



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ  
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Κακοήθειες στη μεταμόσχευση νεφρού**

Ονοματεπώνυμο Συγγραφέα Κουμπουρλή Δέσποινα-Ραφαηλία

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας Επιβλέπων

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος , 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE**  
**FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN**  
**«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

**MASTER THESIS**

**TITLE: Malignancies in kidney transplantation**

**Author's Name** Koumpourli Despoina-Rafailia

Examination committee:

Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly (Supervisor)

Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly,

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πρόλογος-Ευχαριστίες.....                                                                    | 3  |
| Περίληψη.....                                                                                | 4  |
| Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....                                                                    | 6  |
| 1.Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.....                           | 6  |
| Κεφάλαιο 2: Μεταμόσχευση Νεφρού.....                                                         | 8  |
| 2.1 Ορισμός της Μεταμόσχευσης.....                                                           | 8  |
| 2.2 Επιλογή Λήπτη-Δότη.....                                                                  | 9  |
| 2.2.1 Επιλογή Λήπτη Νεφρικού Μοσχεύματος.....                                                | 9  |
| 2.2.2 Επιλογή Δότη Νεφρικού Μοσχεύματος.....                                                 | 10 |
| 2.3 Ιστοσυμβατότητα.....                                                                     | 11 |
| 2.4 Επιπλοκές Μεταμόσχευσης.....                                                             | 13 |
| 2.5 Ανοσολογική Απόρριψη του Νεφρικού Μοσχεύματος.....                                       | 15 |
| 2.6 Ανοσοκατασταλτικά.....                                                                   | 17 |
| 2.7 Ανοσοκατασταλτικά και Κίνδυνος Κακοήθειας.....                                           | 20 |
| 2.8 Αίτια Θανάτου Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                                  | 22 |
| 2.9 Αίτια Θανάτου Μετά τη Μεταμόσχευση Νεφρού.....                                           | 22 |
| Κεφάλαιο 3: Κακοήθειες Στη Μεταμόσχευση Νεφρού.....                                          | 24 |
| 3.1 Συνηθέστεροι Καρκίνοι που Οδηγούν σε Θάνατο-Επιδημιολογικά Στοιχεία.....                 | 24 |
| 3.2 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθειας στον γενικό πληθυσμό..... | 28 |
| 3.3 Παράγοντες Κινδύνου Σχετιζόμενοι με τον Λήπτη.....                                       | 29 |
| 3.4 Υποτροπή Προηγούμενης Κακοήθειας του Λήπτη.....                                          | 30 |
| 3.5 Καρκίνος Μεταφερόμενος από τον Δότη.....                                                 | 31 |
| 3.6 Λεμφοϋπερπλαστική Νόσος Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                        | 33 |
| 3.7 Καρκίνος του Δέρματος Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                          | 34 |
| 3.8 Όγκος Merkel Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                                   | 38 |
| 3.9 Σάρκωμα Karosi Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                                 | 39 |
| 3.10 Καρκίνος από Νεφρικά Κύτταρα Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                  | 40 |
| 3.11 Καρκίνος του Προστάτη Μετά τη Μεταμόσχευση.....                                         | 41 |
| 3.12 Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας Μετά τη Μεταμόσχευση.....                              | 42 |
| 3.13 Καρκίνος του Παχέως Εντέρου.....                                                        | 42 |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.14 Καρκίνος του Περινέου.....                                         | 43 |
| 3.15 Καρκίνος του Μαστού.....                                           | 43 |
| 3.16 Καρκίνος του Πνεύμονα.....                                         | 44 |
| 3.17 Καρκίνος Ουροδόχου Κύστεως.....                                    | 45 |
| 3.18 Καρκίνος του Ήπατος.....                                           | 45 |
| Κεφάλαιο 4: Πρόληψη Εμφάνισης Νεοπλασμάτων στους Μεταμοσχευμένους.....  | 45 |
| Ασθενείς.....                                                           | 45 |
| 4.1 Πρόληψη Εμφάνισης Νεοπλασμάτων στους Μεταμοσχευμένους Ασθενείς..... | 45 |
| 4.2 Τύποι Καρκίνων και Πρόληψη.....                                     | 47 |
| 4.3 Προσυμπτωματικός Έλεγχος.....                                       | 48 |
| 4.4 Προσυμπτωματικός Έλεγχος σε Λήπτες Νεφρικού Μοσχεύματος.....        | 51 |
| 4.5 Ο Ρόλος των Επαγγελματιών Υγείας.....                               | 53 |
| 4.6 Ειδικές Ομάδες Ασθενών.....                                         | 53 |
| 4.7 Συμπεράσματα.....                                                   | 55 |
| Βιβλιογραφία.....                                                       | 57 |

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή κο. Ελευθεριάδη Θεόδωρο για τη συνδρομή του στην εκπόνηση της εργασίας μου, καθώς και την τριμελή εξεταστική επιτροπή κο. Στεφανίδη Ιωάννη και κο. Λιακόπουλο Βασίλειο.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιπολασμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου φαίνεται να αυξάνεται προοδευτικά σε παγκόσμιο επίπεδο τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, η θεραπεία της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου ήταν πάντα ένα αγκάθι για την ιστορία της ιατρικής, καθώς παρά τη συνεχή πρόοδο στον τομέα της επιστήμης και τις νέες τεχνολογίες, δεν έχει επιτευχθεί ακόμη η πλήρης ίαση της νόσου, χαρακτηρίζοντάς τη μέχρι και σήμερα ως τερματική. Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την πλέον ιδανικότερη, αν και όχι μόνιμη, θεραπευτική μέθοδο για τους ασθενείς που πάσχουν από Χρόνια Νεφρική Νόσο.

Οι συνεχιζόμενες προσπάθειες όλης της ιατρικής κοινότητας των τελευταίων 70 περίπου ετών, έχουν οδηγήσει στη μετάβαση της μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων από πειραματική διαδικασία σε συνήθη ιατρική πράξη. Έτσι, η διαδικασία της μεταμόσχευσης νεφρού σε ασθενείς που βρίσκονται σε τελικό στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου αποτελεί σήμερα όχι μόνον αποδεκτή αλλά και απαραίτητη μέθοδο θεραπείας.

Όσον αφορά στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων, φαίνεται να αποτελούν την τρίτη αιτία θνητότητας του μεταμοσχευμένου πληθυσμού. Οι ασθενείς που έχουν προβεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, παρουσιάζουν διαπιστωμένα έως και 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο την ανάλυση της συχνότητας της εμφάνισης κακοήθειας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς μέσα από την ανάλυση ερευνών και επιδημιολογικών στοιχείων και την ταξινόμηση όλου του εύρους των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη κακοήθειας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Ακόμα, αναλύονται οι συνθήκες που επιδρούν στην αύξηση της εμφάνισης νεοπλασματος, όπως είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η επίπτωση της μόλυνσης από ογκογόνους ιούς ή η μετάδοση καρκινικών κυττάρων από το δότη στο λήπτη. Τέλος, αναφέρονται όλα τα μέτρα που μπορούν να παρθούν τόσο για τη μείωση του κινδύνου της εμφάνισης κακοήθειας, όσο και για την έγκαιρη αντιμετώπιση του καρκίνου σε πρώιμα στάδια.

**Λέξεις κλειδιά:** Μεταμόσχευση, Κακοήθειες, Χρόνια νεφρική νόσος,

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία, Προσυμπτωματικός έλεγχος

## Abstract

The prevalence of Chronic Kidney Disease appears to be increasing progressively worldwide in recent years. However, the treatment of the disease has always been a thorn in the history of medicine, as despite the continuous progress in the field of science and new technologies, a complete cure of the disease has not yet been achieved, characterizing it to this day as terminal. Kidney transplantation is the most ideal, although not permanent, therapeutic method for patients suffering from this Disease.

The continued efforts of the entire medical community over the past 70 years or so have led to the transition of solid organ transplantation from an experimental procedure to a routine medical practice. Thus, the process of kidney transplantation in patients who are in the final stage of Chronic Kidney Disease is today not only an acceptable and also a necessary method of treatment.

Regarding the development of neoplasms, they appear to be the third cause of mortality in the transplanted population. Patients who have undergone a solid organ transplant have a proven up to 4 times higher risk of cancer, compared to the general population.

This work aims to analyze the incidence of malignancy in transplant patients through the analysis of surveys and epidemiological data and to classify the full range of risk factors associated with the development of malignancy in kidney transplant recipients. Furthermore, the conditions affecting the increase in the occurrence of neoplasm are analyzed, such as the adverse effects of immunosuppressive therapy, the incidence of infection by oncogenic viruses or the transmission of cancer cells from the donor to the recipient. Finally, all the measures that can be taken both to reduce the risk of malignancy and to treat cancer in early stages are mentioned.

**Keywords:** transplantation, malignancies, chronic renal failure, immunosuppressive therapy, pre-symptomatic check



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Κατά τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων οδηγεί ολοένα και περισσότερο σε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης. Ωστόσο, τη διαδικασία της μεταμόσχευσης, ενδέχεται να ακολουθήσουν ορισμένες επιπλοκές. (Zafar S, et al. 2008) Μία αρκετά συχνή επιπλοκή που προκύπτει στον μεταμοσχευμένο πληθυσμό είναι η ανάπτυξη κακοήθειας, η οποία μάλιστα απαντάται τρεις έως και πέντε φορές συχνότερα στους μεταμοσχευμένους σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ενώ αποτελεί την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου για τους λήπτες μοσχευμάτων. (Birkerland S.A., et al. 2000, Dantal, J. & Pohanka E., 2007) Οι συχνότερα εντοπιζόμενες κακοήθειες σε λήπτες μοσχευμάτων είναι οι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος, οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (PTLD) και το σάρκωμα Kaposi. (Zafar S., et al. 2008)

Η ακολουθούμενη της μεταμόσχευσης, ανάπτυξη νεοπλασμάτων αποτελεί συνήθως de novo κακοήθεια του μεταμοσχευθέντος ή μπορεί να οφείλεται στην υποτροπή προγενέστερου καρκίνου του, ή να έχει μεταδοθεί από το δότη στον λήπτη. (Σονικιάν, Μ. & Μπολέτης, Ι., 2011)

Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό και περιλαμβάνουν την αυξημένη ηλικία, το κάπνισμα, ή την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η παθογένεια αυτών των κακοηθειών φαίνεται να συσχετίζεται επίσης, με την εφαρμογή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που διαδέχεται την μεταμόσχευση. (Dantal, J. & Pohanka E., 2007, Zafar, S. et al., 2008) Ορισμένες μελέτες έχουν συνδέσει τη χρήση κυκλοσπορίνης και μυκοφαινολικού οξέος, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας. Ακόμη, η αζαθειοπρίνη συχνά συσχετίζεται με την εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών στους μεταμοσχευμένους. Από την άλλη πλευρά, προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση κακοηθειών μετά την μεταμόσχευση, φαίνεται να κατέχουν οι αναστολείς της mTOR πρωτεΐνης. (Dantal, J. & Pohanka, E., 2007)

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν επίσης, οι ογκογόνοι ιοί όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HIV) που ενοχοποιείται συχνά για την εμφάνιση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, ο ερπητοϊός 8, ο οποίος συνδέεται με το σάρκωμα Kaposi, ο ιός Epstein Barr που σχετίζεται με την εκδήλωση λεμφωμάτων και ο ερπητοϊός που συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου της μήτρας και του αιδίου. Τέλος, οι ιοί της ηπατίτιδας B και C αυξάνουν τις πιθανότητες ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. (Ramsay HM, et al. 2000)

Τα νεοπλάσματα που εμφανίζονται στους μεταμοσχευμένους είναι συχνά πιο επιθετικά, σε σύγκριση με τα νεοπλάσματα που προσβάλλουν το γενικό πληθυσμό, ενώ συνήθως έχουν κακή πρόγνωση. (Dantal, J. & Pohanaka, E., 2007)

Η θεραπεία των νεοπλασμάτων που εμφανίζονται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς περιλαμβάνει την τροποποίηση της εκάστοτε ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, την εκτομή -όπου δύναται, του εντοπιζόμενου όγκου και την έναρξη του κατάλληλου χημειοθεραπευτικού σχήματος. Κατά τον εντοπισμό ενός νέου νεοπλάσματος, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να μειώνεται, παρά τον αυξημένο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. (Zafar, S.et al, 2008)

Η θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει ειδικά αντισώματα, τα οποία δρουν ενάντια των B-λεμφοκυττάρων και του CD24/CD21/CD20. Επιπλέον, η προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος και η ένταξη σε αυτό κυκλοφوسفαμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόλης, φαίνεται να έχει ευεργετικές ιδιότητες στους μεταμοσχευμένους που εμφανίζουν κακοήθειες. (Morath K., et al. 2004).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

#### 2.1 Ορισμός της Μεταμόσχευσης

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η θεραπεία εκλογής για τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) καθώς συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, μειώνοντας τον κίνδυνο θανάτου στην πληθώρα των ασθενών. Η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να αναστρέψει πολλές από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι νεφροί κατατάσσονται στα συμπαγή όργανα που επιδέχονται τα μεγαλύτερα ποσοστά μεταμόσχευσης και σήμερα οι μεταμοσχεύσεις νεφρών είναι η πιο επιτυχημένη από όλες τις διαδικασίες μεταμόσχευσης οργάνων. Ωστόσο, η πιθανότητα μιας μεταμόσχευσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη δωρεά οργάνων και την αποδοχή της από το κοινό. (Lemone, P., et al. 2014, Dousdampanis P., et al. 2012, Wesolowska-Gorniak K., et al. 2020, Osborn K., et al. 2013)

Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού έγινε το 1954, με το δότη και το λήπτη να είναι ομοζυγωτικά δίδυμα. Στην Ελλάδα, η διαδικασία της μεταμόσχευσης ξεκίνησε το 2001 με τη σύνθεση του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων (EOM). Έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 3.000 μεταμοσχεύσεις στη χώρα μας. Ωστόσο, όσον αφορά τις μεταμοσχεύσεις, η Ελλάδα παραμένει χαμηλά στην κατάταξη των χωρών μεταμόσχευσης λόγω της άρνησης των πολιτών και της μη ενημέρωσης για δωρεά οργάνων. Εν αντιθέσει, η Ισπανία βρίσκεται στην κορυφή της λίστας των χωρών με τις περισσότερες μεταμοσχεύσεις, με 35 δότες ανά εκατομμύριο πληθυσμού. (Lemone P., et al. 2014, Dousdampanis P., et al. 2012, Wesolowska-Gorniak K., et al. 2020, Osborn K., et al. 2013)

Η καλή έκβαση της μεταμόσχευσης στηρίζεται στην κατάλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία και τη συμμόρφωση του ασθενούς σε αυτή. Τα ποσοστά επιτυχίας της μεταμόσχευσης αυξάνονται εάν το μόσχευμα ληφθεί πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης εξαρτάται και από την προσεκτική επιλογή του μοσχεύματος πριν από τη μεταμόσχευση. Λόγω της μεγάλης ζήτησης για μεταμοσχεύσεις νεφρού και της φθίνουσας προσφοράς, οι ασθενείς μπαίνουν σε λίστες αναμονής. Ο μέσος χρόνος αναμονής στη λίστα είναι 5 έως 10 χρόνια. Οι

ασθενείς που λαμβάνουν μεταμόσχευση νεφρού έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής, μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και λιγότερους περιορισμούς από εκείνους που υποβάλλονται σε άλλες μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης. (Δεληβελιώτης Χ., 2018, Παπαλάμπρος Ε., 2011)

Οι μεταμοσχεύσεις έχουν σημαντικά οφέλη, ωστόσο παρουσιάζουν και πληθώρα μειονεκτημάτων. Οι ασθενείς βιώνουν έντονο άγχος αναμένοντας την εύρεση κατάλληλου δότη, αλλά και λόγω της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος. Επιπλέον, το υψηλό κόστος του εκάστοτε ανοσοκατασταλτικού σχήματος και η εφαρμογή της ίδιας της θεραπείας είναι δυνατόν να αυξήσει το άγχος των ασθενών. Οι παρενέργειες που προκαλούνται από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ η χρήση της μόνιμης ανοσοκαταστολής πιθανότατα να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών όπως η εκδήλωση νεοπλασμάτων και λοιμώξεων. (Δεληβελιώτης Χ., 2018, Παπαλάμπρος Ε., 2011, Osborn K. et al, 2013)

## **2.2 Επιλογή Λήπτη-Δότη**

### **2.2.1 Επιλογή Λήπτη Νεφρικού Μοσχεύματος**

Η μεταμόσχευση νεφρού συνιστάται σε ασθενείς τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου, οι οποίοι συχνά δεν έχουν την επιλογή εξωνεφρικής κάθαρσης είτε εξαιτίας της μη ικανοποιητικής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, είτε λόγω της αδυναμίας προσαρμογής στις ανάγκες της εκάστοτε θεραπευτικής μεθόδου. Επίσης, η μεταμόσχευση σε νεαρές ηλικιακές ομάδες προτείνεται ως πρώτη θεραπευτική επιλογή. (Δεληβελιώτης Χ., 2018, Παπαλάμπρος Ε., 2011)

Για την έγκριση της μεταμόσχευσης κρίνεται απαραίτητη η λεπτομερής διερεύνηση για τον αποκλεισμό των πιθανών αντενδείξεων. Οι αντενδείξεις διακρίνονται σε απόλυτες και σχετικές, και μπορούν να συσχετιστούν με την αύξηση της εγχειρητικής νοσηρότητας ή την απόρριψη του μοσχεύματος. Οι πρώτες εξ' αυτών είναι ευρέως αποδεκτές από τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα. (Δεληβελιώτης Χ., 2018, Παπαλάμπρος Ε., 2011)

Οι απόλυτες αντενδείξεις για τη μεταμόσχευση νεφρού είναι η εμφάνιση μη θεραπεύσιμης κακοήθειας, η ενεργός λοίμωξη, η ηλικία άνω των 70 ετών και κάτω του ενός έτους, η χρήση των ναρκωτικών ουσιών ή αλκοόλ και οι μη υποβληθείσες σε φαρμακευτική αγωγή ψυχώσεις. (Δεληβελιώτης Χ., 2018, Παπαλάμπρος Ε., 2011)

Οι σχετικές αντενδείξεις αφορούν ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, οι βλάβες στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα, η ιογενής ηπατίτιδα και η νεφρική νόσος με υψηλό ποσοστό υποτροπής στο μόσχευμα.

Ωστόσο, οι σχετικές αντενδείξεις χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, καθώς ενδέχεται να είναι αντιμετωπίσιμες καταστάσεις και ο ασθενής να κατορθώσει να λάβει τελικά το επιθυμητό μόσχευμα. (Δεληβελιώτης Χ., 2018, Παπαλάμπρος Ε., 2011)

### **2.2.2 Επιλογή Δότη Νεφρικού Μοσχεύματος**

Οι νεφροί που προορίζονται για μεταμόσχευση μπορεί να προέρχονται είτε από ζώντα, είτε από πτωματικό δότη. Αν και η πλειοψηφία των δωρητών νεφρικών μοσχευμάτων είναι πτωματικοί δότες, τα ποσοστά ζώντων δοτών φαίνεται να αυξάνονται ταχέως τα τελευταία χρόνια. Σε κάθε περίπτωση για την διασφάλιση μίας επιτυχούς μεταμόσχευσης είναι απαραίτητη η ύπαρξη ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη. (Lemone P., et al. 2014)

*Πτωματικοί δότες* ορίζονται οι δότες που έχουν υποστεί μη αναστρέψιμο εγκεφαλικό θάνατο και διατηρούνται στη ζωή με μηχανική υποστήριξη, συνήθως λόγω κάποιου ατυχήματος. Ως εγκεφαλικός θάνατος ορίζεται η κατάσταση μη αναστρέψιμης εγκεφαλικής βλάβης, με πλήρη απώλεια των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους. Σε διάστημα 48 έως 72 ωρών, ο εγκεφαλικός θάνατος επιφέρει την προοδευτική απορρύθμιση όλων των λειτουργιών του ανθρώπινου σώματος, οδηγούμενος στο θάνατο. Η διατήρηση των οργάνων πραγματοποιείται με τεχνητά μέσα, ώστε να μπορέσει να πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση, ενώ βασική προϋπόθεση αποτελεί ο ασθενής να νοσηλεύεται διασωληνωμένος σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Ακολουθεί ο έλεγχος της ιστοσυμβατότητας και αν δότης και λήπτης είναι συμβατοί τότε προχωρά η διαδικασία της μεταμόσχευσης. (WHO, 2010, Στεφανίδης Ι., 2020)

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αφαίρεση των οργάνων και των ιστών από τον πτωματικό δότη είναι η έγγραφη συγκατάθεση ενός συγγενικού του προσώπου. Απόλυτα κριτήρια απόρριψης ενός πτωματικού δότη αποτελούν: η ηλικία άνω των 75 ετών, η ύπαρξη κακοηθειών, η χρόνια νεφρική νόσος, η περιτονίτιδα, η σηψαιμία, η ενεργός λοίμωξη από τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV), η ηπατίτιδα Β και ο παρατεταμένος χρόνος θερμής ισχαιμίας. (Στεφανίδης Ι., 2020, Costa AN., et al. 2008)

Ο ζώντας δότης μπορεί να έχει συγγενική σχέση έως 2<sup>ου</sup> βαθμού εξ 'αγχιστείας ή έως 4<sup>ου</sup> βαθμού εξ 'αίματος ή να σχετίζεται με το λήπτη μέσω ιδιωτικού συμφωνητικού συμβίωσης άνω των τριών ετών ή να έχει προσωπική σχέση με το λήπτη και συναισθηματική σύνδεση μαζί του. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται ειδική άδεια από τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (Ε.Ο.Μ.) για να επιβεβαιωθεί ότι η δωρεά δεν έχει κερδοσκοπικό σκοπό. Η λήψη νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη είναι και η πλέον αποτελεσματική μέθοδος, καθώς το μόσχευμα έχει περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης σε σύγκριση με τη λήψη μοσχεύματος από τους πτωματικούς δότες. (www.eom.gr, 2022)

Απόλυτα κριτήρια απόρριψης ενός ζώντα δότη είναι: η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία κάτω των 18 και άνω των 65 ετών, η ύπαρξη λευκωματουρίας >250mg/h, το ιστορικό νεφρολιθίασης, η μικροσκοπική αιματοουρία, οι κακοήθειες νεοπλασίες ή οι ανωμαλίες των νεφρών, το ιστορικό θρομβώσεων όπως και τα ψυχιατρικά νοσήματα. (Walter F., 2004)

## 2.3 Ιστοσυμβατότητα

Η ύπαρξη συμβατότητας μεταξύ του δότη και του λήπτη, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία της μεταμόσχευσης. Η ανεπιτυχία μιας μεταμόσχευσης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας του δότη και το ανοσολογικό σύστημα του λήπτη συντελούν στην αποδοχή ή την απόρριψη του μοσχεύματος. Στον ανθρώπινο οργανισμό, υπάρχουν δύο κύρια αντιγονικά συστήματα, από τα οποία εξαρτάται η ιστοσυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη μοσχεύματος: τα αντιγόνα της ομάδας αίματος (σύστημα ABO) και τα HLA-αντιγόνα. Τα αντιγόνα αποτελούν πρωτεΐνες που υπάγονται στην επιφάνεια των

κυττάρων, οι οποίες απορρίπτονται ή αποδέχονται όργανα και ιστούς. Αυτό ορίζεται ως Μείζων Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας. (Στεφανίδης, Ι., 2020, Παπαλάμπρος, Ε. 2011, Lemone P.et al, 2014)

Τα αντιγόνα της ομάδας αίματος Α και Β του συστήματος ΑΒΟ εντοπίζονται στην επιφάνεια όλων των κυττάρων του οργανισμού, και των ερυθροκυττάρων. Σε περιπτώσεις ασυμβατότητας στο σύστημα ΑΒΟ, ο οργανισμός οδηγείται συνήθως σε υπεροξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Ωστόσο, η ασυμβατότητα Rhesus δεν αποτελεί ισχυρή αντένδειξη για μεταμόσχευση. (Στεφανίδης, Ι., 2020)

Το σύστημα HLA (Human Leukocyte Antigens= ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα) αποτελεί τον προσδιορισμό της ατομικής μοριακής ταυτότητας του κάθε ατόμου, μέσω του καθορισμού του ιστικού του τύπου. Τα HLA αντιγόνα κληρονομούνται από τους γονείς στα παιδιά και διακρίνονται σε 4 υποομάδες: το HLA-A που συγκροτείται από 15 διαφορετικά αντιγόνα, το HLA-B που περιλαμβάνει περισσότερα από 30 αντιγόνα, το HLA-C που αποτελείται από 6 αντιγόνα και το HLA-D που αποτελείται από 11 αντιγόνα. Το κάθε άτομο κληρονομεί ένα αντιγόνο σε κάθε θέση, ένα από κάθε γονέα. Η ιστοσυμβατότητα φαίνεται πως επηρεάζεται περισσότερο από τα αντιγόνα HLA-D, καθώς καθορίζουν το μέγεθος της κυτταρικής ανοσίας. Ο έλεγχος για τον εντοπισμό της ιστοσυμβατότητας πραγματοποιείται στους ζώντες δότες μέσω της μικτής καλλιέργειας των λεμφοκυττάρων. Ο εντοπισμός έξι κοινών αντιγόνων μεταξύ δότη και λήπτη, παραπέμπει σε άριστη συμβατότητα. (Παπαλάμπρος Ε., 2011, Lemone P.et al, 2014)

Για την εξασφάλιση της επιτυχίας της μεταμόσχευσης, απαιτείται η διενέργεια της ειδικής δοκιμασίας διασταύρωσης (cross match test) προεγχειρητικά. Κατά τη διεξαγωγή αυτής της ειδικής διαδικασίας (cross match test), τα λεμφοκύτταρα Β και Τ του δότη διασταυρώνονται με τον ορό του λήπτη. Αν τα αποτελέσματα της διασταύρωσης οδηγήσουν σε θετικό έλεγχο (cross match test), η μεταμόσχευση νεφρού από το συγκεκριμένο δότη δε μπορεί να πραγματοποιηθεί. Η μεταμόσχευση ενός νεφρικού μοσχεύματος ορίζει ως αναγκαία και ικανή συνθήκη από ανοσολογική άποψη, τη συμβατότητα της ομάδας αίματος και το αρνητικό cross match test μεταξύ δότη και λήπτη. (Στεφανίδης, Ι., 2020)

## 2.4 Επιπλοκές μεταμόσχευσης

Η μεταμόσχευση νεφρού απαιτεί τη λήψη συνεχούς ανοσοκατασταλτικής θεραπείας από το λήπτη, για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος. Το συνηθέστερο σχήμα ανοσοκαταστολής αποτελείται από κορτικοστεροειδή, τακρόλιμους και μυκοφαινολικό οξύ και εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε οργανισμού, αλλά και την πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία ωστόσο, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης και νεοπλασμάτων. Επιπλέον, μετεγχειρητικά χορηγείται ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή για την αποφυγή των λοιμώξεων. Παρόλα τα προστατευτικά μέτρα που χρησιμοποιούνται, οι επιπλοκές μπορεί πάντα να εμφανιστούν είτε κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είτε μεταγενέστερα. (Vincenti, F.et al,2002, Troppmann, C.et al, 2003)

Η εμφάνιση λεμφοκήλης στην περιοχή του μοσχεύματος παρουσιάζεται συχνά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, μετά το χειρουργείο. Η λεμφοκήλη προκαλείται εξαιτίας της διαφυγής λεμφικού υγρού από τα λεμφαγγεία που περιβάλλουν τα λαγόνια αγγεία του λήπτη ή από αυτά που εντοπίζονται στην πύλη του μοσχεύματος. Η διάγνωση της λεμφοκήλης πραγματοποιείται βάση υπερήχου, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η ύπαρξή της ενδέχεται να δημιουργήσει απόφραξη του ουρητήρα ή της νεφρικής φλέβας. Για την αποκατάστασή της απαιτείται χειρουργική επέμβαση (ανοιχτή ή λαπαροσκοπική) για την επίτευξη παροχέτευσης του λεμφικού υγρού, μέσω της δημιουργίας περιτοναϊκού παραθύρου. (Haberal, M.et al, 2016, Dousdampanis, P.et al, 2012)

Μια άλλη μετεγχειρητική επιπλοκή είναι η εμφάνιση λοίμωξης, η οποία εκδηλώνεται κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες με πόνο, οίδημα, ευαισθησία στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος και πυρετό. Συνήθως οι λοιμώξεις αντιμετωπίζονται με χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται η τοποθέτηση παροχέτευσης για τον αποσυμφορισμό του οιδήματος. (Haberal, M., et al. 2016)

Σπανιότερα εμφανίζεται αρτηριακή απόφραξη (1% των περιπτώσεων) κατά τις πρώτες μέρες μετά τη μεταμόσχευση κάτι που αποτελεί καταστροφική επιπλοκή. Προκαλείται λόγω τεχνικού λάθους ή συχνά σχετίζεται με ιστορικό περιφερικής αγγειοπάθειας ή υπερπηκτικότητας του λήπτη. Η αρτηριακή απόφραξη συνοδεύεται



από ποικίλλα συμπτώματα, όπως εργαστηριακή αύξηση της κρεατινίνης ορού, πόνου, αιματουρίας και αιφνίδιας διακοπής της διούρησης και διαγνώσκεται υπερηχογραφικά. Η θεραπεία της περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή του θρόμβου. (Haberal M., et al. 2016)

Η νεφρική αρτηριακή στένωση εμφανίζεται στο 1-5% των μεταμοσχευμένων και δημιουργείται λόγω συστροφής της νεφρικής αρτηρίας. Για τη διάγνωσή της απαιτείται ψηφιακή αγγειογραφία. (Haberal M., et al. 2016)

Η απόφραξη ουρητήρα είναι μια μετεγχειρητική επιπλοκή που εμφανίζεται στο 2-4% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και οφείλεται είτε σε ισχαιμία του περιφερικού ουρητήρα, είτε σε λανθασμένη χειρουργική τεχνική. Η συνήθης συμπτωματολογία της αποτελείται από αύξηση της κρεατινίνης ορού και μειωμένη διούρηση. Για την αντιμετώπιση της απόφραξης ουρητήρα απαιτείται επιδιόρθωση της ουρητηροκυστικής αναστόμωσης και τη τοποθέτηση διασταλτικού μπαλονιού. (Haberal M., et al. 2016)

Άλλη μία σημαντική επιπλοκή που εμφανίζεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι η διαφυγή ούρων, η οποία οφείλεται σε καταστροφή της αναστόμωσης και διαφυγή των ούρων γύρω από το νεφρό. Συνήθως οφείλεται σε ισχαιμία του περιφερικού ουρητήρα είτε σε λάθος χειρουργική τεχνική. Για την αντιμετώπιση της διαφυγής τοποθετείται καθετήρας κύστεως, όταν η απώλεια ούρων είναι μικρή, διαφορετικά συστήνεται χειρουργική επέμβαση. (Haberal M., et al. 2016, González-Molina M., et al. 2016, Troppmann C., et al. 2003)

Πολλές επιπλοκές που εμφανίζουν οι λήπτες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σχετίζονται είτε με την πρωτοπαθή νόσο είτε με την ανοσοκαταστολή που λαμβάνουν για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος. Οι κυριότερες εξ' αυτών είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η ερυθροκυττάρωση, η παγκρεατίτιδα, η κίρρωση του ήπατος, ορισμένες λοιμώξεις και η εκδήλωση νεοπλασμάτων. Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες, αυξημένη είναι η εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά, των οποίων η μητέρα βρίσκεται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία με μυκοφαινολικό οξύ. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση οστεοπόρωσης, καταρράκτη και διάφορων γαστρεντερικών διαταραχών. (Lemone P., et al. 2014, Abhinav, H. & Arthur J., 2005)

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί συνήθη επιπλοκή της μεταμόσχευσης νεφρού. Μπορεί να οφείλεται σε στένωση νεφρικής αρτηρίας, σε απόρριψη του μοσχεύματος ή σε αγγειοσύσπαση των νεφρών. Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, μπορεί να αναπτυχθούν επιπλέον σπειραματικές βλάβες. Επίσης, η αρτηριακή υπέρταση όπως και οι διαταραχές των λιπιδίων στο αίμα (αυξημένη LDL και ελαττωμένη HDL) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, μετά από μεταμόσχευση. (Abhinav, H. & Arthur J., 2005)

Τέλος, οι λοιμώξεις αποτελούν τη συχνότερη επιπλοκή που αντιμετωπίζουν οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση. Οι λοιμώξεις αποτελούν μια συνεχή απειλή, αφού ενδέχεται να αναπτυχθούν μικροβιακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις, οι οποίες απειλούν διάφορα συστήματα, όπως το αιμοποιητικό, το αναπνευστικό και το κεντρικό νευρικό. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες από τις ευκαιριακές λοιμώξεις είναι: η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), η φυματίωση, η λοίμωξη από νοκάρδια, η ασπεργίλλωση, η συστηματική μονιλίαση, η κρυπτοκόκκωση και η λοίμωξη από πνευμοκύστη Carinii. Οι ουρολοιμώξεις είναι οι πλέον συχνές λοιμώξεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως ιδιαίτερα επικίνδυνες καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε βαριά σηπτικά επεισόδια. Αξίζει να αναφερθεί, πως η εμφάνιση λοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους έχει βαρύτερη πρόγνωση, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η εμφάνιση κακοηθειών είναι επίσης επαναλαμβανόμενη. Ως επί το πλείστον στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζονται *in situ* καρκίνωμα του τραχήλου, λεμφώματα και καρκίνοι του δέρματος. (Lemone P. et al, 2014, Στεφανίδης, Ι., 2020)

## **2.5 Ανοσολογική Απόρριψη του Νεφρικού Μοσχεύματος**

Μια άλλη πολύ σημαντική επιπλοκή που μπορεί να ακολουθήσει τη μεταμόσχευση νεφρού είναι η ανοσολογική απόρριψη του μοσχεύματος. Η απόρριψη στην αλλομεταμόσχευση ορίζεται ως η ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού ενάντια στο μόσχευμα, η οποία έχει ως επακόλουθο την καταστροφή του νεφρικού μοσχεύματος από το λήπτη. Η διάγνωση της απόρριψης πραγματοποιείται έπειτα από λήψη διαδερμικής βιοψίας του μοσχεύματος. Η ανοσολογική απόρριψη μπορεί να

διακριθεί σε τέσσερις υποκατηγορίες: την υπεροξεία, την επιταχυνόμενη οξεία, την οξεία και τη χρόνια απόρριψη. (Στεφανίδης, Ι., 2020)

Υπεροξεία απόρριψη ορίζεται ως η χυμική ανοσολογική αντίδραση, η οποία δημιουργείται εξαιτίας της ύπαρξης κυτταροτοξικών αντισωμάτων (αντι- HLA τάξης Ι) ή της ασυμβατότητας ομάδας αίματος (αντι-ABO). Η υπεροξεία απόρριψη συνήθως εμφανίζεται κατά το πρώτο 24ωρο μετά τη μεταμόσχευση, αφού επιτευχθεί η αναστόμωση των αγγείων και η αιμάτωση του νεφρικού μοσχεύματος. Η απόρριψη αυτού του είδους δεν εντοπίζεται σε αρνητική ειδική δοκιμασία διασταύρωσης (αρνητικό cross match). Δυστυχώς, δεν ανταποκρίνεται στα εκάστοτε θεραπευτικά σχήματα και το μόσχευμα πρέπει να αφαιρείται άμεσα. (Στεφανίδης, Ι., 2020, Abhinav, H. & Arthur J., 2005)

Η επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη απαντάται μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> μετεγχειρητικής ημέρας και οδηγεί σε πρόιμη απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος. Συνήθως απαντάται σε ευαισθητοποιημένους από προηγηθείσα μεταμόσχευση ή μεταγγίσεις ασθενείς. Η πρόγνωση της επιταχυνόμενης οξείας απόρριψης δεν είναι θετική. (Στεφανίδης, Ι., 2020, Abhinav, H. & Arthur J., 2005)

Η οξεία απόρριψη εντοπίζεται μετά την 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα και προκαλείται από ευαισθητοποίηση του λήπτη στα HLA-αντιγόνα του μοσχεύματος. Ορίζεται ως η αιφνίδια μείωση της νεφρικής λειτουργίας με συνοδές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και μπορεί να εκδηλωθεί κατά τον πρώτο χρόνο έως και στο 30% των νεφρικών μοσχευμάτων. Μάλιστα, το 90% των επεισοδίων οξείας απόρριψης έχουν εντοπιστεί κατά το πρώτο εξάμηνο της μεταμοσχευτικής περιόδου. Τα συμπτώματα που παραπέμπουν σε οξεία απόρριψη περιλαμβάνουν την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης, την αύξηση της κρεατινίνης ορού, πυρετό, μυαλγίες και τη μειωμένη παραγωγή ούρων. Μπορεί να διακριθεί με βάση την ιστοπαθολογία της σε κυτταρική οξεία απόρριψη (συχνή 90%) και σε αγγειακή (χυμική) οξεία απόρριψη (σπανιότερη 10%). Η κυτταρική οδός απόρριψης προκαλείται από τα T- λεμφοκύτταρα, ενώ η χυμική οδός απόρριψης αφορά στην καταστροφή του μοσχεύματος από ειδικά αντισώματα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων οξείας απόρριψης προκαλείται λόγω κυτταρικής αντίδρασης, ενώ λιγότερες περιπτώσεις χυμικής ανοσοαντίδρασης έχουν εντοπιστεί. Για την αντιμετώπιση των επεισοδίων οξείας απόρριψης απαραίτητη κρίνεται η χορήγηση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών για τις πρώτες 72 ώρες και εν συνεχεία σταδιακή μείωση της δόσης. Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει ανταπόκριση

στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, προτείνεται η χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων. Η οξεία απόρριψη που οφείλεται σε κυτταρική αντίδραση μπορεί με το κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο να αντιμετωπιστεί, εν αντιθέσει με τη χυμική ανοσοαντίδραση που έχει συνήθως κακή πρόγνωση. (Δεληβελιώτης X., 2018, Inker, L.A., et al. 2014, Shamila M., et al. 2001, Kissmeyer-Nielsen, F., 2003)

Η χρόνια απόρριψη ορίζεται ως η εξελισσόμενη και μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία απαντάται τουλάχιστον μετά το πέρας τριών μηνών από τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Η αύξηση της τιμής της κρεατινίνης στον ορό του λήπτη αποτελεί τυπικό σύμπτωμα, ωστόσο πολλές φορές η χρόνια απόρριψη μπορεί να μην εμφανίσει σχετική συμπτωματολογία. Χαρακτηρίζεται από σωληναριακή ατροφία, σπειραματοσκλήρυνση, πρωτεϊνουρία, εμφάνιση υπέρτασης, διάμεση ίνωση και προοδευτικά εξελισσόμενη αζωθαιμία. Η πρόγνωσή της δεν είναι καλή, και φαίνεται να οδηγεί σε σταδιακή απώλεια του μοσχεύματος, καθώς δεν ανταποκρίνεται στα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα. (Δεληβελιώτης X., 2018, Inker L.A., et al, 2014, Shamila M., et al. 2001, Kissmeyer-Nielsen, F., 2003)

Πιο συγκεκριμένα, η μεθυλπρεδνιζολόνη, ένα γλυκοκορτικοειδές και το OKT3, μονοκλωνικό αντίσωμα, τα οποία χορηγούνται για την αντιμετώπιση των επεισοδίων οξείας απόρριψης, ενδέχεται να δημιουργήσουν σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις, όπως ρίγος, πυρετό, υπόταση, κεφαλαλγία ή πνευμονικό οίδημα. (Lemone P. et al, 2014, Στεφανίδης, Ι., 2020)

## **2.6 Ανοσοκατασταλτικά**

Σε νεφρικές μεταμοσχεύσεις όπου ο δότης και ο λήπτης δεν είναι ομοζυγωτικοί δίδυμοι, το μεταμοσχευμένο όργανο προκαλεί μια ανοσολογική αντίδραση προκειμένου να αποβάλλει το ξένο σώμα. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία στοχεύει στην παρεμπόδιση αυτής της εξέλιξης και στην καταστολή του μηχανισμού απόρριψης. Τα ανοσοκατασταλτικά είναι υπεύθυνα για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος και την υποστροφή της απόρριψης όταν αυτή συμβεί. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία διακρίνεται ανάλογα με το στάδιο που βρίσκεται ο εκάστοτε ασθενής στην θεραπεία επαγωγής, συντήρησης και απόρριψης. (Lemone P, et al.2014, Kalluri H, et al. 2012)

Η θεραπεία επαγωγής χορηγείται κατά τις πρώτες μέρες μετά τη μεταμόσχευση για την αποφυγή της πρώιμης οξείας απόρριψης και περιλαμβάνει πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά αντισώματα. Για την επαγωγική ανοσοκατασταλτική θεραπεία χρησιμοποιούνται συνήθως τρία αντισώματα: η *βασιλιξιμάμπη*, η *αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη* και η *αλεμτουζουμάμπη*. (Gabart S, et al. 2011, Στεφανίδης, Ι. 2020)

Η *βασιλιξιμάμπη* έχει εισαχθεί τις τελευταίες δεκαετίες στο επαγωγικό σχήμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και χορηγείται κατά την μεταμόσχευση, καθώς και 4 μέρες μετά με δόση των 20mg. Δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο απόρριψης κατά τον πρώτο χρόνο μετά την μεταμόσχευση, ενώ εμφανίζει ελάχιστες παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. ( Στεφανίδης, Ι. 2020, Kahan B, et al. 1999)

Η *αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη* αποτελεί την πιο συχνή θεραπεία επαγωγής, καθώς η δράση της είναι ιδιαίτερα ισχυρή. Ανήκει στην κατηγορία των πολυκλωνικών αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος TCR ( CD3,CD4,CD8) HLA I, HLA II υποδοχέων των κυτταροκινών και των μορίων προσκόλλησης και εφαρμόζεται σε δόση των 1,5mg/kg για 7 έως 14 ημέρες. Σημαντικό μειονέκτημά της ωστόσο, αποτελεί η απελευθέρωση κυτταροκινών. (18.Agha IA, et al. 2002)

Η *αλεμτουζουμάμπη* αποτελεί ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα που προέρχεται από ανασυνδιασμένο DNA που στρέφεται κατά του συμπλέγματος διαφοροποίησης (CD52). Εκτός από την επαγωγική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, χρησιμοποιείται και ενάντια στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και έχει κατηγορηθεί για ποικίλλες αντιδράσεις καθώς χορηγείται εφάπαξ δόση των 30mg σε ενδοφλέβια έγχυση. (Hanaway M, et al. 2011)

Όσον αφορά στη θεραπεία συντήρησης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πέντε κατηγορίες φαρμάκων: τα *κορτικοστεροειδή*, οι *αναστολείς καλσινευρίνης* (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους), οι *αντι-μεταβολίτες* (αζαθειοπρίνη και μυκοφαινολικό οξύ), οι *αναστολείς mTOR* (σιρόλιμους, εβερόλιμους) και οι *αναστολείς του συστήματος συνδιέγερσης* ως πιο πρόσφατοι στην χρήση. (Gabart S, et al. 2011)

Η ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδης δράση των *κορτικοστεροειδών* εκφράζεται μέσω της παρέμβασης του πολλαπλασιασμού των Τ-λεμφοκυττάρων και

της αναστολής πολλαπλών γονιδίων κυτταροκινών. Εξαιτίας της ενοχοποίησης των κορτικοειδών για λοιμώξεις, η χρήση τους έχει περιοριστεί, με δόση εφόδου περιεγχειρητικά, η οποία ωστόσο περιορίζεται σταδιακά, με μακροπρόθεσμο στόχο την ύπαρξη μιας μικρής δόσης συντήρησης. (Matz M, et al. 2011, Στεφανίδης, I. 2020)

Οι *αναστολείς καλσινευρίνης* αναστέλλουν την παραγωγή κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-2, συμβάλλοντας έτσι στην καταστολή της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι τους είναι η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους. Αν και ο αναστολέας τακρόλιμους αποτελεί τον πιο ισχυρό αναστολέα, συγκριτικά με την κυκλοσπορίνη, και τα δύο έχουν ως κύριο μειονέκτημά τους τη νεφροτοξικότητα. Το τακρόλιμους κατηγορείται επίσης για την εμφάνιση ηπατοτοξικότητας, νευρολογικών επιπλοκών, αλωπεκίας και σακχαρώδη διαβήτη. Η κυκλοσπορίνη, από την άλλη πλευρά, ενοχοποιείται για την παρουσία υπερλιπιδαιμίας, υπερουριχαιμίας, υπέρτασης, υπερτρίχωσης, ηπατοτοξικότητας και υπερπλασίας των ούλων. (Στεφανίδης, I. 2020)

Οι *αντι-μεταβολίτες* ή αντιπολλαπλασιαστικοί παράγοντες αποτελούν τον τρίτο παράγοντα σε τριπλά σχήματα αναστολής, με δράση λιγότερο ισχυρή σε σχέση με τα κορτικοστεροειδή και τους αναστολείς της καλσινευρίνης. Κύριοι εκπρόσωποι των αντι-μεταβολιτών είναι η αζαθειοπρίνη και το μυκοφαινολικό οξύ. Η αζαθειοπρίνη δρα καταστέλλοντας την αντιγραφή του DNA και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και χορηγείται σε δόση 1,5mg/kg/ΣΒ/d. Παρουσιάζει σημαντική μυελοκατασταλτική ιδιότητα και ηπατοτοξικότητα. Το μυκοφαινολικό οξύ, θα λέγαμε πως έχει ως επί το πλείστον αντικαταστήσει την αζαθειοπρίνη, καθώς παρέχει πιο στοχευμένη ανοσοκατασταλτική δράση και δεν έχει την ίδια τοξικότητα με την αζαθειοπρίνη. Ωστόσο, ενοχοποιείται για γαστρεντερικές διαταραχές και εμφάνιση λευκοπενίας, ενώ αποτελεί ισχυρό τερατογόνο και θα πρέπει να αντικαθίσταται με αζαθειοπρίνη έξι τουλάχιστον εβδομάδες πριν από προσπάθεια σύλληψης. Η ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει τις δύο φορές ανά 24ωρο. (Στεφανίδης, I. 2020)

Οι *αναστολείς mTOR* αναφέρονται ως πιο σύγχρονη λύση στην εξέλιξη των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για την πρόληψη της απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος. Οι αναστολείς *mTOR*, εβερόλιμους και σιρόλιμους είναι οι κυριότεροι εκπρόσωποι των αναστολέων *mTOR* και δρουν καταστέλλοντας την δράση των T-λεμφοκυττάρων, χωρίς να επηρεάζουν την δραστηριότητα της καλσινευρίνης. Αν και

δεν χαρακτηρίζονται ως νεφροτοξικά για τον οργανισμό, έχουν κατηγορηθεί για βραδεία επούλωση χειρουργικού τραύματος και για εμφάνιση λεμφοκίλης, μυελοτοξικότητα, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, επιδείνωση λευκωματουρίας και άλλες παρενέργειες που έχουν περιορίσει την χρήση τους. Από την άλλη, πιθανά σχετίζονται με μικρότερη πιθανότητα για την ανάπτυξη κακοηθειών και λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) ή λοίμωξη από τον πολυόμα ιό (BKV). (Taggart RA, et al. 2003)

Τέλος, η θεραπεία απόρριψης εξατομικεύεται σύμφωνα με το στάδιο της απόρριψης. Σε περιπτώσεις ήπιας κυτταρικής απόρριψης, η ανοσοκαταστολή περιλαμβάνει ώσεις με κορτικοστεροειδή, ενώ σε μέτρια ή σοβαρής μορφής απόρριψη χρησιμοποιούνται σφαιρίνες έναντι των θυμοκυττάρων. Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και η πλασμαφαίρεση με ή χωρίς ριτουξιμάμπη χρησιμοποιούνται σε καταστάσεις χημικής απόρριψης. (Gabart S, et al. 2011)

## **2.7 Ανοσοκατασταλτικά και κίνδυνος κακοήθειας**

Η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος παραμένει ο πλέον σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση κακοήθειας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Σύμφωνα με έρευνες, μη μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, όπως η αζαθειοπρίνη, τα κορτικοστεροειδή και η 6-μερκαπτοπουρίνη, για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, φαίνεται να διατρέχουν εξίσου υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση νεοπλασμάτων. Προκύπτει ακόμη από τα ανωτέρω, πως η επικινδυνότητα των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων είναι εξίσου σημαντική και σε περιπτώσεις χορήγησης χαμηλών δόσεων θεραπείας. (Dantal J. et al, 2007)

Οι λήπτες μοσχευμάτων συχνά λαμβάνουν διαφορετικούς συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, που εξατομικεύονται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Η χρήση συνδυαστικών θεραπειών καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση μεμονωμένων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στην εμφάνιση νεοπλασμάτων. Αν και ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης -αζαθειοπρίνης -κορτικοειδών έχει κατηγορηθεί για την εμφάνιση νεοπλασμάτων, φαίνεται πως η ευθύνη βαρύνει την γενικότερη ανοσοκαταστολή κι όχι τις εκάστοτε φαρμακευτικές ουσίες. (Dantal J. et al, 2007)

Αν και ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας δείχνει να σχετίζεται με το συνολικό φορτίο της ανοσοκαταστολής, τα ανοσοκατασταλτικά που εμπλέκονται συχνότερα φαίνεται να είναι οι αναστολείς καλσινευρίνης και οι αντι-μεταβολίτες. Οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν συσχετιστεί πολλάκις με εμφάνιση κακοηθειών και συγκεκριμένα λεμφωμάτων και όγκων των συμπαγών οργάνων. Πιο συγκεκριμένα, η κυκλοσπορίνη φαίνεται να κατέχει υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης κακοήθειας συγκριτικά με τον αναστολέα τακρόλιμους, εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών που φαίνεται να συμβάλλουν στην καρκινογένεση. (Buell J. et al, 2005)

Όσον αφορά στους αντι-μεταβολίτες, η αζαθειοπρίνη φαίνεται να παρεμβαίνει στο γενότυπο του DNA και να προκαλεί εσφαλμένες αναγνώσεις κωδικονίων, κάτι που την καθιστά αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση κακοήθειας. Σύμφωνα με έρευνες, η λήψη αζαθειοπρίνης σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων σχετίζεται με την εμφάνιση μη μελανωτικών κακοηθειών του δέρματος. Το μυκοφαινολικό οξύ, από την άλλη, δεν έχει διαπιστωμένη ογκογόνο δράση, ενώ παράλληλα εξασφαλίζει *in vitro* και *in vivo* αντιπολλαπλασιαστική δράση κατά των λεμφωμάτων και των λευχαιμιών. (Buell J., et al. 2005, Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι, 2011)

Οι αναστολείς της πρωτεΐνης mTOR, ωστόσο, δε συσχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθειας. Ως αναστολέας της πρωτεΐνης mTOR, το σιρόλιμους, μάλιστα διαθέτει ποικίλους μηχανισμούς που δρουν καταστέλλοντας την καρκινογένεση: μείωση της κυτταρικής υπερπλασίας μέσω αναστολής της πρωτεΐνης B70S6K, μείωση της κυτταρικής δραστηριότητας μέσω αναστολής της IL-10, αναστολή της δραστηριότητας του κυτταρικού κύκλου από την φάση G1 στη φάση S και μέσω VEGF λεμφαγγειογένεση. Το σιρόλιμους φαίνεται επίσης, να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών, ενώ σύμφωνα με έρευνες αναστέλλει την ανάπτυξη του σαρκώματος Kaposi, του οποίου ενδέχεται να προκαλέσει έως και πλήρη ύφεση. (Buell J., et al. 2005, Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι, 2011)



## 2.8 Αίτια θανάτου μετά την Μεταμόσχευση

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει διαπιστωθεί ύφεση στον αριθμό των θανάτων που διαδέχονται τη μεταμόσχευση. Το γεγονός αυτό συνδέεται άμεσα με τη βέλτιστη διατήρηση του μοσχεύματος, τη βελτίωση της χειρουργικής θεραπείας, τη χρήση ενισχυμένων ανοσοκατασταλτικών σχημάτων και την υιοθέτηση νέων στρατηγικών πρόληψης των λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, η εντατική και η στοχευμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιδρά θετικά στην αποφυγή της θνησιμότητας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. (Wareham NE., et al. 2008)

Ωστόσο, παρά την σχετική μείωση της θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση, το ποσοστό θανάτου στους λήπτες μοσχεύματος υπερβαίνει κατά πολύ το αντίστοιχο ποσοστό του γενικού πληθυσμού. Η πιθανότητα εμφάνισης συννοσηρότητας, όπως τα καρδιαγγειακά προβλήματα, οι οφειλόμενες στα ανοσοκατασταλτικά λοιμώξεις και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασμάτων στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς αποτελούν τα κύρια αίτια θανάτου μετά τη μεταμόσχευση. (Wareham NE., et al. 2008)

## 2.9 Αίτια θανάτου μετά την Μεταμόσχευση Νεφρού

Τα ποσοστά επιβίωσης των νοσούντων μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό βελτίωση, χάρη στη μείωση της οξείας απόρριψης μέσω της αύξησης και της ανάπτυξης του μηχανισμού της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η μεταμόσχευση νεφρού φαίνεται να εξασφαλίζει καλή προοπτική επιβίωσης σε ασθενείς που δεν πάσχουν από άλλα νοσήματα. Παρόλαυτα, τα ποσοστά της μακροπρόθεσμης επιβίωσης των μεταμοσχευθέντων ασθενών παραμένουν αρκετά χαμηλότερα συγκριτικά με του γενικού πληθυσμού. (Briggs J., 2001, Liefeldt I, et al. 2010)

Μία από τις κύριες αιτίες θανάτου των ασθενών αυτών αποτελεί η καρδιαγγειακή νόσος, η οποία απαντάται στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς 3 έως 5 φορές συχνότερα, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Οι πιο συνήθεις μορφές της καρδιαγγειακής νόσου που εμφανίζονται στους μεταμοσχευθέντες είναι η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η

πνευμονική υπέρταση, η βαλβιδική καρδιακή νόσος και η περιφερική αρτηριοπάθεια. (Briggs J., 2001, Liefeldt I, et al. 2010)

Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες το 70% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης κατά τα τρία πρώτα χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, κάνοντας τις λοιμώξεις τη δεύτερη αιτία θανάτου στον πληθυσμό των μεταμοσχευθέντων. Ο αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης στους λήπτες οφείλεται στη μείωση των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού, εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που λαμβάνουν για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος. Παράγοντες που συντελούν επίσης στην ανάπτυξη λοιμώξεων είναι η ηλικία του λήπτη, το γυναικείο φύλο, η μεγάλη ηλικία του δότη, ο πτωματικός δότης, ο δότης που είναι θετικός στον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ο χρόνος αιμοκάθαρσης και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. (Jha V., et al. 2010)

Ως τρίτη αιτία θανάτου μετά από μεταμόσχευση νεφρού ορίζεται η εμφάνιση κακοήθειας. Τα νεοπλάσματα στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς σχετίζονται κυρίως με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αλλά και με άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία του δότη και του λήπτη και η αύξηση της επιβίωσης των μοσχευμάτων και των ληπτών. Οι συχνότεροι τύποι νεοπλασμάτων στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και η μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή. Λόγω του αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας, κρίνεται απαραίτητη η άμεση λήψη βιοψίας οποιουδήποτε ύποπτου ιστού σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς και σε περιπτώσεις κακοήθειας συνίσταται η άμεση διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. (Birkeland SA, et al. 2000, Washer GF., et al. 1983)

## Κεφάλαιο 3

### Κακοήθειες Στη Μεταμόσχευση Νεφρού

#### 3.1 Συνηθέστεροι καρκίνοι που οδηγούν σε θάνατο-Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως (8,97 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως), μετά το ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο που κατέχει τα πρωτεία με 9,43 εκατομμύρια. Μάλιστα, τα τελευταία 20 χρόνια φαίνεται πως η ισχαιμική καρδιοπάθεια και ο καρκίνος παρουσιάζουν παρόμοια αύξηση με ποσοστά 34% και 28% ,αντίστοιχα. (Mattiuzzi C, et al. 2019)

Στον πίνακα 3.1.1 φαίνονται οι κύριες αιτίες θανάτων από καρκίνο. (βάση του GLOBOCAN., 2018) Ο συνολικός κίνδυνος θανάτου από καρκίνο μεταξύ των ηλικιών 0-74 είναι 10,6% (12,7% για τους άντρες και 8,7% για τις γυναίκες). Οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι καρκίνου φαίνεται να είναι ο καρκίνος στον πνεύμονα (3,19%), στο ήπαρ (1,46%) και το στομάχι (1,36%) για τον άντρα, ενώ για την γυναίκα ο καρκίνος του μαστού (1,41%), του πνεύμονα (1,32%) και του τραχήλου της μήτρας (0,77%). Οι συχνότεροι καρκίνοι που οδηγούν στον θάνατο είναι ο καρκίνος του παγκρέατος (94%), του ήπατος και των ενδοηπατικών χοληφόρων (93%), του οισοφάγου (89%) και της τραχείας, του βρόγχου και του πνεύμονα (84%). (Mattiuzzi C, et al. 2019)

Πίνακας 3.1.1: Κατάλογος των τύπων καρκίνων με την υψηλότερη θνησιμότητα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) και του παγκόσμιου οργανισμού παρατήρησης του καρκίνου. (GLOBOCAN., 2018)

| Καρκίνος                                     | Θνησιμότητα ανά εκατομμύριο |        |          |          |                | Εμφάνιση κινδύνου 0-74 έτη (%) |        |          |                    |
|----------------------------------------------|-----------------------------|--------|----------|----------|----------------|--------------------------------|--------|----------|--------------------|
|                                              | Συνολικά                    | Άνδρες | Γυναίκες | Αναλογία | Ηλικιακή Ομάδα | Συνολικά                       | Άνδρες | Γυναίκες | Ποσοστό Θανάτου(%) |
| Τύποι καρκίνων                               | 9.555                       | 5.386  | 4.169    | 1.29     | 101.1          | 10.63                          | 12.71  | 8.7      | 53                 |
| Πνευμόνων (τραχεία και βρογχικό δένδρο)      | 1.761                       | 1.185  | 0.576    | 2.06     | 18.6           | 2.22                           | 3.19   | 1.32     | 84                 |
| Ήπατος (και ενδοηπατικών χοληφόρων αγγείων ) | 0.781                       | 0.548  | 0.233    | 2.35     | 8.5            | 0.98                           | 1.46   | 0.53     | 93                 |
| Στομάχου                                     | 0.783                       | 0.513  | 0.269    | 1.91     | 8.2            | 0.95                           | 1.36   | 0.57     | 76                 |
| Μαστού                                       | 0.627                       | -      | 0.627    | -        | 13.0           | -                              | -      | 1.41     | 30                 |
| Παχέως Εντέρου                               | 0.551                       | 0.290  | 0.261    | 1.11     | 5.4            | 0.54                           | 0.66   | 0.44     | 50                 |
| Οισοφάγου                                    | 0.509                       | 0.357  | 0.151    | 2.36     | 5.5            | 0.67                           | 1.00   | 0.36     | 89                 |
| Παγκρέατος                                   | 0.432                       | 0.227  | 0.205    | 1.11     | 4.4            | 0.50                           | 0.59   | 0.41     | 94                 |
| Θυρεοειδούς αδένα                            | 0.411                       | 0.156  | 0.255    | 0.61     | 0.42           | 0.05                           | 0.04   | 0.05     | 7                  |
| Προστάτη                                     | 0.359                       | 0.359  | -        | -        | 7.6            | -                              | 0.60   | -        | 28                 |
| Τραχήλου της μήτρας                          | 0.311                       | -      | 0.311    | -        | 6.9            | -                              | -      | 0.77     | 55                 |
| Ορθού                                        | 0.310                       | 0.184  | 0.126    | 1.46     | 3.2            | 0.35                           | 0.46   | 0.26     | 44                 |
| Λευχαιμία                                    | 0.309                       | 0.180  | 0.129    | 1.39     | 3.5            | 0.33                           | 0.40   | 0.26     | 71                 |
| Non-Hodgkin's Λέμφωμα                        | 0.249                       | 0.146  | 0.103    | 1.42     | 2.6            | 0.27                           | 0.35   | 0.21     | 49                 |
| Ουροδόχου Κύστεως                            | 0.200                       | 0.148  | 0.052    | 2.87     | 1.9            | 0.18                           | 0.29   | 0.08     | 36                 |
| Νεφρού                                       | 0.175                       | 0.114  | 0.061    | 1.86     | 1.8            | 0.20                           | 0.28   | 0.12     | 43                 |

Πίνακας 3.1.2: Η αναλογία εμφάνισης καρκίνων μετά την μεταμόσχευση νεφρού. (Morath C., et al. 2004)

|                              |                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Τυπική αντιστοιχία επίπτωσης | Συνηθέστεροι τύποι καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση καρκίνου |
| >5                           | Σάρκωμα Kaposi<br>Μη Μελανωματικός Καρκίνος του Δέρματος  |

|     |                                                                                                                                                                |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | Λεμφοϋπερπλαστική Διαταραχή /<br>Λέμφωμα non-Hodgkin<br>Λέμφωμα<br>Νεφρού<br>Γεννητικών οργάνων<br>Ήπατος<br>Χείλους                                           |
| 2-5 | Τραχήλου της μήτρας<br>Θυροειδούς Αδένα<br>Μελάνωμα<br>Οισοφάγου<br>Πολλαπλού μυελώματος<br>Λευχαιμία<br>Στοματοφάρυγγα<br>Ουροδόχου Κύστεως<br>Παχέως Εντέρου |
| <2  | Μαστού<br>Ωοθηκών<br>Μήτρας<br>Παγκρέατος<br>Εγκεφάλου<br>Προστάτη<br>Πνεύμονα<br>Ορχεων                                                                       |

Πίνακας 3.1.3 Η επίπτωση του θανάτου που σχετίζεται με την κακοήθεια (και ο εντοπισμός) ανά πληθυσμό 100.000 άτομα- σε επίπεδα ανά ηλικία, φύλο και εθνικότητα. (Farrugia D., et al. 2014)

| Καρκίνος                                  | Ηλικία (έτη) |       |        | Φύλο   |         | Εθνικότητα |                 |               |       |         |
|-------------------------------------------|--------------|-------|--------|--------|---------|------------|-----------------|---------------|-------|---------|
|                                           | <50          | 50-69 | >70    | Ανδρας | Γυναίκα | Λευκή Φυλή | Αφρικανική Φυλή | Ασιατική Φυλή | Άλλο  | Άγνωστο |
| Όλοι οι τύποι καρκίνων                    | 145.5        | 661.4 | 1396.8 | 380.4  | 330.5   | 387.4      | 265.0           | 253.8         | 314.9 | 329.4   |
| Νεφρού                                    | 10.8         | 68.0  | 179.1  | 39.3   | 29.6    | 36.6       | 22.1            | 23.1          | 35.0  | 42.1    |
| Ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (GI*)  | 7.7          | 57.2  | 35.8   | 33.0   | 14.8    | 29.8       | 44.2            | 11.5          | 0.0   | 14.0    |
| Κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος (GI*) | 6.2          | 57.2  | 179.1  | 33.0   | 22.2    | 27.1       | 0.0             | 11.5          | 35.0  | 56.1    |
| Πνεύμονα                                  | 17.0         | 133.4 | 214.9  | 70.7   | 51.8    | 65.0       | 22.1            | 23.1          | 70.0  | 91.1    |

|                                                       |      |      |       |      |      |      |      |      |       |      |
|-------------------------------------------------------|------|------|-------|------|------|------|------|------|-------|------|
| Λεμφώματος                                            | 57.3 | 81.6 | 71.6  | 69.2 | 61.7 | 69.1 | 66.2 | 34.6 | 105.0 | 63.1 |
| Μαστού                                                | 7.7  | 13.6 | 71.6  | 1.6  | 27.1 | 10.8 | 22.1 | 0.0  | 35.0  | 14.0 |
| Ουρογεννητικού<br>Συστήματος<br>(GU(όχι<br>νεφρού))** | 1.5  | 21.8 | 35.8  | 7.9  | 12.3 | 13.5 | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 0.0  |
| Προστάτη                                              | 0.0  | 8.2  | 107.4 | 9.4  | 0.0  | 8.1  | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 0.0  |
| Αιματολογικού                                         | 4.6  | 19.1 | 0.0   | 7.9  | 12.3 | 12.2 | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 7.0  |
| Δέρματος                                              | 0.0  | 27.2 | 71.6  | 11.0 | 12.3 | 14.9 | 22.1 | 11.5 | 0.0   | 0.0  |
| Παγκρέατος                                            | 7.7  | 24.5 | 35.8  | 12.6 | 17.3 | 17.6 | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 0.0  |
| Ήπατος                                                | 0.0  | 24.5 | 35.8  | 9.4  | 9.9  | 10.8 | 0.0  | 0.0  | 35.0  | 0.0  |
| Γυναικολογικού<br>καρκίνου                            | 4.6  | 13.6 | 35.8  | 0.0  | 22.2 | 6.8  | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 21.0 |
| Άλλος***                                              | 1.5  | 21.8 | 35.8  | 12.6 | 4.9  | 12.2 | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 7.0  |
| Απροσδιόριστος                                        | 18.6 | 89.8 | 286.5 | 62.9 | 32.1 | 52.8 | 66.2 | 34.6 | 0.0   | 14.0 |

\*GI= Γαστρεντερικού Συστήματος

\*\*GU=Ουρογεννητικού Συστήματος

\*\*\*Other: Ενδοκρινούς αδένες, εγκεφάλου, Μεσοθελιώματος και Όρχεων

Όσον αφορά στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με κοορτική μελέτη, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής τα νεοπλάσματα αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες θανάτου σε μεταμοσχευμένους, ενώ οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος φαίνεται να διατρέχουν 2 έως και 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας συγκρινόμενοι με την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα και γένος του γενικού πληθυσμού, ιδιαίτερα όσον αφορά σε κακοήθειες σχετιζόμενες με ιούς. (Manickavasagar R, et al. 2020)

Η εμφάνιση νεοπλάσματος συνήθως απαντάται στα πρώτα 3 ως 5 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, ωστόσο αυτό ποικίλλει ανάλογα την ηλικία του λήπτη και τον τύπο του καρκίνου. Η πρόγνωση των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού που αναπτύσσουν τα νεοπλάσματα είναι δυσμενής, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, καθώς η βέλτιστη αντιμετώπιση απαιτεί εντατική χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, τα οποία μπορεί να περιορίζονται από τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, η αρνητική έκβαση ενδέχεται να σχετίζεται με τη διστακτικότητα για την ελαχιστοποίηση της ανοσοκαταστολής, λόγω του αυξημένου κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος. (Manickavasagar R, et al. 2020)

Οι πιο συχνοί τύποι κακοήθειας που εμφανίζουν οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι το σάρκωμα Kaposi που εμφανίζεται 80 με 500 φορές συχνότερα, το μη

μελανοκυτταρικό και το μελανοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος, το λέμφωμα non-Hodgkin, ο καρκίνος του παχέως εντέρου, ο καρκίνος των νεφρών, και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως. (Manickavasagar R, et al. 2020)

Η εξέλιξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε συνδυασμό με την έγκαιρη πρόληψη αποτελούν παράγοντες σημαντικής μείωσης του ποσοστού θνησιμότητας που σχετίζεται με τα νεοπλάσματα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ωστόσο, η εμφάνιση κακοήθειας ύστερα από τη μεταμόσχευση νεφρού που οδηγεί στο θάνατο είναι αρκετά συχνό φαινόμενο. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο από τον Απρίλιο του 2001 έως τον Μάρτιο του 2012, διαπιστώθηκε πως από τις 19.103 μεταμοσχεύσεις νεφρού, οι 2085 κατέληξαν σε θάνατο με την κακοήθεια να εμφανίζεται ως αίτιο θανάτου για 376 ασθενείς (18%), ποσοστό αρκετά υψηλό. Οι πιο συχνόι τύποι καρκίνου που σχετίζονταν με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν το λέμφωμα (18,4%), ο καρκίνος του πνεύμονα (17,6%) και του νεφρού (9,8%). Ο κίνδυνος θανάτου που οφείλεται σε κακοήθεια φαίνεται να αυξάνεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ συνδέεται με το φύλο (εντοπίζεται συχνότερα στους άντρες), την εμφάνιση προμεταμοσχευτικής κακοήθειας και τη μεταμόσχευση από νεκρό δότη. (Farrugia D, et al. 2014)

### **3.2 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθειας στον γενικό πληθυσμό**

Η εμφάνιση κακοήθειας φαίνεται να συνδέεται με ποικίλλες μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό του νοσούντα. Οι μεταλλάξεις αυτές, σχετίζονται με ορισμένους παράγοντες, εκ των οποίων κάποιοι είναι ατομικοί και κάποιοι περιβαλλοντικοί, επιτρέποντας τόσο μεμονωμένα στα άτομα, όσο και συνολικά στην κοινωνία να παρέμβουν για την αποτροπή εμφάνισης της νόσου. Οι ατομικοί παράγοντες που εμπλέκονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ, η διατροφή και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Επιπλέον, οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την οικονομική δυσχέρεια που αντιμετωπίζουν τα άτομα κατώτερης κοινωνικής βαθμίδας, τα οποία έχουν μειωμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, με αποτέλεσμα την ανεπιτυχή πρωτοβάθμια πρόληψη και τη διάγνωση της νόσου σε πιο προχωρημένα στάδια.

Όσον αφορά στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ο σύγχρονος τρόπος ζωής (ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες) φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση συγκεκριμένων μορφών κακοηθειών, ενώ οι λοιμογόννοι παράγοντες, όπως ο ιός της Ηπατίτιδας Β και C, καθώς και ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας.

([http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDrasis\\_24selido.pdf](http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDrasis_24selido.pdf))

### **3.3 Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον λήπτη**

Η εμφάνιση νεοπλασμάτων στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς είναι 4 φορές συχνότερη, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, ορισμένα αίτια ανάπτυξης κακοηθειών είναι κοινά τόσο στους μεταμοσχευμένους, όσο και στο γενικό πληθυσμό. Η ηλικία, το κάπνισμα, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η αλόγιστη χρήση των αναλγητικών φαρμάκων και το προηγούμενο ιστορικό εμφάνισης κακοηθειών αποτελούν παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου. Όσον αφορά στους υποβληθέντες σε μεταμόσχευση, αναφέρεται η συχνότερη ανάπτυξη κακοήθειας στον ανδρικό πληθυσμό και στη λευκή φυλή, ενώ όσοι κατέχουν ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό νοσημάτων φαίνεται να διατρέχουν επιπλέον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί πως άτομα με σύνδρομο Drash (συγγενής νεφροπάθεια και διαταραχές φύλου) αναπτύσσουν συχνά όγκο Wilms, ενώ σε ασθενείς με σύνδρομο Von Hippel-Lindau παρατηρούνται σε μεγαλύτερο βαθμό αιμαγγειοβλαστώματα της παρεγκεφαλίδας, των νεφρών και της σπονδυλικής στήλης, κύστες του παγκρέατος και τα φαιοχρωμοκυττώματα. Επιπλέον, ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, οδηγώντας σε δυσμενή πρόγνωση των ασθενών και κατ' επέκταση και των μοσχευμάτων.

Ωστόσο, ο συνηθέστερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς φαίνεται να είναι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, καθώς εξασθενεί τον αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού έναντι σε οποιοδήποτε ξενιστή. Σχετιζόμενα με την εμφάνιση κακοήθειας φαίνεται να είναι, μεταξύ άλλων, τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα, τα οποία χρησιμοποιούνται αμέσως μετά τη μεταμόσχευση για την αποφυγή οξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Τα



αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα έχουν κατηγοριοποιηθεί για την ανάπτυξη ευνοούμενων από τον ιό Epstein-Barr (EBV) λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων.

Μια άλλη κατηγορία που σχετίζεται με κακοήθειες είναι οι αναστολείς καλσινευρίνης και μάλιστα η κυκλοσπορίνη και ο αναστολέας τακρόλιμους, τα οποία συμβάλλουν στην επέκταση του καρκίνου. Η αζαθειοπρίνη έχει ενοχοποιηθεί επίσης, για συνέργεια στην ανάπτυξη κακοηθειών μέσω πρόκλησης λανθασμένης ανάγνωσης κωδικονίων και παρέμβασης στο DNA. (Σονικιάν, Μ. & Μπολέτης, Ι., 2011)

Ο κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασμάτων είναι ανάλογος με τον βαθμό της ανοσοκαταστολής, επομένως η «κρίσιμη» περίοδος αφορά στον πρώτο χρόνο μετά την μεταμόσχευση, όπου οι δόσεις των χορηγούμενων φαρμάκων είναι ισχυρές.

Ένας άλλος εξίσου σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς είναι οι ογκογόνοι ιοί, οι οποίοι μπορεί να βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση στον οργανισμό και να ενεργοποιούνται εξαιτίας της εξασθενημένης άμυνάς του. Σύμφωνα με έρευνες, τουλάχιστον το 15% των καρκίνων που ανιχνεύονται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς οφείλονται σε ιούς.

Πιο συγκεκριμένα, ο ιός του απλού έρπητα (HSV) έχει ενοχοποιηθεί για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του αιδίου, ο ιός Epstein Barr (EBV) είναι υπεύθυνος για ορισμένους τύπους λεμφωμάτων, ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) για τον καρκίνο του πλακώδους επιθήλιου και ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV8) για το σάρκωμα Kaposi. Ακόμα, οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C εμπλέκονται στην εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Τελευταίος αλλά εξίσου αξιοσημείωτος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευθέντες που σχετίζεται με το λήπτη, είναι η υποτροπή προηγούμενης κακοήθειάς του. Ο βαθμός επικινδυνότητας για την υποτροπή της νόσου μεγενθύνεται σε καρκίνους του δέρματος, της ουροδόχου κύστης, στα μυελώματα και τα σαρκώματα. Όπως προαναφέρθηκε, για να πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση, θα πρέπει να έχει επέλθει ένα χρονικό διάστημα 2 ως 5 χρόνων από την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις μελανώματος, καρκίνου του παχέως εντέρου, του μαστού, της ουροδόχου κύστης και διηθητικούς καρκίνους της μήτρας, όπου πρέπει να παρέλθει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Σε βασικοκυτταρικούς καρκίνους του

δέρματος και μη διηθητικούς ακανθοκυτταρικούς καρκίνους, η μεταμόσχευση μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεσα. ( Σονικιάν, Μ. & Μπολέτης, Ι., 2011)

### **3.4 Υποτροπή Προηγούμενης Κακοήθειας του Λήπτη**

Το ιστορικό κακοήθειας συχνά θεωρείται ως ανοσολογική αντένδειξη για την μεταμόσχευση νεφρού. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με ιστορικό καρκίνου δεν επιλέγονται για μεταμόσχευση, καθώς ο κίνδυνος υποτροπής της κακοήθειας σε ασθενείς με μεταμόσχευση είναι αισθητά υψηλός. Σύμφωνα με έρευνες, ποσοστό 9 ως 12% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με ιστορικό κακοήθειας, παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας από την εντόπιση καρκίνου.

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κακοηθειών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς μπορεί να σχετίζεται με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, τις ογκογόνες ιογενείς λοιμώξεις και το ουραιμικό περιβάλλον. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες αποτελούν την κυριότερη αιτία εμφάνισης ή υποτροπής κακοήθειας και συνάδονται με μια ποικιλία νεοπλασμάτων, όπως των λεμφωμάτων, του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και του σαρκώματος Kaposi. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης και σιρόλιμους, φαίνεται να έχουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης δερματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. (Baiyee E., et al. 2015)

Σύμφωνα με το Διεθνές Μητρώο Μεταμοσχεύσεων του Ισραήλ (Israel Penn International Transplant Tumor Registry-IPTTR), ο κίνδυνος υποτροπής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία πριν τη μεταμόσχευση ήταν συνολικά 21%. Το 54% των υποτροπών αφορούσε ασθενείς που βρίσκονταν σε χημειοθεραπευτικό σχήμα λιγότερο από 2 χρόνια πριν τη μεταμόσχευση, το 33% σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία 2 ως 5 χρόνια πριν τη μεταμόσχευση και μόλις το 13% σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία σε πάνω από 5 χρόνια πριν τη μεταμόσχευση. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει, πως είναι απαραίτητη η διασφάλιση μιας περιόδου αναμονής μεταξύ της επιτυχούς θεραπείας ενάντια στην κακοήθεια, και τη μεταμόσχευση.

Σημαντική μεταβλητή για την υποτροπή νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευθέντες είναι το στάδιο του καρκίνου και τα χαρακτηριστικά του όγκου. Έχει διαπιστωθεί, πως στο αρχικό στάδιο ανίχνευσης της κακοήθειας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ο καρκίνος είναι ιδιαίτερα επιθετικός και μάλιστα βρίσκεται ήδη σε αρκετά

προχωρημένο στάδιο. Με τα σημερινά πρότυπα επιτήρησης, ωστόσο, μπορεί να επιτευχθεί έγκαιρη ανίχνευση ορισμένων καρκίνων. (Baiyee E., et al. 2015)

### 3.5 Καρκίνος Μεταφερόμενος από τον Δότη

Τα οφέλη της μεταμόσχευσης σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο στο τελικό στάδιο υπερτερούν κατά πολύ σε σχέση με τους κινδύνους, εδραιώνοντας έτσι τη μεταμόσχευση ως την καλύτερη θεραπευτική επιλογή. Ωστόσο, ένας από τους κινδύνους που ελλοχεύει κατά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης είναι η μετάδοση κακοηθειών από το δότη στο λήπτη του νεφρικού μοσχεύματος.

Ο καρκίνος που σχετίζεται με το δότη μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο υποκατηγορίες. Κατά την πρώτη, στον καρκίνο που μεταδίδεται από το δότη η κακοήθεια προϋπάρχει στο μόσχευμα πριν τη μεταμόσχευση, ενώ στη δεύτερη υποκατηγορία ο καρκίνος δεν προϋπάρχει της μεταμόσχευσης, αλλά σχηματίζεται στα κύτταρα του δότη μετά την τοποθέτηση του μοσχεύματος. Ωστόσο, η διάκριση των δύο αυτών υποκατηγοριών δεν είναι πάντα εφικτή. (Eccher A., 2020)

Η μεταφορά νεοπλάσματος από το δότη μπορεί να οφείλεται στο προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας του δότη, στην προχωρημένη ηλικία του και σε μη ανιχνεύσιμη κακοήθεια. Η μετάδοση νεοπλάσματος από το δότη στο λήπτη ωστόσο, είναι ένα σπάνιο γεγονός, μόλις 0,2% πιθανότητα, με σοβαρές για το λήπτη συνέπειες. Για το λόγο αυτόν, σε περιπτώσεις όπου αναφέρεται προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας από τον επιλεγμένο δότη νεφρικού μοσχεύματος, υπάρχει προβληματισμός για το αν κρίνεται κατάλληλος ή όχι, εξαιτίας του σοβαρού κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας του λήπτη σε περίπτωση μετάδοσης.

Σε περιπτώσεις πτωματικού δότη που έπασχε από καρκίνο στον πνεύμονα, στον μαστό ή από κακοήγη αιματολογικά και εγκεφαλικά νεοπλάσματα απαγορεύεται ρητά η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και ιδιαίτερα νεφρικού μοσχεύματος, καθώς η πιθανότητα ύπαρξης των καρκινικών κυττάρων στο νεφρικό μόσχευμα είναι ιδιαίτερα υψηλή. Αντίστοιχοι φαίνεται να είναι και οι περιορισμοί για τους ζώντες δότες. Σε περιπτώσεις ζώντα δότη, ο οποίος νοσεί από καρκίνο του δέρματος (εξαιρείται το προαναφερθέν μελάνωμα) είτε από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας επιτρέπεται η μεταμόσχευση νεφρού, μόνο εφόσον η αναφερόμενη κακοήθεια είναι πλέον ιάσιμη. (Eccher A., 2020, Σονικιάν, Μ. & Μπολέτης, Ι., 2011)

Αξίζει να σημειωθεί πως, εάν κατά διαδικασία της μεταμόσχευσης από πτωματικό δότη, διαπιστωθεί όγκος στο νεφρικό μόσχευμα και ο όγκος εντοπίζεται μικρότερος σε μέγεθος από 2,5cm, δεν επεκτείνεται στην κάψα και αφορά σταδίου 1 ή 2 κατά Fuhrman, η μεταμόσχευση πραγματοποιείται κανονικά.

Οι συχνότεροι τύποι μεταφερόμενων καρκίνων φαίνεται να είναι το λέμφωμα, ο καρκίνος του νεφρού, το μελάνωμα, ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, οι νευροενδοκρινικοί καρκίνοι και το χοριοκαρκίνωμα. Το μελάνωμα και ο καρκίνος του πνεύμονα έχουν την χειρότερη πρόγνωση με 5ετή συνολική επιβίωση με ποσοστά 43% και 19%, αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά, ο καρκίνος των νεφρών και τα λεμφώματα είχαν πιο ευνοϊκή πρόγνωση με ποσοστά 5ετής συνολικής επιβίωσης 93% και 63%, αντίστοιχα. (Eccher A., 2020, Σονικιάν, Μ. & Μπολέτης, Ι., 2011)

### **3.6 Λεμφοϋπερπλαστική Νόσος μετά τη Μεταμόσχευση**

Η λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (Post-Transplant Lymphoproliferative disorder-PTLD) αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια που εμφανίζεται σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων και προκαλείται από μονοκλωνικό ή πολυκλωνικό πολλαπλασιασμό του λεμφικού ιστού. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, αναφέρεται ως η συχνότερη μεταμοσχευτική κακοήθεια. Σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η συνολική επίπτωση της λεμφοϋπερπλαστικής νόσου κυμαίνεται από 1 έως 3%, ενώ υψηλότερο κίνδυνο φαίνεται να διατρέχουν οι ασθενείς κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, με ποσοστό 0,2%, ο οποίος μειώνεται κατά 0,04% τα επόμενα χρόνια. Ο πιο συχνός τύπος λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής που παρατηρείται σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι το λέμφωμα που οφείλεται σε υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων. (Turshudzhyan A., 2020, Voora S., et al. 2019)

Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφάνισης της λεμφοϋπερπλαστικής νόσου, για τον πολλαπλασιασμό του λεμφικού ιστού κατηγορείται η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV). Τα λεμφώματα που στην πλειοψηφία τους σχετίζονται με τον ιό Epstein-Barr, χαρακτηρίζονται από υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων με συχνή λεμφαδενική εντόπιση. Η υπερπλασία που σχετίζεται με τον ιό μπορεί να είναι είτε πολυκλωνική καλοήθης με ποσοστό περίπου 55%, είτε πολυκλωνική με πρώιμα σημάδια

καρκινογένεσης με ποσοστό 30%, ή μονοκλωνική με κακοήγη μετασχηματισμό με ποσοστό 15%.(Turshudzhyan A., 2020)

Η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, φαίνεται να πλήττει συχνότερα τους παιδιατρικούς πληθυσμούς, εξαιτίας της έλλειψης επίκτητης ανοσίας έναντι στον ιό. Μπορεί ακόμα να μεταδοθεί από το δότη νεφρικού μοσχεύματος εάν ο δότης είναι θετικός στον ιό και τα μολυσμένα κύτταρα εισέλθουν και εισχωρήσουν στον ανοσοκατεσταλμένο ξενιστή μέσω του μοσχεύματος και στη συνέχεια πολλαπλασιαστούν. (Voora S., et al. 2019, Zafar S., et al. 2008)

Τα συνηθέστερα είδη λεμφοϋπερπλαστικής νόσου που εμφανίζονται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι τα non-Hodgkin λεμφώματα με ποσοστό εμφάνισης 70%, το πολλαπλούν μυέλωμα που εντοπίζεται στο 14% των μεταμοσχευμένων, η λεμφογενής αναιμία με ποσοστό 11% και τέλος τα Hodgkin λεμφώματα με ποσοστό εμφάνισης 5%.(Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι, 2011)

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής , εκτός από τη λοίμωξη με τον ιό EBV, είναι η νεότερη ηλικία, το αρρεν φύλο, ο τύπος του μεταμοσχευμένου οργάνου και το είδος της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Πολλές μελέτες έχουν εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης λεμφωμάτων και της χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων OKT3 και τακρόλιμους καθώς και της υψηλής δόσης κυκλοσπορίνης. Ωστόσο, ασθενείς που αναπτύσσουν λεμφοϋπερπλαστική νόσο προερχόμενη από το δότη, φαίνεται να έχουν καλύτερα ποσοστά θετικής έκβασης.(Voora S., et al. 2019, Zafar S., et al. 2008)

Η λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή συνήθως εμφανίζεται με διηθήσεις των εσωτερικών οργάνων, του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, καθώς και των ενδοθωρακικών ή ενδοκοιλιακών λεμφαδένων. Τα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν αυξημένη πυρετική κίνηση, δύσπνοια, πονοκεφάλους και κοιλιακή δυσφορία. Ο πρώιμος εντοπισμός της νόσου καθίσταται ανέφικτος, ωστόσο υπάρχει αυστηρή σύσταση σε περιπτώσεις όπου ο λήπτης κρίνεται υψηλού κινδύνου, να μετράται το ιϊκό φορτίο έναντι του ιού EBV αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, σε μηνιαία βάση για το πρώτο εξάμηνο κι έπειτα ανά τρίμηνο.(Manickavasagar R., et al. 2020)

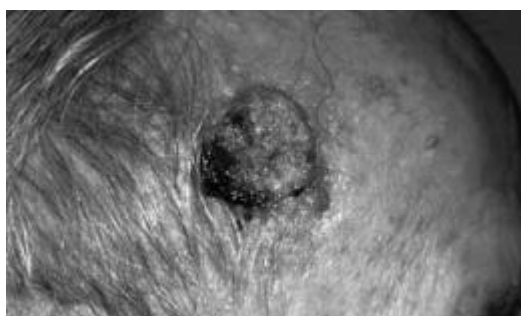
Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τη χρήση απεικονιστικών εξετάσεων και τη λήψη βιοψίας, ενώ η θεραπεία της περιλαμβάνει τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής

αγωγής και λήψη χημειοθεραπευτικής αγωγής ,ενώ η ακριβής χειρουργική αφαίρεση, δίνει καλύτερα ποσοστά επιβίωσης για τον ασθενή. (Manickavasagar R., et al. 2020, Voora S., et al. 2019)

### 3.7 Καρκίνος του Δέρματος μετά τη Μεταμόσχευση

Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη κακοήθεια στους μεταμοσχευμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αγγίζοντας σε ποσοστό έως και το 50% του μεταμοσχευμένου πληθυσμού. Ο πιο συνηθής τύπος δερματικού καρκίνου που εντοπίζεται μεταμοσχευτικά είναι το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) και ακολουθεί το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC). Το μελάνωμα απαντάται ,επίσης, 3 έως 8 φορές συχνότερα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και σε λίπτες νεφρικού μοσχεύματος μάλιστα, συνδέεται με ποσοστό 100% θνητότητας. (Baiyee E., et al. 2015, Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011, Imko-Walczyk B., et al. 2012)

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα εντοπίζεται αρχικά ως μια εξέλκωση στην κεράτινη στιβάδα της επιδερμίδας, η οποία δεν επουλώνεται, αλλά επεκτείνεται με ταχείς ρυθμούς. Περιγράφεται ως ένα οζίδιο, ερυθρού χρώματος και διαμέτρου >5mm. (Εικόνα 3.7.1) Συνήθεις περιοχές εντοπισμού του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος απαρτίζουν οι βλεννογόνοι όπως για παράδειγμα τα χείλη, εν αντιθέσει με το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα το οποίο δεν προσβάλλει τους βλεννογόνους. (Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011)



Εικόνα 3.7.1 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011)

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται ως προπέτεια του δέρματος με λεπτά και διακριτά αγγεία κάτω από την επιφάνεια της επιδερμίδας ή ως οζίδια. (Εικόνα 3.7.2) Πλήττει κατά βάση περιοχές που εκτείνονται στην ηλιακή ακτινοβολία όπως το πρόσωπο, ο λαιμός, η ραχιαία επιφάνεια των άνω άκρων και το ανώτερο τμήμα του θώρακος και της ράχης. (Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011)



Εικόνα 3.7.2 Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα(Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011)

Το μελάνωμα αποτελείται από μελανοκύτταρα του δέρματος, τα οποία πολλαπλασιάζονται ραγδαία και επιτίθενται στους τριγύρω ιστούς. Το λεγόμενο «αλφάβητο του μελανώματος» ABCDE βοηθά στην εύκολη κατανόηση και διάκρισή του: A-Asymmetrie ασυμμετρία, B-Bords ανώμαλο περίγραμμα, C-Colour χρώμα, D-Diametre διάμετρος >6cm και E-Extensivite επέκταση. (Εικόνα 3.7.3) (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011)



Εικόνα 3.7.3 Μελάνωμα (Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011)

Το ακανθοκυτταρικό και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελούν το 90% όλων των καρκίνων του δέρματος που παρατηρούνται σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς. Οι

καρκίνοι του δέρματος που εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση τείνουν να είναι πιο επιθετικοί και πολυεστιακοί. Σύμφωνα με έρευνες, έως και 50% του εμφανιζόμενου καρκίνου του δέρματος αναπτύσσει πάνω από 1 εστίες. Η εμφάνιση επακόλουθων καρκίνων του δέρματος, μπορεί να υποδηλώνει την ενεργοποίηση των «σιωπηλών μεταλλάξεων», ως αποτέλεσμα της μειωμένης ανοσολογικής απόκρισης που οφείλεται στην επίδραση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Σε περιπτώσεις εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, αναφέρεται συχνά ο εντοπισμός και άλλων τύπων δερματικών καρκίνων, κυρίως βασικοκυτταρικού καρκινώματος, μέσα στα επόμενα πέντε χρόνια, στο 90-100% των μεταμοσχευθέντων, ενώ στο 20% των ασθενών εμφανίζονται και άλλα νεοπλάσματα. (Σονικιάν Μ.&Μπολέτης Ι. 2011, Tushudzhyan A., 2020, Imko-Walczyk B., et al. 2012)

Ως παράγοντες κινδύνου, αναφέρονται η ηλικία άνω των 35 ετών, το αρρεν φύλο, η Καυκάσια φυλή, η παχυσαρκία, οι ιογενείς λοιμώξεις όπως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων -HPV, το ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας την προμεταμοσχευτική περίοδο, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, οι χρόνιες εξελκώσεις του δέρματος, το κάπνισμα, η γενετική προδιάθεση όπως επίσης και η ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοσπορίνη, φαίνεται πως έχουν μεταλλαξιογόνο δράση στο δέρμα και επεκτείνουν τις δερματικές βλάβες που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, ενώ ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ανιχνεύεται σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων που εμφανίζονται ύστερα από μεταμοσχεύσεις νεφρού. (Tushudzhyan A., 2020, Imko-Walczyk B., et al. 2012)

Συμπερασματικά, η πρόληψη των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών κρίνεται αναγκαία για την προφύλαξη και τον έγκαιρο εντοπισμό των πιθανών δερματικών αλλοιώσεων. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τους κινδύνους έκθεσης στον ήλιο και να ελέγχονται σχολαστικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα από δερματολόγο. Σύμφωνα με έρευνες, στην προφύλαξη των μεταμοσχευμένων από την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος, φαίνεται να έχει συνδράμει τα τελευταία χρόνια η προφυλακτική χορήγηση ρετινοειδών από του στόματος. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για τον προσδιορισμό των δόσεων, τη διάρκεια της θεραπείας και των μακροπρόθεσμων επιδράσεων στην από του στόματος χορήγηση ρετινοειδών. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη των Euvrand et al, σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με προηγούμενο ιστορικό εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος,



η αντικατάσταση των αναστολών καλσινευρίνης από το σιρόλιμους, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επακόλουθων καρκίνων του δέρματος. (Baiyee E., et al. 2015, Zafar S., et al. 2008)

Σε περιπτώσεις εντοπισμού δερματικής κακοήθειας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε επιθετική θεραπεία έναντι της νόσου, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μεταστάσεων, υποτροπής και θανάτου. Όπως σε κάθε μορφής κακοήθειας, έτσι κι εδώ, συστήνεται η μείωση ή παύση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και εν συνεχεία χειρουργική αφαίρεση του καρκινικού όγκου. Τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιείται επίσης και η κρυοχειρουργική, η φωτοδυναμική θεραπεία, η διαθερμοπηξία, οι ακτινοβολίες και η χειρουργική αφαίρεση με laser. (Zafar S., et al. 2008)

### 3.8 Όγκος Merkel

Το καρκίνωμα των κυττάρων του Merkel αποτελεί μία νευροενδοκρινική δερματική κακοήθεια που έκανε την εμφάνιση της για πρώτη φορά το 1972, και εμφανίζει παρόμοια χαρακτηριστικά με τα σαρκώματα μαλακών μορίων. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι., 2011)

Πρόκειται για ένα εξαιρετικά επιθετικής μορφής καρκίνωμα και συγκαταλέγεται στις πιο σπάνιες μορφές καρκίνου. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, από τις 500 περίπου αναφερόμενες περιπτώσεις παγκοσμίως του όγκου Merkel οι 90 αφορούσαν τους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η πλειονότητα των ασθενών που εμφανίζουν καρκίνο των κυττάρων του Merkel, φαίνεται να έχει κακή πρόγνωση με λιγότερο από 50% ποσοστό επιβίωσης στο πρώτο κιόλας έτος. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι., 2011, Buell J., et al. 2005)

Αξιοσημείωτο είναι πως το καρκίνωμα του Merkel είναι μία μορφή καρκίνου που παρουσιάζει δυο φορές μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας συγκριτικά με το κακοήθες μελάνωμα. (Heath M, et al. 2008) Ωστόσο, αν και ο ανοσοκατεσταλμένος πληθυσμός παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης του όγκου Merkel, μελέτες δείχνουν πως μόνο το 8-10% του συνολικού ποσοστού νοσηρότητας ανήκει στον πληθυσμό των σοβαρά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών. (Heath M, et al. 2008, Paulson KG., et al. 2013)

Ο όγκος του Merkel εντοπίζεται ως ροζ οζίδια με σχήμα «θόλου» έχει ταχεία διεύρυνση με περιοχές κύριου εντοπισμού να είναι τα άνω άκρα, η κεφαλή και ο τράχηλος, περιοχές δηλαδή που είναι πιο συχνά εκτεθειμένες στην ηλιακή ακτινοβολία. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του καρκινώματος είναι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η λευκή φυλή, η προχωρημένη ηλικία και το άρρεν φύλο. Η διάγνωση του όγκου πραγματοποιείται βάση της μορφολογίας των κυττάρων στο οπτικό μικροσκόπιο και πιστοποιείται με την ηλεκτρονική μικροσκόπηση. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι., 2011, Καρπούζης Α., και συν. 1997)

Η αντιμετώπιση του όγκου Merkel επιβάλλει άμεση χειρουργική αφαίρεση του όζου και του περιβάλλοντος ιστού, σε συνδυασμό με την εφαρμογή ακτινοβολίας. Ωστόσο, σε περιπτώσεις υποτροπής της κακοήθειας μετά την εκτομή του όγκου, συνίσταται επίσης η ενδοβλαβική έγχυση ιντερφερόνης. (Καρπούζης Α., και συν. 1997)

### 3.9 Σάρκωμα Kaposi

Το σάρκωμα Kaposi πριν την επιδημία του AIDS και την αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων ήταν ένα σπάνιο είδος καρκίνου με ποσοστό εμφάνισης μόλις 0,02 - 0,06%. Συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος Kaposi σε λήπτες μεταμοσχευμένων συμπαγών οργάνων είναι έως και 500 φορές υψηλότερη, αποτελώντας το 5,7% των νεοπλασμάτων που εντοπίζονται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011, Zafar S., et al. 2008)

Το σάρκωμα Kaposi αποτελεί όγκο των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λεμφαγγείων, ενώ γίνεται εύκολα αντιληπτό λόγω της ύπαρξης οζώδους βλάβης ή ερυθροϊωδών κηλίδων. Το συγκεκριμένο είδος κακοήθειας προσβάλλει την επιφάνεια του δέρματος και κυρίως το πρόσωπο, την περιοχή των γεννητικών οργάνων και τα κάτω άκρα, ορισμένους βλεννογόνους όπως και τα σπλάχνα. Περίπου στο 80% των περιπτώσεων, το σάρκωμα Kaposi εντοπίζεται στην επιφάνεια του δέρματος, ενώ η σπλαχνική προσβολή παρατηρείται μόνο στο υπόλοιπο 20% των νοσούντων. (Briggs J., 2001, Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011, Zafar S., et al. 2008, Κοσμίδης Π., 2009)

Η παθογένεση του όγκου φαίνεται πως σχετίζεται με ιογενή μόλυνση, και συγκεκριμένα με τον ερπητοϊό HHV-8. Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση

του σαρκώματος Kaposi αναφέρονται ορισμένοι τύποι: ο κλασικός, ο ενδημικός, ο επιδημικός και ο ιατρογενής τύπος. Σε αυτές τις κατηγορίες ανήκουν η Αφρικανική φυλή, οι πληθυσμοί της Μέσης Ανατολής, το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία και η βαριά ανοσοκατασταλτική θεραπεία. (Briggs J., 2001, Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011 , Zafar S., et al. 2008, Κοσμίδης Π., 2009)

Όσον αφορά στη βαριά ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η χρήση της κυκλοσπορίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σαρκώματος Kaposi, ενώ σύμφωνα με μελέτες υπάρχει μεγάλη πιθανότητα μετάδοσης του όγκου από το δότη στο λήπτη νεφρικού μοσχεύματος, είτε μέσω μετάδοσης του ανθρώπινου ερπητοϊού, είτε μέσω μετάδοσης καρκινικών κυττάρων. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011 , Zafar S., et al. 2008)



Εικόνα 3.9.1 Σάρκωμα Kaposi (Schneider Am., et al. 2005)

Η διάγνωση του σαρκώματος Kaposi πραγματοποιείται με τη μέθοδο της βρογχοσκόπησης με βιοψία. Ιδιαίτερα στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ατόμων, η διάγνωση πρέπει να πραγματοποιηθεί έγκαιρα και να αντιμετωπιστεί άμεσα, καθώς ο όγκος αυτός μπορεί να απειλήσει την λειτουργία του μοσχεύματος και να οδηγήσει τελικά σε απόρριψή του. (Turshudzhyan A., 2020, Zafar S., et al. 2008, Κοσμίδης Π., 2009)

Η μείωση της ανοσοκαταστολής φαίνεται να αποτελεί προτεραιότητα στο θεραπευτικό πλάνο του σαρκώματος Kaposi. Ως θεραπευτική λύση συντήνεται επίσης, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, καθώς και η χημειοθεραπεία, με συχνή χρήση της ανθρακυκλίνης. (Turshudzhyan A., 2020, Zafar S. et al, 2008)

### 3.10 Καρκίνος από νεφρικά κύτταρα

Ο καρκίνος από νεφρικά κύτταρα αποτελεί το 3,6% των νεοπλασμάτων που εμφανίζονται σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και είναι 10 έως 100 φορές συχνότερος σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. (Farrugia D., et al. 2014)

Σε αντίθεση με τις περισσότερες κακοήθειες που εμφανίζονται μετά την μεταμόσχευση, ο καρκίνος των ιθαγενών νεφρών δε σχετίζεται με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισής του φαίνεται να συνδέεται με παρατεταμένες περιόδους αιμοκάθαρσης και επακόλουθη ανάπτυξη επίκτητης κυστικής νόσου. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011 , Farrugia D., et al. 2014, Τρίγκα Κ., και συν. 2011)

Ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η γενετική προδιάθεση, η αρτηριακή υπέρταση, η κατάχρηση αναλγητικών φαρμάκων, η παχυσαρκία, η έκθεση σε μόλυβδο, το κληρονομικό ιστορικό καρκίνου στους νεφρούς, καθώς και ορισμένα πιο σπάνια σύνδρομα όπως για παράδειγμα η νόσος von Hippel-Lindau. Ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής κακοήθειας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος φαίνεται να είναι υψηλότερος κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι. 2011 , Farrugia D., et al. 2014, Τρίγκα Κ. και συν. 2011)

Ο εντοπισμός του όγκου στις περισσότερες των περιπτώσεων αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια υπερήχου ή άλλων απεικονιστικών εξετάσεων (όπως την αξονική ή την μαγνητική τομογραφία), ενώ η πλήρης διάγνωσή του καρκίνου από νεφρικά κύτταρα διενεργείται έπειτα από χειρουργική αφαίρεση του ύποπτου ιστού. (Τρίγκα, Κ. και συν. 2011)

### 3.11 Καρκίνος του Προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου σε άντρες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αποτελεί μάλιστα τον συνηθέστερο καρκίνο του ουρογεννητικού

συστήματος, ενώ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένος σε μεσήλικες και ηλικιωμένους άνδρες, ακόμη και με φυσιολογικά επίπεδα καρκινικών δεικτών προστάτη (PSA ορού) και χωρίς κλινικές εκδηλώσεις κακοήθειας. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ηλικία άνω των 50 ετών, το θετικό οικογενειακό ιστορικό σε συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού και την αφρικανική φυλή. (Σονικιάν Μ.& Μπολέτης Ι., 2011, Bratt O., et al. 2020)

Αξίζει να αναφερθεί πως παρά τον τυπικό προμεταμοσχευτικό έλεγχο για τον αποκλεισμό του καρκίνου του προστάτη, πολλοί άνδρες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ενδέχεται να έχουν μη ανιχνεύσιμο καρκίνο του προστάτη κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Εάν η ανοσοκαταστολή μετά τη μεταμόσχευση επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση του καρκίνου του προστάτη, η συχνότητα εμφάνισης προχωρημένου και ελάχιστα διαφοροποιημένου καρκίνου του προστάτη κατά συνέπεια αυξάνεται. Η επιβίωση που σχετίζεται με το συγκεκριμένο είδος καρκίνου είναι φτωχή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. (Bratt O,et al. 2020)

### **3.12 Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας**

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παρατηρήθηκε στο 9% των μεταμοσχευμένων γυναικών, αντιπροσωπεύοντας το 3% των όγκων τους. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη μόλυνση από τον ιό ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), το κάπνισμα και τη μόλυνση από τον ιό επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία σχετίζεται επίσης, με την ταχύτερη εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών. (Manickavasagar R. & Thuraisingham, 2020, Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

### **3.13 Καρκίνος του Παχέως Εντέρου**

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου αντιπροσωπεύει περίπου το 3,6% των καρκίνων που εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση. Δέκα χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, η συχνότητα εμφάνισης στους λήπτες συμπαγών οργάνων παρατηρείται 2 ως 3 φορές πιο συχνά συγκριτικά με το βαθμό εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό. Οι παράγοντες κινδύνου είναι συνήθως το ατομικό αναμνηστικό αδενώματος ή η υψηλού βαθμού δυσπλασία ή το καρκίνωμα *in situ*, το οικογενειακό ιστορικό ενός ή περισσότερων συγγενών πρώτου βαθμού κάτω των 60 ετών, η χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, όπως η αιμορραγική κολίτιδα και η νόσος του Crohn, επί εκτεταμένης συμμετοχής και μακροχρόνιας εξέλιξης, μεγαλοακρία και το οικογενειακό ιστορικό κληρονομικού καρκίνου του παχέως εντέρου. Αν και οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν διπλάσια έως τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου, οι οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου συστήνουν ο έλεγχος των ληπτών μοσχευμάτων νεφρού να είναι παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού. (Manickavasagar R. & Thuraisingham, 2020, Σονικιάν Μ. & Μπολέτης, Ι. 2011)

### **3.14 Καρκίνος του Περινέου**

Οι καρκίνοι του περινέου (πρωκτού, αιδίου, κόλπου) αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση περίπου το 2,5 τοις εκατό των καρκίνων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και είναι συχνότεροι στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ο μέσος όρος εμφάνισής τους είναι περίπου 7 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό σεξουαλικών συντρόφων, κάπνισμα, ιστορικό κονδυλωμάτων, πολλαπλούς καρκίνους του δέρματος, λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV και το θεραπευτικό μοντέλο ανοσοκαταστολής. Σύμφωνα με μελέτες στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, οι ασθενείς που έχουν πραγματοποιήσει μεταμόσχευση νεφρού εμφανίζουν έως και 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αυτών των παθήσεων συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και 100 φορές υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση κακοήθειας στο αιδοίο και στον πρωκτό. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

### 3.15 Καρκίνος του Μαστού

Οι περιπτώσεις καρκίνου του μαστού αποτελούν το 3% των καρκίνων στους μεταμοσχευμένους και εμφανίζονται σε ποσοστιαία αναλογία 0,03 ως 0,06% στο σύνολο των ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού. Οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού έχουν συνολικό κίνδυνο υποτροπής περίπου 20-30%. Το μέγεθος και η έκταση του όγκου, η συμμετοχή των λεμφαδένων, η λεμφαγγειακή εισβολή, ο βαθμός όγκου, ο πολλαπλασιαστικός υποδοχέας του οιστρογόνου και ο ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας είναι όλοι ανεξάρτητοι και πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της υποτροπής. Διάφοροι παράγοντες συμπεριλαμβανομένου της εκτεταμένης κομβικής συμμετοχής και του φλεγμονώδους καρκινώματος συντελούν στην υποτροπή και χρειάζεται να ληφθούν υπόψιν.

(Σονικιάν Μ. & Μπολέτη Ι., 2011, Baiyee E & Sloan JM., 2015)

Στο γυναικείο πληθυσμό των μεταμοσχευμένων, η διεξαγωγή μαστογραφίας αποτελεί ένα σημαντικό μέσο ελέγχου εμφάνισης κακοήθειας. Οι γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (XNNTΣ) εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά επασβεστώσεων στην περιοχή των μαστών, σε σύγκριση με τις γυναίκες που φαίνεται να παρουσιάζουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ταυτόχρονα, η ανίχνευση τυχόν αλλοιώσεων κατά τη διεξαγωγή της μαστογραφίας σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και λήψη βιοψίας. Όσον αφορά στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει διαπιστωθεί πως η λήψη κυκλοσπορίνης στο γυναικείο φύλο, συσχετίζεται με την εμφάνιση πυκνώσεων στους μαστούς και στο συχνό εντοπισμό καλοηθών αδενωμάτων. (Webster A., et al. 2008)

### 3.16 Καρκίνος του Πνεύμονα

Τα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό υποτροπής του καρκίνου του πνεύμονα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι περιορισμένα. Η συχνότητα της εμφάνισης και της εκδήλωσης του καρκίνου του πνεύμονα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς φαίνεται να αντιπροσωπεύει το ποσοστό του 5,5%, ενώ ειδικότερα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αποτελεί το 9% των μη δερματικών όγκων. Ωστόσο, οι λήπτες μεταμόσχευσης του πνεύμονα και της καρδιάς έχουν αξιοσημείωτα και πιο σταθερά

αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, συχνός είναι ο εντοπισμός μίας κακοήθειας στον ιθαγενή εναπομείναντα πνεύμονα ληπτών του πνευμονικού μοσχεύματος που πάσχουν από χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια. Επίσης, παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του συγκεκριμένου καρκίνου αποτελεί και το κάπνισμα. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν επιδείξει ότι η χρήση της αξονικής τομογραφίας για τον έλεγχο ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα, μπορεί να είναι ωφέλιμη, η μέθοδος αυτή δεν έχει ερευνηθεί ως προς τα αποτελέσματά της στο μεταμοσχευμένο πληθυσμό. (Baiyee E & Sloan JM., 2015, Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

### **3.17 Καρκίνος Ουροδόχου Κύστεως**

Οι μεταμοσχευμένοι έχουν 5,1 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο της ουροδόχου κύστεως από το γενικό πληθυσμό. Οι παράγοντες κινδύνου που συντελούν στην εκδήλωση του καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνουν την ηλικία άνω των 50 ετών, το κάπνισμα, την επαγγελματική έκθεση σε αρωματικές αμίνες και τη λήψη αναλγητικών ουσιών. Επιπλέον, η χρήση κυκλοφωσφαμίδης και τα φυτικά φάρμακα που περιέχουν αριστολογικό οξύ, τα οποία έχουν ως βασική τους εφαρμογή τους την παραδοσιακή κινεζική ιατρική, που ενδέχεται να οδηγήσει σε αντίστοιχη νεφρική νόσο και είναι δυνατόν επίσης να έχουν ως απόρροια τον καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με μελέτες, οι ασθενείς με ιστορικό διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστεως έχουν ποσοστό υποτροπής έως και 29% μετά τη θεραπεία. Ιδιαίτερος σημαντικό φαίνεται πως είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες υποτροπές εμφανίστηκαν σε ασθενείς που ακολούθησαν τη διαδικασία της μεταμόσχευσης λιγότερο από δύο χρόνια μετά τη θεραπεία του καρκίνου. (Baiyee E & Sloan JM., 2015, Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

### **3.18 Καρκίνος του Ήπατος**



Ο καρκίνος του ήπατος αντιπροσωπεύει μόλις το 1,7% των καρκίνων που ανιχνεύονται μετά τη μεταμόσχευση. Είναι αξιοσημείωτο πως, ο κίνδυνος ανάπτυξής του είναι 38 φορές υψηλότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη και 100 φορές υψηλότερος σε ορισμένες ασιατικές χώρες, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την Ταϊλάνδη. Οι παράγοντες κινδύνου που φαίνεται αποδεδειγμένα πως συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του ήπατος περιλαμβάνουν τη μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β και της ηπατίτιδας C, τον αλκοολισμό, την αιμοχρωμάτωση και άλλες μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη κίρρωσης, του σακχαρώδους διαβήτη και της έκθεσης στην αφλατοξίνη B1, η οποία βρίσκεται σε τρόφιμα μολυσμένα με *Aspergillus flavus* ή παράσιτα, κυρίως σε χώρες όπως η Ασία και η Αφρική. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

## **Κεφάλαιο 4**

### **4.1 Πρόληψη Εμφάνισης Νεοπλασμάτων στους**

#### **Μεταμοσχευμένους Ασθενείς**

Η πρόληψη πρέπει να αρχίζει πριν τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Κατά τη διενέργεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου διερευνώνται σημεία που ενδέχεται να συντελέσουν στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων, ξεκινώντας από το ατομικό ιστορικό και την κληρονομικότητα σε νεοπλάσματα που παρουσιάζει ο πιθανός λήπτης. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, τουλάχιστον το ένα τρίτο των περιπτώσεων εμφάνισης νεοπλασμάτων μπορεί να προληφθεί, βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο σημαντικά την πιθανότητα ίασης. Ωστόσο, για την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου κρίνεται απαραίτητη η εκπαίδευση για τον εντοπισμό καθώς και τον έλεγχο της νόσου. Ταυτόχρονα, η πρόληψη του καρκίνου επηρεάζει σημαντικά την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων και τις πιθανότητες νόσησης με καρκίνο. (Briggs JD., 1995, Kasiske BL., et al. 2001, World Health Organization, 2022)

Στα πρώιμα στάδια της μεταμόσχευσης, κατά τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο εκτός από τις προκαρκινικές καταστάσεις όπως οι πολύποδες, οι πρωτοπαθείς νεφροπάθειες

σηματοδοτούν όχι μόνο την περαιτέρω ανάπτυξη της νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά και την ανάπτυξη νεοπλασμάτων. Από τον εργαστηριακό έλεγχο θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι των ιών αντισωμάτων του έρπητα τύπου 8 (HHV8), που ευνοεί την ανάπτυξη σαρκώματος Kaposi, ο ιός του Epstein-Barr (EBV) που κατηγορείται για συνυπευθυνότητα στην ανάπτυξη λεμφωμάτων και τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) που είναι υπεύθυνος για τους καρκίνους του περινέου και του δέρματος. Οι καρκινικοί δείκτες είναι επίσης σημαντικό να ελέγχονται (CA 15-3, CA 125, CA 19-9, PSA, α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη), καθώς και ο εντοπισμός της αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα και οι κυτταρολογικές εξετάσεις των ούρων επί της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

Η πρόληψη διακρίνεται σε πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη. Ως πρωτογενής πρόληψη, συνίσταται η αποφυγή μέτρων που αυξάνουν την έκθεση του ατόμου σε παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο εμφάνισης μιας νόσου. Στην περίπτωση του καρκίνου, οι παράγοντες αυτοί μπορεί είτε να συμβάλλουν στην έναρξη, είτε στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Δευτερογενής πρόληψη ή «προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος» ή «μαζικός ασυμπτωματικός πληθυσμιακός έλεγχος» ή «Screening», ορίζεται ο πρώιμος εντοπισμός μιας ήδη αναπτυσσόμενης ασθένειας, χωρίς απαραίτητη συνοδευόμενη εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Όσον αφορά το δευτερογενές επίπεδο πρόληψης του καρκίνου, κρίνεται απαραίτητη η στοχευμένη χρήση των παραπάνω διαδικασιών ελέγχου, ώστε να επιτευχθεί ο πρώιμος εντοπισμός προκαρκινικών καταστάσεων, είτε η διάγνωση των αρχικών σταδίων του καρκίνου. Τέλος, στην τριτογενή πρόληψη κατατάσσονται οι περιπτώσεις ασθενών που έχουν διαγνωστεί κατά τη διάρκεια του ελέγχου αυτού, και στα πλαίσια της μετέπειτα παρακολούθησης, η τριτογενής πρόληψη στοχεύει στον έγκαιρο εντοπισμό τυχόν υποτροπών της νόσου ή στον περιορισμό των συμπτωμάτων όταν η νόσηση είναι πλέον κλινικά εμφανής. (Ζαφράκας Μ., και συν. 2009)

Κατά τη διαδικασία του προσυμπτωματικού ελέγχου διερευνώνται καταστάσεις δυνητικές για τη δημιουργία κακοήθειας. Αρχικά, πραγματοποιείται η δημιουργία ενός πλήρους ατομικού καθώς και οικογενειακού ιστορικού προς αναζήτηση προκαρκινικών καταστάσεων, νεοπλασμάτων, αλλά και των πρωτοπαθών νεφροπαθειών. Σε επόμενο στάδιο, ακολουθεί ο ενδεδειγμένος έλεγχος, όπου στις γυναίκες πραγματοποιείται τόσο γυναικολογικός όσο και δερματολογικός έλεγχος

ενώ στους άνδρες καθοριστικής σημασίας είναι ο έλεγχος του προστάτη και των όρχεων. (Briggs JD., 1995, Kasiske BL., et al. 2001)

Ιδιαίζουσας σημασίας είναι και η διερεύνηση ορισμένων δεικτών κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, όπου πραγματοποιείται η διερεύνηση αντισωμάτων έναντι του σαρκώματος Kaposi, λεμφωμάτων, του καρκίνου του περινέου και του δέρματος, ο έλεγχος των καρκινικών δεικτών, όπως επίσης και οι κυτταρολογικές εξετάσεις. Τέλος, η διενέργεια ακτινολογικών και παρακλινικών ελέγχων όπως μαστογραφία, κυστεοσκόπηση και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας έχουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην διάγνωση όσο και στην πρόληψη της νόσου. (Briggs JD., 1995, Kasiske BL., et al. 2001)

## 4.2 Τύποι καρκίνων και πρόληψη

### ❖ Καρκίνος του Δέρματος και Πρόληψη

Ο καρκίνος του δέρματος θεωρείται ένας από τους συχνότερους τύπους καρκίνου που εντοπίζονται μεταμοσχευτικά και η δερματική διαχείριση του καρκίνου φαίνεται να είναι υψίστης σημασίας για την φροντίδα των μεταμοσχευμένων ασθενών. Οι δραστηριότητες της προαγωγής της υγείας στο αρχικό στάδιο εστιάζονται κυρίως στην ενημέρωση του κοινού. Η πρόληψη για τον καρκίνο του δέρματος σχετίζεται με την εφαρμογή αυστηρής προστασίας από την ηλιακή ακτινοβολία, με τη χρήση προστατευτικής ενδυμασίας (χρήση γυαλιών και καπέλων) και τη συχνή εφαρμογή αντηλιακής προστασίας. Επιπλέον, η πρόληψη συσχετίζεται με την έγκαιρη διάγνωση δερματικών βλαβών και με την εκπαίδευση των ασθενών στην αυτοεξέταση του δέρματος. Ο ετήσιος δερματολογικός έλεγχος είναι πλέον εδραιωμένος σε λίγες νεφρικών μοσχευμάτων κατά τη μεταμοσχευτική περίοδο. (Briggs JD., 1995, Kasiske BL., et al. 2001, Wong G., et al. 2008)

### ❖ Λεμφοϋπερπλαστική Διαταραχή(PTLD) και Πρόληψη

Σε περιπτώσεις λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής, δεν υπάρχει ενδεδειγμένος προληπτικός έλεγχος, και έτσι ο έλεγχος πραγματοποιείται κατόπιν εμφάνισης ορισμένων συμπτωμάτων όπως η διόγκωση των λεμφαδένων. (Wong G., et al. 2008)

#### ❖ Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας και Πρόληψη

Η πρόληψη για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κρίνεται απαραίτητη, τόσο στο γενικό σύνολο του πληθυσμού αλλά και ειδικότερα στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ο προσυμπτωματικός έλεγχος ξεκινά στην ηλικία των 18-20 ετών ή κατά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Όσον αφορά τις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, απαραίτητος κρίνεται ο ετήσιος προληπτικός έλεγχος κατά τον οποίο πραγματοποιείται η διενέργεια του τεστ Παπανικολάου και της πυελικής εξέτασης. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, ο προσυμπτωματικός έλεγχος προτείνεται να έχει ως έναρξη την ηλικία των 50 ετών εν γένει για το γυναικείο φύλο που κατατάσσεται στους πληθυσμούς υψηλού κίνδυνου για την εμφάνιση κακοήθειας. (Wong,G.et al.2008)

#### ❖ Καρκίνος του Παχέως Εντέρου, του Νεφρού και του Πνεύμονα και Πρόληψη

Οι τυπικοί προληπτικοί έλεγχοι για τον καρκίνο του παχέως εντέρου είναι επιτακτικό να ξεκινούν στις ηλικιακές ομάδες άνω των 50 ετών. Στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης αναφορικά με τον καρκίνο του παχέως εντέρου, του νεφρού, καθώς και τον καρκίνο του πνεύμονα, η προαγωγή της υγείας εστιάζεται στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου όπως καπνιστές, ασθενείς με πολυκυστική νεφρική νόσο, καθώς και ασθενείς με οικογενειακό αναμνηστικό κακοήθειας ή με εμφανιζόμενη γενετική μετάλλαξη. Αυξημένη κρίνεται και η ανάγκη για την εφαρμογή τακτικών προληπτικών ελέγχων που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέως εντέρου, του νεφρού και του καρκίνου του πνεύμονα, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. (Rashti, S., 2019)

### 4.3 Προσυμπτωματικός έλεγχος

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος χρονολογείται ότι έκανε την εμφάνιση του από τα τέλη του 1800 οπου και τέθηκε σε εφαρμογή, ενώ με το πέρασμα των χρόνων ο όρος αυτός έγινε ολοένα και πιο δημοφιλής στο ευρύ κοινό. Η πρακτική του προσυμπτωματικού ελέγχου στοχεύει σε ένα φαινομενικά υγιές άτομο, και δύναται η ευκαιρία να πραγματοποιηθεί η έγκαιρη ιχνηλάτιση μίας υποτροπιάζουσας νόσου και σε ορισμένες περιπτώσεις η ανίχνευση κακοήθειας, με βασικό του στόχο τη θετική έκβαση των νοσημάτων. (Wong G., et al. 2008)

Ωστόσο, ο προσυμπτωματικός έλεγχος αντενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου προκαλούνται άλλου είδους βλάβες στον ασθενή. Για τον λόγο αυτόν, πρέπει να ληφθούν υπόψιν η έκταση και το μέγεθος των βλαβών πριν τη σύσταση της εξέτασης, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει έλλειψη ασφάλειας για τον ασθενή. Οι αντενδείξεις του προσυμπτωματικού ελέγχου είναι ωφέλιμο να εξατομικεύονται και να σταθμίζονται από κοινού, τόσο από τους επαγγελματίες υγείας όσο και από τον ίδιο τον ασθενή, για την αποφυγή των κινδύνων που ελλοχεύουν ανεξαιρέτως των πλεονεκτημάτων που προσφέρει η έγκαιρη ανίχνευση της νόσου. (Wong G., et al. 2008)

Μια σημαντική και ενδεχόμενη αντένδειξη λόγω της διενέργειας του προσυμπτωματικού ελέγχου είναι η υπέρμετρη ανίχνευση μίας ασθένειας, όπως και η υπερβολική θεραπεία μιας ασυνεπούς νόσου. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτες το ένα τρίτο των διηθητικών καρκίνων του μαστού που ιχνηλατήθηκαν σε γυναίκες με προσυμπτωματικό έλεγχο δεν θα είχαν ανιχνευθεί στη διάρκεια της ζωής των γυναικών χωρίς τη διενέργεια ενός προληπτικού ελέγχου, ενώ με την υπερδιάγνωση μίας νόσου τίθεται ως αντίκτυπο η υπερθεραπεία του καρκίνου. (Webster A., et al. 2008)

Αξιοσημείωτο είναι πως μέσα από τη διεξαγωγή των διάφορων προσυμπτωματικών ελέγχων προκύπτουν ορισμένες σημαντικές συνέπειες, όπως για παράδειγμα η υπέρμετρη έκθεση στην ακτινοβολία, το ανυπόφορο κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων και ο παράγοντας του άγχους για τον ασθενή. (Webster A., et al. 2008)

Ιδιαίτερα για τον πάσχων πληθυσμό με καρκίνο του μαστού, καρκίνο του παχέως εντέρου και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι κοινώς αποδεκτό πως ο γενικός έλεγχος που διεξάγεται παρουσιάζει ιδιάζουσα αποτελεσματικότητα και οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητας και πρόληψη της νόσου. (Webster A., et al. 2008)

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, κρίνεται αναγκαία η ύπαρξη υψηλής ευαισθησίας, ώστε να πραγματοποιείται η παρακολούθηση τους στο σύνολο των ασθενειών και να εντοπίζεται η νόσος κατά το αρχικό στάδιό της. Σε αντίθετη περίπτωση, εάν ένας έλεγχος προσυμπτωματικού ελέγχου εντοπίζει τη νόσο στο τελικό της στάδιο, ο έλεγχος καθίσταται αυτόματα αναποτελεσματικός. (Webster A., et al. 2008)

Στον προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του νεφρού, συστήνεται το υπερηχογράφημα νεφρών. Ο υπέρηχος αν και είναι σχετικά οικονομικός, μη επεμβατικός και εύκολα προσβάσιμος, ωστόσο δεν έχει διαπιστωθεί η εγκυρότητα και η ακρίβειά του ως διερεύνηση προσυμπτωματικού ελέγχου. (Wong G., et al. 2008)

Όσον αφορά στον καρκίνο του παχέως εντέρου, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την εφαρμογή σιγμοειδοσκόπησης μία φορά τον χρόνο, σε συνδυασμό με τον έλεγχο για ύπαρξη αίματος στα κόπρανα(FOBT). Ωστόσο, σε περίπτωση αναμφίβολου αποτελέσματος συστήνεται η διενέργεια κολονοσκόπησης. Στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, συστήνεται η σιγμοειδοσκόπηση και ο έλεγχος FOBT (Εξέταση Λανθάνουσας Αιμορραγίας στα κόπρανα) κάθε πέντε χρόνια ύστερα από την συμπλήρωση του πενήντακοστού ηλικιακού έτους. (Wong G., et al. 2008)

Σύμφωνα με έρευνες, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για την εύρεση κακοήθειας του παχέως εντέρου μειώνει σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας από το συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Ωστόσο, οι πιθανές επιπλοκές του προσυμπτωματικού ελέγχου ποικίλλουν και η συμπτωματολογία τους ενδέχεται να εκδηλωθεί με πιθανή διάτρηση του εντέρου, αιμορραγία, εντοπισμένο πόνο στην κοιλιακή χώρα, ή την εμφάνιση υποδόριου εμφυσήματος όπως και με τη δημιουργία εκτεταμένου τραύματος στην περιοχή του σπλήνα. Τέλος, η λήψη φωσφορικών μέσων για τον καθαρισμό του εντέρου έχει αποδειχθεί πως επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία. (Wong G., et al. 2008)

#### **4.4 Προσυμπτωματικός έλεγχος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος**

Ο προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του δέρματος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμπεριέχει την μηνιαία αυτό-εξέταση από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς και την ανά 6μηνο εξέταση από δερματολόγο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταξύ του έγκαιρου προσυμπτωματικού ελέγχου και της μείωσης της θνησιμότητας για τον καρκίνο του δέρματος. Από την άλλη πλευρά, τυχόν λανθασμένα αποτελέσματα του προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του δέρματος μπορεί να προκαλέσουν άγχος και ανασφάλεια στους ασθενείς και να τους υποβάλλουν σε περιττές διαδικασίες ελέγχου και βιοψίες. (Wong G., et al. 2008)

Όσον αφορά το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ο έλεγχος περιλαμβάνει την εξέταση α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης σε συνδυασμό με τη διενέργεια υπερηχογραφήματος κοιλίας, κάθε 6 ή 12 μήνες. Για λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, όμως δεν υπάρχουν ισχυρές συστάσεις για το συγκεκριμένο προσυμπτωματικό έλεγχο, εκτός από περιπτώσεις όπου υπάρχει ιστορικό κίρρωσης, ενεργός ηπατίτιδα Β ή C, ή γενετική αιμοχρωμάτωση. Από έρευνες προκύπτει, πως οι συγκεκριμένοι τρόποι αξιολόγησης δεν έχουν συνδράμει σημαντικά στον πρόωρο εντοπισμό του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, αλλά ούτε και στη μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με αυτό. (Wong G., et al. 2008)

Για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη επιβάλλεται η διεξαγωγή προληπτικού ελέγχου ετησίως, σε άρρενες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ηλικίας άνω των 50 ετών που έχουν προσδόκιμο ζωής πάνω από 10 χρόνια και εμπεριέχει τον έλεγχο του ειδικού προστατικού αντιγόνου(PSA) και την ψηφιακή ορθική εξέταση (DRE). Τα οφέλη του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη δεν έχουν ακόμα αξιολογηθεί, ωστόσο φαίνεται να αδυνατούν να οδηγήσουν σε μείωση της θνησιμότητας από το συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Όσον αφορά τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο, η συνολική ευαισθησία του τεστ PSA ήταν αναξιόπιστη. (Wong G., et al. 2008)

Για τη μείωση πιθανοτήτων νόσησης με καρκίνο του τραχήλου, του αιδίου, του κόλπου και του πρωκτού συστήνεται στο γυναικείο φύλο η αποφυγή εναλλαγής ερωτικών συντρόφων, η αποφυγή του καπνίσματος, ο ετήσιος γυναικολογικός έλεγχος και η εξέταση της περιοχής, με ταυτόχρονη λήψη τραχηλικού επιχρίσματος για κυτταρολογική εξέταση (τεστ ΠΑΠ). Επίσης, συνιστάται η εκτέλεση του εμβολίου κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV σε κορίτσια από 14 έως 23

ετών, εφόσον δεν έχουν συνάψει σεξουαλική επαφή ή κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη σεξουαλική επαφή. Ενώ, σε περίπτωση ύπαρξης κονδυλωμάτων εκτελείται άμεσα βιοψία. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του πνεύμονα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν κρίνεται απαραίτητος, ωστόσο σύμφωνα με τις συστάσεις που αφορούν το γενικό πληθυσμό απαιτείται για την έγκαιρη ανίχνευσή του ακτινογραφία θώρακος, καλλιέργεια πτυέλων και αξονική τομογραφία. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα που ενδέχεται να προκύψουν από τον ακτινολογικό έλεγχο μπορεί να οδηγήσουν σε μια πληθώρα ελέγχων όπως βρογχοσκόπηση, βιοψία πνεύμονα και εκτομή. Οι εξετάσεις αυτές, εκτός από το ψυχολογικό στρες που δημιουργούν στους ασθενείς είναι εξαιρετικά δαπανηρές.

Πίνακας 4.4.1: Συστάσεις για προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (Wong G., et al. 2008)

| Καρκίνος                 | Συστάσεις                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Μαστού                   | Ετήσια ή Διετής Μαστογραφία για όλες τις γυναίκες με ηλικία άνω των 50 ετών.<br><br>Γυναίκες ανάμεσα στην ηλικία 40-49, συνίσταται να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο, χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία υπέρ ή κατά του προσυμπτωματικού ελέγχου σε αυτές τις ηλικίες. |
| Παχέως εντέρου           | Ετήσια Εξέταση Λανθάνουσας Αιμορραγίας Κοπράνων (FOBT) ή και ανά πενταετία σιγμοειδοσκόπηση για άτομα άνω των 50 ετών.                                                                                                                                                       |
| Τραχήλου της μήτρας      | Ετήσιος κυτταρολογικός έλεγχος και πυελική εξέταση σε σεξουαλικά ενεργά άτομα.                                                                                                                                                                                               |
| Προστάτη                 | Ετήσια ψηφιακή ορθική εξέταση (DRE) και μέτρησης επιπέδων ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) σε όλους τους άνδρες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με ηλικία άνω των 50 ετών.                                                                                                    |
| Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα | Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις.<br><br>Προτείνεται ο τακτικός έλεγχος της α-εμβρυοπρωτεΐνης (α-Fetoprotein) και η διεξαγωγή υπερήχου κάθε 6 μήνες στους υποψήφιους υψηλού κινδύνου.                                                                                    |
| Δέρματος                 | Μηνιαία αυτό-εξέταση, ολική εξέταση του σώματος κάθε 6-12 από δερματολόγο και εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.                                                                                                                                                               |
| Νεφρού                   | Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις.                                                                                                                                                                                                                                        |



|  |                                                                       |
|--|-----------------------------------------------------------------------|
|  | Προτείνεται ο τακτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα των ιθαγενών νεφρών. |
|--|-----------------------------------------------------------------------|

#### 4.5 Ο ρόλος των επαγγελματιών υγείας

Οι υπηρεσίες υγειονομικής φροντίδας οφείλουν να προάγουν και να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στην εκπαίδευση των ασθενών που σχετίζονται με τους κινδύνους της εμφάνισης καρκίνου κατά τη μεταμόσχευτική περίοδο και στα μέτρα ελέγχου για τον εντοπισμό των πιο κοινών κακοηθειών. (Rashti S., 2019)

Η διατήρηση μιας επιτυχημένης μεταμόσχευσης οργάνων απαιτεί όλα τα μέλη της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης να συνεργαστούν για να παρέχουν φροντίδα, εκπαίδευση, ψυχοκοινωνική υποστήριξη και συνεχείς εξετάσεις παρακολούθησης. Η εκπαίδευση ιατρών και νοσηλευτών σχετικά με τις τελευταίες έρευνες στον τομέα της μεταμόσχευσης είναι ζωτικής σημασίας, για την προώθηση της καλύτερης δυνατής περιεγχειρητικής και μετεγχειρητικής φροντίδας για αυτούς τους ασθενείς. Η επιτήρηση προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου θα πρέπει να προσαρμοστεί ως τυπική πρακτική στη φροντίδα μετά τη μεταμόσχευση ασθενών. (Rashti S., 2019)

#### 4.6 Ειδικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε καρκίνο του ήπατος, όπως άτομα με ηπατίτιδα Β και C, ή ασθενείς με κίρρωση του ήπατος πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο ανά 6 μήνες, ο οποίος περιλαμβάνει την εξέταση α-εμβρυοπρωτεΐνης και τη διενέργεια υπερηχογραφήματος. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

Σε ασθενείς άνω των 50 ετών, καθώς και σε όσους έχουν παρέλθει τα 10 χρόνια μετά την μεταμόσχευση, ελέγχεται η ύπαρξη αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα και πραγματοποιείται σιγμοειδοσκόπηση ανά πέντε έτη και κολονοσκόπηση ανά 5 έως 10 χρόνια. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

Όσον αφορά στην πρόληψη για τον καρκίνο των ιθαγενών νεφρών, επιτακτική είναι η ανάγκη εξάλειψης των παραγόντων κινδύνου που τον προκαλούν όπως κάπνισμα, παχυσαρκία, υπέρταση και αλόγιστη χρήση αναλγητικών φαρμάκων. Οι νεφροί πρέπει να ελέγχονται υπερηχογραφικά μια φορά το χρόνο, ενώ ανά 3-6 μήνες απαιτείται γενική εξέταση ούρων για την ανίχνευση μικροσκοπικής αιματουρίας. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

Σε περιπτώσεις μικροαιματουρίας ή μακροαιματουρίας, δίδονται συμπληρωματικά κυτταρολογικές εξετάσεις ούρων, PCR-BKV, για τον προσδιορισμό των καρκινικών δεικτών-PSA για τους άνδρες, υπερηχογράφημα ουροποιητικού συστήματος και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας. Σε περίπτωση αρνητικών αποτελεσμάτων των παραπάνω εξετάσεων απαιτείται η διενέργεια κυστεοσκόπησης. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

Σε περιπτώσεις ύπαρξης κύστεων στους ιθαγενείς νεφρούς, ταξινομούνται σύμφωνα με το σύστημα Bosniak και παρακολουθούνται μέσω των απεικονιστικών εξετάσεων. Η διενέργεια υπερηχογραφήματος ανά εξάμηνο συστήνεται στα στάδια Ι και ΙΙ, ενώ στο στάδιο ΙΙF πραγματοποιείται υπέρηχος ανά τρίμηνο. Σε κύστες Bosniak ΙΙΙ και ΙV απαιτείται νεφρεκτομή. (Σονικιάν Μ. & Μπολέτης Ι., 2011)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καθώς όλο και περισσότεροι άνθρωποι οδηγούνται στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, η συχνότητα νεοπλασμάτων μετά τη μεταμόσχευση αυξάνεται. Η εικόνα αυτών των ασθενών είναι πιο περίπλοκη από αυτή των συνηθισμένων καρκινοπαθών, επειδή φέρουν το πρόσθετο βάρος της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και των επιπρόσθετων συνέπειών της. Τα νεοπλάσματα που εμφανίζονται στους μεταμοσχευμένους φαίνεται να είναι πιο επιθετικά, σε σύγκριση με εκείνα που αναπτύσσονται σε μη-μεταμοσχευμένο πληθυσμό, απαιτώντας έτσι ταχεία σταδιοποίηση και άμεση θεραπευτική παρέμβαση. Για αυτό το λόγο, στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος κρίνεται απαραίτητος ο έγκαιρος έλεγχος, η αποφυγή παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με κακοήθειες και η πρόωπη ανίχνευση του ύποπτου ιστού. Οι νέες εξελίξεις στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα και οι νέοι θεραπευτικοί παράγοντες θα πρέπει να συνεχίσουν να βελτιώνουν τα αποτελέσματα για αυτήν τη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα ασθενών και ο ευρύτερος στόχος θα πρέπει να είναι οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων να ακολουθούν εξατομικευμένο πρόγραμμα πρόληψης, σύμφωνα με τους παράγοντες κινδύνου του εκάστοτε ασθενούς.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

### **Ξένη βιβλιογραφία**

- ❖ Abhinav Humar, Arthur J. Matas, 29 Nov 2005, Surgical complications after kidney transplantation.
- ❖ Agha Ia, Rueda G. Alvarez A, Et Al. Short Course Induction Immunosuppression with Thimoglobulin For Renal Transplant Recipients. Transplantation J. 2002; 73: 473-475.
- ❖ Baiyee E, Sloan JM. Kidney transplantation in patients with history of malignancy: Time to rethink the guidelines? Front Biosci (Elite Ed). 2015 Jun 1;7(3):491-500. doi: 10.2741/E745. PMID: 25961427.
- ❖ Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. Lancet. 2000 May 27;355(9218):1886-7. Doi: 10.1016/s0140-6736(00)02298-4. PMID: 10866449.
- ❖ Briggs, J. (2001). Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 16. Διαθέσιμο σε: <https://academic.oup.com/ndt/article/16/8/1545/1826530> (Ανακτήθηκε 23 Οκτωβρίου 2022).
- ❖ Bratt, O., Drevin, L., Prutz, K., Carlsson, S., Wennberg, L.& Stattin, P.,(2020). Prostate Cancer in Kindey Transplant Recipients- a nationwide register study. BJU International 125. Διαθέσιμο σε: doi:10.1111/bju.15002 (Ανακτήθηκε 19 Δεκεμβρίου 2022).
- ❖ Buell, J., Gross, T. & Woodle, S. (Οκτώβριος 2005). Malignancy After Transplantation. Transplantation. 80(2S):S254-S264.
- ❖ Costa AN, Simo ´n I Castellvi ` JM, Spagnolo AG, et al. 2009, A colloquium on the congress “A gift for life. Considerations on organ donation”. Transplantation.

- ❖ Dantal, J. & Pohanka, E. (2007). Malignancies in Renal Transplantation: An Unmet Medical Need. *Nephrol Dial Transplant*. 22(1):i4-i10.
- ❖ Dousdampanis P., Trigka K., Fourtounas C. Diagnosis and management of chronic kidney disease in the elderly: a field of ongoing debate. *AgingDis*. 2012;3(5):360-372.
- ❖ Eccher, A. (2020). Donor-transmitted cancer in kidney transplant recipients: a systematic review. *Journal of Nephrology* (33.Διαθέσιμο σε: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00775-4> (Ανακτήθηκε 23 Οκτωβρίου 2022)).
- ❖ Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1395-403. Doi: 10.1038/ki.2013.458. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24257690.
- ❖ F. Kissmeyer-Nielsen .,September 11,2003 HYPERACUTE REJECTION OF KIDNEY ALLOGRAFTS, ASSOCIATED WITH PRE-EXISTING HUMORAL ANTIBODIES AGAINST DONOR CELLS.
- ❖ Gabard S, Martin St, Roberts Kl, Et Al. Inductions Immunossuppressive Therapies In Renal Transplantation. *I Am Health System Pharm*. 2011 ; 68: 211-218.
- ❖ González-Molina M., Ruiz-Esteban P., Caballero A., Burgos D., Cabello M., Leon M., et al. Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. *Nefrologia*. 2016;36(4):354-367
- ❖ Hanaway, M., Woodle, E., Mulgaonkar, S. & Peddi, R. (19 Μαΐου 2011). Alemtuzumab Induction in Renal Transplantation. *The New England Journal Of Medicine*, σελίδες 1909-1919.
- ❖ Haberal M., Boyvat F., Akdur A., Kirnap M., Özçelik Ü., YarbuğKarakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(6):587-595.
- ❖ [http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDrasis\\_24selido.pdf](http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDrasis_24selido.pdf)
- ❖ Imko-Walczyk, B., Piesiakow, M., Okuniewska, A., Jaskiewicz, J., Lisakowski, S., Debska-Slizien, A. & Rutkowski, B.(2012). Czynniki ryzyka rozwoju nowotworow zlosliwych skory u chorych po przeszczepieniu narzadow. *Postery Hig Med Dosw* 66:818-827. Διαθέσιμο σε: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1019530> (Ανακτήθηκε 23 Νοεμβρίου 2022).
- ❖ Inker LA., Astor BC., Fox CH., Isakova T., Lash JP., Peralta CA. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735.
- ❖ Jha V. Post-transplant infections: An ounce of prevention. *Indian J Nephrol*. 2010 Oct;20(4):171-8. Doi: 10.4103/0971-4065.73431. PMID: 21206677; PMCID: PMC3008944.
- ❖ Kalluri H, Hardinger K. Current State Of Renal Transplant Immunossuppression: Present And Future. *Word J Transplant*. 2012 Aug; 2(4) :51-68.

- ❖ Kahan, B., Rajagopalan, P., Hall, M. & United States Simulect Renal Study, G. (Ιανουάριος 1999). Reduction Of The Occurrence Of Acute Cellular Rejection Among Renal Allograft Recipients Treated With Basiliximab, A Chimeric Anti-Interleukin-2-Receptor Monoclonal Antibody. *Clinical Transplantation*. 67(2):276-284.
- ❖ Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Tfile:///C:/Users/nickt/Downloads/165-598-1-PB.pdftransplant* 2001; 1 (Suppl 2): 3-95).
- ❖ Liefeldt I, Budde k. Risk factor of cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transplant International* September 2010;23(12)1191 -1204.
- ❖ Lemone P., Burke K., Bauldoff G. *Medical Surgical Nursing: Critical Thinking in Patient Care*. Μετάφραση: Η. Πανουδάκη Εκδ., Λαγός, Αθήνα, 2014.
- ❖ Manickavasagar R, Thuraisingham R. Post renal-transplant malignancy surveillance. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar;20(2):142-145. Doi: 10.7861/clinmed.2019-0423. PMID: 32188647; PMCID: PMC7081823.
- ❖ Manz M, Naik M, Mashrenhi Mf, Et Al. Evaluation Of Novel Protein Kinase C Inhibitor Sotrastaurin As Immunosuppressive Therapy After Kidney Transplantation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2011;7: 103-113.
- ❖ Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec;9(4):217-222. Doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786.
- ❖ Morath K, Mueller M, Goldschmidt H, Et Al. Malignancy In Renal Transplantation. *Jasn* June 2004; 15(6) :1582-1588.
- ❖ Osborn, K., Wraa, C. & Watson, A. (2013). *Medical Surgical Nursing-Preparation for Practice*. Nicosia, Cyprus: Broken Hills Publishers LTD.
- ❖ Ramsay Hm, Fryer Aa, Reece S, Et Al. Clinical Risk Factors Associated with Non Melanoma Skin Cancer Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 167-176.
- ❖ Rashti, S. (2019). Themes in Literature Related to Incidence, Risk and Prevention of Cancer in Solid-Organ Transplantation Recipients on Immunosuppressive Therapy. *Cancer Nursing*. 1(42):E28-E35.
- ❖ Shamila Mauiyyedi, Marta Crespo, A. Bernard Collins, Eveline E. Schneeberger, Manuel A. Pascual, Susan L. Saidman, Nina E. Tolkoff-Rubin, Winfred W. Williams, Francis L. Delmonico, A. Benedict Cosimi and Robert B. Colvin, October 29, 2001, Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification.
- ❖ Schneider RH, Alexander CN, Staggers F, Rainforth M, Salerno JW, Hartz A, Arndt S, Barnes VA, Nidich SI. Long-term effects of stress reduction on mortality in persons > or =

55 years of age with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2005 May 1;95(9):1060-4. Doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.058. PMID: 15842971; PMCID: PMC1482831.

❖ Taggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Et Al. Sirolimus Prolongs Recovery From Delayed Graft Function After Cadaveric Renal Transplantation. Am J Transplant.2003;3:416-423.

❖ Troppmann, Christoph; Pierce, Jonathan L.; Gandhi, Mehul M.; Gallay, Brian J.; McVicar, John P.; Perez, Richard V., 27 July 2003, Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study, - Volume 76 - Issue 2 - pp 426- 429

❖ Tushudzhyan, A. (Δεκέμβριος 2020). Post-renal malignancies: Opportunities for prevention and early screening. Cancer Treatment and Research Communications. Διαθέσιμο σε: <https://doi.org/10.1016/j.ctare.2020.100283> (Ανακτήθηκε 18 Νοεμβρίου, 2022).

❖ Wareham NE, Da Cunha-Bang C, Borges ÁH, Ekenberg C, Gerstoft J, Gustafsson F, Hansen D, Heilmann C, Helleberg M, Hillingsø J, Krohn PS, Lodding IP, Lund TK, Lundgren L, Mocroft A, Perch M, Petersen SL, Petruskevicius I, Rasmussen A, Rossing K, Rostved AA, Sengeløv H, Sørensen VR, Sørensen SS, Lundgren JD. Classification of death causes after transplantation (CLASS): Evaluation of methodology and initial results. Medicine (Baltimore). 2018 Jul;97(29): e11564. doi:10.1097/MD.00000000000011564. PMID: 30024557; PMCID: PMC6086480.

❖ Washer GF, Schröter GP, Starzl TE, Weil R 3rd. Causes of death after kidney transplantation. JAMA. 1983 Jul 1;250(1):49-54. PMID: 6343652; PMCID: PMC3091385.

❖ Walter F. Boron, 2004, Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach. Elsevier/Saunders

❖ Wesolowska-Gorniak K., Wojtowicz M., Gierus J., Czarkowska-Paczek B. The correlation of patients' anxiety after a liver or kidney transplantation with functional and self-reported work ability. Medicine (Baltimore).2020;99:e20108.

❖ WHO, Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. Global Observatory on Donation and Transplantation ,2010.

❖ Webster, A., Wong, G., Craig, J. & Chapman, J. (2008). Managing Cancer Risk and Decision Making After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation. 8:2185-2191.

❖ Wong, G., Chapman, J. & Craig, J.(2008). Cancer Screening in Renal Transplant Recipients: What Is The Evidence?. Clin J Am Soc Nephrol. 3:S87-S100.

❖ World Health Organization, Early detection of cancer, πρόσβασιμο: <http://www.who.int/cancer/detection/en/> (Ημερομηνία επίσκεψης: 12 Δεκεμβρίου 2022).

❖ Vincenti, Flavio; Jensik, Stephen C Filo, Ronald S., Miller, Joshua; Pirsch, John, 15 March 2002, A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney

transplantation: evidence for improved allograft survival at five years, - Volume 73 - Issue 5 - pp 775-782.

- ❖ Voora, S. & Adey, D. (2019). Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists. *AJKD Core Curriculum*. 73(6):866-879.
- ❖ Zafar, S., Howell, D. & Gockerman J. (2008). Malignancy After Solid Organ Transplantation: An Overview. *The Oncologist*. 13:769-778.

### **Ελληνική βιβλιογραφία**

- ❖ Διαδικτυακή σελίδα: <https://www.eom.gr/> Ημερομηνία πρόσβασης: 27-12-2022.
- ❖ Δεληβελιώτης Χ. Ουρολογία Εκδ., Πασχαλίδης, Αθήνα, 2018.
- ❖ Ζαφράκας Μ, Τσαλίκης Τ, Τζεβελέκης Φ, και συν. Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη του Καρκίνου του Μαστού. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2009;21(2):138-147.
- ❖ Καρπούζης, Α. & Κουσκούκης, Κ. (1997). Νευρο-Ενδοκρινικός Όγκος του Δέρματος: Ιστογενετική, Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση. *ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΙΔΕΙΑ*. 5(1):5-19.
- ❖ Κοσμίδης Π., Τσακίρης Γ., (2009). Ογκολογία-Ραδιοβιολογία (Βασικές Γνώσεις) Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
- ❖ Παπαλάμπρος Ε. Χειρουργική. Εκδ., Πασχαλίδης. Αθήνα, 2011.
- ❖ Σονικιάν, Μ. & Μπολέτης, Ι. (2011). Επιδημιολογία, διάγνωση, αντιμετώπιση και πρόληψη των νεοπλασμάτων στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. *Ελληνική Νεφρολογία*. 23(2):114-130.
- ❖ Στεφανίδης, Ι. (2020). *Θέματα Νεφρολογίας*. Γουδή: Νέον Εκδόσεις.
- ❖ Τρίγκα, Κ., Γκέρμπεση, Μ., Κεφαλοπούλου, Ζ. & Σωτηροπούλου-Μπονίκου, Γ. (2011). Καρκίνος του Νεφρού. *Ελληνική Νεφρολογία*. 23(4):283-288.