

*ŁUKASZ KOZAK¹, JACEK JANISZEWSKI^{1,2}, JOANNA WOŹNIAK^{1,2}, MARTYNA KAMROWSKA¹,
BEATA JANUSZKO-GIERGIELEWICZ^{3,4}

Rak jelita grubego po zabiegu przeszczepienia nerki – czynniki ryzyka i konieczność profilaktyki

Colorectal cancer after kidney transplantation – risk factors and the need for prevention

¹Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Independent Public Healthcare Centre, Ministry of the Interior and Administration with Warmia and Mazury Oncology Centre, Olsztyn

²Department of Cardiology and Internal Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn

³Department of General, Liver and Transplant Surgery, Antoni Jurasz University Hospital No. 1 in Bydgoszcz

⁴Department of Family Medicine and Infectious Diseases, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn

Streszczenie

Przeszczepienie nerki (PN) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest uznawane za metodę leczenia nerkozastępczego, która daje im najdłuższe przeżycie oraz najwyższy jego komfort. PN zmniejsza narażenie na wiele powikłań związanych z przewlekłą dializoterapią, umożliwia również pacjentom po transplantacji tego narządu pełne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym oraz społecznym. Jak każda forma leczenia posiada ona jednak swoje ograniczenia. Spowodowane są one przede wszystkim koniecznością stosowania przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. Udowodniono, że przewlekła immunosupresja zwiększa ryzyko występowania nowotworów. Najczęściej występującymi nowotworami mającymi związek z immunosupresją są nowotwory skóry. Również ryzyko rozwoju raków narządów litych jest kilkakrotnie wyższe po PN w porównaniu z populacją ogólną. Choroby nowotworowe są jedną z głównych przyczyn zgonów chorych po PN. Wynika to z podstępnej i agresywnej ich przebiegu w tej populacji pacjentów oraz częstej konieczności modyfikowania stosowanej terapii onkologicznej. W przedstawionej pracy, na podstawie analizy dostępnych danych z piśmiennictwa oraz doświadczeń własnych, autorzy dyskutują fakt zwiększonej częstości występowania raka jelita grubego (RJG) u chorych po PN, odmienności jego przebiegu oraz potencjalnych możliwości jego profilaktyki w tej szczególnej grupie chorych. W oparciu o tę analizę autorzy postulują również konieczność wprowadzenia ścisłych, ujednoczonych dla wszystkich ośrodków transplantacyjnych zaleceń, dotyczących nadzoru onkologicznego w kierunku wczesnej wykrywalności RJG u pacjentów po PN.

Summary

Kidney transplantation (KT) in patients with chronic kidney disease is considered a method of renal replacement therapy offering the longest and most comfortable survival possible. Kidney transplantation reduces the risk of multiple complications associated with chronic dialysis, as well as allows patients after transplantation of this organ for full participation in family and social life. However, like any other treatment modality, kidney transplantation has its limitations. These are primarily associated with the need for chronic immunosuppressive therapy. It was shown that chronic immunosuppression increases the risk of cancer. Skin cancers are the most common immunosuppression-related neoplasms. Also, the risk of solid organ

Słowa kluczowe

rak jelita grubego, przeszczepienie nerki, kolonoskopia przesiewowa

Keywords

colorectal cancer, kidney transplantation, screening colonoscopy

cancers is several times higher after kidney transplantation compared to the general population. Cancer is one of the leading causes of mortality in kidney graft recipients. This is due to its insidious and aggressive course in this patient population and the frequent need to modify anticancer therapy. In this paper, we discuss the increased incidence of colorectal cancer (CRC) in patients after kidney transplantation, differences in the course of the disease, as well as its potential prevention, based on the available literature and our own experience. Based on our analysis, we postulate the need for strict recommendations unified for all transplantation centres, regarding oncological surveillance for early detection of colorectal cancer in patients after kidney transplantation.

WPROWADZENIE

Problemem współczesnej transplantologii jest powszechnie znany oraz szeroko dyskutowany w środowiskach medycznych niedobór narządów do przeszczepienia. Nie mniejszym wyzwaniem tej dziedziny jest walka z głównymi winowajcami krótszego przeżycia biorców narządów po transplantacji, jakimi są powikłania sercowo-naczyniowe oraz bardziej agresywny niż w populacji ogólnej rozwój nowotworów u tych pacjentów.

Najczęściej przeszczepianym narządem unaczynionym zarówno na świecie, jak i w Polsce jest nerka. W 2019 roku w Polsce wykonano 1473 zabiegi przeszczepienia narządów od dawców zmarłych, w tym przeszczepiono 907 nerek. Od dawców żywych przeszczepiono 73 narządy, w tym 52 nerki. Statystyka ta od kilku lat nie ulega istotnym zmianom, nie dokonał się też w tym zakresie oczekiwany postęp. W grudniu 2019 roku na przeszczep narządowy oczekiwało w Polsce 1947 osób, a ok. 50% z nich było wpisanych na listę oczekujących na przeszczepienie nerki (PN) (1). Powyższe dane obrazują liczebność opisywanej populacji pacjentów. W niej właśnie czujność onkologiczna powinna być szczególnie wzmożona i wymaga odrębnie opracowanych standardów profilaktyki przeciwnowotworowej.

Jak wyżej wspomniano, nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów u pacjentów po PN, chorzy ci są bardziej narażeni na ich występowanie niż populacja ogólna (2, 3).

Rak jelita grubego (RJG) i rak odbytu są trzecim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Odpowiadają one za ok. 8% zgonów z przyczyn nowotworowych, co stanowi obecnie czwartą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu na świecie. Powodują one ok. 600 tys. zgonów rocznie (4). W większości przypadków RJG jest przypadkowy, tylko w ok. 5-10% jego przyczyną jest obciążenie genetyczne (4).

RJG po PN występuje 2-3 razy częściej niż w populacji ogólnej (5), jego rozwój jest szybszy i bardziej agresywny, biorcy w chwili rozpoznania choroby są młodszy, osiąga się u nich gorsze wyniki leczenia (6). Warto podkreślić, że przeciętnie nerka przeszczepiona (NP) od dawcy zmarłego funkcjonuje 7-10 lat, a od dawcy żywego ok. 15 lat (7). Istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że u pacjentów predysponowanych do inicjacji procesu nowotworowego w okresie dobrej funkcji przeszczepu, co często obserwuje się w codziennej praktyce.

INTRODUCTION

The shortage of organs for transplantation is a widely known problem of modern transplantation medicine, which is broadly discussed in medical societies. Combating the main causes of shorter survival in organ transplant recipients, such as cardiovascular complications and more aggressive development of malignancies compared to the general population, is no less challenging.

The kidney is the most commonly transplanted vascularised organ both in Poland and worldwide. A total of 1,473 transplantations from deceased donors, including 907 kidneys, were performed in Poland in 2019. A total of 73 organs, including 52 kidneys, were transplanted from live donors. These statistics have not changed significantly for several years, and the expected progress has not been made in this respect. A total of 1,947 patients awaited organ transplantation in Poland in 2019, including 50% of patients on the waiting list for the kidney (1). The above data illustrate the size of the described patient population. These patients require particularly increased oncological vigilance and special standards for cancer prevention.

As mentioned above, cancer is one of the leading causes of mortality in patients after kidney transplantation (KT), who are at an increased risk of malignancy compared to the general population (2, 3).

Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy in men and the second most common malignancy in women. It accounts for 8% of cancer-related deaths, which makes it the fourth leading cause of cancer-related mortality globally. CRC is responsible for about 600,000 deaths annually (4). Most cases of CRC are sporadic, with only about 5-10% of cases due to genetic predisposition (4).

CRC is 2-3 times more common in patients after KT compared to the general population (5); it shows more rapid and aggressive growth pattern, the affected recipients are younger at diagnosis, and they have worse treatment outcomes (6). It should be emphasised that a kidney transplanted from a deceased and a living donor functions for an average of 7-10 and about 15 years, respectively (7). Therefore, there is a high probability of neoplastic process initiation in predisposed patients during the period of good graft function, which is often observed in everyday practice.

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA JELITA GRUBEGO

W 2013 roku Johnson i wsp. przeanalizowali dostępną literaturę i wyodrębnili następujące czynniki ryzyka rozwoju RJG: nadwaga i otyłość, niska aktywność fizyczna, palenie tytoniu, cukrzyca, nieswoiste choroby zapalne jelit, nadużywanie alkoholu, radioterapia w obrębie miednicy, akromegalia. Podkreślano też istotną rolę uwarunkowań genetycznych: występowanie RJG w rodzinie, zespół Lyncha, rodzinny RJG typu X, zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej, zespół Peutza-Jeghersa, polipowatość związana z mutacją MYH (8).

W tabeli 1 zestawiono czynniki ryzyka RJG postulowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (4).

Sposób odżywiania wydaje się być najważniejszym czynnikiem środowiskowym w etiologii RJG. W licznych pracach udokumentowano wpływ diety bogatej w czerwone mięso na wzrost ryzyka rozwoju RJG (9). Ten związek przyczynowo-skutkowy może być bezpośredni lub pośredni, ponieważ dieta bogata w mięso może zawierać niedobór innych składników, takich jak błonnik i polifenole z owoców i warzyw (10). Sam sposób obróbki termicznej mięsa może wpływać na wzrost jego potencjału karcynogenego. Gotowanie mięsa w wysokich temperaturach

RISK FACTORS FOR COLORECTAL CANCER

In 2013, Johnson et al. analysed the available literature and identified the following risk factors for CRC: overweight and obesity, lack of physical activity, smoking tobacco, diabetes, inflammatory bowel diseases, excess consumption of alcohol, pelvic radiotherapy, and acromegaly. The important role of genetic factors, such as family history of CRC, Lynch syndrome, type X CRC, familial adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome and MYH-associated polyposis, was also emphasised (8).

CRC risk factors postulated by the National Cancer Registry are shown in table 1 (4).

It seems that diet is the most important environmental factor involved in the aetiology of CRC. The impact of diet high in red meat on the increased risk of CRC has been documented in numerous studies (9). This causal relationship may be either direct or indirect as a meat-rich diet may be deficient in other components, such as fibre and fruit/vegetable polyphenols (10). Thermal processing of meat itself can also contribute to its increased carcinogenic potential. When meats are cooked at higher temperatures, mutagenic and

Tab. 1. Czynniki ryzyka raka jelita grubego według Krajowego Rejestru Nowotworów (4)

Czynnik ryzyka	Opis
Wiek	Po 50. roku życia wzrost ryzyka zachorowania
Nieswoiste choroby zapalne jelit	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – 20-krotny wzrost ryzyka zachorowania, choroba Leśniowskiego-Crohna – 3-krotny wzrost ryzyka
Zespół metaboliczny	Nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, hipertriglicydemia, niski cholesterol HDL – wzrost ryzyka, głównie u mężczyzn
Palenie tytoniu	W USA 1/5 raków jelita ma związek z paleniem tytoniu
Tryb życia	Niska aktywność fizyczna
Rasa	Większe ryzyko wśród Afroamerykanów oraz Żydów aszkenazyjskich
Czynniki geograficzne	Częściej występuje w Europie, Ameryce Północnej, Australii i Japonii niż w Afryce czy Azji
Dodatni wywiad w kierunku występowania gruczolaków lub raka jelita grubego	
Uwarunkowania genetyczne	Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP) wiąże się ze 100% życiowym ryzykiem zachorowania Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC) – ryzyko zachorowania 70-80%
Dieta	Dieta ubogobłonnikowa, bogatotłuszczowa, wysokokaloryczna, uboga w wapń, nadużywanie alkoholu
Przebyta radioterapia na okolicę jamy brzusznej	
Przebyta cholecystektomia	
Obecność ureterosigmoidostomii	500-krotnie większe ryzyko zachorowania
Rodzinne występowanie raka jelita grubego przy braku cech klasycznego zespołu predyspozycji genetycznej	

Tab. 1. Risk factors for colorectal cancer according to the National Cancer Registry (4)

Risk factor	Description
Age	Increased risk after the age of 50 years
Inflammatory bowel diseases	Ulcerative colitis – 20-fold increase in the risk, Crohn’s disease – 3-fold increase in the risk
Metabolic syndrome	Hypertension, obesity, diabetes, hypertriglyceridaemia, low HDL cholesterol – increased risk, mainly in men
Smoking tobacco	1/5 of CRCs are associated with tobacco smoking in the USA
Lifestyle	Poor physical activity
Race	Higher risk among African Americans and Ashkenazi Jews
Geographical factors	More common in Europe, North America, Australia and Japan than in Africa or Asia
Positive history of adenomas or CRC	
Genetic factors	Familial adenomatous polyposis (FAP) is associated with a 100% lifetime risk of developing CRC
	Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) – 70-80% risk of CRC
Diet	Low-fibre, high-fat, high-calorie diet low in calcium, alcohol abuse
Previous history of abdominal radiation therapy	
Prior cholecystectomy	
Ureterosigmoidostomy	500-fold increased risk
Family history of CRC in the absence of signs of classical genetic predisposition syndrome	

może prowadzić do powstawania mutagennych i rakotwórczych amin heterocyklicznych poprzez interakcję kreatyniny mięśniowej z aminokwasami (11), a także tworzenie związków N-nitrozowych (12). Hem zawarty w mięsie może działać jako czynnik nitrozujący, sprzyjający tworzeniu związków N-nitrozowych. Ciemniejsze mięso jest bardziej obfite w hem niż białe mięso, dlatego wysokie spożycie czerwonego mięsa (wołowiny, wieprzowiny lub jagnięciny) może zwiększać ryzyko RJG (13, 14). Udowodniono związek pomiędzy żelazem zawartym w hemie a rozwojem polipów okrężnicy, gruczolaków i RJG (15-18). Znaczenie ma również dieta uboga w selen i włókna roślinne. Ma ona niekorzystny wpływ na florę bakteryjną jelit, indukuje syntezę związków rakotwórczych, jednocześnie wydłuża ich pasaż przez jelito grube (19).

Zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 2 a ryzykiem RJG jest dobrze udowodniona. Silny związek między cukrzycą typu 2 a wzrostem zachorowań na RJG i odczynicy przedstawiono w metaanalizie dokonanej przez Larsson i wsp. w 2005 roku (20). W swojej pracy przeanalizowali oni 15 badań, na podstawie których stwierdzono, iż w przypadku cukrzycy typu 2 występuje wzrost ryzyka RJG (20-22).

W 2015 roku Díaz-Algorri i wsp. potwierdzili tę hipotezę, analizując grupę 451 pacjentów. Na podstawie uzyskanych dowodów stwierdzono, iż cukrzyca typu 2 stanowi istotny

carcinogenic heterocyclic amines are formed as a result of interaction between muscle creatinine and amino acids (11), as well as N-nitroso compounds are formed (12). The heme contained in meat may act as a nitrosating agent, promoting formation of N-nitroso compounds. Since red meats have a higher content of heme than white meats, high consumption of red meat (beef, pork or lamb) may increase the risk of CRC (13, 14). A relationship was demonstrated between heme iron and colonic polyps, adenomas and CRC (15-18). Diet low in selenium and plant fibres also plays an important role. It has negative effects on the intestinal bacterial flora, induces synthesis of carcinogens and slows their passage through the large intestine (19).

Type 2 diabetes is known to be associated with an increased risk of CRC. Larsson et al. demonstrated a strong correlation between type 2 diabetes and an increased incidence of CRC in their 2005 meta-analysis (20). Based on an analysis of 15 studies, the authors concluded that the risk of CRC is increased in T2D (20-22).

This hypothesis was confirmed in 2015 by Díaz-Algorri et al., who assessed a group of 451 patients. Based on the collected evidence they found that type 2 diabetes is an important risk factor for colorectal neoplasia, especially in women (23, 24).

czynnik ryzyka neoplazji w jelicie grubym, zwłaszcza w podgrupie kobiet (23, 24).

Jak wiadomo, insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor* – IGF-1) odgrywają ważną rolę w metabolizmie człowieka, ale również regulują wzrost i proliferację komórek. Oprócz roli w metabolizmie glukozy, insulina stymuluje również wzrost nabłonka okrężnicy. Wykazano, iż komórki nabłonka RJG w porównaniu z prawidłowym nabłonkiem jelita grubego posiadają zwiększoną gęstość receptora insuliny (22). Warto podkreślić, że proproliferacyjny efekt insuliny wykazano jedynie przy ponadfizjologicznym jej poziomie w osoczu (25).

Komórki nabłonka jelita grubego i RJG posiadają receptory IGF-1. Aktywacja IGF-1 prowadzi do zahamowania apoptozy i progresji w cyklu komórkowym (26). Insulina i IGF-1 nie posiadają bezpośredniego działania mutagennego. Zmiany w okrężnicy u chorych na cukrzycę typu 2 przebiegają zgodnie z sekwencją gruczolak-rak, natomiast działanie insuliny i IGF-1 może tylko prowadzić do przyspieszenia tego procesu (22).

Jak wyżej wspomniano, wzrost ryzyka RJG związany jest również z otyłością (27). Ryzyko rozwoju raka okrężnicy u otyłych mężczyzn i kobiet jest znacząco wyższe, przy czym siła onkogenezy jest większa u otyłych mężczyzn niż kobiet (28). Stwierdzono również, iż otyłość brzuszna zwiększa ryzyko pojawienia się gruczolaka w porównaniu z osobami bez otyłości (29).

Jednoznacznie udowodniono, że palenie tytoniu powoduje wzrost ryzyka zachorowania i zgonu z powodu RJG (30, 31). Ryzyko to jest wprost proporcjonalne do ilości dziennie wypalanych papierosów (paczek) (32). Palenie tytoniu wiąże się także z większym ryzykiem powstawania polipów w jelicie grubym (33).

CZYNNIKI RYZYKA I PRZEBIEG RAKA JELITA GRUBEGO PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Chorzy po PN, poza narażeniem na opisane powyżej czynniki ryzyka, charakterystyczne dla populacji ogólnej, posiadają dodatkowo czynniki stwierdzone tylko w tej grupie chorych. Występują u nich więc czynniki ryzyka RJG „tradycyjne”, udowodnione w literaturze, oraz czynniki będące konsekwencją przewlekłej choroby nerek (PChN) oraz leczenia immunosupresyjnego.

Ryzyko nowotworzenia u chorych z PChN jest większe niż w populacji ogólnej w związku z zaburzeniami funkcjonowania układu odpornościowego, upośledzeniem procesów naprawy nici kwasu deoksyrybonukleinowego, zwiększoną ilością reaktywnych form tlenu, karcynogennym działaniem amin heterocyklicznych i nitrozodimetyloamin, zwiększonym stężeniem parathormonu, obniżonym poziomem 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, podwyższonymi wykładnikami procesu zapalnego. Istotne znaczenie w procesie karcynogenezy mają stosowane leki (przebyte leczenie immunosupresyjne, przyjmowanie w nadmiernej ilości leków przeciwbólowych, stosowane leczenie moczopędne) oraz wcześniejsza dializoterapia, z którą często wiąże się przyjmowanie preparatów żelaza i/lub erytropoetyny. Istotne znaczenie ma również czas trwania dializoterapii – ryzyko nowotworu wzrasta z każdym jej rokiem o 10-20% powyżej 2-3 lat jej prowadzenia (34, 35).

Insulin and insulin-like growth factor (IGF-1) are known to play an important role in human metabolism, but they are also responsible for regulating cellular growth and proliferation. In addition to its role in glucose metabolism, insulin also stimulates colon epithelial growth. CRC epithelial cells have been shown to have an increased density of insulin receptors compared to normal colonic epithelium (22). It should be emphasised that the pro-proliferative effects of insulin have been shown only at its plasma levels above physiological norms (25).

Colonic and CRC epithelial cells express IGF-1 receptors. Activation of IGF-1 leads to apoptosis inhibition and cell cycle progression (26). Insulin and IGF-1 have no direct mutagenic effect. The pattern of colonic transformations follows the adenocarcinoma-cancer sequence in patients with type 2 diabetes, while insulin and IGF-1 can only accelerate this process (22).

As already mentioned above, the risk of CRC is also increased in obese individuals (27). The risk of colon cancer is significantly increased in obese men and women, with stronger carcinogenesis in obese men than women (28). It was also found that individuals with abdominal obesity have an increased risk of developing adenoma compared to those non-obese (29).

Also, it was clearly demonstrated that tobacco smokers are at an increased risk of death from CRC (30, 31). This risk is proportional to the number of cigarettes smoked per day (pack years) (32). Smoking is also associated with an increased risk of developing colorectal polyps (33).

RISK FACTORS AND THE COURSE OF COLORECTAL CANCER AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

In addition to the above mentioned risk factors characteristic for the general population, patients after KT are exposed to additional risk factors specific for this group. Therefore, these patients are exposed both to traditional risk factors for CRC, which are proven in the literature, and risk factors resulting from chronic kidney disease (CKD) and immunosuppressive therapy. Patients with CKD are at an increased risk of cancer compared to the general population due to immune dysfunction, impaired DNA repair, higher levels of reactive oxygen species, carcinogenic effects of heterocyclic amines and nitrosodimethylamines, increased levels of parathyroid hormone, reduced levels of 1,25-dihydroxycholecalciferol, and increased inflammatory markers. Pharmacotherapy (previous immunosuppressive treatment, excess use of analgesics, the use of diuretics) and previous dialysis therapy, which is often associated with the use of iron and/or erythropoietin therapy, also play an important role in carcinogenesis. The duration of dialysis is also important – the risk of cancer increases by 10-20% per year for dialysis duration over 2-3 years (34, 35).

In the case of KT, the possible donor/recipient cancer transmission (0.02-0.2% of all transplantation) is an important factor contributing to cancer development in the latter (34, 36).

Po PN ważne znaczenie w rozwoju nowotworu u biorcy ma możliwość jego przeniesienia od dawcy (0,02-0,2% wszystkich transplantacji) (34, 36). Stosunkowo wysokie ryzyko przeniesienia od dawcy wiąże się z występowaniem u niego raka nerkowokomórkowego, czerniaka złośliwego, chłoniaka, raka płuc, raka piersi, nabłoniaka kosmówkowego i RJG (34).

Leki immunosupresyjne, ich rodzaj oraz czas stosowania mają istotny wpływ na rozwój nowotworów. Wynika on pośrednio z hamowania odpowiedzi immunologicznej, jak i z bezpośredniego proonkogenego działania tych leków (37, 38). Udowodniono, iż ryzyko rozwoju nowotworów jest tym większe, im większa jest siła sumaryczna oddziaływania stosowanych leków immunosupresyjnych (39).

Schematy immunosupresji po PN są najczęściej trójlekowe ze względu na wysoką immunogenność tego narządu, z tego też powodu ryzyko rozwoju RJG po transplantacji nerki, ze względu na siłę oddziaływania immunosupresji, jest większe niż po przeszczepieniu innych narządów, np. wątroby, gdzie częściej wystarczające są schematy immunosupresji dwu- lub nawet jednolekowe dla utrzymania zadowalającej funkcji wątroby po jej przeszczepieniu (40-42).

Ryzyko zgonu w istotny sposób wzrasta po 10 latach od transplantacji. RJG u pacjentów po PN w porównaniu z populacją ogólną występuje częściej u młodszych chorych (58 vs. 70 lat) i gorzej rokuje (5 lat przeżywa 43,5 vs 62,3%) (43, 44). Charakterystykę RJG po PN przedstawiono w tabeli 2.

Większość RJG wywodzi się histopatologicznie ze zmian łagodnych, tj. polipów gruczolakowatych. Polipy oraz rak we wczesnym stadium z reguły nie dają objawów (45), pojawiają się one dopiero w późnym okresie choroby. W przypadku pacjentów po PN jest to szczególnie groźne ze względu na utrudnienia w terapii stadiów zaawansowanych choroby z powodu możliwej dysfunkcji NP i wynikających z tego ograniczeń i/lub przeciwwskazań do stosowania chemioterapii.

Badacze z Kliniki Mayo opublikowali pracę, która była wynikiem analizy grupy 115 pacjentów po przeszczepieniu narządu litego, z których 63 spełniało kryteria badania (pozostali mieli rozpoznawany nowotwór jeszcze przed przeszczepieniem) i rozwinęli RJG po transplantacji (46). W grupie badanej 44% pacjentów było po PN, a 35% po transplantacji wątroby. Średni czas od przeszczepienia do rozpoznania RJG wynosił 59 miesięcy,

A relatively high risk of donor-recipient transmission has been observed for renal cell carcinoma, malignant melanoma, lymphoma, lung cancer, breast cancer, choriocarcinoma, and CRC in the donor (34).

Immunosuppressants, their type and duration of their use have a significant impact on carcinogenesis. This results indirectly from the immune response as well as from the direct pro-oncogenic effects of these agents (37, 38). It was demonstrated that the risk of cancer increases with an increasing total intensity of immunosuppressive therapy (39).

Usually triple immunosuppressive regimens are used after KT due to the high immunogenicity of this organ; therefore, due to the intensity of immunosuppression, the risk of CRC after KT is higher compared to other organs, such as the liver, where mono- or dual-immunosuppression is sufficient to maintain good function of transplanted liver (40-42).

The risk of death significantly increases 10 years after transplantation. Compared to the general population, CRC is more common in younger patients after KT (58 vs 70 years) and is associated with worse prognosis (5-year survival 43.5 vs 62.3%) (43, 44). The characteristic of CRC after KT is presented in table 2.

Most CRCs histologically arise from benign lesions, i.e. adenomatous polyps. Polyps and early-stage cancer are usually asymptomatic (45) until advanced stage of the disease. This is particularly dangerous in patients after KT due to therapeutic difficulties in advanced stages of the disease, which result from the possible dysfunction of the transplanted kidney and the resulting limitations and/or contraindications for chemotherapy.

Mayo Clinic researchers published an analysis of 115 patients after solid organ transplantation, of whom 63 met the inclusion criteria (the excluded patients had cancer diagnosed prior to transplantation) and developed CRC after transplantation (46). The study group included 44% of patients after kidney and 35% after liver transplantation. Mean time elapsed between transplantation and CRC diagnosis was 59 months; with stage 4 CRC in 15 patients and stage 3 CRC in 13 patients. Mean survival time was 30.8 months.

Tab. 2. Odrębność czynników ryzyka raka jelita grubego po przeszczepieniu nerki (34, 37, 39)

Czynnik ryzyka	Charakterystyka
Czas po PN	Znaczny wzrost ryzyka po 10 latach od PN
Choroba podstawowa nerek i sposób jej leczenia przed PN	Wzrost ryzyka wiąże się ze stosowanym w przeszłości leczeniem immunosupresyjnym, sterydoterapią, długością okresu dializoterapii
Wiek	Wcześniejszy niż w populacji ogólnej wiek zachorowania
Agresywny przebieg choroby	Szybsza niż w populacji ogólnej progresja nieleczzonego RJG
Rodzaj stosowanej immunosupresji po PN	Ryzyko jest różne w zależności od stosowanych leków oraz schematu immunosupresji (dwu-, trójlekowa)

PN – przeszczepienie nerki; RJG – rak jelita grubego

Tab. 2. Risk factors for colorectal cancer after kidney transplantation (34, 37, 39)

Risk factor	Characteristic
Time since KT	Significantly increased risk 10 years after KT
Underlying kidney disease and its treatment prior to KT	Increased risk is associated with previous immunosuppressive therapy, steroid therapy and the length of dialysis therapy.
Age	Disease onset at a younger age than in the general population
Aggressive course of the disease	More rapid progression of untreated CRC than in the general population
Type of immunosuppressive therapy used after KT	The risk varies, depending on agents used and immunosuppression regimen (dual, triple)

KT – kidney transplantation; CRC – colorectal cancer

15 przebadanych miało RJG w 4 stadium zaawansowania, a 13 z nich w stadium 3. Średni czas przeżycia wynosił 30,8 miesiąca. Stwierdzono, że przeżycie 5-, 10- i 15-letnie wynosiło odpowiednio 42,5, 17,9 i 7,5%. Żaden z pacjentów w stadium 4 nie przeżył 5 lat. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla pacjentów w stadium 1, 2 i 3 wynosił odpowiednio 77, 50 i 42% (46).

W polskim badaniu opublikowanym w 2016 roku, grupa badaczy z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego podjęła próbę przebadania 950 pacjentów będących pod opieką poradni nefrologicznej (47). Z tej grupy tylko 180 osób wypełniło ankietę dotyczącą występowania objawów alarmowych RJG, a 100 z nich dodatkowo wykonało test na krew utajoną w kale (ang. *faecal occult blood test* – FOBT). Po uzyskaniu wstępnych wyników 45 osób zakwalifikowano do badań endoskopowych. Z tej grupy rozpoznano chorobę uchyłkową okrężnicy u 18 pacjentów, polipy okrężnicy u 14, chorobę zapalną jelit u 7, a RJG u 3 pacjentów (47).

Zespół autorów przedstawianej pracy opisał przypadek 57-letniego pacjenta, u którego rozpoznano RJG po 17 latach od PN (48). Chory rozwinął PChN na tle przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek (biopsja nerki 1986 – *glomerulonephritis chronica endocapillaris*), w okresie przed PN nie stosowano leczenia immunosupresyjnego (48).

Po zabiegu transplantacji nerki pacjent przebywał pod kontrolą Poradni Transplantacyjnej. Przez cały okres opieki ambulatoryjnej funkcja NP była zadowalająca, modyfikowano leczenie immunosupresyjne według obowiązujących protokołów immunosupresyjnych pod kontrolą poziomu leków immunosupresyjnych w surowicy. Regularnie wykonywano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej (co 2-3 lata), w których nie stwierdzano istotnych odchyśleń od normy. Innych badań z zakresu diagnostyki przewodu pokarmowego nie wykonywano. Po 16 latach od PN, z powodu pogłębiającej się niedokrwistości lekarz POZ zalecił choremu przyjmowanie doustnych preparatów żelaza. Poza pogłębiającą się niedokrwistością pacjent zauważył spadek masy ciała. Chory wykonał wówczas USG jamy brzusznej, w którym nie stwierdzono patologii, oraz badanie FOBT, które wypadło dodatnio. Wykonano również gastroskopię, w której uwidoczniło się gastropatię aftową. W warunkach szpitalnych wykonano kolonoskopię, w której zobrazowano w okolicy zagięcia prawego okrężnicy półokrężne owrzodzenie ok. 4 x 2 cm, ze sztywnym dnem i wałowatymi brzegami.

The estimated 5-, 10- and 15-year survival rates were 42.5, 17.9 and 7.5%, respectively. None of patients with stage 4 CRC survived 5 years. The estimated 5-year survival rates for patients with stage 1, 2 and 3 CRC were 77, 50, and 42%, respectively (46).

In 2016, a team of Polish researchers from the Medical University of Gdańsk published a study describing their attempt to investigate a group of 950 patients under the care of a nephrological clinic (47). Of this group, only 180 patients completed a questionnaire on the alarming symptoms of CRC, and 100 of these patients had faecal occult blood test (FOBT) performed. Based on preliminary results, 45 patients were qualified for endoscopy. In this group, colonic diverticulitis was diagnosed in 18, colonic polyps in 14, inflammatory bowel disease in 7, and CRC in 3 patients (47).

The authors of this paper described a case of a 57-year-old patient diagnosed with CRC 17 years after KT (49). He developed CKD secondary to chronic glomerulonephritis (1986 renal biopsy – *glomerulonephritis chronica endocapillaris*), no immunosuppressive therapy was used before KT (48).

The patient was under the care of the Transplant Outpatient Clinic after kidney transplantation. The function of the transplanted kidney was satisfactory throughout the period of outpatient care; immunosuppressive therapy was modified in accordance with the immunosuppression protocols current at that time, with monitoring of serum immunosuppressants. Abdominal ultrasound was regularly performed (every 2-3 years), and showed no significant abnormalities. No other diagnostic investigations of the GI tract were performed. Sixteen years after KT, the patient was recommended by a primary care physician to start oral iron therapy due to worsening anaemia. In addition to worsening anaemia, the patient reported weight loss. Abdominal ultrasonography showed no pathologies, but FOBT was positive. Gastroscopy revealed aphthous gastropathy. Colonoscopy was performed in a hospital setting, and showed a 4 x 2 cm semicircular ulceration with a stiff bottom and heaped-up edges in the region of the right colon bend. Abdominal ultrasound was also performed during diagnostic hospital stay, which showed multiple

Podczas hospitalizacji diagnostycznej wykonano również USG jamy brzusznej, w którym opisano liczne, niejednorodne zmiany o typie przerzutów w wątrobie. W wykonanym badaniu tomograficznym klatki piersiowej opisano w płucach zmiany prawdopodobnie również o charakterze zmian przerzutowych.

Jak to przedstawiono w opisywanym przypadku, w chwili rozpoznania nowotworu stwierdzono już rozsiany proces nowotworowy, a powodem rozpoczęcia diagnostyki były niedokrwistość i utrata masy ciała. Są to późne objawy alarmowe, które często ujawniają się dopiero w fazie zaawansowanej, często skazując chorego już jedynie na leczenie paliatywne. W opisanym przypadku pacjent od czasu rozpoznania PChN ani przed zabiegiem PN, ani po zabiegu PN, tj. przez ok. 30-letni okres trwania choroby, nie był poddany skriningowi w kierunku RJG, pomimo stałej kontroli w poradniach specjalistycznych. Mając na uwadze, że rozwój RJG postępuje w sposób powolny przez kilka lat (ok. 10 lat w populacji ogólnej) (49), zastosowanie badań profilaktycznych mogło uchronić pacjenta przed postępem choroby nowotworowej i jej groźnymi konsekwencjami.

TESTY I BADANIA PRZESIEWOWE W PROFILAKTYCE RAKA JELITA GRUBEGO

Poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym w praktyce klinicznej w skriningu w kierunku rozpoznania RJG zastosować możemy test FOBT, USG jamy brzusznej, kolonoskopię. Alternatywą dla kolonoskopii standardowej jest obecnie wirtualna kolonoskopia.

FOBT wykrywa obecność makroskopowo niewidocznej krwi w kale i jest jednym z najczęściej wykonywanych badań przesiewowych w kierunku RJG. Czulość FOBT w skuteczności wykrywania RJG jest zbliżona do kolonoskopii (50), jednakże FOBT nie pozwala na wykrywanie wczesnych zmian polipowatych, a nawet zaawansowanych gruczolaków (51). Z drugiej zaś strony należy pamiętać, że zdrowy człowiek może wydalac ok. 1,5 ml krwi w kale na dobę (52), co może przyczyniac się do występowania wyników fałszywie dodatnich.

Wątpliwa jest również przydatność USG jamy brzusznej w wykrywaniu wczesnych postaci RJG. Martínez-Ares i wsp. opracowali dane uzyskane na podstawie wykonanych badań USG jamy brzusznej i kolonoskopii w grupie 145 pacjentów. Badanie USG wykonano przed planowaną kolonoskopią. Oceniano wartość rokowniczą pozytywną i ujemną USG w rozpoznaniu RJG. Ostatecznie rozpoznano 43 przypadki raka (28,9%). USG wykazało czulość 79,06%, specyficzność 92%, a dodatnia wartość predykcyjna (ang. *positive predictive value* – PPV) i ujemna wartość predykcyjna (ang. *negative predictive value* – NPV) wyniosły odpowiednio 80,9 i 91,06%. W badaniu USG nie można uwidocznić zmian, które nie modelują ściany jelita, zatem małe polipowate zmiany są w tym badaniu niewidoczne. Dodatkowo w USG przezbrzusznym nie można ocenić bańki odbytnicy. Podsumowując, USG jamy brzusznej wykazuje wysoką czulość i swoistość w diagnozowaniu zlokalizowanych guzów jelita grubego, jednak wrażliwość w wykrywaniu małych, polipowatych zmian jest bardzo niska (53). Nie można zatem zaproponować wyłącznie tej techniki diagnostycznej jako badania przesiewowego, bowiem jego celem jest wykrycie wczesnych zmian w jelicie, co może zmniejszać zapadalność i śmiertelność z powodu RJG.

inhomogeneous metastasis-like lesions in the liver. Chest CT showed pulmonary lesions, which were also of metastatic nature.

As presented in the described case, a disseminated neoplastic process was already identified at the diagnosis, with anaemia and weight loss being the reason for diagnosis initiation. These are late alarming symptoms, which are rarely manifested until an advanced stage of the disease, often condemning the patient to palliative treatment. In the presented case, the patient had no screening for CRC since CKD diagnosis, either before or after KT (i.e. 30 years of disease duration), despite constant monitoring in specialist clinics. Considering the fact that CRC develops slowly for several years (about 10 years in the general population) (49), preventive screening could have protected the patient from cancer progression and its disastrous consequences.

SCREENING TESTS IN THE PREVENTION OF COLORECTAL CANCER

In addition to medical history and physical examination, FOBT, abdominal ultrasound, and colonoscopy may be also used as part of screening for CRC. Virtual colonoscopy is an alternative to conventional colonoscopy.

FOBT is used to detect macroscopically undetectable blood in the faeces, and is one of the most commonly performed screening tests for CRC. Although the sensitivity of FOBT in detecting CRC is similar to that of colonoscopy (50), the technique does not detect early polypoid lesions or even advanced adenomas (51). On the other hand, it should be noted that a healthy person can excrete about 1.5 mL of blood in the stool per day (52), which may contribute to false positive results.

The usefulness of abdominal ultrasound in detecting early CRC is also questionable. Martínez-Ares et al. analysed abdominal ultrasound and colonoscopy data in a group of 145 patients. Ultrasound was performed before planned colonoscopy. Positive (PPV) and negative predictive value (NPV) of ultrasound in the diagnosis of CRC were assessed. Ultimately, 43 cases of cancer (28.9%) were diagnosed. Ultrasound showed 79.06% sensitivity and 92% specificity; PPV and NPV were 80.9 and 91.06%, respectively. Since ultrasonography fails to detect lesions that do not compress the intestinal wall, small polypoid lesions are undetectable using this approach. Furthermore, transabdominal ultrasound does not allow for the assessment of the rectal ampulla.

To summarise, abdominal ultrasonography shows high sensitivity and specificity in the diagnosis of localised colorectal cancer, but very low sensitivity in detecting small polypoid lesions (53). Therefore, this technique cannot be proposed as the only screening tool, whose goal is to detect early colorectal lesions to reduce the prevalence of and mortality due to CRC.

Colonoscopy allows for precise visualisation of the large intestine (rectum, sigmoid colon and all segments of colon). As already mentioned, both polyps and ear-

Kolonoskopia umożliwia dokładną wizualizację całego jelita grubego (odbytnicy, esicy i wszystkich odcinków okrężnicy). Jak wcześniej wspomniano, zarówno polipy, jak i rak we wczesnym stadium rozwoju nie dają objawów klinicznych. Niepodważalną zaletą profilaktycznej kolonoskopii jest możliwość zlokalizowania właśnie takich bezobjawowych zmian w ścianie jelita grubego i ich usunięcie. Czułość i swoistość kolonoskopii w odniesieniu do gruczolaków wynosi odpowiednio 89-98% i 99-100%, a w stosunku do RJG > 95% i 99-100% (19, 54). Wirtualna kolonoskopia, tzw. kolonografia, jest badaniem obrazowym, mającym na celu wykrycie zmian polipowatych i wczesnych stadiów RJG. Badanie to polega na utworzeniu trójwymiarowego modelu jelita grubego (od odbytnicy aż do kątnicy) za pomocą spiralnej tomografii komputerowej (55).

Zaletą tego badania jest jego nieinwazyjny charakter, z drugiej zaś strony nie ma możliwości pobrania podczas tego badania materiału do badań histopatologicznych czy też usunięcia polipów jelita grubego. W badaniu przeprowadzonym na grupie 1233 bezobjawowych pacjentów stwierdzono, że kolonografia charakteryzuje się czułością i swoistością wynoszącą odpowiednio 90-94% i 86-96% w wykrywaniu gruczolaków > 10 mm oraz 78-89% i 80-90% w odniesieniu do gruczolaków > 6 mm (56). Wyniki badań sugerują, iż kolonografia jest konkurencyjną metodą diagnostyczną w stosunku do kolonoskopii jako badania przesiewowego (57) i jest z pewnością cenną alternatywą dla pacjentów negatywnie nastawionych do kolonoskopii, jednak należy mieć na uwadze fakt, iż stwierdzenie w kolonografii polipów > 6 mm jest wskazaniem do kolonoskopii i w miarę możliwości polipektomii (58).

PROGRAMY PRZESIEWOWE WYKRYWANIA RAKA JELITA GRUBEGO A PRZESZCZEPIENIE NERKI

W Polsce z dużym powodzeniem funkcjonuje Program Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego. Udowodniono, iż odpowiednio wcześniej wykonana kolonoskopia i ewentualna polipektomia zmniejszają ryzyko zachorowania na RJG nawet o 60-90% (59).

W ramach programu do przesiewowej kolonoskopii kwalifikują się pacjenci z przedziału wiekowego między 55. a 64. rokiem życia, którzy nie mieli wykonanej kolonoskopii w ciągu ostatnich 10 lat. Dodatkowo w ramach tzw. programu oportunistycznego kwalifikowani są pacjenci bez objawów RJG:

- w wieku 50-65 lat,
- w wieku 40-49 lat, którzy mieli w rodzinie przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z RJG,
- w wieku 25-49 lat i pochodzący z rodziny z zespołem Lyncha,
- w wieku 20-49 lat i z dodatnim wywiadem zespołu polipowatości rodzinnej gruczolakowatej (ang. *familial adenomatous polyposis* – FAP) w rodzinie (59).

Kwalifikację do Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego zestawiono w tabeli 3.

Pomimo wszystkich przedstawionych w pracy zagrożeń, jakie niesie ze sobą RJG u pacjentów po PN, nadal w codziennej praktyce lekarskiej badania profilaktyczne tej choroby

ly-stage cancer are asymptomatic. The possibility to locate and remove such asymptomatic colorectal wall lesions is an indisputable advantage of preventive colonoscopy. The sensitivity and specificity of colonoscopy for adenomas is 89-98% and 99-100%, compared to > 95% and 99-100% for CRC, respectively (19, 54). Virtual colonoscopy, also known as CT colonography, is an imaging procedure used to detect polypoid lesions and early stage CRC. In this technique, a three-dimensional model of the colon (from the rectum up to the caecum) is created based on spiral CT (55).

Non-invasiveness is an advantage of this method; however, sample collection for histopathology and removal of colorectal polyps are impossible. A study conducted in a group of 1,233 asymptomatic patients demonstrated that CT colonography shows sensitivity and specificity of 90-94% and 86-96%, respectively, for detecting adenomas > 10 mm and 78-89% and 80-90%, respectively, for adenomas > 6 mm (56). Studies indicate that CT colonography is a competitive diagnostic method in relation to screening colonoscopy (57), and is certainly a valuable alternative for patients with a negative attitude towards colonoscopy; however, it should be noted that detection of polyps > 6 mm in CT colonography is an indication for colonoscopy and, if possible, polypectomy (58).

KIDNEY TRANSPLANTATION AND SCREENING PROGRAMMES FOR COLORECTAL CANCER

The National Colorectal Cancer Screening Programme in Poland is very successful. It was demonstrated that early colonoscopy and, if needed, polypectomy, reduce the risk of CRC by up to 60-90% (59).

Patients aged between 55 and 64 years who had no colonoscopy performed for the past 10 years are qualified for the screening colonoscopy programme. Additionally:

- patients aged 50-65 years with no CRC symptoms,
- and patients aged 40-49 years who have at least one first degree relative with CRC,
- patients aged 25-49 years from a family with Lynch syndrome,
- and patients aged 20-49 years with positive family history of familial adenomatous polyposis (FAP) are qualified as part of the so-called 'opportunistic programme' (59).

Qualification criteria for the Colorectal Cancer Screening Programme are presented in table 3.

Despite all risks of CRC in patients after KT presented in the paper, preventive screening in everyday medical practice still depends on doctor's intuition and experience.

So far, no clear, uniform recommendations for oncological surveillance in patients after KT have been developed. Although this issue was raised in many Polish and foreign papers, no strict recommendations that could be used in all transplantation centres have been proposed.

Tab. 3. Kwalifikacja do kolonoskopii w ramach Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego (59)

Zaproszenie na przesiewową kolonoskopię w ramach PBP otrzymają:	
Osoby w wieku 55-64 lat, które nie mają objawów RJG, nie miały wykonanej kolonoskopii w ciągu ostatnich 10 lat	
Osoby, które nie otrzymały zaproszenia, mogą wykonać badanie w niektórych ośrodkach PBP w ramach tzw. programu oportunistycznego – bez zaproszenia, jeśli spełniają jedno z następujących kryteriów:	Wiek 50-65 lat, brak objawów ze strony PP (krwawienie z PP, biegunka lub zaparcia od kilku miesięcy, niezamierzone chudnięcie, anemia bez znanej przyczyny)
	Wiek 40-49 lat, brak objawów RJG, dodatni wywiad rodzinny (krewny pierwszego stopnia z RJG)
	Wiek 25-49 lat i rozpoznany zespół Lyncha lub przynależność do rodziny z zesp. Lyncha (obowiązuje zaświadczenie z poradni genetycznej)
	Wiek 20-49 lat, pochodzenie z rodziny z zespołem FAP (obowiązuje zaświadczenie z poradni genetycznej)

PBP – Program Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego; PP – przewód pokarmowy; RJG – rak jelita grubego; FAP – rodzinna polipowatość gruczolakowata

Tab. 3. Qualification for colonoscopy as part of the Colorectal Cancer Screening Programme (CCSP) (59)

The following patients will be invited to participate in screening colonoscopy as part of the CCSP	
Individuals aged 55-64 years who present with no CRC symptoms and had no colonoscopy performed in the last 10 years	
Those who have not received an invitation may undergo the examination in some CCSP centres as part of the so-called "opportunistic programme" – without an invitation if they meet one of the following criteria:	Age 50-65 years, no GI symptoms (GI bleeding, diarrhoea or constipations lasting several months, unintended weight loss, anaemia of unknown aetiology)
	Age 40-49 years, no CRC symptoms, positive family history (first-degree relative with CRC)
	Age 25-49 years and diagnosis of Lynch syndrome or a family history of familial Lynch syndrome (a certificate from a genetic clinic is required)
	Age 20-49 years, family history of FAP (a certificate from a genetic clinic is required)

CCSP – Colorectal Cancer Screening Programme; GI – gastrointestinal tract; CRC – colorectal cancer; FAP – familial adenomatous polyposis

nowotworowej zależą od „przecucia” i indywidualnego doświadczenia lekarza prowadzącego.

Nie opracowano dotychczas jednoznacznych, ujednoliconych zaleceń dotyczących nadzoru onkologicznego nad pacjentem po PN. W wielu pracach polskich i zagranicznych autorów poruszano ten problem, jednak do tej pory nie opublikowano ścisłych rekomendacji, które mogłyby być stosowane we wszystkich ośrodkach transplantacyjnych.

Cytowani już polscy autorzy z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w jednej z opublikowanych prac zaproponowali schemat diagnostyczny wykonania kolonoskopii każdemu pacjentowi po PN, który ukończył 50. r.ż. (39). Z kolei w innej publikacji zaproponowano kolonoskopię każdemu pacjentowi po PN, który ukończył 45. r.ż. i jeszcze nigdy nie miał tego badania oraz wszystkim osobom powyżej 40. r.ż. po 2 latach po PN. Kolejne badania należy przeprowadzić w zależności od wyniku pierwszego, uwzględniając wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (PTG) opracowane na podstawie europejskich wytycznych nadzoru po polipektomii (44).

Przytoczony przegląd literatury oraz doświadczenia autorów pracy wykazują pilną potrzebę modyfikacji zaleceń dotyczących profilaktyki RJG, zarówno przed, jak i po PN. Potrzebą chwili jest

The above cited authors from the Medical University of Gdańsk suggested diagnostic colonoscopy in each patient after KT over 50 years of age in one of their publications (39). Authors of another publication proposed colonoscopy in each kidney graft recipient over 45 years of age with no history of this diagnostic examination and all patients over 40 years of age who underwent KT two years earlier. Further colonoscopies should be performed depending on the findings of the first examination, considering PSG guidelines (Polish Society of Gastroenterology), which were based on the European guidelines for post-polypectomy colonoscopy surveillance (44).

The cited review of the literature and our experience point to an urgent need to modify the recommendations for CRC prevention, both before and after KT. The need of the moment is to unify the principles of these recommendations and to lower the age limit of patients qualified for the screening. We are currently implementing a preventive screening colonoscopy programme for patients after KT. Its goal is to estimate the risk of precancerous lesions in these patients and propose a diagnostic algorithm

ujednoczenie jej zasad oraz obniżenie granicy wieku pacjentów poddawanych badaniom. Aktualnie autorzy niniejszej pracy realizują program profilaktycznych badań przesiewowych kolonoskopowych u chorych po PN. Jego celem jest oszacowanie ryzyka występowania zmian przednowotworowych u tych pacjentów, a w oparciu o wyniki badań zaproponowanie algorytmu diagnostycznego. Na podstawie pierwszych wyników badań skłaniamy się ku wnioskowi, aby pierwszą kolonoskopię wykonać każdemu choremu po 45. r.ż. przed PN, a kolejną po 5 latach od przeszczepienia. W przypadku chorych, którzy nie mieli wykonanej kolonoskopii przed PN, sugerujemy pierwszą kolonoskopię wykonać w pierwszym roku po PN, kolejne w zależności od wieku pacjenta oraz wyniku kolonoskopii. U osób po 45. r.ż. wydaje się, że kolonoskopię należy powtarzać co 5 lat, u młodszych pacjentów – w zależności od wyniku pierwszej kolonoskopii.

Proponowany protokół profilaktyki RJG u pacjentów z PChN przed i po PN przedstawiono w tabeli 4.

PODSUMOWANIE

Nowotwory przewodu pokarmowego występują 2-3 razy częściej u chorych po PN niż w populacji ogólnej. Cechują się

based on the results of these investigations. Based on the preliminary results, we concluded that first colonoscopy should be performed before KT in each patient aged over 45 years, and that the subsequent colonoscopy should be performed 5 years after transplantation. In the case of patients who underwent no colonoscopy prior to KT, we suggest first colonoscopy within a year after KT, with subsequent colonoscopies depending on patient's age and colonoscopic findings. It seems that colonoscopy should be repeated every 5 years in patients over 45 years of age, while in younger patients – depending on the findings in the first colonoscopy.

The proposed protocol for CRC prevention in patients before and after KT is presented in table 4.

CONCLUSIONS

Gastrointestinal malignancies are 2-3 times more common in patients after KT compared to the general population. They grow faster and are more aggressive. As shown in this paper, the risk of CRC in the general population is

Tab. 4. Proponowany standard badań przesiewowych w kierunku RJG dla chorych po przeszczepieniu nerki (44) – modyfikacja własna

Pacjenci kwalifikowani do PN	
Wszyscy pacjenci	Badanie podmiotowe, przedmiotowe, <i>per rectum</i>
	USG jamy brzusznej
	FOBT
	Gastroskopia
Pacjenci po 45. r.ż.	Kolonoskopia
Pacjenci przed 45. r.ż. – gdy dodatni FOBT	
Pacjenci po PN	
Wszyscy pacjenci	Badanie podmiotowe, przedmiotowe, <i>per rectum</i> – przynajmniej 1 x w roku
	USG jamy brzusznej – 1 x w roku
	Gastroduodenoskopia:
	– po 2 latach od włączenia leczenia immunosupresyjnego, kolejne zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej – zawsze w przypadku objawów ze strony GOPP
Chorzy, którzy mieli wykonaną kolonoskopię przed PN	
Pacjenci po 45. r.ż.	Kolonoskopia co 5 lat od PN lub wcześniej w zależności od wyniku poprzednich badań
Pacjenci przed 45. r.ż.	Kolonoskopia po 5 latach od PN, kolejne w zależności od wyniku pierwszego badania
Chorzy, którzy nie mieli wykonanej kolonoskopii przed PN	
Pacjenci po 45. r.ż.	Kolonoskopia najpóźniej rok po PN
Pacjenci przed 45. r.ż.	FOBT/kolonografia

PN – przeszczep nerki; RJG – rak jelita grubego; FOBT – test na obecność krwi utajonej w kale; GOPP – górny odcinek przewodu pokarmowego

Tab. 4. Proposed CRC screening standard in patients after KT (44) – authors' modification

Patients qualified for KT	
All patients	Medical history, physical examination, rectal examination
	Abdominal ultrasound
	FOBT
	Gastroscopy
Patients over 45 years of age	Colonoscopy
Patients under 45 years of age – if positive for FOBT	
Patients after KT	
All patients	Medical history, physical examination, rectal examination – at least once a year
	Abdominal ultrasound once a year
	Gastroduodenoscopy:
	– two years after the onset of immunosuppressive therapy, according to recommendations for the general population, – always in cases of UGIT symptoms
Patients who underwent colonoscopy prior to KT	
Patients over 45 years of age	Colonoscopy every 5 years since KT or earlier, depending on previous findings
Patients under 45 years of age	Colonoscopy 5 years after KT, and later depending on first colonoscopy findings
Patients who underwent no colonoscopy prior to KT	
Patients over 45 years of age	Colonoscopy not later than a year after KT
Patients under 45 years of age	FOBT/CT colonography

KT – kidney transplantation; CRC – colorectal cancer; FOBT – faecal occult blood test; UGIT – upper gastrointestinal tract

szybszym przebiegiem i większą agresywnością. Jak wykazano w przedstawionej pracy, ryzyko wystąpienia RJG w populacji ogólnej jest wieloczynnikowe, wielu z nich nie da się wyeliminować, dodatkowo jest ono potęgowane przez czynniki związane z PN. Biorąc pod uwagę dobro pacjenta, trudności w pozyskiwaniu narządów do przeszczepienia, złożoność procesu transplantacyjnego, zasadne wydaje się dołożenie wszelkich starań, aby nie stracić otrzymanej przez pacjenta szansy na nowe życie. Pomimo iż chorzy po PN pozostają pod opieką specjalistycznych poradni transplantacyjnych, po analizie dostępnych danych wydaje się, że w opiece nad pacjentem po PN istnieje pewien obszar, który wymaga pilnej dyskusji. Bez wątplenia jest nim nadzór onkologiczny nad pacjentem po PN. Biorąc pod uwagę agresywny przebieg nowotworów w tej populacji, młodszy wiek pacjentów, u których one występują, pacjenci po PN często mogą nie doczekać się kwalifikacji do przesiewowej kolonoskopii w ramach Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego dla populacji ogólnej. Istnieje więc potrzeba stworzenia wyodrębnionych dla tej szczególnie zagrożonej procesem nowotworowym grupy chorych ujednoczonych zaleceń, dotyczących rodzaju i częstości wykonywania badań przesiewowych. Wszystkie te działania mają na celu zwiększenie przeżycia chorych po PN i zmniejszenie ryzyka ich zgonu z przyczyn nowotworowych.

multifactorial. Many of these factors cannot be eliminated, and this risk further increases due to KT-related factors. Considering the patient's well-being, difficulty in obtaining organs for transplantation, and the complexity of transplantation process itself, it seems reasonable to make every effort to not let these patients lose their chance for a new life. Although patients after KT remain under the care of specialist transplantation clinics, it seems based on the available data that there is a certain area in patient care after KT that requires urgent discussion. This is undoubtedly the oncological surveillance in patients after KT. Considering the aggressive course of cancers in this population and the younger age of patients who develop malignancies, patients after KT often do not make it to the qualification for screening colonoscopy as part of screening for the general population. Therefore, there is a need for special, uniform recommendations on the type and frequency of screening in this group of patients who are at a particularly increased risk of cancer. All these measures are intended to improve survival in patients after KT and reduce the risk of cancer-related mortality in these patients.

Konflikt interesów
Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji
Correspondence

*Łukasz Kozak
Samodzielny Publiczny Zakład
Opieki Zdrowotnej
MSWiA z Warmińsko-Mazurskim
Centrum Onkologii
Oddział Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii
Al. Wojska Polskiego 37,
10-228 Olsztyn
tel.: +48 (89) 539-85-35
lukaszko1@o2.pl

Piśmiennictwo/References

1. http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2019.html.
2. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V et al.: Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2018; 11(3): 315-329.
3. Wong G, Chapman JR, Craig JC: Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1262-1264.
4. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>.
5. Chapman JR, Webster AC, Wong G: Cancer in the Transplant Recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(7). pii: a015677.
6. Collins MG, Teo E, Cole SR et al.: Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ* 2012; 25: 345.
7. Informacja dla chorego na temat operacji przeszczepienia nerki oraz Formularz świadomej zgody chorego na operację przeszczepienia nerki; http://www.poltransplant.org.pl/form_main.html.
8. Johnson CM, Wei C, Ensor JE et al.: Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1207-1222.
9. Lin OS: Acquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 361-372.
10. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME: Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4(4): 409-423.
11. Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M: Heterocyclic amines: mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci* 2004; 95: 290-299.
12. Cross AJ, Sinha R: Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44: 44-55.
13. Rao CV: Nitric oxide signaling in colon cancer chemoprevention. *Mutat Res* 2004; 555: 107-119.
14. Kuhnle GG, Bingham SA: Dietary meat, endogenous nitrosation and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1355-1357.
15. Shaheen NJ, Silverman LM, Keku T et al.: Association between hemochromatosis (HFE) gene mutation carrier status and the risk of colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 154-159.
16. Bird CL, Witte JS, Swendseid ME et al.: Plasma ferritin, iron intake, and the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 34-41.
17. Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM et al.: Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 503-507.
18. Nelson RL, Davis FG, Sutter E et al.: Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 455-460.
19. Dąbrowski A: Gastroenterologia. Wyd. II. Medical Tribune Polska, Warszawa 2019; 2: 376-377.
20. Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1679-1687.
21. Jarvandi S, Davidson NO, Schootman M: Increased Risk of Colorectal Cancer in Type 2 Diabetes Is Independent of Diet Quality. *PLoS One* 2013; 8(9): e74616.
22. Berster JM, Göke B: Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 84-98.
23. Díaz-Algorri Y, Lozada ME, López SM: Type 2 diabetes mellitus and colorectal neoplasia risk in Hispanics: a case-control study. *J Diabetes Complications* 2015; 29(4): 502-507.
24. Grzeszczak W, Stepanow B, Szweda N: Jakże jest ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2 – co nowego opublikowano na ten temat w 2015 roku? *Chor Serca Naczyń* 2016; 13(3): 203-208.
25. Flier JS, Usher P, Moses AC: Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor(IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 664-668.

26. Bjork J, Nilsson J, Hultcrantz R, Johansson C: Growth regulatory effects of sensory neuropeptides epidermal growth factor insulin and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 879-884.
27. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R: Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12): 2533-2547.
28. Larsson SC, Wolk A: Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 556-565.
29. YoungJoo K, YunJin K, Sangyeoup L: An association between colonic adenoma and abdominal obesity: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 4.
30. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE et al.: Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening. *Arch Intern Med* 2006; 166(6): 629-634.
31. Botteri E, Iodice S, Bagnardi et al.: Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2765-2778.
32. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E: Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(10): 2406-2415.
33. Botteri E, Iodice S, Raimondi S et al.: Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 388-395.
34. Laudańska E, Brzóska S, Bieryłko A, Naumnik B: Czynniki ryzyka rozwoju nowotworu u chorych po przeszczepieniu nerki. *Przegl Lek* 2016; 73: 7.
35. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905-913.
36. Taoil E, Mattucci DA, Palmieri S et al.: A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasma. *Transplantation* 2007; 83: 13-16.
37. Geissler EK, Schlitt HJ: The relation between immunosuppressive agents and malignancy. *Curr Opin Org Transplantation* 2004; 9(4): 394-399.
38. Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM: Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol* 2007; 8(10): 921-932.
39. Lizakowski S, Imko-Walczyk B, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B: Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrol* 2011; 4(3): 214-223.
40. Klimczak D: Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki. *Prz Urol* 2017; 2: 102.
41. Durlik M, Zieniewicz K: Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. *Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji* 2018; 1: 14-15.
42. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW et al.: Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1111-1131.
43. Papaconstantinou HT, Sklow B, Hanaway MJ et al.: Characteristics and survival patterns of solid organ transplant patients developing de novo colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1898-1903.
44. Renke M, Lizakowski S, Paleniecek Ł et al.: Znaczenie wykonywania badań kolonoskopowych u pacjentów przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrol* 2015; 8: 163-167.
45. Bianchi-Porro G: *Gastroenterologia i hepatologia*. Wyd. I. Czelej, Lublin 2003: 398-399.
46. Merchea A, Shahjehan F, Croome KP et al.: Colorectal Cancer Characteristics and Outcomes after Solid Organ Transplantation. *J Oncol* 2019; 2019: 5796108.
47. Dobies A, Renke M, Wołyniec W et al.: Gastrointestinal pathologies in patients after successful renal transplantation – a pilot study. *Transplant Proc* 2016; 48: 1566-1569.
48. Januszko-Giergielewicz B, Kozak Ł, Janiszewski J et al.: Colorectal cancer secondary to kidney transplantation: a need for prophylaxis. *Pol Arch Med Wew* 2019; 129: 52-54.
49. Niedzielska I, Orawczyk T, Szaniewski K, Ziaja K: Polip a rak jelita grubego. *Chir Pol* 2008; 10(1): 30-34.
50. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al.: Screening for Colorectal Cancer: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Evidence Syntheses*, No. 135.

51. Leontiadis GI: Fecal Immunochemical Tests in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer-Is It Prime Time Yet? *JAMA Intern Med* 2017; 177(8): 1119-1120.
52. Ostrow JD: Tests for Fecal Occult Blood. [In:] Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds.): *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Butterworths, Boston 1990: 1: 98.
53. Martínez-Ares D, Barrenechea IMG, Souto-Ruzo J et al.: The value of abdominal ultrasound in the diagnosis of colon cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 877-886.
54. Musińska M, Minkiewicz M, Wasielica-Berger J et al.: Badania przesiewowe w profilaktyce raka jelita grubego. *Med Rodz* 2018; 21(3): 232-244.
55. Lebda-Wyborny T, Barczyk A, Pilch-Kowalczyk J: Wirtualna kolonoskopia CT – nowa metoda oceny patologii jelita grubego. *Chir Pol* 2008; 10(2): 88-100.
56. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al.: Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349(23): 2191-2200.
57. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al.: Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1207-1217.
58. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al.: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130-160.
59. <http://pbp.org.pl/program/>.

nadesłano/submitted:

13.03.2020

zaakceptowano do druku/accepted:

3.04.2020