



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

Θέμα: Καρκίνος στην μεταμόσχευση νεφρού

Συγγραφή: Τάσιος Άγγελος

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ζάχος Ιωάννης, Επίκ. Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας-Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπλ. Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Μάιος 2025



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Topic: Cancer in Kidney Transplantation

Candidate: Tasios Angelos

Examination committee:

- Ioannis Zachos, Assistant Professor of Urology, University of Thessaly, (Supervisor)
- Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros , Professor of Nephrology at University of Thessaly

Larisa, May 2025

Περιεχόμενα

1. 1.1 Περίληψη
- 1.2 Abstract
2. Εισαγωγή
3. Επιδημιολογικά του Καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς
4. Παράγοντες Κινδύνου για Κακοήθεια μετά από Μεταμόσχευση
5. Ειδικοί Τύποι Καρκίνου σε Λήπτες Νεφρικού Μοσχεύματος
6. Παθογένεση και Μοριακοί Μηχανισμοί Ογκογένεσης
7. Προσυμπτωματικός Έλεγχος (screening) και Επιτήρηση Νεοπλασιών σε Λήπτες Νεφρικού Μοσχεύματος
8. Στρατηγικές πρόληψης καρκίνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος
9. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις και Προκλήσεις στην Ογκολογία Μεταμοσχευμένων Ασθενών
10. Αναδυόμενες Θεραπείες και Μελλοντικές Κατευθύνσεις
11. Συζήτηση
12. Συμπεράσματα
13. Βιβλιογραφία

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.

1. 1. Περίληψη

Η επίπτωση του καρκίνου είναι σημαντικά αυξημένη σε λήπτες νεφρικών μεταμοσχεύσεων (KTRs) συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, αντικατοπτρίζοντας την επίδραση της χρόνιας ανοσοκαταστολής, της εξασθενημένης ανοσοεπιτήρησης και της επιμονής ογκογόνων ιογενών λοιμώξεων. Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους, ανταγωνιζόμενη την καρδιαγγειακή νόσο και τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Η ανασκόπηση αυτή εξετάζει την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τις κατηγορίες κακοήθειας, την παθογένεια, τις στρατηγικές πρόληψης, προσυμπτωματικού ελέγχου και θεραπείας, καθώς και τις προκλήσεις που εγείρονται από τις νέες θεραπείες.

Η επιδημιολογική κατανομή του καρκίνου στους KTRs παρουσιάζει ιδιαιτερότητες. Καρκίνοι όπως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος, οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ιό Epstein-Barr (EBV), το σάρκωμα Kaposi και τα HPV-σχετιζόμενα νεοπλάσματα του τραχήλου, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα εμφανίζονται με πολύ υψηλότερη συχνότητα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η μακρόχρονη ανοσοκαταστολή και οι λοιμώξεις από ιούς όπως EBV, HPV, HBV, HCV και HHV-8 συνδέονται στενά με την ογκογένεση στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αναστολή της ανοσοεπιτήρησης μέσω T-κυτταρικής αναστολής και μείωσης της φυσικής φονικής δραστηριότητας, τη συνεχή ενεργοποίηση ιογενών πρωτεϊνών, τη χρόνια φλεγμονή, τις επιγενετικές τροποποιήσεις και την επίδραση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Ορισμένοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς καλσινευρίνης, ενδέχεται να ευνοούν την αγγειογένεση και τη μετάσταση, ενώ άλλοι όπως οι αναστολείς mTOR έχουν αποδειχθεί προστατευτικοί έναντι συγκεκριμένων καρκίνων, προσφέροντας ανοσοκατασταλτική και αντικαρκινική δράση.

Η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμης σημασίας. Προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου πρέπει να προσαρμόζονται στο προφίλ κινδύνου των KTRs, με έμφαση στην τακτική δερματολογική παρακολούθηση, τις κυτταρολογικές εξετάσεις τραχήλου μήτρας, τη μέτρηση του ιικού φορτίου EBV, τον έλεγχο για καρκίνο νεφρικής κυτταρικής προέλευσης και την εφαρμογή προληπτικού εμβολιασμού (π.χ. HPV, HBV). Παράλληλα, η χρήση νέων διαγνωστικών εργαλείων όπως η υγρή βιοψία (ctDNA, CTCs) και οι βιοδείκτες ανοσολογικής απάντησης μπορεί να ενισχύσει την πρόωμη ανίχνευση και παρακολούθηση της νόσου.

Οι θεραπευτικές στρατηγικές απαιτούν πολυδιάστατη προσέγγιση. Η χειρουργική εξακολουθεί να αποτελεί βασικό θεραπευτικό πυλώνα για πρώιμες βλάβες. Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι στοχευμένες θεραπείες εφαρμόζονται με προσαρμογές, ώστε να περιοριστούν οι νεφροτοξικές και ανοσολογικές παρενέργειες. Οι ανοσοθεραπείες, και ιδιαίτερα οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs),

εγκυμονούν σοβαρό κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Νεότερες στρατηγικές, όπως οι στοχευμένοι αναστολείς LAG-3, TIM-3 και TIGIT, τα κύτταρα CAR-T και η τροποποίηση του μικροβιώματος, προσφέρουν ελπιδοφόρες κατευθύνσεις αλλά απαιτούν περαιτέρω μελέτη σε μεταμοσχευμένους.

Η πρόληψη παραμένει θεμελιώδης. Η βελτιστοποίηση του ανοσοκατασταλτικού σχήματος (π.χ. αντικατάσταση καλσινευρινικών αναστολέων με mTOR αναστολείς), η εκπαίδευση των ασθενών στη φωτοπροστασία, ο αντι-ιικός εμβολιασμός και η προώθηση υγιεινού τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος, έλεγχος σωματικού βάρους) μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.

Η ογκολογία της μεταμόσχευσης απαιτεί συνεχή συνεργασία μεταξύ νεφρολόγων, ογκολόγων, χειρουργών, παθολογοανατόμων, λοιμωξιολόγων και παρηγορητικής ομάδας, μέσα σε εξειδικευμένα πολυθεματικά κέντρα. Το μέλλον εστιάζει στην εφαρμογή της ακριβούς ιατρικής μέσω γονιδιοματικής και ανοσολογικής παρακολούθησης, χρήσης τεχνητής νοημοσύνης για πρόβλεψη κινδύνου και ατομικής προσαρμογής θεραπείας και επιτήρησης. Παράλληλα, απαιτείται η ενσωμάτωση των μεταμοσχευμένων σε κλινικές δοκιμές και η αναθεώρηση ρυθμιστικών πλαισίων ώστε να εξασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των καινοτόμων προσεγγίσεων σε αυτό τον ιδιαίτερο πληθυσμό.

Λέξεις κλειδιά: Κακοήθειες μετά από μεταμόσχευση, Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (KTRs), Ανοσοκαταστολή, Ογκογόνες ιογενείς λοιμώξεις, Ανοσοεπιτήρηση, Νεοπλασίες σχετιζόμενες με ιούς (EBV, HPV, HBV, HCV, HHV-8), Παθογένεια καρκίνου, Επιγενετικές τροποποιήσεις, Μικροπεριβάλλον όγκου, Αναστολείς καλσινευρίνης, Αναστολείς mTOR, Προσυμπτωματικός έλεγχος, Δερματολογική παρακολούθηση, Υγρή βιοψία (ctDNA, CTCs), Ανοσοθεραπεία, Αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), Αναστολείς LAG-3, TIM-3, TIGIT, Κυτταρικές θεραπείες CAR-T, Μικροβίωμα, Φωτοπροστασία, Εμβολιασμοί (HPV, HBV), Προσωποποιημένη ιατρική, Τεχνητή νοημοσύνη, Κλινικές μελέτες, Ρυθμιστικά πλαίσια

1. 2. Abstract

The incidence of cancer is significantly increased in kidney transplant recipients (KTRs) compared to the general population, reflecting the impact of chronic immunosuppression, impaired immune surveillance, and persistent oncogenic viral infections. Cancer has now become one of the leading causes of mortality in transplant recipients, rivaling cardiovascular disease and graft dysfunction. This review examines the epidemiology, risk factors, cancer subtypes, pathogenesis, prevention strategies, early detection, treatment, and challenges arising from novel therapies in this population.

The epidemiological distribution of cancer in KTRs displays unique characteristics. Malignancies such as cutaneous squamous cell carcinoma, Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disorders, Kaposi sarcoma, and HPV-related neoplasms of the cervix, anus, and oropharynx occur at much higher rates compared to the general population. Long-term immunosuppression and viral infections, including EBV, HPV, HBV, HCV, and HHV-8, are closely linked to oncogenesis in this group.

Pathogenetic mechanisms include suppression of immune surveillance through T-cell inhibition and reduced natural killer (NK) cell activity, continuous activation of viral proteins, chronic inflammation, epigenetic modifications, and tumor microenvironment dynamics. Certain immunosuppressive agents, such as calcineurin inhibitors, may promote angiogenesis and metastasis, while others like mTOR inhibitors have shown protective effects against specific cancers, offering both immunosuppressive and anti-tumor actions.

Early diagnosis is of critical importance. Screening programs must be tailored to the risk profile of KTRs, with emphasis on regular dermatological evaluations, cervical cytology, EBV viral load monitoring, renal cell carcinoma surveillance, and preventive vaccinations (e.g., HPV, HBV). Additionally, novel diagnostic tools such as liquid biopsy (ctDNA, CTCs) and immune response biomarkers may enhance early detection and disease monitoring.

Therapeutic strategies require a multidimensional approach. Surgery remains a fundamental pillar for early-stage lesions. Chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies must be adapted to minimize nephrotoxic and immunological side effects. Immunotherapies—particularly immune checkpoint inhibitors (ICIs)—carry a significant risk of graft rejection. Newer strategies, including LAG-3, TIM-3, and TIGIT inhibitors, CAR-T cell therapies, and microbiome modulation, offer promising directions but require further validation in transplant populations.

Prevention remains essential. Optimization of immunosuppressive regimens (e.g., replacing calcineurin inhibitors with mTOR inhibitors), patient education on photoprotection, antiviral vaccination, and lifestyle modifications (smoking cessation, weight control) can reduce cancer risk.

Transplant oncology demands continuous collaboration between nephrologists, oncologists, surgeons, pathologists, infectious disease specialists, and palliative care teams within specialized multidisciplinary centers. The future focuses on the implementation of precision medicine through genomic and immunologic monitoring, the use of artificial intelligence for risk prediction, and the individualization of therapy and surveillance. Simultaneously, transplant recipients must be integrated into clinical trials, and regulatory frameworks revised to ensure the safety and efficacy of innovative approaches in this unique population.

Key words: Kidney transplant recipients, cancer risk, immunosuppression, immune surveillance, oncogenic viruses, squamous cell carcinoma, Kaposi sarcoma, EBV, HPV,

HBV, HCV, HHV-8, pathogenesis, chronic inflammation, epigenetic modifications, tumor microenvironment, mTOR inhibitors, calcineurin inhibitors, early detection, screening, liquid biopsy, ctDNA, CTCs, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, graft rejection, CAR-T cells, microbiome, prevention, photoprotection, vaccination, multidisciplinary care, precision medicine, artificial intelligence, personalized therapy, clinical trials, transplant oncology.

2. Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση νεφρού έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία της τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας (ESRD), προσφέροντας σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση και ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τη χρόνια αιμοκάθαρση (Wolfe et al., 1999). Κατά τις τελευταίες έξι δεκαετίες, οι εξελίξεις στη χειρουργική τεχνική, στις ανοσοκατασταλτικές αγωγές, στην προφύλαξη από λοιμώξεις και στη μακροχρόνια ιατρική παρακολούθηση έχουν βελτιώσει δραματικά τα αρχικά αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση. Ως αποτέλεσμα, η επιβίωση των ληπτών έχει αυξηθεί σημαντικά, με πολλούς ασθενείς να ζουν πολύ πέραν του πρώτου κρίσιμου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Παρά τη σημαντική αυτή πρόοδο, παρατηρείται μετατόπιση του φορτίου νοσηρότητας και θνησιμότητας: ενώ παλαιότερα κυριαρχούσαν οι λοιμώξεις και η πρόωμη απώλεια του μοσχεύματος, σήμερα η κακοήθεια έχει αναδειχθεί ως μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (Webster et al., 2024).

Η επίπτωση του καρκίνου είναι σημαντικά αυξημένη στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, με λόγους τυποποιημένης επίπτωσης (SIRs) που κυμαίνονται από 2 έως 4 φορές υψηλότερα συνολικά, ενώ για ορισμένους τύπους, όπως τα μη μελανωματικά καρκινώματα του δέρματος (NMSC) και οι μεταμοσχευτικοί λεμφουπερπλαστικοί νόσοι (PTLD), η αύξηση φτάνει έως και 100 φορές (Engels et al., 2011; Euvrard et al., 2003). Αυτή η αυξημένη επίπτωση αντικατοπτρίζει τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ διαρκούς ανοσοκαταστολής, εξασθένησης της ανοσοεπιτήρησης, εμμένουσας μόλυνσης από ογκογόνους ιούς, χρόνιας φλεγμονής και άμεσων ογκογόνων επιδράσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Επιπλέον, τα νεοπλάσματα σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζονται συχνά πιο επιθετικά, διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια και συνοδεύονται από χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους ανοσολογικά υγιείς ασθενείς (Grulich et al., 2007).

Η βιολογική βάση του αυξημένου κινδύνου κακοήθειας στους λήπτες μοσχεύματος εστιάζει στη διατάραξη της ανοσολογικής ομοιόστασης. Η απαραίτητη ανοσοκατασταλτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος καταστέλλει ταυτόχρονα την ικανότητα του οργανισμού να αναγνωρίζει και να εξαλείφει μεταλλαγμένα ή ανώμαλα κύτταρα. Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) και τα κύτταρα παρουσίασεως αντιγόνου, τα οποία συνήθως συμβάλλουν στη διατήρηση της ανοσοεπιτήρησης, καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικά, επιτρέποντας την απόδραση των προκαρκινικών κλώνων και την εξέλιξή τους σε πλήρως ανεπτυγμένα κακοήγη νεοπλάσματα (Dunn et al., 2002).

Παράλληλα, ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως οι αναστολείς καλσινευρίνης (CNI), προάγουν άμεσα την καρκινογένεση μέσω ενεργοποίησης μορίων όπως ο TGF-β και ο VEGF (Hojo et al., 1999).

Η επίμονη μόλυνση με ογκογόνους ιούς αποτελεί έναν ακόμη κρίσιμο μηχανισμό. Η αποδυνάμωση της ανοσολογικής άμυνας επιτρέπει τη χρόνια λοίμωξη και την καρκινογόνο δράση ιών όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), οι ιοί ηπατίτιδας B και C (HBV, HCV) και ο ιός Kaposi (KSHV), οδηγώντας σε λεμφώματα και καρκίνους του τραχήλου, του ήπατος και του δέρματος (Dierickx και Habermann, 2018; Grulich et al., 2007).

Το φάσμα των νεοπλασμάτων στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων διαφέρει σημαντικά από εκείνο του γενικού πληθυσμού. Τα μη μελανωματικά καρκινώματα του δέρματος, ιδίως τα ακανθοκυτταρικά, αποτελούν το συχνότερο τύπο, ενώ ιδιαίτερα αυξημένος είναι και ο κίνδυνος λεμφωμάτων, καρκίνων του γαστρεντερικού, ουροποιητικού συστήματος και άλλων ιογενών σχετιζόμενων κακοηθειών. Επιπλέον, ο κίνδυνος εμφάνισης πολλαπλών πρωτοπαθών όγκων είναι αυξημένος και ο σωρευτικός κίνδυνος καρκίνου αυξάνεται σταθερά με το πέρασμα του χρόνου μετά τη μεταμόσχευση (Collett et al., 2023).

Η προσυμπτωματική ανίχνευση του καρκίνου στους λήπτες μοσχεύματος παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες. Οι καθιερωμένες στρατηγικές του γενικού πληθυσμού μπορεί να μην είναι πλήρως κατάλληλες, λόγω της αυξημένης βασικής επικινδυνότητας, της άτυπης κλινικής εικόνας και των διαφορετικών αναλογιών οφέλους/κινδύνου (Webster et al., 2024). Παράλληλα, η αξιοπιστία των διαθέσιμων διαγνωστικών δοκιμασιών μπορεί να μεταβάλλεται λόγω ανοσοκαταστολής.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου στους λήπτες μοσχεύματος συνοδεύεται από σοβαρά διλήμματα. Η διατήρηση της ανοσοκαταστολής απαραίτητη για τη διαφύλαξη του μοσχεύματος ενδέχεται να επιτρέψει την πρόοδο του νεοπλασματος, ενώ οι ανοσοενισχυτικές θεραπείες, όπως οι αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors), αν και αποτελεσματικές στην ογκολογία γενικού πληθυσμού, σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο οξείας απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος (Lipson et al., 2023).

Παράλληλα, το πεδίο της ογκολογίας εξελίσσεται ραγδαία, εισάγοντας νέες δυνατότητες αλλά και νέες προκλήσεις για τον μεταμοσχευμένο πληθυσμό. Οι νέες ανοσοθεραπείες, οι στοχευμένες μοριακές θεραπείες, οι ογκολυτικοί ιοί, οι κυτταρικές θεραπείες τύπου CAR-T, οι παρεμβάσεις στο μικροβίωμα και οι τεχνικές υγρής βιοψίας διαμορφώνουν νέους διαγνωστικούς και θεραπευτικούς ορίζοντες (Andrews et al., 2021; Suh et al., 2023). Ωστόσο, η συντριπτική πλειονότητα αυτών των εξελίξεων έχει μελετηθεί σε ανοσολογικά ακέραιους πληθυσμούς, με περιορισμένα δεδομένα για τους λήπτες μεταμοσχεύσεων (Collett et al., 2023).

Η πρόληψη παραμένει θεμέλιος λίθος στη μείωση του φορτίου καρκίνου στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής, η χρήση αναστολέων mTOR, ο εμβολιασμός έναντι ογκογόνων ιών, η ηλιοπροστασία, η διακοπή καπνίσματος

και η εφαρμογή οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου αποτελούν κρίσιμες παρεμβάσεις (Campistol et al., 2012; Kumar et al., 2022).

Ηθικές παράμετροι είναι αναπόσπαστο μέρος της κλινικής λήψης αποφάσεων. Η ανάγκη επιλογής μεταξύ παράτασης της επιβίωσης και διατήρησης της λειτουργίας του μοσχεύματος απαιτεί διαφανή επικοινωνία, τεκμηριωμένη συναίνεση και σεβασμό των προτιμήσεων του ασθενούς (Murakami et al., 2020).

Το μέλλον της ογκολογίας μεταμοσχεύσεων αναμένεται να διαμορφωθεί μέσω της εφαρμογής της εξατομικευμένης ιατρικής. Η ενσωμάτωση δεδομένων γονιδιωματικής, πρωτεωμικής, μεταβολομικής και μικροβιώματος θα επιτρέψει ακριβέστερη εκτίμηση κινδύνου και στοχευμένη θεραπεία. Η δυναμική ανοσοκαταστολή, προσαρμοσμένη σε πραγματικό χρόνο με βάση τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, και τα εργαλεία τεχνητής νοημοσύνης θα μετασχηματίσουν τη λήψη αποφάσεων (Binnewies et al., 2018; Esteva et al., 2017).

Η παρούσα ανασκόπηση φιλοδοξεί να παρέχει μία ολοκληρωμένη, επικαιροποιημένη σύνθεση της γνώσης για τον καρκίνο στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καλύπτοντας την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τους μηχανισμούς παθογένεσης, τα κυριότερα είδη καρκίνου, τις θεραπευτικές προσεγγίσεις, τα διλήμματα και τις μελλοντικές προοπτικές.

3. Επιδημιολογικά του Καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς

Η επίπτωση του καρκίνου στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων (KTRs) είναι σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που έχει τεκμηριωθεί σταθερά σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες. Η ανοσοκατασταλτική κατάσταση, απαραίτητη για τη διατήρηση της ανοχής του μοσχεύματος, αποτελεί βασικό μηχανισμό αυξημένου κινδύνου. Μελέτες βασισμένες σε εθνικά μητρώα, όπως η Transplant Cancer Match (TCM) στις Ηνωμένες Πολιτείες, η οποία συνδέει δεδομένα μεταμοσχεύσεων με αντικαρκινικά μητρώα πολιτειών, έχουν δείξει ότι οι λήπτες μεταμοσχεύσεων παρουσιάζουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου αυξημένο κατά 2 έως 4 φορές σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Engels et al., 2011). Παρόμοια ευρήματα προκύπτουν από το ANZDATA registry στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, το οποίο αναφέρει τυποποιημένο λόγο επίπτωσης (SIR) 3,3 για όλους τους καρκίνους στους KTRs (Webster et al., 2024).

Το προφίλ των κακοηθειών στους KTRs διαφέρει ουσιαστικά από εκείνο των ανοσολογικά υγιών ατόμων. Τα μη μελανωματικά καρκινώματα του δέρματος (NMSC) αποτελούν τις συχνότερες κακοήθειες μετά τη μεταμόσχευση, με την επίπτωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC) να είναι έως και 250 φορές υψηλότερη και εκείνη του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC) περίπου 10 έως 20 φορές μεγαλύτερη (Euvrard et al., 2003). Η μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (PTLD), που σχετίζεται κυρίως με μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr (EBV), αποτελεί περίπου το 12–20% των κακοηθειών στους λήπτες και συνοδεύεται από αυξημένο

κίνδυνο κατά 20 έως 30 φορές (Caillard et al., 2006). Ομοίως, το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται με συχνότητα αυξημένη κατά 50 έως 500 φορές, ιδίως σε περιοχές με ενδημική παρουσία του ιού KSHV (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) (Engels et al., 2011).

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) εμφανίζεται επίσης συχνότερα, με τους KTRs να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κατά 5 έως 15 φορές, ιδιαίτερα στα φυσικά (μη μεταμοσχευμένα) νεφρά που έχουν προσβληθεί από επίκτητη πολυκυστική νόσο – μια συχνή επιπλοκή της μακροχρόνιας αιμοκάθαρσης (Simmons et al., 2022). Οι ιογενώς συσχετιζόμενοι συμπαγείς όγκοι, όπως οι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού, του αιδοίου, του κόλπου και του στοματοφάρυγγα, παρουσιάζουν επίσης αυξημένα ποσοστά, λόγω εμμένουσας μόλυνσης από υψηλού κινδύνου υποτύπους του ιού HPV (Grulich et al., 2007). Άλλοι συχνοί συμπαγείς όγκοι, όπως του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη, εμφανίζονται με ελαφρώς αυξημένο ή παρόμοιο κίνδυνο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, αλλά συμβάλλουν ουσιαστικά στο συνολικό φορτίο καρκίνου λόγω της υψηλής βασικής τους επίπτωσης (Collett et al., 2023).

Το χρονικό πρότυπο εμφάνισης κακοηθειών μετά τη μεταμόσχευση αντικατοπτρίζει τα σωρευτικά αποτελέσματα της μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής. Η PTLD εμφανίζεται συχνά πρώιμα, μέσα στα δύο πρώτα έτη, ιδιαίτερα σε EBV-αρνητικούς λήπτες που λαμβάνουν μοσχεύματα από EBV-θετικούς δότες. Αντιθέτως, τα NMSC συνήθως αναπτύσσονται κατά την ενδιάμεση περίοδο (2–5 έτη), ενώ η επίπτωση των συμπαγών όγκων, όπως του πνεύμονα, του εντέρου και του νεφρού, αυξάνεται σημαντικά πέραν της πενταετίας (Vajdic et al., 2006). Η γραμμική αύξηση της σωρευτικής επίπτωσης αναδεικνύει τον εμμένοντα καρκινογόνο κίνδυνο της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Οι ιστορικές αλλαγές στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα έχουν επηρεάσει καθοριστικά την επιδημιολογία του καρκίνου στους KTRs. Η εισαγωγή των αναστολέων καλσινευρίνης (CNIs), όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους, στη δεκαετία του 1980 και 1990, βελτίωσε την επιβίωση του μοσχεύματος, αλλά αύξησε τις επιπτώσεις σε καρκίνους, ιδιαίτερα του δέρματος και σε PTLD, λόγω ισχυρής καταστολής της T-κυτταρικής ανοσίας (Hojo et al., 1999). Πιο πρόσφατα, η χρήση αναστολέων της mTOR, όπως η σιρόλιμους και η εβερόλιμους, έχει συσχετιστεί με μείωση της επίπτωσης ορισμένων νεοπλασιών, προσφέροντας διπλό όφελος – ανοσοκατασταλτική και αντικαρκινική δράση (Campistol et al., 2012).

Δημογραφικοί παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά τον ογκολογικό κίνδυνο στους KTRs. Η ηλικία κατά τη μεταμόσχευση αποτελεί καθοριστικό στοιχείο, καθώς οι μεγαλύτεροι λήπτες εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση, λόγω αθροιστικής έκθεσης σε καρκινογόνες ουσίες και γήρανσης του ανοσοποιητικού (Grulich et al., 2007). Παρατηρούνται και διαφορές ανά φύλο, με τους άνδρες να εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για NMSC και PTLD, ενώ οι γυναίκες επηρεάζονται περισσότερο από καρκίνους σχετιζόμενους με HPV, όπως ο καρκίνος του τραχήλου (Webster et al., 2024). Η εθνικότητα επίσης παίζει ρόλο, με τους λευκούς λήπτες να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά NMSC, ενώ οι

αφρικανικοί και μεσογειακοί πληθυσμοί έχουν αυξημένα ποσοστά σαρκώματος Kaposi (Euvrard et al., 2003).

Η θνησιμότητα λόγω κακοήθειας αποτελεί σοβαρή απειλή για τη μακροχρόνια επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών. Σύμφωνα με το ANZDATA registry, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μετά από διάγνωση καρκίνου στους KTRs ήταν περίπου 45%, έναντι 75% σε εκείνους χωρίς διάγνωση (Webster et al., 2024). Ο καρκίνος έχει αναδειχθεί σε κύρια αιτία θανάτου με λειτουργικό μόσχευμα, ανταγωνιζόμενος τις καρδιαγγειακές παθήσεις ως κύρια αιτία όψιμης θνησιμότητας (Collett et al., 2023). Τα χειρότερα αποτελέσματα οφείλονται στη συχνή καθυστερημένη διάγνωση, στην επιθετικότητα ορισμένων νεοπλασιών και στους περιορισμούς της αντικαρκινικής θεραπείας λόγω του φόβου απόρριψης.

Γεωγραφικές διαφορές στην επιδημιολογία του καρκίνου επιβεβαιώνουν τη σύνθετη φύση της νόσου στους μεταμοσχευμένους. Η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία καταγράφουν τα υψηλότερα ποσοστά NMSC παγκοσμίως, λόγω έντονης ηλιακής ακτινοβολίας. Οι μεσογειακές χώρες παρουσιάζουν υψηλή επίπτωση σαρκώματος Kaposi λόγω ενδημικού KSHV, ενώ ο πληθυσμός μεταμοσχευμένων στις ΗΠΑ εμφανίζει μικτό προφίλ λόγω φυλετικής και εθνοτικής ποικιλομορφίας (Naik et al., 2023).

Μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες στοχεύουν στη χρήση μοριακών διαγνωστικών και εργαλείων εξατομικευμένου κινδύνου για την ενίσχυση του προσυμπτωματικού ελέγχου στους KTRs. Η ενσωμάτωση γενετικών, ιογενών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων σε προβλεπτικά μοντέλα θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξατομικευμένα προγράμματα πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης. Η συνεργασία μεταξύ εθνικών και διεθνών μητρώων είναι κρίσιμη για την περαιτέρω κατανόηση των τάσεων και τη βελτιστοποίηση της φροντίδας αυτής της ευάλωτης ομάδας ασθενών.

Συνοψίζοντας, η επιδημιολογία της κακοήθειας στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων αντικατοπτρίζει ένα πολυπαραγοντικό και διαρκώς εξελισσόμενο τοπίο, το οποίο διαμορφώνεται από την ανοσοκαταστολή, τη δράση ογκογόνων ιών, δημογραφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η κατανόηση αυτών των μοτίβων είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης, ελέγχου και θεραπείας, προσαρμοσμένων στις ιδιαίτερες ανάγκες των μεταμοσχευμένων ασθενών.

4. Παράγοντες Κινδύνου για Κακοήθεια μετά από Μεταμόσχευση

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων (KTRs) είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ θεραπευτικών, ατομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αν και απαραίτητη για την επιβίωση του μοσχεύματος, παραμένει ο κυριότερος παράγοντας καρκινογένεσης. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός επιτείνεται από ιογενείς λοιμώξεις,

δημογραφικά χαρακτηριστικά, γενετική προδιάθεση και παράγοντες τρόπου ζωής. Η εις βάθος κατανόηση αυτών των παραγόντων είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης, έγκαιρης ανίχνευσης και θεραπευτικής παρέμβασης.

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια μετά τη μεταμόσχευση είναι η χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Παρόλο που η ανοσοκαταστολή είναι ζωτικής σημασίας για την αποτροπή της απόρριψης, αποδυναμώνει τους ανοσολογικούς μηχανισμούς επιτήρησης που σε φυσιολογικές συνθήκες εντοπίζουν και εξαλείφουν τα νεοπλασματικά κύτταρα (Hojo et al., 1999). Οι αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs), όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους, έχουν ενοχοποιηθεί στην πρόκληση καρκινογένεσης τόσο μέσω εξαρτώμενων από την ανοσία όσο και ανεξάρτητων οδών. Οι εν λόγω ουσίες καταστέλλουν τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων, επιτρέποντας την ανοσοδιαφυγή κακοηθών κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα διεγείρουν άμεσα την ανάπτυξη όγκων μέσω της αύξησης αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο VEGF και ο TGF- β (Hojo et al., 1999).

Η αζαθειοπρίνη, ένα πουρινικό ανάλογο που χρησιμοποιήθηκε ιστορικά στην ανοσοκαταστολή, επιδρά καρκινογόνα μέσω ενσωμάτωσης στο DNA, προκαλώντας μεταλλάξεις και διαταραχή των μηχανισμών επιδιόρθωσης. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στα κερατινοκύτταρα, όπου η βλάβη του DNA από την αζαθειοπρίνη συνεργεί με την υπερϊώδη ακτινοβολία, οδηγώντας σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (Euvrard et al., 2003). Τα κορτικοστεροειδή, παρότι αποτελούν βασικό στοιχείο πολλών ανοσοκατασταλτικών σχημάτων, συμβάλλουν στην καρκινογένεση μέσω γενικευμένης ανοσοκαταστολής και ρύθμισης φλεγμονωδών οδών, επιβαρύνοντας την ανοσοεπιτήρηση.

Η εισαγωγή των αναστολέων της mTOR, όπως η σιρόλιμους και η εβερόλιμους, προσέφερε διπλό πλεονέκτημα: αποτελεσματική ανοσοκαταστολή με ταυτόχρονη αντικαρκινική δράση. Οι αναστολείς mTOR αναστέλλουν κρίσιμες οδούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αγγειογένεσης και μεταβολισμού, οδηγώντας σε μειωμένη επίπτωση ορισμένων καρκίνων, κυρίως των NMSC και του σαρκώματος Kaposi (Campistol et al., 2012). Παρ' όλα αυτά, οι παράγοντες αυτοί δεν εξαλείφουν πλήρως τον ογκολογικό κίνδυνο, και τα ποσοστά κακοήθειας παραμένουν αυξημένα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ανεξαρτήτως θεραπευτικού σχήματος.

Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν καθοριστικό στοιχείο στο ογκογόνο τοπίο των KTRs. Ο ιός Epstein-Barr (EBV) είναι κεντρικός στην ανάπτυξη της PTLD. Υπό την επίδραση ανοσοκαταστολής, τα B-λεμφοκύτταρα μολυσμένα από EBV διαφεύγουν του ανοσολογικού ελέγχου των T-κυττάρων, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και εν τέλει σε κακοήγη εξαλλαγή (Caillard et al., 2006). Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός σε EBV-οροαρνητικούς λήπτες που λαμβάνουν όργανα από EBV-θετικούς δότες.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί επίσης σημαντικό ογκογόνο παράγοντα, με κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνων του τραχήλου, του πρωκτού, του

αιδοίου, του κόλπου και του στοματοφάρυγγα. Η εμμένουσα λοίμωξη με υψηλού κινδύνου υποτύπους (ιδίως HPV-16 και HPV-18) οδηγεί σε έκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7, οι οποίες αδρανοποιούν τους ογκοκατασταλτικούς παράγοντες p53 και Rb αντίστοιχα (Grulich et al., 2007). Στους KTRs, η εξασθενημένη κυτταρική ανοσία ευνοεί την επιμονή της λοίμωξης και την εξέλιξή της σε νεοπλασία.

Ο KSHV (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus), αιτιολογικός παράγοντας του σαρκώματος Kaposi, εκμεταλλεύεται το ανοσοκατασταλμένο περιβάλλον. Ο ιός αυτός εκφράζει ομόλογα ανθρώπινων πρωτεϊνών που προάγουν την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό και την αποφυγή της απόπτωσης, διευκολύνοντας την καρκινογένεση ακόμη και σε συνθήκες χαμηλής ανοσολογικής πίεσης (Engels et al., 2011). Οι γεωγραφικές και εθνοτικές διαφορές στη συχνότητα του KSHV αντανακλούν και την ανομοιογένεια της επίπτωσης του σαρκώματος Kaposi μεταξύ των KTRs.

Οι ιοί της ηπατίτιδας B και C (HBV και HCV) αυξάνουν περαιτέρω τον καρκινικό κίνδυνο στους μεταμοσχευμένους μέσω χρόνιας ηπατικής φλεγμονής, κίρρωσης και ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC). Παρά τη σημαντική μείωση της νοσηρότητας λόγω HCV τα τελευταία χρόνια χάρη στις νέες αντιϊκές θεραπείες, η επιτήρηση παραμένει ουσιώδης, ιδίως σε λήπτες με προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη (Naik et al., 2023).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του λήπτη επηρεάζουν ουσιωδώς τον ογκολογικό κίνδυνο. Η ηλικία κατά τη μεταμόσχευση αποτελεί βασικό παράγοντα: οι ηλικιωμένοι λήπτες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κακοήθειας λόγω ανοσολογικής γήρανσης – μειωμένης ανανέωσης T-κυττάρων, χαμηλής αντιγονικής αναγνώρισης και περιορισμένης κυτταρικής πολλαπλασιαστικής ικανότητας (Grulich et al., 2007). Παράλληλα, η αυξημένη αθροιστική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες (UV, καπνός) επιτείνει τον κίνδυνο.

Φύλο και εθνικότητα επηρεάζουν επίσης τα πρότυπα κινδύνου. Οι άνδρες KTRs εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά NMSC, λεμφωμάτων και ορισμένων συμπαγών όγκων (Webster et al., 2024), ενώ οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερη επιρρέπεια σε HPV-σχετιζόμενες κακοήθειες, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για στοχευμένο έλεγχο και εμβολιασμό. Οι λευκοί λήπτες εμφανίζουν τη μεγαλύτερη επίπτωση NMSC, ενώ οι αφρικανικοί και μεσογειακοί πληθυσμοί έχουν υψηλότερη επίπτωση σαρκώματος Kaposi, λόγω αυξημένης οροεπιπολαστικότητας KSHV (Euvrard et al., 2003).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο. Η υπεριώδης ακτινοβολία αποτελεί ισχυρό καρκινογόνο, ιδίως όταν συνδυάζεται με ανοσοκαταστολή. Η αθροιστική έκθεση στον ήλιο και η ανεπαρκής φωτοπροστασία αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος, καθιστώντας την εφαρμογή αυστηρών φωτοπροστατευτικών μέτρων απαραίτητο στοιχείο της πρόληψης (Lamb et al., 2023).

Το κάπνισμα παραμένει ένας σημαντικός, τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για πολλούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστης και της στοματοφαρυγγικής περιοχής. Προκαλεί άμεσες μεταλλάξεις και χρόνια

φλεγμονή, επιβαρύνοντας περαιτέρω τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, τα ποσοστά διακοπής παραμένουν χαμηλά, υποδεικνύοντας την ανάγκη για οργανωμένα προγράμματα διακοπής καπνίσματος σε επίπεδο μεταμοσχευτικού κέντρου (Naik et al., 2023).

Η παχυσαρκία, ιδιαίτερα συχνή στους KTRs, σχετίζεται με καρκινογένεση μέσω φλεγμονής, αντίστασης στην ινσουλίνη και διαταραχών στις λιπιδόσφιες. Έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνων του παχέος εντέρου, μαστού, ενδομητρίου και νεφρού. Η αύξηση σωματικού βάρους μετά τη μεταμόσχευση – συχνά ενισχυμένη από κορτικοστεροειδή και καθιστική ζωή – εντείνει το πρόβλημα.

Η γενετική προδιάθεση αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό παράγοντα. Ορισμένοι τύποι HLA έχουν συσχετιστεί με διαφοροποιημένο κίνδυνο PTLD και άλλων νεοπλασιών, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς (Vajdic et al., 2006). Γονιδιακές πολυμορφίες που επηρεάζουν την ανοσία, την απόπτωση και την επιδιόρθωση του DNA ενδέχεται να διαμορφώνουν ατομικό προφίλ κινδύνου.

Στην πράξη, οι συνδυασμοί πολλών παραγόντων συχνά οδηγούν σε πολλαπλασιασμό του κινδύνου. Για παράδειγμα, ένας ηλικιωμένος, EBV-αρνητικός άνδρας λήπτης, με ισχυρή CNI αγωγή, ιστορικό καπνίσματος και παχυσαρκία, έχει πολλαπλάσιο σωρευτικό κίνδυνο σε σχέση με έναν νεαρό, EBV-θετικό, μη καπνιστή σε ήπιο ανοσοκατασταλτικό σχήμα. Η αναγνώριση αυτών των σύνθετων αλληλεπιδράσεων είναι ουσιαστική για την εξατομικευμένη καθοδήγηση, παρακολούθηση και διαχείριση των ασθενών.

Συμπερασματικά, ο κίνδυνος καρκίνου στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων διαμορφώνεται από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων: ανοσοκαταστολή, ιογενείς λοιμώξεις, δημογραφικά χαρακτηριστικά, περιβαλλοντικές εκθέσεις, συμπεριφορές και γενετική προδιάθεση. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων αποτελεί θεμέλιο για την εξατομικευση της φροντίδας και τη μείωση του καρκινικού φορτίου σε αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό.

5. Ειδικοί Τύποι Καρκίνου σε Λήπτες Νεφρικού Μοσχεύματος

Το φάσμα των κακοηθειών που παρατηρείται στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων (KTRs) διαφέρει ουσιωδώς από εκείνο του γενικού πληθυσμού, τόσο ως προς την κατανομή των τύπων καρκίνου όσο και ως προς τη βιολογική τους συμπεριφορά. Το ιδιαίτερο αυτό ογκολογικό προφίλ αντανακλά την αλληλεπίδραση χρόνιας ανοσοκαταστολής, ιογενούς ογκογένεσης, περιβαλλοντικών παραγόντων και δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Η κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων αυτών των καρκίνων είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών

στρατηγικών πρόληψης, προσυμπτωματικού ελέγχου και θεραπείας προσαρμοσμένων στις ανάγκες αυτής της ευάλωτης ομάδας.

Οι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος (NMSC), περιλαμβάνοντας το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), αποτελούν τις συχνότερες κακοήθειες μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Το SCC επικρατεί στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, εμφανιζόμενο έως και 250 φορές συχνότερα από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, ενώ το BCC παρουσιάζεται με συχνότητα περίπου 10 έως 20 φορές μεγαλύτερη (Euvrard et al., 2003). Αξιοσημείωτο είναι ότι τα SCC στους KTRs εμφανίζουν πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά σε σχέση με ανοσοεπαρκή άτομα, με υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής, περιοχικών μεταστάσεων και θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο (Lott et al., 2010). Παράγοντες κινδύνου για NMSC σε μεταμοσχευμένους περιλαμβάνουν τη σωρευτική έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (UV), τον φωτότυπο δέρματος τύπου I–II, την προχωρημένη ηλικία κατά τη μεταμόσχευση και τη χρήση αζαθειοπρίνης, η οποία ευαισθητοποιεί το δέρμα στη UV-επαγόμενη μεταλλαξιογένεση (Euvrard et al., 2003). Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει συνήθως χειρουργική αφαίρεση, ενώ βασική σημασία έχουν οι προληπτικές στρατηγικές, όπως η αυστηρή φωτοπροστασία, ο τακτικός δερματολογικός έλεγχος και η τροποποίηση του ανοσοκατασταλτικού σχήματος (π.χ. μετατροπή σε αναστολείς mTOR), με στόχο τη μείωση της επίπτωσης και της νοσηρότητας (Campistol et al., 2012).

Η μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (PTLD) συγκαταλέγεται μεταξύ των πιο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων κακοηθειών στους λήπτες οργάνων. Η PTLD περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών μορφών, από καλοήγη πολυκλωνική λεμφική υπερπλασία έως επιθετικά μονοκλωνικά λέμφωμα τύπου non-Hodgkin (Caillard et al., 2006). Η παθογένεσή της σχετίζεται στενά με τη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV), καθώς η ανοσοκαταστολή καταστέλλει την ανοσολογική επιτήρηση των EBV-μολυσμένων B-λεμφοκυττάρων, επιτρέποντας την ανεξέλεγκτη πολλαπλασιαστική και νεοπλασματική τους εξέλιξη (Dierickx και Habermann, 2018). Η πρόωμη PTLD, που εμφανίζεται εντός του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση, είναι συνήθως EBV-θετική και ανταποκρίνεται στη μείωση της ανοσοκαταστολής. Αντιθέτως, η όψιμη PTLD τείνει να είναι EBV-αρνητική, πιο επιθετική και συχνά απαιτεί χημειοθεραπεία. Παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την EBV-οροαρνητικότητα του λήπτη κατά τη μεταμόσχευση, την ένταση της ανοσοκαταστολής και τη χρήση παραγόντων αποκατάστασης των T-κυττάρων, όπως η αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη (Caillard et al., 2006). Η αντιμετώπιση βασίζεται σε σταδιακή προσέγγιση: αρχικά με μείωση της ανοσοκαταστολής και στη συνέχεια με μονοθεραπεία ριτουξιμάμπης ή συνδυαστική χημειοθεραπεία, αναλόγως της σοβαρότητας και της ανταπόκρισης.

Το σάρκωμα Kaposi (KS) εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική νεοπλασία σε ορισμένες μεταμοσχευτικές πληθυσμιακές ομάδες, ιδίως μεταξύ ατόμων από τη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή και την Αφρική, όπου η οροεπιπολαστικότητα του ιού KSHV/HHV-8 είναι υψηλή (Engels et al., 2011). Το KS εκδηλώνεται συνήθως με ιώδεις βλάβες στο δέρμα, αλλά μπορεί να προσβάλλει τους βλεννογόνους, τους λεμφαδένες και σπλαχνικά όργανα, προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα. Η ανοσοκαταστολή διευκολύνει την

ενεργοποίηση της λανθάνουσας λοίμωξης από KSHV, οδηγώντας σε υπερπολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και αγγειογένεση μέσω έκφρασης ιικών ογκογονιδίων και φλεγμονωδών κυτταροκινών (Dittmer και Damania, 2016). Η θεραπευτική προσέγγιση στηρίζεται κυρίως στη μείωση της ανοσοκαταστολής, με προτίμηση τη μετάβαση σε αναστολείς mTOR λόγω της αντι-αγγειογενετικής τους δράσης (Campistol et al., 2012). Σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί συστηματική χημειοθεραπεία με λιποσωμικές ανθρακυκλίνες ή πακλιταξέλη.

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) αποτελεί τον συχνότερο συμπαγή όγκο που αναπτύσσεται στα φυσικά (μη μεταμοσχευμένα) νεφρά των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Ο κίνδυνος εμφάνισής του είναι αυξημένος κατά 5 έως 15 φορές σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν επίκτητη πολυκυστική νόσο των νεφρών (acquired cystic kidney disease – ACKD), μία κατάσταση που προκύπτει ως συνέπεια της μακροχρόνιας αιμοκάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση (Simmons et al., 2022). Η ACKD χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολλαπλών κύστεων στα φυσικά νεφρά, αρκετές από τις οποίες μπορεί να φέρουν ατυπικά ή νεοπλασματικά χαρακτηριστικά.

Το RCC στους μεταμοσχευμένους ασθενείς συχνά εμφανίζεται ως πολυεστιακή και αμφοτερόπλευρη νόσος, και διαγιγνώσκεται συχνά τυχαία κατά τη διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων για άλλους λόγους (Lipworth et al., 2011). Σε αντίθεση με άλλες κακοήθειες στους KTRs, το RCC δεν φαίνεται να επηρεάζεται άμεσα από ιογενείς λοιμώξεις.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στη χειρουργική εκτομή, συνήθως μέσω νεφρεκτομής των φυσικών νεφρών. Η πρόγνωση είναι γενικά ευνοϊκή, ιδιαίτερα όταν η διάγνωση γίνεται σε πρώιμο στάδιο, γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία της τακτικής παρακολούθησης με απεικονιστικό έλεγχο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Οι συμπαγείς όγκοι που σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως εκείνοι που αποδίδονται στην εμμένουσα λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), αποτελούν σημαντική κατηγορία κακοηθειών μετά τη μεταμόσχευση. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα, όλοι εκ των οποίων σχετίζονται αιτιολογικά με ογκογόνους υποτύπους HPV (Grulich et al., 2007). Στο πλαίσιο ανοσοκαταστολής, η κάθαρση του HPV είναι ανεπαρκής, γεγονός που διευκολύνει την εξέλιξη από λοίμωξη σε δυσπλασία και τελικά σε διηθητικό καρκίνο.

Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι περίπου πενταπλάσια στις γυναίκες λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, αναδεικνύοντας τη ζωτική σημασία της τακτικής γυναικολογικής παρακολούθησης με τεστ Παπανικολάου και HPV DNA testing ως αναπόσπαστο μέρος της μεταμοσχευτικής φροντίδας (Delerue et al., 2023). Ο προφυλακτικός εμβολιασμός έναντι HPV, ιδανικά πριν από τη μεταμόσχευση, αποτελεί πολλά υποσχόμενη στρατηγική πρωτογενούς

πρόληψης, αν και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μπορεί να μειωθεί όταν χορηγείται μετά την έναρξη ανοσοκαταστολής (Kumar et al., 2022).

Άλλοι συχνοί συμπαγείς όγκοι, όπως του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη, παρόλο που δεν παρουσιάζουν τόσο θεαματική αύξηση όσο οι NMSC ή η PTLT, εξακολουθούν να συμβάλλουν σημαντικά στο συνολικό φορτίο κακοηθειών και στη θνητότητα στους KTRs. Ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα είναι μέτρια αυξημένος, ιδίως σε λήπτες με ιστορικό καπνίσματος, υπογραμμίζοντας τη σημασία παρεμβάσεων διακοπής καπνίσματος πριν και μετά τη μεταμόσχευση (Naik et al., 2023). Η επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου είναι επίσης αυξημένη, πιθανώς λόγω της αθροιστικής επίδρασης της ανοσοκαταστολής στις βλεννογόνιες άμυνες και στην αντικαρκινική ανοσοεπιτήρηση (Collett et al., 2023).

Οι καρκίνοι του μαστού και του προστάτη εμφανίζονται με ποσοστά παρόμοια με εκείνα του γενικού πληθυσμού, αν και υπάρχουν ενδείξεις για ελαφρώς πρωιμότερη έναρξη και πιο επιθετική συμπεριφορά στους μεταμοσχευμένους (Webster et al., 2024). Οι γενικές συστάσεις για προσυμπτωματικό έλεγχο ανάλογα με την ηλικία – όπως μαστογραφία, κολονοσκόπηση και προσδιορισμός PSA – ισχύουν και για τους KTRs, αν και μπορεί να απαιτείται νωρίτερη έναρξη ή αυξημένη συχνότητα σε άτομα υψηλού κινδύνου.

Η θεραπεία αυτών των συμπαγών όγκων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς συχνά βασίζεται σε πρωτόκολλα αντίστοιχα του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος που μπορεί να προκύψει από συγκεκριμένες θεραπείες, όπως οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου και η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Επιπλέον, το ανοσοκατασταλμένο περιβάλλον μπορεί να τροποποιήσει τη βιολογία των όγκων και την ανταπόκριση στη θεραπεία, περιπλέκοντας τα καθιερωμένα ογκολογικά πρωτόκολλα.

Το φάσμα των κακοηθειών στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι μοναδικό και χαρακτηρίζεται από την κυριαρχία μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος, ιογενώς σχετιζόμενων όγκων, λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και αυξανόμενου φορτίου συμπαγών όγκων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσοκαταστολής, ιογενών λοιμώξεων, περιβαλλοντικών παραγόντων και δημογραφικών χαρακτηριστικών του λήπτη καθορίζει αυτό το ξεχωριστό πρότυπο. Η πλήρης κατανόηση των ειδικών τύπων καρκίνου είναι απαραίτητη για την καθοδήγηση αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης, πρόωξης διάγνωσης και θεραπείας, με τελικό στόχο τη βελτίωση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

6. Παθογένεση και Μοριακοί Μηχανισμοί Ογκογένεσης

Η ανάπτυξη κακοήθειας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (kidney transplant recipients – KTRs) αντικατοπτρίζει μια πολυπαραγοντική αλληλεπίδραση μεταξύ

εξασθενημένης ανοσολογικής επιτήρησης, εμμένων ιογενών λοιμώξεων, άμεσων ογκογόνων επιδράσεων της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, χρόνιας φλεγμονής, επιγενετικών τροποποιήσεων και αναδυόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διαταραχή της μικροβιακής χλωρίδας. Η εις βάθος κατανόηση αυτών των σύνθετων μηχανισμών είναι απαραίτητη για την ανάδειξη των μοναδικών ογκολογικών προκλήσεων που αντιμετωπίζει αυτή η ευάλωτη ομάδα ασθενών και για την καθοδήγηση στρατηγικών πρόληψης, έγκαιρης διάγνωσης και θεραπευτικής παρέμβασης.

Η εξασθένιση της ανοσολογικής επιτήρησης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της ογκογένεσης στους KTRs. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα κυτταροτοξικά CD8+ T-λεμφοκύτταρα, τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK cells) και τα κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου επιτελούν αυστηρή παρακολούθηση για την εξάλειψη νεοεμφανιζόμενων κακοήθων κλώνων (Dunn et al., 2002). Οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, αν και κρίσιμες για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος, καταστέλλουν αυτούς τους μηχανισμούς μέσω αναστολής της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και της παραγωγής κυτταροκινών από τα T-κύτταρα. Η απώλεια αποτελεσματικής αντικαρκινικής επιτήρησης επιτρέπει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό κυττάρων με ογκογόνες μεταλλάξεις, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας (Hojo et al., 1999). Επιπλέον, η ελαττωμένη δράση των NK κυττάρων περιορίζει την εξάλειψη ιογενώς μολυσμένων ή μετασχηματισμένων κυττάρων, διευκολύνοντας την ιογενή επανενεργοποίηση και την νεοπλασματική εξέλιξη.

Οι επίμονες λοιμώξεις από ογκογόνους ιούς αποτελούν βασικό μοχλό καρκινογένεσης στους KTRs. Ο ιός Epstein-Barr (EBV) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της μεταμοσχευτικής λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (post-transplant lymphoproliferative disorder – PTLD). Σε ανοσοεπαρκή άτομα, τα B-κύτταρα που έχουν προσβληθεί από EBV ελέγχονται αυστηρά από τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα. Ωστόσο, στο ανοσοκατεσταλμένο περιβάλλον του μεταμοσχευμένου ασθενούς, η ανεξέλεγκτη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των EBV-θετικών B-κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε μονοκλωνική μεταμόρφωση και την εμφάνιση επιθετικών λεμφωμάτων (Dierickx και Habermann, 2018). Οι ιογενείς λανθάνουσες μεμβρανικές πρωτεΐνες (LMP1 και LMP2) και τα πυρηνικά αντιγόνα του EBV (EBNA) ενισχύουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστέλλουν την απόπτωση, προάγοντας την ογκογένεση (Young και Rickinson, 2004).

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί επίσης καθοριστικό ογκογόνο παράγοντα και συνδέεται με την εμφάνιση καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού, του αιδοίου, του κόλπου και του στοματοφάρυγγα. Οι υψηλού κινδύνου υποτύποι του HPV (ιδίως οι HPV-16 και HPV-18) εκφράζουν τις ογκοπρωτεΐνες E6 και E7, οι οποίες αδρανοποιούν τους ογκοκατασταλτικούς παράγοντες p53 και Rb, αντίστοιχα (Grulich et al., 2007). Η ανοσοκαταστολή ευνοεί την εμμόνη της HPV λοίμωξης και διευκολύνει την εξέλιξη της νόσου από προκαρκινικές αλλοιώσεις σε διηθητικό καρκίνωμα.

Ο ερπητοϊός που σχετίζεται με το σάρκωμα Kaposi (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus – KSHV ή HHV-8) αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα του σαρκώματος

Karosi, ενός εξαιρετικά αγγειογόνου όγκου ενδοθηλιακής προέλευσης. Ο KSHV εκφράζει πληθώρα ογκογόνων πρωτεϊνών, όπως ο ιογενής υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G (vGPCR) και η ιογενής ιντερλευκίνη-6 (vIL-6), οι οποίες προάγουν τον πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και την αντίσταση στην απόπτωση (Dittmer και Damania, 2016). Η ανοσοκαταστολή διευκολύνει την επανενεργοποίηση και διασπορά του ιού, ιδίως σε ενδημικές περιοχές.

Οι ιοί της ηπατίτιδας Β (HBV) και Γ (HCV) συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) στους μεταμοσχευμένους ασθενείς μέσω της πρόκλησης χρόνιας ηπατικής φλεγμονής, ίνωσης και –στην περίπτωση του HBV– μέσω άμεσης ενσωμάτωσης του ιικού DNA στο γονιδίωμα του ξενιστή (Schreuder et al., 2017). Παρά τις εξελιγμένες αντιικές θεραπείες, ο σχετιζόμενος ογκογόνος κίνδυνος επιμένει, καθιστώντας απαραίτητη τη διαχρονική παρακολούθηση.

Τα ανοσοκατασταλικά φάρμακα παρουσιάζουν επίσης άμεσες ογκογόνες ιδιότητες ανεξάρτητα από την ανοσοκαταστολή. Οι αναστολείς καλσινευρίνης (calcineurin inhibitors – CNIs), όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους, έχει αποδειχθεί ότι ευνοούν την προαγωγή όγκων μέσω υπερέκφρασης των VEGF, TGF- β και άλλων αγγειογενετικών μονοπατιών, διευκολύνοντας τη νεοαγγείωση και τη μετάσταση (Hojo et al., 1999). Επιπλέον, η κυκλοσπορίνη έχει συσχετιστεί με την επαγωγή της επιθηλιομεσεγχυματικής μετάβασης (epithelial-mesenchymal transition – EMT), που αποτελεί κρίσιμο βήμα στη μετάσταση.

Η αζαθειοπρίνη, ένα θειοπουρινικό ανάλογο, ενσωματώνεται στο DNA και RNA, προκαλώντας άμεση μεταλλαξιογένεση και αναστολή των μηχανισμών επιδιόρθωσης DNA. Στα κερατινοκύτταρα, η έκθεση στην αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία προάγει τον σχηματισμό διμερών πυριμιδίνης, οδηγώντας στην ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (Euvrard et al., 2003). Τα μεταβολικά της προϊόντα αυξάνουν την φωτοευαισθησία και ενισχύουν τη βλάβη του DNA από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Αντιθέτως, οι αναστολείς του μονοπατιού mTOR (όπως ο σιρόλιμους και ο εβερόλιμους) διαθέτουν αντικαρκινικές ιδιότητες μέσω αναστολής του συμπλόκου mTORC1, καταστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και τη σύνθεση πρωτεϊνών (Campistol et al., 2012). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη επίπτωση σαρκώματος Karosi και μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος σε ασθενείς που μεταβαίνουν από CNI σε mTOR αναστολείς, υποδεικνύοντας τη διττή τους δράση στην ανοσοκαταστολή και στην αντικαρκινική προστασία.

Η χρόνια φλεγμονή αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως παράγοντας καρκινογένεσης στους KTRs. Η επίμονη χαμηλού βαθμού φλεγμονή –προερχόμενη από χρόνιες λοιμώξεις, βλάβη του μοσχεύματος και μεταβολικές διαταραχές– δημιουργεί ένα προ-ογκογόνο μικροπεριβάλλον με αυξημένο οξειδωτικό στρες, απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως οι NF- κ B και STAT3 (Mantovani et al., 2008), ενισχύοντας τη βλάβη του DNA, την αναστολή της απόπτωσης και την αγγειογένεση.

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις συνεισφέρουν περαιτέρω στον κακοήγη μετασχηματισμό στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (KTRs). Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA, τροποποιήσεις ιστονών και έκφραση μη κωδικών RNA, οδηγώντας σε σίγαση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ενεργοποίηση ογκογονιδίων (Robertson, 2005). Για παράδειγμα, υπερμεθυλίωση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου **p16INK4a** έχει ανιχνευθεί σε μεταμόσχευση-συσχετιζόμενους καρκίνους του δέρματος και λεμφώματα, συμβάλλοντας σε απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (Euvrard et al., 2003).

Το μικροπεριβάλλον του όγκου (tumor microenvironment – TME) στους KTRs διαμορφώνεται σημαντικά από την ανοσοκαταστολή. Το TME χαρακτηρίζεται συχνά από αυξημένη διήθηση ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (Tregs), μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων (MDSCs) και μακροφάγων συσχετιζόμενων με όγκους (TAMs), τα οποία συνολικά καταστέλλουν τις αποτελεσματικές αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις (Binnewies et al., 2018). Η υπερέκφραση μορίων ανοσολογικού ελέγχου όπως οι **PD-1/PD-L1** και **CTLA-4** εντός του TME διευκολύνει περαιτέρω την ανοσολογική διαφυγή των καρκινικών κυττάρων. Παρόλο που οι αναστολείς των σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) έχουν επαναστατήσει στην αντικαρκινική θεραπεία, η χρήση τους στους μεταμοσχευμένους ενέχει σημαντικό κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος λόγω γενικευμένης ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος (Lipson et al., 2023).

Αναδυόμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το μικροβίωμα αποτελεί επιπλέον ρυθμιστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία αλλοιώνει τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας, προκαλώντας **δυσβίωση**, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία, επέκταση παθογόνων ταξινομικών μονάδων και εξασθένηση της βλεννογονικής ανοσίας (Sender et al., 2021). Η δυσβίωση ενισχύει τη συστηματική φλεγμονή, αυξάνει τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και μπορεί να δημιουργήσει ένα προ-ογκογόνο περιβάλλον, ιδίως στην περιοχή του γαστρεντερικού συστήματος.

Η **μεταβολική επαναπροσαρμογή** των όγκων αποτελεί επίσης αναδυόμενο χαρακτηριστικό καρκινογένεσης στους KTRs. Τα καρκινικά κύτταρα αξιοποιούν τροποποιημένα μεταβολικά μονοπάτια –όπως η αυξημένη γλυκόλυση (φαινόμενο Warburg) και η λιπογένεση– προκειμένου να υποστηρίξουν τον ταχύ πολλαπλασιασμό και την επιβίωση σε συνθήκες ανοσοκαταστολής (Hanahan και Weinberg, 2011). Οι αναστολείς καλσινευρίνης και τα κορτικοστεροειδή πιθανόν να εντείνουν αυτές τις μεταβολικές μεταβολές, προάγοντας έμμεσα την ανάπτυξη όγκων.

Συνολικά, όλοι αυτοί οι πολυεπίπεδοι μηχανισμοί συγκλίνουν για να δημιουργήσουν ένα περιβάλλον ιδιαίτερα ευνοϊκό για την ανάπτυξη και εξέλιξη κακοηθειών στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η ανοσοκαταστολή υπονομεύει την ανοσολογική επιτήρηση και διευκολύνει την ιογενή ογκογένεση· τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προκαλούν άμεσα μεταλλαξιγόνα και αγγειογενετικά ερεθίσματα· η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και οι επιγενετικές μεταβολές δημιουργούν έδαφος για μετασχηματισμό· και το

ανοσοκατασταλμένο μικροπεριβάλλον του όγκου, σε συνδυασμό με τις συστηματικές μεταβολικές μεταβολές, ευνοούν την ανοσολογική διαφυγή και την καρκινική επέκταση.

Η σφαιρική κατανόηση αυτών των διασυνδεδεμένων μονοπατιών είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών που στοχεύουν στη μείωση του ογκολογικού κινδύνου, διατηρώντας παράλληλα τη λειτουργία του μοσχεύματος. Αναδυόμενες προσεγγίσεις που στοχεύουν σε συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια, τροποποιούν το μικροβίωμα, εξορθολογίζουν τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα και ενσωματώνουν εξατομικευμένη σταδιοποίηση κινδύνου προσφέρουν υποσχόμενες προοπτικές για μελλοντικές παρεμβάσεις.

7. Προσυμπτωματικός Έλεγχος (screening) και Επιτήρηση Νεοπλασιών σε Λήπτες Νεφρικού Μοσχεύματος

Η έγκαιρη ανίχνευση και τακτική επιτήρηση κακοηθειών αποτελούν θεμελιώδεις πυλώνες της μακροχρόνιας φροντίδας των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (KTRs), δεδομένου του σημαντικά αυξημένου ογκολογικού κινδύνου σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα. Η πρόωπη διάγνωση νεοπλασιών όχι μόνο βελτιώνει την πρόγνωση και τη συνολική επιβίωση, αλλά επιτρέπει και την εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων που μπορεί να συμβάλουν στη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος. Ωστόσο, η ιδιαίτερη επιδημιολογική και παθοβιολογική φύση των κακοηθειών στους KTRs απαιτεί εξειδικευμένες στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου, διαφορετικές από αυτές που εφαρμόζονται στον γενικό πληθυσμό. Οι στρατηγικές αυτές λαμβάνουν υπόψη τη συχνότερη εμφάνιση ιογενών και δερματικών νεοπλασιών, τις επιπτώσεις της χρόνιας ανοσοκαταστολής, καθώς και την ανάγκη περιορισμού των επεμβατικών διαδικασιών.

Ο πρωταρχικός στόχος του προσυμπτωματικού ελέγχου στους KTRs είναι η αναγνώριση των κακοηθειών σε πρώιμο και δυνητικά ιάσιμο στάδιο, εξισορροπώντας παράλληλα τους πιθανούς κινδύνους υπερδιάγνωσης, ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και επιπλοκών από διαγνωστικές επεμβάσεις. Η επιλογή της καταλληλότερης στρατηγικής πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, το ιστορικό έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία, η ορολογική κατάσταση έναντι ογκογόνων ιών, ο τύπος ανοσοκαταστολής και η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων (Webster et al., 2024). Επιπλέον, η απόφαση για προσυμπτωματικό έλεγχο πρέπει να συνεκτιμά το προσδόκιμο επιβίωσης, τη λειτουργία του μοσχεύματος και τη γενική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς.

Ο έλεγχος για καρκίνο του δέρματος αποτελεί ίσως την πιο κρίσιμη μορφή επιτήρησης στους KTRs, λόγω της εξαιρετικά αυξημένης επίπτωσης των μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων (NMSC), ιδίως του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC). Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τουλάχιστον ετήσια δερματολογική εξέταση ολόκληρου του σώματος, ενώ για ασθενείς υψηλού κινδύνου προτείνονται έλεγχοι ανά εξάμηνο ή και ανά τρίμηνο (Euvrard et al., 2003). Παράγοντες υψηλού κινδύνου

περιλαμβάνουν τον ανοιχτό φωτότυπο δέρματος, το ιστορικό προηγούμενων δερματικών νεοπλασιών, τη μεγαλύτερη ηλικία κατά τη μεταμόσχευση και τη μακροχρόνια χρήση αζαθειοπρίνης. Η εκπαίδευση των ασθενών στην αυτοεξέταση και στη λήψη μέτρων φωτοπροστασίας—όπως η χρήση αντηλιακού ευρέος φάσματος, προστατευτικής ένδυσης και αποφυγή ηλιακής έκθεσης—είναι εξίσου σημαντική για την πρόληψη δερματικών κακοηθειών (Lott et al., 2010).

Η επιτήρηση της μεταμοσχευτικής λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (PTLD) αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση λόγω της ετερογενούς κλινικής της εικόνας και της δυνατότητας ταχείας εξέλιξης. Δεν συνιστάται η συστηματική απεικόνιση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς λόγω της χαμηλής διαγνωστικής απόδοσης· η επιτήρηση βασίζεται κυρίως στην κλινική παρακολούθηση και στον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο. Η ποσοτική μέτρηση του ιικού φορτίου EBV στο περιφερικό αίμα αποτελεί σημαντικό εργαλείο, ιδίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως οι EBV-seronegative λήπτες μοσχευμάτων από EBV-seropositive δότες (Caillard et al., 2006). Η αύξηση των τιμών EBV αποτελεί ένδειξη για στενότερη παρακολούθηση, μείωση της ανοσοκαταστολής ή και προληπτική θεραπεία, με σκοπό την αποφυγή της εξέλιξης σε πλήρη PTLD.

Ο έλεγχος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι θεμελιώδους σημασίας για τις γυναίκες KTRs, οι οποίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HPV-συσχετιζόμενων νεοπλασιών. Οι ισχύουσες οδηγίες συνιστούν ετήσιο τεστ Παπανικολάου (Pap smear), αρχίζοντας εντός του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση, με ενδεχόμενο συνδυασμό με έλεγχο για υψηλού κινδύνου στελέχη HPV, ώστε να αυξηθεί η διαγνωστική ευαισθησία (Kumar et al., 2022). Σε γυναίκες άνω των 30 ετών με αρνητικά αποτελέσματα και στους δύο ελέγχους, μπορεί να εξεταστεί η επιμήκυνση του διαστήματος μεταξύ των ελέγχων έως και τρία έτη, αν και πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα διατηρούν τον ετήσιο έλεγχο ως ασφαλέστερη προσέγγιση. Ο εμβολιασμός έναντι HPV πριν τη μεταμόσχευση αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης (Delerue et al., 2023).

Ο έλεγχος για καρκίνο του πρωκτού, αν και δεν εφαρμόζεται ευρέως, προσελκύει αυξανόμενο ενδιαφέρον, ιδιαίτερα στους άνδρες που έχουν σεξουαλικές σχέσεις με άνδρες (MSM) και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου. Ο συνδυασμός πρωκτοκυτταρολογικής εξέτασης και πρωκτοσκοπικής υψηλής ευκρίνειας επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων (Silverberg et al., 2015). Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα για τους KTRs είναι περιορισμένα, ο στοχευμένος έλεγχος σε ομάδες υψηλού κινδύνου θεωρείται λογικός, με βάση την εμπειρία από τον HIV-θετικό πληθυσμό.

Η επιτήρηση για καρκίνο νεφρού (RCC) είναι ιδιαίτερα σημαντική σε KTRs με επίκτητη κυστική νόσο των φυσικών νεφρών (ACKD), η οποία σχετίζεται με παρατεταμένη αιμοκάθαρση και αυξημένο κίνδυνο RCC. Συνιστάται ετήσιος ή ανά διετία υπερηχογραφικός έλεγχος των φυσικών νεφρών, με συμπληρωματική απεικόνιση (CT ή MRI) σε περιπτώσεις ύποπτων ευρημάτων (Simmons et al., 2022). Ο έλεγχος του ίδιου του μοσχεύματος για κακοήθειες δεν είναι σαφώς καθορισμένος, αλλά μπορεί να

εξεταστεί σε ασθενείς με χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος ή ύποπτα ακτινολογικά ευρήματα.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για κοινές συμπαγείς νεοπλασίες—όπως καρκίνος μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα και προστάτη—συνήθως ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον γενικό πληθυσμό, με εξατομικευμένες τροποποιήσεις που λαμβάνουν υπόψη τους μεταμοσχευτικούς παράγοντες κινδύνου. Η μαστογραφία συνιστάται για γυναίκες άνω των 40–50 ετών, με πρόωρη έναρξη για άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (Collett et al., 2023). Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για καρκίνο παχέος εντέρου γίνεται κυρίως με κολονοσκόπηση, ξεκινώντας από την ηλικία των 45 ετών, με την επανάληψη να εξαρτάται από τα αρχικά ευρήματα και το ατομικό ιστορικό. Ο έλεγχος για καρκίνο του πνεύμονα μέσω ετήσιας αξονικής τομογραφίας χαμηλής δόσης είναι κατάλληλος για KTRs ηλικίας 50–80 ετών με σημαντικό ιστορικό καπνίσματος, σύμφωνα με τις οδηγίες του USPSTF (Webster et al., 2024).

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για καρκίνο του προστάτη με μέτρηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και δακτυλική εξέταση του ορθού θα πρέπει να εξατομικεύεται, σταθμίζοντας τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης έναντι των δυνητικών ωφελειών. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συχνά παρουσιάζουν ανταγωνιστικούς κινδύνους θνησιμότητας, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την προσεκτική εκτίμηση της σκοπιμότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του προστάτη με βάση το προσδόκιμο επιβίωσης και τις προτιμήσεις του ασθενούς (Naik et al., 2023).

Οι αναδυόμενες τεχνολογίες προσφέρουν σημαντικές προοπτικές για την αναμόρφωση της επιτήρησης κακοηθειών στους KTRs. Τεχνικές υγρής βιοψίας, όπως η ανάλυση κυκλοφορούντος ογκογενετικού DNA (ctDNA), κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) και εξωσωμάτων, παρέχουν ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους για την πρόωμη ανίχνευση κακοηθειών, την παρακολούθηση ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Suh et al., 2023). Αν και αυτές οι μέθοδοι βρίσκονται κυρίως σε ερευνητικό στάδιο, ενδέχεται να συμπληρώσουν ή και να αντικαταστήσουν τις παραδοσιακές απεικονιστικές τεχνικές και τις βιοψίες ιστών, ιδίως για κακοήθειες όπως το RCC, το PTLN και τα γαστρεντερικά νεοπλάσματα.

Οι εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης (AI) στον προσυμπτωματικό έλεγχο νεοπλασιών εξελίσσονται ραγδαία. Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία και την ειδικότητα απεικονιστικών τεχνικών, όπως η δερμοσκόπηση, η ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία, διευκολύνοντας την πρόωμη διάγνωση καρκίνου του δέρματος, των πνευμόνων και των νεφρών (Esteva et al., 2017). Επιπλέον, μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου βασισμένα σε τεχνητή νοημοσύνη που ενσωματώνουν κλινικά, γονιδιωματικά και απεικονιστικά δεδομένα ενδέχεται να επιτρέψουν την κατάρτιση εξατομικευμένων προγραμμάτων ελέγχου.

Οι περιφερειακές και θεσμικές διαφορές στις πρακτικές προσυμπτωματικού ελέγχου αντικατοπτρίζουν ποικιλομορφία στην επιδημιολογία των κακοηθειών, τη διαθεσιμότητα πόρων και τις πολιτικές των μεταμοσχευτικών κέντρων. Για παράδειγμα, τα προγράμματα στην Αυστραλία δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στον εντατικό έλεγχο

δερματικών νεοπλασιών λόγω της υψηλής ηλιακής ακτινοβολίας, ενώ ευρωπαϊκά κέντρα μπορεί να προτεραιοποιούν την επιτήρηση για σάρκωμα Kaposi σε ενδημικές περιοχές (Euvrard et al., 2003). Οι κατευθυντήριες οδηγίες των οργανισμών KDIGO και AST παρέχουν γενικά πλαίσια δράσης αλλά επιτρέπουν σημαντική ευελιξία βάσει τοπικών δεδομένων και χαρακτηριστικών του πληθυσμού (Kasiske et al., 2010).

Παραμένουν αμφιλεγόμενα σημεία σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο στους KTRs, κυρίως αναφορικά με την εξισορρόπηση μεταξύ ωφελειών και πιθανών βλαβών. Η υπερδιάγνωση—η αναγνώριση νεοπλασιών με ήπια ή αργή βιολογική συμπεριφορά, οι οποίες ενδέχεται να μην επηρεάσουν τη συνολική επιβίωση—αποτελεί σοβαρή ανησυχία, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε περιττές επεμβάσεις, αυξημένο άγχος και προσαρμογές στην ανοσοκαταστολή. Επιπλέον, η ευαισθησία και η ειδικότητα των παραδοσιακών διαγνωστικών εργαλείων μπορεί να μεταβάλλονται στον ανοσοκατασταλαμένο πληθυσμό, απαιτώντας προσεκτική ερμηνεία των ευρημάτων και συνετή χρήση επιβεβαιωτικών εξετάσεων (Naik et al., 2023).

Η συμμόρφωση των ασθενών στις συστάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου αποτελεί μία ακόμα σημαντική πρόκληση. Παράγοντες όπως η χαμηλή υγειονομική παιδεία, τα πρακτικά εμπόδια και οι συνυπάρχουσες ιατρικές προτεραιότητες συχνά μειώνουν τη συμμετοχή. Δομημένα προγράμματα επιβίωσης, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και ενσωμάτωση υπενθυμίσεων σε ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία μπορούν να βελτιώσουν τα ποσοστά συμμόρφωσης και τα τελικά αποτελέσματα (Suh et al., 2023).

Μελλοντικές κατευθύνσεις στον προσυμπτωματικό έλεγχο για τους λήπτες μεταμοσχεύσεων περιλαμβάνουν την ενσωμάτωση πολυομικών προσεγγίσεων, που συνδυάζουν δεδομένα γονιδιωματικής, πρωτεωμικής, μεταβολομικής και μικροβιώματος για την εκτίμηση κινδύνου και την πρόωπη ανίχνευση κακοηθειών. Παράλληλα, η πρόοδος στην ανοσολογική παρακολούθηση—συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης του ρεπερτορίου των T-κυττάρων και της έκφρασης σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού—μπορεί να προσφέρει επιπρόσθετα εργαλεία για την επιτήρηση και τη σταδιοποίηση του ογκολογικού κινδύνου (Binnewies et al., 2018).

Συμπερασματικά, ο προσυμπτωματικός έλεγχος και η επιτήρηση των κακοηθειών αποτελούν κρίσιμες πτυχές της μεταμοσχευτικής φροντίδας, απαιτώντας μια εξατομικευμένη και πολυδιάστατη προσέγγιση που να λαμβάνει υπόψη τους ιδιαίτερους ογκολογικούς κινδύνους και τις κλινικές προκλήσεις στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η συνεχιζόμενη καινοτομία σε συνδυασμό με την ανάπτυξη προγραμμάτων επικεντρωμένων στον ασθενή προσφέρουν ελπίδες για μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζονται με τον καρκίνο σε αυτήν την ευάλωτη πληθυσμιακή ομάδα.

8. Στρατηγικές πρόληψης καρκίνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου και της δυσμενούς πρόγνωσης των κακοηθειών στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (KTRs), οι αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης αποτελούν κρίσιμη συνιστώσα της μεταμοσχευτικής φροντίδας. Οι προσπάθειες πρόληψης σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να ανταποκρίνονται στον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της ογκογένεσης, ενσωματώνοντας τροποποιήσεις στην ανοσοκατασταλτική αγωγή, αντι-ιικές παρεμβάσεις, εμβολιασμό, αλλαγές στον τρόπο ζωής, φωτοπροστασία, χημειοπρόληψη και αναδυόμενες εξατομικευμένες προσεγγίσεις. Ολιστικά προγράμματα πρόληψης μπορούν να μειώσουν σημαντικά το φορτίο των κακοηθειών, να βελτιώσουν την επιβίωση των ασθενών και να διατηρήσουν τη λειτουργία του μοσχεύματος.

Η βελτιστοποίηση των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων αποτελεί μία από τις ισχυρότερες στρατηγικές πρόληψης καρκίνου στους KTRs. Αν και η ανοσοκαταστολή είναι απαραίτητη για την αποτροπή απόρριψης του μοσχεύματος, η ογκογόνος δράση της είναι τεκμηριωμένη. Οι αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs), όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους, όχι μόνο καταστέλλουν την ανοσοεπιτήρηση, αλλά προάγουν και την ανάπτυξη όγκων μέσω άμεσων μοριακών μηχανισμών (Hojo et al., 1999). Στρατηγικές που αποσκοπούν στη μείωση της έκθεσης στους CNIs—είτε μέσω χορήγησης της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης είτε με συνδυασμό με μη CNI παράγοντες—έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση του ογκολογικού κινδύνου (Collett et al., 2023).

Οι αναστολείς της mTOR (mammalian target of rapamycin), όπως η σιρόλιμους και η εβερόλιμους, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην πρόληψη καρκίνου στους λήπτες μεταμοσχεύσεων. Εκτός από την ανοσοκατασταλτική τους δράση, διαθέτουν εγγενείς αντικαρκινικές ιδιότητες μέσω αναστολής της κυτταρικής πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης και της πρωτεϊνολύσεως—βασικών διεργασιών για την ανάπτυξη όγκων (Campistol et al., 2012). Τυχαιοποιημένες μελέτες και μελέτες κοόρτης έχουν δείξει ότι η μετάβαση από σχήματα με CNIs σε σχήματα με αναστολείς mTOR μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος και σαρκώματος Kaposi (Euvrard et al., 2012). Ωστόσο, οι αναστολείς mTOR σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πρωτεϊνουρία, δυσλιπιδαιμία και καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, γεγονός που απαιτεί προσεκτική επιλογή και παρακολούθηση των ασθενών.

Οι αντι-ιικές στρατηγικές αποτελούν βασικό πυλώνα πρόληψης των ιογενών σχετιζόμενων κακοηθειών. Η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών μετά τη μεταμόσχευση (PTLD). Προληπτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τον έλεγχο της ορολογικής κατάστασης δότη και λήπτη πριν τη μεταμόσχευση, την αποφυγή χρήσης αποδιοργανωτικών T-κυτταρικών θεραπειών σε EBV-αρνητικούς λήπτες, και τη συστηματική παρακολούθηση του ιικού φορτίου EBV στο περιφερικό αίμα μετά τη μεταμόσχευση για έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανενεργοποίησης (Caillard et al., 2006). Η προφυλακτική χορήγηση αντιικών παραγόντων, όπως η βαλγκανσικλοβίρη,

μπορεί να προσφέρει προστασία έναντι της EBV αντιγραφής, αν και η αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη PTLD παραμένει υπό συζήτηση (Dierickx and Habermann, 2018).

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί εξαιρετικά αποτελεσματική στρατηγική πρωτογενούς πρόληψης των σχετιζόμενων με HPV νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του τραχήλου, αιδοίου, πρωκτού και στοματοφάρυγγα. Το μη αθενισμένο εννεαδύναμο εμβόλιο καλύπτει τα πλέον ογκογόνα στελέχη του HPV και συστήνεται σε όλους τους υποψήφιους για μεταμόσχευση, κατά προτίμηση πριν την έναρξη σημαντικής ανοσοκαταστολής (Kumar et al., 2022). Αν και η ανοσογονικότητα του εμβολίου ενδέχεται να μειώνεται στους ανοσοκατασταλμένους, η μερική προστασία θεωρείται ωφέλιμη και στηρίζει την εφαρμογή εμβολιαστικών προγραμμάτων τόσο προ- όσο και μετα-μεταμοσχευτικά (Delerue et al., 2023).

Ο έλεγχος της λοίμωξης από τους ιούς ηπατίτιδας B (HBV) και C (HCV) είναι επίσης καίριος για τη μείωση του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) μετά τη μεταμόσχευση. Τα προγράμματα καθολικού εμβολιασμού κατά της HBV έχουν ήδη μειώσει παγκοσμίως την επίπτωση σχετιζόμενου HCC. Στους KTRs, ο προσυμπτωματικός έλεγχος, η αντιική προφύλαξη για HBV-θετικούς ασθενείς και η θεραπεία με άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα για τη λοίμωξη HCV έχουν βελτιώσει σημαντικά τα ηπατικά αποτελέσματα και ενδέχεται να μειώσουν τον μακροπρόθεσμο ογκολογικό κίνδυνο (Schreuder et al., 2017).

Η φωτοπροστασία αποτελεί θεμέλιο λίθο στην πρόληψη των καρκίνων του δέρματος στους KTRs. Δεδομένου ότι η υπεριώδης (UV) ακτινοβολία δρα συνεργικά με την ανοσοκαταστολή για την πρόκληση μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος, απαιτούνται εκτεταμένες στρατηγικές φωτοπροστασίας. Οι λήπτες θα πρέπει να εκπαιδεύονται στη χρήση αντηλιακών ευρέος φάσματος υψηλού δείκτη προστασίας (SPF), στη χρήση προστατευτικών ενδυμάτων και καπέλων, στην αναζήτηση σκιάς και στην αποφυγή έκθεσης κατά τις ώρες αιχμής (Euvrard et al., 2003). Η εκπαίδευση πρέπει να υπογραμμίζει ότι ακόμη και ελάχιστη έκθεση σε UV μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου στους ανοσοκατασταλμένους. Τα δερματολογικά προγράμματα επιτήρησης που ενσωματώνουν εκπαίδευση, τεχνικές αυτοεξέτασης και τακτικές επαγγελματικές δερματολογικές αξιολογήσεις έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη μείωση της νοσηρότητας από δερματικούς καρκίνους σε πληθυσμούς μεταμόσχευσης (Lott et al., 2010).

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής προσφέρουν επιπλέον δυνατότητες για την πρόληψη κακοηθειών. Η διακοπή καπνίσματος είναι καθοριστική, καθώς η χρήση καπνού συνδέεται με καρκίνο των πνευμόνων, της ουροδόχου κύστης και της κεφαλής και τραχήλου στους KTRs (Naik et al., 2023). Δομημένα προγράμματα διακοπής του καπνίσματος πρέπει να ενσωματώνονται στην προ- και μετα-μεταμοσχευτική φροντίδα. Η διατροφολογική υποστήριξη και η διαχείριση βάρους είναι επίσης σημαντικές, καθώς η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου, του μαστού, του ενδομητρίου και των νεφρών. Η τακτική σωματική άσκηση συμβάλλει όχι μόνο στον έλεγχο του βάρους αλλά και σε άμεσες αντικαρκινικές δράσεις μέσω της

ρύθμισης της ανοσοποιητικής λειτουργίας και της συστηματικής φλεγμονής (Grulich et al., 2007).

Οι στρατηγικές χημειοπρόληψης, αν και βρίσκονται ακόμη υπό διαμόρφωση, έχουν επιδείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε συγκεκριμένα πλαίσια. Συστηματικά ρετινοειδή, όπως η ακιτρετίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της υποτροπής δερματικών ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε λήπτες μεταμόσχευσης υψηλού κινδύνου. Τα ρετινοειδή προάγουν τη διαφοροποίηση του επιθηλίου και καταστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ωστόσο η χρήση τους περιορίζεται λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ξηρότητα των βλεννογόνων και του δέρματος, υπερλιπιδαιμία και ηπατοτοξικότητα (Eunvard et al., 2012). Οι αναστολείς της mTOR, όπως προαναφέρθηκε, συνδυάζουν ανοσοκατασταλτικά και αντικαρκινικά οφέλη, και η έρευνα συνεχίζεται με στόχο τη διεύρυνση των ενδείξεών τους στο πεδίο της χημειοπρόληψης.

Οι σύγχρονες προσεγγίσεις πρόληψης εστιάζουν ολοένα και περισσότερο στην εξατομίκευση. Η γονιδιωματική ανάλυση ληπτών και δοτών μπορεί να εντοπίσει άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, με βάση κληρονομικές μεταλλάξεις σε οδούς επιδιόρθωσης DNA, γονίδια ανοσοαπόκρισης ή ογκογονίδια (Sender et al., 2021). Οι πολυγονιδιακοί δείκτες κινδύνου (polygenic risk scores), αν και δεν εφαρμόζονται ακόμη ευρέως, ενδέχεται μελλοντικά να συμβάλουν στη διαμόρφωση εξατομικευμένων στρατηγικών επιτήρησης και πρόληψης.

Η ανοσολογική παρακολούθηση, περιλαμβανομένης της αξιολόγησης της λειτουργίας των T-κυττάρων, των προφίλ κυτοκινών και της έκφρασης μορίων ελέγχου (checkpoint molecules), μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο καρκίνου και να κατευθύνει προσαρμογές της ανοσοκαταστολής (Binnewies et al., 2018). Η εξατομίκευση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής ώστε να περιορίζεται ο ογκογονικός κίνδυνος διατηρώντας παράλληλα την ανοχή του μοσχεύματος αποτελεί βασική προτεραιότητα της ερευνητικής δραστηριότητας.

Η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος αναδεικνύεται σε καινοτόμο πεδίο πρόληψης καρκίνου. Η δυσβίωση του εντέρου, η οποία επιδεινώνεται από την ανοσοκαταστολή και τη χρήση αντιβιοτικών, έχει συσχετιστεί με συστηματική φλεγμονή και ανοσολογική απορρύθμιση. Η χορήγηση προβιοτικών, η μεταμόσχευση κοπρικής μικροχλωρίδας και διατροφικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αποκατάσταση της μικροβιακής ποικιλομορφίας ενδέχεται να προάγουν την ανοσολογική ομοιόσταση και να μειώσουν τον καρκινικό κίνδυνο—αν και τα κλινικά δεδομένα σε πληθυσμούς μεταμόσχευσης παραμένουν προκαταρκτικά (Sender et al., 2021).

Παρεμβάσεις που αφορούν το περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένης της ελαχιστοποίησης επαγγελματικών ή ψυχαγωγικών εκθέσεων σε τεκμηριωμένους καρκινογόνους παράγοντες (π.χ. βιομηχανικά χημικά, ιοντίζουσα ακτινοβολία), μπορούν επιπλέον να συμβάλουν στη μείωση του κινδύνου. Η συμβουλευτική σχετικά με τον τρόπο ζωής, τις περιβαλλοντικές εκθέσεις και την τήρηση των προληπτικών ελέγχων θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της μεταμοσχευτικής εκπαίδευσης.

Τέλος, οι δημόσιες υγειονομικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της εμβολιαστικής κάλυψης, την προώθηση της ηλιοπροστασίας και την ευαισθητοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου στους μεταμοσχευμένους είναι καθοριστικής σημασίας. Η συνεργασία μεταξύ μεταμοσχευτικών κέντρων, δερματολόγων, ογκολόγων και δημόσιων υγειονομικών φορέων μπορεί να διευκολύνει τη διάχυση των βέλτιστων πρακτικών και τη βελτιστοποίηση της προληπτικής φροντίδας.

Συμπερασματικά, η πρόληψη του καρκίνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος απαιτεί μια πολυεπίπεδη προσέγγιση, που στοχεύει σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, στη βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής, στον έλεγχο των ογκογόνων ιογενών λοιμώξεων, στην προαγωγή υγιεινών συμπεριφορών και στην αξιοποίηση καινοτόμων τεχνολογιών. Εξατομικευμένες στρατηγικές βασισμένες σε γενετικά, ανοσολογικά και μικροβιακά προφίλ δύνανται να ενισχύσουν την πρόληψη στο μέλλον. Μέσω συντονισμένων διεπιστημονικών προσπαθειών και εκπαιδευτικών παρεμβάσεων προσαρμοσμένων στον ασθενή, είναι εφικτή η ουσιαστική μείωση του ογκολογικού φορτίου και η βελτίωση της μακροπρόθεσμης έκβασης των ληπτών μοσχεύματος.

9. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις και Προκλήσεις στην Ογκολογία Μεταμοσχευμένων Ασθενών

Η αντιμετώπιση των κακοηθειών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (KNM) ενέχει ιδιαίτερες θεραπευτικές προκλήσεις, καθώς απαιτείται η λεπτή ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικού ογκολογικού ελέγχου και διατήρησης της λειτουργίας του μοσχεύματος. Οι συμβατικές αντικαρκινικές θεραπείες πρέπει να προσαρμόζονται με βάση τις μεταβολές στη φαρμακοκινητική, τις ανοσοκαταστολή-επαγόμενες ευπάθειες και τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος, απαιτώντας μία εξαιρετικά εξατομικευμένη και διεπιστημονική προσέγγιση. Η ενότητα αυτή διερευνά τις ιδιαιτερότητες της χειρουργικής, της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας, των στοχευμένων θεραπειών και της διαχείρισης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στο πλαίσιο της μεταμοσχευτικής ογκολογίας.

Η χειρουργική εξαίρεση παραμένει η βασική θεραπευτική στρατηγική για πολλά συμπαγή νεοπλάσματα στους KNM, όπως το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC), οι δερματικοί καρκίνοι και τα πρώιμα γαστρεντερικά ή μαστικά νεοπλάσματα. Η χειρουργική θεραπεία προσφέρει την προοπτική ριζικής ίασης χωρίς τις συστηματικές τοξικότητες που συνδέονται με τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία (Collett et al., 2023). Ωστόσο, η περιεγχειρητική φροντίδα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή: οι ανατομικές αλλοιώσεις από προηγούμενες επεμβάσεις, η διαταραγμένη επούλωση λόγω ανοσοκαταστολής και ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων πρέπει να ληφθούν υπόψη. Η ενδεδειγμένη προεγχειρητική σχεδίαση, η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και η βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής γύρω από τον χειρουργικό χρόνο είναι κρίσιμες για την αποφυγή επιπλοκών (Hojo et al., 1999). Σε περιπτώσεις εντόπισης της νεοπλασίας στο μεταμοσχευμένο νεφρό, ενδέχεται να απαιτηθεί νεφρεκτομή του μοσχεύματος και επαναφορά σε αιμοκάθαρση ή σχεδιασμός επαναμεταμόσχευσης.

Η χημειοθεραπεία αποτελεί σύνθετο θεραπευτικό δίλημμα στους KNM. Πολλοί κυτταροτοξικοί παράγοντες, ιδίως τα πλατινούχα σκευάσματα και τα ανταγωνιστικά των πυριμιδινών, είναι νεφροτοξικοί, απαιτώντας προσαρμογή της δόσης και στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (Naik et al., 2023). Η μειωμένη νεφρική κάθαρση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική, αυξάνοντας τον κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας. Επιπλέον, οι μυελοκατασταλτικές δράσεις της χημειοθεραπείας επιτείνονται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, αυξάνοντας τη νοσηρότητα λόγω λοιμώξεων. Ορισμένα χημειοθεραπευτικά μπορεί να προκαλέσουν απόρριψη μοσχεύματος μέσω ανοσοενεργοποίησης ή απελευθέρωσης κυτταροκινών. Επομένως, η επιλογή και εξατομίκευση των σχημάτων χημειοθεραπείας είναι απαραίτητη, προτιμώντας φάρμακα με μειωμένη νεφροτοξικότητα και χορήγηση παραγόντων διέγερσης λευκοκυττάρων (G-CSF) για την πρόληψη της ουδετεροπενίας (Kasiske et al., 2010). Η στενή συνεργασία ογκολόγων και νεφρολόγων μεταμοσχεύσεων είναι καθοριστική για την επίτευξη αντινεοπλασματικής αποτελεσματικότητας χωρίς απώλεια της λειτουργίας του μοσχεύματος.

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή για τοπικό έλεγχο νεοπλασιών, αλλά συνοδεύεται από ειδικούς κινδύνους στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη στο μεταμοσχευμένο νεφρό, οδηγώντας σε νεφρίτιδα από ακτινοβολία με χαρακτηριστικά αγγειακής βλάβης, σπειραματοσκλήρυνσης και διάμεσης ίνωσης (Vajdic et al., 2006). Η γειτνίαση του μοσχεύματος με το πεδίο ακτινοβολίας—ιδίως σε νεοπλάσματα της πυέλου, της κοιλιάς ή του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου—απαιτεί ιδιαίτερα ακριβή σχεδιασμό θεραπείας. Τεχνικές όπως η ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης (IMRT) και η πρωτονική ακτινοθεραπεία επιτρέπουν μεγαλύτερη ακρίβεια στη στόχευση του όγκου με ελαχιστοποίηση της έκθεσης των υγιών ιστών, περιλαμβανομένου και του μοσχεύματος (Engels et al., 2011). Η χρήση προστατευτικών μέσων και οι τροποποιήσεις στη θέση του σώματος κατά τη διάρκεια των συνεδριών μειώνουν περαιτέρω την ανεπιθύμητη έκθεση. Η απεικονιστική χαρτογράφηση του πεδίου ακτινοβολίας μέσω αξονικής τομογραφίας είναι αναγκαία για την ελαχιστοποίηση της νεφρικής βλάβης.

Η έλευση της ανοσοθεραπείας, ιδίως των αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs) που στοχεύουν τους PD-1, PD-L1 και CTLA-4, έχει αλλάξει ριζικά τη διαχείριση πολλών συμπαγών όγκων, περιλαμβανομένων του μελανώματος, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και του RCC. Ωστόσο, στους KNM, οι ICIs ενέχουν υψηλό κίνδυνο οξείας απόρριψης του μοσχεύματος λόγω της αποκατάστασης των κυτταροτοξικών ανοσολογικών μηχανισμών, που στρέφονται όχι μόνο έναντι του όγκου αλλά και κατά του μοσχεύματος (Lipson et al., 2023). Τα ποσοστά απόρριψης μετά από θεραπεία με ICIs κυμαίνονται μεταξύ 30% και 50%, συχνά οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη απώλεια του μοσχεύματος (Delyon et al., 2020).

Στρατηγικές μείωσης του κινδύνου απόρριψης κατά τη χορήγηση ICIs περιλαμβάνουν τη διατήρηση χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών, τροποποίηση της βασικής ανοσοκαταστολής και αυστηρή επιλογή ασθενών (Lipson et al., 2023). Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν την προληπτική νεφρεκτομή του μοσχεύματος σε περιπτώσεις αποτυχημένου μοσχεύματος πριν την έναρξη των ICIs. Η ανάπτυξη βιοδεικτών, όπως η

έκφραση του PD-L1 σε βιοψίες του μοσχεύματος, ενδέχεται μελλοντικά να κατευθύνει την επιλογή των ασθενών και την αξιολόγηση κινδύνου. Παρά τους κινδύνους, η χρήση ICIs έχει οδηγήσει σε σημαντικές ανταποκρίσεις και επιβίωση σε επιλεγμένους KNM με προχωρημένες κακοήθειες (Murakami et al., 2020).

Οι στοχευμένες θεραπείες προσφέρουν επιπρόσθετες επιλογές για την αντικαρκινική αγωγή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs), όπως η σουντινίμπη, η παζοπανίμπη και η αξιτινίμπη, έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) και σε άλλες κακοήθειες. Οι TKIs αναστέλλουν κυρίως την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω στόχευσης των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) και των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα αιμοπεταλίων (PDGFR) (Simmons et al., 2022). Ωστόσο, οι TKIs μπορεί να επιδεινώσουν την υπέρταση, την πρωτεϊνουρία και τη νεφρική λειτουργία, απαιτώντας στενή παρακολούθηση στους KNM. Σημαντικά, οι αναστολείς της mTOR, ήδη χρησιμοποιούμενοι ως ανοσοκατασταλτικά, προσφέρουν αντικαρκινικά οφέλη και ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για νεοπλάσματα όπως το σάρκωμα Kaposi και τα μη μελανωματικά δερματικά καρκινώματα (NMSC) (Campistol et al., 2012).

Η διαχείριση της ανοσοκαταστολής κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, χωρίς σαφώς καθορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Η μείωση ή διακοπή των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μπορεί να ενισχύσει την αντικαρκινική ανοσοαπάντηση, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο οξείας απόρριψης. Ο βαθμός τροποποίησης εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο της κακοήθειας, τον επείγοντα χαρακτήρα της θεραπείας, τη σταθερότητα της λειτουργίας του μοσχεύματος και τη διάθεση του ασθενούς να αποδεχθεί τον κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος (Grulich et al., 2007). Σε χαμηλής κακοήθειας νεοπλάσματα, όπως εντοπισμένα δερματικά καρκινώματα, μια ήπια μείωση της ανοσοκαταστολής μπορεί να επαρκεί, ενώ σε επιθετικές ή μεταστατικές νόσους, μπορεί να απαιτείται ουσιαστικός περιορισμός ή και διακοπή.

Η μετάβαση από αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs) σε αναστολείς της mTOR αποτελεί κοινή στρατηγική, εκμεταλλευόμενη τις αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις της σιρόλιμους και της εβερόλιμους, με παράλληλη μείωση του ογκογόνου κινδύνου που σχετίζεται με τους CNIs (Euvrard et al., 2012). Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή δεν είναι εφικτή για όλους τους ασθενείς, ιδίως σε όσους εμφανίζουν δυσανεξία στους αναστολείς mTOR ή προϋπάρχουσα πρωτεϊνουρία. Είναι απαραίτητη η εξατομικευμένη ανάλυση κινδύνου-οφέλους και η διαφανής συζήτηση με τον ασθενή.

Η διεπιστημονική φροντίδα είναι υψίστης σημασίας για τη διαχείριση του καρκίνου στους KNM. Η δημιουργία εξειδικευμένων μεταμοσχευτικο-ογκολογικών ιατρείων, που ενσωματώνουν μεταμοσχευτές, νεφρολόγους, ογκολόγους, δερματολόγους, λοιμωξιολόγους και παρηγορικούς ιατρούς, ενισχύει τον συντονισμό, βελτιστοποιεί τα θεραπευτικά πλάνα και οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς (Collett et al., 2023). Οι ογκολογικές επιτροπές που περιλαμβάνουν ειδικούς μεταμοσχεύσεων

διασφαλίζουν ότι οι ιδιαιτερότητες του μοσχεύματος λαμβάνονται υπόψη στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Η μεταμοσχευτική ογκολογία συνοδεύεται συχνά από ηθικά διλήμματα. Οι κλινικοί ιατροί καλούνται να αποφασίσουν εάν θα δώσουν προτεραιότητα στη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος ή στη ριζική αντικαρκινική θεραπεία με κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος. Η ενημερωμένη συγκατάθεση πρέπει να καλύπτει σαφώς τα πιθανά ενδεχόμενα, όπως την εξάρτηση από αιμοκάθαρση μετά την απόρριψη του μοσχεύματος και την πιθανότητα επαναμεταμόσχευσης. Οι αξίες και οι προτιμήσεις του ασθενούς πρέπει να καθοδηγούν τις θεραπευτικές επιλογές, ενώ η παρηγορική φροντίδα πρέπει να ενσωματώνεται από νωρίς στην αντιμετώπιση των προχωρημένων καρκίνων, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την υποστήριξη της λήψης αποφάσεων (Murakami et al., 2020).

Τα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη αποκαλύπτουν τις προκλήσεις της θεραπείας κακοήθειας στους ΚΝΜ. Μελέτες δείχνουν σταθερά χαμηλότερα ποσοστά ειδικής για τον καρκίνο και συνολικής επιβίωσης στους ΚΝΜ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό καρκινοπαθών, ακόμη και μετά την προσαρμογή για το στάδιο και το είδος θεραπείας (Webster et al., 2024). Αυτά τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν όχι μόνο βιολογικές διαφορές στη συμπεριφορά των όγκων, αλλά και τους θεραπευτικούς περιορισμούς που επιβάλλει η ανάγκη διατήρησης της ανοσοκαταστολής.

Συμπερασματικά, η θεραπεία των κακοηθειών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος απαιτεί μία λεπτομερώς ισορροπημένη, διεπιστημονική προσέγγιση που συνδυάζει την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα με τη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος. Η χειρουργική εξαίρεση προτιμάται για εντοπισμένες νεοπλασίες, ενώ η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία πρέπει να προσαρμόζονται προσεκτικά. Οι νεότερες στοχευμένες θεραπείες προσφέρουν νέες προοπτικές, απαιτώντας ταυτόχρονα εντατική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής και η ισχυρή διεπιστημονική συνεργασία είναι καθοριστικές για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών θεραπευτικών εκβάσεων.

10. Αναδυόμενες Θεραπείες και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Το θεραπευτικό τοπίο για τον καρκίνο σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (KTRs) εξελίσσεται ραγδαία, καθοδηγούμενο από προόδους στην ανοσοθεραπεία, τις κυτταρικές θεραπείες, την εξατομικευμένη ογκολογία και τις στρατηγικές καθοδηγούμενες από βιοδείκτες. Οι νέες αυτές θεραπευτικές προσεγγίσεις προσφέρουν τη δυνατότητα βελτίωσης της ογκολογικής πρόγνωσης, αλλά εγείρουν και μοναδικές προκλήσεις όσον αφορά την εξισορρόπηση της εκρίζωσης του καρκίνου με τη διατήρηση της ανοχής του μοσχεύματος. Η κατανόηση αυτών των καινοτόμων προσεγγίσεων και των συνεπειών τους στον μεταμοσχευτικό πληθυσμό είναι κρίσιμη για τη βελτιστοποίηση των μελλοντικών στρατηγικών φροντίδας.

Νέες γενιές αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs) έχουν επεκταθεί πέραν των στόχων PD-1, PD-L1 και CTLA-4, προσφέροντας πιο επιλεκτική τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης. Μόρια όπως το LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3), το TIM-3 και το TIGIT εκφράζονται σε T λεμφοκύτταρα και φυσικούς φονείς (NK) και βρίσκονται υπό διερεύνηση (Andrews et al., 2021). Θεραπείες που στοχεύουν αυτά τα μόρια, όπως το relatlimab (αντί-LAG-3) και πειραματικά μονοκλωνικά αντισώματα κατά TIM-3 ή TIGIT, αποσκοπούν στη λεπτή ρύθμιση της ανοσοδιέγερσης, ενδεχομένως μειώνοντας τον κίνδυνο οξείας απόρριψης μοσχεύματος συγκριτικά με την ευρεία αναστολή του PD-1. Μελέτες πρώιμων φάσεων υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός αναστολέων (π.χ. anti-PD-1 με anti-LAG-3) μπορεί να επιφέρει ισχυρή αντικαρκινική δράση με διαφοροποιημένο προφίλ τοξικότητας (Postow et al., 2022). Στους KTRs, οι επόμενης γενιάς ICIs ενδέχεται να επιτρέψουν αποτελεσματική ανοσολογική εκκρίζωση όγκου με διατήρηση της νεφρικής μοσχευτικής λειτουργίας, αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη και απαιτούνται στοχευμένες μελέτες υψηλής ποιότητας.

Οι κυτταρικές θεραπείες, ιδίως οι θεραπείες με T-κύτταρα με χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR-T), έχουν μεταμορφώσει τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών, επιτυγχάνοντας άνευ προηγουμένου ποσοστά ύφεσης σε ανθεκτικές B-λεμφοκυτταρικές λευχαιμίες και λεμφώματα. Ωστόσο, η εφαρμογή των CAR-T σε KTRs παραμένει πειραματική, λόγω της πιθανότητας πρόκλησης οξείας απόρριψης μέσω ευρείας ενεργοποίησης των T-κυττάρων (Gauthier et al., 2021). Διερευνώνται στρατηγικές όπως η τροποποίηση των υπομονάδων ενεργοποίησης των CAR-T ή η ενσωμάτωση "διακοπών αυτοκαταστροφής" για έλεγχο της τοξικότητας και της απόρριψης. Επιπλέον, οι θεραπείες με ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs), τα οποία προάγουν την ανοσολογική ανοχή, μελετώνται για δυνητικά διπλό όφελος: πρόληψη καρκίνου και αποφυγή απόρριψης μοσχεύματος (Todo et al., 2016).

Τα T-κύτταρα με μηχανικά τροποποιημένους υποδοχείς αντιγόνου (TCR-T) αποτελούν άλλη καινοτόμο προσέγγιση, προσφέροντας στοχευμένη αναγνώριση ενδοκυτταρικών νεοαντιγόνων. Η δυνατότητα προσαρμογής αυτών των υποδοχέων επιτρέπει την αποφυγή κοινών αλλοαντιγόνων, ελαχιστοποιώντας θεωρητικά τον κίνδυνο απόρριψης. Ωστόσο, η πιθανότητα εκτός στόχου δράσεων και οι τεχνικές δυσκολίες στην εξατομικευμένη σχεδίαση περιορίζουν ακόμη τη διαδεδομένη χρήση (Rapoport et al., 2015).

Η ογκολυτική ιοθεραπεία χρησιμοποιεί γενετικώς τροποποιημένους ιούς για επιλεκτική λύση των καρκινικών κυττάρων και ενεργοποίηση συστηματικής αντικαρκινικής ανοσίας. Παράγοντες όπως το talimogene laherparepvec (T-VEC), ένας ογκολυτικός ιός του απλού έρπητα, έχουν ήδη δείξει αποτελεσματικότητα στο μελάνωμα (Russell et al., 2019). Σε KTRs, η τοπική ανοσοδιέγερση από ιοθεραπεία θεωρείται πλεονεκτική, με δυνητική αποφυγή συστηματικής φλεγμονής και κινδύνου απόρριψης. Ωστόσο, η ασφάλεια, ειδικά όσον αφορά τη διάδοση του ιού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

Το μικροβίωμα του εντέρου αναγνωρίζεται ως βασικός ρυθμιστής της συστηματικής ανοσίας και της ογκογένεσης. Η δυσβίωση έχει συσχετιστεί με μειωμένη αντικαρκινική

ανοσία και αυξημένο καρκινικό κίνδυνο (Sender et al., 2021). Η αποκατάσταση του μικροβιώματος μέσω μεταμόσχευσης κοπρανών μικροχλωρίδας (FMT), προβιοτικών ή πρεβιοτικών ενδέχεται να ενισχύσει την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία. Πιλοτικές μελέτες δείχνουν ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των ICIs, και οι εν εξελίξει κλινικές δοκιμές διερευνούν την ασφάλεια τέτοιων παρεμβάσεων στους KTRs (Routy et al., 2018).

Οι εξατομικευμένες στρατηγικές ανοσοκαταστολής ενδέχεται να μεταβάλουν ριζικά το πεδίο της μεταμοσχευτικής ογκολογίας. Οι παραδοσιακές σταθερές δόσεις ενδέχεται να μην επαρκούν για τις ανάγκες των ογκολογικών ασθενών. Η δυναμική παρακολούθηση του ανοσολογικού προφίλ (π.χ. φαινότυποι T-κυττάρων, κυτταροκινών, προφίλ γονιδιακής έκφρασης) μπορεί να καθοδηγήσει προσαρμογές της ανοσοκαταστολής ώστε να επιτυγχάνεται η λεπτή ισορροπία μεταξύ αντικαρκινικής ανοσίας και ανοχής του μοσχεύματος (Binnewies et al., 2018).

Οι υγρές βιοψίες, περιλαμβανομένης της ανάλυσης κυκλοφορούντος ογκογονικού DNA (ctDNA), κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) και εξωσωμάτων, προσφέρουν μη επεμβατικά μέσα διάγνωσης και παρακολούθησης καρκίνου. Σε KTRs, όπου οι κλασικές βιοψίες ενέχουν κινδύνους για το μόσχευμα, οι υγρές βιοψίες αποτελούν δελεαστική εναλλακτική. Η ανίχνευση ctDNA μπορεί να επιτρέψει έγκαιρη διάγνωση υποτροπής, αξιολόγηση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου και παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία (Suh et al., 2023).

Η τεχνητή νοημοσύνη (AI) και η μηχανική μάθηση αναμένεται να μεταμορφώσουν την μεταμοσχευτική ογκολογία. Η ενοποίηση δεδομένων από πολλαπλές πηγές (κλινικά, γενωμικά, απεικονιστικά, ανοσολογικά) μπορεί να προβλέψει κινδύνους, να καθοδηγήσει την επιλογή θεραπείας και να εξατομικεύσει την παρακολούθηση. Οι AI αλγόριθμοι ήδη βελτιώνουν την ακρίβεια στην ανάλυση δερματοσκοπικών εικόνων, στην ανίχνευση πνευμονικών οζιδίων και στην πρόβλεψη απόρριψης (Esteva et al., 2017).

Οι στρατηγικές εμβολιασμού πέρα από την πρόληψη λοιμώξεων εξετάζονται επίσης. Εξατομικευμένα εμβόλια καρκίνου έναντι νεοαντιγόνων του όγκου βρίσκονται υπό ανάπτυξη με σκοπό την επαγωγή ισχυρής ανοσολογικής απόκρισης χωρίς ενεργοποίηση αλλοαντιδραστικών T-κυττάρων (Ott et al., 2017). Αν και τα πρώτα αποτελέσματα σε ανοσορροπισμένους ασθενείς είναι ενθαρρυντικά, η προσαρμογή σε μεταμοσχευτικούς πληθυσμούς παραμένει σύνθετη, αλλά πολλά υποσχόμενη.

Τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων βασισμένα στη νανοτεχνολογία προσφέρουν μια καινοτόμο προοπτική. Οι νανοφορείς μπορούν να εγκλείσουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ανοσοτροποποιητικά ή γενετικό υλικό, επιτρέποντας στοχευμένη απελευθέρωση στον όγκο με ταυτόχρονη προστασία των υγιών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του μοσχεύματος (Peer et al., 2007). Η υψηλή ακρίβεια αυτών των τεχνολογιών μπορεί να μειώσει τη συστηματική τοξικότητα και να καταστήσει εφικτή τη χρήση ισχυρών αντικαρκινικών παραγόντων, που παλαιότερα θεωρούνταν υπερβολικά επικίνδυνοι για λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης.

Οι τεχνολογίες γονιδιακής τροποποίησης, όπως το CRISPR-Cas9, διαθέτουν μεταμορφωτικό δυναμικό, αλλά απέχουν ακόμη σημαντικά από την κλινική εφαρμογή στους μεταμοσχευμένους. Θεωρητικά, η γονιδιακή επεξεργασία θα μπορούσε να διορθώσει κληρονομικές μεταλλάξεις που προδιαθέτουν σε καρκίνο, να τροποποιήσει ανοσιακά κύτταρα για ενισχυμένη αντικαρκινική δράση ή να μειώσει την ανοσογονικότητα των μοσχευμάτων μέσω τροποποίησης των σχετικών αντιγόνων. Ωστόσο, σοβαρά ηθικά, τεχνικά και ζητήματα ασφάλειας πρέπει να ξεπεραστούν προτού αυτές οι στρατηγικές καταστούν εφικτές στην πράξη.

Συνολικά, οι αναδυόμενες θεραπευτικές στρατηγικές στην ογκολογία μεταμοσχεύσεων επεκτείνουν ραγδαία το διαθέσιμο θεραπευτικό οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση του καρκίνου στους KTRs. Παρότι οι τεχνολογίες αυτές υπόσχονται βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα, απαιτούν προσεκτική προσαρμογή στο ιδιαίτερο ανοσολογικό περιβάλλον των μεταμοσχευμένων ασθενών. Η ασφαλής και αποτελεσματική ενσωμάτωσή τους στην κλινική πράξη προϋποθέτει αυστηρά κλινικά πρωτόκολλα, διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ ογκολογίας και μεταμοσχεύσεων και εις βάθος κατανόηση της ανοσοβιολογίας της μεταμόσχευσης.

11. Συζήτηση

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις σοβαρότερες προκλήσεις για τη μακροχρόνια επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (KTRs). Παρά τις σημαντικές προόδους στην ανοσολογία της μεταμόσχευσης και τη βελτίωση της υποστηρικτικής φροντίδας, τα κακοήγη νεοπλάσματα έχουν αναδειχθεί ως κύρια αιτία θνησιμότητας μετά τη μεταμόσχευση, ισοδύναμη με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος (Webster et al., 2024). Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσοκαταστολής, εξασθενημένης ανοσοεπιτήρησης, ογκογόνων ιογενών λοιμώξεων και περιβαλλοντικών παραγόντων συμβάλλει στην εμφάνιση μιας ιδιαίτερης και συχνά επιθετικής μορφής καρκίνου σε αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό. Η κατανόηση αυτών των δυναμικών είναι κρίσιμη για τη βελτιστοποίηση της πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης, της θεραπείας και της επιβίωσης των μεταμοσχευμένων ασθενών.

Η επίπτωση του καρκίνου στους KTRs είναι πολλαπλάσια συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, με τους τυποποιημένους λόγους επίπτωσης (SIRs) για ορισμένα νεοπλάσματα—όπως τα μη μελανωματικά καρκινώματα του δέρματος (NMSC) και οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές μετά τη μεταμόσχευση (PTLD)—να φτάνουν έως και τις 100 φορές (Eunvard et al., 2003· Engels et al., 2011). Παρά τις προόδους στη χειρουργική, χημειοθεραπευτική και ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση, η θνησιμότητα λόγω καρκίνου παραμένει δυσανάλογα υψηλή στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (Collett et al., 2023). Αυτή η ανισότητα αντικατοπτρίζει τόσο βιολογικούς παράγοντες—όπως η πιο επιθετική συμπεριφορά των όγκων—όσο και κλινικούς, όπως καθυστερημένη διάγνωση, περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια του μοσχεύματος και πολύπλοκα προφίλ συνοσηρότητας.

Οι παραδοσιακές αντικαρκινικές θεραπείες απαιτούν προσαρμογή στους KTRs. Η χημειοθεραπεία, αν και συχνά αναγκαία, σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους νεφροτοξικότητας, ευκαιριακών λοιμώξεων και διαταραχής επούλωσης τραυμάτων (Naik et al., 2023). Ομοίως, η ακτινοθεραπεία ενέχει κινδύνους για τη λειτουργία του μοσχεύματος, ιδιαίτερα όταν ο όγκος βρίσκεται κοντά στον μεταμοσχευμένο νεφρό (Vajdic et al., 2006). Το πιο κρίσιμο, όμως, είναι ότι οι αναστολείς των σημείων ελέγχου της ανοσοαπόκρισης (ICIs)—παρά την εντυπωσιακή τους αποτελεσματικότητα στον γενικό ογκολογικό πληθυσμό—έχουν προκαλέσει υψηλά ποσοστά οξείας απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος στους KTRs (Lipson et al., 2023). Αυτά τα ευρήματα αναδεικνύουν το θεμελιώδες δίλημμα στην ογκολογία μεταμοσχεύσεων: η ανάγκη για ενεργοποίηση της ανοσίας για την καταπολέμηση του καρκίνου πρέπει να εξισορροπείται με την ανάγκη διατήρησης της ανοχής του μοσχεύματος.

Οι αναδυόμενες θεραπείες, αν και ελπιδοφόρες, εισάγουν νέα επίπεδα πολυπλοκότητας. Η ανάπτυξη πιο επιλεκτικών ανοσοτροποποιητών που στοχεύουν τις οδούς LAG-3, TIM-3 και TIGIT ίσως μειώσει τον κίνδυνο απόρριψης σε σχέση με την αναστολή PD-1 (Andrews et al., 2021). Κυτταρικές θεραπείες, όπως τα CAR-T και τα T-λεμφοκύτταρα με τροποποιημένο TCR, προσφέρουν στοχευμένη προσβολή των νεοπλασματικών αντιγόνων, αλλά ο συστηματικός τους χαρακτήρας ενεργοποίησης παραμένει εμπόδιο για ασφαλή χρήση σε μεταμοσχευμένους (Gauthier et al., 2021). Η ογκολυτική ιοθεραπεία και η τροποποίηση του μικροβιώματος συνιστούν καινοτόμες προσεγγίσεις για την ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας με πιθανή διατήρηση του μοσχεύματος, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα στους μεταμοσχευμένους είναι ακόμη περιορισμένα (Russell et al., 2019· Routy et al., 2018).

Ηθικά διλήμματα διατρέχουν κάθε θεραπευτική απόφαση στην ογκολογία μεταμοσχεύσεων. Όταν η αντικαρκινική θεραπεία ενέχει σημαντικό κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος, οι κλινικοί ιατροί και οι ασθενείς καλούνται να επιλέξουν μεταξύ της επιμήκυνσης της επιβίωσης και της διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας. Για ορισμένους ασθενείς—ειδικά εκείνους με περιορισμένη πρόσβαση σε αιμοκάθαρση ή επαναμεταμόσχευση—η απώλεια του μοσχεύματος μπορεί να είναι αδιαπραγμάτευτη, ακόμη και αν η θεραπεία μπορεί θεωρητικά να ελέγξει τον καρκίνο. Η διαδικασία συναίνεσης πρέπει επομένως να περιλαμβάνει αναλυτική συζήτηση των κινδύνων, των ωφελειών και των εναλλακτικών, με ρητή ενσωμάτωση των αξιών και προτιμήσεων του ασθενούς (Murakami et al., 2020).

Η απουσία ειδικά σχεδιασμένων κλινικών μελετών για μεταμοσχευμένους αποτελεί μείζον εμπόδιο στην τεκμηριωμένη διαχείριση του καρκίνου στους KTRs. Οι περισσότεροι βασικοί ογκολογικοί κλινικές δοκιμές αποκλείουν τους μεταμοσχευμένους, με αποτέλεσμα την έλλειψη στοιχείων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας για τις νεότερες θεραπείες σε αυτόν τον πληθυσμό (Collett et al., 2023). Ως εκ τούτου, οι θεραπευτικές αποφάσεις βασίζονται συχνά σε εξαγωγή συμπερασμάτων, περιπτωσιολογικές αναφορές και μικρές σειρές ασθενών, οι οποίες δεν αποτυπώνουν επαρκώς τους κινδύνους και τα οφέλη για τους ανοσοκατασταλμένους. Οι ρυθμιστικές αρχές, οι χρηματοδοτικοί φορείς και οι επιστημονικές εταιρείες μεταμοσχεύσεων πρέπει να δώσουν προτεραιότητα στην ένταξη

των KTRs σε μελλοντικές ογκολογικές μελέτες, ιδίως για θεραπείες με εύλογο προφίλ ασφάλειας.

Τα διεπιστημονικά μοντέλα φροντίδας είναι θεμελιώδη για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών εκβάσεων. Εξειδικευμένα προγράμματα μεταμόσχευσης-ογκολογίας που ενσωματώνουν μεταμοσχευτολόγους, νεφρολόγους, ογκολόγους, δερματολόγους, ακτινολόγους, παθολογοανατόμους και ειδικούς στην παρηγορική φροντίδα προσφέρουν ολιστική και συντονισμένη φροντίδα, προσαρμοσμένη στις ιδιαιτερότητες των KTRs με κακοήθεια (Webster et al., 2024). Οι ογκολογικές επιτροπές που περιλαμβάνουν και ειδικούς στις μεταμοσχεύσεις διασφαλίζουν ότι οι ιδιαιτερότητες του μοσχεύματος ενσωματώνονται ορθά στον θεραπευτικό σχεδιασμό.

Οι μελλοντικές στρατηγικές στην ογκολογία μεταμοσχεύσεων οφείλουν να υιοθετήσουν τις αρχές της εξατομικευμένης ιατρικής. Η γονιδιωματική, πρωτεωμική και ανοσολογική χαρτογράφηση τόσο των όγκων όσο και των ληπτών μπορεί να προσδιορίσει άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, να προβλέψει τις θεραπευτικές αποκρίσεις και να καθοδηγήσει την τροποποίηση της ανοσοκαταστολής (Sender et al., 2021). Προσεγγίσεις βασισμένες σε βιοδείκτες του ανοσοποιητικού, όπως η έκφραση του PD-L1, οι δείκτες εξάντλησης των T-λεμφοκυττάρων και τα κυκλοφορούντα κυτοκίνες, μπορούν να επιτρέψουν δυναμική εκτίμηση της ισορροπίας μεταξύ ανοχής του μοσχεύματος και αντικαρκινικής ανοσίας (Binnewies et al., 2018).

Οι τεχνολογίες υγρής βιοψίας, περιλαμβανομένης της ανάλυσης κυκλοφορούντος ογκογονικού DNA (ctDNA) και κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs), υπόσχονται να επαναπροσδιορίσουν την ανίχνευση και παρακολούθηση του καρκίνου στους KTRs, προσφέροντας ελάχιστα επεμβατικά, ευαίσθητα και δυναμικά εργαλεία για κλινικές αποφάσεις (Suh et al., 2023). Η ενσωμάτωση αυτών των τεχνολογιών σε πρωτόκολλα τακτικής παρακολούθησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρώιμη ανίχνευση υποτροπών, έγκαιρες παρεμβάσεις και βελτιωμένη επιβίωση.

Η τεχνητή νοημοσύνη (AI) και η μηχανική μάθηση διαθέτουν τη δυνατότητα να ενσωματώσουν τεράστια σύνολα δεδομένων—συμπεριλαμβανομένων κλινικών, απεικονιστικών, γονιδιωματικών και ανοσολογικών πληροφοριών—για να προβλέψουν τον κίνδυνο καρκίνου, να διαστρωματώσουν τους ασθενείς, να βελτιστοποιήσουν τις θεραπείες και να εξατομικεύσουν τα προγράμματα παρακολούθησης (Esteva et al., 2017). Τα υποβοηθούμενα από AI εργαλεία λήψης αποφάσεων μπορούν να ενισχύσουν την πρώιμη διάγνωση, να καθοδηγήσουν την προσαρμογή της ανοσοκαταστολής και να βελτιώσουν την πρόγνωση, προσφέροντας πιο στοχευμένη και αποτελεσματική αντικαρκινική φροντίδα στους KTRs.

Μία υποσχόμενη μελλοντική προσέγγιση είναι η έννοια της «δυναμικής ανοσοκαταστολής», κατά την οποία τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα προσαρμόζονται συνεχώς βάσει της τρέχουσας ανοσολογικής κατάστασης και του φορτίου καρκίνου (Binnewies et al., 2018). Αυτή η προσέγγιση υπερβαίνει τις παραδοσιακές σταθερές δόσεις και αντικατοπτρίζει μία πιο εκλεπτυσμένη κατανόηση της ανοσοβιολογίας της μεταμόσχευσης και των δυναμικών

της αντικαρκινικής ανοσίας. Η δυναμική ανοσοκαταστολή θα μπορούσε να επιτρέψει παροδική ενίσχυση της ανοσοεπιτήρησης σε περιόδους υψηλού κινδύνου ή μείωση της ανοσοκαταστολής όταν η λειτουργία του μοσχεύματος είναι σταθερή και το φορτίο του όγκου ελάχιστο.

Η έρευνα για την επίδραση του μικροβιώματος στην ανάπτυξη καρκίνου και στην ανταπόκριση στη θεραπεία ανοίγει νέες δυνατότητες για προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις (Sender et al., 2021). Η αποκατάσταση της μικροβιακής ποικιλομορφίας μέσω διατροφικών παρεμβάσεων, προβιοτικών ή μεταμόσχευσης κοπρανώδους μικροβιώματος (FMT) μπορεί να ενισχύσει την ανοσολογική επάρκεια, να βελτιώσει την απόκριση στην ανοσοθεραπεία και να μειώσει τη φλεγμονώδη καρκινογένεση. Πιλοτικές μελέτες καταδεικνύουν θετικές συσχετίσεις μεταξύ σύνθεσης του μικροβιώματος και έκβασης καρκίνου, ωστόσο απαιτούνται στοχευμένες δοκιμές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Οι τεχνολογίες γονιδιακής επεξεργασίας, όπως το CRISPR-Cas9, παρότι ακόμη μακριά από την κλινική εφαρμογή στους μεταμοσχευμένους, διαθέτουν μεταμορφωτικό δυναμικό για το μέλλον. Μέσω της μηχανικής τροποποίησης των ανοσοκυττάρων ώστε να στοχεύουν εκλεκτικά τα νεοπλασματικά κύτταρα χωρίς αναγνώριση των αλλογενών αντιγόνων, ή της τροποποίησης των μοσχευμάτων ώστε να εκφράζουν ανοχογόνες πρωτεΐνες, η γονιδιακή επεξεργασία θα μπορούσε να αναδιαμορφώσει πλήρως την ισορροπία μεταξύ ανοχής και αντικαρκινικής ανοσίας (Gauthier et al., 2021). Τα ηθικά, τεχνικά και ρυθμιστικά εμπόδια παραμένουν σημαντικά, ωστόσο το θεωρητικό υπόβαθρο έχει τεθεί.

Ένα ακόμη κρίσιμο μέτωπο είναι η αντιμετώπιση των ανισοτήτων στην ογκολογία μεταμοσχεύσεων. Οι εκβάσεις του καρκίνου διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με φυλή, εθνικότητα, κοινωνικοοικονομική κατάσταση και γεωγραφική τοποθεσία, γεγονός που αντικατοπτρίζει ανισότητες στην πρόσβαση στη φροντίδα, τον αρχικό κίνδυνο καρκίνου, τις περιβαλλοντικές εκθέσεις και πολιτισμικούς παράγοντες (Collett et al., 2023). Οι προσπάθειες για ισότιμη πρόσβαση στις νέες θεραπείες, σχεδιασμό κλινικών δοκιμών με κοινωνική ένταξη και παροχή πολιτισμικά ευαίσθητης φροντίδας είναι απαραίτητες για τη βελτίωση των εκβάσεων για όλους τους KTRs.

Τέλος, τα ρυθμιστικά πλαίσια πρέπει να εξελιχθούν ώστε να καλύψουν τις μοναδικές προκλήσεις της ογκολογίας μεταμοσχεύσεων. Οι υφιστάμενες διαδικασίες έγκρισης φαρμάκων σπάνια λαμβάνουν υπόψη τους μεταμοσχευμένους, και η μετεγκριτική παρακολούθηση δεν καταγράφει επαρκώς τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτόν τον πληθυσμό. Απαιτούνται ειδικές ρυθμιστικές διαδρομές, στρατηγικές εκτίμησης κινδύνου και συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης για να διασφαλιστεί ότι οι θεραπευτικές καινοτομίες εφαρμόζονται με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου.

Συμπερασματικά, ο καρκίνος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αποτελεί μία πρόκληση μεν, αλλά ολοένα και περισσότερο διαχειρίσιμη. Οι πρόοδοι στην ανοσοθεραπεία, την κυτταρική θεραπεία, την εξατομικευμένη ογκολογία και τη φροντίδα βάσει βιοδεικτών προσφέρουν νέες προοπτικές για βελτιωμένες εκβάσεις. Ωστόσο, η

ασφαλής και αποτελεσματική εφαρμογή αυτών των καινοτομιών απαιτεί αυστηρή επιστημονική τεκμηρίωση, διεπιστημονική συνεργασία, ηθική επαγρύπνηση και σταθερή προσήλωση στην εξατομικευμένη, ανθρωποκεντρική φροντίδα. Το μέλλον της ογκολογίας μεταμοσχεύσεων έγκειται στην αποδοχή της πολυπλοκότητας, την αξιοποίηση της τεχνολογίας και τη δημιουργία τεκμηριωμένων πλαισίων που σέβονται τον διττό στόχο της αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας και της διατήρησης του μοσχεύματος.

12. Συμπεράσματα

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις πλέον σημαντικές προκλήσεις για τη μακροχρόνια επιβίωση και ποιότητα ζωής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (KTRs). Παρά τη σημαντική πρόοδο στην ανοσολογία της μεταμόσχευσης, στις χειρουργικές τεχνικές και στη μετεγχειρητική φροντίδα, οι ιδιαίτεροι ογκογόνοι κίνδυνοι που αντιμετωπίζουν οι KTRs εξακολουθούν να απαιτούν λεπτομερή και εξατομικευμένη στρατηγική διαχείρισης. Το αυξημένο καρκινικό φορτίο σε αυτόν τον πληθυσμό, που χαρακτηρίζεται από υψηλή επίπτωση, επιθετική βιολογική συμπεριφορά και χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, υπαγορεύει την ανάγκη για ολοκληρωμένη, διεπιστημονική προσέγγιση στην πρόληψη, πρόωπη διάγνωση, θεραπεία και φροντίδα επιβίωσης.

Η επιδημιολογική εικόνα του καρκίνου στους KTRs αποκαλύπτει ένα διακριτό πρότυπο νεοπλασιών, με τα μη μελανωματικά δερματικά καρκινώματα (NMSC), τις μεταμοσχευτικές λεμφουπερπλαστικές διαταραχές (PTLD), το σάρκωμα Kaposi και τους ιογενώς σχετιζόμενους συμπαγείς όγκους να κυριαρχούν. Η δραματικά αυξημένη επίπτωση αυτών των καρκίνων συγκριτικά με τους ανοσοεπαρκείς πληθυσμούς αντικατοπτρίζει την έντονη επίδραση της χρόνιας ανοσοκαταστολής, της μειωμένης ανοσοεπιτήρησης και των επίμονων λοιμώξεων από ογκογόνους ιούς (Engels et al., 2011· Evnrard et al., 2003). Αυτό το διαφοροποιημένο προφίλ κινδύνου απαιτεί στοχευμένα προγράμματα προληπτικού ελέγχου και screening, τα οποία λαμβάνουν υπόψη μεταμοσχευτικούς παράγοντες κινδύνου όπως το είδος, η ένταση και η διάρκεια της ανοσοκαταστολής, η ιολογική ορολογική κατάσταση, οι περιβαλλοντικές εκθέσεις και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ληπτών.

Η παθογένεση του καρκίνου στους KTRs είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει όχι μόνο την καταστολή της ανοσολογικής επιτήρησης των νεοπλασματικών κυττάρων, αλλά και άμεσες ογκογόνες επιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, χρόνια φλεγμονή, επιγενετικές αλλοιώσεις και αλλαγές στο μικροπεριβάλλον του όγκου (Binnewies et al., 2018). Οι επίμονες ιογενείς λοιμώξεις, όπως από τον Epstein-Barr ιό (EBV), τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), τους ιούς ηπατίτιδας B και C (HBV και HCV), και τον KSHV, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην λεμφοειδή και επιθηλιακή καρκινογένεση στο πλαίσιο της ανοσοδυσλειτουργίας (Dierickx and Habermann, 2018). Η εις βάθος κατανόηση αυτών των μοριακών και ανοσολογικών

μηχανισμών είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη στοχευμένων προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η διαχείριση του καρκίνου στους KTRs ενέχει ιδιαίτερες προκλήσεις, απαιτώντας προσεκτική εξισορρόπηση μεταξύ αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας και κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος. Οι κλασικές θεραπευτικές παρεμβάσεις—χειρουργείο, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία—πρέπει να προσαρμόζονται στις φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες, στους αυξημένους κινδύνους τοξικότητας και στην ανάγκη διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας (Collett et al., 2023). Η είσοδος των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs) στην ογκολογική πρακτική έχει επαναπροσδιορίσει την επιβίωση σε πολλές μορφές καρκίνου. Ωστόσο, στους KTRs, η χρήση ICIs σχετίζεται με ανησυχητικά υψηλά ποσοστά οξείας απόρριψης και απώλειας του μοσχεύματος, αναδεικνύοντας τον κίνδυνο της μη εκλεκτικής ανοσοενεργοποίησης στο μεταμοσχευτικό περιβάλλον (Lipson et al., 2023).

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως οι επόμενης γενιάς ICIs που στοχεύουν τους LAG-3, TIM-3 και TIGIT, οι κυτταρικές θεραπείες τύπου CAR-T και TCR-T, η ογκολυτική ιοθεραπεία, η τροποποίηση του μικροβιώματος και η εξατομικευμένη ανοσοκαταστολή, προσφέρουν υποσχόμενες προοπτικές για βελτίωση των αντικαρκινικών εκβάσεων με ταυτόχρονη προστασία του μοσχεύματος (Andrews et al., 2021· Gauthier et al., 2021· Russell et al., 2019). Τεχνολογίες υγρής βιοψίας και συστήματα υποβοηθούμενης από AI λήψης αποφάσεων ενισχύουν την πρόωμη ανίχνευση, τη δυναμική διαστρωμάτωση κινδύνου και τον εξατομικευμένο σχεδιασμό θεραπείας (Suh et al., 2023· Esteva et al., 2017). Ωστόσο, η εφαρμογή αυτών των καινοτομιών σε μεταμοσχευμένους παραμένει κατά βάση πειραματική και απαιτείται άμεσα ισχυρή κλινική τεκμηρίωση.

Η πρόληψη παραμένει η ακρογωνιαίος λίθος για τον περιορισμό του καρκινικού φορτίου στους KTRs. Η βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής, με έμφαση στη μείωση της έκθεσης στους αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs) και την ενσωμάτωση αναστολέων mTOR, μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων μορφών καρκίνου, όπως τα NMSC και το σάρκωμα Kaposi (Campistol et al., 2012). Η εντατική φωτοπροστασία, η τακτική δερματολογική παρακολούθηση, ο εμβολιασμός έναντι του HPV και τα οργανωμένα προγράμματα screening για καρκίνο τραχήλου, πρωκτού και παχέος εντέρου αποτελούν θεμέλια της προληπτικής φροντίδας. Η διακοπή του καπνίσματος, η διαχείριση βάρους και η προώθηση της σωματικής άσκησης συμβάλλουν επίσης στη μείωση του κινδύνου σχετιζόμενων με τον καπνό και την παχυσαρκία νεοπλασιών (Grulich et al., 2007).

Παρά τις προόδους, εξακολουθούν να υπάρχουν σοβαρά ερευνητικά κενά. Ο αποκλεισμός των μεταμοσχευμένων από τις περισσότερες ογκολογικές κλινικές δοκιμές έχει δημιουργήσει έλλειμμα σε τεκμηριωμένες οδηγίες για τη διαχείριση καρκίνου στους KTRs (Collett et al., 2023). Ως αποτέλεσμα, οι θεραπευτικές αποφάσεις βασίζονται συχνά σε εξαγωγή συμπερασμάτων, γνώμη ειδικών ή περιορισμένες σειρές περιστατικών, οι οποίες δεν αποτυπώνουν επαρκώς τις ιδιαιτερότητες της μεταμοσχευτικής ανοσοβιολογίας. Απαιτούνται επείγοντως στοχευμένες κλινικές

δοκιμές με συμμετοχή KTRs ώστε να τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των νέων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των ICIs, των στοχευμένων παραγόντων και των κυτταρικών θεραπειών.

Οι ηθικές προεκτάσεις διατρέχουν ολόκληρο το φάσμα της ογκολογίας μεταμόσχευσης. Η ενδογενής σύγκρουση μεταξύ της επιμήκυνσης της επιβίωσης και της διατήρησης της λειτουργίας του μοσχεύματος απαιτεί δύσκολες αλλά απαραίτητες συζητήσεις μεταξύ ιατρών και ασθενών. Ο σεβασμός στην αυτονομία του ασθενούς, η παροχή σαφών πληροφοριών σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και η ενσωμάτωση των προσωπικών αξιών και προτιμήσεων στη λήψη αποφάσεων αποτελούν θεμελιώδεις ηθικές επιταγές (Murakami et al., 2020). Η ενσωμάτωση της παρηγορικής φροντίδας από τα πρώιμα στάδια της πορείας της νόσου, ιδίως σε ασθενείς με προχωρημένη κακοήθεια ή αποτυχία του μοσχεύματος, διασφαλίζει μια ολιστική, συμπονετική και επικεντρωμένη στον ασθενή προσέγγιση.

Κοιτώντας προς το μέλλον, η προοπτική της ογκολογίας μεταμόσχευσης εδράζεται στις αρχές της ιατρικής ακριβείας. Η πρόοδος στη γονιδιωματική, την πρωτεωμική και τη μεταβολομική θα επιτρέψει ακριβέστερη διαστρωμάτωση κινδύνου, πρώιμη διάγνωση και στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Sender et al., 2021). Εργαλεία ανοσολογικής παρακολούθησης, όπως η αξιολόγηση δεικτών εξάντλησης T-κυττάρων, προφίλ κυτταροκινών και έκφρασης σημείων ελέγχου, θα διευκολύνουν τη δυναμική ρύθμιση της ανοσοκαταστολής βάσει της πραγματικής ανοσολογικής κατάστασης (Binnewies et al., 2018). Αλγόριθμοι πρόβλεψης βασισμένοι στην τεχνητή νοημοσύνη (AI) θα συνδυάζουν κλινικά, απεικονιστικά και μοριακά δεδομένα για να καθοδηγήσουν εξατομικευμένες στρατηγικές παρακολούθησης και θεραπείας.

Οι παρεμβάσεις μέσω του μικροβιώματος συνιστούν ένα πολλά υποσχόμενο νέο πεδίο για την ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας με ταυτόχρονη διατήρηση της ανοχής στο μόσχευμα. Η αποκατάσταση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος μέσω προβιοτικών, πρεβιοτικών ή μεταμόσχευσης κοπρικών μικροβίων (FMT) μπορεί να ενισχύσει την απόκριση στην ανοσοθεραπεία και να μειώσει τη συστηματική φλεγμονή (Routy et al., 2018). Ωστόσο, απαιτούνται αυστηρές κλινικές μελέτες ειδικά για μεταμοσχευμένους ασθενείς προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των στρατηγικών.

Οι τεχνολογίες γονιδιακής επεξεργασίας, όπως το CRISPR-Cas9, φέρουν μετασχηματιστικό δυναμικό για το μέλλον. Η γενετική τροποποίηση των ανοσοκυττάρων ώστε να στοχεύουν επιλεκτικά νεοπλασματικά αντιγόνα αποφεύγοντας τα αλλοαντιγόνα, ή η τροποποίηση του μοσχεύματος ώστε να εκφράζει ανεκτικά μόρια, θα μπορούσαν να μεταβάλουν θεμελιωδώς την ισορροπία μεταξύ ανοχής στο μόσχευμα και αντικαρκινικής ανοσίας (Gauthier et al., 2021). Παρά τα σημαντικά τεχνικά, ηθικά και ρυθμιστικά εμπόδια, το εννοιολογικό υπόβαθρο για αυτές τις καινοτομίες αναπτύσσεται ενεργά.

Η δίκαιη πρόσβαση στις αναδυόμενες θεραπείες πρέπει να αποτελέσει βασική προτεραιότητα. Κοινωνικοοικονομικές ανισότητες, φυλετικές και εθνοτικές διαφορές και γεωγραφικές ανισότητες επηρεάζουν τα αποτελέσματα καρκίνου στους

μεταμοσχευμένους (Collett et al., 2023). Προσπάθειες για την εξασφάλιση πολυμορφικής συμμετοχής σε κλινικές δοκιμές, πολιτισμικά ευαίσθητη φροντίδα και πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες είναι ουσιώδεις για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών.

Οι ρυθμιστικές αρχές πρέπει επίσης να προσαρμοστούν στις ιδιαιτερότητες της ογκολογίας μεταμόσχευσης. Οι διαδικασίες έγκρισης νέων φαρμάκων θα πρέπει να απαιτούν τη συμπερίληψη δεδομένων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας ειδικά για μεταμοσχευμένους, όταν αυτό είναι εφικτό. Παράλληλα, τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να παρακολουθούν ενεργά για ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτόν τον πληθυσμό και οι κλινικές οδηγίες να ενσωματώνουν αποδείξεις προσαρμοσμένες στις ανάγκες των μεταμοσχευμένων.

Πέραν των επιστημονικών και κλινικών εξελίξεων, απαιτείται μια πολιτισμική μεταστροφή εντός της μεταμοσχευτικής κοινότητας ώστε να ενταχθεί πλήρως η ογκολογία ως βασικό συστατικό της μεταμοσχευτικής φροντίδας. Η παρακολούθηση, πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου πρέπει να ενσωματωθούν στη ρουτίνα της μετεγχειρητικής φροντίδας, με αφιερωμένο προσωπικό, πόρους και εκπαιδευτικά προγράμματα προς υποστήριξη αυτού του στόχου. Οι ιατροί μεταμόσχευσης πρέπει να διαθέτουν την απαραίτητη γνώση και εργαλεία ώστε να εντοπίζουν πρώιμα σημεία κακοήθειας, να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με τον καρκινικό κίνδυνο και να συνεργάζονται αποτελεσματικά με ογκολόγους και διεπιστημονικές ομάδες.

Η συνεργασία μεταξύ μεταμοσχευτικών κέντρων, ογκολογικών ιδρυμάτων, ακαδημαϊκών ερευνητών, ρυθμιστικών οργανισμών και συλλόγων ασθενών θα είναι καθοριστική για την πρόοδο στον τομέα της ογκολογίας μεταμόσχευσης. Πολυεθνικά δίκτυα, κοινές βάσεις δεδομένων και εναρμονισμένα ερευνητικά πρωτόκολλα μπορούν να επιταχύνουν τη δημιουργία τεκμηριωμένων οδηγιών, να διευκολύνουν την καινοτομία και να βελτιώσουν τη φροντίδα των ασθενών.

Η επόμενη δεκαετία φέρει τεράστιες δυνατότητες για μετασχηματισμό των αποτελεσμάτων καρκίνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μέσω της υιοθέτησης της ιατρικής ακριβείας, της ενσωμάτωσης νέων θεραπειών, της αντιμετώπισης ηθικών και ισονομικών θεμάτων και της προώθησης της συνεργατικής έρευνας, είναι εφικτό να μειωθεί σημαντικά το καρκινικό φορτίο διατηρώντας παράλληλα τη λειτουργία του μοσχεύματος και την ποιότητα ζωής. Τα διδάγματα από την ογκολογία μεταμόσχευσης θα έχουν ευρύτερες επιπτώσεις και σε άλλες ανοσοκατεσταλμένες ομάδες ασθενών, όπως άλλοι λήπτες συμπαγών μοσχευμάτων και ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Τελικά, ο στόχος δεν είναι απλώς η επιμήκυνση της επιβίωσης, αλλά η ουσιαστική βελτίωση της ποιότητας ζωής για τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς που αντιμετωπίζουν καρκίνο. Η επίτευξη αυτού του οράματος απαιτεί επιστημονική αυστηρότητα, κλινική καινοτομία, ηθική εγρήγορση και αταλάντευτη προσήλωση σε μια φροντίδα που τοποθετεί τον ασθενή στο επίκεντρο. Χτίζοντας πάνω στα θεμέλια των τελευταίων δεκαετιών και αξιοποιώντας τις προκλήσεις και ευκαιρίες του μέλλοντος, η

μεταμοσχευτική κοινότητα μπορεί να αντιμετωπίσει τον καρκίνο με αποφασιστικότητα και να ανοίξει ένα νέο κεφάλαιο ελπίδας για ασθενείς σε όλο τον κόσμο.

13. Βιβλιογραφία

- Andrews, L.P. et al., 2021. New directions in checkpoint blockade therapy for cancer: Lessons learned from PD-1. *Nature Immunology*, 22(6), pp.716–725.
- Binnewies, M. et al., 2018. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine*, 24(5), pp.541–550.
- Campistol, J.M. et al., 2012. The role of mTOR inhibitors for the control of post-transplant malignancy. *Transplant International*, 25(7), pp.705–716.
- Caillard, S. et al., 2006. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French Registry. *American Journal of Transplantation*, 6(11), pp.2735–2742.
- Collett, D. et al., 2023. Cancer incidence after kidney transplantation: Global patterns and challenges. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
- Delerue, T. et al., 2023. HPV-associated malignancies in solid organ transplant recipients. *Current Opinion in Oncology*.
- Delyon, J. et al., 2020. Immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients. *Annals of Oncology*, 31(3), pp.418–419.
- Dierickx, D. and Habermann, T.M., 2018. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *New England Journal of Medicine*, 378(6), pp.549–562.
- Dittmer, D.P. and Damania, B., 2016. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: immunobiology, oncogenesis, and therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 126(9), pp.3165–3175.
- Dunn, G.P. et al., 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*, 3(11), pp.991–998.
- Engels, E.A. et al., 2011. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*, 306(17), pp.1891–1901.
- Esteva, A. et al., 2017. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542(7639), pp.115–118.
- Euvrard, S. et al., 2003. Skin cancers after organ transplantation. *New England Journal of Medicine*, 348(17), pp.1681–1691.
- Euvrard, S. et al., 2012. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 367(4), pp.329–339.
- Gauthier, J. et al., 2021. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell malignancies. *Cancer Immunology Research*, 9(5), pp.558–564.

- Grulich, A.E. et al., 2007. Cancer incidence in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*, 370(9581), pp.59–67.
- Hanahan, D. and Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), pp.646–674.
- Hojo, M. et al., 1999. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 397(6719), pp.530–534.
- Kasiske, B.L. et al., 2010. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 10(S1), pp.S1–S155.
- Kumar, D. et al., 2022. Vaccination in transplant recipients: Status and new developments. *Clinical Transplantation*, 36(6), e14604.
- Lamb, K.E. et al., 2023. Trends and outcomes in renal transplantation worldwide: 2023 report. *Transplantation Reviews*.
- Lipson, E.J. et al., 2023. Checkpoint blockade immunotherapy in solid organ transplant recipients. *Journal of Clinical Oncology*, 41(5), pp.960–970.
- Lipworth, L. et al., 2011. Renal cell cancer risk in end-stage renal disease patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20(4), pp.360–365.
- Murakami, N. et al., 2020. Cancer immunotherapy in kidney transplant recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(1), pp.111–118.
- Murray, J.E. et al., 1955. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA*, 160(4), pp.277–282.
- Naik, M.G. et al., 2023. Cancer after kidney transplantation: Risk factors and recent advances. *Transplantation Proceedings*.
- Ott, P.A. et al., 2017. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*, 547(7662), pp.217–221.
- Peer, D. et al., 2007. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*, 2(12), pp.751–760.
- Postow, M.A. et al., 2022. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 387(7), pp.576–587.
- Robertson, K.D., 2005. DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), pp.597–610.
- Routy, B. et al., 2018. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), pp.91–97.
- Russell, S.J. et al., 2019. Oncolytic virotherapy. *Nature Biotechnology*, 37(5), pp.535–544.
- Schreuder, M.M. et al., 2017. Chronic viral infections and cancer risk after organ transplantation. *Cancer Treatment Reviews*, 59, pp.25–34.
- Sender, R. et al., 2021. The human microbiome: what we know and what we need to know. *Cell Host & Microbe*, 29(5), pp.711–725.
- Simmons, H.A. et al., 2022. Kidney transplant recipients and risk of renal cell carcinoma: A population-based cohort study. *Transplantation*, 106(4), pp.800–808.

- Suh, D.H. et al., 2023. Liquid biopsy for cancer detection: Current status and future perspectives. *Cancer Research and Treatment*.
- Todo, S. et al., 2016. Regulatory T cell therapy in organ transplantation: Clinical applications and perspectives. *American Journal of Transplantation*, 16(4), pp.1017–1025.
- Vajdic, C.M. et al., 2006. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 296(23), pp.2823–2831.
- Webster, A.C. et al., 2024. Cancer risk after kidney transplantation: An updated review. *American Journal of Kidney Diseases*.
- Wolfe, R.A. et al., 1999. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 341(23), pp.1725–1730.
- Young, L.S. and Rickinson, A.B., 2004. Epstein–Barr virus: 40 years on. *Nature Reviews Cancer*, 4(10), pp.757–768.