuroendokrinní nádor kůže, charakteristický poměrně agresivním průběhem. Tento nádor se častěji vyskytuje u pacientů po transplantaci orgánů, častější je u mužů než u žen, v poměru přibližně 2,4:1. V době klinické manifestace má více než 40 % pacientů po transplantaci metastatické postižení lymfatických uzlin (37). Vyšší incidence tohoto nádoru u imunosuprimovaných pacientů vedla k myšlence, zda se na jeho patogenezi nepodílí také virová infekce. Zvažovány byly virus Epstein Barrové (EBV) nebo infekce HPV.

V roce 2008 byl Fengem *et al.* v lézích karcinomů z Merkelových buněk identifikován nový druh polyomaviru, který dostal název Merkel cell polyomavirus (MCV) (38). Předpokládá se, že k infekci a integraci do genomu hostitelských buněk dochází před vznikem samotného karcinomu, kdy virus v organizmu latentně perzistuje. Současné studie demonstrují přítomnost MCV v 77-85 % karcinomů z Merkelových buněk, přičemž prevalence se liší s geografickými poměry. V Austrálii se uvádí prevalence viru asi ve 24 % lézí, v USA v 69 % a v Evropě až v 84 – 89 % lézí (39, 40). Tato skutečnost indikuje možnou souvislost s expozicí UV záření a jeho vlivem na replikaci MCV. V průkazu infekce MCV se využívá PCR, v praxi lze využít i stanovení anti-MCV protilátek. Virus lze izolovat také z některých SCC, ale pravděpodobně se

v tomto případě nejedná o kauzální vztah. Karcinom z Merkelových buněk postihuje transplantované pacienty a vyskytuje se také u pacientů s chronickou lymfoblastickou leukémií, vícečetným myelomem a non-Hodgkinovým lymfomem, ale MCV se v postižených tkáních vyskytuje velmi zřídka a v nízké virové náloži. U těchto pacientů pravděpodobně více než virová infekce MCV sehrává roli stav imunitního systému.

Role UV záření

Vnímavost lidské populace k účinkům UV záření je velmi variabilní a individuální i v rámci jedné geografické oblasti.

99% slunečního záření, které dopadá na zemský povrch, tvoří UVA záření s vlnovou délkou 320-400nm. Penetruje na rozhraní koria a podkoží, přičemž vyvolává časnou pigmentaci přeměnou prekursorů melaninu na melanin. Nezpůsobuje sice přímé poškození DNA keratinocytů, nicméně může potencovat vznik volných kyslíkových radikálů, které s DNA interagují a mohou působit mutace.

U pacientů po transplantaci, kteří se vystavují UV záření, je navíc přítomen další účinek UVA. Je to zvýšení fotosenzitivity kůže vlivem léků, např. azatioprinu, který je běžnou součástí medikace pacientů v post-transplantační péči. Nejpravděpodobnější mechanismus, kterým poškozuje DNA, tkví ve fotosenzibilizaci. Aktivní metabolit azatioprinu, 6-tioguanin, má schopnost inkorporace do DNA keratinocytů. Již při nízké expozici UVA záření dochází jednak ke vzniku volných kyslíkových radikálů (ROS) a jednak ke konverzi 6-tioguaninu na guanin-6-sulfonát. Tato látka má přímý mutagenní účinek na DNA, zatímco ROS způsobují tzv. oxidační stres s následně sníženou aktivitou reparačních mechanismů v keratinocytech (41, 42). Podle některých studií azatioprin přibližně až dvojnásobně snižuje tzv. minimální erytémovou dávku (minimální množství záření, které vyvolá erytém), přičemž kůže je senzitivnější k UVA záření, nikoli k UVB (43-45).

UVB záření má rozsah vlnové délky 280-320nm a je z velké části pohlcované ozónovou vrstvou ve stratosféře. Proniká na rozhraní dermoepidermální kůže a způsobuje přímé poškození DNA keratinocytů, je tzv. přímým karcinogenem. Do jisté míry jsou buňky poškozenou DNA schopny opravit nebo za pomoci některých genů (p53) vstupují do apoptózy. U pacientů po transplantaci ale mohou být tyto reparační mechanismy omezeny (HPV infekce, imunosupresivní léčba, další kancerogeny). UVC záření má vlnovou délku kratší než 280 nm a disponuje největší energií. V etiopatogenezi kožních nádorů je mu ale věnovaná menší pozornost, protože prakticky neprochází atmosférou.

Kromě přímého kancerogenního vlivu UV záření se na vzniku kožních karcinomů podílí i jeho lokální imunosupresivní účinek. Za předpokladu, že je kůže pacientů kolonizována např. HPV, může vlivem UV záření docházet k intenzivnější replikaci virů v keratinocytech s následným rozvojem prekanceróz. Nejvýznamnější součástí prevence poškození buněk UV zářením je proto fotoprotekce. U pacientů po transplantaci by měly být dodržovány všechny složky fotoprotekce – vyhýbání se přímému slunečnímu záření, nošení ochranného oblečení a používání tzv. sunscreenů. Zatímco lokální fotoprotekce má jasně prokázaný význam v prevenci vzniku nemelanomových kožních nádorů, účinek systémové ochrany před škodlivými účinky UV záření zůstává nejasný (46, 47). Efekt celkově podávaného beta karotenu se v 5letém sledování pacientů s kožním karcinomem v osobní anamnéze nepotvrdil a jeho účinek v prevenci nemelanomových kožních nádorů se zdá být nedostatečný (48).

Slibně se jeví využití syntetických ligandů melanotropinových receptorů. Jedním z nich je afamelanotid, analog α -MSH [Nle4-D-Phe7] α -MSH, který se po subkutánní aplikaci poměrně uvolňuje a zajišťuje asi 2 měsíce trvající systémovou ochranu před poškozením UV zářením. Melanocyty obsahují receptory pro melanotropin, na které se syntetický analog – afamelanotid váže, a následně urychlená syntéza melaninu způsobuje ztmavnutí kůže. Jako jeho vedlejší účinky jsou popisovány nauzea, bolesti hlavy, flush nebo závratě. V současnosti v Evropě a v USA probíhají klinické studie II. a III. fáze (49). Vzhledem k tomu, že syntetické ligandy vedou k stimulaci melanocytů,

nabízí se také otázka, jestli nezpůsobí vyšší riziko vzniku melanomu. Zatím ve studiích převažuje jejich antiproliferativní efekt, nicméně tato problematika zůstává předmětem dalšího zkoumání (17, 50).

Role imunosupresivních léků

Imunosupresivní léčba sehraává v procesu onkogeneze klíčovou roli. Všechny typy imunosupresivních léků umožňují maligní proliferaci tím, že tlumí imunitní systém v přirozených eliminačních mechanismech buněk s poškozeným genomem a usnadňují jejich přežívání v organismu (51, 52) (Tabulka 5). Dosud není zcela jednoznačné, který konkrétní lék je pro vznik karcinomů kůže nejrizikovější.

Tabulka 5: Přehled mechanismů a rizikovosti jednotlivých imunosupresiv pro vznik nemelanomových kožních nádorů u transplantovaných pacientů

| Lék | Mechanismus účinku | NMSC riziko |
|------------------------------|--|---|
| Kortikosteroidy | Inhibice prezentace antigenu, vliv na aktivitu T lymfocytů | + |
| Azatioprin | Inhibice syntézy purinu | +++ |
| Mykofenolát mofetil | Inhibice syntézy nukleotidu | +++ |
| Cyklosporin | Snížení aktivace T lymfocytů a produkce IL-2 | ++++ |
| Takrolimus | Snížení aktivace T lymfocytů a produkce IL-2 | +++ |
| Sirolimus, everolimus | Inhibice diferenciací B lymfocytů a aktivace IL-2 | Antikancerogenní a antiproliferativní efekt |

Zdroj: Transplantation 2004,77 (12): 1777-1782

Imunosupresivní terapie je zásadní podmínkou po zachování funkce štěpu a pacient ji po transplantaci srdce užívá celoživotně. Pro zajištění dostatečně účinné imunosuprese s minimem nežádoucích účinků se podává kombinovaná imunosupresivní terapie. Ta vychází ze standardního protokolu, ale je přizpůsobována nebo modifikována s ohledem na individualitu každého pacienta. To do určité míry umožňuje výběr ze současně dostupných imunosupresiv.

Imunosupresivní režimy lze rozdělit na indukční, udržovací a antirejekční. Indukční imunosupresivní režim je použit u nemocných ve vysokém imunologickém riziku a je tvořen kombinací základních imunosupresiv a polyklonální či monoklonální protilátky. Výhody indukce představují možnost, jak překlenout úvodní adaptační období po transplantaci s méně toxickou základní imunosupresí. Zahrnuje krátký interval prvních sedmi dnů od transplantace, dokud nejsou dosaženy terapeutické hladiny kalcineurinových inhibitorů. Existují různé protokoly využívající buď monoklonální, nebo polyklonální protilátky. Polyklonální protilátky (ATG antithymocytární nebo ALG antilymfocytární globulin) suprimují jak T, tak B lymfocyty, a tím mohou vést ke zvýšenému výskytu zejména oportunních infekcí. Muromonab (OKT3) je monoklonální protilátka namířená speciálně proti T lymfocytům, a tak šetří ostatní části imunitního systému příjemce. Jako nadějně se jeví protilátky přímo proti receptoru interleukinu 2: basiliximab (Simulect) nebo daclizumab (Zenapax) (53). Na indukční režim pak navazuje udržovací režim, který v současnosti u většiny nemocných sestává z trojkombinace takrolimu, mykofenolát mofetilu a prednisonu, přičemž v naší kohortě sledovaných pacientů měla významná část subjektů v medikaci taktéž cyklosporin A nebo azatioprin. Antirejekční imunosupresivní režim je určen k léčbě rejekčních epizod. V posledních letech se u pacientů po ortotopické transplantaci srdce s poruchou renálních funkcí uplatňuje kombinace i bez kalcineurinových inhibitorů, které jsou nefrotoxické. Místo nich se užívají do kombinace s mykofenolátem mTOR inhibitory (sirolimus či everolimus). Vysoká incidence malignit po transplantaci úzce souvisí také s délkou imunosupresivní terapie. Bylo prokázáno, že imunosuprese může vést k poškození buněčné DNA a interferuje s DNA reparačními mechanismy. Z tohoto hlediska je důležité, že narušení imunosurveillance v důsledku imunosupresivní terapie

vede ke snížení antivirové imunity, navíc umožňuje přežití a proliferaci transformovaných buněk. U vzniklých malignit se také zvyšuje metastatický potenciál cestou vaskulární, lymfatické či perineurální invaze. Vedle těchto mechanismů se také uplatňuje přímý onkogenní efekt některých imunopresiv.

Základní schéma chronické imunoprese vychází z následující trojkombinace: 1. inhibitor kalcineurinu - cyklosporin A nebo takrolimus, 2. inhibitor syntézy DNA - azathioprin, mykofenolát mofetil (kdy mykofenolát je podáván až u 77 % pacientů), 3. kortikoid - prednizon, stále používaný v 67 % v 1. roce po transplantaci. K dispozici jsou dále inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) - sirolimus nebo everolimus. Mohou nahradit nefrotoxické inhibitory kalcineurinu. Jejich použití po transplantaci srdce v základním schématu je zatím v ČR spíše výjimečné.

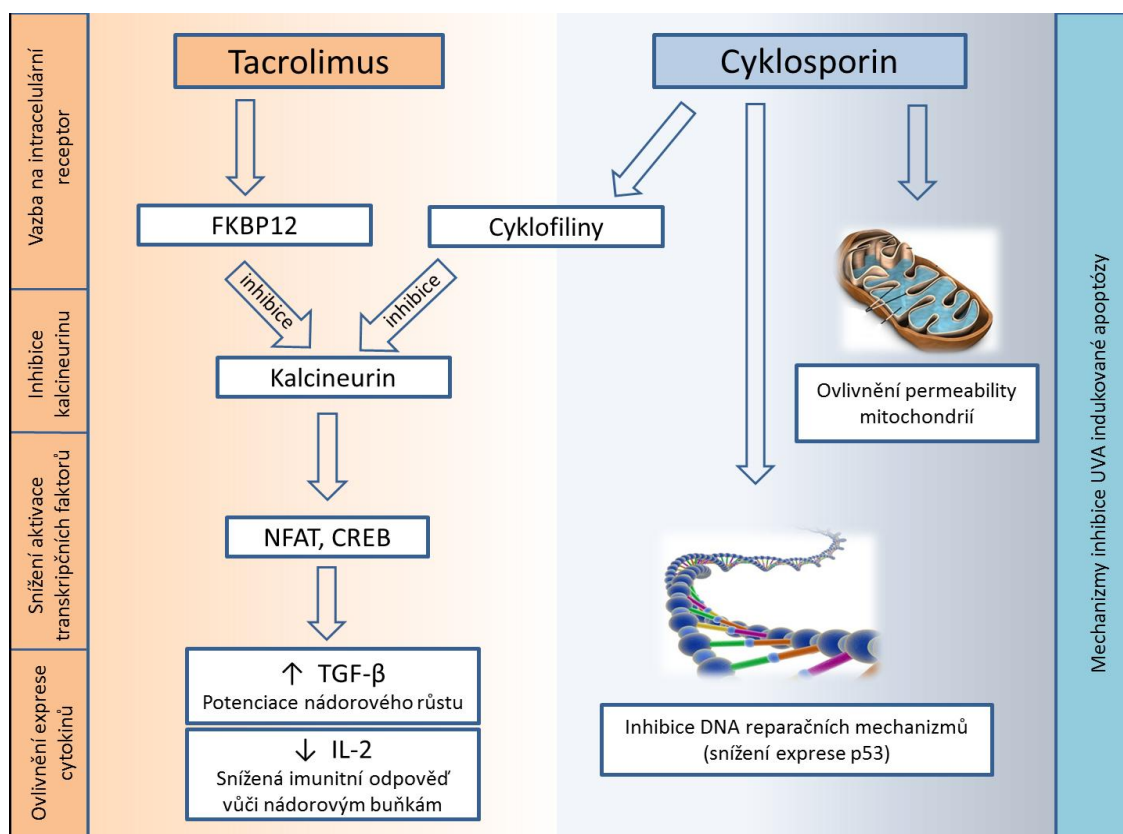
Kortikosteroidy

Imunopresivní efekt kortikosteroidů je znám více než 50 let. Součástí imunopresivní léčby po transplantaci solidních orgánů jsou od počátku 60. let 20. století. Glukokortikoidy volně procházejí buněčnou membránou a váží se na cytoplazmatické receptory. Komplex glukokortikoid-receptor vstupuje do jádra, kde se váže na kortikoid dependentní elementy (GRE) v DNA. Jeho působením jsou pozitivně regulovány geny kódující protizánětlivě působící látky. Komplex glukokortikoid-receptor je také schopen interagovat s transkripčními faktory NFκ B a AP-1, což vede k inhibici transkripce genů kódujících prozáněťové cytokiny (54,55). Glukokortikoidy mají komplexní účinek, inhibují jak expresi IL-2 i ostatních cytokinů, tak mění počet, distribuci i funkci všech typů leukocytů, snižují produkci vazoaktivních látek chemoatraktantů a lipolytických a proteolytických enzymů, ovlivňují funkci makrofágů, expresi adhezivních molekul včetně HLA-antigenů. Glukokortikoidy se používají v indukční a akutní antirejekční léčbě i v chronické imunopresivní profylaxi.

Kalcineurinové inhibitory

Za léky podílející se na nejvyšší prevalenci kožních nádorů jsou považovány kalcineurinové inhibitory (cyklosporin, takrolimus), které zvyšují riziko nádorů kůže až 200násobně (56, 57). Kauzální vztah podporuje i fakt, že počet a velikost nádorů se zvyšuje přímo úměrně s dávkou léčiva. Cyklosporin se váže na svůj intracelulární receptor, cyklofilin, se kterým vytváří heterodimerický komplex (Obr. 1). Tento komplex inhibuje kalcineurin (kalciem stimulovanou fosfatázu), následkem čehož dochází k inhibici transkripčních faktorů nezbytných pro adekvátní imunitní odpověď a tvorbu prozánětlivých cytokinů, zejména IL-2.

Obr.1 Předpokládaný imunosupresivní a proonkogenní účinek kalcineurinových inhibitorů



Podle Experimental Dermatology 2011, 21, p. 2-6.

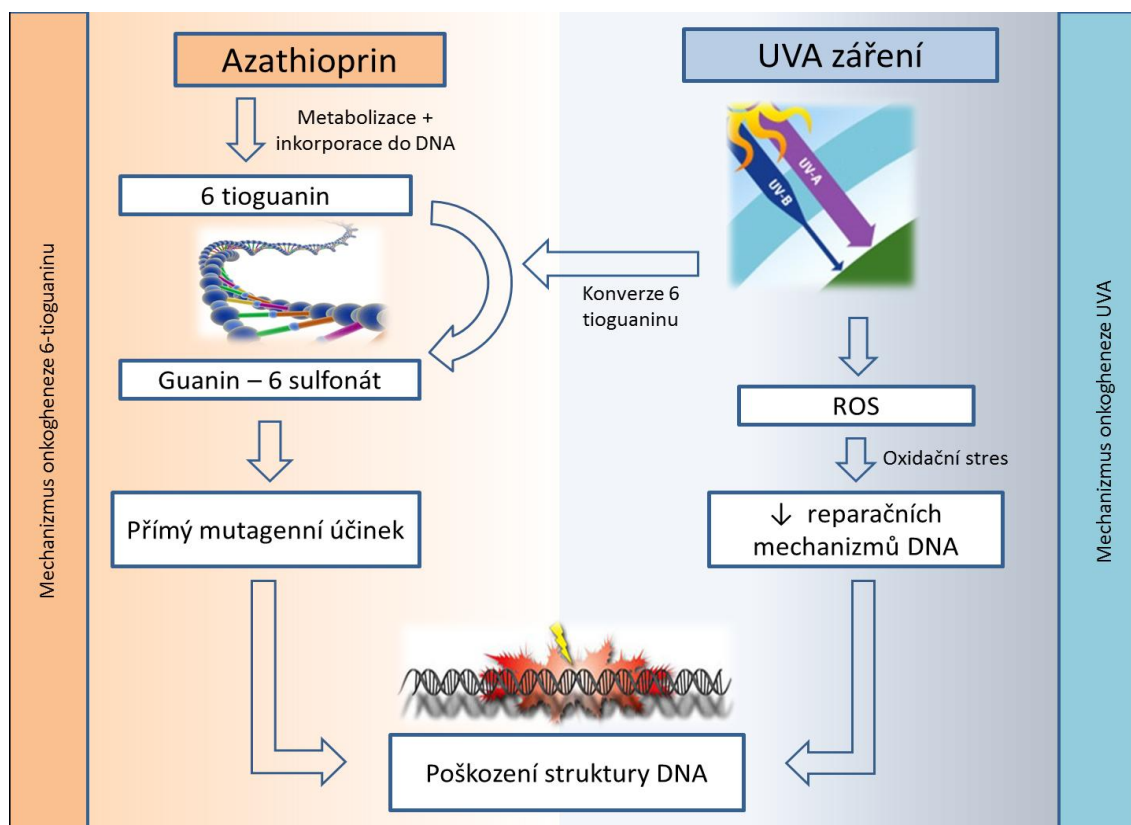
Cyklosporin navíc podle posledních studií inhibuje expresi p53 a mitochondriální permeabilitu, což vede k redukcii buněčných kontrolních apoptotických mechanismů. Cyklosporin má selektivní inhibiční účinek na T-lymfocyty, potlačuje časnou odpověď na antigenní a regulační stimuly. Na rozdíl od cyklosporinu, takrolimus permeabilitu mitochondrií neovlivňuje. Vazbou na intracelulární receptor FKBP 12 také vytváří kalcineurin inhibující komplex, ale inhibice kalcineurinu je z důvodu nižší buněčné koncentrace FKBP12 v porovnání s cyklofilinem méně potentní.

Antimetabolity

Azatioprin působí na vznik nádorů zejména svým fotosenzibilizujícím účinkem vůči UVA záření. Následkem je vznik mutagenních produktů ve formě guanin – 6 – sulfonátu a volných kyslíkových radikálů (ROS) (Obr.2). Pacienti užívající azatioprin mají dle studií asi 65násobně vyšší riziko vzniku kožních nádorů v solární lokalizaci, ale také v oblasti sliznic, kam např. UV záření nedopadá. V současnosti se azatioprin užívá mnohem méně než v minulosti a byl zčásti nahrazen jiným antimetabolitem, např. mykofenolátmofetilem.

Mykofenolát mofetil (MMF) svým zavedením do praxe částečně nahradil azatioprin. Jeho aktivní metabolit kyselina mykofenolová inhibuje inosin – monofosfat dehydrogenázu, důležitou pro syntézu purinových bází, a tím potlačuje proliferaci lymfocytů a tvorbu protilátek. Kromě transplantační medicíny se MMF využívá v léčbě Behcetovy nemoci, pemfigu, nebo systémového lupus erythematoses. Inhibuje rejekci, prodlužuje přežívání transplantátu (zejména srdce) a má antioxidační účinky. Podobně jako azatioprin patří mezi antimetabolity, ale na rozdíl od něj riziko vzniku SCC dle více studií snižuje (17). Existují ale také publikace, které potvrzují opačnou závislost (57, 58), anebo je vztah mezi MMF a SCC bez statisticky významné korelace (59).

Obr. 2 Předpokládaný mechanismus proonkogenního účinku azathioprinu v kombinaci s UV zářením



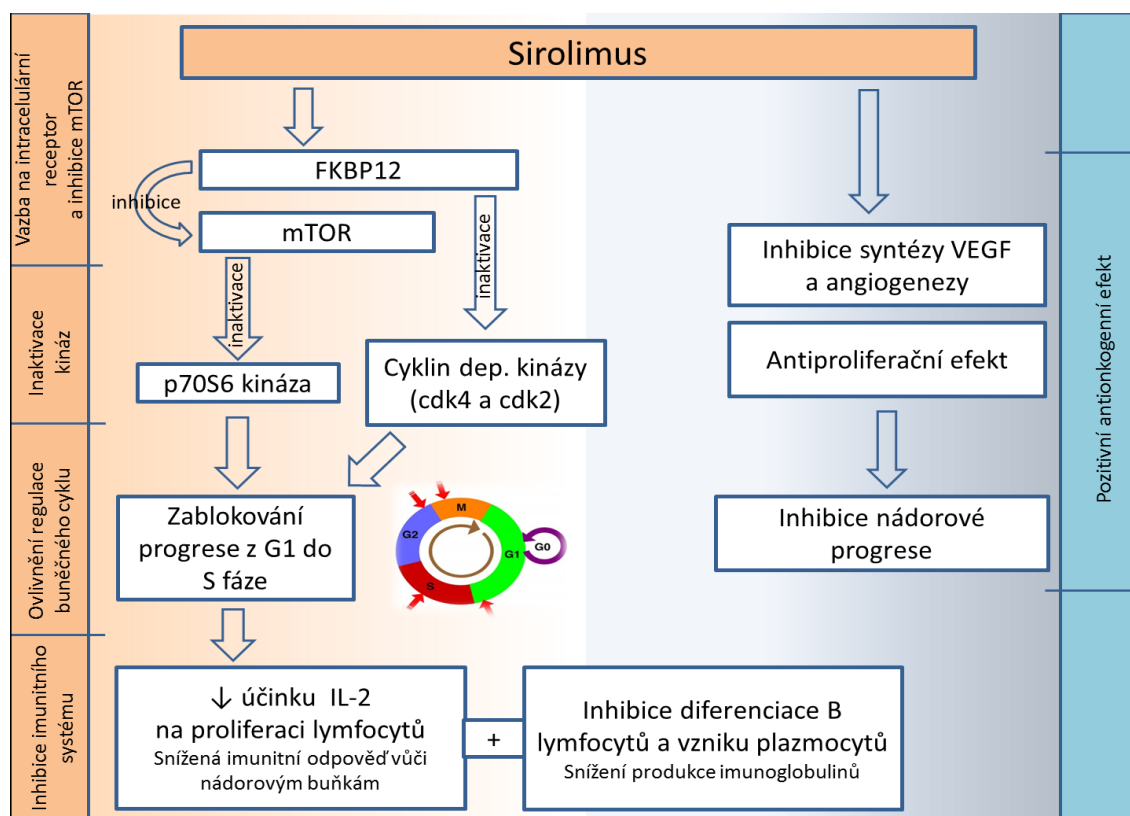
Podle Experimental Dermatology 2011, 21, p. 2-6.

Inhibitory mTOR

Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) riziko vzniku kožních nádorů podle současných poznatků snižují. Mezi tyto v praxi používaná imunosupresiva patří sirolimus a everolimus. Sirolimus (rapamycin) je makrolidové antibiotikum produkované kmenem *Streptomyces hygroscopicus*, poprvé byl izolován ze vzorku půdy z Velikonočních ostrovů. Kromě svého antimykotického účinku se využívá zejména jako imunosupresivum. Sirolimus má podobnou strukturu jako takrolimus a váže se na intracelulární receptor FKBP12. Další mechanismus účinku je však odlišný. Komplex sirolimus-FKBP12 inhibuje mTOR a ribozomální kinázy, což vede k zablokování IL-2 mediované proliferaci lymfocytů. K zablokování lymfocytárního dělení vede i inhibice

cyklin dependentních kináz nezbytných v G1 fázi buněčného cyklu. Sirolimus inhibuje i protilátkovou imunitu zablokováním maturace B lymfocytů v plazmatické buňce a produkci protilátek. Kromě imunopresivního (potenciálně proonkogenního) efektu má podle řady prací i účinek antionkogenní (antiproliferativní a antiangiogenní blokací VEGF), který podle dostupných dat převažuje (60-66, Obr. 3). Kauffman *et al.* ve své studii potvrdil, že při léčbě sirolimem došlo během 2,6 letého sledování pacientů po transplantaci ledvin k 60% snížení rizika vzniku jakéhokoliv nádoru (61). Mathew *et al.* porovnával skupiny pacientů po transplantaci ledvin léčených sirolimem a cyklosporinem. Ve skupině pacientů léčených sirolimem mělo kožní nádor 2,3 % pacientů, zatímco u pacientů léčených cyklosporinem se kožní nádor objevil ve 4,7 % (62, 63).

Obr. 3 Předpokládaný mechanismus imunopresivního a antiangiogenního účinku mTOR inhibitorů



Podle *Experimental Dermatology* 2011, 21, p. 2-6.

Všechny imunosupresivní léky zvyšují riziko vzniku nádorů svým inhibičním účinkem na kontrolní antionkogenní mechanismy. Nejefektivnější přístup, jak docílit snížení incidence kožních nádorů (zejména SCC), se jeví racionálně vedená redukce celkové dávky. Dalším důležitým krokem v prevenci vzniku SCC se zdá být co nejčasnější zařazení mTOR inhibitorů do léčby (resp. substituce kalcineurinových inhibitorů sirolimem) a také redukce užívání azatioprinu nebo jeho náhrada mykofenolátem.

Role zánětu

V posledních letech se v kancerogenezi zvažuje podíl zánětlivé reakce. Dlouhou dobu se předpokládalo, že zánětlivá odpověď organismu je v boji proti nádorovým buňkám žádoucí a protektivní. Nyní se objevují názory, že zejména dlouhý chronický zánět může současně iniciovat a podporovat formaci nádorových buněk (17, 67). Zánětlivé ložisko je považováno za významné místo produkce pro- a protizánětlivých cytokinů, růstových a transkripčních faktorů, které se podílejí na deregulaci buněčného růstu a indukci vzniku nádorů. Pro pochopení vzniku rakoviny asociované s předcházejícím výskytem chronického zánětu slouží vědcům jako nejpoužívanější zvířecí model bezesporu myši. Právě na myších modelech byl potvrzen přímý vliv chronického zánětu na iniciaci karcinogeneze žaludku na základě infekce způsobené bakterií *Helicobacter pylori*(68), karcinomu močového měchýře iniciovanou invazí motolice *Schistosoma hematobium*(69), s infekcí virem hepatitidy C se pak dává do souvislosti vznik hepatocelulárního karcinomu (70,71). Výraznou mírou je schronickým onemocněním spojován také výskyt karcinomu tlustého střeva (72, 73), který se vyskytuje u jedinců se zánětlivými onemocněními trávicího traktu, jako jsou nespecifické střevní záněty ulcerózní kolitida nebo Crohnova nemoc.

Nenádorové kožní komplikace u pacientů po transplantaci

Z dalších možných kožních komplikací se kromě nádorů jedná nejčastěji o zvýšené riziko vzniku kožních infekcí. Další kožní projevy mohou souviset s reakcí štěpu proti hostiteli nebo se samotnou imunosupresivní léčbou a jejími nežádoucími účinky.

1.2.2 Kožní infekce

Přestože se profylaktická protiinfekční opatření stále zlepšují, infekční komplikace zůstávají jedním z hlavních důvodů vyšší nemocnosti pacientů po transplantaci a některé mohou nepříznivě ovlivňovat jejich prognózu. Infekce mohou být způsobeny současně více patogeny, mohou mít atypický průběh, lokalizaci nebo i zcela nenápadný klinický obraz. Nemusí reagovat na běžnou terapii účinnou u imunokompetentních pacientů a obvykle vyžadují intenzifikovanější terapeutické režimy. U pacientů po transplantaci solidních orgánů se kožní infekce objevují přibližně v 60 – 80 % případů (74). Mezi obecně nejčastější patří mykotické infekce, folikulitida a virové bradavice. Některé kožní infekce například kandidóza, herpes simplex nebo impetigo jsou častější během prvního roku post-transplantačního období. Riziko vzniku i rozsah infekčního postižení kůže závisí v největší míře na intenzitě imunosupresivní terapie.

Mykotické infekce mohou u imunosuprimovaných pacientů probíhat velmi atypicky, dokonce v některých případech může mít postižení i letální průběh. Kandidóza bývá vůbec nejčastější mykotickou infekcí u této skupiny pacientů. Postihuje obvykle dutinu ústní nebo intertriginózní lokalizace. Vyskytuje se zejména v časném období po transplantaci v průběhu prvního roku, kdy jsou užívány nejvyšší dávky imunosupresiv (75). Dermatofytózy běžně postihují kůži končetin a trupu, na nehtech je velmi častá proximální onychomykóza. Pityriasisversicolor se objevuje u víc než 30 % pacientů po transplantaci (76). Častěji u pacientů mužského pohlaví, zejména v pozdějším období je přítomná seborrhoická dermatitida. Oportunní hluboké kožní mykózy jsou poměrně vzácné, ale mohou významně ovlivňovat morbiditu a mortalitu pacientů. Mezi život ohrožující stavy patří diseminovaná kandidóza, která se obvykle šíří

z gastrointestinálního traktu. Kožní změny se vyskytují asi u 13 % pacientů a jsou poměrně nespecifické: červené makuly nebo mnohočetné růžové papuly a noduly bez predilekční lokalizace. Druhou nejčastější invazivní mykotickou infekcí je aspergilóza vyskytující se především u nemocných dostávajících vysoké dávky kortikosteroidů. Kožní projevy jsou relativně vzácné, vyskytují se pouze v případech diseminované infekce. Lékem volby je v těchto případech intravenózně podávaný amfotericin B nebo azolová antimykotika (posakonazol, vorikonazol) (77). Kožní kryptokokóza se většinou objevuje po déle než 6 měsících po transplantaci a může mít různou klinickou manifestaci (78). Popsána byla přítomnost nodulů a kožních abscesů s predilekčním výskytem na dolních končetinách. Kromě antimykotik je součástí terapie i chirurgická intervence. Mezi původce vzácných, ale někdy úporných hlubokých kožních mykóz, patří *Alternaria spp.*, kde je kromě chirurgického řešení a celkové antimykotické léčby obvyklé nutné snížení dávek imunosupresiv (79). Chromomykóza je častější v tropech a subtropích, kožní forma zygomykózy je u nás velmi vzácná (80).

Z virových infekcí postihujících zejména pacienty po transplantaci solidních orgánů jsou nejčastější verrucaevulgares a condylomataacuminata. Vyšší výskyt je popsán u pacientů léčených cyklosporinem a stoupá s délkou trvání léčby. V průběhu 5 let od transplantace onemocní virovými bradavicemi až 85 % pacientů (81). Nejčastěji je postižená solární lokalizace, bradavice jsou mnohočetné až s generalizovaným výsevem. Onemocnění je způsobeno lidským papillomavirem (HPV) a je považováno za potenciální rizikový faktor pro vznik nemelanomových kožních nádorů (82-84). Typy HPV odpovědné za vznik infekce u imunosuprimovaných pacientů mohou být jiné než u zdravých jedinců. Nejčastěji jsou detekovány typy 1, 2, 3 a 4, ale také typy onkogenní 16, 18 či 5 a 8 charakteristické pro onemocnění epidermodysplasia verruciformis (85). Podobně mollusca contagiosa mohou mít agravovaný průběh s rezistencí k běžné terapii.

Herpetické infekce jsou z důvodu preventivního užívání antivirotik v post-transplantačním období v současné době méně časté. Letální průběh může mít u pacientů po transplantaci varicella. Následkem mutace virové thymidinkinázy, jako

cílového proteinu acykloviru, je varicella- zoster virus (VZV) obvykle k běžně užívanému antiviroviku rezistentní (86). Infekce herpes simplex může probíhat podobně jako u imunokompetentních pacientů, nebo může způsobovat rozsáhle léze s hemoragickým postižením. Podobně herpes zoster s diseminovanou lokalizací, hemoragiemi a gangrény může vážně ohrozit prognózu pacienta.

V prvním roku po transplantaci jsou poměrně časté kožní infekce bakteriálního původu způsobené hlavně Gram-pozitivními koky. Jedná se o folikulitidy- furunkly, abscesy nebo ektyma či eryzipel. Mezi méně častou, ale život ohrožující infekcí, patří nekrotizující fasciitida, která je obvykle polymikrobiálního původu a může mít extrémně rychlý a často letální průběh. Pacienti po transplantaci ledvin, kteří užívají vyšší dávky glukokortikoidů, jsou speciálně ohroženou skupinou. Riziko vzniku a šíření infekce se zvyšuje s přítomným nefrotickým syndromem. Nekrotizující fasciitida je spojena s vysokou mortalitou pohybující se v rozmezí 33 - 73 % pacientů (87). Promptní diagnostika a agresivní léčba, zahrnující chirurgickou intervenci včetně debridement nekrotické tkáně a fasciotomie, je rozhodující pro prognózu pacienta. V pozdějším období po transplantaci se může objevit také kožní forma tuberkulózy vyvolaná typickými i atypickými mykobakteriemi nebo nokardióza, která se u transplantovaných sekundárně diseminuje do kůže při plicním postižení.

Z parazitárních kožních infekcí, které se u pacientů po transplantaci mohou objevit, lze zmínit scabies norvegica s nánosy žlutošedých krust na loktech, dlaních, ploskách a hýždích, kde na rozdíl od imunokompetentních pacientů pruritus nemusí být dominujícím příznakem. Leishmanióza je nejčastěji asociována s transplantací ledvin (77 %), ale vyskytovat se může také u pacientů po transplantaci jater, srdce, plic a buněk kostní dřeně. Přestože je kožní forma leishmaniózy považována za vzácnou, od roku 1990 se počet případů leishmaniózy po transplantaci solidních orgánů zčtyřnásobil (88, 89).

2. Cíl práce a hypotézy

2.1 Cíle studie

V rámci studie jsme si položili následující cíle:

1. Zjistit, jestli incidence kožních nádorů je u pacientů po transplantaci srdce signifikantně vyšší než u běžné populace v ČR.
2. Zjistit, jakým způsobem modifikuje riziko vzniku kožních nádorů související imunosupresivní terapie.
3. Zjistit, jaký je podíl dalších známých rizikových faktorů na výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce v ČR (věk v době transplantace, komorbidity, pohlaví, atd.).
4. Zjistit, jaká je prognóza pacientů, u kterých se po provedené transplantaci srdce kožní nádor vyvine.
5. Standardizovat doporučení pro intervaly kontrol dermatologem v rámci dispenzarizace pacientů po transplantaci srdce pro ČR.

2.2 Pracovní hypotéza

Výskyt kožních nádorů u imunosuprimovaných pacientů po transplantaci srdce je modifikován endogenními a externími faktory. Identifikace a kvantifikace dopadu těchto faktorů může být využita v primární a sekundární prevenci zhoubných novotvarů kůže. Naše pracovní hypotéza vycházela z klinických zkušeností a výsledků zahraničních studií. Předpokládáme vyšší prevalenci kožních nádorů, zejména nemelanomového typu u pacientů po transplantaci srdce. Vyšší incidenci očekáváme u pacientů léčených inhibitory kalcineurinu a u pacientů mužského pohlaví, kteří podstoupili transplantaci srdce po 45. roku života.

3. Metodika

Pro projekt byla vypracována metodika, ve které jsme navrhli provést retrospektivní kohortovou studii s externí kontrolní skupinou představovanou běžnou českou populací. Retrospektivní uspořádání studie bylo možné provést a s výhodou využít vzhledem k tomu, že pacienti po transplantaci srdce jsou sledováni a standardně vyšetřováni v IKEM v pravidelných intervalech. Incidenci sledovaných nádorů, včetně informací o léčbě a průběhu onemocnění lze vyčíst z pečlivě vedené dokumentace. Studie byla provedena na kohortě pacientů, kteří podstoupili transplantaci srdce v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze v letech 1993-2011. Studie byla schválena Etickou komisí IKEM.

Studie probíhala podle následujícího harmonogramu:

- v letech 2012-2014 probíhal sběr dat z dokumentace pacientů dostupné v IKEM
- v průběhu roku 2014 byla data průběžně vyhodnocena a předběžné výsledky studie byly prezentovány na tuzemských i mezinárodních kongresech
- v roce 2015 byl ukončen sběr dat, byly publikovány závěrečné výsledky studie

Pro výběr subjektů do studie byla uplatněna následující kritéria:

1. Žijící i nežijící pacienti s transplantovaným srdcem byli identifikováni v elektronickém registru pacientů IKEM
2. Pacient podstoupil transplantaci srdce v Transplantačním centru IKEM v letech 1993-2011
3. Data o výskytu zhoubných novotvarů kůže v běžné české populaci – jakožto externí kontrolní skupině - byla získána z údajů prostřednictvím ÚZIS ČR (Ústav zdravotnických informací a statistiky) Národního onkologického registru.

Restrikce byla uplatněna pro následující případy:

1. diagnóza byla uzavřena post mortem
2. pacient měl v anamnéze výskyt kožního nebo jiného novotvaru před transplantací
3. kožní nebo jiný novotvar byl detekován v 1. roce po transplantaci srdce (z důvodu, že nelze vyloučit vliv jiných faktorů na kancerogenezi působících před transplantací)
4. případ kožního nebo jiného novotvaru nebyl verifikován histologicky
5. transplantace srdce proběhla po roce 2011 (vzhledem k tomu, že data o externí kontrolní skupině nejsou z tohoto období v době zpracování výsledků k dispozici)

3.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo iniciálně zařazených celkem 729 pacientů po transplantaci srdce, 83 subjektů bylo následně vyřazeno na základě restriktivních kritérií. Konečný soubor obsahoval celkem 646 pacientů, z toho 525 mužů (81,26%) a 121 žen (18,7 %). Průměrný věk v době transplantace srdce byl u mužů 49,08 let (\pm 11,61 let), u žen byl průměrný věk 48,15 let (\pm 13,19 let). Kromě přeživších pacientů soubor zahrnoval 222 zemřelých pacientů (34,3 %). Základním onemocněním vedoucím k transplantaci byla kardiomyopatie, ischemická nemoc srdeční, chlopenní vady, retransplantace a jiné příčiny (Tabulka 6). 18 pacientů podstoupilo po transplantaci srdce také transplantaci ledvin a u 2 pacientů následovala transplantace plic.

Před zařazením na čekací listinu bylo u všech pacientů provedeno podrobné předoperační vyšetření, včetně imunologického vyšetření zaměřeného na přítomnost protilátek proti panelu lymfocytů, HLA typizace a dalších protilátek (proti CMV infekci, HIV, borelióze a toxoplazmóze). Každý pacient podstoupil echokardiografické

vyšetření, pravostrannou katetrizaci, případně koronarografií, dále spirometrii a spiroergometrii. Ze zobrazovacích metod, kromě rtg srdce a plic, byla doplněna sonografie břišní dutiny a karotid, případně CT vyšetření mozku. U všech je prováděno stomatologické a ORL vyšetření, u žen také gynekologické vyšetření s odběry krve na CA 125 a u mužů PSA. Soubor těchto vyšetření umožňuje včasný záchyt malignity, posouzení rozsahu mimokoronárních aterosklerotických změn a event. komplikací diabetu. V případech pokročilého srdečního selhání u pacientů s anamnézou nádorového onemocnění lze doplnit vyšetření dalších onkomarkerů (např. CA 15-3, 19-9 a dalších), resp. je podrobit podrobnějšímu vyšetření ve spolupráci s onkologickým pracovištěm.

Tabulka 6: Distribuce pacientů po transplantaci srdce podle základního onemocnění

| Základní onemocnění | Absolutní počet | % |
|--------------------------|-----------------|------|
| Kardiomyopatie | 357 | 55,2 |
| Ischemická choroba srdce | 243 | 37,6 |
| Chlopenní vada | 24 | 3,7 |
| Retransplantace | 4 | 0,6 |
| Jiné | 18 | 2,7 |

Imunosupresivní léčba

Pro zajištění dostatečně účinné imunosuprese s minimem nežádoucích účinků se podává kombinovaná imunosupresivní terapie. Ta vychází ze standardního protokolu, ale je přizpůsobována nebo modifikována s ohledem na individualitu každého pacienta. Základní schéma chronické imunosuprese vychází obvykle z trojkombinace následujících léčiv:

1. **inhibitor kalcineurinu**- cyklosporin A nebo takrolimus
2. **inhibitor syntézy DNA** - azatioprin nebo mykofenolát mofetil
3. **kortikoid** - prednison
4. **inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin)** - sirolimus nebo everolimus

Dle standardního imunosupresivního protokolu dostávají pacienti iniciální trojkombinaci léčiv složenou z kalcineurinového inhibitoru, antimetabolitu a kortikosteroidů. Nejčastější kombinace léčiv je znázorněna v Tabulce 7. Od roku 2006 byl zaznamenán výraznější nárůst procentuálního zastoupení takrolimu v medikaci v porovnání s cyklosporinem A, mTOR inhibitory byly zaváděny do klinické praxe přibližně od r. 2005. V současnosti se v základní kombinaci tyto preparáty vyskytují spíše výjimečně. V našem souboru je celkem 59 pacientů, kteří užívají sirolimus nebo everolimus, celkem u 13 z nich byla léčba zavedena po vzniku kožního nádoru.

Tabulka 7: Distribuce pacientů po transplantaci srdce podle imunosupresivní terapie

| Nejčastější kombinace | Složení medikace | n | (%) |
|-----------------------|--|-----|-------|
| Skupina 1 | Cyklosporin A + mykofenolát mofetil + kortikosteroid | 187 | 29,02 |
| Skupina 2 | Takrolimus + mykofenolát mofetil + kortikosteroid | 177 | 27,52 |
| Skupina 3 | Cyklosporin A+ azatioprin + kortikosteroid | 101 | 15,72 |

3.2 Analýza získaných dat

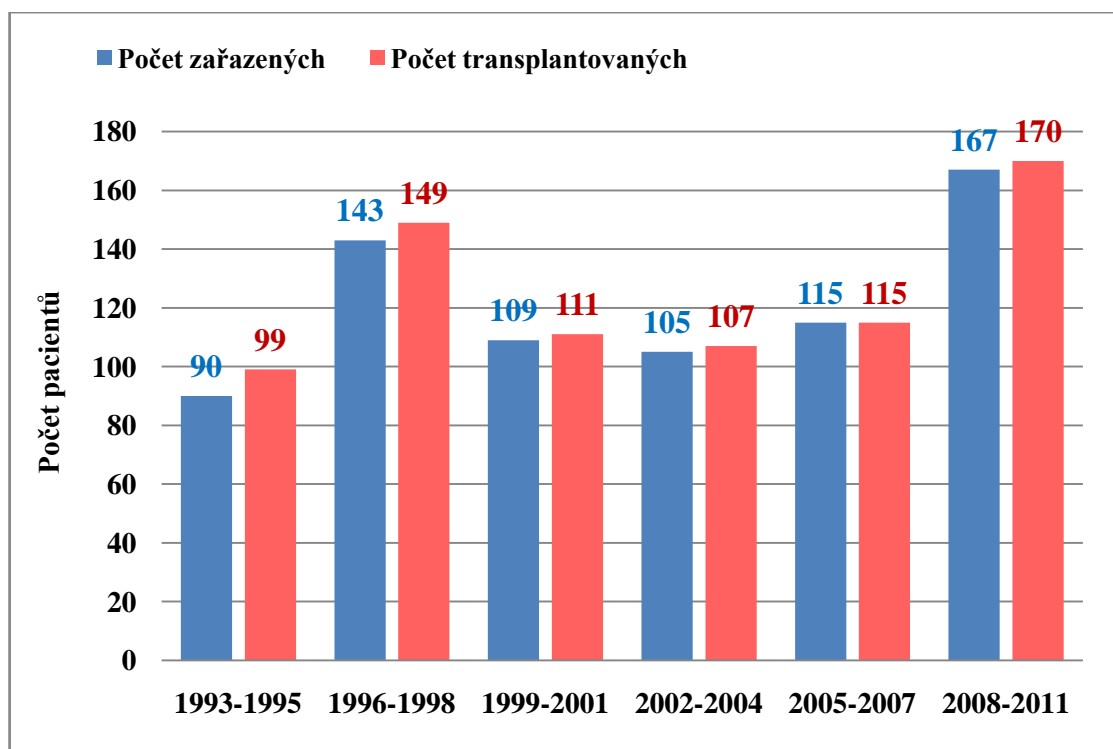
Data o pacientech splňujících kriteria zařazení do studie byla získána z elektronického registru IKEM. Údaje zahrnují pohlaví, věk v době transplantace srdce, základní onemocnění, složení imunosupresivní terapie, přítomnost rejekce v anamnéze, typ nádorového onemocnění, věk v době diagnózy nádoru a příčinu úmrtí. Do studie byly zahrnuty všechny nádory s histopatologickou verifikací (včetně karcinomů *in situ*). Doba sledování byla vypočtena jako období od transplantace srdce po poslední kontrolu, diagnostiku nádoru nebo úmrtí. Vztah mezi expozicí (definované jako transplantace srdce s následnou kombinací imunosupresivní terapie) a výskytem zhoubných novotvarů je popsán pomocí standardizovaných indexů morbidit (SMR) vypočtených pomocí nepřímé standardizace za současné kontroly věku, pohlaví a kalendářního období. Externí kontrolní skupina byla reprezentována souborem běžné populace, přičemž data byla získána z Národního onkologického registru (NOR), který představuje celostátní registr evidující všechna onkologická onemocnění podléhající povinnému hlášení. NOR je vedený v digitální podobě, správcem NOR je Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR). Výše uvedené hypotézy byly testovány na 5% hladině statistické signifikance.

4. Výsledky

4.1 Základní demografické charakteristiky sledovaného souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 729 pacientů, kteří podstoupili transplantaci srdce v IKEM v období od 1. 1. 1993 – 31. 12. 2011. Po uplatnění restričních kritérií na 83 pacientech jsme získali definitivní soubor o 646 subjektech, který obsahoval 525 mužů (81,26 %) a 121 žen (18,73 %) a který byl podrobený další analýze. Ze sledovaného souboru 642 pacientů podstoupilo primární transplantaci srdce, ve 4 případech (0,61 %) se jednalo o retransplantaci. Počty všech pacientů po transplantaci srdce v IKEM a počty pacientů zařazených do studie za jednotlivé roky doby sledování jsou zobrazeny v Grafu 3.

Graf 3. Počty všech pacientů po transplantaci srdce v IKEM a počty pacientů zařazených do studie za jednotlivé roky doby sledování



Průměrný věk v čase transplantace byl u mužů 49,08 let ($\pm 11,61$), u žen 48,15 let ($\pm 13,19$). Střední doba sledování pacientů po transplantaci srdce byla 6,64 let. Analýzou zdravotnické dokumentace zkoumaného souboru bylo zjištěných celkem 145 incidentních případů zhoubného nádorového onemocnění u 126 pacientů (19,5 %) (Tabulka 8), z toho u 111 mužů a 15 žen. Celkem bylo detekovaných 194 nádorů, některé nádory se vyskytovaly víckrát u stejného pacienta.

Tabulka 8: Spektrum nejčastěji se vyskytujících nádorů ve sledovaném souboru a jejich vybrané charakteristiky

| Typ nádoru | Počet pacientů s nádorem | Pohlaví | | Průměrný věk v čase dg | Medián do stanovení dg | Medián přežití | Zemřelí |
|------------------|--------------------------|---------|---|------------------------|------------------------|----------------|---------|
| | | M | Ž | | | | |
| NMSC | 70 | 64 | 6 | 62,07 ($\pm 8,19$) | 10 | 9 | 22 |
| BCC | 22 | 20 | 2 | 60,66 ($\pm 9,71$) | 8,5 | 9 | 7 |
| SCC | 33 | 30 | 3 | 63,21 ($\pm 7,02$) | 10,5 | 8 | 14 |
| Melanom | 3 | 2 | 1 | 60 ($\pm 4,96$) | 5 | 2 | 2 |
| Ca plic | 22 | 19 | 3 | 60,9 ($\pm 5,80$) | 5,4 | 2 | 16 |
| Ca prostaty | 10 | 10 | - | 63 ($\pm 5,49$) | 5,5 | 2 | 3 |
| Ca ledviny | 5 | 4 | 1 | 57,75 ($\pm 4,71$) | 2,5 | 3 | 1 |
| PTLD | 13 | 12 | 1 | 55,45 ($\pm 12,83$) | 3 | 3 | 6 |
| Ca prsu | 2 | 0 | 2 | 68,5 ($\pm 0,5$) | 2,5 | 4 | 1 |
| Ca colon a rekta | 12 | 12 | 0 | 62,5 ($\pm 6,43$) | 8 | 2 | 8 |

4.2 Výsledky analýzy výskytu nádorových onemocnění ve sledovaném souboru podle typu nádoru, imunosuprese a doby od transplantace

Kožní nádory ve sledovaném souboru - nemelanomové nádory kůže

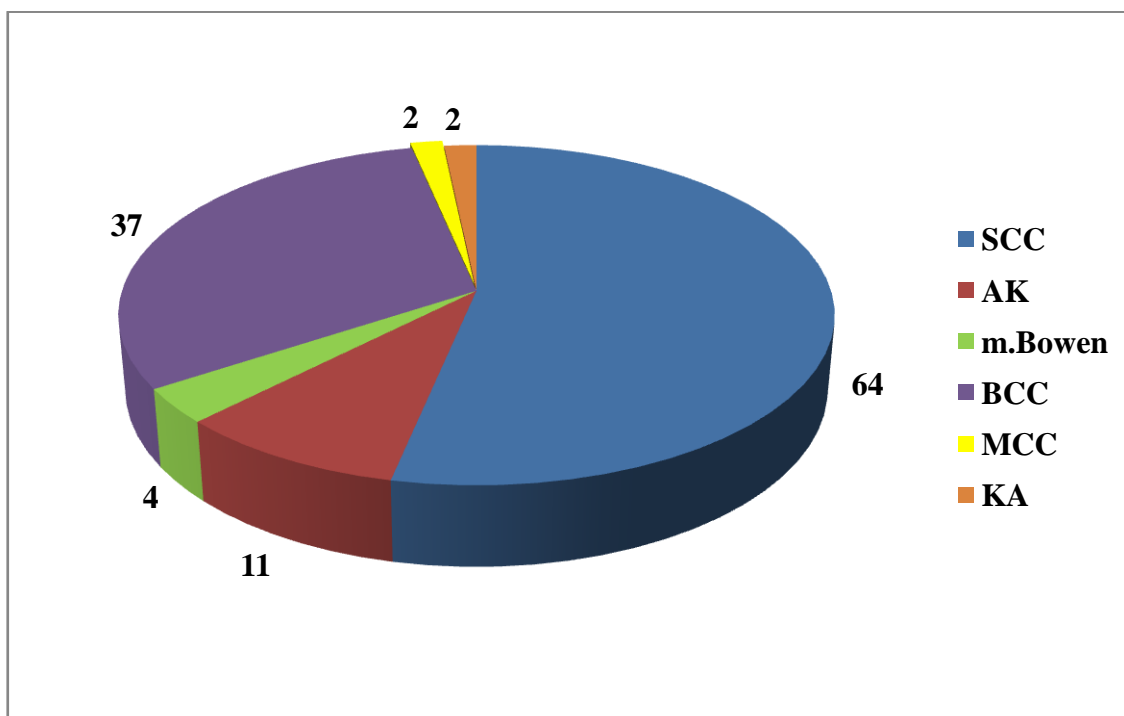
Demografická charakteristika výsledků

Nejčastěji diagnostikovaným onemocněním ve sledovaném souboru byl nemelanomový nádor kůže, dle klasifikace MKN spadající do kategorie C44 (jiný nemelanomový zhoubný nádor kůže). Celkem bylo detekovaných 119 případů této diagnózy (61,34 %). Počet pacientů, u kterých se toto onemocnění vyskytlo, byl 70 - z toho u 64 mužů (91,42 %) a 6 žen (8,5%). Medián doby do stanovení diagnózy byl 10 let.

Ze skupiny nemelanomových kožních nádorů byl nejčastějším typem novotvaru spinocelulární karcinom kůže (n = 64; 52,4%), přičemž do této kategorie by bylo možné zařadit další podskupiny nádorů, jako aktinická keratóza a morbus Bowen, které jsou v současnosti považované za karcinomy *in situ*. Druhým nejčastějším nádorem v naší kohortě pacientů byl bazocelulární karcinom (n = 37; 30,32 %). Kategorie C44 zahrnuje také Merkelův karcinom, který byl detekovaný u 2 pacientů. Kaposiho sarkom se dle klasifikace MKN řadí do skupiny Nádory kostí a měkkých tkání (C46) a tento typ nádoru jsme zaznamenali rovněž u 1 pacienta.

Nejčastější lokalizací nemelanomových nádorů kůže byla hlava a krk (65,85 %), následovala lokalizace na trupu (17,8 %) a horních končetinách (12,19%). Vícečetné nemelanomové kožní nádory byly zaznamenány u 29 pacientů, přičemž u 20 pacientů byly detekovány více než 3 novotvary v průběhu sledování. Jednotlivé typy nemelanomových kožních nádorů, včetně lokalizace a mediánu doby do stanovení diagnózy, jsou znázorněny v Grafu 4 a Tabulce 9.

Graf 4. Distribuce nemelanomových kožních nádorů ve sledovaném souboru podle histopatologického typu (absolutní počet)



Tabulka 9 : Přehled počtu, lokalizace nádoru a doby do stanovení diagnózy NMSC ve sledovaném souboru

| Kožní nádor | Absolutní počet | Medián do stanovení dg (roky) | Lokalizace | | | | |
|-------------|-----------------|-------------------------------|-------------|-----------------|-----------------|------|---------|
| | | | Hlava a krk | Horní končetiny | Dolní končetiny | Trup | Genitál |
| BCC | 36 | 12 | 22 | 3 | 2 | 9 | - |
| AK | 11 | 12 | 8 | 2 | - | 1 | - |
| m.Bowen | 4 | 6 | 2 | - | - | 2 | - |
| SCC | 64 | 11 | 45 | 8 | 2 | 7 | 2 |
| MCC | 2 | 4 | 1 | 1 | - | - | - |
| KA | 2 | 12 | 2 | - | - | - | - |

Analýza rizika nemelanomových kožních nádorů ve sledovaném souboru

Ve sledovaném souboru jsme zaznamenali nejvyšší riziko pro nemelanomové nádory kůže, reprezentováno hodnotou SMR = 7,16 ; (95% CI = 5,63 - 8,99), $P < 0,001$. Analýza SMR pro jednotlivé skupiny pacientů s nejčastějšími kombinacemi imunosupresiv ve sledovaném souboru znázorňuje Tabulka 10. Celkem u 59 pacientů byl do medikace zaveden mTOR inibitor, z toho u 13 pacientů po diagnostice nemelanomové kožní malignity.

Tabulka 10: Ukazatel SMR nemelanomových kožních nádorů pro jednotlivé kombinace imunosupresiv

| Kombinace imunosuprese | Počet nádorů | SMR | 95% konfidenční interval | P |
|------------------------|--------------|-------|--------------------------|--------|
| CyA+MFM+KoS | 26 | 5,582 | 3,73 – 8,05 | <0,001 |
| TAK+MFM+KoS | 12 | 4,781 | 2,61 – 8,09 | <0,001 |
| CyA+AZA+KoS | 8 | 8,238 | 3,88 – 15,54 | <0,001 |

Melanom

Ze souboru 122 pacientů, u kterých bylo zaznamenáno zhoubné nádorové onemocnění, byl ve 3 případech detekovaný melanom (2,06 %), z toho u 2 mužů a 1 ženy. Medián do stanovení diagnózy byl 5 let od transplantace srdce. Ve 2 případech se vyskytoval na trupu, v 1 případě byl zachycen na obličeji. Ve 2 případech došlo ke generalizaci tohoto onemocnění s následným úmrtím pacientů, přičemž medián přežití byl 2 roky. Melanom lze na základě naše analýzy zařadit k zhoubným nádorům s nepříznivou prognózou pro transplantované pacienty s krátkou dobou přežívání po stanovení diagnózy.

Analýza rizika melanomu ve sledovaném souboru

Ve sledovaném souboru bylo SMR pro melanom vypočteno jako 2,25 (95% CI = 0.62 – 6.01), $P = 0,171$ (riziko melanomu ve sledovaném souboru lze hodnotit jako 2,25násobně vyšší než v obecné populaci v ČR). Všichni pacienti s melanomem v naší kohortě měli kombinaci imunosupresiv cyklosporin A, mykofenolát mofetil a kortikosteroid.

Ostatní typy zhoubných nádorů (kromě nádorů kůže)

Karcinom plic

Analýzou sledovaného souboru bylo prokázáno, že druhým nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním u pacientů po transplantaci srdce je karcinom plic. Toto onemocnění bylo detekováno celkem ve 22 případech (17,46 %), přičemž incidence nádoru byla zřetelně vyšší u mužů ($n=19$; 86,36 %) než u žen ($n=3$; 1,36 %). Medián doby do stanovení diagnózy byl 5,4 let po transplantaci. Nejčastějším histologickým typem nádoru byl nemalobuněčný karcinom, z toho v 7 případech se jednalo o spinocelulární karcinom a u 6 pacientů byl zaznamenán adenokarcinom plic. Malobuněčný karcinom plic se vyskytoval ve 4 případech. U 16 pacientů byl karcinom plic uzavřen jako příčina úmrtí. Medián přežití od stanovení diagnózy byl 2 roky.

Analýza rizika plicního karcinomu ve sledovaném souboru

Ve sledovaném souboru bylo SMR pro karcinom plic vyhodnoceno na 2,96 (95% CI = 1,91-4,41), $P < 0,001$. Analýzu SMR plicního karcinomu pro jednotlivé skupiny pacientů s nejčastějšími kombinacemi imunosupresiv ve sledovaném souboru znázorňuje Tabulka 11. Za nejrizikovější kombinaci imunosupresiv lze považovat v tomto případě kombinaci cyklosporin A, mykofenolát mofetil a kortikosteroid.

Tabulka 11: Ukazatel SMR karcinomu plic pro jednotlivé kombinace imunosupresiv

| Kombinace imunosuprese | Počet nádorů | SMR | 95% konfidenční interval | P |
|-------------------------------|---------------------|------------|---------------------------------|----------|
| CyA+MFM+KoS | 12 | 3,336 | 1,82 – 5,64 | < 0,001 |
| TAK+MFM+KoS | 1 | 0,580 | 0,05 – 2,67 | 0,645 |
| CyA+AZA+KoS | 3 | 2,828 | 0,78 – 7,54 | 0,096 |

Nádory urogenitálního traktu

Mezi nádory, které lze zařadit do této skupiny a které jsme analyzovali v naší kohortě pacientů, patří karcinom prostaty a ledvin.

Karcinom prostaty byl zaznamenán v 10 případech, kdy medián do stanovení diagnózy byl 5,5 let. Průměrný věk pacientů v čase detekce onemocnění byl 63let (\pm 5,49). Celkem u 3 pacientů došlo vlivem generalizace základního onemocnění k úmrtí, v 7 případech se podařilo onemocnění stabilizovat a pacienti přežívají. Prognóza po diagnostice nemoci je srovnatelná s karcinomem plic, medián přežití je rovněž 2 roky.

Karcinom ledviny se podařilo zachytit celkem u 5 pacientů ze sledovaného souboru, z toho u 4 mužů a 1 ženy. Medián do stanovení diagnózy byl 2,5 roku, což činí karcinom ledviny jedním z nejčasněji se vyskytujících zhoubných nádorů po transplantaci v našem souboru. Úmrtí na tuto diagnózu bylo zaznamenáno v 1 případě, přičemž medián přežívání byl 3 roky.

Analýza rizika karcinomu prostaty ve sledovaném souboru

Ve sledovaném souboru bylo SMR pro karcinom prostaty 1,72 (95% CI = 0,88-3,05, P = 0,001 (riziko karcinomu prostaty ve sledovaném souboru lze hodnotit jako 1,72násobně vyšší než v obecné populaci v ČR). Analýzu SMR karcinomu prostaty pro jednotlivé skupiny pacientů s nejčastějšími kombinacemi imunosupresiv ve sledovaném souboru znázorňuje Tabulka 12.

Tabulka 12: Ukazatel SMR karcinomu prostaty pro jednotlivé kombinace imunosupresiv

| Kombinace imunosuprese | Počet nádorů | SMR | 95% konfidenční interval | P |
|-------------------------------|---------------------|------------|---------------------------------|----------|
| CyA+MFM+KoS | 2 | 0,699 | 0,13 – 2,21 | 0,655 |
| TAK+MFM+KoS | 4 | 2,422 | 0,81 – 5,75 | 0,098 |

Analýza rizika karcinomu ledviny ve sledovaném souboru

Ve sledovaném souboru bylo SMR pro karcinom ledviny 1,84 (95% CI = 0,69-4,04), P = 0,182. Analýzu SMR pro karcinom ledviny a jednotlivé skupiny pacientů s nejčastějšími kombinacemi imunosupresiv ve sledovaném souboru znázorňuje Tabulka 13.

Tabulka 13: Ukazatel SMR karcinomu ledviny pro jednotlivé kombinace imunosupresiv

| Kombinace imunosuprese | Počet nádorů | SMR | 95% konfidenční interval | <i>P</i> |
|------------------------|--------------|-------|--------------------------|----------|
| CyA+MFm+KoS | 2 | 1,579 | 0,32 – 5,26 | 0,422 |
| TAK+MFm+KoS | 2 | 2,966 | 0,59 – 9,62 | 0,138 |
| CyA+AZA+KoS | 1 | 2,712 | 0,30 – 15,46 | 0,211 |

Nádory gastrointestinálního traktu

Nádory trávicí soustavy byly v našem souboru diagnostikovány u 14 pacientů, ve všech případech se jednalo o pacienty mužského pohlaví. Nejpočetněji byl zastoupený karcinom colon u 7 pacientů (C18), následovaný karcinomem rekta v 5 případech (C20). Ve 3 případech pacientů s karcinomem colon nebyla v dokumentaci dostupná informace o době, kdy byla diagnóza stanovena, ani kdy pacienti zemřeli a jaká byla příčina úmrtí. Medián do stanovení diagnózy v případě karcinomu colon byl v případech dostupných dat 5 let, v případě karcinomu rekta 2 roky. Všichni pacienti s karcinomem rekta zemřeli, přičemž medián přežití pacientů byl 3 roky. Průměrný věk pacientů v čase stanovení diagnózy C18 a C20 byl 62,5 let (\pm 6,43 let). V 1 případě byl zachycen karcinom žaludku a v 1 případě hepatocelulární karcinom. Pacient s karcinomem jícnu přežil 1 rok od stanovení diagnózy, pacient s hepatocelulárním karcinomem přežil 3 roky. Z důvodu chybějících údajů potřebných k výpočtu SMR, nebyla analýza provedena.

Nádory prsu

Karcinom prsu (C50) byl v rámci analýzy souboru detekovaný u 2 pacientek ve věku 69 a 68 let. Medián do stanovení diagnózy byl 2,5 roku po transplantaci srdce. V jednom případě došlo k úmrtí pacientky pro generalizaci nádoru, doba přežívání byla 4 roky.

Post-transplantační lymfoproliferativní nemoc (PTLD)

Ve sledovaném souboru transplantovaných byla jednou z nejpočetnějších malignit zastoupena skupina tzv. lymfoproliferativních onemocnění, která se vyskytla celkem u 13 pacientů, z toho u 12 mužů. Podle MKN se tato skupina klasifikuje do několika kategorií, přičemž v našem souboru lze rozlišit následující: non-Hodgkinův lymfom (C82-85) a mnohočetný myelom a plasmocytom (C90). Medián do stanovení diagnózy PTLD byl 3 roky. Non-Hodgkinův lymfom byl nejčastější a vyskytoval se celkem u 10 pacientů (z toho 9 mužů a 1 ženy). Ve 4 případech byl příčinou úmrtí pacientů. Průměrný věk v čase diagnózy byl 53,4 let ($\pm 12,6$ let). Další skupinou byli pacienti s mnohočetným myelomem a plasmocytomem (n=3). Všichni byli mužského pohlaví, onemocnění bylo diagnostikováno ve věku 55 a 60 let, u jednoho pacienta nebyl v dokumentaci údaj o době diagnostiky dohledatelný.

Analýza SMR pro PTLD nebyla vzhledem k nedostupným údajům o externí kontrolní skupině reprezentovanou daty z NOR, resp. ÚZIS ČR možná. Z toho důvodu nebylo SMR pro lymfoproliferativní onemocnění v naší studii vypočteno.

Jiné nádory

Zhoubné nádory, které byly ve sledovaném souboru zachycené jedenkrát (včetně pohlaví, věku v čase stanovení diagnózy a doby od transplantace srdce) znázorňuje Tabulka 14.

Tabulka 14: Přehled dalších zhoubných onemocnění ve sledovaném souboru

| Nádorové onemocnění | Pohlaví | Věk v čase diagnózy (roky) | Doba od Tx (roky) | Přežití (roky) |
|----------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Ca štítné žlázy | M | 52 | 7 | 4 |
| Tymom mediastina | Ž | 43 | 1 | 11 |
| Karcinoid | M | 15 | 5 | 1 |
| Incidentalom nadledviny | M | 67 | 2 | 1 |
| Ca hrtanu | M | 53 | 13 | 1 |
| Ca endometria | Ž | 69 | 5 | 1 |

Kumulace nádorů u pacientů po transplantaci srdce

Ve sledovaném souboru jsme kromě vícečetných nemelanomových kožních nádorů u jednoho pacienta zaznamenali kumulaci různých typů nádorů. Ve většině případů se jednalo o kombinaci nemelanomového kožního nádoru (BCC nebo SCC) a karcinomu plic, ledvin nebo gastrointestinálního traktu. Kožní nádor nebyl ani v jednom případě příčinou úmrtí pacienta. Kombinace jednotlivých nádorů, distribuci pohlaví a dobu přežívání znázorňuje Tabulka 15.

Tabulka 15: Kumulace různých typů nádorů ve sledovaném souboru, distribuce pohlaví a délka přežívání pacientů

| Kombinace diagnóz | Počet pacientů | M/Ž | Počet přežívajících | Doba přežití (roky) |
|---------------------|----------------|-----|---------------------|---------------------|
| BCC + ca plic | 2 | 2/0 | 1 | 15 a 13 |
| Ca ledviny +PTLD | 1 | 1/0 | 1 | 3 |
| SCC + ca prostaty | 1 | 1/- | 2 | 15 |
| SCC+ ca colon | 3 | 3/0 | 2 | 2,9 a 13 |
| SCC+ca štítné žlázy | 1 | 1/0 | 1 | 8 |
| BCC+ca prostaty | 1 | 1/- | 1 | 4 |
| BCC+ca colon | 1 | 1/0 | 1 | Chybí data |
| BCC+SCC+PTLD | 1 | 1/0 | 0 | 6 |
| SCC+ca ledviny | 1 | 0/1 | 0 | 1 |
| SCC+ca rekta | 1 | 1/0 | 0 | 1 |
| BCC+ca rekta | 2 | 2/0 | 0 | 1 a 2 |
| SCC + ca plic | 1 | 1/0 | 0 | 2 |

5. Diskuse

I přes nesporný přínos transplantace pro pacienta obnáší post-transplantační období s následnou dlouhodobou imunosupresivní terapií riziko různých komplikací, zejména vyšší riziko vzniku malignity (90-93). Hlavním úsilím autorů zabývajících se touto problematikou v ČR i zahraničí je definovat význam těchto komplikací pro pacienta a jeho post-transplantační péči. Poznatky z této oblasti mohou taktéž přispívat ke zlepšení primární a sekundární prevence kožních a dalších typů nádorů v post-transplantačním období a mít pozitivní vliv na morbiditu, mortalitu a kvalitu života pacientů s transplantovaným orgánem.

5.1 Výhody a limitace studie

Dostupnost a vysoká kvalita dat ve zdravotnické dokumentaci umožnily provedení epidemiologické kohortové studie retrospektivním uspořádáním. Pacienti po transplantaci srdce jsou kontinuálně sledováni v IKEM v pravidelných intervalech a zdravotnická dokumentace je k dispozici v elektronické i papírové podobě. Tento typ studie je vhodný pro studium v běžné populaci vzácných expozic, kterou transplantace srdce v populaci představuje. Za hlavní výhody tohoto typu studie lze považovat možnost průkazu hypotézy o etiologii nebo účinku rizikových faktorů a sledování časové sekvence mezi expozicí (transplantace srdce) a následkem (vznik nádoru). Nevýhodou může být vzhledem k dlouhodobému sledování zejména ztráta sledovaných osob (follow-up bias). V našem souboru odhadujeme přibližně 5% ztrátu sledovaných subjektů. Nejčastějším důvodem byly kontroly na jiném pracovišti než v IKEM, nebo noncompliance pacientů. Tento úbytek sledovaných pacientů nepovažujeme vzhledem k velikosti souboru za natolik významný, aby ovlivnil validitu výsledků studie.

V roce 2011-2012 byla provedena pilotní studie v souboru 200 žijících pacientů po transplantaci srdce, kde bylo vyhledáno celkem 33 osob s nádorovým onemocněním kůže a zjištěny rizikové faktory. Na základě literárních dat a provedené pilotní studie jsme odhadli očekávaný počet případů a provedli jsme výpočet síly studie (94 %). Tyto

údaje nám poskytly dostatečný předpoklad, že navržená studie s největší pravděpodobností poskytne statisticky signifikantní výsledek.

Předmětem retrospektivní analýzy byly jak celková morbidita na zhoubné novotvary kůže, tak specifická morbidita a mortalita pro jednotlivé typy zhoubných novotvarů. V rámci studie byly sledovány lokalizace, typ nádoru, frekvence opakovaných nádorů a časový odstup jejich vzniku od transplantace, dále délka přežití od diagnózy v případě úmrtí. Taktéž byla vyhodnocena asociace mezi typem a dobou užívání imunosupresivní léčby (hlavní suspektní rizikový faktor) a vznikem nádorů. Z retrospektivně pořízené dokumentace bylo možné získat pouze limitovaný obsah dat. Omezeným množstvím informací disponuje taktéž NOR, tudíž i potenciálně získaná data není možné porovnat s kontrolní skupinou. Z toho důvodu nelze vyloučit přítomnost určitých zavádějících faktorů (tzv. confounderů), které jsme ve vztahu k nemoci nemohli kontrolovat a které mohou mít vliv na studovaný jev. Jako zavádějící faktor se mohly v naší studii uplatnit např. povolání, kouření, strava, genetické predispozice nebo třeba klimatické podmínky. Při návrhu studie jsme se snažili omezit vliv zavádějících faktorů standardizací dat s adjustací ke kalendářnímu roku, věku a pohlaví pacientů, vyloučením všech jedinců, u kterých se nádorové onemocnění vyskytlo v průběhu 1. roku po transplantaci, a rozdělením vzorku populace do skupin se stejnou imunosupresivní terapií.

Vzhledem k statistickému hodnocení malého souboru pacientů s některými typy nádorů (melanom, karcinom prostaty) a konkrétním typem imunosupresivní léčby nelze 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, event. rozšířením souboru.

Incidence zhoubných novotvarů a úmrtnost na zhoubné novotvary u příjemců transplantátů srdce byla porovnána s odpovídajícími parametry celé české populace. Data o výskytu zhoubných novotvarů v běžné české populaci byla získána z Národního onkologického registru (NOR) spravovaného ÚZIS. Výhodou použití této externí skupiny je získání dat reprezentujících velkou stabilní populaci. Zjištěnou asociaci to teoreticky nezvyšuje, spíše naopak (v registru jsou zahrnuty i osoby po transplantaci).

Při velikosti kontrolní skupiny, kterou představuje registr, lze tento hledaný rozdíl považovat za nepatrný. Další limitací externí kontrolní skupiny je fakt, že data v onkologickém registru jsou aktualizována vždy s jistým zpožděním (v čase vyhodnocování výsledků 4 roky). Tato skutečnost je důvodem, proč do studie nebyli zahrnuti pacienti, kteří podstoupili transplantaci srdce po roce 2011.

5.2 Konfrontace získaných dat s literaturou

Studie zabývající se incidencí kožních nádorů u pacientů po transplantaci v ČR

Na základě rešerše odborné literatury můžeme zhodnotit, že v ČR jsme v dostupných zdrojích nenalezli epidemiologickou studii, která by posuzovala výskyt zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce ve srovnání s běžnou populací a analyzovala rizikové faktory vzniku malignit se zřetelem na imunosupresivní léčbu. Taktéž jsme nenalezli studii, která by se podrobněji věnovala incidenci kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce jako nejčastějšímu typu malignity v post-transplantačním období.

Jedinou originální práci, která deskriptivně hodnotí výskyt nádorových onemocnění u příjemců transplantátu srdce a u které je možná částečná konfrontace s našimi výsledky, je studie Hoškové et al. publikovaná v roce 2008 (10). Autorka v přehledovém článku analyzuje onkologická onemocnění v souboru 623 pacientů, kteří v letech 1984 - 2007 podstoupili transplantaci srdce v IKEM Praha. Zhoubné nádorové onemocnění bylo zjištěno u 92 (14,6 %) pacientů. Průměrná doba do vzniku nádoru po transplantaci srdce byla $66,6 \pm 41,7$ měsíců. Výjimkou byl jeden pacient, u něhož došlo k rozvoji kožního nádoru až po 20 letech od transplantace. Nejčastěji zjištěnou diagnózou bylo nádorové onemocnění kůže (37 pacientů, tj. 40 %), následoval karcinom plic (n=22, tj. 24 %) a nádory gastrointestinálního traktu (n=12, tj. 13 %). Tento soubor je částečně shodný s kohortou námi sledovaných pacientů. Do naší studie byli zařazeni pacienti transplantovaní v letech 1993-2011, čímž jsme dosáhli většího

souboru o 729 subjektech. Pravděpodobně také delší doba sledování pacientů ovlivnila nárůst incidence některých nádorů, kromě kožních nádorů například také PTLD. Na rozdíl od této studie jsme se navíc věnovali podrobnější evaluaci rizikových faktorů se zřetelem na imunosupresivní léčbu a problematiku kožních nádorů, které autorka ve svojí práci podrobněji neanalyzuje. Srovnání rizika výskytu nádorů oproti referenční populaci také nebylo provedeno a kromě doporučených postupů sekundární prevence nádorů urogenitálních nebo plicních, neobsahuje žádné doporučení pro prevenci kožních nádorů. Jiné publikované práce o problematice výskytu zhoubných nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce nebyly podle dostupných zdrojů v rámci ČR prezentovány.

Naproti tomu bylo v ČR provedeno několik studií se zaměřením na nádorové komplikace v post-transplantačním období u příjemců transplantátu ledviny. Tento transplantační program má v ČR dlouhou tradici, a sice od roku 1961, kdy byla v tehdejší Československu provedena první transplantace ledviny. Větší počet a dostupnost publikací souvisí pravděpodobně s faktem, že ledviny jsou v ČR nejvíce transplantovaným orgánem (v roce 2014 bylo provedeno celkem 507 transplantací ledvin, oproti tomu transplantace srdce proběhla u 87 pacientů). Zajímavé poznatky přináší porovnání výsledků námi provedené analýzy s výsledky studie Kalinové et al. (94). Tato práce jako jediná dostupná splňuje požadavek na porovnání výskytu zhoubných nádorů u transplantovaných s obecnou populací, čímž umožňuje konfrontaci s výsledky naší studie. Autorka v ní retrospektivně analyzuje incidenci nádorů v souboru 603 pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledvin v letech 1984-2009 v Transplantačním centru v Olomouci. Jako externí kontrolní skupina byl zvolen NOR ve shodě s naší studií, odkud byla získaná potřebná data k analýze míry rizika pro jednotlivé nádory. Střední doba sledování byla 5,5 roku, čímž se kromě velikosti sledované populace taktéž blíží naší studii. Celkem bylo detekovaných 127 nádorů u 55 pacientů, ze kterých až 52 subjektů mělo diagnostikovaný nemelanomový kožní nádor (94,5 %). Autoři ve shodě s našimi výsledky potvrdili incidenci nemelanomových kožních nádorů po transplantaci jako nejvyšší. V naší kohortě 646 analyzovaných subjektů jsme zaznamenali 145 incidentních nádorových onemocnění, z toho 70 tvořili

nemelanomové kožní nádory (48,2 %). SIR pro nemelanomové kožní nádory uvádí autorka 7,39 (95 CI = 5,52 - 9,70), přičemž se tímto výsledkem našemu SMR značně přibližuje. Podobný jev lze pozorovat při incidenci melanomu (n=2, tj. 3,6 %), kde je SIR vypočteno jako 2,52. Ve sledovaném souboru nebyl zaznamenán žádný kožní lymfom, Kaposiho sarkom nebo maligní fibrózní histiocytom. U jednoho pacienta byl diagnostikován Merkelův karcinom, který se objevil za 4 roky od transplantace u 59letého muže. Na rozdíl od naší práce autorka ve svém sdělení neuvádí incidenci ani SIR jiných než kožních nádorů, tudíž rizika pro jiné nádory (např. plicní nebo urogenitální) nelze porovnávat. Většina pacientů s NMSC užívala kombinaci cyklosporin A a kortikosteroid (n=36), trojkombinaci kalcineurínový inhibitor, mykofenolát mofetil a kortikosteroid užívalo celkem 13 pacientů. Porovnání SIR kožních nádorů pro jednotlivé kombinace imunosupresiv autorka neuvádí. Přes některé rozdíly je tato práce toho času v ČR podle dostupných zdrojů jediná, kterou díky analýze odhadu rizika pro kožní nádory můžeme porovnat a konfrontovat s naší studií. SMR pro kožní nádory (nemelanomové i melanom) je v porovnání s našimi výsledky zcela srovnatelné. Na základě těchto dat není možné potvrdit, zda pacienti po transplantaci srdce mají vyšší riziko vzniku kožních nádorů v porovnání se skupinou po transplantaci ledvin, jak je uváděno v některých studiích (95,96).

Studie zabývající se incidencí kožních nádorů u pacientů po transplantaci ve světě

Na rozdíl od menšího počtu publikací zabývajících se problematikou nádorů v post-transplantačním období České republiky, je ve světové literatuře k dispozici řada studií zahrnujících validní hodnocení incidence nádorových onemocnění po transplantaci srdce, včetně evaluace rizikových faktorů jejich vzniku. Mezi nejcitovanější práce patří publikace zahrnující porovnání výskytu zhoubných nádorů v populaci transplantovaných pacientů s kontrolní skupinou reprezentovanou nejčastěji běžnou populací. Podobně byly koncipovány práce v Polsku a Německu na pacientech po transplantaci srdce, nebo studie u příjemců transplantátu ledviny (95,97,98). Kvalitní

analýzy dat jsou limitovány právě existencí kvalitního onkologického registru, který by shromáždil informace o výskytu nádorových onemocnění v obecné populaci daného regionu. Některé výsledky jednotlivých analýz vykazují poměrně markantní rozdíly, které mohou souviset kromě jiných faktorů zejména s geografickou a environmentální charakteristikou sledované populace.

V současnosti existuje několik desítek zahraničních studií zabývajících se problematikou nádorových komplikací v post-transplantačním období, přičemž pouze několik z nich se věnuje analýze dat výlučně o pacientech po transplantaci srdce (97-105). Jak již bylo zmíněno, tento jev pravděpodobně souvisí s mnohem nižším počtem provedených transplantací srdce, v porovnání například s transplantacemi ledvin. Nejčastěji citované práce jsou studie pocházející ze Skandinávie, která disponuje velmi kvalitním onkologickým registrem a systémem hlášení nádorových onemocnění. Rozsahem souborů a délkou sledování pacientů obvykle naší studii převyšují, což se nepochybně může odrážet na samotných výsledcích.

Tabulka 16: Přehled zahraničních studií zabývajících se problematikou incidence nádorů u pacientů po transplantaci srdce

| Autor | Rok vydání | Počet pacientů | Frekvence výskytu nádorů (%) | | |
|-------------------------------------|------------|----------------|------------------------------|---------------|------|
| | | | NMSC | Karcinom plic | PTLD |
| Pham et al. ⁽¹⁰³⁾ | 1995 | 608 | 47 | 26,3 | - |
| Goldstein et al. ⁽¹⁰⁴⁾ | 1995 | 712 | - | 1,1 | - |
| Rinaldi et al. ⁽¹¹⁸⁾ | 2001 | 474 | 9 | 39 | 20 |
| Crespo-Leiro et al. ⁽⁸⁾ | 2008 | 3393 | 55 | - | 10 |
| Yagdi et al. ⁽¹⁴⁴⁾ | 2009 | 835 | 49 | - | 24 |
| Kellerman et al. ⁽¹⁰⁵⁾ | 2009 | 851 | - | 10,9 | - |
| Sobieszanska et al. ⁽⁹⁷⁾ | 2013 | 324 | 24,14 | 37,93 | - |

Jedna z nejrozsáhlejších a nejpodrobnějších studií byla publikována v roce 2010 Jensenem et al., který ve svojí kohortové studii rozdělil soubor pacientů po transplantaci dle typu transplantovaného orgánu na 4 skupiny (106). Studie byla provedena na 5279 pacientech, kteří podstoupili transplantaci v letech 1977 - 2006. K údajům o externí kontrolní skupině byl využitý dánský Národní onkologický registr, který umožnil výpočet SIR zvláště i pro jednotlivé nemelanomové kožní nádory. Nejmarkantnější riziko bylo zaznamenáno pro SCC, přičemž nejvyšší SIR pro SCC bylo detekováno v kohortě pacientů po transplantaci srdce (SIR = 113, 95% CI = 74 - 166), následovaly příjemci ledviny (SIR= 81, CI=68-96) a plic (SIR=65, 95% CI= 28 - 128). Nejnižší SIR pro SCC bylo zaznamenáno pro příjemce jater (SIR= 60, 95% CI = 27 - 113). SIR pro BCC u pacientů po transplantaci srdce bylo 5,6; pro příjemce transplantátu ledviny bylo 6,9. Nejnižší SIR pro BCC bylo zaznamenáno u pacientů po transplantaci plic (SIR=4,1). V naší studii podobná analýza incidence SCC a BCC u pacientů po transplantaci srdce nebyla vzhledem k organizaci hlášení onkologických onemocnění možná. Český Národní onkologický registr eviduje pouze jednu skupinu nemelanomových kožních nádorů (C44) bez další přesnější specifikace, resp. dělení nádorů, např. na bazocelulární a spinocelulární karcinom. Z tohoto pohledu nejsou data o externí kontrolní skupině k podrobnějším výpočtům dostatečná. Lze předpokládat, že pozorované vysoké riziko kožních nádorů v populaci transplantovaných v severských oblastech může souviset jednak s nízkým fototypem kůže obyvatelů států Skandinávie, který je dobře známým rizikovým faktorem pro vznik nemelanomových kožních karcinomů, jednak s vyšší expozicí obyvatel HPV virům, u kterých je podíl zejména na vznik SCC v současnosti značně diskutovaný (107).

Mimořádně vysoké riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů bylo dokumentováno v řadě australských studií, což je pravděpodobně dáno expozici populace extrémně vysokým dávkám UV záření během života. Roithmaiers et al. se ve svojí práci věnuje distribuci a míře rizika pro jednotlivé typy nádorů u příjemců transplantátů srdce a plic (celkem 907 pacientů), kteří podstoupili transplantaci v období od 1989 - 2004. Medián přežití byl u ve sledovaném souboru 8,6 let. Celkově bylo potvrzených 102 případů maligního nádoru, v porovnání s běžnou populací je to 7,1

násobně vyšší riziko. Nejčastějším typem nádoru byla skupina PTLD se SMR 26,2 (108). Několik dalších australských studií bylo provedeno na pacientech po transplantaci ledvin (109-112.). Rizikem kožních nádorů v této kohortě se zabývali Bavinck et al., kteří provedli retrospektivní kohortovou studii na 1098 pacientech po transplantaci různých orgánů v Queenslandu. Kromě samotného rizika pro vznik NMSC zkoumali vliv imunosupresivní léčby na vznik nádorů kůže. Riziko bylo vyjádřeno pomocí kumulativní incidence, kde je patrný nárůst ze 7 % v 1. roce po transplantaci až na 70 % 20 let po transplantaci. Kombinace imunosupresivní terapie (cyklosporin, azatioprin a kortikosteroid) dle výsledků této práce signifikantně neovlivňuje míru rizika vzniku NMSC.

Naproti tomu, poměrně nízká incidence nemelanomových kožních nádorů byla zaznamenána v řadě asijských studií (113-116). Monocentrické studii korejské skupiny autorů Park et al. (116). Studie byla provedena na vzorci 4444 příjemců transplantátu srdce, ledvin, jater a pankreatu, kde pouze u 34 subjektů byl histologicky verifikovaný kožní nádor včetně karcinomů *in situ*. Střední doba vzniku nádoru po transplantaci byla nejkratší pro Kaposiho sarkom, následoval BCC, SCC *in situ* a SCC. Více než polovina tumorů byla detekována v oblasti hlavy a krku, zejména případy BCC a SCC. Za statisticky signifikantní faktory asociace byly vyhodnoceny věk v době transplantace, typ transplantovaného orgánu a typ dárcovského orgánu (kadaverózní vs. žijící dárce). V porovnání se studií Jensen et al. bylo SIR pro všechny typy nemelanomových kožních nádorů signifikantně nižší (SIR = 26,1). Autoři tento jev částečně vysvětlují obecně nižší incidencí kožních nádorů v asijské populaci a podhodnocením dat při monocentricitě studie. Nízká incidence nejenom kožních nádorů byla zaznamenána v kohortě 156 pacientů po transplantaci srdce v Číně. Pouze u 6 subjektů byla zaregistrována malignita, střední doba sledování byla $51,2 \pm 33,0$ měsíců. Nádorovým onemocněním s nejvyšší incidencí byla skupina PTLD, kožní nádor nebyl zaznamenán vůbec. Kromě obecně nižší incidence kožních malignit v asijské populaci je limitací této studie pravděpodobně krátká doba sledování a omezený počet pacientů zahrnutých ve studii (117). Otázkou zůstává, do jaké míry se na nižší incidenci kožních nádorů u příjemců transplantátu podílí geografické, genetické a epidemiologické faktory. Nižší

incidence kožních nádorů byla ale taktéž zaznamenána v evropské studii Rinaldi et al. V souboru 474 pacientů po transplantaci různých orgánů 11,3 % subjektů vyvinulo maligní nádor, přičemž kožní nádor se objevil u 9,1 % pacientů. V této sledované skupině dominovaly solidní tumory, především karcinomy plic (39 %) a PTLD (20 %) (118).

Vedle řady evropských prací, které dokumentují problematiku maligních nádorů po transplantaci, je k dispozici několik reportů z USA. Jednou z největších studií, která zahrnuje výlučně pacienty s transplantátem srdce, je studie autorů Alalm et al. publikovaná v roce 2011. Retrospektivní kohortová studie analyzuje data o 6271 pacientech po transplantaci srdce z 32 transplantačních center v USA během 10letého sledování. Nádor s nejvyšším rizikem vzniku byl SSC, kterého incidence se dle autorů zvyšovala 4-30násobně v závislosti na věku a pohlaví. Studie apeluje na potřebu skriningových programů pro pacienty v riziku s cílem snížení morbidita a mortality (119). Brewer et al. v roce 2009 publikoval výsledky sledování 312 pacientů po transplantaci srdce na Mayo Clinic, kteří podstoupili transplantaci během 1988-2006 (120). K vyjádření míry rizika vzniku nádorů bylo použito jednodušší metodiky výpočtu ukazatele kumulativní incidence. Riziko vzniku jakéhokoli kožního nádoru bylo vypočteno v 5ti, 10ti a 15ti letém intervalu jako 20,4 %, 37,5 % a 46,4 %. Zajímavým výstupem z této práce je poznatek, že jako rizikové faktory zejména pro BCC byly popsány herpes labialis, vyšší věk v čase transplantace a mykofenolát mofetil v medikaci. Autoři také zdůrazňují potřebu fotoprotekce, edukace pacientů a pravidelné kontroly dermatologem jako součást sekundární prevence a péče v post-transplantačním období.

Studie se zaměřením na riziko melanomu a dalších agresivně se chovajících kožních nádorů u pacientů po transplantaci

Riziko vzniku maligního melanomu u příjemců transplantátu v porovnání s běžnou populací varíruje dle různých studií mezi 3-5násobně vyšším rizikem

v porovnání s běžnou populací. Zatímco incidence melanomu není v kohortě transplantovaných signifikantně vyšší, mortalita je značná. Střední doba přežití je obvykle 4-5 let (121,122). Prognosticky nepříznivé je zejména Breslow skóre nad 2 mm, vysoký mitotický index a ulcerace nádoru. Jedna z největších studií na 89 786 příjemců transplantátů různých orgánů sledovaných více než 10 let poukazuje na SIR 3,6 pro melanom (123,124). Rizikové faktory melanomu jsou velmi podobné těm v běžné populaci. Jedná se především o přítomnost dysplastických névů a světlého fototypu kůže. Vyšší výskyt melanomu byl zaznamenán u dětí, u pacientů mužského pohlaví a u těch, kteří překonali alespoň jednu epizodu rejekce štěpu. Penn et al. zachytil celkem 177 *de novo* vzniklých melanomů v transplantované kohortě pacientů v průběhu let 1968-1995. Častěji se nádor vyskytoval u pacientů mužského pohlaví, nejčastější lokalizaci byla oblast trupu a horních končetin (125). Osmkrát vyšší incidence melanomu v porovnání s běžnou populací byla potvrzena ve studii Le Mire et al. Většina detekovaných nádorů měla Breslowovo skóre méně než 1,0 mm, což lze připisat také časně detekci v rámci dispenzarizace pacientů (126). Studie Kalinové et al. v souboru příjemců transplantátu ledvin z České republiky zaznamenala SIR 2,5, nádor se objevil celkem u 2 pacientů na trojkombinaci imunosupresiv (cyklosporin A, azatioprin a kortikosteroidy). Tyto výsledky jsou porovnatelné s vypočteným rizikem v naší sledované kohortě (SMR=2,21), kde jsme signifikantně vyšší riziko melanomu pro pacienty po transplantaci srdce nepotvrdili. Melanom byl detekován celkem u 3 pacientů (2 mužů a jedné ženy), pro 2 pacienty byla tato diagnóza příčinou úmrtí. Ve 2 případech se vyskytoval na trupu, u jednoho pacienta v oblasti hlavy, medián přežití byl 24 měsíců. Nejenom z výsledků naší studie tedy vyplývá, že melanom, na rozdíl od nemelanomových kožních nádorů (SCC, BCC), představuje onemocnění se špatnou prognózou.

Kromě melanomu další agresivně se chovající kožní nádor s rychlým růstem a časným metastazováním, který jsme v našem souboru zachytili, je karcinom z Merkelových buněk (MCC). Tento nádor se častěji vyskytuje u pacientů po transplantaci orgánů, častější je u mužů než u žen, v poměru přibližně 2,4:1. V době klinické manifestace má více než 40 % pacientů po transplantaci metastatické postižení

lymfatických uzlin (127-130). Karcinom z Merkelových buněk postihuje kromě transplantovaných také pacienty s chronickou lymfoblastickou leukémií, vícečetným myelomem a non-Hodgkinovým lymfomem. V roce 2008 byl Fengem et al. v lézích MCC identifikován nový druh polyomaviru, který dostal název Merkel cell polyomavirus (MCPV). Předpokládá se, že k infekci a integraci do genomu hostitelských buněk dochází ještě před vznikem samotného karcinomu (18, 131, 132). V běžné populaci je tento nádor velmi vzácný a počet studií zabývajících se rizikem pro transplantované pacienty je velmi omezený. Relativní riziko je odhadováno 5-10násobně vyšší v porovnání s běžnou populací. Recentně byla publikována multicentrická retrospektivní studie zabývající se studiem zmiňovaného rizika pro MCC. Do studie bylo zařazeno celkem 189 498 pacientů po transplantaci solidních orgánů během let 1987-2009. Riziko pro vznik MCC bylo vyjádřeno jako SIR = 23,8 (95% confidence interval = 19,6 to 28,7; n = 110)(133). Série případů od Penna et al. popisují celkem 44 případů MCC u 41 subjektů po transplantaci různých orgánů. V této studii byl střední věk v čase diagnózy 53 let, až 29 % pacientů bylo mladších než 50 let. Střední doba vzniku nádoru byla 91,5 měsíce. Většina tumorů se vyskytovala opět v solární lokalizaci (hlava, krk a horní končetiny). U 20 pacientů ze souboru (49 %) se objevily současně další nádory, převažovaly zejména jiné kožní nádory. V 68 % byly zaznamenány časné metastázy do spádových lymfatických uzlin, pro 56 % pacientů bylo toto onemocnění příčinou úmrtí (134). MCC má tendenci k velmi agresivnímu růstu s tvorbou ulcerujících lézí. Velikost nádoru v čase diagnózy je obvykle pod 2 cm v průměru, ale vzhledem k častému metastazování má toto onemocnění špatnou prognózu. Léčba závisí na rozsahu postižení. Metodou volby je chirurgická excize s lemem 2,5 - 3 cm s využitím Mohsovy mikrografické chirurgie a biopsie sentinelové uzliny. Podobně jako u melanomu nebo invazivního SCC je doporučována redukce imunosupresivní terapie ve spolupráci s transplantačním centrem (135, 136). V našem souboru jsme zaznamenali 2 případy pacientů s MCC na horní končetině a v oblasti hlavy. První pacient užíval trojkombinaci cyklosporin, mykofenolát mofetil a kortikosteroid ve standardním režimu. Nádor byl chirurgicky excidovaný, bez následné radioterapie. Pro recidivu tumoru po 2 letech od první excize byla provedena reexcize. 3

roky od stanovení diagnózy pacient zemřel, pravděpodobně na selhávání funkce štěpu. Ve druhém případě byl nádor pacientovi diagnostikován ve věku 69 let, i po provedení excize a úpravě medikace pacient přežívá 1 rok od stanovení diagnózy.

Kaposiho sarkom (KS) je v imunokompetentní populaci relativně vzácným nádorovým onemocněním s incidencí přibližně 0,6/1 000 000 obyvatel. Klíčovou roli při vzniku onemocnění sehraje lidský herpetický virus 8 (HHV-8), přičemž jeho podíl se předpokládá při vzniku všech typů KS (klasický, endemický, iatrogenní a KS asociovaný s AIDS) (137,138). Analýzou klinických a laboratorních charakteristik KS v transplantované populaci se zabývala práce Bécuwe et al. Do studie bylo zahrnuto celkem 22 případů s KS v anamnéze (12 pacientů s transplantátem ledviny, 2 s transplantátem ledviny a pankreatu, 6 s jaterním štěpem a 2 s transplantátem srdce). V čase diagnózy KS byla sérologie HHV-8 pozitivní v 21 z 22 případů. Ve většině případů se jednalo o reaktivaci viru, ve 2 případech byla zaznamenána sérokonverze, která byla pravděpodobně spojena s přenosem infekce od dárce (139).

Pro imunosuprimované pacienty po transplantaci je riziko vzniku KS odhadováno asi 84násobně vyšší. Až 125násobně vyšší riziko bylo zaregistrováno ve studii Piselli et al., který provedl multicentrickou longitudinální studii na 4767 pacientech po transplantaci srdce, jater, ledvin a plic celkem ze 7 transplantačních center v Itálii. KS byl detekován celkem u 73 pacientů, z toho 62 mužů. Nepříznivým prognostickým faktorem se ukázalo mužské pohlaví, věk nad 50 let a transplantace plic. I když se při vzniku KS zatím neprokázala role UV záření, pacienti narození v jižní Itálii měli navíc 2,2násobně vyšší riziko vzniku KS než ti, kteří se narodili v severních oblastech (140). Součástí léčby KS u transplantovaných pacientů je konverze na mTOR inhibitor (sirolimus, everolimus). KS vykazuje vysokou citlivost k této léčbě, přičemž v patogenezi se výrazně uplatňuje zejména anti – VEGF účinek. V literatuře lze nalézt několik kazuistických sdělení popisujících kompletní remisi kožní formy KS po přerušení léčby cyklosporinem A a konverzi na mTOR inhibitory (141, 142).

V našem souboru jsme zaznamenali 1 případ pacienta s KS kůže, muže, u kterého se nádor objevil v 2. roce po transplantaci srdce na horní končetině.

V trojkombinaci imunosupresivní terapie měl iniciálně takrolimus, mykofenolát mofetil a kortikosteroid. Po diagnostice KS byla provedena úprava medikace, mykofenolát byl nahrazený everolimem. Kožní nádor byl chirurgicky excidovaný. Pro suspekci na viscerální formu s postižením trachey, plic a jater byla následně zahájena chemoterapie bez výraznějších komplikací, pacient absolvoval celkem 24 cyklů s regresí nádoru.

Mortalita a multiplicita kožních nádorů

I přesto, že nemelanomové kožní nádory byly nejčastějším typem malignity v našem sledovaném souboru, u žádného pacienta jsme nezaznamenali úmrtí na tuto diagnózu. U jednoho pacienta se SCC v oblasti krku byly detekovány metastázy v krčních lymfatických uzlinách. Toto zjištění je v kontrastu s retrospektivní studií Venessa et al., která se zabývala zkoumáním kožních nádorů u 619 pacientů po transplantaci srdce. Celkem u 27 pacientů byl detekovaný kožní nádor s agresivním chováním, který byl definovaný lokálně invazivním růstem, metastazováním do regionálních lymfatických uzlin, nízkým stupněm diferenciací a selháváním terapeutické odpovědi. Nejčastěji byl histologicky verifikován SCC (55 %) a do studie byl také zahrnutý melanom (30 %), střední doba přežití byla 20 měsíců (121). Někteří autoři tento jev vysvětlují jednak nepoměrem mezi počtem kožních nádorů v populaci, jednak nedostatečnou nebo nesystematickou preventivní péčí. Roli může sehrávat také geografická poloha sledovaného souboru a s ní související vysoká expozice UV záření. Nízká mortalita na nemelanomové kožní nádory by měla za předpokladu včasné diagnostiky a adekvátní terapie zajistit dobrou prognózu těchto novotvarů i u imunosuprimovaných pacientů.

Na rozdíl od předpokladu častějšího metastazování kožních nádorů u transplantovaných, který se v naší studii nepotvrdil, zaznamenali jsme poměrně výraznou multiplicitu nádorů; celkem u 29 ze 70 pacientů s nemelanomovým kožním nádorem (41,4 %). Podobný jev byl popsán i v jiných pracích. Tessari et al. uvádí 49-násobně vyšší riziko rekurence nemelanomových kožních nádorů pro pacienty po transplantaci srdce a plic, které bylo vyhodnoceno ve studii na 1934 pacientech. 3leté

riziko rekurence bylo 32,2 %. Zatímco pro první nádor byly jako rizikové faktory prokázány věk nad 50 let a mužské pohlaví, pro druhý nádor se žádný rizikový faktor jednoznačně nepotvrdil (143). Histologický typ prvního nádoru silně predikoval typ dalších nádorů, v čemž se autor shoduje s výsledky naší studie.

Studie zabývající se zkoumáním rizikových faktorů pro vznik nádorů u pacientů po transplantaci

Shodnocením incidence zhoubných nádorových onemocnění u transplantovaných pacientů je snaha většiny autorů zároveň definovat taktéž potenciální rizikové faktory asociované se zvýšeným výskytem nádorů v této populaci.

Věk a pohlaví

Jedním z nejčastěji diskutovaných demografických rizikových faktorů je věk a pohlaví pacientů. Většina prací potvrzuje přímou úměru mezi stoupajícím věkem a rizikem pro vznik nádoru, signifikantně vyšší riziko bylo popsáno pro pacienty starších 40 let v době transplantace a u mužů (144, 145). Jedním z vysvětlení, proč jsou zejména kožní nádory častější u příjemců transplantátu mužského pohlaví, je nedostatečný selfmonitoring, nižší úroveň spolupráce při fotoprotekci a nedodržování dermatologických kontrol v porovnání.

UV záření

Více než 50 % nemelanomových kožních nádorů je lokalizovaných v oblasti hlavy a na dorzech rukou (146, 147). Na tomto jevu se pravděpodobně podílí efekt kumulativní dávky UV záření a fotosenzibilizující účinek některých imunosupresivních léčiv (azatioprin). Za rizikovější pro nemelanomové kožní nádory se obecně považuje spíše dlouhodobá UV expozice než jednorázové spálení na slunci. Kromě přímého

kancerogenního vlivu UV záření se na vzniku kožních karcinomů podílí i jeho lokální imunosupresivní účinek. Za předpokladu, že je kůže pacientů kolonizována např. HPV, může vlivem UV záření docházet k intenzivnější replikaci virů v keratinocytech s následným rozvojem prekanceróz. V naší sledované skupině pacientů s kožním nemelanomovým nádorem byla nejčastější lokalizace oblast hlavy a krku, poté následovaly horní končetiny a trup. Tento fakt potvrzuje pravděpodobnou asociaci s expozicí UV záření. Vzhledem k tomu, že dostupná dokumentace neobsahovala dostatečné informace o expozici UV záření v minulosti, nebylo možné tento předpoklad dokázat a lze ho z klinických zkušeností pouze předpokládat.

Genetické vlivy

Genetické vlivy a chronická alloantigenní stimulace štěpu sehrávají pravděpodobně také svoji roli. Zvýšené riziko kožních nádorů je například popsáno u pacientů s HLA – B27 nebo pro příjemce homozygoty HLA-DR, zatímco komplex HLA-DR7 u příjemce je považovaný pro vznik SCC za protektivní faktor. Onq et al. dále považují HLA –A1 a HLA-A11 za signifikantně protektivní při vzniku morbus Bowen (148). HLA antigeny mohou navíc podporovat aktivaci různých onkogenních virů. Mezi nádory, u kterých je známá asociace s virovým onemocněním, patří například non-Hodgkinovy lymfomy, hepatocelulární karcinom, Kaposiho sarkom, Merckellův karcinom, nebo spinocelulární karcinom děložního hrdla a kůže (10). V naší studii jsme se podrobnějším zkoumáním genetického pozadí nádorových komplikací nezabývali. Vzhledem k tomu, že se jedná o retrospektivní studii a zdrojem informací byla zejména zdravotní dokumentace, neměli jsme dostatečně konzistentní data, abychom mohli validně hodnotit genetický podklad této problematiky.

HPV infekce

Dalším, v poslední době diskutováním tématem, je asociace kožních nádorů s infekcí HPV. Prevalence HPV ve spinocelulárních karcinomech u pacientů po transplantaci se pohybuje v rozmezí 30 - 90 % a závisí na použité metodě stanovení. Výzkum těchto virů se zintenzivnil po roce 1983, kdy byly tyto viry poprvé izolovány ze vzorků karcinomu hrdla děložního. Studie Struijk et al. a Forslund et.al tuto souvislost, resp. kauzalitu spíše podporují, Feltkamp et al. předpokládá převážně pouze přechodný efekt HPV infekce v patogenezi SCC. Nízká virová nálož HPV v nádorových buňkách poukazuje na fakt, že samotná přítomnost virů není pro rozvoj SCC nevyhnutelná (149 - 151). Naše retrospektivní studie neumožňovala podrobněji tuto problematiku analyzovat vzhledem k tomu, že dostupná dokumentace neobsahovala potřebné údaje k vyhodnocení asociace. Navíc se vyšetření na přítomnost HPV infekce v ložiscích SCC v současnosti rutinně zatím neprovádí, i když její zavedení do běžné praxe a následné využití lze v budoucnosti předpokládat.

Imunosuprese

Jedním z nejvíce diskutovaných kancerogenních rizikových faktorů je imunosupresivní léčba (152 - 154). Existují prospektivní randomizované studie, které prokazují, že intenzita imunosuprese přímo souvisí s incidencí nádorových onemocnění po transplantaci. Například Dantal et al. porovnával incidenci malignit ve dvou skupinách pacientů po transplantaci ledvin léčených nízkými a vysokými dávkami cyklosporinu (koncentrace cyklosporinu v séru 75–125 ng/ml vs. 150–250 ng/ml). Autoři zjistili, že 66 měsíců po transplantaci byl signifikantně vyšší výskyt malignit ve skupině dostávající intenzivnější imunosupresi (155, 156). Podobná pozorování byla publikována i v řadě retrospektivních studií (157, 158). Naopak snížení rizika vzniku nádorového onemocnění při redukci dávky imunosuprese, či úplném přerušení terapie bylo potvrzeno v experimentálních studiích (159, 160). Kuschal et al. v roce 2011 publikoval práci zabývající se rizikem jednotlivých imunosupresivních léčiv na vznik

kožních nádorů. Za nejrizikovější lze podle výsledků studie považovat právě kalcineurinové inhibitory, zejména cyklosporin A. Mechanismus karcinogenního působení kalcineurinových inhibitorů v kůži je způsoben zpomalením reparační DNA v keratinocytech, které jsou vystaveny slunečnímu záření.

Až 200násobně vyšší riziko bylo popsáno pro vznik kožních nádorů obecně a 65násobně vyšší riziko pro vznik SCC (161). Kauzální vztah podporuje i fakt, že počet a velikost nádorů se zvyšuje přímo úměrně s dávkou léčiva. U takrolimu je riziko nižší, což je vysvětlováno méně potentní inhibicí kalcineurinu a absentujícím vlivem na permeabilitu mitochondrií (162 - 164). Pro mTOR inhibitory bylo popsáno riziko kožního nádoru přibližně o 50 % nižší v porovnání s cyklosporinem A. Sirolimus je významně slabší inhibitor syntézy cytokinů, než jsou cyclosporin A a takrolimus. Na druhé straně charakteristickým účinkem sirolimu je inhibice signálů růstových faktorů k imunokompetentním, stejně jako k somatickým buňkám. Tento antiproliferativní účinek se týká například fibroblastu, endotelií a buněk hladké svaloviny cév. Kromě imunosupresivního (a potenciálně proonkogenního) efektu má podle řady prací tedy i účinek antiangiogenní (antiproliferativní a antiangiogenní blokací VEGF), který podle dostupných dat převažuje (60). Kauffman et al. ve svojí komparativní studii potvrdil, že při léčbě sirolimem došlo během 2,6letého sledování pacientů po transplantaci ledvin k 60% snížení rizika vzniku jakéhokoliv nádoru (61). Mathew et al. potvrdil snížení rizika pro vznik kožních nádorů, kdy porovnával skupiny pacientů po transplantaci ledvin léčených sirolimem a cyklosporinem. Ve skupině pacientů léčených sirolimem mělo kožní nádor 2,3 % pacientů, zatímco u pacientů léčených cyklosporinem se kožní nádor objevil ve 4,7 % (62).

V našem souboru sledovaných pacientů byla nejrizikovější kombinace imunosupresiv: cyklosporin A, azatioprin a kortikosteroid, kde se shodujeme s řadou jiných publikovaných prací (65, 102, 119, 121, 162 - 165). Tento výsledek lze považovat za očekávaný vzhledem ke známým karcinogenním účinkům cyklosporinu a azatioprinu. Dalším důležitým faktorem je fakt, že se jedná převážně o starší generaci pacientů, kteří mají tuto kombinaci, a tudíž svoji roli může sehrávat i věk. Tato

kombinace léčiv byla rizikovější než kombinace cyklosporin A a mykofenolát mofetil, kde SMR pro kožní nádory dle našich výsledků bylo 5,58. Důvodem vyšší hodnoty SMR je bezpochyby přítomnost cyklosporinu v medikaci, roli může hrát i nedostatečná edukace o fotoprotekci, která zejména v minulosti byla značně podceňována. Kombinace léčiv takrolimus, mykofenolát mofetil a kortikosteroid byla, co se týče rizika nemelanomového kožního nádoru, nejméně riziková (SMR = 4,48). Důvodem může být jednak absence cyklosporinu a azatioprinu v kombinaci, ale taktéž může roli sehrávat i fakt, že se jedná o mladší pacienty na této medikaci, u kterých alespoň částečně byla zahájena edukace o nutné fotoprotekci.

Studie zabývající se jinými než kožními nádory u pacientů po transplantaci

Kromě zvýšeného rizika kožních nádorů u pacientů po transplantaci, které je dobře zdokumentováno, jsme v naší studii potvrdili taktéž vyšší riziko i pro jiné maligní tumory. Plicní nádor byl v naší kohortě pacientů po transplantaci srdce druhýmnejčastějším nádorem po nemelanomových nádorech kůže. Karcinom plic je v běžné populaci onemocnění vyššího věku, většina onemocnění se vyskytuje ve věkové skupině 60–70 let. I když je v poslední době určitá tendence posunu do nižších věkových kategorií, je u mladých lidí do 30 let zcela výjimečné. Poměr mužů a žen je 4 : 1 a postupně se snižuje. Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, za posledních 25 let klesla asi o 15 %, ale stále je velmi vysoká, a u žen dochází k trvalému vzestupu. Nemoc jsme detekovali celkem u 22 pacientů, z toho u 19 mužů. Jedná se o onemocnění s velkou úmrtností i u imunokompetentní populace, přičemž v našem souboru transplantovaných bylo toto onemocnění příčinou úmrtí v 16 případech (72 %). Medián do stanovení diagnózy onemocnění byl 5 let, podobně jako v případech karcinomu prostaty nebo melanomu. Jednalo se také o druhý nejrizikovější nádor, kde SMR bylo vypočteno na 2,96. Nejčastějším typem nádoru byl nemalobuněčný karcinom, přičemž dominovaly dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom plic. Malobuněčný karcinom plic byl detekovaný ve 4 případech. Tento typ nádoru je velmi agresivní a je považovaný za systémové onemocnění i v případě, že

se vzdálené metastázy nezjistí. Nejrizikovější kombinací imunosupresiv se v tomto případě jeví cyklosporin A, mykofenolát mofetil a kortikosteroid, zatímco nejméně riziková je kombinace takrolimus, mykofenolát mofetil a kortikosteroid. Kromě imunosuprese sehraává roli jako rizikový faktor nepochybně kouření. Etiologicky je v běžné populaci hlavní příčinou plicního karcinomu kouření a je odpovědné za 90 % případů karcinomů u mužů a za 60-80 % karcinomů u žen. Za nejnebezpečnější je považováno kouření cigaret, méně pak doutníku nebo dýmky. Na rozdíl od imunosuprese, která je v naší studii podrobně zdokumentována, údaje o kouření pacientů jsou velmi nekonzistentní. Lze pouze odhadovat, že v naší kohortě pacientů s rozvinutým plicním nádorem kouřilo nebo bylo bývalými kuřáky přibližně 90 % pacientů (10). Yagdi et al. ve svojí studii udává taktéž plicní nádory jako 2. nejčastější po nemelanomových nádorech kůže (144). Do studie bylo zahrnuto 835 pacientů po transplantaci srdce, přičemž bylo detekováno 139 malignit u 126 pacientů (15,1 %). Plicní karcinom byl diagnostikovaný celkem u 13 pacientů, podobně jako v naší kohortě častější byl nemalobuněční karcinom plic. Kromě kouření byl jako rizikový faktor vyhodnocen věk nad 40 let v čase transplantace a epizoda akutní rejekce štěpu v anamnéze. Vlivem jednotlivých kombinací imunosupresiv na SMR karcinomu plic se Yagdi et al. ve svojí práci na rozdíl od nás nezabývali. Ve studii Sobieszczkańska et al. byl plicní karcinom úplně nejčastějším typem nádoru. Jednalo se o monocentrickou studii na 324 pacientech po transplantaci srdce, u kterých bylo detekováno celkem 31 maligních nádorů (8,95 %). Plicní karcinom byl zaznamenán v 11 případech (37,93 %), z toho v 5 případech byl příčinou úmrtí pacienta. Nejčastějším typem nádoru byl podobně jako v naší studii dlaždicobuněčný karcinom plic, z 11 pacientů s nádorem bylo 9 kuřáků, 5 z nich neprestalo kouřit ani po transplantaci srdce. Pro porovnání, nemelanomový kožní nádor byl zachycen pouze u 7 pacientů (24,14 %). Tento jev je autori vysvětlován jako důsledek toho, že v průběhu indukční terapie pacienti nedostali polyklonální nebo monoklonální protilátky, které indukují lymfocytární depleci a mohou podporovat rozvoj kožních nádorů nebo lymfomů (97).

Zajímavé výsledky o distribuci jednotlivých typů nádorů v závislosti od typu transplantovaného orgánu přináší jedna z největších multicentrických studií provedená

ve Velké Británii, kterou se zabývali Collett et. al. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří podstoupili transplantaci v období od 1980 - 2007, celkem bylo zařazených 37 617 pacientů (z toho 25 104 pacientů po transplantaci ledviny). Maligní onemocnění bylo zaznamenáno u 5706 pacientů (15 %), přičemž 2856 vyvinulo jiný typ nádoru než nemelanomový kožní nádor. Ve skupině pacientů po transplantaci srdce byla po kožní malignitě druhým nejčastějším nádorem skupina PTLD. Rizika pro jednotlivé nádory byla vyjádřena pomocí SIR, kde SIR pro Hodgkinův lymfom bylo 11,4; pro non-Hodgkinův lymfom bylo SIR 19,8 (145). V našem souboru sledovaných pacientů jsme rizika pro jednotlivé typy PTLD nepočítali vzhledem k absenci údajů o kontrolní skupině v NOR. Výsledky zmiňované britské studie lze využít například k porovnání rizik pro karcinom ledviny, kde Collett et al. uvádí pro příjemce transplantátu srdce SIR 4,4. V naší studii bylo SMR pro karcinom ledviny 1,84. Taktéž v případě SIR pro karcinom prostaty jsou výsledky podobné s výsledky našeho souboru, i když SIR pro karcinom prostaty uvádí autoři pouze pro příjemce transplantátu ledviny (SIR = 1,1) (145).

Z epidemiologického hlediska by bylo nepochybně přínosné sledování dalších rizikových faktorů. Kromě kouření, které již bylo zmiňováno výše, by bylo zajímavé pozorování asociace incidence nádorů v závislosti například na kožním fototypu, úrovni fotoprotekce, nebo rodinné anamnézy kožních nádorů. Vzhledem k retrospektivnímu uspořádání naší studie a limitované dostupnosti dat je možnost tohoto sledování omezená. Prohloubení rozšíření poznatků o dané problematice lze očekávat od observačních studií s prospektivním uspořádáním. Tento typ studie v současnosti na pacientech po transplantaci srdce a ledvin probíhá v ČR taktéž na pracovišti IKEM, jeho výsledky jsou zatím velmi předběžné a nelze je definitivně hodnotit. V zahraničí byla publikována podobná studie například ve Španělsku v roce 2000. España et al. v ní zahrnul celkem 150 pacientů po transplantaci srdce, doba sledování byla 161 měsíců. Nejvyšší riziko bylo opět pozorováno pro SCC (SIR =19,86), následoval BCC (SIR = 6,08). V kontrastu s očekávaným výsledkem přítomnost virových bradavic nebyla asociována s vyšším rizikem pro SCC nebo BCC. Expozice UV záření byla v tomto

sdělení nejrizikovějším faktorem pro vznik NMSC, asociace s kožním fototypem nebo kouřením nebyla potvrzena (166).

Vzhledem k signifikantně vyššímu riziku novotvarů v post-transplantačním období považujeme za důležitý pravidelný onkologický skrínig pacientů po transplantaci srdce. Na rozdíl od jiných sledovaných nádorů jsou kožní nádory v transplantované populaci sledované nedostatečně, ve většině případů se pacienti k dermatologickému vyšetření dostaví až po vzniku kožního novotvaru. Jiná situace je ve většině vyspělých evropských zemí, kde vyšetření dermatologem minimálně 1x ročně je samozřejmou součástí post-transplantační péče. Hofbauer et al. v roce 2009 publikoval doporučené postupy pro dermatologické vyšetřování pacientů po transplantaci, které se částečně shodují s našimi (viz Příloha 1). Minimální frekvence kontrol je 1x ročně. V případě, že se u pacienta již nějaký kožní nádor objevil, frekvence kontrol se stupňují až na 1x za měsíc pro případy pacientů s více než 10 NMSC/rok (167).

Pravidelné dermatologické kontroly považujeme za nezbytné vzhledem k tomu, že kožní nádory mohou významně ovlivňovat kvalitu života pacientů po transplantaci srdce. Časná detekce kožních nádorů navíc umožňuje využití některých méně invazivních terapeutických metod (např. imiquimod, fotodynamickou léčbu nebo kryalizaci). V případech pozdní detekce nádorů je metodou volby většinou chirurgická excize, která může mít v některých případech (například při lokalizaci nádoru v obličeji) nepříznivý kosmetický, psychický i funkční dopad na kvalitu života pacientů po transplantaci. Za optimální považujeme již předtransplantační vyšetření pacientů dermatologem za účelem stratifikace rizika pro jednotlivé pacienty s přihlédnutím na předem známé rizikové faktory (fototyp kůže, rodinná anamnéza kožních nádorů, spálení na slunci v anamnéze, dodržování fotoprotekce, atd.). Součástí předtransplantačního vyšetření je nezbytná taktéž edukace pacientů zejména v souvislosti s nutností důsledné fotoprotekce jako zásadní součásti primární prevence.

6. Závěr

Analýzou sledovaného souboru pacientů po transplantaci srdce v IKEM se nám podařilo definovat následující závěry, které můžeme současně považovat za naplnění jednotlivých předem stanovených cílů:

1. a) Incidence kožních nádorů je u pacientů po transplantaci srdce vyšší než u běžné populace v ČR. Vypočtené hodnoty standardizovaného poměru morbidity (SMR) prokázali, že výskyt nemelanomových kožních nádorů je u pacientů po transplantaci srdce signifikantně vyšší než v běžné populaci.

1. b) Incidence jiných nádorů (kromě nemelanomových kožních nádorů) je u pacientů po transplantaci srdce rovněž vyšší než v běžné populaci v ČR. Míra rizika vyjádřena pomocí SMR se liší pro různé typy nádorů.

2.a) Imunosupresivní terapie signifikantně modifikuje riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů. Nejvyšší SMR pro kožní nemelanomové nádory bylo zaznamenáno ve skupině pacientů užívajících kombinaci cyklosporin A, azatioprin a kortikosteroid. Nejnižší SMR pro tyto nádory bylo ve skupině užívajících mykofenolát mofetil, takrolimus a kortikosteroid.

2. b) Imunosupresivní terapie modifikuje rovněž riziko vzniku i jiných nádorů, přičemž pro různé typy maligních nádorů v našem souboru byly vypočteny SMR pro nejčastější kombinace imunosupresiv.

3.) Z dalších známých rizikových faktorů se na výskytu kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce v ČR podílí mužské pohlaví a věk v době transplantace. Průměrný věk v době vzniku novotvaru byl nad 55 let u všech pacientů s nádorem.

4. a) Prognóza pacientů, u kterých se po provedené transplantaci srdce vyvine nemelanomový kožní nádor, je příznivá. Nezaznamenali jsme žádné úmrtí na tuto diagnózu.

4. b) Prognóza pacientů s jiným než nemelanomovým kožním nádorem se liší v závislosti od typu nádorového onemocnění. Nejkratší doba přežití byla zaznamenána u pacientů s melanomem, karcinomem prostaty, karcinomem plic a kolorektálním karcinomem.

5.) Na základě získaných dat lze standardizovat doporučení pro intervaly kontrol dermatologem v rámci dispenzarizace pacientů po transplantaci srdce pro ČR, která jsou v souladu s evropskými doporučeními.

Závěrem můžeme zhodnotit, že u pacientů po transplantaci srdce bylo prokázáno vyšší riziko vzniku nádorových komplikací v post-transplantačním období v porovnání s běžnou populací v ČR. Nejvyšší riziko bylo vypočteno pro nemelanomové kožní nádory, z jiných než kožních nádorů byl nejčastějším nádorem karcinom plic. Riziko dle našich výsledků roste s věkem pacienta a dobou od provedené transplantace srdce. Za nejrizikovější pro vznik nemelanomových kožních nádorů lze považovat kombinaci imunosupresiv cyklosporin A, azatioprin a kortikosteroid, kde SMR v porovnání se SMR pro jiné kombinace bylo signifikantně vyšší. U jiných typů nádorů nebyly výraznější rozdíly v SMR pro jednotlivé kombinace imunosupresiv prokázány.

Ve snaze navázat na získané výstupy plánujeme dále pokračovat v prospektivní studii, která by umožnila podrobnější sledování jiných potenciálních rizikových faktorů (expozice UV záření, fototyp a j.). Tato studie v současnosti probíhá a v dohledné době lze očekávat její první výsledky.

Praktické výstupy a přínos práce pro péči o pacienty po transplantaci

1) Za nejvýznamnější praktický přínos naší práce z hlediska preventivní medicíny považujeme zavedení pravidelného onkodermatologického skríninku transplantovaných pacientů, který byl zahájený v IKEM v roce 2013. Myšlenka tohoto systematického vyšetřování pacientů a zahájení spolupráce mezi Klinikou kardiologie IKEM a Dermatovenerologickou klinikou 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce umožnila zřízení dermatovenerologické ambulance přímo v prostorách IKEM, čímž se výrazně ulehčila spolupráce mezi dermatology a jinými specialisty (Příloha 2). Ambulance je k dispozici 5 dnů v týdnu a slouží jednak ke skríningovému vyšetřování pacientů po transplantaci, jednak k vyšetřování pacientů s kožními obtížemi (transplantovaných i netransplantovaných). Dermatolog je k dispozici taktéž jako konziliární lékař k lůžku pacienta. V rámci konziliární péče zajišťuje ambulance i před-transplantační vyšetření, které umožňuje stratifikaci rizika vzniku kožního nádoru pro pacienta.

2) Dermatologický onkoskrínink byl úspěšně rozšířený taktéž na pacienty po transplantaci jiných orgánů (ledvin, jater a pankreatu) a významně přispěl ke zkvalitnění jejich post-transplantační péče.

3) Studie byla podpořena grantovou dotací pro období 2013-2015 (grant MZ ČR IGA NT 14203). Z poskytnutých finančních prostředků byl zakoupen moderní digitální dermatoskop, který slouží k vyšetřování pacientů v dermatologické ambulanci IKEM a zkvalitňuje post-transplantační péči o pacienty.

4) Provedená analýza umožnila přesně definovat rizika jednotlivých nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce a poskytla unikátní údaje specifické pro ČR. Na základě těchto dat můžeme deklarovat důležitost dané problematiky a potřebu pravidelných kontrol pacientů po transplantaci srdce dermatologem.

5) Součástí studie je hodnocení rizikových faktorů pro vznik malignit, při němž jsme se zaměřili na analýzu vlivu imunosupresivní terapie. Práce, která by se

v podobném rozsahu věnovala riziku nádorových komplikací u pacientů po transplantaci srdce s přihlédnutím na různé kombinace imunosupresivní léčby, nebyla dosud podle našeho zjištění v ČR provedena.

7. Seznam použitých zdrojů

1. BAUMGARTNER, W., REITZ, B., ACHUFF, SC. Heart and Heart-Lung Transplantation. Chapter, Saunders, 1990.
2. ZWALD O'REILLY, F., BROWN, M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. J Am Acad Dermatol 2011,65, p.253-261.
3. HOŠKOVÁ, L., MÁLEK, I., PODZIMKOVÁ, M., et al. Nádorová onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. Cor Vasa, 2002, 44, č. 2, s. 77–80.
4. <https://ipittr.uc.edu/about>
5. PENN, I., HALGRIMSON, CG., STARZL, TE. De novo malignant tumors in organ transplant recipients. Transplant Proc. 1971 Mar;3(1):773-8.
6. MIAO, Y., EVERLY, JJ., GROSS, TG., TEVAR, AD., FIRST, MR., ALLOWAY, RR., WOODLE, ES. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. Transplantation. 2009 May 15;87(9):1347-59.
7. HERTZ, MI., TAYLOR, DO., TRULOCK, EP., BOUCEK, MM., MOHACSI, PJ., EDWARDS, LB., KECK, BM.. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. J Heart Lung Transplant. 2002 Sep;21(9):950-70.
8. CRESPO-LEIRO, MG., ALONSO-PULPÓN, L., VÁZQUEZ DE PRADA, JA., ALMENAR, L., et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. Am J Transplant. 2008 May;8(5):1031-9.
9. 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.

10. HOŠKOVÁ, L., MÁLEK, I., PODZIMKOVÁ, M., PIRK, J., TRUNEČKA, P., KMENT, M. Výskyt nádorových onemocnění u pacientů po transplantaci srdce. *Onkologie* 2008, 2, s. 126-127

11. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J. Kožní změny u interních onemocnění. Grada Publishing 2010, 1. vydání, str. 197-209.

12. ULRICH, C., KANITAKIS, J., STOCKFLETH, E., EUVRARD, S. Skin cancer in organ transplant recipients – where we stand today? *Am J Transplant* 2008, 8, 2192, 2198.

13. TESSARI, G., NALDI, L., BOSCHIERO, L., NACCHIA, F. et al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol.* 2010 Mar; 146 (3):294-9.

14. BAVINCK, J., N., 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 Inv Dermatol*, 2007, 127, p. 1647-1656.

15. www.uzis.cz

16. JENSEN, P., HANSEN, S., MOLLER, B., et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, p. 177-186.

17. MILLER, A., J., MIHM, JR. Melanoma. *N Engl J Med* 2006, 35, p. 51-65.

18. ZATTRA, E., FORTINA, AB., BORDIGNON, M., PIASERICO, S., ALAIBAC, M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res.* 2009 Apr;19(2):63-8.
19. KANITAKIS, J., BALDASSINI, S., LORA, V., EUVRARD, S. BRAF mutations in melanocytic tumors (nevi and melanomas) from organ transplant recipients. *Eur J Dermatol.* 2010 Mar-Apr;20(2):167-71. doi: 10.1684/ejd.2010.0843. Epub 2009 Nov 17.
20. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., CLAUDY, A. Skin cancers in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2003, 348, p. 1681-1689.
21. ROCKVILLE MERKEL CELL CARCINOMA GROUP. Merkel cell carcinoma recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol* 2009, 27, p. 4021-4026.
22. LOCKE, FL., ROLLISON, DE., SONDAK, VK. Merkel cell carcinoma and immunosuppression: what we still need to know. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 8;107(2).
23. de VILLIERS, EM., FAUQUET, C., BROKER, TR., BERNARD, HU., zurHAUSEN, H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004, 324, 17-27.
24. HOFBAUER, GFL., BAVINCK, JNB., EUVRARD, S. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Experimental Dermatology* 2010, 19, p. 473-482.
25. ORTH, G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis. Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006, 18, p. 362- 374
26. ASGARI, MM., KIVIAT, NB., CRITCHLOW, CV. et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol*, 2008, 128, p. 1409 – 1417.

27. de KONING, MN., STRUIJK, L., BAVINCK, JN. Beta papillomaviruses frequently persist in the skin of healthy individuals. *J Gen Virol* 2007, 88, p. 1489-1495.
28. FORSLUND, O., IFTNER, T., ANDERSSON, K., LINDELÖF, B., HRADIL, E., NORDIN, P. Cutaneous Human Papillomaviruses Found in Sun-Exposed Skin: Beta-papillomavirus Species 2 Predominates in Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007, 119, p. 876-883.
29. STRUIJK, L., HALL, L., van der MEIDEN, E., WANNINGEN, P., BAVINCK, JN. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15, p. 529-535.
30. WEISSENBORN, SJ., NINDL, I., PURDIE, K. et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005, 115, p. 93-97.
31. MOLINA, BD., LEIRO, MG., PULPON, LA., et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42(8):3001-5.
32. GROSE, S. HPV researchers set sights on preventing skin cancers. *Nat Med*, 2009 Jan;15(1):5.
33. CHANG, Y., CESARMAN, E., PESSIN, MS., LEE, F., CULPEPPER, J., KNOWLES, DM., MOORE, PS. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994 Dec 16;266(5192):1865-9.
34. SCHWARTZ, RA., MICALI, G., NASCA, MR., SCUDERI, L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*, 2008 Aug;59(2):179-206; p. 207-8.
35. ARRON, ST., JENNINGS, L., NINDL, I. et al. Viral oncogenesis and its role in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2011; 164(6):1201-13.

36. PETERS, T., TRABOULSI, D., TIBBLES, LA., Mydlarski PR. Sirolimus: a therapeutic advance for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett.* 2014 Jul-Aug;19(4):1-4.
37. SULOWITZ, J. Merkel cell carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1997, 1, p. 5-10.
38. FENG, H., KWUN, HJ., LIU, X., GJOERUP, O., STOLZ, DB., CHANG, Y., MOORE, PS. Cellular and viral factors regulativ Merckell cell polyomavirus replication. *PLoSOne* 2011, 6 (7).
39. BECKER, JC., HOUBEN, R., UGUREL, S. et al. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 2009, 129, p. 248 – 250.
40. GARNESKI, KM., WARCOLA, AH., FENG, Q., et al. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *J Invest Dermatol* 2009, 129, p. 246 – 248.
41. ZHANG, X., JEFFS, G., REN, X., O'DONOVAN, P., MONTANER, B., PERRETT, CM., KARRAN, P., XU, YZ. Novel DNA lesions generated by the interaction between therapeutic thiopurines and UVA light. *DNA Repair (Amst)* 2007, 6, p. 344-54.
42. HARWOOD, CA., ATTARD, NR., O'DONNOVAN, P., CHAMBERS, P., PERRETT, CM., PROBY, CM., MCGREGOR, JM., KARRAN, P. PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *Br J Cancer* 2008, 99, p. 1276 – 1284.
43. O'DONOVAN, P., PERRETT, CM., ZHANG, X. et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005, 309, p. 1871-1874.
44. de GRAAF, YG., ELGHALBZOURI, A. et al. More epidermal p53 patches adjacent to skin carcinomas in renal transplant recipients than in immunocompetent patients: the role of azathioprine. *Exp Dermatol*, 2008, 17, p. 349-355.

45. PARRISH, JA. Immunosuppression, Skin Cancer and Ultraviolet Radiation. *N Engl J Med* 2005, p. 2712-2714.
46. MOYAL, DD., FOURTANIER, AM. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:S149-54.
47. OU-YANG, H., STANFIELD, J., COLE, C. et al. High-SPF sunscreens (SPF \geq 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(6):1220-7.
48. GREENBERG, ER., BARON, JA., STUKEL, TA., et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990, 323, p. 789-795.
49. FABRIKANT, J., TOULOEI, K., BROWN, SM. A review and update on melanocyte stimulating hormone therapy: afamelanotide. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jul 1;12(7):775-9.
50. DORR, R., ERTL, G., LEVINE, N. Effects of super potent melanotropic peptide in combination with solar UV radiation on tanning of the skin in human volunteers. *Arch dermatol* 2004, 140, p. 827-835.
51. GERLINI, G., ROMAGNOLI, P., PIMPINELLI, N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1):127-36.
52. FORTINA, AB., PIASERICO, S., CAFORIO, AL., ABENI, D., ALAIBAC, M., ANGELINI, A. et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2004 Sep;140(9):1079-85.

53. VÍTOVEC, J., ŠPINAR, J. a kol. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vyd. Praha: Grada 2004, s. 227-230.
54. GEBAUEROVÁ, M., JANDOVÁ, R., MÁLEK, I. a spol. Obraz nemocného po srdeční transplantaci. *Cor Vasa* 1993;35:258–62.
55. PERICO, N., REMUZZI, G. Prevention of transplant rejection: current treatment guidelines and future developments. *Drugs*. 1997 Oct;54(4):533-70.
56. KUSCHAL, C., THOMS, KM., SCHUBERT, S., SCHÄFER, A., BOECKMAN, L. et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Experimental Dermatology* 2011, 21, p. 2-6.
57. COMEAU, S., JENSEN, L., COCKFIELD, SM. et al. Non-melanoma skin cancer incidence and risk factors after kidney transplantation: a Canadian experience. *Transplantation* 2008; 86(4):535-41.
58. COLEGIO, OR., BILLINGSLEY, EM. Skin Cancer in Transplant Recipients, Out of the Woods. Scientific Retreat of the ITSCC and SCOPE. *Am Journal Transplant* 2011, 11, p. 1584-1591.
59. de GRUIJL, FR., KOEHL, GE., VOSKAMP, P., STRIK, A., REBEL, HG., GAUMANN, A. et al. Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolatemofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer* 2009, 127, 796-804.
60. LEBLANCK, KG., HUGHES, MP., SHEEHAN, DJ. The Role of Sirolimus in the Prevention of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. *Dermatol Surg* 2011, 37, p. 744-649.
61. KAUFFMAN, HM., CHERIKH, WS., CHENG, Y., et al. Maintenance immunosuppression with Transplantation 2005, 80, p.883-889.

62. MATHEW, T., KREIS, H., FRIEND, P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *ClinTransplant* 2004, 18, p. 446-449.
63. GERLINI, G., ROMAGNOLI, P., PIMPINELLI, N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1):127-36.
64. MCQUILLAN, RF., O'SEAGHDHA, CM., BAGATTO, A. et al. The effect of switching from calcineurin inhibitor to sirolimus on the incidence of skin cancers in kidney transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(3):330-1.
65. ALBERU, J., PASCOE, MD., CAMPISTOL, JM. et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011; 92(3):303-10.
66. 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.
67. MANTOVANI, A., ALLAVENA, P., SICA, A., BALKWILL, F. Cancer related inflammation. *Nature* 2008, 454, p. 436-444.
68. STOICOV, C., SAFFARI, R., CAI, X., HASYAGAR, C., HOUGHTON, J. Molecular biology of gastric cancer: Helicobacter infection and gastric adenocarcinoma: bacterial and host factors responsible for altered growth signaling. *Gene*. 2004 Oct 27;341:1-17.
69. CONDEELIS, J., POLLARD, JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006 Jan 27;124(2):263-6.
70. COUSSENS, LM. WERB, Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19;420:860-7.

71. PIKARSKY, E., PORAT, RM., STEIN, I., ABRAMOVITCH, R. et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*. 2004 Sep 23;431(7007):461-6. Epub 2004 Aug 25.
72. GRETEN, FR., ECKMANN, L., GRETEN, TF., PARK, JM., LI, ZW. et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*. 2004 Aug 6;118(3):285-96.
73. JÄRVINEN, HJ., TURUNEN, MJ. Colorectal carcinoma before 40 years of age: prognosis and predisposing conditions. *Scand J Gastroenterol*. 1984 Jul;19(5):634-8.
74. CHEN, QP., AW, DC. Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2010, 39, p. 904.
75. RIBEIRO, P., M., BACAL, F., KOGA-ITO, C., Y., JUNQUEIRA, JC., JORGE, AO. Presence of *Candida* spp. in the oral cavity of heart transplantation patients. *J Appl Oral Sci* 2011, 19, p.6.
76. GULEC, A., T., DEMIRBILEK, M., SEKIN, D., et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case control study. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, p. 187.
77. PONTICELLI, C., BENCINI, P., L. Nonneoplastic mucocutaneous lesions in organ transplant recipients. *Transpl Int* 2011, 24, p. 1041-1050
78. ABUAV, R., MCGIRT, LY., KAZIN, RA. Cryptococcal panniculitis in an immunocompromised patient: a case report and review of the literature. *Cutis* 2010, 85, p. 303
79. GILMOUR, TK., RYTINA, E., O'CONNELL, PB., STERLING, JC. Cutaneous alternariosis in a cardiac transplant recipient. *Australasian Journal of Dermatology* 2001, 42, p. 46-49.

80. PAGE, AV., EVANS, AJ., SNELL, L., LILES, WC. Primary cutaneous mucormycosis in a lung transplant recipient: case report and concise review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2008, 10, p. 419.
81. LEIGH, IM., GLOVER, MT. Cutaneous warts and tumours in immunosuppressed patients. *J R Soc Med* 1995, 88, p. 61.
82. REUSCHENBACH, M., TRAN, T., FAULSTICH, F. et al. High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients. *Br J Cancer* 2011, 104, p. 1334.
83. MEYER, T., ARNDT, R., NINDL, I. et al. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int* 2003; 16(3):146-53.
84. STOCKFLETH, E., NINDL, I., STERRY, W. et al. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004; 30(4 Pt 2):604-9.
85. HARWOOD, CA., SURENTERAN, T., SASIENI, P. et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004; 150(5):949-57.
86. BRINK, AA., VAN GELDER, M., WOLFFS, PF., BRUGGEMAN, CA., van Loo, IH. Compartmentalization of acyclovir-resistant varicella zoster virus: implications for sampling in molecular diagnostic. *Clin Infect Dis* 2011, 52, p. 982.
87. AUDARD, V., PARDON, A., CLAUDE, O. et al. Necrotizing fasciitis during de novo minimal change nephritic syndrome in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2005, 7, p. 89.
88. ANTINORI, S., CASCIO, A., PARRAVICINI, C., BIANCHI, R., CORBELLINO, M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2008, 8, p. 191

89. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., COCHAT, P., CAMBAZARD, F., CLAUDY, A. Skin disease in children with organ transplant. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, p. 932.
90. ENGELS, EA., PFEIFFER, RM., FRAUMENI, JF JR., KASISKE, BL., ISRANI, AK., SNYDER, JJ. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891-901.
91. CURTIL, A., ROBIN, J., TRONC, F., NINET, J., BOISSONNAT, P., CHAMPSAUR, G. Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Jul;12(1):101-6.
92. GOLDSTEIN, DJ., WILLIAMS, DL., OZ, MC., WEINBERG, AD., ROSE, EA., MICHLER, RE. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1783-9.
93. WU, B., WANG, K., MO, CB., SHEN, ZY. De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15;8(2):2911-6.
94. KALINOVA, L., MAJEK, O., STEHLIK, D., KREJCI, K., BACHLEDA, P. Skin cancer incidence in renal transplant recipients - a single center study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010 Sep;154(3):257-60.
95. PENN, I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993 Apr;7(2):431-45.
96. KRIKORIAN, JG., ANDERSON, JL., BIEBER, CP., PENN, I., STINSON, EB. Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *JAMA*. 1978 Aug 18;240(7):639-43.
97. SOBIESZCZAŃSKA-MAŁEK, M., KOMUDA, K., PIOTROWSKA, M., KOREWICKI, J., MAŁEK, G., LESZEK, P., ZIELIŃSKI, T. Incidence of malignancies

in cardiac allograft recipients - a single-center experience. *Ann Transplant.* 2013 Mar 4;18:88-94.

98. STRECKER, T., RÖSCH, J., WEYAND, M., AGAIMY, A. Frequency and spectrum of metachronous malignancies in heart transplant recipients: a 11-year-experience at a German heart center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(3):411-20.

99. PRICOPI, C., RIVERA, C., VARNOUS, S., ARAME, A., LE PIMPEC BARTHES, F., RIQUET, M. Pre- and post- transplantation lung cancer in heart transplant recipients. *Ann Thorac Surg.* 2015 May;99(5):1793-4.

100. DESAI, R., COLLETT, D., WATSON, CJ., JOHNSON, PJ., MOSS, P., NEUBERGER, J. Impact of Cytomegalovirus on Long-Term Mortality and Cancer Risk After Organ Transplantation. *Transplantation.* 2015 Feb 20.

101. FUCHS, U., KLEIN, S., ZITTERMANN, A., ENSMINGER, SM., SCHULZ, U., GUMMERT, JF. Incidence of malignant neoplasia after heart transplantation--a comparison between cyclosporine a and tacrolimus. *Ann Transplant.* 2014

102. WAGNER, JA. Cancer after heart transplant: implications for practice. *Prog Transplant.* 2012 Dec;22(4):374-8.

103. PHAM, SM., KORMOS, RL., LANDRENEAU, RJ., KAWAI, A., GONZALEZ-CANCEL, I. et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995 Dec;60(6):1623-6.

104. GOLDSTEIN, DJ., WILLIAMS, DL., OZ, MC., WEINBERG, AD., ROSE, EA., MICHLER, RE. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995 Dec;60(6):1783-9.

105. KELLERMAN, L., NEUGUT, A., BURKE, B., MANCINI, D. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol.* 2009 Feb 15;103(4):562-6.
106. JENSEN, AO., SVAERKE, C., FARKAS, D., PEDERSEN, L., KRAGBALLE, K., SØRENSEN, HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2010 Sep;90(5):474-9.
107. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., CLAUDY, A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-91.
108. ROITHMAIER, S., HAYDON, AM., LOI, S., ESMORE, D., GRIFFITHS, A., BERGIN, P., WILLIAMS, TJ., SCHWARZ, MA. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Aug;26(8):845-9.
109. BOUWES BAVINCK, JN., HARDIE, DR., GREEN, A. et al. The risk of skin cancer in transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation.* 1996;61:715-23.
110. NG, JC., CUMMING, S., LEUNG, V., CHONG, AH. Accrual of non-melanoma skin cancer in renal-transplant recipients: experience of a Victorian tertiary referral institution. *Australas J Dermatol.* 2014 Feb;55(1):43-8.
111. GARG, S., CARROLL, RP., WALKER, RG., RAMSAY, HM., HARDEN, PN. Skin cancer surveillance in renal transplant recipients: re-evaluation of U.K. practice and comparison with Australian experience. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):177-9
112. TEPEOĞLU, M., AYVA, Ş., OK ATILGAN, A., TUNCA, MZ., ÖZDEMİR, BH., MORAY, G., YILDIRIM, S., ARSLAN, G., HABERAL, M. Nonmelanoma skin cancer after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014 Jun;12(3):233-7.

113. HWANG, JK., MOON, IS., KIM, JI. Malignancies after kidney transplantation: a 40-year single-center experience in Korea. *Transpl Int.* 2011 Jul;24(7):716-21.
114. YUNUS, M., AZIZ, T., MUBARAK, M. Posttransplant malignancies in renal transplant recipients: 22-years experience from a single center in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(2):575-8.
115. SUN, QLI X., CHENG, D., HE, Q., CHEN, J., JI, S., LIU, Z. 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.
116. PARK, GH., CHANG, SE., WON, CH., LEE, MW., CHOI, JH., MOON, KC. et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: An 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):465-72.
117. HSU, RB., CHEN, RJ., CHOU, NK., KO, WJ., WANG, SS., CHU, SH. Low incidence of malignancy after transplantation in Chinese heart allograft recipients. *Transpl Int.* 2005 Mar;18(3):283-8.
118. RINALDI, M., PELLEGRINI, C., D'ARMINI, AM., AIELLO, M., NEGRI, M., ARBUSTINI, E., IPPOLITI, G., VIGANÒ, M. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 May;19(5):696-701.
119. ALAM, M., BROWN, RN., SILBER, DH., MULLEN, GM., FELDMAN, DS., OREN, RM., YANCY, CW., CARDIAC TRANSPLANT RESEARCH DATABASE GROUP. Increased incidence and mortality associated with skin cancers after cardiac transplant. *Am J Transplant.* 2011 Jul;11(7):1488-97.
120. BREWER, JD., COLEGIO, OR., PHILLIPS, PK., ROENIGK, RK., JACOBS, MA., VAN DE BEEK, D., DIERKHISING, RA., KREMERS, WK., MCGREGOR,

CG., OTLEY, CC. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol.* 2009 Dec;145(12):1391-6

121. VENESS, MJ., QUINN, DI., ONG, CS., KEOGH, AM., MACDONALD, PS., COOPER, SG., MORGAN, GW. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer.* 1999 Apr 15;85(8):1758-64.

122. KEMPF, W., MERTZ, KD., HOFBAUER, GF., TINGUELY, M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology.* 2013;80(6):302-9.

123. 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 Aug;65(2):253-61;

124. HOLLENBEAK, CS., TODD, MM., BILLINGSLEY, EM., HARPER, G., DYER, AM., LENGERICH, EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer.* 2005 Nov 1;104(9):1962-7.

125. PENN, I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1996 Jan 27;61(2):274-8.

126. LE MIRE, L., HOLLOWOOD, K., GRAY, D., BORDEA, C., WOJNAROWSKA, F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006 Mar;154(3):472-7.

127. MA, JE., BREWER, JD. Merkel cell carcinoma in immunosuppressed patients. *Cancers (Basel).* 2014 Jun 27;6(3):1328-50.

128. ULRICH, C., ARNOLD, R., FREI, U., HETZER, R., NEUHAUS, P., STOCKFLETH, E. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Mar 14;111(11):188-94.

129. KEMPF, W., MERTZ, KD., KANITAKIS, J., HOFBAUER, GF. Critical skin cancer in organ transplant recipients--a dermatopathological view. *Curr Probl Dermatol.* 2012;43:18-35.
130. LEITER, U., GARBE, C. Skin cancer in organ transplant patients. *Epidemiology and management. Hautarzt.* 2010 Mar;61(3):207-13.
131. SADEGHI, F., GHANADAN, A., SALEHI VAZIRI, M., BOKHARAEI SALIM, F., MONAVARI, SH., KEYVANI, H. Merkel cell polyomavirus infection in a patient with merkel cell carcinoma: a case report. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 Jan 14;8(3)
132. PERETTI, A., BORGOGNA, C., ROSSI, D., DE PAOLI, L., BAWADEKAR, M., ZAVATTARO, E., BOLDORINI, R., DE ANDREA, M., GAIDANO, G., GARIGLIO, M. Analysis of human β -papillomavirus and Merkel cell polyomavirus infection in skin lesions and eyebrow hair bulbs from a cohort of patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* 2014 Dec;171(6):1525-8.
133. CLARKE, CA., ROBBINS, HA., TATALOVICH, Z., LYNCH, CF., PAWLISH, KS., FINCH, JL., HERNANDEZ, BY., FRAUMENI, JF JR., MADELEINE, MM., ENGELS, EA. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 8;107(2).
134. PENN, I., FIRST, MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation.* 1999 Dec 15;68(11):1717-21.
135. EUVRARD, S., KANITAKIS, J., CLAUDY, A. Cutaneous complications after organ transplant. *Presse Med.* 1999 Oct 30;28(33):1833-8.
136. RUBEL, JR., MILFORD, EL., ABDI, R. Cutaneous neoplasms in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol.* 2002 Nov-Dec;12(6):532-5.

137. SANA EI, AK., ALIAKBARIAN, M., KAZEMI, K., NIKEGHBALIAN, S., SHAMSAEEFAR, A. et al. De novo malignancy after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015 Apr;13(2):163-6.
138. RAEISI, D., PAYANDEH, M., MADANI, SH., ZARE, ME., KANSESTANI, AN., HASHEMIAN, AH. Kaposi's Sarcoma after Kidney Transplantation: a 21-Years Experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(4):29-33.
139. BÉCUWE, C., EUVRARD, S., BOSSHARD, S., POUTEIL-NOBLE, C., GARNIER, JL., LEFRANÇOIS, N., BOILLOT, O., KANITAKIS, J., TOURAINE, JL., CLAUDY, A. Kaposi's sarcoma and organ transplantation: 22 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11 Pt 1):839-43.
140. PISELLI, P., BUSNACH, G., CITTERIO, F., FRIGERIO, M., ARBUSTINI, E., BURRA, P., PINNA, AD., BRESADOLA, V. 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 May;41(4):1227-30.
141. CHAPMAN, JR., WEBSTER, AC. Cancer after renal transplantation: next challenge. *Am J Transplant*. 2004;4:841-42.
142. DOS SANTOS SILVA, I. *Cancer epidemiology: Principles and methods*. Lyon: IARC; 1999.442.
143. TESSARI, G., NALDI, L., BOSCHIERO, L., NACCHIA, F., FIOR, F., FORNI, A., RUGIU, C., FAGGIAN, G., SASSI, F. et al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):294-9.

144. YAGDI, T., SHARPLES, L., TSUI, S., LARGE, S., PARAMESHWAR, J. Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *J Card Surg.* 2009 Sep-Oct;24(5):572-9.
145. COLLETT, D., MUMFORD, L., BANNER, NR., NEUBERGER, J., WATSON, C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant.* 2010 Aug;10(8):1889-96.
146. LIRA, MG., PROVEZZA LMALERBA, G. et al. Glutathione S-transferase and CYP1A1 gene polymorphisms and non-melanoma skin cancer risk in Italian transplanted patients. *Exp Dermatol* 2006;15 (12) 958- 965.
147. RAMACHANDRA,N., SRAJARATNAM, R., SMITH, A.,GLEAR, JT.,STRANGE, RC. Patients with both basal and squamous cell carcinomas are at a lower risk of further basal cell carcinomas than patients with only a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;61 (2) 247- 251
148. ONG, CS., KEOGH, AM., KOSSARD, S., MACDONALD, PS., SPRATT, PM. Skin cancer in Australian heart transplantrecipients. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jan;40(1):27-34.
149. STRUIJK, L., BOUWES BAWINCK, JN., WANNINGEN, P. et al. Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003: 121: 1531-1535.
150. FORSLUND, O., LINDELOF, B., HRADIL, E. et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in „Stripped“ biopsies from the same tumors. *J Invest Dermatol* 2004: 123: 388-394.
151. KARAGAS, MR., NELSON, HH., SEHR, P. et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006: 98:389-395.

152. CAFORIO, AL., FORTINA, AB., PIASERICO, S. et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000; 102: III222-III227.
153. CATTANEO, D., GOTTI, E., PERICO, N., BERTOLINI, G., KAINER, G., REMUZZI, G. Cyclosporine formulation and Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80:743-748.
154. JENSEN, P., HANSEN, S., MOLLER, B. et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-186.
155. CAMPISTOL, JM., ERIS, J., OBERBAUER, R. et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589.
156. 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: 623-628
157. AGRAHARKAR, ML., CINCLAIR, RD., KUO, YF. et al. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2004;66:383-9.
158. TEPEOGLU, M., AYVA, S., OK ATILGAN, A., TUNCA, MZ., ÖZDEMİR, BH., MORAY, G. et al. Nonmelanoma skin cancer after kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014; 12 (3): 233-7.
159. SHIN, M., MOON, HH., KIM, JM., PARK, JB., KWON, CH. 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.

160. EUVRARD, S., ULRICH, C., LEFRANCOIS, N. Immunosuppressants and skin cancer in renal transplant patients: Focus in rapamycin. *Dermatol Surg.* 2004;30:628-33.
161. KUSCHAL, C., THOMS, KM., SCHUBERT, S., SCHÄFER, A., BOECKMANN, L, SCHÖN., MP, EMMERT, S. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol* 2012, 21(1):2-6.
162. FUKUDO, M., YANO, I., MASUDA, S., OKUDA, M., INUI, K. Distinct inhibitory effects of tacrolimus and cyclosporin on calcineurin phosphatase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2005, 312 (2): 816-25.
163. WIMMER, CD., ANGELE, MK., SCHWARZ, B., PRATSCHKE, S., RENTSCH, M. et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int* 2013, 26(10): 999-1006.
164. HOJO, M., MORIMOTO, T., MALUCCIO, M. et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999, 397: 530-534.
165. CLAYTON, PA., McDONALD, SP., CHAPMAN, JR., CHADBAN, SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow up of a randomized trial. *Transplantation* 2012, 94(2): 152-8.
166. ESPANA, A., MARTINEZ-GONZALEZ, MA., GARCIA-GRANERO, M, SANCHEZ-CARPINTERO. et al. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2000, 115(6): 1158-60.
167. HOFBAUER, GF., ANLIKER, M., ARNOLD, A., BINET, I., HUNGER, R., KEMPF, W., LAFFITTE, E. et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. SGDv working group for organ transplant recipients. *Swiss Med Wkly.* 2009 Jul 25;139 (29-30):407-15.

8. Klíčová slova

Imunosuprese

Kožní malignity

Prevence

Riziko nádorových komplikací

Transplantace srdce

9. Seznam použitých zkratk

AK – aktinická keratóza

AZA - azatioprin

BCC – bazocelulární karcinom

CyA – cyklosporin A

ČR – Česká republika

EBV – Epstein-Barrové virus

EV – epidermodysplasia verruciformis

HHV8 – lidský herpetický virus 8

HPV – lidský papilomavirus

IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny

KA – keratoakantom

KoS - kortikosteroid

KS – Kaposiho sarkom

MB -morbus Bowen

MCC – Merkelův karcinom

MCV – Merkel cell polyomavirus

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu

MMF – mykofenolát mofetil

NMSC – nemelanomové kožní nádory

NOR – Národní onkologický registr

PTLD – post-translantační lymfoproliferativní onemocnění

SCC – spinocelulární karcinom

SIR – standardizované riziko incidence

SMR –standardizované riziko morbidity

TAK –tacrolimus

TX - transplantace

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

VEGF – endoteliální (cévní) růstový faktor

10. Přílohy

1) Doporučené intervaly kontrol dermatologem u pacientů po transplantaci srdce

2) Dermatovenerologická ambulance IKEM

3) Informační leták pro pacienty po transplantaci

4) Publikace týkající se tématu doktorské disertační práce

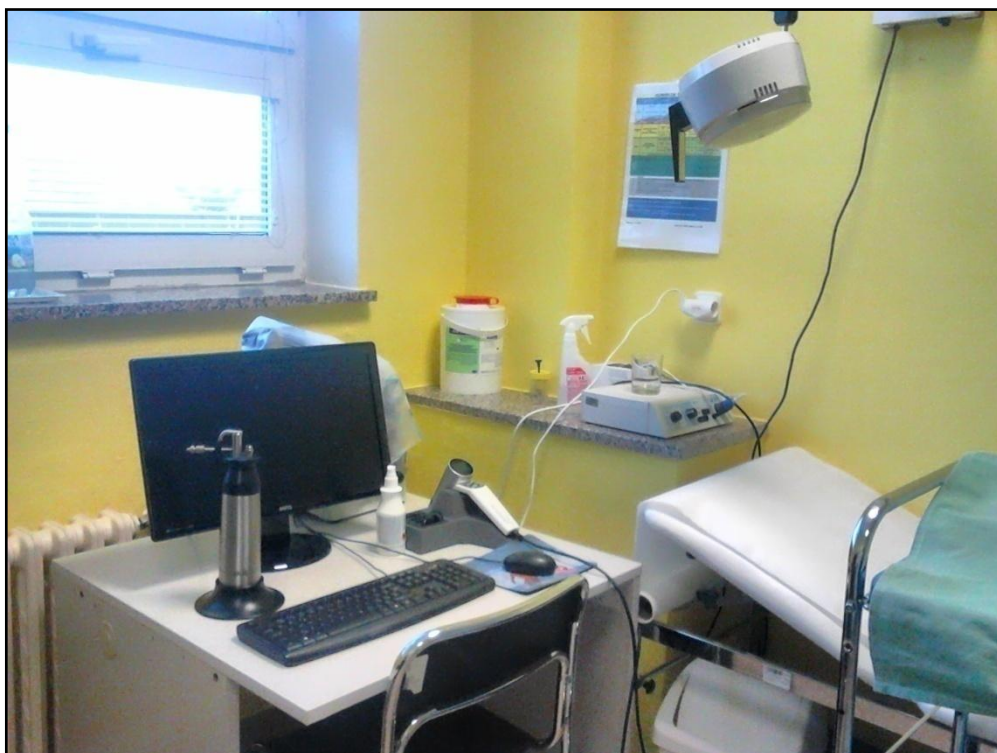
5) Seznam kongresů, na kterých byly prezentovány výsledky studie

6) Fotodokumentace kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce

1) Doporučené intervaly kontrol dermatologem pro pacienty po transplantaci srdce

| | Rizikovost pacienta | Interval kontrol | Obsah kontroly |
|----------------|---|----------------------------------|---|
| PŘED TX | - | Jednou před transplantací | Odebrání anamnézy Stanovení fototypu Vstupní vyšetření kůže dermatologem Edukace pacienta |
| PO TX | Žádný kožní nádor v anamnéze Fototyp III-IV Minimální expozice UV záření Dobrá compliance pacienta | 1x ročně | Vyšetření kůže dermatologem Edukace pacienta |
| | Aktinické keratózy/m.Bowen Vysoká expozice UV v anamnéze Fototyp I-II Nedodržování zásad fotoprotekce >9. rok po transplantaci Přítomnost dysplastických névů Úmrtí na melanom v rodinné anamnéze | 1x za 6 měsíců | Ošetření prekanceróz Vyšetření kůže dermatologem Edukace pacienta |
| | 1-4 NMSC/rok Obraz charakteru „field cancerization“ Recidivující NMSC | 1x za 4-6 měsíců | Ošetření nádorů a prekanceróz Zvážit systémové retinoidy Vyšetření kůže dermatologem Edukace pacienta |
| | 5-10 NMSC/rok | 1x za 3 měsíce | Ošetření nádorů Zahájení systémové léčby retinoidy Zvážit konverzi na mTOR inhibitory Vyšetření kůže dermatologem Edukace pacienta |
| | > 10 NMSC/rok | 1x za měsíc | Ošetření nádorů Zahájení systémové léčby retinoidy Zvážit konverzi na mTOR inhibitory Zvážit redukci imunosuprese Vyšetření kůže dermatologem Edukace pacienta |

2) Dermatovenerologická ambulance IKEM



3) Informační leták pro pacienty po transplantaci

Jak předejít vzniku kožních nádorů?

- zdržujte se mimo sluníčko v době nejsilnějšího záření (mezi 11.00 a 15.00 hodinou)
- chráňte si pokožku a oči (klobouk, oděv, sluneční brýle)
- nanášejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem nad 50 a proti UVA, každé 2 hodiny
- vyhýbejte se spálení
- nenavštěvujte solária
- vyhýbejte se práci venku během slunečních dnů
- kontrolujte Vaši pokožku **jedenkrát měsíčně**, zepředu i zezadu, nejlépe před velkým zrcadlem
- dodržujte pravidelné kontroly Vaší kůže dermatologem **jedenkrát za 3 měsíce**

Které skvrny mohou být nebezpečné?

Kůži kontrolujte minimálně **jedenkrát měsíčně** a hledejte skvrny, které:

- mění velikost, barvu a/nebo tvar,
- vypadají jinak než ostatní pigmentová znaménka,
- jsou asymetrické,
- jsou na pohmat drsné nebo mají na povrchu šupiny,
- jsou různobarevné,
- jsou větší než 6 mm,
- svědí,
- krvácejí nebo mokvají,
- mají lesklý okraj,
- připomínají ránu, ale nehojí se.

Jaké další kožní nemoci se mohou objevit u pacientů po transplantaci?

Vzhledem k dlouhodobému užívání léků, které tlumí imunitní systém, se snižuje přirozená obranyschopnost organismu vůči infekcím. Proto jsou pacienti po transplantaci náchylnější k **virovým, bakteriálním, mykotickým i parazitárním infekcím**. Kožní infekce se mohou rychle šířit a v některých případech i ohrozit pacienta na životě, vyžadují proto včasné odhalení a léčbu.

Na kůži nemocných po transplantaci se také mohou objevit vedlejší účinky imunosupresivních léků, a to jako:

- akné
- zvýšený výpad vlasů
- poškození nehtů
- výraznější ochlupení na nežádoucích místech
- pajizévky (strie)
- zvýšená pigmentace

Kde a kdy vyhledat kožního lékaře (dermatologa)?

Kontrola kůže dermatologem po transplantaci je naprosto **NUTNÁ**:

- co nejdříve po transplantaci navštivte kožního lékaře ke vstupnímu vyšetření kůže.
- dodržujte pravidelné kontroly u dermatologa **jedenkrát za 3 měsíce**.
- pokud objevíte podezřelé skvrny, vyhledejte dermatologa **ihned!**



IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny)
Dermatovenerologická ambulance
Vítězská 1958/9, 140 21 Praha 4

mail: kozni@ikem.cz

4:00

| | |
|------------|---|
| IČP 04 | IKEM, Vítězská 1958/9 140 21 Praha 4 |
| 002 534 | Ambulance dermatovenerologická Tel.: 23605 3319 |
| | Odbornost 404 |

Vaše ambulance:

Kožního lékaře můžete navštívit v našich ambulancích:



Nemocnice Na Bulovce - Dermatovenerologická klinika 2. LF UK
Budínova 67/2, 180 01 Praha 8
pavilon č.9

tel: 266 082 237, 266 082 359, e-mail: kozni@bulovka.cz

Ambulance:
po - čt 7:30 - 15:30, pá 7:30 - 12:00

Thomayerova Nemocnice - Dermatovenerologická ambulance
Vítězská 800, 140 59 Praha 4, Krč
pavilon A

tel: 261 082 322, 266 082 237, e-mail: kozni@bulovka.cz

Ambulance:
út 7:00 - 15:30, čt 7:00 - 15:30

Jak spolu souvisí transplantace a kůže?

Pacienti po transplantaci musí dlouhodobě užívat kombinovanou imunosupresivní léčbu. Ta pomáhá prodlužovat správnou funkci štěpu, ale zároveň tlumí přirozenou imunitu organismu. Následkem mohou být nádory, zejména nádory kůže, a infekční onemocnění.

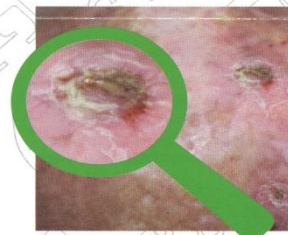
Jak časté jsou kožní nádory u pacientů po transplantaci?

Nejčastější jsou tzv. nemelanomové kožní nádory, tj. bazocelulární a spinocelulární karcinom, pro které je riziko vzniku 65-250 násobně vyšší oproti běžné populaci. Maligní melanom bývá u transplantovaných asi 3-5krát častější. Všechny tyto zhoubné nádory navíc rostou rychle, pronikají do hlubších tkání, mohou být vícečetné a brzy metastazují. Tím výrazně ovlivňují prognózu a kvalitu života po transplantaci. Včasně rozpoznání a léčba kožního nádoru může pacientovi zachránit život.

Jaké jsou čtyři hlavní typy kožních nádorů?

Aktinická keratóza

Hnědočervené plochy se zhrubělým drsným povrchem vyskytující se nejčastěji u starších lidí na místech vystavených slunci, typicky v obličeji, na krku, na ušních boltcích, na hřbetech rukou a na pleši zejména u mužů. Vznikají jako následek intenzivní expozice slunečnímu záření. Jsou považovány za prekancerózy, které v 10 až 15 % případů mohou přecházet do spinocelulárního karcinomu.



Bazocelulární karcinom

Nejčastější typ kožního nádoru s dobrou prognózou. Projevuje se typicky jako postupně rostoucí lesklý útvar někdy s patrným okrajem perleťového vzhledu. Na povrchu nádoru může být přítomen strup a nádor lze poté zaměnit s poraněním, které se nehojí. Tento typ nádoru obvykle nemetastazuje do jiných orgánů. Pokud se ale neléčí, může se šířit do hlouběji uložených tkání.



Spinocelulární karcinom

Druhý nejčastější typ kožního nádoru, který se typicky vyskytuje na kůži trvale vystavené slunci, především v obličeji a na hlavě. Většinou má tvar vyvýšeného hrbolů se strupem na povrchu, někdy má vzhled vředu. Roste pomalu, ale může se také rychle šířit do okolí, zejména pokud se vyskytuje na rtu, ušních boltcích, na prstech.



Melanom

Nejméně často se vyskytující zhoubný kožní nádor, ale vzhledem k šíření a metastazování do jiných orgánů nejnebezpečnější. V porovnání s předchozími nádory se častěji vyskytuje u pacientů mladšího věku. Obvykle má vzhled asymetrické skvrny s nepravidelnými okraji, s tmavou, někdy nerovnoměrnou pigmentací. Vzhled se může měnit v průběhu několika týdnů až měsíců. Vzácně může být melanom růžové barvy, bez pigmentu. Tento typ melanomu obvykle roste rychleji a vyžaduje okamžitou léčbu.



Jaké jsou další rizikové faktory pro vznik kožního nádoru u pacienta po transplantaci?

Riziko vzniku zhoubných kožních nádorů je vyšší u pacientů, kteří:

- jsou starší 50 let
- jsou muži
- mají světlou pokožku a světlé vlasy
- již před transplantací měli kožní nádor
- se dlouhodobě vystavovali/vystavují slunečnímu záření
- mají více než 50 pigmentových znamének

4) Publikace týkající se tématu doktorské disertační práce

Publikace v mezinárodních časopisech s impact faktorem

DŽAMBOVÁ, M., SEČNÍKOVÁ, Z., JIRÁKOVÁ, A., JŮZLOVÁ, K., VIKLICKÝ, O., HOŠKOVÁ, L., HERCOGOVÁ, J. Malignant melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes and management strategies – a review of literature. *Dermatol Ther.* Accepted for publication 30.6.2015. (IF = 1,599)

SEČNÍKOVÁ, Z., GÖPFERTO VÁ, D., HOŠKOVÁ, L., HERCOGOVÁ, J., DŽAMBOVÁ, M., JIRÁKOVÁ, A., RAJSKÁ, L., ROB, F., ŠMERHOVSKÝ, Z. Significantly higher incidence of skin cancer compared to other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic. *BiomedPap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Mar 26. doi: 10.5507/bp.2015.011.(IF = 1,66)

SEČNÍKOVÁ, Z., JŮZLOVÁ, K., VOJÁČKOVÁ, N., KAZAKOV, DV., HOŠKOVÁ, L., FIALOVÁ, J., DŽAMBOVÁ, M., HERCOGOVÁ, J. Therare case of *Alternaria alternata* cutaneous and pulmonary infection in a heart transplant recipient treated by azole antifungals. *Dermatol Ther.* 2014 May-Jun;27(3):140-3. doi: 10.1111/dth.12096 (IF = 1,47)

Publikace v českých časopisech

SEČNÍKOVÁ, Z., FIALOVÁ, J., DŽAMBOVÁ, M., HERCOGOVÁ, J. Nádory u pacienta po transplantaci ledviny. *Ces Dermatovenerol.* 2014,4(4):256-258.

SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M. 14 th Annual Meeting SCOPE.Report.

SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., HERCOGOVÁ, J. Role virů, UV záření a imunosuprese na vznik kožních nádorů u pacientů po transplantaci. *Čes Dermatovenerol.* 2014, 1(4).

SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., HERCOGOVÁ, J. Bazocelulární karcinom. Čes Dermatovenerol. 2014, 1(4).

SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., VOJÁČKOVÁ, N., HERCOGOVÁ, J. Transplantace orgánů a kožní komplikace. Medicína a umění 2013, 25, s. 12-13.

SEČNÍKOVÁ, Z., DŽAMBOVÁ, M., VOJÁČKOVÁ, N., HERCOGOVÁ, J. Kožní nemoci u pacientů po transplantaci. Čes dermatovenerol, 2012, 4, s. 244 – 249

VOJÁČKOVÁ, N., KRUŽICOVÁ, Z., VRBOVÁ, L., SEČNÍKOVÁ, Z. Maligní melanom. Čes dermatovenerol, 2012, 2, s. 76-85.

5) Seznam konferencí, na kterých byly prezentované výsledky studie

20. - 22.5.2015, Mezikrajský seminář epidemiologů, Černý důl, poster

Sečníková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hošková, L., Hercogová, J. Signifikantně vyšší incidence kožních nádorů v porovnání s jinými nádory u pacientů po transplantaci srdce.

22. - 23.4.2015, Vědecká konference 2.LF UK, poster

Sečníková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hošková, L., Hercogová, J. Signifikantně vyšší incidence kožních nádorů v porovnání s jinými nádory u pacientů po transplantaci srdce.

6. - 9.4.2015, 15th Annual Meeting SCOPE, Vídeň, poster

Sečníková, Z., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Džambová, M., Hošková, L., Hercogová, J. Heart transplant recipients and the risk of skin cancer in Czech Republic.

5. - 8.3.2015, 12th EADV Spring Symposium, Valencia, poster

Sečníková, Z., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Džambová, M., Hošková, L., Hercogová, J. Incidence of skin cancer compared to other malignancies in patients after heart transplantation.

29. 11. 2014, X. seminář Kliniky neurologie IKEM s hosty na téma „ Dermatologie a imunologie“, přednáška

Fialová, J., Sečníková, Z., Džambová, M., Hercogová, J. Kožní afekce u nemocných po transplantaci.

28. 11. 2014, Trýbův den, Brno, poster

Sečnicková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hošková, L., Hercogová, J. Signifikantně vyšší incidence kožních nádorů v porovnání s jinými nádory u pacientů po transplantaci srdce.

14. 11. 2014, Škola transplantční medicíny, Praha, přednáška Hercogová J., Sečnicková Z., Džambová M., Fialová J. Kožní nádory u pacientů po transplantaci

8. – 12. 10. 2014, 23rd EADV Congress, Amsterdam, poster

Sečnicková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hošková, L., Hercogová, J. Significantly higher incidence of skin cancer compared to other malignancies in patients after heart transplantation.

22. – 24. 5. 2014, 11th EADV Spring Symposium, Belehrad, přednáška

Hercogová J., Džambová M., Sečnicková Z., Fialová J. Skin tumors in organ transplant recipients

15 - 18. 5. 2014, Leiden, 14th Annual Meeting SCOPE, přednáška

Sečnicková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hošková, L., Hercogová, J. Significantly higher incidence of skin cancer compared to other malignancies in heart transplant recipients in Czech republic.

11 - 12. 4. 2014, Praha, 20. národní dermatologický kongres, přednáška.

Sečnicková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hercogová, J. Etiopatogeneze kožních nádorů u pacientů po transplantaci orgánu.

03 -05. 04. 2014, Zurich, EADV Fostering Course, přednáška.

Sečnicková Z, Jůzlová K, Vojáčková N, Kazakov DV, Hošková L, Fialová J, Džambová M, Hercogová J. The rare case of *Alternaria alternata* cutaneous and pulmonary infection in a heart transplant recipient treated by azole antifungals.

06-08. 06. 2013, Gdansk, 13th Annual Meeting SCOPE, poster

Sečnicková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hercogová, J. Skin

cancer in cohort of living patients following heart transplantation in Czech Republic. The first study in Czech Republic.

23.-26.05.2013, 10th EADV Symposium Krakov, poster.

Sečníková, Z., Jůzlová, K., Vojáčková, N., Džambová, M., Kazakov, D., Lásíková, Š., Hercogová, J. Alternaria alternata skin infection in the heart transplant recipient: First case report in the Czech Republic

24. – 25. 4.2013 Vědecká konference 2.LF UK, poster.

Sečníková Z., Džambová M., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Hercogová J. Kožní nádory u pacientů po transplantaci srdce. Pilotní studie v souboru 467 pacientů.

07. 12. 2012, 3. Brněnský dermatologický den Antonína Trýba, poster.

Sečníková Z., Džambová M., Göpfertová D., Šmerhovský Z., Hercogová J. Kožní nádory u pacientů po transplantaci srdce. Pilotní studie v souboru 467 pacientů.

28. 11. 2012, 27. Pražský kazuistický seminář, Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha, přednáška: Nehojící se malum perforans.
Sečníková, Z., Džambová, M., Fialová, J., Vojáčková, N., Hercogová, J.

19.-22. 09. 2012 42nd Annual Congress, Benátky, poster.

Sečníková, Z., Džambová, M., Göpfertová, D., Šmerhovský, Z., Hercogová, J. Skin cancer in heart transplant recipients. A pilot study among 467 living patients.

6) Fotodokumentace kožních nádorů u pacientů po transplantaci srdce



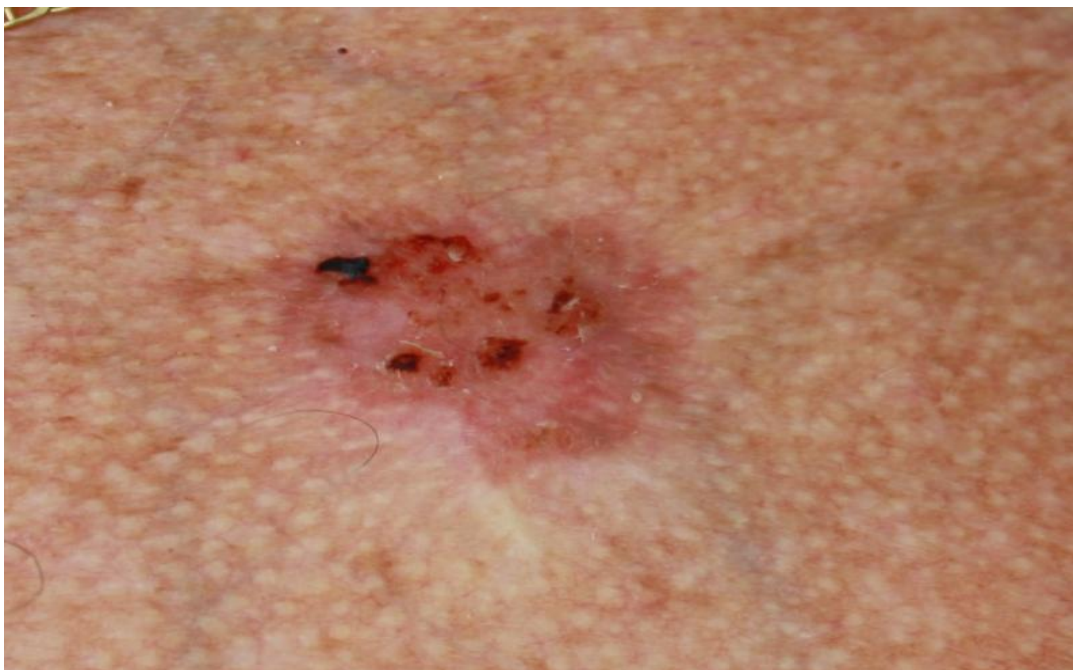
Vícečetné spinocelulární karcinomy zad, 10 let po transplantaci srdce



Spinocelulární karcinom pravé ruky, 11 let po transplantaci srdce



Verukózní spinocelulární karcinom plosky, 14 let po transplantaci srdce



Bazaliom zad, 8 let po transplantaci srdce