

Częstość występowania czerniaka oraz ocena przeżycia i rokowania u chorych na czerniaka po przeszczepieniu narządów

Incidence of melanoma in organ transplant recipients and assessment of their survival and prognosis

Beata Imko-Walczuk^{1,2}, Anna Ankudowicz³, Janusz Jaśkiewicz⁴, Alicja Dębska-Ślizień⁵, Bolesław Rutkowski⁵

¹Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku

Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

²Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu, Wydział Zamiejscowy w Gdyni

Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

³Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu, Oddział Dermatologii

Ordynator: dr n. med. Anna Sobieszek-Kundro

⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. nadzw. dr n. med. Janusz Jaśkiewicz

⁵Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Przeł Derm 2011, 98, 457–468

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

transplantacja narządów, czerniak, czas przeżycia, rokowanie.

KEY WORDS:

organ transplantation, malignant melanoma, survival, prognosis.

Wprowadzenie. Zwiększone ryzyko występowania raków skóry w populacji chorych po przeszczepieniu narządów jest dobrze znane i udokumentowane w piśmiennictwie. Znacznie mniej wiadomo na temat częstości występowania czerniaka oraz rokowania u chorych z tej populacji z czerniakiem. U chorych po transplantacji narządu należy rozważać problem czerniaka w trzech aspektach klinicznych: nowotworu powstającego u chorych po przeszczepieniu, jako wznowę ognisk leczonych przed przeszczepieniem lub nowotwór przeniesiony od dawcy.

Cel pracy. Określenie ryzyka zachorowania na czerniaka oraz uzyskanie danych dotyczących przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządów z tym nowotworem.

Materiał i metodyka. Dane dotyczące oceny częstości występowania czerniaka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów były gromadzone i analizowane na Uniwersytecie w Oksfordzie – Klinika Transplantologii Klinicznej i Klinika Dermatologii. Analizę przeprowadzono dla 1958 chorych, u których wykonano 2342 przeszczepienia narządów. W celu oceny czasu przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządu z czerniakiem analizowano dane z 14 ośrodków europejskich będących członkami SCOPE (ang. *Skin Care in Organ Transplant Patients – Europe*).

Wyniki. W trakcie badania na Uniwersytecie w Oksfordzie zdiagnozowano 14 przypadków inwazyjnego czerniaka u 12 chorych po przeszczepieniu nerki. Łączny współczynnik ryzyka wystąpienia czerniaka w oksfordzkiej populacji biorców przeszczepów narządowych wyniósł 8,4 na 10 000 przeszczepolat. Stwierdzono 5-krotnie zwiększoną zapadalność na czerniaka. W grupie chorych analizowanych w ramach badań stowarzyszenia SCOPE zdiagnozowano 89 przypadków czerniaka po przeszczepieniu narządów. W pracy wykazano, że czerniaki w stadium T1 i T2 rozwijające się po transplantacji mają podobne roko-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Beata Imko-Walczuk
Oddział Dermatologii
Pomorskie Centrum
Traumatologii
im. Mikołaja Kopernika
ul. Nowe Ogrody 1-6,
80-803 Gdańsk
e-mail: bimko@wp.pl

wanie jak w populacji ogólnej, natomiast rokowanie u chorych po przeszczepieniu narządu z guzami T3 i T4 było znacznie gorsze.

Wnioski. Ze względu na gorsze rokowanie u chorych po przeszczepieniach narządowych z rozpoznany czerniakiem niezwykle ważne jest wykrycie jego pierwotnych ognisk we wczesnym etapie rozwoju nowotworu, co daje szansę pełnego wyleczenia po standardowym leczeniu chirurgicznym.

ABSTRACT

Introduction. Increased risk of skin cancers in patients after organ transplantation is well known and documented. Much less is known about the incidence of melanoma and the prognosis of patients with this tumour. Melanoma patients after organ transplantation should be considered in three clinical aspects: tumour arising in patients after organ transplantation, as recurrent outbreaks of treatment prior to transplantation or melanoma transferred from a donor.

Objective. The aim of this study was to determine the risk of melanoma and to reach the data for survival and prognosis in patients with this tumour after organ transplantation.

Material and methods. Data concerning the incidence of melanoma in patients after transplantation were collected and analysed at the University of Oxford, Oxford Transplant Centre and Dermatology Department. The analysis was performed for 1958 patients who underwent 2342 organ transplantations. In order to evaluate the survival and prognosis of organ transplant recipients with melanoma, data from 14 European centres who are members of SCOPE were analysed.

Results. In the study at the University of Oxford, 14 cases of invasive melanoma in 12 patients after renal transplantation were diagnosed. Cumulative melanoma risk factor equal to 8.4 per 10 000 transplant-years and 5-fold increased incidence of melanoma in the Oxford population of organ transplant recipients were established. In European centres, members of the SCOPE association, 89 cases of melanoma after organ transplantation were diagnosed. The study demonstrated that melanomas in T1 and T2 stages developing after transplantation have a similar prognosis when compared to the general population, while the prognosis of patients with T3 and T4 melanoma was significantly worse.

Conclusions. Due to worse prognosis of organ recipients with melanoma it is extremely important to detect it at a very early stage, giving the chance of complete recovery after standard surgical treatment.

WPROWADZENIE

Czerniak to złośliwy guz rozwijający się z komórek melanocytowych, który może mieć lokalizację skórą oraz pozaskórną (np. w gałce ocznej). Jest to dość rzadki nowotwór skóry (w Polsce współczynnik zachorowalności wynosi 4/100 000), który charakteryzuje się jednak dużą dynamiką wzrostu liczby zachorowań. Szacuje się, że w ostatnich 30 latach liczba zachorowań zwiększyła się trzykrotnie [1-6].

Najlepiej poznanymi czynnikami ryzyka rozwoju czerniaka są ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV) oraz oparzenia słoneczne, przede

wszystkim w dzieciństwie. W populacji chorych immunokompetentnych znaczenie ma również fototyp skóry. Występowanie licznych atypowych znamion kwalifikuje chorego do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia czerniaka. Również wcześniejsze występowanie raków skóry – raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) lub płaskonabłonkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) – jest wyraźnym czynnikiem usposabiającym do wystąpienia czerniaka.

Zidentyfikowano kilka czynników genetycznych wpływających na większą tendencję do występowania *melanoma* w obciążonych rodzinach, w których

rozwija się 5% wszystkich czerniaków. Najlepiej poznanymi są: gen CDK4, którego produkt jest kinazą zależną od cyklin, oraz CDKN2A, określane też jako p16 lub MTS1, który hamuje reakcje kinaz zależnych od cyklin. Gen ten ma również związek z występowaniem zespołu znamion dysplastycznych [7, 8]. Gen dla receptora melanokortynowego 1 (MC1R) odpowiada za fenotyp rudych włosów i jest szczególnie często spotykany w populacji celtyckiej lub nordyckiej. Większa ekspresja feomelaniny we włosach i skórze tych ludzi powoduje zmniejszoną zdolność do opalania i zwiększa ryzyko rozwoju czerniaka. Obserwacje wskazują, że zmniejszona zawartość melaniny w skórze stanowi czynnik usposabiający do wystąpienia tego nowotworu [9]. Mechanizmy immunologiczne mają podstawowe znaczenie w ochronie przed inicjacją i promocją rozwoju czerniaka. Interleukina 2, wpływająca na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki przeciwko czerniakowi, jest znacząco hamowana przez inhibitory kalcyneuryny stosowane standardowo jako część leczenia immunosupresyjnego przez chorych po przeszczepieniach. Z tego powodu przypuszcza się, że immunosupresja może bardzo zwiększać częstość występowania, ryzyko wznowy i przerzutów czerniaka w tej grupie, a tym samym pogarszać ich rokowanie.

U chorych po transplantacji narządu problem czerniaka należy rozważać w trzech aspektach klinicznych:

- nowotwory powstające u chorych po przeszczepieniu,
- wznowa ognisk leczonych przed przeszczepieniem,
- nowotwór przeniesiony od dawcy.

Istnieje znacznie mniej danych na temat częstości występowania czerniaka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów w porównaniu z rakami skóry. Niewiele również wiadomo na temat rokowania u biorców przeszczepów z czerniakiem w porównaniu z populacją ogólną oraz wyników odległych u chorych, którzy mieli rozpoznanego czerniaka przed przeszczepieniem narządu [1, 2].

Czerniak jest jednym z nowotworów najczęściej przenoszonych od dawcy i stanowi 28% z nich [1–3]. W większości przypadków mikroprzerzuty czerniaka do mózgu nie są prawidłowo rozpoznawane i do końca traktowane jako pierwotny guz mózgu lub ostre mózgowo naczyniowe. Ryzyko przerzutów jest bardzo duże, a 5-letnie przeżycie szacowane na zaledwie 5% [10–14]. W większości przypadków czerniak rozwija się u biorcy w narządzie przeszczepionym i szybko daje przerzuty do kolejnych narządów.

Najczęstszą sytuacją kliniczną po przeszczepieniu narządu jest wystąpienie czerniaka *de novo* lub w miejscu obecnego wcześniej znamienia. Stopień ryzyka nie jest dokładnie znany i bywa opisywany

bądź jako identyczny z tym w grupie chorych immunokompetentnych, bądź jako zwiększony nawet do 12 razy [2, 15–21].

Średni czas od transplantacji do pojawienia się czerniaka u biorców przeszczepów to około 5 lat. Podobnie jak u chorych immunokompetentnych, rokowanie zależy od grubości naciekania i typu histopatologicznego guza oraz obecności mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Nie ma natomiast danych w piśmiennictwie na temat różnic co do przeżycia odległego u chorych po przeszczepach w porównaniu z populacją ogólną.

CEL PRACY

Celem pracy było określenie ryzyka zachorowania na czerniaka oraz uzyskanie danych dotyczących przeżycia i rokowania u chorych z tym nowotworem po przeszczepieniu narządów. Jednym z założeń badania było również uzyskanie nowych danych klinicznych dotyczących chorych, u których rozwija się czerniak.

MATERIAŁ I METODYKA

Praca miała charakter badania prospektywno-retrospektywnego, wielośrodkowego, połączonego z wieloetapową kontrolą jakości. Wszystkie przypadki nowotworów, które wystąpiły w badanej grupie do 2005 roku, zostały włączone do badania retrospektywnie, natomiast przypadki z lat 2005–2009 włączono prospektywnie. Uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Badań Etycznych (Nr NKEBN/612/2004). Badanie prowadzono na Uniwersytecie w Oksfordzie w Klinice Transplantologii Klinicznej i Klinice Dermatologii. W ośrodku oksfordzkim gromadzono i analizowano dane dotyczące oceny częstości występowania czerniaka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów. W celu oceny czasu przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządu z czerniakiem analizowano dane z 14 ośrodków europejskich będących członkami SCOPE (ang. *Skin Care in Organ Transplant Patients – Europe*).

Obliczono częstość występowania czerniaka wśród chorych, którzy mieli przeprowadzoną transplantację nerki od maja 1964 do marca 2006 roku w Oksfordzie. Analiza obejmowała 1958 chorych, u których wykonano 2342 przeszczepienia narządów (nerki lub nerki z trzustką). Włączono wszystkie przypadki czerniaka inwazyjnego, natomiast wykluczono z badania przypadki czerniaka *in situ*.

Dane potrzebne do oceny częstości występowania tego nowotworu pochodziły z bazy danych *Oxford Transplant Centre Clinical Database*, w której znajdują się wszystkie dane kliniczne i histopatologiczne biorców przeszczepów z tego ośrodka.

Standaryzowany stosunek zachorowalności (ang. *standardised incidence ratios* – SIR) wyliczono poprzez podzielenie obserwowanej liczby przypadków czerniaka w grupie chorych po przeszczepieniu narządów w Oksfordzie przez oczekiwaną liczbę przypadków czerniaka w tym regionie (liczba szacowana z lat poprzednich dla czterech hrabstw: Berkshire, Buckinghamshire, Northamptonshire i Oxfordshire). Oczekiwaną liczbę przypadków czerniaka inwazyjnego w Oxfordshire obliczono przez pomnożenie współczynników częstości występowania czerniaka w określonych grupach wieku i płci w okresach 5-letnich (obejmujących lata 1963–2003) przez odpowiadającą liczbę osobolat zagrożonych czerniakiem w regionie Oxfordshire. Dane dotyczące osobolat uzyskano poprzez policzenie czasu od daty przeszczepienia do daty diagnozy czerniaka lub daty utraty ostatniego przeszczepu albo daty zgonu lub daty ostatniej wizyty. Przy założeniu rozkładu Poissona dla obserwowanych liczebności obliczono dla nich 95-procentowe przedziały ufności oraz dwustronne obszary krytyczne.

Czas przeżycia i rokowanie obliczono na podstawie danych, które zostały zgłoszone przez kraje należące do SCOPE (tab. I). Uzyskano wyniki kliniczno-histopatologiczne z 14 ośrodków dotyczące 89 przypadków czerniaka skóry u 85 chorych po przeszczepieniu narządów oraz 8 przypadków czerniaka, który wystąpił u chorych przed przeszczepieniem narządu. Dodatkowo zgłoszono 3 przypadki

czerniaka gałki ocznej. Dane dotyczyły chorych, u których czerniak wystąpił od stycznia 1976 do marca 2007 roku.

Dane zbierano według opracowanego i zaakceptowanego przez wszystkie ośrodki kwestionariusza. Dotyczyły one przypadków czerniaka zarówno przed przeszczepieniem narządu, jak i po przeszczepieniu. Analizowano lokalizację guza, podtyp histopatologiczny, wcześniejsze występowanie znamion, grubość nacieku według Breslowa (w milimetrach), głębokość nacieku według Clarka (I–V), obecność powierzchownego owrzodzenia i regresji, wynik badania węzła wartownika (ang. *sentinel node* – SLNB) oraz stopień zaawansowania klinicznego według AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*). Guzy pierwotne oceniano według klasyfikacji TNM. Zebrano również dane na temat narządu przeszczepianego oraz rodzaju immunosupresji w czasie rozpoznania czerniaka. Analizie poddano sposób leczenia czerniaka, przypadki wznowy choroby, przerzuty odległe oraz czas przeżycia. Grupę kontrolną stanowiły osoby z czerniakiem z bazy danych AJCC, które dobrano w stosunku 4 : 1 do każdego chorego po przeszczepieniu narządu, odpowiednio do wieku, płci, grubości nacieku według Breslowa oraz owrzodzenia powierzchni guza. Baza danych AJCC zawiera informacje o 17 600 chorych z nowotworami skóry z 13 ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych [21]. W celu porównania danych AJCC z danymi chorych po przeszczepieniu narządu wybrano jedynie te przypadki, które były rozpoznane i diagnozowane po 1990 roku, co najbardziej odpowiadało okresowi, w którym rozpoznawano czerniaki u chorych po przeszczepach. Dodatkowo zaobserwowano, że diagnostyka, leczenie, a w związku z tym i wyniki odległe zmieniły się znacząco w porównaniu z okresem wcześniejszym.

Porównując grupę chorych na czerniaka z bazy danych AJCC i chorych po przeszczepieniu narządów z tym nowotworem, przyjęto jako główny czynnik porównawczy czas przeżycia chorych. Czas obserwacji określono jako przedział czasu od pierwszej diagnozy czerniaka do momentu zgonu lub daty ostatniej wizyty pacjenta u lekarza. Czas przyjmowania leków immunosupresyjnych obliczono od daty pierwszego przeszczepienia do daty diagnozy czerniaka. Wszystkich chorych, u których czerniak rozwinął się przed przeszczepieniem, wyłączono z tej części obliczeń.

WYNIKI

Ryzyko wystąpienia czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządów

W latach 1964–2006 przeprowadzono w Oksfordzie 2342 przeszczepienia nerki lub nerki z trzustką

Tabela I. Ośrodki biorące udział w badaniu
Table I. Centres participating in the study

Ośrodek	Czerniaki złośliwe u chorych po przeszczepieniu narządu (n = 91)	Czerniaki złośliwe u chorych przed przeszczepieniem narządu (n = 9)
Wiedeń, Austria	5	
Bruksela, Belgia	5	1
Berlin, Niemcy	6	2
Dublin, Irlandia	5	1
Padwa, Włochy	4	
Leiden, Holandia	9 (+ 1 gałka oczna)	1 (+ 1 gałka oczna)
Londyn, Wielka Brytania	10 (+ 1 gałka oczna)	
Lyon, Francja	9	3
Manchester, Wielka Brytania	3	
Oksford, Wielka Brytania	24	
Paryż, Francja	3	
Barcelona, Hiszpania	2	
Zurich, Szwajcaria	4	

u 1958 chorych, co dało łącznie w tej populacji 16 676,19 roku życia z czynnym przeszczepem (przeszczepolat). W tym czasie zdiagnozowano 14 przypadków inwazyjnego czerniaka u 12 chorych po przeszczepieniu nerki (2 kobiety i 10 mężczyzn). Jeden chory miał rozpoznane ostatecznie 4 niezależne ogniska czerniaka (w czasie trwania badania stwierdzono 3 ogniska). Łączny współczynnik ryzyka wystąpienia czerniaka w oksfordzkiej populacji biorców przeszczepów narządowych wyniósł 8,4 na 10 000 przeszczepolat. Oczekiwana liczba przypadków inwazyjnego czerniaka dla badanej populacji wynosiła 2,8, co dało standaryzowany współczynnik częstości 5,0 (95% CI 2,7–8,4, $p = 0,00004$).

Ocena kliniczno-histopatologiczna czerniaka złośliwego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów

W badanej grupie chorych, zebranych w ramach badań stowarzyszenia SCOPE, zdiagnozowano 89 przypadków czerniaka po przeszczepieniu narządu u 26 kobiet i 59 mężczyzn. Średni wiek w momencie transplantacji dla tych chorych wyniósł 45,3 roku (3–75,1 roku), natomiast średni wiek w momencie diagnozy czerniaka – 54,0 lata (25,5–77,3 roku). Średni okres pomiędzy pierwszym przeszczepieniem a wystąpieniem nowotworu to 8,7 roku (0,1–24,9 roku). Większość przypadków czerniaka dotyczyła chorych po przeszczepieniu nerki, a następnie chorych po przeszczepieniu serca (tab. II). Większość chorych miała 1 przeszczepiony narząd (81%), 13% chorych miało 2 przeszczepienia, 2% chorych – 3 przeszczepienia i 1% chorych – 4 przeszczepienia narządowe. Kolejne przeszczepienia dotyczyły zawsze tego samego narządu.

Wysoką i średnią ekspozycję na promieniowanie UV odnotowano u 70% osób z czerniakiem. Do przynajmniej dwóch oparzeń słonecznych w dzieciństwie przyznało się 53% chorych (ryc. 1.). Jeden chory (1 z 68, 1,5%) miał dodatni wywiad rodzinny w kierunku czerniaka (u matki dwa ogniska *melanoma*); zdiagnozowano u niego 4 niezależne ogniska pierwotne czerniaka.

Raki skóry (BCC i SCC) współwystępowały u 37% pacjentów z czerniakiem. Rak płaskonabłonkowy występował u 24 z 84 (28,5%), natomiast rak podstawnokomórkowy u 22 z 84 chorych (26,2%). Porównując badaną grupę z chorymi po przeszczepieniu narządów bez czerniaka, wykazano statystycznie znamienne różnice w występowaniu BCC i SCC [$p < 0,001$ dla obu raków; dla BCC 3,8 (95% CI: 2,0–7,3); dla SCC 4,2 (95% CI: 2,2–8,2)]. Różnice te były również znamienne statystycznie w kontekście całkowitej liczby nowotworów u tego samego chorego ($p = 0,01$ dla BCC i $p = 0,089$ dla SCC).

Tabela II. Dane kliniczne chorych po przeszczepieniu narządów, u których rozwinął się czerniak

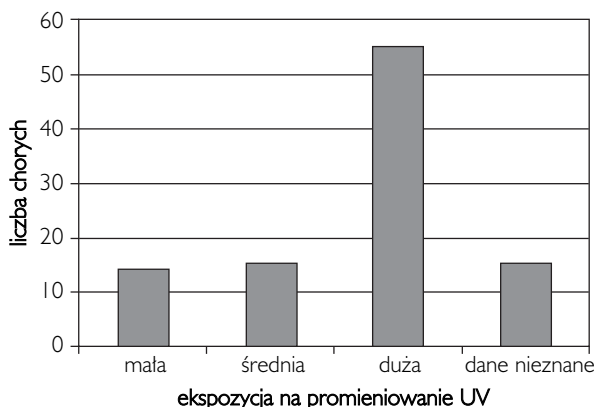
Table II. Clinical data of patients with melanoma after organ transplantation

Cecha	Liczba (%) chorych
Przeszczepiony narząd (n = 85)	
nerka	71 (84)
serce	8 (9)
wątroba	3 (4)
nerka i trzustka	2 (2)
płuca	1 (1)
Liczba przeszczepów u chorego (n = 85)	
1	69 (81,2)
2	13 (15,3)
3	2 (2,4)
4	1 (1,1)
Liczba znamion (n = 77)	
0	16 (20,8)
1–50	16 (20,8)
51–100	42 (54,5)
> 100	3 (3,9)
Obecność znamion atypowych (n = 63)	
tak	23 (37)
nie	40 (63)
Zespół znamion atypowych (n = 64)¹	
tak	12 (19)
nie	52 (81)
Początek czerniaka we wcześniej istniejącym znamieniu (n = 69)	
tak	26 (38)
nie	43 (62)
Fototyp skóry (n = 76)²	
I	17 (22)
II	29 (38)
III	26 (34)
IV	2 (3)
V	2 (3)
Ekspozycja na promieniowanie UV (n = 58)³	
mała	19 (33)
średnia	14 (24)
duża	25 (43)

¹Kryteria zespołu znamion dysplastycznych: 100 lub więcej znamion o średnicy powyżej 2 mm (50 lub więcej poniżej 20. roku życia lub powyżej 50. roku życia), 2 lub więcej znamion atypowe, 1 lub więcej znamion na pośladkach, 2 lub więcej znamion na grzbietach stóp; wynik ostateczny: 2 lub więcej spełnionych kryteriów

²Fototypy skóry według Fitzpatricka: I – zawsze ulega oparzeniu, nigdy się nie opala; II – zwykle ulega oparzeniu, czasami się opala; III – zwykle się opala, czasami ulega oparzeniu; IV – zawsze się opala, rzadko ulega oparzeniu; V – rasa żółta; VI – rasa czarna

³Duża ekspozycja na promieniowanie UV odnosi się do osób, które uprawiały zawód na powietrzu powyżej 5 lat lub mieszkały w słonecznej strefie klimatycznej powyżej 6 miesięcy, lub opalały się aktywnie przez powyżej 2 tygodni rocznie w okresie minimum 10 lat. Mała ekspozycja na promieniowanie UV odnosi się do osób pracujących w zamkniętych pomieszczeniach, które nie mieszkały w słonecznej strefie klimatycznej, nieopalały się intensywnie lub unikających słońca. Średnia ekspozycja na promieniowanie UV dotyczy osób z ekspozycją na promieniowanie UV pomiędzy dużą a małą



Rycina I. Ekspozycja na promieniowanie UV u chorych po przeszczepieniu narządu, u których rozwinął się czerniak

Figure I. Exposure to UV radiation in patients after organ transplantation, who developed melanoma

W badanej grupie chorych czerniak rozwinął się u 38% badanych w obrębie wcześniej istniejącego znamienia, natomiast znamiona atypowe występowały u 37% osób. Lokalizację zmian nowotworowych u chorych z przeszczepem z uwzględnieniem typu histopatologicznego i płci przedstawiono w tabeli III. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w lokalizacji guza pierwotnego dla kobiet i mężczyzn w analizowanej grupie chorych ($p = 0,322$) (ryc. 2.). Dane histopatologiczne dotyczące czerniaka były dostępne dla 81 z 89 zgłoszonych przypadków (91%) (tab. IV). W badanej grupie stwierdzono 23 przypadki czerniaka *in situ* (T_{is}) (27%). Z 56 guzów inwazyjnych najczęściej występował czerniak szerzący się powierzchownie, który stanowił 71% przypadków (40 z 56). W 2 przypadkach (2%) stwierdzono przerzuty czerniaka z nieznanego ogniska pierwotnego. Informacje na temat głębokości naciekania według skali Breslowa były dostępne dla 83 z 89 chorych (93%). Średnia głębokość nacieku dla wszystkich guzów wynosiła 1,1 mm (0–13 mm), natomiast jedynie dla zmian inwazyjnych – 1,51 mm (0,25–13 mm). W 73% przypadków czerniaka głębokość naciekania była mniejsza niż 1 mm. Nie wykazano znamiennych statystycznie róż-

nic pomiędzy głębokością naciekania a rozpoznaniem *melanoma* w latach 1986–2007 ($p = 0,811$).

Wykazano również, że wydłużający się całkowity okres immunosupresji wpływa z graniczną znamiennością statystyczną na zwiększenie głębokości naciekania guza ($p = 0,069$). Po wyeliminowaniu z analizy wszystkich przypadków czerniaka *in situ* powyższa korelacja była jeszcze mniej silna ($p = 0,111$).

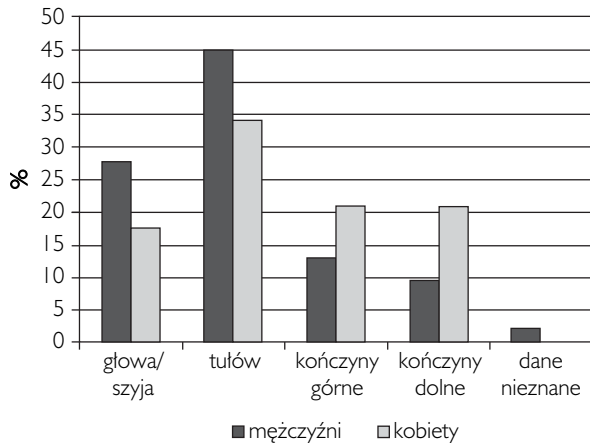
Wszystkie przypadki czerniaka skóry leczono chirurgicznie z zachowaniem szerokiego marginesu zdrowej skóry. U 1 chorego zastosowano pooperacyjną radioterapię na okolicę regionalnych węzłów chłonnych. Cztery przypadki wznowy pojawiły się po średnim czasie 1,6 roku (0,3–5,1 roku) od leczenia chirurgicznego. W 2 przypadkach doszło do wznowy, mimo że ogniska pierwotne były guzami *in situ*. Pozostałe dwa guzy miały odpowiednio 0,4 mm i 0,34 mm; u chorych wystąpiły przerzuty odległe. Do powstania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i/lub przerzutów odległych doszło u 14 chorych (16%) (tab. V). Średni czas od rozpoznania choroby do rozwoju przerzutów wynosił 1,02 roku (0–5,01 roku). W 5 przypadkach przerzuty stwierdzono już w momencie diagnozy ogniska pierwotnego, natomiast w 2 innych przypadkach nie udało się ustalić ogniska pierwotnego. U 1 chorego stwierdzono przerzuty czerniaka po 17 miesiącach od odstawienia immunosupresji i rozpoczęcia leczenia dializami. Biopsję węzła wartownika wykonano u 10 chorych, mikroprzerzuty, które miały 0,34 mm, 7,5 mm i 13 mm głębokości naciekania w skali Breslowa, wykryto w 3 przypadkach guzów pierwotnych. Wszyscy chorzy z mikroprzerzutami zmarli z powodu czerniaka.

Dane dotyczące schematów immunosupresji w momencie diagnozy czerniaka były dostępne dla 79 z 85 chorych (92,9%) (tab. VI). Po rozpoznaniu *melanoma* immunosupresja została zmieniona w 34 z 79 przypadków (43%), natomiast charakter tej zmiany różnił się znacząco pomiędzy ośrodkami. U większości pacjentów leczenie immunosupresyjne zmieniano w pierwszym roku od rozpoznania czerniaka (tab. VII).

Tabela III. Lokalizacja ognisk pierwotnych czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządu z uwzględnieniem typu histopatologicznego i płci
Table III. Location of the primary foci of melanoma in patients after organ transplantation with regard to histopathological type and sex

Lokalizacja	T_{is} M/K	LMM M/K	SSM M/K	NMM M/K	NZ M/K	Całkowita liczba M/K
głowa lub szyja	7/1	0/1	4/1	5/0	2/2	18/5
tułów	9/3	2/0	12/4	5/0	1/2	29/9
kończyny górne	1/2	1/0	3/3	1/1		6/6
kończyny dolne			6/6		2/0	8/6
						61/26

T_{is} – czerniak *in situ*, LMM – czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, SSM – czerniak szerzący się powierzchownie, NMM – czerniak guzkowy, NZ – dane nieznane



Rycina 2. Lokalizacja czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządu ($p = 0,322$)

Figure 2. Location of melanoma in patients after organ transplantation ($p = 0.322$)

W 27 z 34 przypadków (79,4%) dawki leków immunosupresyjnych były zmniejszone, natomiast tylko w 1 przypadku redukcja ta była określona ilościowo i jakościowo (50-procentowa redukcja dawki prednizolonu i sirolimusu). Z 27 przypadków 1 chory (Holandia, grubość nacieku guza 1,57 mm) zmarł z nieznannej przyczyny 3 lata po redukcji immunosupresji, a 2 chorych (Oksford, 4,5 mm; Lyon, 13 mm) zmarło z powodu czerniaka po 9 i 10 miesiącach od zmiany leczenia. Zmiana immunosupresji po rozpoznaniu czerniaka nie wpływała statystycznie znamienne na różnice dotyczące śmiertelności w porównywanych grupach ($p = 0,335$; test Fishera).

Uzyskano dane dotyczące 9 przypadków czerniaka, który rozwinął się u chorych przed przeszczepieniem narządu (tab. VIII). Grupa składała się z 2 mężczyzn i 7 kobiet. W 8 przypadkach czerniak dotyczył skóry, a w 1 przypadku gałki ocznej. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 44,9 roku (25,2–63,6 roku). Średni czas między wystąpieniem czerniaka a przeszczepieniem to 7,8 roku (0,4–32,5 roku). U 3 chorych czerniaka zdiagnozowano w stadium T1. Średni czas obserwacji po przeszczepieniu wynosił 5 lat (0,5–10,2 roku). W badanej grupie nie stwierdzono zgonów związanych z czerniakiem. Pacjent, u którego rozpoznano czerniaka gałki ocznej, przeżył 7 lat po transplantacji i zmarł z innej niż czerniak przyczyny.

Ocena przeżycia i rokowania u chorych po przeszczepieniu narządów z czerniakiem

Całkowity odsetek zgonów w badanej grupie w chwili zakończenia obserwacji wynosił 27% (24 z 85), z czego z powodu czerniaka zmarło 13% (11 z 85) chorych. Dane te dotyczą osób po przeszczepieniu narządu, u których czerniaka rozpoznano w ciągu 31 lat, od 1976 roku do marca 2007 roku. Z powodu

Tabela IV. Typ histopatologiczny czerniaka, który wystąpił po przeszczepieniu narządów

Table IV. Histopathological type of melanoma occurring after organ transplantation

Typ histopatologiczny (n = 81)	Liczba (%) czerniaków złośliwych
SSM	40 (49)
NMM	12 (15)
LMM	4 (5)
<i>in situ</i>	23 (28)
przerzuty	2 (3)

Głębokość naciekania według skali Breslowa (n = 83)	
<i>in situ</i>	23 (28)
0,01–1 mm	38 (46)
1,01–2 mm	9 (11)
2,01–4 mm	7 (8)
> 4 mm	6 (7)

Skala Clarka (n = 82)	
I	23 (28)
II	15 (18)
III	24 (29)
IV	18 (22)
V	2 (3)

Faza wzrostu (n = 49)	
horyzontalna	22 (45)
wertykalna	27 (55)

Owrzodzenie powierzchni (n = 79)	
tak	12 (15)
nie	67 (85)

Cechy regresji (n = 59)	
tak	13 (22)
nie	46 (78)

in situ – czerniak *in situ* (T_{10}), LMM – czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, SSM – czerniak szerzący się powierzchownie, NMM – czerniak guzkowy

czerniaka zmarły 4 kobiety i 7 mężczyzn po przeszczepieniu nerki. Średnia wieku tych chorych przy przeszczepieniu nerki wynosiła 41,3 roku (25,3–54,9 roku), średnia wieku w chwili rozpoznania czerniaka 50,1 roku (29,1–64,4 roku), średni okres między transplantacją a wystąpieniem czerniaka wynosił 8,9 roku (1,0–21,3 roku), natomiast średni czas między rozpoznaniem czerniaka a zgonem 22,5 miesiąca (2,4–67,2 miesiąca). Głębokość naciekania guzów w skali Breslowa była znana w 8 z 11 przypadków i wyniosła średnio 4,4 mm (0,34–13 mm). W 2 przypadkach czerniaka głębokość naciekania nie przekraczała 1 mm. Spośród guzów, w stosunku do których dane o głębokości naciekania nie były dostępne, 1 nowotwór zdiagnozowano w 1976 roku, kiedy to ocena w skali Breslowa nie była powszechnie używana, natomiast

Tabela V. Przerzuty czerniaka u biorców narządów
Table V. Metastases of melanoma in organ recipients

Lokalizacja przerzutów (n = 14)	Liczba przypadków (%)
skóra	4 (29)
pęcherz moczowy	2 (14)
kości	4 (29)
mózg	3 (21)
wątroba	4 (29)
płuca	2 (14)
węzły chłonne	9 (64)
Leczenie przerzutów	
bewacizumab	1 (7)
laser CO ₂	1 (7)
dakarbazyne	3 (21)
fotemustyna	1 (7)
usunięcie węzłów chłonnych	8 (57)
radioterapia	3 (21)
temozolomid	1 (7)

pozostałe 2 wykryto na etapie przerzutów odległych o nieznanym ognisku pierwotnym.

Do oceny przeżycia i rokowania były dostępne pełne dane 53 z 85 chorych, które zestawiono i porównano z danymi osób immunokompetentnych z czerniakiem z bazy AJCC. Średni czas obserwacji dla grup AJCC i SCOPE wynosił odpowiednio 2,4 i 3,1 roku. Najdłuższy czas obserwacji po rozpoznaniu czerniaka w grupie kontrolnej (AJCC) to 9 lat, natomiast w grupie badanej (SCOPE) – 10,6 roku.

Prawdopodobieństwo przeżycia w badanej grupie wynosiło 77,0%, 54,2% i 40,6% odpowiednio po 2, 5 i 10 latach od rozpoznania czerniaka, natomiast dla grupy kontrolnej po tym samym czasie odpowiednio: 95,6%, 82,1% i 75,2% ($p = 0,0019$). W badanej grupie liczba zgonów w poszczególnych stadiach zaawansowania guza wynosiła: T1 – 2, T2 – 0, T3 – 2, T4 – 4. Czas przeżycia w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną dla guzów T1 i T2 rozpatrywanych łącznie nie różnił się statystycznie ($p = 0,6360$).

Tabela VII. Zmiana leczenia immunosupresyjnego po rozpoznaniu czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządu
Table VII. The change of immunosuppressive therapy in organ transplant recipients after diagnosis of melanoma

Ośrodek	Głębokość nacieku (skala Breslowa)	Zmiana immunosupresji	Wynik po zmianie (lata)
Austria	nieznane	sirolimus	żyje (1,5)
Belgia	2,5	odstawienie	zmarł (1,3)
	1,2	sirolimus	żyje (0,4)
Eire	2,7	odstawienie	zmarł
	2,98	odstawienie	żyje (6,2)
	1,75	sirolimus	żyje (0,3)
Oksford, Wielka Brytania	0,3	odstawienie	żyje (2,5)

Tabela VI. Leczenie immunosupresyjne u chorych po przeszczepieniu narządu w momencie rozpoznania czerniaka

Table VI. Immunosuppressive therapy in patients after organ transplantation at the time of diagnosis of melanoma

Leki immunosupresyjne (n = 79)	Liczba (%)
prednizolon	64 (81)
azatiopryna	43 (54)
cyklosporyna	57 (72)
mikofenolan mofetylu	17 (22)
takrolimus	9 (11)
sirolimus	2 (3)
ewerolimus	1 (1)
Schematy (n = 75)	
prednizolon/azatiopryna/cyklosporyna	20
prednizolon/cyklosporyna	14
prednizolon/azatiopryna	11
azatiopryna/cyklosporyna	10
prednizolon/mikofenolan mofetylu/cyklosporyna	8
prednizolon/mikofenolan mofetylu/takrolimus	5
cyklosporyna/mikofenolan mofetylu	2
prednizolon/azatiopryna/takrolimus	2
prednizolon/takrolimus	1
mikofenolan mofetylu/sirolimus/prednizolon	1
mikofenolan mofetylu/prednizolon/cyklosporyna/ewerolimus	1

Nie stwierdzono również różnic dla analizowanych oddzielnie guzów T1 ($p = 0,7177$). Rokowanie było znamienne gorsze u chorych po przeszczepieniu narządów w przypadku guzów T3 ($p = 0,0126$) i T4 ($p = 0,0001$). Znamienne krótszy czas przeżycia chorych na czerniaka zaobserwowano również, rozpatrując łącznie przypadki czerniaka o zaawansowaniu T3 i T4 ($p < 0,0001$).

OMÓWIENIE

Częstość występowania czerniaka na świecie zwiększa się szybciej niż jakiegokolwiek innego

Tabela VIII. Wyniki kliniczno-histopatologiczne dotyczące przypadków czerniaka z okresu przed przeszczepieniem
 Table VIII. Clinical and histopathological data on patients with melanoma before organ transplantation

Płeć/wiek w momencie przeszczepu [lata]	Narząd przeszczepiony	Wiek w momencie diagnozy czerniaka [lata]	Czas między rozpoznaniem czerniaka a przeszczepem [lata]	Lokalizacja czerniaka	Fototyp skóry	Typ histopatologiczny	Skala Breslowa [mm]	Czas obserwacji od przeszczepienia [lata]	Wynik
K/57,7	nerka	52,2	5,5	noga	II	NMM	I	1,8	żyje
K/76,5	nerka	63,6	13,0	stopa	I	ALM	NZ	5,5	żyje
K/35,2	nerka	34,8	0,4	noga	II	–	0,63	2,9	żyje
K/46,8	nerka + trzustka	43,4	3,3	noga	NZ	NMM	2,2	6,0	żyje
K/57,8	nerka	25,2	32,5	noga	III	NZ	NZ	9,4	żyje*
M/64,0	serce	51,0	13,0	pośladek	III	NMM	18	3,4	żyje
K/46,7	nerka	38,9	7,8	ręka	III	ALM	1,24	10,2	żyje
M/63,5	serce + płuca	50,4	13,2	tułów	NZ	SSM	0,5	0,5	żyje
K/75,6	nerka	73,3	2,3	gałka oczna	NZ	oczny	NZ	7,7	żyje

NMM – czerniak guzkowy, ALM – postać dystalna czerniaka, SSM – czerniak szerzący się powierzchownie, NZ – dane nieznanne

*Pacjent miał kolejnego czerniaka na tułowiu 3 lata po przeszczepieniu nerki

nowotworu i przewiduje się, że ta tendencja nie zmieni się przez kolejnych 30 lat [22]. W powiązaniu z coraz dłuższą przeżywalnością chorych z przeszczepami narządowymi można zakładać, że czerniak stanie się u nich istotnym problemem klinicznym.

Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym analizowano tak dużą liczbę przypadków czerniaka u chorych po przeszczepieniu narządów. Do badania włączono tylko przypadki czerniaka inwazyjnego. W przedstawionym materiale stwierdzono 5-krotnie zwiększoną zapadalność na czerniaka. Taki wzrost zachorowalności na ten nowotwór w populacji chorych po przeszczepieniu nerki był już wcześniej opisywany [23]. Istnieją również prace podające inne ryzyko zachorowania. Lindelöf i wsp. przeprowadzili analizę 5356 szwedzkich chorych po przeszczepieniu narządów, wśród których u 6 rozwinął się czerniak, i nie wykazali różnicy w częstości jego występowania w porównaniu z populacją ogólną [24]. Jain i wsp. obserwowali przez 8 lat 2 przypadki czerniaka wśród 1000 chorych po transplantacji wątroby. Nie wykazali różnic dotyczących częstości powstawania czerniaka w porównaniu z populacją ogólną [15]. Analiza danych irlandzkich chorych wykazała 6-krotnie większą częstość pojawiania się czerniaka w populacji biorców przeszczepów narządowych [19, 25]. W badaniu z Oksfordu obejmującym inny niż przedstawiony materiał własny stwierdzono 8-krotne zwiększenie częstości występowania czerniaka u chorych po przeszczepieniu nerki [2]. Podobne dane otrzymała również grupa londyńska, przy czym oba zespoły włączały do badań również przypadki czerniaka *in situ*, co znacznie zwiększało częstość jego występowania

[17]. Podobne badanie w grupie chorych pochodzenia afrykańsko-amerykańskiego wykazało aż 17,2-krotny wzrost częstości występowania czerniaka wśród chorych po przeszczepieniu narządu [20]. Wynik zwiększonej częstości występowania tego nowotworu w badanej populacji po przeszczepieniu nerki wydaje się wiarygodny, ponieważ opiera się na dużej liczbie grupie chorych, a ponadto do badania włączono tylko przypadki inwazyjne.

W badaniu oceniającym czas przeżycia i rokowanie u chorych po przeszczepieniu narządu z czerniakiem poddano analizie 9 przypadków tego nowotworu, który rozwinął się przed transplantacją, i 91 ognisk, które wystąpiły po przeszczepieniu narządu. Chorych, u których rozwinął się czerniak przed przeszczepieniem, obserwowano przez średnio 60 miesięcy (0,5–10,2 roku) od przeszczepienia. W tym tak długim czasie nie stwierdzono przypadków wznowy lub zgonów z powodu *melanoma*, a dane te różnią się od obserwacji innych autorów, w których wszyscy chorzy na czerniaka zmarli po transplantacji z powodu tego nowotworu [10, 26–30]. Za lepszy wynik w badanej grupie własnej może odpowiadać kilka czynników. Po pierwsze, dużą liczbę guzów rozpoznano w stadium T1 (3/9 – 30%, głębokość naciekania < 1 mm), a po drugie, średni czas pomiędzy rozpoznaniem czerniaka a przeszczepieniem wynosił 7,8 roku (5,1 roku w badaniu Penn) [10].

Ze względu na niewielką liczbę przypadków nie można jednoznacznie wskazać odstępu czasu, który należałoby zachować, aby bezpiecznie przeszczepiać narządy, bez ryzyka wznowy czerniaka. Wydaje się, że decyzja taka powinna być podejmowana dla każdego chorego indywidualnie, w zależności od cech kliniczno-histopatologicznych czerniaka i korzyści

dla chorego z przeprowadzonej transplantacji. Wydaje się jednak, że minimalny czas od rozpoznania *melanoma* do transplantacji powinien wynosić 5 lat dla przypadków w stadium T1 i T2, natomiast w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego – 10 lat.

Przeprowadzone badanie jest pierwszym, które ze względu na liczbę włączonych chorych jednoznacznie ocenia przeżycie odległe i rokowanie u osób po przeszczepieniu narządów, u których rozwinął się czerniak. Inne badania europejskie podają bardzo rozbieżne dane dotyczące tych zagadnień. Wiele z nich opierało się na niewielkiej liczbie chorych i nie miało prawidłowo dobranej grupy kontrolnej. W niniejszym badaniu grupę kontrolną dobrano kompatybilnie pod kątem wielu cech klinicznych i histopatologicznych z największej bazy danych Stanów Zjednoczonych zawierającej informacje na temat czerniaka. W pracy wykazano, że czerniaki w stadium T1 i T2 (< 2 mm) rozwijające się po transplantacji rosną podobnie jak w populacji ogólnej, natomiast znamienne gorsze rokowanie mają osoby z guzami czerniaka T3 i T4. Śmiertelność z powodu czerniaka w populacji objętej badaniem własnym wyniosła 13%. Analiza przypadków z CTTR (ang. *Cincinnati Transplant Tumour Registry*) wskazuje na 32-procentową śmiertelność wśród 177 chorych, u których rozpoznano czerniaka już po przeszczepieniu narządu. Jest to największa podawana w piśmiennictwie śmiertelność z powodu czerniaka u biorców narządów [30]. Mniejsza śmiertelność w grupie własnej wynika najprawdopodobniej z tego, że w badaniu amerykańskim było więcej guzów w stadium T3 i T4.

W badanej grupie 43% chorych przyznało się do bardzo dużej ekspozycji na promieniowanie UV, co wskazuje na potrzebę aktywnej profilaktyki przeciwsłonecznej w tej populacji. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że w populacji ogólnej czerniak w obrębie wcześniej istniejących znamion powstaje w około 25% przypadków [1, 26, 30, 31]. Częstość występowania znamion atypowych w populacji ogólnej szacuje się na około 5%, natomiast u chorych z rozpoznaniem czerniakiem na 15% [31–33]. Wśród osób objętych badaniem aż 37% miało znamiona atypowe, a czerniak rozwinął się w obrębie wcześniej istniejącego znamienia u 38% badanych. O zwiększonej częstości występowania znamion barwnikowych – zarówno typowych, jak i dysplastycznych – u chorych poddanych immunosupresji donoszono kilkakrotnie w piśmiennictwie i jest ona uważana za niezależny czynnik ryzyka rozwoju czerniaka w tej populacji [32–40]. Znamiona barwnikowe i czerniak są częstsze u dzieci po przeszczepieniu narządów w porównaniu z osobami dorosłymi [41–43]. Analiza danych z *Cincinnati Transplant Tumour Registry* za lat 1968–1995 wykaza-

ła, że 4% wszystkich czerniaków wystąpiło w tym czasie u dzieci, podczas gdy czerniak u dzieci immunokompetentnych stanowi tylko 0,3–0,4% wszystkich przypadków *melanoma*. Czerniak stanowił 12% wszystkich nowotworów skóry u chorych, którzy mieli przeszczep wykonany w dzieciństwie, oraz tylko 5% wszystkich nowotworów skóry u chorych poddanych przeszczepieniu w wieku dorosłym [43].

Podkreśla się, że w grupie osób immunokompetentnych wystąpienie raka skóry jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka w przyszłości [44–48]. Zostało to potwierdzone również w grupie własnej biorców przeszczepów narządowych, w której wykazano znamienne statystycznie związki powstawania czerniaka z wcześniejszym występowaniem BCC i SCC. Chorzy, którzy mieli zdiagnozowane ogniska raka skóry w przeszłości, powinni być oceniani w poradni dermatologicznej pod kątem wystąpienia czerniaka co 3–6 miesięcy.

Cechy kliniczne i histopatologiczne czerniaka w badanej grupie nie różniły się od cech występujących w populacji ogólnej. Wszystkie typy histopatologiczne czerniaka obserwowane w populacji ogólnej były również obecne u chorych po przeszczepieniu narządu. Jedyną różnicą dotyczyła lokalizacji pierwotnych ognisk czerniaka. W populacji ogólnej czerniak częściej lokalizował się na kończynach dolnych u kobiet i na plecach u mężczyzn [48], natomiast w przeprowadzonym badaniu nie obserwowano predylekcji lokalizacji związanej z płcią, co jest zgodne z wynikami badań dotyczących chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji [10]. Obserwacja ta wskazuje na konieczność badania dermatologicznego całej powierzchni skóry u każdego chorego po przeszczepie.

W niniejszej pracy nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy dotyczącej śmiertelności pomiędzy chorymi, u których zredukowano dawki leków immunosupresyjnych po rozpoznaniu czerniaka, i tymi, u których nie dokonano żadnej zmiany leczenia ($p = 0,335$). Należy jednak podkreślić, że powyższe wyniki są oparte na niewielkiej liczbie chorych. Zanim nie będzie dostępna analiza większej liczby przypadków, zaleca się postępowanie zgodne z opinią ekspertów w tej dziedzinie, tzn. znaczące zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie leków immunosupresyjnych [49]. Inną możliwością jest zmiana terapii inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) na leki z grupy inhibitorów mTOR (sirolimus, ewerolimus).

W przedstawionym badaniu u 3 chorych zastosowano sirolimus po rozpoznaniu czerniaka, jednak na ich podstawie nie można ocenić efektu terapeutycznego i rokowania. Konieczne są dalsze badania wielośrodkowe dla ustalenia potencjalnych korzyści

z zastosowania inhibitorów mTOR u biorców narządów z rozpoznaniem czerniakiem.

Należy również dalej obserwować chorych z rozpoznaniem czerniakiem w stadium zaawansowania T1 i T2 w celu ustalenia, czy utrzymana immunosupresja w jakikolwiek sposób wpłynie na czas ich przeżycia.

PODSUMOWANIE

Ze względu na to, że nie są znane skuteczne metody leczenia zaawansowanych postaci czerniaka, niezmiernie ważne jest wykrycie jego pierwotnych ognisk we wczesnym etapie rozwoju. Daje to szansę pełnego wyleczenia chorego po standardowym leczeniu chirurgicznym. Wydaje się, że jedynie regularne kontrole prowadzone przez dermatologa mogą zniżyć śmiertelność z powodu czerniaka i poprawić rokowanie wśród biorców narządów. Szczególną kontrolę należy zapewnić chorym ze znamionami atypowymi oraz tym, u których rozpoznawano czerniaka i/lub raki skóry w przeszłości.

Piśmiennictwo

1. **Matin R.N., Mesher D., Proby M.C., McGregor J.M., Bouwes Bavinck J.N, del Marmol V. i inni:** Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transpl* 2008, 8, 1891-1900.
2. **Imko-Walczuk B., Lally A., Mire L., Casabonne D., Hollowood K., Bordea C. i inni:** Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study: reply from authors. *Br J Dermatol* 2007, 156, 167-169.
3. **Imko-Walczuk B., Turner R., Wojnarowska F.:** Malignant melanoma. *Skin cancer after organ transplantation*. [w:] Book series: cancer treatment and research. E. Stockfelth, C. Ulrich (red.), Springer, US, 2009, 311-322.
4. **Morris P.J.:** Transplantation - a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004, 351, 2678-2680.
5. **Danovitch G.M., Pączek L., Senatorski G.:** Leki i protokoły immunosupresyjne w przeszczepianiu nerek. [w:] Podręcznik transplantacji nerek. G. Danovitch. (red.), Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2007, 49-92.
6. **Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S.:** Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2006. Drukonsul, Gdańsk, 2007.
7. **Hussussian C.J., Struewing J.P., Goldstein A.M., Higgins P.A., Ally D.S., Sheahan M.D. i inni:** Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994, 8, 15-21.
8. **Zuo L., Weger J., Yang Q., Goldstein A.M., Tucker M.A., Walker G.J. i inni:** Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996, 12, 97-99.
9. **Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. i inni:** Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002, 417, 949-954.
10. **Penn I.:** Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996, 61, 274-278.
11. **Stephens J.K., Everson G.T., Elliott C.L., Kam I., Wachs M., Haney J. i inni:** Fatal transfer of malignant melanoma from multiorgan donor to four allograft recipients. *Transplantation* 2000, 70, 232-236.
12. **Birkeland S.A., Storm H.H.:** Risk for tumour and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002, 74, 1409-1413.
13. **Morris-Stiff G., Steel A., Savage P., Devlin J., Griffiths D., Portman B. i inni:** Welsh Transplantation Research Group. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004, 4, 444-446.
14. **Elder G.J., Hersey P., Branley P.:** Remission of transplanted melanoma: clinical course and tumour cell characterisation. *Clin Transplant* 1997, 11, 565-568.
15. **Jain A.:** Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long-term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc* 1998, 30, 1403-1404.
16. **Le Mire L., Hollowood K., Gray D., Bordea C., Wojnarowska F.:** Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006, 154, 472-477.
17. **Brown V.L., Matin R.N., Cerio R., Leedham-Green M.E., Proby C.M., Harwood C.A.:** Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol* 2007, 156, 165-167.
18. **Laing M.E.:** Malignant melanoma in transplant patients: review of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 662-664.
19. **Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P., O'Kelly P., Conlon P.J., Murphy G.M.:** A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006, 154, 498-504.
20. **Hollenbeak C.S., Todd M.M., Billingsley E.M., Harper G., Dyer A.M., Lengerich E.J.:** Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 2005, 104, 1962-1967.
21. **Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson F., Reintgen D.S., Cascinelli N. i inni:** Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3622-3634.
22. **Diffey B.L.:** The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol* 2004, 151, 868-872.
23. **Penn I.:** Neoplasm in renal transplant recipients. [w:] *The kidney*. B.M. Brenner, F.C. Rector (red.), W.B. Saunders Com, Philadelphia, 1991, 1526-1530.
24. **Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Gabel H., Stern R.S.:** Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000, 143, 513-519.
25. **Laing M.E.:** Malignant melanoma in transplant patients: review of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 662-664.
26. **Leveque L., Dalac S., Domp Martin A., Louvet S., Euvrard S., Cateau B. i inni:** Melanoma in organ transplant patients. *Ann Dermatol Venereol* 2000, 127, 160-165.
27. **Penn I.:** Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997, 2, 7-12.
28. **Sheil A.G.:** Donor-derived malignancy in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2001, 33, 1827-1829.
29. **Penn I.:** Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997, 2, 14-17.
30. **Sheil A.G.R.:** Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 1977, 9, 1133-1136.
31. **Bevona C., Goggins W., Quinn T., Fullerton J., Tsao H.:** Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 2003, 139, 1620-1624.
32. **Hoover R., Fraumeni J.F.:** Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1973, 2, 55-57.
33. **Halpern A.C., Guerry D. IV, Elder D.E., Clark W.H. Jr, Synnestvedt M., Norman S. i inni:** Dysplastic nevi as risk

- markers of sporadic (non-familial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol* 1991, 127, 995-999.
34. **Kinlen L.J., Sheil A.G.R., Peto J., Doll R.:** Collaborative United Kingdom - Australasian study cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979, 2, 1461-1466.
 35. **Lindelóf B., Dal H., Wolk K., Malmborg N.:** Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005, 141, 447-451.
 36. **Bataille V., Bishop J.A., Sasieni P., Swerdlow A.J., Pinney E., Griffiths K. i inni:** Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer* 1996, 73, 1605-1611.
 37. **Smith C.H., McGregor J.M., Barker J.N., Morris R.W., Rigden S.P., MacDonald D.M. i inni:** Excess melanocytic naevi in children with renal allografts. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28, 51-55.
 38. **Szepietowski J., Wasik F., Szepietowski T., Włodarczyk M., Sobczak-Radwan K., Czyż W. i inni:** Excess benign melanocytic naevi in renal transplant recipients. *Dermatology* 1997, 194, 17-19.
 39. **Swerdlow A.J., English J., MacKie R.M., O'Doherty C.J., Hunter J.A., Clark J. i inni:** Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J* 1986, 292, 1555-1559.
 40. **Garbe C., Buttner P., Weiss J., Soyer H.P., Stocker U., Krüger S. i inni:** Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicentre case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994, 102, 695-699.
 41. **Thomson M.A., Suggett N.R., Nightingale P.G., Milford D.V., Baumann U., Kelly D.A. i inni:** Skin surveillance of a U.K. paediatric transplant population. *Br J Dermatol* 2007, 156, 45-50.
 42. **Euvrard S., Kanitakis J., Cochat P., Claudy A.:** Skin cancers following pediatric organ transplantation. *Dermatol Surg* 2004, 30, 616-621.
 43. **Penn I.:** De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998, 2, 56-63.
 44. **Behrend M.C., Kolditz M., Kliem V., Oldhafer K.J., Brunkhorst R., Frei U. i inni:** Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29, 834-835.
 45. **Euvrard S.:** Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol* 1991, 1, 175-184.
 46. **Greene M.H.:** The prevention of cutaneous malignant melanoma: high risk groups, chemoprevention, education and screening. [w:] *Current research and clinical management of melanoma*. L. Nathanson (red.), Kluwer, Boston, 1993, 103.
 47. **Greene A.C., O'Rourke M.G.E.:** Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985, 74, 977.
 48. **Bulliard J.L., De Weck D., Fisch T., Bordoni A., Levi F.:** Detailed site distribution of melanoma and sunlight exposure: aetiological patterns from a Swiss series. *Ann Oncol* 2007, 18, 789-794.
 49. **Otley C., Berg D., Ulrich C., Stasko T., Murphy G.M., Salasche S.J. i inni:** Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006, 154, 395-400.

Otrzymano: 22 VII 2011 r.

Zaakceptowano: 7 XI 2011 r.