



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Michał Pyrża

„Problemy onkologiczne u chorych leczonych nerkozastępczo

Rozprawa doktorska
w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wydział Lekarski

Warszawa 2022

Słowa kluczowe:

hemodializa, przeszczepienie nerki, lista oczekujących na przeszczepienie nerki, nowotwór złośliwy, dializa otrzewnowa.

Key words :

hemodialysis, kidney transplantation, kidney waiting list, malignancy, peritoneal dialysis.

Spis treści

Rozdział 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....	4
Rozdział 2. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń.....	5
Rozdział 3. Wstęp	
3.1 Nowotwory u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	6
3.2 Nowotwory u pacjentów po transplantacji nerki	9
Rozdział 4. Omówienie prac stanowiących rozprawę doktorską	
4.1. Cel pracy.....	10
4.2. Materiał i metody	10
4.3. Wyniki.....	10
4.4. Podsumowanie.....	12
4.5. Wnioski.....	13
Rozdział 5. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską.....	14
Rozdział 6. Streszczenie	31
Rozdział 7. Sumary.....	32
Rozdział 8. Spis piśmiennictwa	33
Rozdział 9. Opinia Komisji Bioetycznej.....	38
Rozdział 10 Oświadczenia wszystkich współautorów	39



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/ *138* /2022/KK

Warszawa, 22.03.2022

Sz. Pan
Michał Pyrża

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI PANA MICHAŁA PYRŻY
WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MEiN
Artykuły			
1.	Wieliczko M, Pyrża M , Małyszko J. Cancer in dialysis patients. Wiadomości Lekarskie. 2020;73(9 p. II):2068-2072 [rodzaj publikacji: praca poglądowa]	-	20
2.	Pyrża M , Małyszko J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyszko J. Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2264-2267 [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	1,066	40
3.	Pyrża M , Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A, Stec R, Nazarewski S, Małyszko J. Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients. Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8 [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	1,066	40
4.	Pyrża M , Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J. Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients. Transplantation Proceedings. 2022. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.01.018 [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	1,066	40
Łącznie:		3,198	140
Książki			
1.	-		
Rozdziały w książkach			
1.	-		

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
www.biblioteka.wum.edu.pl

tel.: +48 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

DYREKTOR
Biblioteki Uczelnianej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Irmina Utrata
mgr Irmina Utrata

Rozdział 2. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

skrót	rozwińnięcie w języku polskim	oryginalna nazwa w języku angielskim
AFP	alfa- fetoproteina	alpha-fetoprotein
CEA	antygen rakowo-zarodkowy	carcinoembryonic antygen
CI	przedział ufności	confidence interval
CKD-EPI	Współpraca epidemiologiczna w zakresie przewlekłych chorób nerek	chronic kidney disease epidemiology collaboration)
CKD	przewlekła choroba nerek	chronic kidney disease
EBV	wirus Ebsteina-Barra	Epstein-Barr virus
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej	estimated glomerular filtration rate
ERA-EDTA	Europejskie Stowarzyszenie nerek Europejskiej dializ i przeszczepu stowarzyszenia	European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association
ESKD	schyłkowa niewydolność nerek	end-stage kidney disease
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B	hepatitis B virus
HCC	rak wątrobowokomórkowy	hepatocellular carcinoma
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C	hepatitis C virus
HD	hemodializa	hemodialysis
HHV8	ludzki wirus opryszczki typu 8	human herpesvirus 8
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego	human papillomavirus
IL	interleukina	Interleukin
KDIGO	choroba nerek: poprawa globalnych wyników	kidney disease improving global outcomes
MCC	rak z komórek Merkla	Merkel cell carcinoma
m-TOR	ssaczy cel rapamycyny	mammalian target of rapamycin
NSE	enolaza specyficzna dla neuronów	neuron-specific enolase
PD	dializa otrzewnowa	peritoneal dialysis
PSA	antygen specyficzny dla prostaty	prostate-specific antygen
PTLD	potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna	post-transplant lymphoproliferative disorder
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron	renin-angiotensin-aldosterone system
RCC	rak nerkowokomórkowy	renal cell carcinoma
RR	ryzyko względne	relative risk
RRT	terapia nerkozastępcza	renal replacement therapy
SCC	rak kolczystokomórkowy	squamous cell carcinom
SIR	standaryzowany współczynnik zachorowalności	standardized cancer incidence
TNF	czynnik martwicy nowotworów	tumor necrosis factor

Rozdział 3. Wstęp

3.1 Nowotwory u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Nowotwory są jedną z częstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności w krajach wysokorozwiniętych, a dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu wydaje się być przewlekła choroba nerek (*PChN*), która dotyczy 5-15% populacji w tych krajach. Pogarszająca się funkcja nerek prowadzi do gromadzenia we krwi szkodliwych produktów przemiany azotowej i wpływa negatywnie na czynność narządów, w tym na układ immunologiczny [1-12].

Ryzyko pojawienia się nowotworu wzrasta z postępem *PChN* i szacuje się, że jest największe w okresie schyłkowym choroby (*SNN* - *schyłkowa niewydolność nerek*) [13-17]. Nie dysponujemy ujednoczoną statystyką światową, dane pochodzą z różnych regionów, w których stosuje się odmienne kryteria rozpoznawania (na podstawie badań przesiewowych lub dopiero u pacjentów objawowych) i w których istnieją dodatkowe czynniki ryzyka zachorowania na nowotwór. Niemniej jednak, wszystkie dane informują nas o ogólnie większym ryzyku występowania nowotworu, zwłaszcza w schyłkowym okresie choroby, wynoszącym (*SIR* - *standardized cancer incidence*) od 1,18 [18] do 1,42 [19] (różnice regionalne: Australia *SIR* 1,35, Dania *SIR* 1,6). Ryzyko to w grupie pacjentów dializowanych > 65 roku życia jest trzykrotnie wyższe niż u osób młodszych i jest wyższe przy stosowaniu hemodializoterapii w porównaniu z dializą otrzewnową [20-21]. Niektóre nowotwory -np układu moczowego- występują w tej grupie chorych znacznie częściej niż inne [22-24]

Dane dotyczące częstości występowania nowotworów i ich rodzajów na poszczególnych etapach *PChN* są skąpe, a niektóre prace opisują sprzeczne dane [25-32]. W trzech największych badaniach nad tym tematem pochodzących ze Szwecji, USA i Korei [13,25-26] wykazano, iż ryzyko występowania nowotworu jest różne na różnych etapach *PChN*, przy czym u osób z obniżonym *GFR* jest najwyższe w okresie schyłkowym i, wydaje się, wzrasta wraz z postępem choroby. W schyłkowym okresie choroby nerek wzrasta ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko to dotyczy głównie nowotworów układu moczowego (nerka, pęcherz moczowy), wątroby, tarczycy, języka, szyjki macicy oraz szpiczaka mnogiego i chłoniaków nieziarnicznych [18,22]. Pozostałe nowotwory zwykle występują z częstością populacyjną, przy czym opisywane są różnice regionalne [18-22]

3-letnie przeżycie chorych z *PChN* bez nowotworu różni się w zależności od metody leczenia i jest najwyższe wśród biorców nerek od dawców żywych, najniższe u pacjentów

hemodializowanych (ok 91% vs 57%) i jest niższe niż w porównawczych grupach populacji ogólnej pod względem wieku i płci (98%). Szacuje się, że przeżycie 50-letniego hemodializowanego mężczyzny wynosi 7,7 lat, a mężczyzny w podobnym wieku w populacji ogólnej - 27,7 lat [33-34]. Jeszcze niższe przeżycie notuje się wśród pacjentów dializowanych z nowotworem - osoby chorujące na nowotwór mają nieco wyższe ryzyko zgonu i ryzyko to wzrasta wraz z czasem dializoterapii. W jednym z badań wykazano, że ryzyko to jest wyższe u pacjentów dializowanych dłużej niż 3 lata (9 vs 6,5/1000 pacjentolat) [35]. Jednak mimo wyższego ryzyka zgonu z tego powodu, to i tak choroby układu sercowo-naczyniowego dziesiątkują naszych pacjentów i wciąż są główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych (ok. 50% przypadków vs 4% z powodu nowotworów; 7 vs 38/1000 pacjentolat) [36-38].

Brak jest ujednoliconych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w grupie pacjentów z PChN, mimo, iż rekomendacje dotyczące wczesnego wykrywania chorób nowotworowych są rutynowo stosowane w populacji ogólnej. Jedyne zalecenia w tym temacie zostały sprecyzowane w stosunku do pacjentów kwalifikowanych do zabiegów przeszczepienia nerki. W każdym przypadku przystępowania do diagnostyki, zwłaszcza wczesnych przypadków bezobjawowych, należy odpowiedzieć sobie na pytanie, jakie korzyści odniesie pacjent z postawienia rozpoznania i jakie postępowanie terapeutyczne można będzie wdrożyć biorąc pod uwagę wiek, stan ogólny pacjenta i choroby współistniejące. Wśród korzyści na pewno należy wziąć pod uwagę wydłużenie życia i poprawę, a przynajmniej brak pogorszenia, jego jakości. Biorąc pod uwagę szacowany czas przeżycia takiego pacjenta, temat wciąż jest aktualny. W rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2012 nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych w kierunku nowotworu u pacjentów dializowanych, u których szacunkowy czas przeżycia jest ograniczony [39]. Podstawą takich zaleceń są opracowania populacyjne, w których korzyści z badań przesiewowych (np dotyczących wczesnego wykrywania raka sutka czy jelita grubego) obserwowano dopiero przy szacunkowym minimalnym okresie przeżycia wynoszącym 10 lat. Innym problemem w populacji pacjentów z PChN, a zwłaszcza dializowanych, są, często niemiernodajne, wyniki testów przesiewowych. nowotworowej jest niejasna [40-45].

Poza problemami chirurgicznymi, także chemioterapia rodzi problemy - wiele programów lekowych jest niedostępnych dla pacjentów z upośledzoną funkcją nerek w okresie przeddializacyjnym czy nawet w pierwszych stadiach PChN, a leki, które są dostępne wymagają skorygowania dawkowania adekwatnie do GFR, co niesie ze sobą ryzyko podania zbyt małej lub zbyt dużej dawki leku. Brak jest jednak wciąż przekonujących danych dotyczących wyników leczenia onkologicznego u chorych dializowanych. Proponowane przez

niektórych badaczy postępowanie w grupie pacjentów dializowanych miałoby dotyczyć wyłącznie kandydatów do transplantacji nerki oraz tych, których szacunkowy czas przeżycia jest dłuższy niż 10 lat [33]. W 2014, w grupie 7578 pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze 11 krajach/rejonach Europy częstość występowania nowotworów wahała się od 5.6% w Hiszpanii (Aragonia) do 20.2% we flamandzkiej części Belgii. [46]. W USA z danych the United States Renal Data System (USRDS) około 6% pacjentów rozpoczynających hemodializy ma aktywną chorobę nowotworową. Publikowanych polskich aktualnych i archiwalnych danych brak.

3.2 Nowotwory u pacjentów po transplantacji nerki

Przeszczepienie nerki jest optymalną metodą leczenia nerkozastępczego, poprawia jakość życia, wydłuża przeżycie, ale niesienie ze sobą zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Częstość nowotworów wzrasta 2-2,5 krotnie w stosunku do ogólnej populacji pacjentów dobranych pod względem wieku i płci. (17,26,27,31,47-49,50-55) Nowotwory złośliwe są obecnie drugą co do częstości przyczyną zgonów u pacjentów po transplantacji nerki. Są odpowiedzialne za 2-3 krotnie wyższą śmiertelność w porównaniu do populacji ogólnej dobranej pod względem wieku i płci. (54) Największe ryzyko rozwoju i śmierci w przebiegu choroby nowotworowej obserwowane jest w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki u których czynnikiem sprawczym była infekcja wirusowa na podłożu której doszło do rozwoju nowotworu. W przypadku mięsaka Kaposiego częstość rozwoju wzrasta 20-krotnie, raka szyjki macicy 5-10 krotnie. (17,48). Do nowotworów, których etiologia związana jest z infekcjami wirusowymi należą: mięsak Kaposiego (po zakażeniu HHV8), PTLD (po zakażeniu EBV); raki skóry, nosogardła, migdałków, urogenitalne, szyjki macicy, pochwy, odbytu, sromu, penisa (po infekcji HPV), Rak wątrobowokomórkowy (po zakażeniu HBV, HCV); rak z komórek Merkla (po zakażeniu MCC). (27,53-55) W przypadku nowotworów litych ryzyko uzależnione jest od wieku i płci. W raku płuc i jelita grubego jest 2-3 większe niż w populacji ogólnej dobranej pod względem wieku i płci. (17,48) W raku piersi, gruczołu krokowego ryzyko jest podobne jak w populacji ogólnej (17,54). Zwiększona skłonność do nowotworów w populacji chorych po transplantacji nerki powoduje konieczność wzmożonego nadzoru onkologicznego. Wymaga to wykonywania badań przesiewowych w kierunku rozwoju nowotworu de novo a w przypadku pacjentów po przebyciu nowotworu złośliwego obserwacji w kierunku nawrotu choroby. Obecnie wykonywane badania przesiewowe nie różnią się o tych które są zalecane dla populacji ogólnej (56,57) W przypadku wykrycia nowotworu złośliwego po transplantacji nerki główne postępowanie polega na redukcji immunosupresji. Obiecujące wydaje się zastosowanie inhibitorów m-TOR (syrolimus, everolimus), które łączą ze sobą działanie przeciwozrostowe i przeciwnowotworowe wykorzystywane szczególnie w nieczerniakowych rakach skóry i mięsaku Kaposiego. (58-60) Leczenie onkologiczne w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki jest mniej skuteczne niż w populacji ogólnej. Opieka onkologiczna nad pacjentami po transplantacji jest coraz bardziej specjalistyczna i wymaga często współpracy specjalistów z różnych dziedzin: nefrologii, transplantologii, onkologii, intensywnej terapii, farmakologii, terapii paliatywnej, a także chirurgii i urologii.

Rozdział 4. Omówienie prac stanowiących rozprawę doktorską

4.1. Cel pracy

Celem cyklu prac była ocena częstości występowania nowotworów złośliwych w populacji pacjentów leczonych nerkozastępczo. Do tej grupy chorych zaliczamy pacjentów hemodializowanych, leczonych dializą otrzewnową, chorych po transplantacji nerki.

4.2. Materiał i metody

Przeanalizowano retrospektywnie dokumentację medyczną chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w zależności od statutu pozostawania na liście oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego i pacjentów po przeszczepieniu nerki pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej UCK w Białymstoku.

4.3. Wyniki

Pierwsza praca miała charakter przekrojowy oceniający rozpowszechnienie nowotworów w grupie 50 pacjentów hemodializowanych w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM pozostający na liście oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego i 300 pacjentów po przeszczepieniu nerki pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej UCK w Białymstoku.

Obje grupy nie różniły się w odniesieniu do wieku, płci, czasu dializy, przyczyny schyłkowej niewydolności nerek.

Wśród pacjentów dializowanych jedynie u trzech stwierdzono chorobę nowotworową były to rak nerkowokomórkowy, rak języka i rak żołądka co stanowiło 6% grupy badanej.

W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki rozwój nowotworu wykryto u 52 osób co stanowiło 17% grupy badanej. Wśród nowotworów dominowały raki skóry (10), potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD) (5), mięsak Kaposiego (2), rak mózgu (2), rak z komórek Merkla (2), rak płuc (drobno i nie drobnokomórkowy; 2), rak o nieznanym punkcie wyjścia (2).

Pozostałe 22 przypadki stanowiły pojedyncze nowotwory: choroba Bowena, czerniak, rak przełyku, rak żołądka, rak okrężnicy, rak dróg żółciowych, rak nerkowokomórkowy, nerczak złośliwy, rak pęcherza moczowego, rak jajnika, rak jądra, rak endometrium, rak szyjki macicy,

rak sromu, rak nosogardła, rak krtani, rak piersi, rak tarczycy, rak trzustki, mięsak, białaczka, szpiczak mnogi.

W trakcie 5 letniej obserwacji 17 spośród chorych po przeszczepie nerki zmarło w przebiegu choroby nowotworowej najczęściej z powodu potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PLTD) i mięsaka Kaposiego.

Wszystkie raki skóry usunięto chirurgicznie i nie wymagały dalszego leczenia.

Celem drugiej pracy była ocena częstości występowania nowotworów złośliwych u pacjentów dializowanych w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w zależności od statusu na liście oczekujących na przeszczepienie nerki i rodzaju dializy. Badanie miało charakter przekrojowy. Przeprowadzone było w grupie 108 pacjentów hemodializowanych (średnia wieku 65 lat, 47 kobiet) i 48 pacjentów dializowanych otrzewnowo (średnia wieku 51 lat, 25 kobiet).

Wśród badanej populacji 20 pacjentów znajdowało się na liście aktywnie oczekujących, w tym 14 z grupy dializowanych otrzewnowo.

Pacjenci, którzy byli aktywni na liście oczekujących na nerkę od dawcy zmarłego i nie zostali wymienieni, nie różnili się pod względem płci, sposobu przeprowadzania dializy, przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, ale byli znacznie młodsi.

Wśród pacjentów hemodializowanych 24 miało w wywiadzie nowotwór złośliwy, a 10 w populacji dializowanych otrzewnowo.

Najczęstsze to: rak nerkowokomórkowy u 6, rak piersi u 5, rak płuc u 5, rak prostaty u 3, rak wątrobowokomórkowy u 3, rak jelita grubego u 4, rak przełyku u 2, rak trzustki 1, a inne w 5. Na liście oczekujących na przeszczepienie tylko 2 pacjentów hemodializowanych miało w wywiadzie nowotwór złośliwy (RCC).

W trzeciej pracy oceniano częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji pacjentów hemodializowanych w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM i biorców przeszczepu nerki pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej UCK w Białymstoku.

Badanie miało charakter przekrojowy i dotyczyło 114 pacjentów hemodializowanych w tym 7 na liście oczekujących na przeszczepienie i 350 biorców przeszczepu nerki.

Pacjenci hemodializowani i biorcy przeszczepu nerki nie różnili się pod względem płci, czasu dializy, przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, ale byli znacznie starsi.

Wśród pacjentów z listy oczekujących tylko 1 miał wywiad choroby nowotworowej, rak żołądka. Wśród biorców allogenicznego przeszczepu nerki u 70 chorych rozwinął się nowotwór złośliwy (łącznie 20% badanej populacji).

Wiodącym nowotworem złośliwym był rak skóry (18 przypadków), następnie choroba limfoproliferacyjna (PTLD; w 10 przypadkach), rak płuca (drobno i nie drobnokomórkowy; 4 przypadki), rak nerkowokomórkowy (3 przypadki), rak mózgu (glejak 3 przypadki), rak jelita grubego (3 przypadki), mięsak Kaposiego (2 przypadki), rak Merkla (2 przypadki), o nieznanym punkcie wyjścia (2 przypadki) i inne 23 nowotwory złośliwe u pojedynczych pacjentów: choroba Bowena, czerniak, rak przełyku, rak żołądka, rak wątrobowokomórkowy, nerczak złośliwy, rak pęcherza moczowego, rak jajnika, rak jądra, rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak nosogardła, rak krtani, rak piersi, rak tarczycy, rak trzustki, mięsak, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, białaczka, szpiczak mnogi, chłoniak Burkitta.

26 pacjentów spośród grupy biorców przeszczepu nerki zmarło z powodu nowotworu złośliwego głównie w przebiegu PLTD, mięsaka Kaposiego, raka Merkla, mięsaka, glejaka, chłoniak Burkitta.

Raki skóry rokowały najlepiej. Po chirurgicznym usunięciu nie wymagały dalszego leczenia.

4.4 Podsumowanie

Nowotwory złośliwe są częstym problemem w populacji chorych leczonych nerkozastępczo. Ryzyko występowania nowotworu (SIR- *standardized cancer incidence*) jest wyższe niż w populacji ogólnej i wynosi 1,18-1,42. Nowotwory złośliwe są drugą co do częstości przyczyną zgonów w populacji pacjentów hemodializowanych. Wszyscy chorzy w ramach kwalifikacji do przeszczepienia nerki wymagają przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku choroby nowotworowej. W przypadku stwierdzenia w okresie przedtransplantacyjnym nowotworu złośliwego wymagają 2-5 letniej obserwacji w kierunku nawrotu choroby nowotworowej. Czas obserwacji jest uzależniony od typu nowotworu i ryzyka jego nawrotu. Przeszczepienie nerki jest optymalną metodą leczenia nerkozastępczego, poprawia jakość życia, przedłuża przeżycie, jest opłacalne finansowo, ale wiąże się z poważnymi powikłaniami w tym rozwojem nowotworów złośliwych. Przeszczepienie nerki zwiększa 3-10 krotnie ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i 2 krotnie ryzyko śmierci z powodu nowotworu w porównaniu z populacją ogólną dobraną pod względem wieku i płci. Jest drugą co do częstości po chorobach sercowo- naczyniowych przyczyną śmierci chorych po przeszczepieniu nerki i dotyczy 10% osób w okresie 10 lat po przeszczepieniu nerki.

4.5. Wnioski

Wśród pacjentów dializowanych oczekujących na przeszczepienie nerki na aktywnej liście nowotwory występują znacznie rzadziej niż u chorych nie kwalifikowanych do przeszczepienia.

Wśród pacjentów dializowanych nowotwory występują znacznie rzadziej niż u chorych po przeszczepieniu nerki.

Najczęstszymi nowotworami po transplantacji nerki są raki skóry, o dobrym rokowaniu.

Rozdział 5. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

REVIEW ARTICLE

CANCER IN DIALYSIS PATIENTS

DOI: 10.36740/WLek202009232

Monika Wieliczko, Michał Pyrza, Jolanta Małyżko

DEPARTMENT OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND INTERNAL DISEASE, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW, WARSAW, POLAND

ABSTRACT

Cancer in dialysis patients is a common problem and is one of the most common reasons of morbidity and mortality in developed countries. An impaired renal function leads to the accumulation in the blood products of nitrogen transformation, which negatively affect organ function, especially the immune system. The Standardized Cancer Incidence is higher in patients with end-stage kidney failure than in the general population and reaches 1,18-1,42. The cancer risk is three times higher in dialysis patients over age 65 years and is more common among hemodialysis than peritoneal dialysis patients. The most common type of cancer occurring in this group of patients is urinary tract cancer which often develops on the basis of acquired cysts and in patients previously treated with cyclophosphamide. Nonetheless, patients with kidney problems are not regularly tested for these diseases and the only group that is screened for cancer are patients tested for kidney transplantation. Some problems in this topic are briefly presented in this article.

KEY WORDS: chronic kidney disease, malignancy, standardized cancer incidence, life expectancy

Wiad Lek. 2020;73(9 p. II):2068-2072

INTRODUCTION

Cancer is one of the most common reason of morbidity and mortality in developed countries, and Chronic Kidney Disease (CKD), which affects 5-15% of the population in these countries, appears to be an additional risk factor. An impaired renal function leads to the accumulation in the blood products of nitrogen transformation, which negatively affect organ function, especially the immune system and include both immunoactivation and immunosuppression disorders.

CKD also leads to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation [1,2] and endothelial disorders [3], what can increase the risk of cancer. The uremic toxins such as indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate can additionally impair DNA repairing [4-6].

The abnormal immunoactivation is multifactorial, mainly affects monocytes, increased synthesis of proinflammatory cytokines such as interleukin 1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor (TNF) and chemokines [7-8]. This immunoactivation is additionally stimulated by the increased gut permeability, intestinal dysbiosis [8-9], exogenous factors such as potential dialysis access contamination (catheters and not native fistulas) and dialysis membranes biocompatibility [10].

The immunosuppression relates to reduced function of T and B lymphocytes, which additionally affects the accelerated body aging [7, 9, 11-12].

EPIDEMIOLOGY

The risk of cancer increases with the CKD progression and, it is estimated, to be the largest in the end-stage of the disease (end-stage kidney disease – ESKD) [13-17]. We do not have standardized global statistics, data comes from different regions, in which there are additional risk factors for cancer development.

Nevertheless, all data inform us of a generally higher risk of cancer in CKD patients, especially in the end-stage of the disease, resulting in an overall standardized cancer incidence (SIR) 1.18-1.42 [19] (regional differences: Australia SIR 1,35, Denmark SIR 1,6). The cancer risk is three times higher in dialysis patients over age 65 years and is more common among hemodialysis than peritoneal dialysis patients [20-21]. Some cancer – especially urinary tract – occur in dialysis patients much more often than others (below).

The additional risk factors in dialysis patients are: acquired renal cysts [22], prolonged analgesic abuse (acetaminophen and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs: RR – relative risk – 1,28 i 1,25 respectively), prolonged oral cyclophosphamide (>36g), HBV, HCV and HPV infections (Table 1).

THE MOST COMMON CANCERS IN CKD PATIENTS BEFORE DIALYSIS

Data on the incidence of cancer at particular CKD stages and their types are scarce and some studies describe conflicting data [25-32]. This is due to many factors, including the presence of nonspecific early symptoms, no clear recommendations for screening in this patient group or different age groups qualified for studies. The three largest studies on this topic from Sweden, USA and Korea [13,25-26] obtained the following results:

1. the highest risk of any cancer was found in patients with eGFR ≥ 105 ml/min [13, 25-26];
2. the highest risk of developing colorectal and lung cancers [13] were found in patients with eGFR ≥ 105 ml/min, which may, however, result from methodological errors (frequent cachexia in these patients overestimated eGFR);

Table 1. Additional risk factors of cancer in dialysis patients

Risk factor	Type of cancer
Aquired renal cysts	RCC - renal cell carcinoma
Prolonged analgesic abuse	RCC Carcinoma of renal pelvis Carcinoma of the bladder Carcinoma of the ureter
Cyclophosphamide	Carcinoma of the bladder
HBV, HCV	HCC - hepatocellular carcinoma
HPV	Carcinoma of the cervix Carcinoma of the tongue

Table 2. SIR in hemodialysis patients general and for some specific sites (Europe, USA, Australia/New Zealand, Denmark, Taiwan Hong-Kong) [50].

Cancer	SIR (about) [33]	SIR (regional differences) [50]
Kidney	4,03	2,8-12,28
Bladder	1,57	1,5-1,57
Breast	1,42	0,8-1,65
non-Hodgkin lymphoma	1,37	0,6-1,7
Lung	1,28	0,9-1,5
Liver		1,2-2
Thyroid/other endocrine		1,9-5,9
Tongue		1,2-4,21
Cervix		2,5-4
Multiple myeloma		2,5-5,2
Colorectal	1,27	0,9-1,53
Prostate	1,06	0,27-1,2

- the cancer risk is different at different CKD stages, however, in people with reduced GFR, is the highest in the end period and appears to increase as the disease progresses;
- it has been shown to increase non-melanoma skin cancer, urinary tract, prostate, blood cancers with eGFR decrease; the risk of breast cancer in women has not increased;
- the risk of developing any cancer was similar in both sexes and the highest between 40 a 49 years old [13];
- the lowest risk of cancer is difficult to determine because, in the above-mentioned studies, conflicting data were obtained (eGFR 90-104 ml/min vs 60-89 ml/min vs 45-59 ml/min respectively).

THE MOST COMMON CANCERS IN DIALYSIS PATIENTS

The risk of developing some cancers increases in the end-stage CKD compared to the general population. This risk mainly concerns urinary tract cancers (kidney, bladder), liver, thyroid, cervix, tongue as well as multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma [18, 22].

Other cancers usually occur by population frequency (regional differences are described) [18-22] (Table 2).

SURVIVAL OF PATIENTS WITH CANCER ON DIALYSIS

The 3-year survival of dialysis patients without cancer varies depending on the treatment method: the highest among live donor renal recipients and the lowest among hemodialysis patients (91% vs 57%) and is lower than in comparative population groups (98%). It is estimated that the survival of 50-year-old hemodialysed man is 7.7 years and a man of a similar age in the general population – 27.7 years [33-34]. Even lower survival is recorded among dialysis patients without cancer – patients with cancer have a slightly higher mortality risk and the risk increases with the time of dialysis. One study showed the higher cancer risk in patients on dialysis for more than 3 years (9 vs 6,5/1000 patient-years) [35]. Despite the higher risk of death due to cancer, cardiovascular diseases are still the main cause of death in this patients group (about 50% vs 4%; 38 vs 7/1000 patient-years) [36-38].

THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS

As mentioned above, there are no harmonized recommendations for cancer screening in CKD patients although recommendations for early detection of cancer are routinely

Table 3. Unreliable results of screening tests (NSE - neuron-specific enolase; SCC - squamous carcinoma cell antigen; CEA - carcinoembryonic antigen)

Tumor markers	Usefulness in diagnostics
Fecal occult blood testing	High false-positive rate
Mammography	High false-positive rate Higher rate of microcalcifications Higher rate of adenomas Higher rate of dense-breast tissue
Tumor markers	High false-positive rate (Ca-125 especially in peritoneal dialysis patients NSE SCC CEA)

used in the general population. The only recommendations in this topic were specified for patients qualified for kidney transplantation. In each case, starting diagnostics, especially in the early asymptomatic cases, it is necessary to answer the question what benefits the object gained from making the diagnosis and what treatment can be implemented considering the patient's age, general condition and comorbidities. Among the benefits we should definitely take into account the extension of life and improvement its quality. Taking into account the estimated survival of such a patient, the topic is still valid. The American Society of Nephrology (2012) recommend against routine cancer screening in dialysis patients, because of limited life expectancy [39]. The recommendations are based on population studies in which benefits of screening were only seen with an estimated minimum 10-years survival time (e.g. breast and colorectal cancers). Another problem in the CKD population, especially in dialysis patients, are unreliable screening tests results. This applies especially for tumor markers, which, in most cases, are macromolecules (3400 kD-5000 kD) ineffectively removed during hemodialysis [36-38] except AFP (alpha-fetoprotein) and PSA, whose specificity is high. The role of other antigens in cancer diagnosis is unclear in this patients group (Table 3) [40-45]. Nonetheless, it is wrong to routinely neglect or refuse cancer diagnosis in people with CKD when it is necessary to perform tests using contrast media. Each case requires a separate, precise discussion with the patient and make a joint decision.

A therapy is a separate problem. In patients with impaired renal function many adverse outcomes of surgical treatment of colorectal and lung cancers, e.g. the need for re-intubation, prolonged ventilation, higher rate tissue infection, sepsis, pneumonia and 63% higher mortality risk in dialysis patients compared to general population are demonstrated [46]. In addition to surgical problems, chemotherapy is also difficult. Many drug programs are not available to patients with impaired renal function in predialysis period or even in the initial CKD stages. The available medicines require dose adjustment appropriate to eGFR, which carries the risk of giving too little or too much drug. The influence of modern oncological therapies on the kidneys is also important. It may affect both

a deterioration their function and cause a new disease in them. Patients on dialysis with cancer are treated essential as well as the general population, doses of chemotherapeutic agents need additional adjustment, taking into account their removal during dialysis procedures. However, there is still no convincing data on the oncological treatment results in this group of patients.

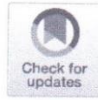
CONCLUSION

Cancer significantly reduce survival in the general population and somewhat in the dialysis patient population. There are more common than in the general population. In this group of patients may occur any cancer, however, urinary tract cancers have a significant advantage. There is still a discussion about the screening problem in dialysis patients. It is calculated that the expected benefit of such costly proceedings is to extend life by a maximum of 5 days and reduce the ESKD mortality rate by 0.02 percent [47-48]. Most of the studies in this topic, however, ended about 10 years ago and today this data may be unreliable, especially, mortality in the dialyzed patient group is today reduced (2001-2016 up to 29% reduction) [49]. Each case requires individual diagnosis and treatment. However, it appears that studies assessing the risk, benefits and costs of diagnostics for specific cancers are needed in large patient group. Screening procedures proposed by some researchers in the dialysis patients would only concern candidates for kidney transplantation and those whose estimated survival time is longer ten 10 year [33]. But there are no validated scoring systems to estimate the 10-year survival of dialysis patients (calculators for the general population are available online) which would greatly facilitate diagnostic and therapeutic decision. Although the data from years ago showed that a 20-year-old patient with kidney cancer and the estimated survival time of 25 years after cancer treatment will extend the life of about 1.6 years but a 58-year-old patient by only 4-5 days, there is no current data taking into account today's reality [50]. Screening for urinary tract cancer rather should be done regularly especially as the number of acquired kidney cysts increases as the time of dialysis increases and the cysts are the risk factor for kidney cancer. We also believe that screening in

the remaining groups of patients with reduced glomerular filtration in a predialysis period should be conducted as in the general population.

REFERENCES

- Viazzi F, Bonino B, Cappadona F, Pontremoli R. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: current strategies and a look ahead. *Intern Emerg Med* 2016;11:627-635.
- Wegman-Ostrosky T, Soto-Reyes E, Vidal-Millan S, Sanchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16: 227-233.
- Tomiyama H, Yamashina A. Clinical Considerations for the association between vascular damage and chronic kidney disease. *Pulse (Basel)* 2014;2:81-94.
- Menck CF, Munford V. DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet Mol Biol* 2014;37(Suppl):220-233.
- Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int* 2012;81:640-650.
- Cheng H, Wang L, Mollica M, Re AT, Wu S, Zuo L. Nitric oxide in cancer metastasis. *Cancer Lett* 2014;353:1-7.
- Kooman JP, Kotanko P, Schols AMW, Shiels PG. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:732-742.
- Sato Y, Yanagita M. Immunology of the aging kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:625-640.
- Ebert T, Pawelzik SC, Witasap A, et al. Inflammation and premature aging in chronic kidney disease. *Toxins* 2020;12:27-248.
- Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2017;313:F938-F950.
- Cuadrado A, Manda G, Hassan A, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic kidney disease: a system medicine approach. *Pharmacy Rev*. 2018;70:348-383.
- Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23:498-509.
- Hong Xu, Matsushita K, Su G, et al. Estimated glomerular filtration rate and the risk of cancer. *CJASN* 2019;14: doi:10.2215/CJN.10820918.
- Gasparini A, Evans M, Coresh J, et al. Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:2086-2094.
- Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975;1:883-886.
- Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995;60:183-189.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-2831.
- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 54:93.
- Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AVI, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, Brookhart MA. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015;65:763.
- Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, Wakui W, Saruta T, Osawa A. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron* 1991;59:611.
- Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 1989;14:119.
- Stewart JH, Bucciante G, Agodoa L et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:197.
- Korbet SM, Whittier WL. Management of adult minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: doi: 10.2215/CJN.01920219.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2:139-274.
- Mok Y, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Jung KJ, Lee S, Jee SH, Coresh J. Kidney function, proteinuria, and cancer incidence: The Korean heart study. *Am J Kidney Dis* 2017;70:512-521.
- Lowrance WT, Ordonez J, Udaikova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2327-2334.
- Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1341-1350.
- Christensson A, Savage C, Sjoberg DD, et al. Association of cancer with moderately impaired renal function at baseline in a large, representative, population-based cohort followed for up to 30 years. *Int J Cancer* 2013;133:1452-1458.
- Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: Longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1121-1128.
- Iff S, Craig JC, Turner R, Chapman JR, Wang JJ, Mitchell P, Wong G. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* 2014;63:23-30.
- Wong G, Zoungas S, Lo S, et al. The risk of cancer in people with diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3337-3344.
- Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: A population-based case-control study. *BMC Nephrol* 2012;13:65.
- Rosner MH. Cancer screening in patients undergoing maintenance dialysis: who, what, and when. *AJKD* 2020; doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.018.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3)(Suppl 1):A7-A8.
- US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. *Am J Kidney Dis* 2005;5(Suppl 1):S1.
- US Renal Data System: USRDS 2007 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. *Am J Kidney Dis* 2008;49(Suppl 1):S1.
- Chinnadurai R, Flanagan W, Jayson GC, Kalra PA. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20:380-390.
- Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, Tonelli M. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 2504-2511.
- Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, et al. Critical and honest conversations: the evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1664-1672.
- Evans AJ, Cohen EJ, Cohen GF. Patterns of breast calcification in patients on renal dialysis. *Clin Radiol*. 1992;45(5):343-344.



Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation

Michał Pyrża^a, Jacek Małyszko^b, Paweł Żebrowski^a, Monika Wieliczko^a, and Jolanta Małyszko^{a,*}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Internal Disease, Medical University of Warsaw, Poland; and ^b1st Department of Nephrology and Transplantology, Medical University of Białystok, Poland

ABSTRACT

Kidney transplantation improves quality of life, prolongs survival, and is cost-effective, but bears some serious complications including malignancy.

The aim of this study was to assess the prevalence of malignancy in dialyzed patients on the waiting list and in kidney allograft recipients.

The cross-sectional study was conducted in 50 prevalent patients on the waiting list and 300 kidney allograft recipients. Patients who had been registered in the cadaver kidney waiting list and kidney allograft recipients did not differ in regard to age, sex, dialysis vintage, and causes of end-stage renal failure. In waitlisted patients, only 3 had a history of malignancy. In kidney allograft recipients, 52 patients developed malignancy. The leading malignancy was skin cancer with 9 cases, followed by post-transplant lymphoproliferative disorder in 5 cases, Kaposi sarcoma in 2 cases, brain cancer in 2 cases, Merkel carcinoma in 2 cases, lung cancer (small cell and non-small cell), unknown origin in 2 cases, and the other 22 malignancies were in single patients (including 1 leukemia and 1 multiple myeloma). Seventeen deaths were recorded in kidney allograft recipients with malignancy mainly in post-transplant lymphoproliferative disorder, Kaposi sarcoma, Merkel carcinoma, sarcoma, and brain cancer.

Concluding, waitlisted patients represent a very selected and healthier dialyzed population. Guidelines for cancer screening in both potential transplant recipients and kidney allograft recipients should be developed as nowadays a scarcity of data exists in this matter. Minimization of immunosuppressive regimen should be considered, in particular, in high-risk patients.

TRANSPLANTATION is the optimal method for renal replacement therapy. It improves quality of life and prolongs survival compared with hemodialysis and peritoneal dialysis [1,2]. Preemptive transplantation gives patients a survival benefit compared with those who started hemodialysis [3,4]. Similarly, early transplantation in a short time after the start of dialysis gives better long-term survival compared with transplantation after a long period of dialysis [4–7]. Patients undergoing dialysis have 5% yearly mortality [8]. Before transplantation, potential candidates must undergo a special screening programs. It focuses on a precise immunologic workup and the presence of a contraindication for renal transplantation such a cardiovascular diseases, active infections, and active and/or history of malignancy [9]. Patients with a pretransplant malignancy require a

cancer-free waiting time between 2 and 5 years. Duration is dependent on the cancer type [10–12]. The length of the waiting time depends on the type of cancer and the risk of its recurrence. Detailed histologic and molecular subclassification, genetic markers divide cancers into different biological subtypes. It helps us to estimate the risk of malignancy recurrence and leads to better anticancer therapies [13].

*Address correspondence to Jolanta Małyszko, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Disease, Medical University of Warsaw, ul. Banacha 1a, 02-097, Warsaw, Poland. Tel: (+48) 22 599 2658; Fax: (+48) 22 599 1660. E-mail: jolmal@poczta.onet.pl

PATIENTS AND METHODS

The cross-sectional study was conducted in 50 patients on the waiting list and 300 kidney allograft recipients. Basal clinical and biochemical characteristics are presented in Table 1.

The immunosuppressive regimen in kidney transplant recipients consisted of cyclosporine (100-250 ng/mL) /tacrolimus (5-15 ng/mL), prednisone (5-10 mg daily), and azathioprine (100-150 mg daily) or mycophenolate mofetil (1-2 g daily in divided doses). All of them maintained sufficient and stable graft function, showed no clinical signs of rejection, and no inflammation. Blood was drawn in the morning when patients appeared for routine office assessment after an overnight fast. Glomerular filtration rate was estimated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula [14]. Hemodialysis patients underwent regular dialysis sessions for 4 hours, 3 times per week. Biochemical parameters were studied using standard methods in the central laboratory. Data analyzed were based on the clinical and laboratory parameters enclosed in the registration form for kidney transplantation and from the charts in outpatient clinic.

Data given were analyzed using Statistica 13.1 software (Dell, Round Rock, Tex, United States). Data are expressed as mean \pm SDs or median (minimum, maximum values). The examination of the distribution normality of variables was done using Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were done by either *t*-test or Mann-Whitney *U* test, as appropriate. Values of *P* < .05 were taken as statistically significant.

RESULTS

Patients who had been registered in the cadaver kidney waiting list and kidney allograft recipients did not differ in regard to age, sex, dialysis vintage, and cause of end-stage renal failure. The primary cause of end-stage renal failure was hypertensive glomerulopathy followed by chronic glomerulonephritis and diabetic nephropathy. In waitlisted patients, only 3 had a history of malignancy (renal cell

carcinoma, tongue carcinoma, gastric cancer) which accounts for 6% of the population studied. In kidney allograft recipients, in 52 patients, malignancy developed which accounts for 17% of the population studied. The leading malignancy was skin cancer accounting for 10 cases, followed by post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in 5 cases, Kaposi sarcoma in 5 cases, brain cancer in 2 cases, Merkel carcinoma in 2 cases, lung cancer (small cell and non-small cell) in 2 cases, unknown origin in 4 cases, and the other 22 malignancies were in single cases (Bowen disease, melanoma, esophageal cancer, gastric cancer, colon cancer, hepatic cholangiocarcinoma, renal cell carcinoma, nephroblastoma, bladder cancer, ovarian cancer, testicular cancer, endometrial cancer, cervical cancer, vulvar cancer, nasopharyngeal cancer, laryngeal cancer, breast cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, sarcoma, leukemia, multiple myeloma). Seventeen deaths were recorded in kidney allograft recipients with malignancy mainly in PTLD, Kaposi sarcoma, Merkel carcinoma, sarcoma, and brain cancer over a 5-year period. Skin cancer had the best prognosis. All of the skin cancers were surgically removed with no further treatment.

DISCUSSION

In our population, we have shown that malignancy on the active waiting list is less common than in kidney allograft recipients. In the cross-sectional study conducted on 285 prevalent patients on the waiting list in regard to the status of active (n=200) vs inactive (n=85), we reported that inactive status was due to several reasons: invalid/outdated consultations (70%), hepatitis therapy (5%), intercurrent illness (9%), recent cardiovascular disease (ie, recent acute coronary syndrome with dual antiplatelet therapy) (6%), recently diagnosed malignancy or additional diagnostic procedures (10%) [14]. Therefore, it seems plausible that the lower rate of malignancy in our waitlisted patients was due to meticulous screening procedures as almost 30% of patients had inactive/temporarily suspended status. Toapanta-Gaibor et al [15] studied 228 patients considered to have nonactive status on the waiting list due to incomplete immunologic data or temporary contraindication from an incomplete pretransplant study (nonimmunologic) or comorbidity. They found that in 117 patients (51.3%) with pre-existing or onset comorbidities, cancer (17%) was the second most common finding, with obesity being the most common (30%). Nguyen et al [16] using the United States Renal Data System to identify patients with a known cause of end-stage renal disease (ESRD) from 1983 to 2007, reported that kidney transplant recipients with renal malignancy-associated ESRD had significantly longer waiting time than those with other known causes of ESRD. They also noticed that shorter waiting duration (less than 2 years) was associated with better overall survival, compared with patients who waited longer (more than 2 years) with similar cancer-specific mortality, whereas noncancer-specific mortality was worse for those who were on the waiting list

Table 1. Clinical and Biochemical Data of Patients

	Waiting List	Tx
Age, years	52 \pm 19	47.8 \pm 11.9*
Time on HD/after transplantation, months	35 (6-190)	41 (10-280)
Hemoglobin, g/dL	11.0 \pm 1.3	13.8 \pm 2.0 [†]
Platelet count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	177 \pm 65	225 \pm 58
White blood cell count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	5.71 \pm 1.34	6.84 \pm 1.72
Creatinine, mg/dL	8.98 \pm 3.65	1.48 \pm 0.59 [‡]
eGFR, mL/min/1.72 m ²	7.02 \pm 5.87	57.5 \pm 1.7 [‡]
Calcium, mmol/L	2.24 \pm 0.26	2.40 \pm 0.19
Phosphate, mg/dL	5.03 \pm 2.87	3.11 \pm 0.71 [†]
Cholesterol, mg/dL	163 \pm 60	190 \pm 59
Fasting glucose, mg/dL	92 \pm 18	91 \pm 25
Systolic blood pressure, mm Hg	135 \pm 15	131 \pm 13
Diastolic blood pressure, mm Hg	85 \pm 10	82 \pm 9

Data given are means \pm SDs, median and interquartile ranges. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; SD, standard deviation; Tx, transplant recipients.

**P* < .05.
[†]*P* < .01.
[‡]*P* < .001.

longer. Mazzucotelli et al [17] assessed the incidence of de novo malignancies in patients receiving kidney transplantation and in dialysis patients on the waiting list for transplantation at the same center. They found that 10% (75 out of 735) of kidney transplant recipients developed malignancy with 57 solid neoplasms, 13 PTLD, and 12 Kaposi sarcomas. They stressed that virus-related cancers only occur after post-transplant immunosuppression. Mosconi et al [18] retrospectively observed data of patients enrolled on the Emilia-Romagna kidney transplant waiting list between August 1, 2008 and December 31, 2010. They found that 4.4% of patients got out because of de novo diagnosed malignancy. They also pointed out the overall prevalence of cancer in patients waiting for the first transplant was 2.2% and 3.4% waiting for the second transplant [18,19]. The overall prevalence of cancer in their region was similar to our study. Kim et al [20] retrospectively analyzed the medical records of waitlisted patients between 2000 and 2010 in South Korea. They realized that in diabetic and elderly patient, less than 50% of them had undergone regular screening for malignancy or cardiovascular diseases. In 2.1% of waitlisted patients, malignancy was diagnosed. Fischereder and Jauch [21] determined the prevalence of malignancy in patients considered for renal transplantation. Prevalence of cancer in potential kidney transplant recipients was 9.9%, much higher than in our patients on the waiting list. The mean time from diagnosis of the malignancy was 2.2 years for waitlisted patients. In Poland, the time on the active waiting list is less than 1 year. This may explain the differences in prevalence of malignancy. Longer wait time may increase the risk of cancer development and diagnosis as well as the possibility of treatment with curative intent. Végso et al [22] analyzed incidence and characteristics of malignancy in 2535 patients who underwent kidney transplantation at the Transplantation Center in Budapest between 1973 and 2007. Malignancy developed in 7.6% of the patients with thyroid, renal, hepatic, skin, and gastric cancers, as well as Kaposi sarcoma and lymphomas being more common than in general population. Almost half of the patients died during follow-up. They stressed that 20% of the malignancies were detected within the first year.

Concluding, waitlisted patients represent a very selected and healthier dialyzed population. As the dialyzed population is getting older, we might consider expanding the possibility of kidney transplantation for older and sicker population to benefit from kidney transplantation; however, the shortage of organs makes it very difficult to implement. As prevalence of malignancy is increasing in kidney allograft recipients, particularly in the early period of transplantation, screening as well as meticulous evaluation in this population is of utmost importance while on the waiting list. Guidelines for cancer screening in both potential transplant recipients and kidney allograft recipient should be developed as nowadays there is a scarcity of data in this matter.

Minimization of immunosuppressive regimen should be considered, in particular, in high-risk patients.

REFERENCES

- [1] Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:235–42.
- [2] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. 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;341:1725–30.
- [3] Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344:726–31.
- [4] Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial* 2005;18:499–504.
- [5] Haller MC, Kainz A, Baer H, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:122–30.
- [6] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1293–6.
- [7] Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311–7.
- [8] Branger P, Samuel U, editors. Eurotransplant Annual Report 2016. Leiden: Eurotransplant International Foundation, 2016; [https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Eurotransplant{JV}\(PDF\).pdf](https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Eurotransplant{JV}(PDF).pdf) [accessed 29.12.19].
- [9] Kälble T, Lucan M, Nicită G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. European Association of Urology. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol* 2005;47:156–66.
- [10] Gírdndt M, Köhler H. Waiting time for patients with history of malignant disease before listing for organ transplantation. *Transplantation* 2005;80:S167–70.
- [11] Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993;55:742–7.
- [12] Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997;2:14–7.
- [13] Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825–30.
- [14] Malyszko J, Dryl-Rydzynska T, Marcinkowski W, Prystacki T, Malyszko JS. Comorbidities on kidney transplantation waiting list relative to the status of the potential recipient. *Arch Med Sci* 2018;14:941–4.
- [15] Toapanta-Gaibor NG, Suñer-Poblet M, Cintra-Cabrera M, Pérez-Valdivia MÁ, Suárez-Benjumea A, Gonzalez-Roncero FM, et al. Reasons for noninclusion on the kidney transplant waiting list: analysis in a set of hemodialysis centers. *Transplant Proc* 2018;50:553–4.
- [16] Nguyen KA, Syed JS, Luciano R, Shuch B, Vourganti S. Optimizing waiting duration for renal transplants in the setting of renal malignancy: is 2 years too long to wait? *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1767–73.
- [17] Mazzucotelli V, Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Cancarini G, Serraino D, et al. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997–2012. *J Nephrol* 2017;30:851–7.

[18] Mosconi G, Centofanti F, Capelli I, Ricci A, Persici E, Gandolfini I, et al. Incidence and prevalence of cancer in kidney transplantation waiting list patients: an Italian experience. *Int J Artif Organs* 2013;36:335-40.

[19] Mosconi G, Stalteri L, Centofanti F, Capelli I, Carretta E, Persici E, et al. Incidence of cancer in kidney transplantation waiting list patients: a single center experience. *Transplant Proc* 2011;43:1003-5.

[20] Kim MG, Ro H, Kim YJ, Park HC, Jeong JC, Jeon HJ, et al. Management of patients on the waiting list for deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:66-71.

[21] Fischereder M, Jauch KW. Prevalence of cancer history prior to renal transplantation. *Transpl Int* 2005;18:779-84.

[22] Végso G, Tóth M, Hídvégi M, Toronyi E, Langer RM, Dinya E, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res* 2007;13:63-9.



Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients

Michał Pyrża^a, Tomasz Głogowski^a, Monika Wieliczko^a, Paweł Żebrowski^a, Wojtaszek Ewa^a, Aleksandra Semeniuk-Wojtas^b, Rafał Stec^b, Sławomir Nazarewski^c, and Jolanta Małyszko^{a*}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^bDepartment of Oncology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; and ^cDepartment of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Malignancy is the second cause of death in the dialyzed population. However, data on the prevalence of cancer are very scarce. Kidney transplantation improves quality of life, prolongs survival, and is cost-effective but bears some serious complications including malignancy. Therefore, active screening for cancer is of utmost importance. The aim of this study was to assess the prevalence of malignancy in dialyzed patients in relation to status on the on the waiting list and type of dialysis. This cross-sectional study was conducted in 108 hemodialyzed patients (mean age 65 years, 47 women) and 47 peritoneally dialyzed patients (mean age 51 years, 25 women). Among the population studied, 20 patients were actively waitlisted, including 14 peritoneal dialysis patients. Patients who had been active on the cadaver kidney waiting list and not listed did not differ in regard to sex, dialysis vintage, and causes of end-stage renal failure, but were significantly younger. Among hemodialysis patients, 24 of them had a history of malignancy and 10 in the peritoneal dialysis population. The most common were renal cell carcinoma in 6, breast cancer in 4, lung cancer in 3, prostate cancer in 3, hepatocellular cancer in 2, colorectal cancer in 2, esophageal cancer in 2, and others 14. In waitlisted patients, only 2 hemodialysis patients had a history of malignancy. Waitlisted patients represent a very selected and healthier dialyzed population. Malignancy has become a more common comorbidity in dialyzed patients, which may have important clinical implication regarding therapy. Guidelines for cancer screening in potential transplant recipients should be developed, as nowadays there are scarcity of data in this matter.

Although kidney transplantation is considered to be the most optimal method for renal replacement therapy, dialysis is still the most common treatment for patients with end-stage kidney disease (ESKD). It has been shown that the risk of cancer development is increased in ESKD patients, whether on dialysis or not, when compared with the general population [1–5] as well as cancer-related mortality [2,3]. It may also be associated with changes in the acceptance criteria for initiating renal replacement therapy. Before the transplantation, potential candidates must undergo the special screening programs. Evaluation of potential kidney transplant recipients includes the search for possible contraindication for engraftment such as cardiovascular disorders, active infections/inflammation, and active and/or preexisting cancer [6]. Although in the last century prior malignancy was a rare

finding in a kidney transplant recipient [7], now malignancy is increasingly prevalent in the aging population of the waitlisted population, reaching up to 9.9% [8,9]. Evaluation of patients with prior cancer is usually performed cautiously owing to the fact that immunosuppression may adversely affect the course of the malignancy, and contribute to recurrence and increased morbidity and mortality [10–14]. The aim of this study was to assess the prevalence of malignancy in dialyzed patients in relation to status on the waiting list.

*Address correspondence to Jolanta Małyszko, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. Tel: +48 22 599 26-58. E-mail: jolmal@poczta.onet.pl

© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.
230 Park Avenue, New York, NY 10169

0041-1345/20
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.01.025>

PATIENTS AND METHODS

The cross-sectional single center retrospective study was conducted in 108 prevalent hemodialyzed patients (mean age 65 years, 47 women) and 48 peritoneally dialyzed patients (mean age 51 years, 25 women) in one public unit at the Central Teaching Hospital. Among the population studied, 20 patients were actively waitlisted, including 14 peritoneal dialysis (PD) patients. Hemodialysis (HD) patients underwent regular dialysis sessions for 4 hours, 3 times per week. Biochemical parameters were studied using standard methods in the central laboratory. Data analyzed were based on the clinical and laboratory parameters available during routine check-ups and enclosed in the registration form for kidney transplantation. Medical records for detailed previous oncology therapy was not in general available, therefore, on the basis on the current files we marked positive or negative history of malignancy. In a case of previous malignancy, we followed Polish Society of Transplantation guidelines (<https://p-t-l.org/index.php/lekarze/zalecenia> from 4.09.2017) whether a patient is eligible to be waitlisted or asked for the written oncology consult concerning this eligibility. Due to analysis of the retrospective data, Ethical Committee was informed about the study. Per the rules at the university, informed consent was waived.

Data given were analyzed using Statistica 13.2. computer software. Data are expressed as means \pm standard deviation or median (minimum, maximum values). The examination of the distribution normality of variables was done using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were done by either *t* test or Mann-Whitney test, as appropriate. Values of $P < .05$ were taken as statistically significant.

RESULTS

Basal clinical and biochemical characteristics of the peritoneally dialyzed and hemodialyzed patients are given in the Table 1. Hemodialyzed patients were older, with lower residual renal function, higher albumin, ferritin, and lower platelet counts when compared with peritoneally dialyzed patients. Patients with a history of malignancy did not differ in regard to age and basal biochemical parameters when compared with patients without history of malignancy (Table 2). Among HD patients 24 of them had a history of malignancy and 10 in PD

Table 1. Clinical and Biochemical Data of Patients in Regard to Dialysis Modality

	PD	HD
Age (y)	51 \pm 15	65 \pm 17 [†]
Residual renal function (mL)	1261 (0;2500)	663 (0;1500) [†]
Hemoglobin (g/dL)	10.82 \pm 1.29	10.56 \pm 1.33
Hematocrit (%)	31.9 \pm 3.9	31.8 \pm 4.0
Red blood cell count (x 10 ⁹ / μ L)	3.49 \pm 0.48	3.39 \pm 0.44
Platelet count (x 10 ³ / μ L)	243 \pm 71	197 \pm 59 [†]
White blood cell count (x 10 ³ / μ L)	6.89 \pm 1.72	7.63 \pm 3.46
Ferritin (mg/dL)	451 \pm 345	584 \pm 403*
TSAT (%)	29.8 \pm 11.1	33.6 \pm 13.7
Albumin (g/dL)	3.73 \pm 0.52	4.08 \pm 0.42 [†]
Phosphate (mmol/L)	1.85 \pm 0.51	1.90 \pm 0.53
Urea (mg/dL)	103 \pm 30	125 \pm 35 [†]

Data given are means \pm standard deviation, median, and interquartile ranges. HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; TSAT, transferrin saturation.

* $P < .01$.

[†] $P < .001$.

Table 2. Clinical and Biochemical Data of Patients in Regard to History of Malignancy

	History of Malignancy	No History of Malignancy
Age (y)	64 \pm 17	58 \pm 17
Residual renal function (mL)	758 (0;1500)	944 (0;2500)
Hemoglobin (g/dL)	10.70 \pm 1.57	10.68 \pm 1.18
Hematocrit (%)	32.2 \pm 4.6	31.9 \pm 3.6
Red blood cell count (x 10 ⁹ / μ L)	3.46 \pm 0.54	3.44 \pm 0.43
Ferritin (mg/dL)	457 \pm 399	500 \pm 331
Platelet count (x 10 ³ / μ L)	217 \pm 56	215 \pm 72
White blood cell count (x 10 ³ / μ L)	6.88 \pm 1.72	7.15 \pm 3.46
TSAT (%)	28.8 \pm 11.0	32.3 \pm 12.6
Albumin (g/dL)	3.87 \pm 0.48	3.99 \pm 0.48
Phosphate (mmol/L)	1.97 \pm 0.56	1.86 \pm 0.50
Urea (mg/dL)	123 \pm 38	114 \pm 34

Data given are means \pm standard deviation, median, and interquartile ranges. TSAT, transferrin saturation.

population. The most common were renal cell carcinoma (RCC) in 6, breast cancer in 5, lung cancer in 5, prostate cancer in 3, hepatocellular cancer in 3, colorectal cancer in 4, esophageal cancer in 2, pancreatic cancer in 1, and other in 5. In waitlisted patients only 2 HD had a history of malignancy (RCC).

DISCUSSION

In our study we found that prior or present malignancy was present in 22% of HD and 21% of the PD population. Active malignancy was present in 2 HD patients (breast cancer on hormone therapy-aromatase inhibitor) and 1 PD patient (breast cancer on hormone therapy-aromatase inhibitor) (2% and 2%, respectively). In the Chinese study 3.5% of the dialysis patients had cancer, which is a similar finding to the study from Australia (3.7%), the United States (3.4%), and Europe (2.3%) [1]. About 6% of the incident hemodialyzed subjects in the United States have malignancy as a comorbidity with mortality among these patients with cancer reported to be 4% according to the United States Renal Data System [15]. Any history of cancer has been shown to increase mortality (hazard ratio = 1.75, 95% confidence interval [CI] 1.49-2.05 at 2 years) according to a large European cohort of 9722 incident HD patients [16]. In 2014, a total of 7578 patients initiated RRT in 11 countries/regions in Europe, and the prevalence of malignancy ranged from 5.6% in Spain (Aragon) to 20.2% in Dutch-speaking Belgium [17]. In the same report it was stated that in 2014, 70.0% of the incident patients on renal replacement therapy had at least one comorbidity with diabetes mellitus (a leading cause of end-stage renal disease [ESRD] and/or comorbidity), which was the most frequent (39.5%), followed by ischemic heart disease (25.0%), chronic heart failure (22.3%), peripheral vascular disease (17.7%), malignancy (16.4%), and cerebrovascular disease (15.5%). It was also stressed in this study that the percentage of patients with malignancy as a comorbidity at the onset of renal replacement therapy increased between 2005 and 2014 (95% CI 1.0-2.5) mainly owing to the rise of

patients older than 65 years of age beginning renal replacement therapy relative to the general population. Moreover, the increased prevalence of malignancy is also consistent with the rise in incidence of malignancy in the general population [18]. In developed countries for many years this rise among patients starting renal replacement therapy may also be owing to wider acceptance criteria for initiating renal replacement therapy.

Data from 7 European renal registries participating in the ERA-EDTA Registry including 15,828 incident peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD) patients (1998-2006) with available comorbidity data revealed that elderly patients, nondiabetic patients, and those with malignancy were less likely to receive PD, although they had decreased mortality risk on PD [19]. Our results, however, do show a rise in the prevalence of malignancy among PD patients. Malignancy risk in the elderly patients over 65 years of age is 3-fold higher than in their younger counterparts and is increased in hemodialyzed relative to peritoneally dialyzed patients [20,21]. We observed the similar prevalence of malignancy in the HD and PD population. In China a recent study showed that there was no significant difference for each cancer risk between 2 dialysis groups [22]. A Korean study also found no significant difference between HD- and PD-treated patients [5]. In our population the most common was RCC, followed by breast cancer and lung cancer. Urinary tract malignancies were shown to be the most prevalent in an old, large international collaborative study [1] with prevalence of approximately 13% to 25% of all cancers occurring in the kidney or urinary bladder. The retrospective cohort study from the National Health Insurance Research Database of Taiwan, providing coverage to almost 99% of the nation's population, showed that the risks of hepatocellular, kidney, bladder, extra kidney/bladder urinary tract, and thyroid cancers were higher in dialysis patients. In Hong Kong, the most common was colorectal cancer (20%), followed by kidney (15.9%), lung (13.6%), breast (8.2%) and liver (6.4%) [2]. In Korean dialyzed patients, gastrointestinal tract cancers were the most common followed by urinary tract cancer, lung cancer, thyroid cancer, hematologic cancer, genital tract cancer, head and neck cancer, and others. In HD (n = 63) patients, gastrointestinal tract cancer was the most common (58.7%), followed by urinary tract cancer (19%) and lung cancer (6.3%), with a similar pattern seen in PD (n = 43) patients. In the Salford Kidney Study, out of 2952 patients 13.3% had a history of cancer at recruitment and the annual rate of de novo cancers in the noncancer patients was 1.6% [23]. The most prevalent malignancies were urogenital cancers including kidney and bladder, and prostate and testicle in males, ovary and uterus in females, accounting for 46% of all malignancies, as expected from the anatomic or physiological roles of these organs and relationship to nephrology. In the study from the same authors, 10.1% of the cohort of 1271 ESRD patients receiving dialysis between January 2012 and December 2017 had a history of cancer (current and past) with the annual incident rate being 1.3% [24]. Urological (bladder, kidney and others) cancers were the leading site of cancer. In southern Europe, Taborelli et al [25] assess the overall pattern

of risk for de novo malignancies among dialysis patients in the Friuli Venezia Giulia region of northeastern Italy. They found that elevated excess risks were observed for kidney, skin non-melanoma, oral cavity, and Kaposi's sarcoma.

Cancers of the kidney, urinary tract, and thyroid are classified as ESRD-related malignancy because the risk is as high in patients with ESRD (before or after dialysis) as it is after transplantation [26]. In addition, the underlying disease leading to end-stage renal failure and the development of acquired cystic disease may also predispose to development of malignancy in patients with ESRD [27]. RCC is more common in the setting of acquired cystic kidney disease [28]. The cause of the acquired cystic disease is unclear, although oxidative stress and exposure to uremic toxins may contribute [29]. Chronic infections and/or inflammation of the urinary tract, as may be seen with congenital malformations or other anatomic abnormalities, have been associated with uroepithelial cancers [28,30]. The cancers that are more common in ESKD patients are viral-mediated cancers, such as those associated with human papilloma and Epstein Barr Virus, viral hepatitis and cancers associated with drugs (eg, cyclophosphamide) or toxins that lead to ESKD, such as analgesics and aristolochic acid [31,32]. There are several explanations for increased incidence of malignancy in dialyzed patients such as ESRD-associated immunodeficiency and nutritional abnormalities [32-36]. Interactions between immune dysfunctions owing to uremia and ESRD with established risk factors such as ultraviolet radiation, tobacco, or alcohol may also contribute to the excess cancer risk in CKD [37-39]. Possible associations between cancer and kidney disease were also discussed previously [40]. We also previously reported a very low prevalence of malignancy in waitlisted patients relative to kidney transplant recipients [41]. It may be owing to the fact that patients on the waiting list represent a very selected and healthier dialyzed population. This is also true when compared with prevalent dialyzed patients, as we have shown in this study. Despite that the population of patients requiring renal replacement therapy is growing and ESRD is associated with an increased risk of malignancy, data on the optimal management of ESRD patients with cancer is limited. It should be stressed that patients with chronic kidney disease and a previous or current history of malignancy should be assessed on a case by case basis in planning for renal replacement therapy options, and the presence of malignancy should not be a limitation for access to renal replacement therapy including transplantation. In addition, with the aging population, the decision to evaluate potential transplant recipients with a history of malignancy and put them on the active waiting list should be made by special agreement with an oncologist, considering granular tumor data with regard to histology and genetic features, recurrence risks, and availability of novel adequate therapeutics. This may lead the way for shorter waiting times for patients with a tumor history than were considered in the past, as stressed by Watschinger et al [42]. Moreover, with our aging population of transplant candidates and transplanted patients, malignancies pre and post kidney transplantation are becoming increasingly important.

REFERENCES

- [1] Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93–9.
- [2] Cheung CY, Chan GC, Chan SK, Ng F, Lam MF, Wong SS, et al. Cancer incidence and mortality in chronic dialysis population: a multicenter cohort study. *Am J Nephrol* 2016;43:153–9.
- [3] Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1028–37.
- [4] Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. Cause-specific excess mortality among dialysis patients: comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial* 2013;17:298–304.
- [5] Lee JE, Han SH, Cho BC, Park JT, Yoo TH, Kim BS, et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea. *J Korean Med Sci* 2009;24(Suppl):S95–101.
- [6] Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation* 2020;104:S11–103.
- [7] Penn I. Effect of immunosuppression on preexisting cancers. *Transplant Proc* 1993;25:1380–2.
- [8] Fischereder M, Jauch KW. Prevalence of cancer history prior to renal transplantation. *Transpl Int* 2005;18:779–84.
- [9] Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1998:147–58.
- [10] Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park MJ, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep* 2020;10:21398.
- [11] Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLoS One* 2020;15:e0242805.
- [12] Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Ilner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The janus face of immunosuppression—de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int* 2007;71:1271–8.
- [13] Blosser CD, Haber G, Engels EA. Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period. *Kidney Int* 2021;99:1430–8.
- [14] Murray SL, O'Leary E, De Bhaillis AM, Deady S, Daly FE, O'Kelly P, et al. Cancer survival in kidney transplant recipients in Ireland. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1802–10.
- [15] United States Renal Data System. 2019 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019.
- [16] Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int* 2015;87:996–1008.
- [17] Ceretta ML, Noordzij M, Luxardo R, De Meester J, Abad Diez JM, Finne P, et al. Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe—data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1794–804.
- [18] Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Rosso S, Forman D, et al. The European Cancer Observatory: a new data resource. *Eur J Cancer* 2015;51:1131–43.
- [19] van de Luijngaarden MW, Noordzij M, Stel VS, Ravani P, Jaraya F, Collart F, et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2940–7.
- [20] Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki TI. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron* 1991;59:611.
- [21] Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 1989;14:119.
- [22] Chen X, Li Y, Ding X, Shen B, Xiang F, Guo M, et al. Incidence, risk, and prognosis of cancer in patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif* 2020;49:310–21.
- [23] Chinnadurai R, Flanagan E, Jayson GC, Kalra PA. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20:380. doi: 10.1186/s12882-019-1578-5.
- [24] Chinnadurai R, Flanagan E, Kalra PA. Distribution and association of cancer with mortality in end-stage renal disease patients receiving dialysis. *J Nephrol* 2019;32:1003–9.
- [25] Taborelli M, Toffolutti F, Del Zotto S, Clagnan E, Furian L, Piselli P, et al. Increased cancer risk in patients undergoing dialysis: a population-based cohort study in north-eastern Italy. *BMC Nephrol* 2019;20:107.
- [26] Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823–31.
- [27] Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 1998;18:89–95.
- [28] Tsuzuki T, Iwata H, Murase Y, Takahara T, Ohashi A. Renal tumors in end-stage renal disease: a comprehensive review. *Int J Urol* 2018;25:780–6.
- [29] Chen K-S, Lai M-K, Huang C-C, Chu S-H, Leu M-L. Urologic cancers in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:694–700.
- [30] Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S, Shingleton WB, Bigler SA, Fowler JE. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol* 2021;2006:2018–20.
- [31] Pecqueux JC, Schwartz A, Dieckmann KP, Offerman G. Cancer incidence in patients on chronic dialysis and in renal dialysis patients. *Urol Int* 1990;45:290–2.
- [32] Lornoy W, Beaus I, Vleeschouwer MDE, et al. Renal cell carcinoma, a new complication of analgesic nephropathy. *Lancet* 1986;327:1271–2.
- [33] Vamvakas S, Bahner U, Becker P, Steinle A, Gotz R, Heidland A. Impairment of DNA repair in the course of long-term hemodialysis and under cyclosporine immunosuppression after renal transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:3468–73.
- [34] Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chugnac A, Slor H, Levi J. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 1993;44:385–9.
- [35] Nomura S, Sasaki T, Kitano Y, Osawa G, Niederstadt C, Lerche L, et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron* 1996;73:207–11.
- [36] Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Increased risk of malignancy and blood-membrane interactions in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:162–4.
- [37] Schölmeyer P, Bozkurt F. The immune status of the uremic patient: hemodialysis vs CAPD. *Clin Nephrol* 1988;30:S37–40.
- [38] Stengel B. Chronic kidney disease and cancer: a troubling connection. *J Nephrol* 2010;23:253–62.
- [39] Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1526–33.
- [40] Malyszko J, Kozłowski L, Kozłowska K, Malyszko M, Malyszko J. Cancer and the kidney: dangerous liaisons or price paid for the progress in medicine? *Oncotarget* 2017;8:66601–19.
- [41] Pyrza M, Malyszko J, Zebrowski P, Wieliczko M, Malyszko J. Malignancy prevalence in waitlisted potential kidney transplant recipients is very low relative to patients after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2020;52:2264–7.
- [42] Watschinger B, Büdde K, Crespo M, Heemann U, Hilbrands L, Maggiore U, et al. Pre-existing malignancies in renal transplant candidates—time to reconsider waiting times. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1292–300.



Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients

Michał Pyrża^a, Jacek Małyszko^b, Tomasz Głogowski^a, Monika Wieliczko^a, Paweł Żebrowski^a, and Jolanta Małyszko^{a,*}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Internal Disease, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; and ^bFirst Department of Nephrology and Transplantology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Background. Kidney transplant is the preferred therapy for end-stage kidney disease; however, it has been associated with some serious complications, including malignancy, which became the second leading cause of death among kidney allograft recipients. The aim of this study was to assess the prevalence of malignancy in hemodialyzed patients and in kidney transplant recipients.

Methods. A cross-sectional study was conducted in 114 prevalent hemodialyzed patients, including 7 on the waiting list and 350 kidney allograft recipients. Hemodialyzed patients and kidney allograft recipients did not differ in regard to sex, dialysis vintage, and cause of end-stage renal failure, but were significantly older.

Results. Among wait-listed patients, only 1 had a history of malignancy (gastric cancer stage G1). Among kidney allograft recipients, in 70 patients, malignancy developed (in total 20% of the studied population). The leading malignancy was skin cancer (18 cases), followed by post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in 10 cases, lung cancer (small cell and non-small cell lung cancer; 4 cases), renal cell carcinoma (3 cases), brain cancer (glioma; 3 cases), colorectal cancer (3 cases), Kaposi sarcoma (2 cases), Merkel carcinoma (2 cases), metastatic disease of unknown origin (2 cases), and other 23 malignancies were in a single patient (including 1 leukemia and 1 multiple myeloma). Twenty-six deaths were recorded in kidney allograft recipients with malignancy, mainly in PTLD, Kaposi sarcoma, Merkel carcinoma, sarcoma, glioma, and melanoma.

Conclusions. Despite the lower prevalence of malignancy on hemodialyzed population, cancer screening in both potential transplant recipients and kidney allograft recipients is a prerequisite, because nowadays there is a scarcity of data in this area. It may be due to previous immunosuppression, long-term dialysis vintage, immunocompromised status, and immunosuppressive therapy after transplant, in particular in high-risk patients.

CANCERS in patients receiving renal replacement therapy is a common problem [1–3]. The standardized cancer incidence is higher than in the general population and is 1.18–1.42 [1,2]. The most common cancers occurring in this group of patients are urinary tract cancers, which often develop on the basis of acquired cysts [1–3]. Nonetheless, patients are not regularly tested for these diseases, and the only group that is screened for cancer are patients tested for kidney transplant. Kidney transplant recipients experience up to 3–10-fold increased risk of developing cancer and more than double the risk of mortality due to cancer compared with the age- and sex-

matched general population [4–6]. Cancer is a critically important outcome in patients after kidney transplant [7,8]. It is the second most common cause of death in patients after cardiovascular disease and affects up to 10% of kidney transplant recipients at 10 years after kidney transplant [5,7,8]. This increased risk of cancer in kidney transplant recipients is due to a range of

*Address correspondence to Jolanta Małyszko, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Disease, Medical University of Warsaw; ul. Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland. Tel: +48 22 599 2658. E-mail: jomal@poczta.onet.pl

factors, including the untoward effects of immunosuppressive medications and oncogenic viruses [9,10]. In addition, as shown by Kiberd et al [11], up to 25% of cancer-related deaths occurred after allograft failure. The aim of this study was to assess the prevalence of malignancy in hemodialyzed patients and in kidney transplant recipients.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study was conducted in 114 prevalent hemodialyzed patients and 350 kidney allograft recipients. Basal clinical and biochemical characteristics are presented in Table 1. The immunosuppressive regimen in kidney transplant recipients consisted of cyclosporine (blood through cyclosporine levels 100-250 ng/mL)/tacrolimus (blood through levels 5-15 ng/mL), prednisone (5-10 mg daily), and azathioprine (100-150 mg daily) or mycophenolate mofetil (1-2 g daily in divided doses). All of them maintained sufficient and stable graft function, showed no clinical signs of rejection, and had no inflammation. Blood was drawn in the morning when patients appeared for routine office assessment after an overnight fast. Glomerular filtration rate was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula [12]. Hemodialysis patients underwent regular dialysis sessions for 4 h 3 times per week. Biochemical parameters were studied using standard methods in the central laboratory. Data analyzed were based on the clinical and laboratory parameters enclosed in the registration form for kidney transplant and from the charts in the outpatient clinic.

Data were analyzed using Statistica 13.1 computer software. Data are expressed as mean \pm standard deviation or median (minimum, maximum) values. The examination of the distribution normality of variables was done using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were done by either *t* test or Mann-Whitney test, as appropriate. Values of $P < .05$ were taken as statistically significant.

RESULTS

The primary cause of end-stage renal failure was hypertensive glomerulopathy, followed by chronic glomerulonephritis and

diabetic nephropathy. Among wait-listed patients, only 1 had a history of malignancy (gastric cancer stage G1). Among kidney allograft recipients, malignancy developed in 70 patients (in total, 20% of the studied population). The leading malignancy was skin cancer (18 cases), followed by post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD; 10 cases), lung cancer (small cell and non-small cell lung cancer; 4 cases), renal cell carcinoma (3 cases), brain cancer (glioma; 3 cases), colorectal cancer (3 cases), Kaposi sarcoma (2 cases), Merkel carcinoma (2 cases), and metastatic disease of unknown origin (2 cases), and the other 23 malignancies were in a single patient (Bowen disease, melanoma, esophageal cancer, gastric cancer, hepatocellular cancer, cholangiocarcinoma, nephroblastoma, bladder cancer, ovarian cancer, testicular cancer, endometrial cancer, cervical cancer, vulvar cancer, nasopharyngeal cancer, laryngeal cancer, breast cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, sarcoma, leiomyosarcoma, leukemia, multiple myeloma, Burkitt lymphoma). Twenty-six deaths were recorded in kidney allograft recipients with malignancy, mainly in PTL, Kaposi sarcoma, Merkel carcinoma, sarcoma, glioma, and Burkitt lymphoma. Skin cancer has the best prognosis. All of them were surgically removed with no further treatment.

DISCUSSION

In our population, we have shown that malignancy in hemodialyzed patients was less common than in kidney allograft recipients. In our prevalent kidney transplant recipients, malignancy developed in 70 patients. De novo malignancies after kidney transplant represent a major cause of mortality after transplant. The general population and kidney transplant recipients had different tendencies for the type of cancer they had. For PTL and skin cancer, oncovirus (Epstein-Barr virus and human papillomavirus, respectively) infections and duration and level of immunosuppressants are known to be important [13,14]. Imamura et al [15] showed that before 2000, the most frequently detected cancer types were PTL followed by skin cancer, breast cancer, and renal cell carcinoma of the original kidney. After 2001, when the immunosuppressive regimen changed (i.e., decreasing target trough level of calcineurin inhibitors and metabolic nucleic acid inhibitors to mycophenolate mofetil), the most common malignancy was still PTL, followed by breast cancer and renal cell carcinoma of the original kidney. Fröhlich et al [16] described the incidence of de novo malignancies in all adult patients with complete follow-up who underwent kidney transplant between 1995 and 2016 in 1 European center. They found that the most common malignancy after kidney transplant was renal cell carcinoma, followed by cancer of the gastrointestinal tract, urinary system, respiratory system, female reproductive system, PTL, and hematological tumors. Tabor-elli et al [17] studied the impact of cancer on the risk of death with a functioning graft of 13 245 Italian kidney transplant recipients from 17 centers (1997-2017). They found that, overall, 20.5% of patients died of cancer with a functioning graft. The most common cancers were PTL, followed by lung, breast, colorectal, and kidney cancers. Jeong et al [18] studied 9915 South Korean kidney recipients who underwent allograft

Table 1. Clinical and Biochemical Data of Hemodialyzed Patients and Kidney Transplant Recipients

	Hemodialyzed Patients	Transplant Recipients
Age, y	66 \pm 16	48 \pm 12 [†]
Time on HD/after transplant, mo	36 (6-200)	41 (10-310)
Hemoglobin (g/dL)	10.6 \pm 1.4	13.9 \pm 2.2 [†]
Platelet count, $\times 10^9/\mu\text{L}$	196 \pm 60	231 \pm 65
White blood cell count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	7.62 \pm 3.45	6.95 \pm 1.83
Creatinine, mg/dL	9.28 \pm 3.52	1.51 \pm 0.53 [†]
eGFR, mL/min/1.72m ²	6.98 \pm 5.34	56.9 \pm 1.8 [†]
Albumin, g/dL	4.08 \pm 0.42	4.48 \pm 0.32 [*]
Phosphate, mg/dL	5.70 \pm 1.58	3.32 \pm 0.93 [†]
Transferrin saturation, %	29.84 \pm 11.15	26.65 \pm 14.65
Ferritin, mg/L	583 \pm 387	178 \pm 54 [†]
Fasting glucose, mg/dL	98 \pm 21	95 \pm 28
Aspartate aminotransferase, U/L	21.82 \pm 15.11	23.32 \pm 12.43

Data given are mean \pm SD or median and interquartile range. eGFR, estimated glomerular filtration rate; HD, hemodialysis.

* $P < .05$.

† $P < .01$.

‡ $P < .001$.

surgery between 2003 and 2016. Post-transplant malignancy occurred in 6% of the population studied. The most common malignancies were thyroid cancer (14.2%), followed by colorectal (11.2%), kidney (10.7%), and stomach cancers (8.9%). However, the mortality was the highest in liver cancer, followed by lung cancer, PTLT, stomach, and colorectal cancer. Another population-based study consisted of a total of 14 842 transplanted patients in the years 2002-2017 from South Korea. It showed that malignancies occurred in 7.6% of the total kidney transplant recipients [19]. Prostate and thyroid cancers were the most common in males and females, respectively. Park et al [20], estimated de novo cancer incidence in kidney and liver recipients in the period 2008-2015 compared with the general population in Korea using nationwide data. They found that, in males, renal cancer (n = 41), stomach cancer (n = 33), and cancer in the thyroid and endocrine glands (n = 31) most commonly developed and that cancer in thyroid and endocrine glands (n = 41), breast cancer (n = 30), and renal cancer (n = 17) were the most common cancers that developed in females. In Taiwan, de novo cancers were more common after transplant, such as transitional cell carcinoma, renal cell carcinoma, and PTLT, in kidney recipients relative to the general population [21]. In addition, kidney transplant recipients without diabetes or hypertension had higher risk of transitional cell carcinoma and renal cell carcinoma.

In an Italian cohort, de novo malignancies were diagnosed in 10% of kidney transplant recipients, with 57 solid neoplasms, 13 PTLT, and 12 Kaposi sarcomas [22]. Végso et al [23], analyzed incidence and characteristics of malignancy in 2535 patients who underwent kidney transplant at the Transplantation Center in Budapest between 1973 and 2007. Malignancy developed in 7.6% of the patients with thyroid, renal, hepatic, skin, and gastric cancers, as well as Kaposi sarcoma and lymphomas being more common than in the general population. Almost half of the patients died during follow-up. They stressed that 20% of the malignancies were detected within the first year. Kim et al [24], assessed 2 473 095 participants with (n = 824 365) or without (n = 1 648 730) cancer registered in the Korean National Health Insurance Service database in relation to the impact of malignancy on the need for renal replacement therapy. They found that multiple myeloma, leukemia, lymphoma, and kidney, ovarian, and liver cancer were most significantly associated with an increased risk for dialysis. Butler et al [25], showed a higher burden of cancer in the dialyzed population than in the general population. The 5-year cumulative incidence of any cancer was 9.48%, with kidney and bladder cancers being the most common. Another population-based study of kidney transplant candidates and recipients found that, for kidney failure-related cancer, particularly kidney and thyroid cancer, the risk was higher during dialysis after kidney failure [26].

Because the dialyzed population is getting older with many comorbidities/multimorbidities [27], we might consider expanding the possibility of kidney transplant for an older and sicker population to benefit from kidney transplant; however, the shortage of organs makes it very difficult to implement. As the prevalence of malignancy is increasing in kidney allograft recipients [28-30], particularly in the early period of transplant,

screening in this population is of utmost importance as well as meticulous evaluation while on a waiting list [31]. Guidelines for cancer screening in both potential transplant recipients and kidney allograft recipient should be developed because nowadays there is a scarcity of data in this area. Minimization of immunosuppressive regimens should be considered, in particular in high-risk patients.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

REFERENCES

- [1] Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93.
- [2] Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015;65:763.
- [3] Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:197.
- [4] Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplant Proc* 2008;40:S40-3.
- [5] Malyszko J, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA, et al. KDIGO Controversies Conference on oncology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation. *Kidney Int* 2020;98:1407-18.
- [6] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. 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;341:1725-30.
- [7] Lim W, Badve S, Wong G. Long-term allograft and patient outcomes of kidney transplant recipients with and without incident cancer — a population cohort study. *Oncotarget* 2017;8:7771-82.
- [8] Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 2014;85:1395-403.
- [9] Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res* 2019;8:194.
- [10] Gill JS, Abichandan R, Kausz AT, Pereira BJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002;62:1875-83.
- [11] Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1868-75.
- [12] Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
- [13] Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1582-8.
- [14] Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol* 2007;8:921-32.
- [15] Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: a long-term multicenter cohort study. *Cancer Med* 2021;10:2205-15.

- [16] Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: a long-term observational study. *PLoS One* 2020;15:e0242805.
- [17] Taborelli M, Serraino D, Cimaglia C, Furian L, Biancone L, Busnach G, et al. Italian Transplant Cancer Cohort Study. The impact of cancer on the risk of death with a functioning graft of Italian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2022;22:588–98.
- [18] Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park MJ, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep* 2020;10:21398.
- [19] Kim B, Kang M, Kim Y, Lee HS, Kim B, Lee JJ, et al. De novo cancer incidence after kidney transplantation in South Korea from 2002 to 2017. *J Clin Med* 2021;10:3530.
- [20] Park B, Yoon J, Choi D, Kim HJ, Jung YK, Kwon OJ, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: results from a nationwide population based data. *Sci Rep* 2019;9:17202.
- [21] Yeh CC, Khan A, Muo CH, Yang HR, Li PC, Chang CH, et al. De novo malignancy after heart, kidney, and liver transplant: a nationwide study in Taiwan. *Exp Clin Transplant* 2020;18:224–33.
- [22] Mazzucotelli V, Piselli P, Verdrosi D, Cimaglia C, Cancarini G, Serraino D, et al. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997-2012. *J Nephrol* 2017;30:851–7.
- [23] Végso G, Tóth M, Hídvégi M, Toronyi E, Langer RM, Dinya E, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res* 2007;13:63–9.
- [24] Kim CS, Kim B, Suh SH, Oh TR, Kim M, Choi HS, et al. Risk of kidney failure in patients with cancer: a South Korean population-based cohort study [e-pub ahead of print]. *Am J Kidney Dis* 2022 accessed March 5, 2022. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.024.
- [25] Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, et al. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015; 65:763–72.
- [26] Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, Pfeiffer RM, Engels EA. Variation in cancer incidence among patients with ESRD during kidney function and nonfunction intervals. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1495–504.
- [27] Saran R, Robinson B, Abbott KC. US Renal Data System 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States [abstract]. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3 suppl 1):A7–8.
- [28] Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, Amin J, Webster AC, Chapman JR, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3225–31.
- [29] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
- [30] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–901.
- [31] Rosner MH. Cancer screening in patients undergoing maintenance dialysis: who, what, and when. *Am J Kidney Dis* 2020;76: 558–66.

Rozdział 6. Streszczenie

Przeszczepienie nerki jest optymalną terapią nerkozastępczą, poprawia jakość życia, wydłuża przeżycie oraz jest koszt-efektywne, aczkolwiek także niesie ze sobą ryzyko powikłań, szczególnie związanych ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego. Nowotwory są obecnie drugą przyczyną zgonów po transplatacji nerki. Celem pracy było porównanie częstości występowania nowotworów u chorych dializowanych w zależności od statusu aktywnego na liście oczekujących oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Pierwsza praca miała charakter przekrojowy oceniający rozpowszechnienie nowotworów w grupie 50 pacjentów hemodializowanych pozostających na liście oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego i 300 pacjentów po przeszczepieniu nerki. W drugiej pracy oceniano częstości występowania nowotworów złośliwych u pacjentów dializowanych w zależności od statusu na liście oczekujących na przeszczepienie nerki i rodzaju dializy. Przeprowadzone było w grupie 108 pacjentów hemodializowanych (średnia wieku 65 lat, 47 kobiet) i 48 pacjentów dializowanych otrzewnowo (średnia wieku 51 lat, 25 kobiet). Wśród badanej populacji 20 pacjentów znajdowało się na liście aktywnie oczekujących, w tym 14 z grupy dializowanych otrzewnowo. W trzeciej pracy oceniano częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji 114 pacjentów hemodializowanych i 350 biorców przeszczepu nerki. Na liście oczekujących pojedyncze osoby miały wywiad nowotworowy, natomiast w grupie chorych po transplatacji nerki rozwój nowotworów stwierdzono u 20% badanej populacji, w tym rozpoznanie nowotworu postawiono w ostatnim roku u 10 osób. Najczęstszymi nowotworami były raki skóry, które miały najlepsze rokowanie, najgorsze rokowanie było w przypadku PTLD. Lista oczekujących na transplatację nerki reprezentuje wysoko wyselekcjonowaną populację chorych dializowanych z istotnie mniejszą współchorobowością. Ponieważ częstość chorób nowotworowych wzrasta po transplatacji nerki, badania przesiewowe są bardzo istotne w tej populacji podobnie jak zalecenia dotyczące tych badań u potencjalnych rzeczywistych biorców. U pacjentów wysokiego ryzyka do rozważenia jest zmniejszenie immunosupresji.

Rozdział 7. Summary

The optimal renal replacement therapy is kidney transplantation because it improves quality of life, prolongs survival, and is cost-effective, however, it has been associated with some serious complications, including use of immunosuppressive regimen. Malignancy became the second leading cause of death in kidney allograft recipients.

The aim of this study was to assess the prevalence of malignancy in dialyzed patients on the waiting list and in kidney allograft recipients

The first cross-sectional study was to assess the prevalence of malignancy in 50 hemodialyzed, prevalent patients on the waiting list and 300 kidney allograft recipients.

The second study was to assess the prevalence of malignancy in dialyzed patients in relation to status on the on the waiting list and type of dialysis.

This cross-sectional study was conducted in 108 hemodialyzed patients (mean age 65 years, 47 women) and 48 peritoneally dialyzed patients (mean age 51 years, 25 women).

Among the population studied, 20 patients were actively waitlisted, including 14 peritoneal dialysis patients.

The third a cross-sectional study was conducted in 114 hemodialyzed patients and 350 kidney allograft recipients.

Among wait-listed patients, only a single patients had a history of malignancy, whereas in grup of kidney allograft recipients, malignancy developed in total 20% of the studied population, including 10 patients which made a diagnosis of malignancy last year.

The leading malignancy was skin cancer and it has the best prognosis, the worst prognosis has PTLD. Waitlisted patients represent a very selected and healthier dialyzed population with significantly less comorbidity.

As prevalence of malignancy is increasing in kidney allograft recipients, screening as well as meticulous evaluation in this population is of utmost importance while on the waiting list.

Minimization of immunosuppressive regimen should be considered, in particular, in high-risk patients.

Rozdział 8. Spis piśmiennictwa

1. Viazzi F, Bonino B, Cappadona F, Pontremoli R: Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: current strategies and a look ahead. *Intern Emerg Med* 2016; 11:627-635.
2. Wegman-Ostrosky T, Soto-Reyes E, Vidal-Milla' n S, Sanchez- Corona J: The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16:227–233.
3. Tomiyama H, Yamashina A: Clinical Considerations for the as- sociation between vascular damage and chronic kidney disease. *Pulse (Basel)* 2014; 2: 81–94.
4. Menck CF, Munford V: DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet Mol Biol* 2014; 37[Suppl]: 220–233.
5. Sun CY, Chang SC, Wu MS: Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int* 2012; 81: 640–650.
6. Cheng H, Wang L, Mollica M, Re AT, Wu S, Zuo L: Nitric oxide in cancer metastasis. *Cancer Lett* 2014; 353: 1–7.
7. Kooman JP, Kotanko P, Schols AMW, Shiels PG. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10:732-742.
8. Sato Y, Yanagita M. Immunology of the aging kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 625-640.
9. Ebert T, Pawelzik SC, Witasz A i in. Inflammation and premature aging in chronic kidney disease. *Toxins* 2020; 12: 227-248.
10. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA i in. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2017; 313: F938-F950.
11. Cuadrado A, Manda G, Hassan A i in. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic kidney disease: a system medicine approach. *Pharmacy Rev.* 2018; 70:348-383.
12. Carrero JJ, Stenvinkel P: Inflammation in end-stage renal disease-- what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010; 23: 498–509.
13. Hong Xu, Matsushita K, Su G i in. Estimated glomerular filtration rate and the risk of cancer. *CJASN* 2019; 14: doi:10.2215/CJN.10820918.
14. Gasparini A, Evans M, Coresh J i in. Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 2086–2094.

15. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975;1: 883–886.
16. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU I in. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995; 60: 183–189.
17. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR i in. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823–2831.
18. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R i in. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354:93.
19. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV I in. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015; 65:763.
20. Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T I in. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron* 1991; 59:611.
21. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:119.
22. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L I in. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:197.
23. Korbet SM, Whittier WL. Management of adult minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: doi: 10.2215/CJN.01920219.
24. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2:139-274.
25. Mok Y, Matsushita K, Ballew SH i in. Kidney function, proteinuria, and cancer incidence: The Korean heart study. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 512–521.
26. Lowrance WT, Ordon~ez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS: CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2327–2334.
27. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC: Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1341–1350.
28. Christensson A, Savage C, Sjoberg DD i in. Association of cancer with moderately impaired renal function at baseline in a large, representative, population-based cohort followed for up to 30 years. *Int J Cancer* 2013; 133: 1452–1458.

29. Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC: Cancer- specific mortality in chronic kidney disease: Longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1121–1128.
30. Iff S, Craig JC, Turner R, Chapman JR, Wang JJ, Mitchell P, Wong G: Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 23–30.
31. Wong G, Zoungas S, Lo S i in. The risk of cancer in people with diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3337–3344.
32. Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA: Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: A population-based case-control study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 65.
33. Rosner MH. Cancer screening in patients undergoing maintenance dialysis: who, what, and when. *AJKD* 2020; doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.018.
34. Saran R, Robinson B, Abbott KC i in. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3)(suppl 1):A7-A8.
35. US Renal Data System: *USRDS 2004 Annual Data Report*. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 1):S1.
36. US Renal Data System: *USRDS 2007 Annual Data Report*. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. *Am J Kidney Dis* 2008; 49(Suppl 1):S1.
37. Chinnadurai R, Flanagan W, Jayson GC, Kalra PA. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 380-390.
38. Thompson S, James M, Wiebe N i in. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 2504-2511.
39. Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA i in. Critical and honest conversations: the evidence behind the “Choosing Wisely” campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1664-1672.
40. Evans AJ, Cohen EJ, Cohen GF. Patterns of breast calcification in patients on renal dialysis. *Clin Radiol*. 1992;45(5):343-344.
41. Castellanos MR, Paramanathan K, El-Sayegh S, Buchbinder S, Kleina M. Breast cancer screening in women with chronic kidney disease: the unrecognized effects of metastatic soft tissue

- calcification. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(6):337-341.
42. Filella X, Cases A, Molina R *et al*. Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990; 5:85.
43. Lye WC, Tambyah P, Leong SO, Lee EJ. Serum tumor markers in patients on dialysis and kidney transplantation. *Adv Perit Dial* 1994; 10:109.
44. Docci D, Pistocchi E, Turci F *et al*. Serum CA 19-9 and CA 50 antigens in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1987; 27:179.
45. Bastani B, Chu N. Serum CA-125 level in end-stage renal disease patients maintained on chronic peritoneal dialysis or hemodialysis: the effect of continuous presence of peritoneal fluid, peritonitis, and peritoneal catheter implantation. *Am J Nephrol* 1995; 15:468.
46. Ceretta ML, Noordzij M, Luxardo R, De Meester J, Abad Diez JM, Finne P, Heaf JG, Couchoud C, Kramar R, Collart F, Cases A, Palsson R, Reisæter AV, Rydell H, Massy ZA, Jager KJ, Kramer A. Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe-data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(10):1794-1804.
47. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:508–520
48. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, *et al*. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2140–2151.
49. Pecqueux JC, Schwarz A, Dieckmann KP, Offermann G. Cancer incidence in patients on chronic dialysis and in renal transplant recipients. *Urol Int*. 1990;45:290–292.
50. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, *et al*. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2013;13:2645–2652.
51. Wong G, Staplin N, Emberson J, *et al*. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer*. 2016;16:488.
52. Yanik EL, Nogueira LM, Koch L, *et al*. Comparison of cancer diagnoses between the US Solid Organ Transplant Registry and linked central cancer registries. *Am J Transplant*. 2016;16:2986–2993
53. Au EH, Chapman JR, Craig JC, *et al*. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:471–480.
54. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:1868–1875.

55. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol.* 2016;2: 463–469.
56. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, et al. Cancer screening recommendations for solid organ transplant recipients: a systemic review of clinical practice. *Am J Transplant.* 2017;17:103–114.
57. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(suppl 2): S87–S100
58. Lim WH, Russ GR, Wong G, et al. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney Int.* 2017;91:954–963.
59. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and metaanalysis of individual patient data. *BMJ.* 2014;349:g6679.
60. Badve SV, Pascoe EM, Burke M, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1845–1855.



**Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym**

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61

02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl

www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 30 lipca 2021r.

AKBE/126/2021

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyżko
Klinika i Katedra Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych,
ul. Banacha 1A,02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 30 lipca 2021 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: „Problemy onkologiczne w populacji chorych dializowanych.”
Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

Rozdział 10. Oświadczenie współautorów

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu.

Wieliczko M, Pyrża M, Małyszko J. Cancer in dialysis patients. Wiad Lek. 2020;73(9 cz. 2):2068-2072. **MNiSW-20pkt.**

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
Doktorant- lek.med. Michał Pyrża	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	20%
Dr med. Monika Wieliczko	Koncepcja pracy, analizie i interpretacji danych, pisanie pracy, krytyczna analiza manuskryptu	70%
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu	10%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Michała Pyrży.

Oświadczenie współautorów

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu.

Pyrza M, Małyszko J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyszko J. Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2264-2267. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.119. **IF- 1.066; MNiSW-40pkt.**

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
Doktorant- lek.med. Michał Pyrza	Koncepcja pracy, współtworzenie manuskryptu, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa.	50%
Prof. Jacek Małyszko	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	10%
Dr n. med. Paweł Żebrowski	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	10%
Dr n.med. Monika Wieliczko	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	10%
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko	Koncepcja pracy, analizie i interpretacji danych, pisanie pracy, krytyczna analiza manuskryptu	20%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Michała Pyrzy.

Oświadczenie współautorów

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu.

Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A, Stec R, Nazarewski S, Małyszko J. Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.01.025. Online ahead of print. **IF- 1.066; MNiSW-40pkt.**

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
Doktorant- lek.med. Michał Pyrzy	Koncepcja pracy, współtworzenie manuskryptu, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa.	50%
Lek.med. Tomasz Głogowski	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	20%
Dr n. med. Monika Wieliczko	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	5%
Dr n.med. Paweł Żebrowski	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	5%
Dr n. med. Ewa Wojtaszek	Krytycznej analizie manuskryptu.	2%
Dr n. med. Aleksandra Semeniuk-Wojtaś	Krytycznej analizie manuskryptu.	2%
Prof. dr hab. n. med. Rafał Stec	Krytycznej analizie manuskryptu.	2%
Prof. dr hab. n. med. Sławomir Nazarewski	Krytycznej analizie manuskryptu.	2%
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko	Koncepcja pracy, analizie i interpretacji danych, pisanie pracy, krytyczna analiza manuskryptu	12%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Michała Pyrzy.

Oświadczenie współautorów

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu.

Pyrża M, Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J. Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients. *Transplant Proc.* 2022 Mar 10:S0041-1345(22)00118-X. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.01.018. Online ahead of print. **IF- 1.066; MNiSW-40pkt.**

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
Doktorant- lek.med. Michał Pyrża	Koncepcja pracy, współtworzenie manuskryptu, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa.	50%
Prof. dr hab. n. med. Jacek Małyszko	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	10%
Lek.med. Tomasz Głogowski	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	10%
Dr n. med. Monika Wieliczko	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	5%
Dr n.med. Paweł Żebrowski	Analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.	5%
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko	Koncepcja pracy, analizie i interpretacji danych, pisanie pracy, krytyczna analiza manuskryptu	20%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Michała Pyrży.

lek. Michał Pyrża

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Wieliczko M, Pyrża M, Małyszko J Cancer in dialysis patients.

Wiadomości Lekarskie 2020;73(9 p. II):2068-2072.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 20% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Lekarz Michał Pyrża
specjalista chorób wewnętrznych
nefrologii i dializoterapii klinicznej
2196700

dr n. med. Monika Wieliczko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Wieliczko M, Pyrza M, Małyszko J Cancer in dialysis patients.

Wiadomości Lekarskie 2020;73(9 p. II):2068-2072.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 70% i polegał na koncepcji pracy, analizie i interpretacji danych, pisaniu pracy, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

6172584
dr n. med.
Monika Wieliczko
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Wieliczko M, Pyrza M, Małyszko J Cancer in dialysis patients.

Wiadomości Lekarskie 2020;73(9 p. II):2068-2072.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.


Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrolog
hipertensjolog, transplantolog kliniczny,
choroby wewnętrzne
3365446

lek. Michał Pyrza

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie


Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyszko J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation.

Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2264-2267.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 50% i polegał na koncepcji pracy, współtworzeniu manuskryptu, poszukiwaniu i analizie piśmiennictwa.


Lekarz Michał Pyrza
specjalista chorób wewnętrznych
nefrologii i transplantologii klinicznej
51 999 066

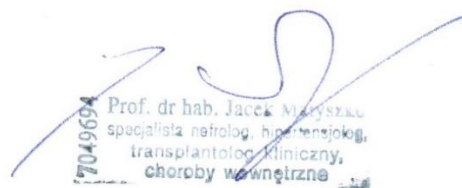
Prof. dr hab. n. med. Jacek Małyшко
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Warszawa 21.03.2022r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji
Pyrza M, Małyшко J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyшко J.
Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative
to Patients After Kidney Transplantation.
Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2264-2267.
wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na analizie i interpretacji danych,
krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w
postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.


7049694 Prof. dr hab. Jacek Małyшко
specjalista nefrolog, hipertensjolog,
transplantolog, kliniczny,
choroby wewnętrzne

dr n. med. Paweł Żebrowski

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrza M, Małyszko J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation.

Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2264-2267.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

dr n. med. Paweł Żebrowski
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOG
4564092

dr n. med. Monika Wieliczko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrża M, Małyшко J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyшко J.

Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation.

Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2264-2267.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrżę publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

6172564
Dr n. med.
Monika Wieliczko
specjalista chorób wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyszko J, Żebrowski P, Wieliczko M, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients Is Very Low Relative to Patients After Kidney Transplantation.

Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2264-2267.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 20% i polegał na koncepcji pracy, analizie i interpretacji danych, pisaniu pracy, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrologii,
hipertensjologia, transplantologia, choroby wewnętrzne
3365446

lek. Michał Pyrza

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A,
Stec R, Nazarewski S, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney
Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 50% i polegał na koncepcji pracy,
współtworzeniu manuskryptu, poszukiwaniu i analizie piśmiennictwa.


Lekarz Michał Pyrza
specjalista chorób wewnętrznych
nefrologii i transplantologii klinicznej
5199966

lek. Tomasz Głogowski

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrża M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A,
Stec R, Nazarewski S, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney
Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 20% i polegał na analizie i interpretacji
danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrża publikacji w
postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Lek. Tomasz Głogowski

20220321

dr n. med. Monika Wieliczko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrża M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A, Stec R, Nazarewski S, Małyшко J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrżę publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

6172564
Dr n. med.
Monika Wieliczko
specjalista chorób wewnętrznych

dr n. med. Paweł Żebrowski

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A,
Stec R, Nazarewski S, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney
Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na analizie i interpretacji
danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w
postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

dr n. med. Paweł Żebrowski
specjalista chorób wewnętrznych
45 100 00 00 00


dr n. med. Ewa Wojtaszek

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

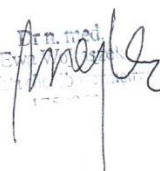
Pyrża M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A,
Stec R, Nazarewski S, Małyшко J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney
Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na krytycznej analizie
manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrża publikacji w
postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Dr n. med.
Ewa Wojtaszek
specjalista


dr n. med. Aleksandra Semeniuk-Wojtaś

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Onkologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A, Stec R, Nazarewski S, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

dr n. med. Aleksandra Semeniuk-Wojtaś
13
2022.03.21

Prof. dr hab. n. med. Rafał Stec

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Onkologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A, Stec R, Nazarewski S, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.


Prof. zw. dr hab. n. med. Rafał Stec
specjalista onkologii klinicznej
4702320

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Nazarewski

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A,
Stec R, Nazarewski S, Małyszko J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney
Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2 % i polegał na krytycznej analizie
manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w
postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.


Sławomir Nazarewski
CHIRURGI
4718990

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyško

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

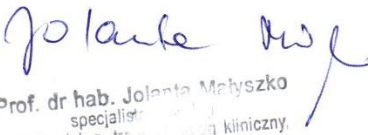
Pyrza M, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Wojtaszek E, Semeniuk-Wojtaś A,
Stec R, Nazarewski S, Małyško J.

Malignancy Prevalence in the Dialyzed Population and in Waitlisted Potential Kidney
Transplant Recipients.

Transplantation Proceedings. 2022 Mar 9;S0041-1345(22)00120-8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 12% i polegał na koncepcji pracy, analizie
i interpretacji danych, pisaniu pracy, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michała Pyrza publikacji w
postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.


Prof. dr hab. Jolanta Małyško
specjalista chorób wewnętrznych
hipertensjolog, terapeutę kliniczny,
choroby wewnętrzne
8865446

lek. Michał Pyrza

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyшко J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyшко J.

Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients.

Transplantation Proceedings. 2022.doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 50% polegał na koncepcji pracy, współtworzeniu manuskryptu, poszukiwaniu i analizie piśmiennictwa.


Lekarz Michał Pyrza
specjalista chorób wewnętrznych
nefrologii i dializoterapii klinicznej
SU 99066

Prof. dr hab. n. med. Jacek Małyшко
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Warszawa 21.03.2022r.

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyшко J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyшко J.

Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients.

Transplantation Proceedings. 2022.doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

7049694

Prof. dr hab. Jacek Małyшко
Specjalista Nefrologii,
Naczelnik Kliniki,
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

lek. Tomasz Głogowski

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

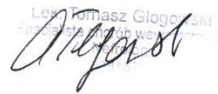
Pyrza M, Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J.

Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients.

Transplantation Proceedings. 2022.doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Lek. Tomasz Głogowski


dr n. med. Monika Wieliczko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J.

Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients.

Transplantation Proceedings. 2022.doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

0172584
dr n. med.
Monika Wieliczko
specjalista chorób wewnętrznych
PFR

dr n. med. Paweł Żebrowski

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J.

Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients.

Transplantation Proceedings. 2022.doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na analizie i interpretacji danych, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

dr n. med. Paweł Żebrowski
specjalista chor.
1887-1887
487-1887



Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Warszawa 21.03.2022r.

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji

Pyrza M, Małyszko J, Głogowski T, Wieliczko M, Żebrowski P, Małyszko J.

Kidney Transplant Recipients Have Higher Malignancy Prevalence Than Hemodialyzed Patients.

Transplantation Proceedings. 2022.doi:10.1016/j.transproceed.2022.01.018.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 20% i polegał na koncepcji pracy, analizie i interpretacji danych, pisaniu pracy, krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Michał Pyrza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.


Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko
hipertensjolog, nefrolog, transplanta
choroby wewnętrzne
3365446