

# TUMORI KOD DAROVATELJA BUBREGA – ETIČKA DILEMA U TRANSPLANTACIJSKOJ MEDICINI

MARKO BANIĆ<sup>1</sup>, ALAN HORVAT<sup>1</sup>, LEA KATALINIĆ<sup>2</sup>, VESNA FURIĆ-ČUNKO<sup>2</sup>, IVANA JURIC<sup>2</sup>, TVRTKO HUDOLIN<sup>1</sup>, ŽELJKO KAŠTELAN<sup>1</sup> i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, <sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju i <sup>3</sup>Klinika za urologiju, Zagreb, Hrvatska

Primatelji solidnih organa imaju 3-4 puta veću pojavnost zloćudnih tumora, no osim tumora vlastitog tkiva, primatelji organa mogu razviti i zloćudnu bolest povezanu s darovanim organom. Prema istraživanjima izvan Republike Hrvatske, udio bolesnika koji razviju zloćudni tumor prenesen s darovatelja iznosi 0,01-0,05 %, što bi u hrvatskim uvjetima značilo 0,02-0,1 bolesnika s prenesenim zloćudnim tumorom godišnje. Rizicima za prijenos tumora smatraju se darovatelji stariji od 45 godina te oni s preboljelim zloćudnim tumorom u anamnezi. Jasne smjernice još nisu razvijene pa svakom bolesniku treba pristupiti individualno i procijeniti rizike i boljitke postupaka. Četiri slučaja transplantacije bubrega s moždano-mrtvog darovatelja za koje se autopsijom doznalo za malignu bolest zabilježena su i na KBC-u Zagreb.

**Ključne riječi:** transplantacija bubrega, darovatelj bubrega, tumor, primatelj bubrega, etika

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju  
KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: nina\_basic@net.hr

## UVOD

U Hrvatskoj je svake godine između 2007. i 2014. transplantirano od 158 do 244 bubrega s moždano-mrtvih ili živih darovatelja (1). Deset do 30 % smrti nakon transplantacije bubrega pripisuje se zloćudnim tumorima koje bolesnici s transplantiranim bubregom razviju *de novo* ili pak dožive relaps prethodno poznate i liječene zloćudne bolesti (2). Poznato je da je pojavnost zloćudnih tumora u primatelja solidnih organa povećana 3-4 puta, što se objašnjava oslabljenim djelovanjem imunološkog sustava zbog imunosupresivne terapije i sve duljim preživljenjem bolesnika s transplantatom, no povećana je i zbog učestalih pregleda i dijagnostičkih postupaka kod takvih bolesnika što omogućava lakše otkrivanje tumora (3). Osim tumora vlastitog tkiva, primatelji organa mogu razviti tumor povezan s darovanim organom. Vjerojatnost za razvoj takve bolesti daleko je manja od one za razvoj zloćudnog tumora vlastitog tkiva, no opasnost postoji (4,5). Pitanje opravdanosti preuzimanja takvog rizika značajan je etički problem u transplantacijskoj medicini. Dodatan problem predstavlja činjenica da se dio takvih tumora otkriva tek na obdukciji darovatelja te da

transplantacijski centar naknadno doznaje podatak o tumoru u darovatelja organa. Četiri slučaja transplantacije bubrega s moždano-mrtvog darovatelja za koje se autopsijom doznalo za zloćudni tumor zabilježena su i u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

## PROCJENA RIZIKA

Danas se transplantacija bubrega smatra zlatnim standardom liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti s obzirom na to da bolesnici s transplantiranim bubregom imaju bolje preživljenje i povećanu kvalitetu života u odnosu na bolesnike na listama čekanja za transplantaciju (6-8). U Hrvatskoj se godišnje učini oko 50 transplantacija bubrega na milijun stanovnika sa živih ili moždano-mrtvih darovatelja (1). Prema istraživanjima izvan Republike Hrvatske udio bolesnika koji razviju malignu bolest prenesenu s donora iznosi 0,01-0,05 % (4,5). S obzirom da se u našoj zemlji godišnje obavi oko 200 transplantacija bubrega, te poštujući rezultate međunarodnih studija (4,5), možemo procijeniti da bi se svakih deset godina takav slučaj mogao zabilježiti i u našoj zemlji.

Prema studiji iz 2011. godine (5) izdvojena je varijabla koja je bila povezana s većim rizikom prijenosa zloćudnih tumora – dob iznad 45 godina – što je logično s obzirom na veću vjerojatnost da osobe starije od 45 godina imaju neprepoznati zloćudni tumor nego darovatelji mlađe životne dobi (5). Osim ove rizične skupine u darovatelja bez aktivne ili prethodno preboljele zloćudne bolesti postoji i skupina bolesnika koji su u anamnezi imali tumor. Budući da je zabilježen slučaj prijenosa melanoma s darovatelja pluća čak 32 godine nakon liječenja (9), oprez pri transplantaciji s takvih darovatelja nije neopravdan. S obzirom na sve veći broj bolesnika koji trebaju transplantaciju bubrega javlja se potreba za uporabom organa sa suboptimalnih darovatelja, pa tako i onih koji mogu nositi rizik različitih zloćudnih tumora (1). Najčešće preneseni tumori bili su melanom, tumori bubrega, limfom i karcinom pluća, dok su karcinom pluća i melanom zabilježeni kao maligne bolesti s najvećim rizikom za smrt primatelja. (10). Da bi se izbjegli slučajevi u kojima se svjesno primaju ovakvi bubrezi i kliničare uputilo prema prihvaćanju minimalnog rizika za ostvarivanje maksimalnog boljitka za bolesnika, razvijeni su prijedlozi klasifikacija različitih rizičnih bubrega (11).

Kako se radi o visokospecifičnim situacijama, svakom bolesniku treba pristupiti individualno i procijeniti rizike i boljitke postupaka. Jasne smjernice još nisu razvijene. Dvije su opcije odmah jasne – od presatka se može odustati i eksplantirati ga ili se presadak ostavlja uz promjenu imunosupresijske terapije (smanjivanje intenziteta imunosupresije, uvođenje mTOR inhibitora umjesto inhibitora kalcijneurina uz pažljivo praćenje bolesnika od multidisciplinarnog tima). Smatra se da bi eksplantacija bila korisna u metastatskoj bolesti zbog zaustavljanja imunosupresije i aktivacije osobnog imunskog sustava protiv tumora, pogotovo ako je visokodiferenciran i izražava HLA darovatelja (5).

## NAŠE ISKUSTVO

U KBC-u Zagreb je od 2007. do 2018. godine učinjeno oko 1200 transplantacija bubrega. Životna dob primatelja je u porastu, ali jednako tako i životna dob darovatelja bubrega. S obzirom na navedeno, uočava se trend porasta broja bolesnika koji nakon transplantacije razviju zloćudni tumor (12–21). Osim novonastalih tumora suočeni smo i s naknadno zaprimljenim informacijama da je tijekom obdukcije darovatelja bubrega pronađen zloćudni tumor. U jednom se slučaju radilo o tumoru mokraćnog mjehura koji je bio lokaliziran. Oba su bubrega navedenog darovatelja bila transplantirana u našem centru. Bolesnici su obaviješteni o pristigloj nalazu i s njima je obavljen iscrpan razgovor prigodom kojega su upoznati s mo-

gućnostima daljnjeg tijeka liječenja. Oboje su odlučili da žele nastaviti nadomještanjem bubrežne funkcije transplantacijom odbivši predloženo kirurško odstranjenje presađenog bubrega i obustavu imunosupresije. Prevedeni su s ciklosporina na everolimus. Osam godina kasnije oboje imaju urednu funkciju presatka bez znakova zloćudne bolesti. Kod drugog su darovatelja na obdukciji pronađeni tumor kolona i tumor prostate. Multidisciplinski tim je nakon uvida u patohistološki nalaz obih tumora zaključio da se radi o niskom riziku prijenosa bolesti, a bolesnik je nakon pomnog informiranja donio odluku da odbija graftektomiju. Preveden je s takrolimusa na everolimus. Posljednji je slučaj mlade bolesnice kojoj je ponuđen bubreg darovatelja koji je u anamnezi imao papilarni karcinom štitnjače (incidentalom koji je bio kirurški riješen i redovito praćen). Nakon konzultacije sa specijalistima nuklearne medicine darovatelj je prihvaćen i uspješno je učinjena transplantacija bubrega. Svi su naši darovatelji bili stariji od 50 godina.

Osim navedenih slučajeva kada smo za zloćudnu bolest darovatelja doznali nakon nalaza obdukcije, svake godine bilježimo nekoliko slučajeva tumora u eksplantiranim bubrezima koji se otkrivaju prigodom pripreme organa za transplantaciju. U takvim se slučajevima od transplantacije odustajalo.

## ZAKLJUČAK

Sve starija dob primatelja i darovatelja povećava rizik pojave i prijenosa zloćudnih tumora. Istovremeno sve više bolesnika treba transplantaciju kao metodu odabira u nadomještanju bubrežne funkcije što povećava potrebu za organima. Svakom darovatelju i primatelju bubrega treba pristupiti individualno, te u slučajevima kada se naknadno otkrije zloćudni tumor kod darovatelja odluku donijeti nakon pomnog informiranja primatelja bubrega od multidisciplinskog transplantacijskog tima.

## L I T E R A T U R A

1. Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2016.
2. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R i sur. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014; 349: 14.
3. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *J Am Med Assoc* 2006; 296(23): 2823-31.

4. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant Tumor Registry: Donor Related Malignancies. *Transplantation* 2002; 74(3): 358-62.
5. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012; 94(12): 1200-7.
6. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Elsevier, 2017.
7. Laupacis A, Keown P, Pus N i sur. A Study of Quality of Life and Cost Utility Analysis of Renal Transplantation. *Kidney Int* 1996; 50(1): 235-42.
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-30.
9. Bajaj NS, Watt C, Hadjiliadis D i sur. Donor transmission of malignant melanoma in a lung transplant recipient 32 years after curative resection. *Transpl Int* 2010; 23(7): e26-31.
10. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: A systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13(10): 2645-52.
11. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM i sur. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: Assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011; 11(6): 1140-7.
12. Bašić-Jukić N, Kirincich J, Jelaković B, Kaštelan Z. Multiple Primary Malignancies in Renal Transplant Recipients: a Single Centre Retrospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(3): 1034-41.
13. Borlinić T, Knežević T, Gellineo L, Franceschi M, Bukvić Mokos Z, Bašić-Jukić N. Melanomas in Renal Transplant Recipients: A Single-center Study. *Acta Dermatovenereol Croat* 2017; 25(4): 281-4.
14. Bašić-Jukić N. Trichoblastoma Cutis in a Renal Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc* 2017; 49(2): 378-9.
15. Juric I, Bašić-Jukić N. Testicular Seminoma Occurring After Kidney Transplantation in a Patient Previously Treated for Teratoma: De Novo Malignancy or Recurrence in a Different Histologic Form? *Transplant Proc* 2016; 48(9): 3128-9.
16. Bašić-Jukić N, Kes P. Pulmonary sarcomatoid carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2015; 47(3): 834-5.
17. Mihaljević D, Bašić-Jukić N, Jakić M. Malignant disease in potential renal transplant recipients--diagnostic and therapeutic challenge. *Acta Med Croatica* 2011; 65(4): 365-70.
18. Bašić-Jukić N, Furić-Čunko V, Ćorić M i sur. Appendiceal carcinoid and mucinous cystadenoma in renal transplant recipients: case reports. *Transplant Proc* 2010; 42(5): 1704-7.
19. Bubić-Filipi Lj, Bašić-Jukić N, Pasini J, Kaštelan Z, Kes P. Clinical features of Kaposi's sarcoma in Croatian renal transplant recipients. *Prilozi* 2009; 30(2): 175-84.
20. Bašić-Jukić N, Kes P, Ćorić M, Kaštelan Z, Pasini J, Bubić-Filipi L. Posttransplant lymphoproliferative disorder in the wall of a lymphocele: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41(5): 1966-8.
21. Bašić-Jukić N, Kes P, Bubić-Filipi L, Ćorić M. An unusual case of forehead post-transplant lymphoproliferative disease. *Kidney Int* 2008; 73(1): 136.

## SUMMARY

### TUMORS IN KIDNEY DONORS – ETHIC DILEMMA IN TRANSPLANTATION MEDICINE

M. BANIĆ<sup>1</sup>, A. HORVAT<sup>2</sup>, L. KATALINIĆ<sup>2</sup>, V. FURIĆ-ČUNKO<sup>2</sup>, I. JURIC<sup>2</sup>, T. HUDOLIN<sup>1</sup>, Ž. KAŠTELAN<sup>1</sup> and N. BAŠIĆ-JUKIĆ<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>University of Zagreb, School of Medicine and Zagreb University Hospital Centre, Division of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation and <sup>2</sup>Zagreb University Hospital Centre, Department of Urology*

It is known that the incidence of malignant diseases is increased 3 to 4 times when the population of solid organs recipients is observed. Apart from the tumours developed from one's own tissues, tumour recipients may develop a malignant tumour related to the donated organ. The chance of developing such a disease is far smaller than the one of developing a malignant disease originating from one's own tissues but the chance is not non-existent. It is necessary to examine whether such a risk is worth taking and whether the donated organ should be explanted in the case of discovering a malignancy in donor. Another problem is the fact that a portion of such tumours is discovered not before the deceased donor's obduction. According to researches outside of Croatia, 0,01-0,05% of kidney recipients develop a malignancy transmitted from the donor. In Croatian terms, that would be equivalent to 0,02-0,1 persons per year. Increased risk groups would be donors over the age of 45 and donors with a history of malignant disease. There are no clear guidelines developed yet but there are some widely-accepted procedures in certain situations. Each patient must be individually evaluated and cost-benefit analysis must be taken into account. Four cases occurred in the Hospital University Center Zagreb when the autopsy discovered a malignancy in kidney donors.

**Key words:** HIV, kidney transplantation, outcome, kidney transplantation, kidney donor, tumour, kidney recipient, ethics