



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



## **ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Νεοπλασίες μετά από μεταμόσχευση νεφρού**

**ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Π.Γ.Ν.Α,  
Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας Π.Γ.Ν.Α
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Α.Π.Θ

Λάρισα, Ιούνιος, 2021

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.

Μιχαηλίδης Πρόδρομος



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



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

**MASTER THESIS**

**TITLE: Neoplasms after kidney transplantation**

**MICHAILIDIS PRODROMOS**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Eleftheriadis Theodoros , Associate professor of Nephrology, Supervisor
  - Stefanidis Ioannis , Professor of Nephrology
  - Liakopoulos Vasileios , Associate Professor of Nephrology

Larissa, June,2021

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract .....	7
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	8
1.1 Γενικά.....	8
Κεφάλαιο 2: Επιδημιολογικά δεδομένα για την νεοπλασία μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ...	9
2.1 Εισαγωγή.....	9
2.2 Επιδημιολογία .....	10
2.3 Επίπτωση.....	12
2.4 Θνησιμότητα .....	13
2.5 Κλινικά χαρακτηριστικά .....	14
Κεφάλαιο 3: Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νεοπλασίας μετά την μεταμόσχευση νεφρού .....	14
3.1 Παράγοντες κινδύνου ισχύοντες και στον γενικό πληθυσμό.....	14
3.2 Ηλικία και φύλο.....	15
3.3 Εθνικότητα .....	15
3.4 Γενετική προδιάθεση .....	16
3.5 Διάρκεια από την μεταμόσχευση .....	16
3.6 Αιτία της Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου (NNTΣ) .....	16
3.7 Ανοσοκαταστολή.....	17
3.7.1 Αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα.....	18
3.7.2 Αναστολείς της πρωτεΐνης mTOR .....	19
3.7.3 Αναστολείς της σύνθεσης πουρινών .....	20
3.7.4 Αναστολείς καλσινευρίνης .....	20
3.8 Ένταση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας .....	20
3.9 Ογκογόνοι ιοί.....	21
3.10 Μεταμοσχευτικοί και ανοσολογικοί παράγοντες .....	22
Κεφάλαιο 4: Νεοπλασίες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού – Κλινικά δεδομένα .....	22
4.1 Καρκίνος του δέρματος.....	22
4.2 Μελάνωμα.....	24
4.3 Σάρκωμα Kaposi.....	25
4.4 Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές .....	26
4.5 Καρκίνωμα κυττάρων Merkel.....	27

4.6 Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του οφθαλμού.....	28
4.7 Καρκίνοι του περινέου (αιδοίου, κόλπου, πρωκτού).....	28
4.8 Καρκίνος προστάτη .....	29
4.9 Καρκίνος ιθαγενών νεφρών .....	29
4.10 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης .....	30
4.11 Καρκίνος του μαστού.....	30
4.12 Καρκίνος του παχέος εντέρου .....	31
4.13 Καρκίνος του ήπατος.....	32
4.14 Καρκίνος βρόγχων.....	32
4.15 Έλεγχος (Screening) .....	32
4.16 Μηχανισμοί για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου .....	35
4.17 Μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μετά την μεταμόσχευση .....	37
4.18 Αντιμετώπιση νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.....	39
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση.....	42
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα.....	43
Βιβλιογραφία .....	45

## Περίληψη

Οι κακοήθεις όγκοι συνιστούν ένα συχνά απαντώμενο πρόβλημα μετά την μεταμόσχευση νεφρού και έχουν ιδιαίτερα σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση. Η ανοσοκαταστολή που λαμβάνουν οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νεοπλασμάτων. Ενοχοποιητικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες είναι τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα, , οι αναστολείς της σύνθεσης πουρινών και οι αναστολείς της καλσινευρίνης, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν και οι ιοί, όπως ο Epstein-Barr, ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8, ο ιός του απλού έρπητα, ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων και οι ιοί των ηπατίτιδων Β και C. Το μελάνωμα, οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, ο καρκίνος του δέρματος και του προστάτη, το σάρκωμα Kaposi είναι οι συνήθεις εκδηλώσεις νεοπλασμάτων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, ενώ μία σειρά άλλων καρκίνων (ήπατος, μαστού,περινέου, ουροδόχου κύστεως) είναι επίσης πιθανοί. Για την αντιμετώπιση των νεοπλασιών σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού, εφαρμόζονται όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι που διατίθενται και για τον γενικό πληθυσμό.

**Λέξεις-κλειδιά :** μεταμόσχευση νεφρού, νεοπλασία, ογκονεφρολογία

## **Abstract**

Neoplasia is a common problem in kidney transplant recipients impacting morbidity and mortality in these patients. Immunosuppression regimes, which are received by these patients seem to be involved in the appearance of neoplasia. Antilymphocytic antibodies, purine-synthesis inhibitors and calcineurin inhibitors could act as malignancy triggers, while oncogenic viruses like Epstein-Barr, Human Herpes Virus 8, Hepatitis B or C viruses and Human Papilloma Virus could may also be involved. Clinically commonest malignancies after kidney transplant are melanomas, Kaposi sarcoma, skin cancer, lymphoproliferative disorders and prostate cancer but a range of other tumours are also possible, including liver, breast or bladder. Therapy for malignancies in this group of patients follows the standards and options available for the general population.

**Keywords:** kidney transplant, neoplasia, onconeurology.

# Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

---

## 1.1 Γενικά

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η θεραπεία επιλογής για τους περισσότερους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, διότι μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης τους αλλά και της ποιότητας ζωής τους. Η εισαγωγή των σύγχρονων ανοσοκατασταλτικών μέσων αλλά και οι πιο εκλεπτυσμένες χειρουργικές τεχνικές έχουν οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς για τα πρώτα 2 έτη μετά την μεταμόσχευση. Όμως, οι αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού έχουν διάφορες επιπλοκές μετά τα χρόνια αυτά, όπως τα νεοπλάσματα αλλά και η καρδιαγγειακή νόσος. Οι δύο αυτές καταστάσεις συνιστούν και τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με την μεταμόσχευση νεφρού.

Η εργασία στοχεύει στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την παρουσίαση του θέματος της εμφάνισης νεοπλασίας μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Στο πρώτο κεφάλαιο, γίνεται μία εισαγωγή στο θέμα, ενώ στο δεύτερο παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά δεδομένα γύρω από τις νεοπλασίες σε άτομα με μεταμόσχευση νεφρού. Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στους αιτιολογικούς παράγοντες γύρω από την εμφάνιση νεοπλασίας στους αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού. Η παρουσίαση των διαφορετικών ειδών νεοπλασίας που απαντώνται στους αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού, ο έλεγχος και η θεραπείαπραγματεύονται στο τέταρτο κεφάλαιο. Το κεφάλαιο πέντε συζητά τις μελλοντικές απαιτούμενες κατευθύνσεις για μία καλύτερη πρόληψη της εμφάνισης καρκίνων σε άτομα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και το τελευταίο έκτο κεφάλαιο κάνει μία σύντομη ανακεφαλαίωση των πληροφοριών που παρουσιάστηκαν, σε μορφή συμπερασμάτων.



## Κεφάλαιο 2: Επιδημιολογικά δεδομένα για την νεοπλασία μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

### 2.1 Εισαγωγή

Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού έχουν καλύτερη συνολική επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής από τους ασθενείς που σε μακροπρόθεσμη βάση υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Schnuelle et al., 1998).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η νεφρική μεταμόσχευση σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σχέση με την παραμονή σε λίστα αναμονής μεταμόσχευσης νεφρών και παραμονή σε αιμοκάθαρση (Oniscu et al., 2005). Καθώς αυτό το εύρημα έχει επιβεβαιωθεί σε ομάδες διαφορετικών ηλικιών (Ojo et al., 1994), σε ασθενείς με διαβήτη (Ojo et al., 1994), σε ασθενείς διαφορετικών εθνικοτήτων (Ojo et al., 1994) και σε ασθενείς που υποβάλλονται μακροχρόνια σε αιμοκάθαρση (Gill et al., 2005), η μεταμόσχευση νεφρού φαίνεται να είναι η θεραπεία επιλογής για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης νεφρού έχουν βελτιωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, εν μέρει ως αποτέλεσμα της εξέλιξης νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η εισαγωγή φαρμάκων όπως το tacrolimus (O'Grady et al., 2002) και το mycophenolate mofetil (Knight et al., 2009) έχει μειώσει την επίπτωση οξείας απόρριψης μοσχεύματος στους παραλήπτες μοσχεύματος. Αν και η μείωση των ποσοστών οξείας απόρριψης είχε ως αποτέλεσμα τα βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης, η απόρριψη μοσχεύματος εξακολουθεί να είναι πολύ συχνή επιπλοκή. Αποδέκτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων που λάβανε χρόνια θεραπεία με ανοσοκατασταλτικό παράγοντα για την πρόληψη της απόρριψης αλλομοσχεύματος, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας από ό, τι ο γενικός πληθυσμός. Στην πραγματικότητα, η κακοήθεια είναι η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου (μετά από καρδιαγγειακά επεισόδια και λοίμωξη) στους αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν βελτιωθεί τα αποτελέσματα της νεφρικής μεταμόσχευσης λόγω της ελάττωσης της συχνότητας της οξείας απόρριψης των μοσχευμάτων με τη χρήση των νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, την εφαρμογή προφυλακτικής θεραπείας κατά των ιογενών και άλλων λοιμώξεων και στην καλύτερη αντιμετώπιση των επιπλοκών. Από το 1985 και μετά, η επιβίωση του μοσχεύματος βαίνει βελτιούμενη στον ένα χρόνο. Παρόλα αυτά, η επιβίωση του μοσχεύματος στα 5 έτη, παραμένει σταθερή χωρίς να βελτιώνεται εδώ και τουλάχιστον 10 έτη κύρια λόγω της αύξησης της θνησιμότητας μετά τον πρώτο χρόνο της μεταμόσχευσης. Τα κυριότερα αίτια για την αύξηση αυτή είναι τα καρδιαγγειακά προβλήματα που συνιστούν την

πρώτη αιτία θανάτου των μεταμοσχευμένων ατόμων και μετά οι λοιμώξεις, παρά το γεγονός πως η συχνότητα τους έχει μειωθεί κατά τα τελευταία έτη. Η τρίτη αιτία θανάτου των μεταμοσχευμένων είναι τα νεοπλάσματα.

Η μακροχρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών μέσων για την αποφυγή της απόρριψης των μοσχευμάτων αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης νεοπλασίας μακροπρόθεσμα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η μακροχρόνια επιβίωση των νεφρικών αλλομοσχευμάτων έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια. Η προσοχή μετατοπίστηκε έτσι προς τα προβλήματα της μακροπρόθεσμης διαχείρισης του παραλήπτη νεφρικών μοσχευμάτων όπως είναι οι κακοήθεις όγκοι, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι μεταβολικές αλλαγές.

Στατιστικά δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν πως το ποσοστό ασθενών που αποβιώνουν από νεοπλάσματα έχει υπερδιπλασιαστεί μετά το 1990, σε σχέση με την δεκαετία του 1980. Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, οι μεταμοσχευμένοι έχουν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο και ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, οι κακοήθεις όγκοι έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση. Χωρίς να υπολογίζεται ο καρκίνος του δέρματος, η σωρευτική συχνότητα είναι περίπου 15-20% μετά από 10 χρόνια και μπορεί να φτάσει το 40% 20 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Εάν κανείς λάβει υπόψιν του και τα νεοπλάσματα του δέρματος, ο κίνδυνος φτάνει στο 50%, πρακτικά δηλαδή οι μισοί μεταμοσχευμένοι στα 20 έτη θα παρουσιάσουν έναν καρκίνο.

Ο κίνδυνος καρκίνου σε ασθενείς με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης είναι υψηλότερος μετά τη μεταμόσχευση από ότι κατά την αιμοκάθαρση. Η ανοσοκαταστολή παίζει επομένως σημαντικό ρόλο. Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό, οι αποδέκτες μεταμοσχεύσεων έχουν υψηλότερη συχνότητα καρκινωμάτων του δέρματος (πλακώδες καρκίνωμα), λεμφοϋπερπλαστική νόσο, σάρκωμα Kaposi, καρκίνωμα του τραχήλου, αιδοίου και περινέου, καρκινώματα των νεφρικών κυττάρων, ηπατοκυτταρικά καρκινώματα καθώς και σαρκώματα.

---

## 2.2 Επιδημιολογία

Η αιτιολογία της μετά-μεταμοσχευτικής κακοήθειας φαίνεται πως είναι πολυπαραγοντική και πιθανώς να εμπλέκει έναν συνδυασμό διαφορετικών συμβάντων, όπως η κατεστραμμένη ανοσιακή απόκριση έναντι των ιών, η κατεστραμμένη ανοσο-επαγρύπνιση έναντι των νεοπλασιών, οι βλάβες στο DNA και η διαταραχή των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και η αναρρύθμιση των κυτοκινών (δηλαδή η αύξηση στην έκφραση τους) που μπορεί να

βοηθήσει στην πρόοδο του καρκίνου, όπως για παράδειγμα ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β1, η ιντερλευκίνη [IL]-10 και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Wimmer et al., 2007). Όλα αυτά τα συμβάντα σίγουρα λαμβάνουν χώρα κατά την μακροπρόθεσμη ανοσοκατασταλτική θεραπεία μετά την μεταμόσχευση νεφρού (Wimmer et al., 2007).

Αρκετές μελέτες έχουν εστιάσει στην σχετική επίπτωση των διαφόρων κακοηθειών που ακολουθούν την μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (Grulich et al., 2007, Wimmer et al., 2007). Η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων έχει συσχετισθεί με τις ακόλουθες αυξήσεις στην επίπτωση του καρκίνου: με 20πλάσια αύξηση της επίπτωσης του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC), σαρκώματος Kaposi και μη-Hodgkin λεμφώματος, 15πλάσια αύξηση στην επίπτωση του νεφρικού κυτταρικού καρκίνου, 5πλάσια αύξηση στην επίπτωση του μελανώματος, της λευχαιμίας και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, του καρκίνου του τραχήλου και του καρκίνου του αιδοίου και κόλπου, τριπλάσια αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου των όρχεων και της ουροδόχου κύστης και διπλάσια αύξηση της επίπτωσης των κοινών καρκίνων όπως του πνεύμονα, του προστάτη, του στομάχου, του οισοφάγου, του γαστρεντερικού σωλήνα, του παγκρέατος, των ωοθηκών και του μαστού (Wimmer et al., 2007).

Η ανοσοκαταστολή κατά την προ-καρκινική φάση έχει όμως δειχθεί πως μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του μαστού και πως επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής σε μοντέλα ποντικών (Visonneau et al., 1998), ενώ επιπλέον, φάνηκε πως η επίπτωση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που ελάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή καρδιάς, ήταν 25–30% χαμηλότερη, από ό,τι στον γενικό πληθυσμό (Stewart et al., 1995). Είναι πιθανόν, η παρατηρούμενη μείωση αυτή να οφείλεται στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία που αναστέλλει ευθέως συγκεκριμένους ανοσολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι προάγουν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε ορισμένες γυναίκες (Stewart et al., 1995).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου αναφέρεται πως είναι μεταξύ 2-4 φορές υψηλότερος ανάμεσα σε λήπτες μεταμόσχευσης καρδιάς από ό,τι είναι σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Mihalov et al., 1996, Fortina et al., 2000). Ίσως αυτό να οφείλεται στο γεγονός πως οι λήπτες μεταμόσχευσης καρδιάς λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ανοσοκαταστολής για να αποφευχθεί η απόρριψη. Οι μεταμοσχευμένοι νεφρού κάτω από την ηλικία των 50 ετών έχουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας λόγω καρκίνου από τον γενικό πληθυσμό (Kiberd et al., 2009).

## 2.3 Επίπτωση

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στους αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι καλά εδραιωμένη (Yanik et al., 2016, Krynitz et al., 2013). Η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης καρκίνων συμπαγών οργάνων μετά από μεταμόσχευση νεφρού αυξάνεται από 4–5% μετά από 5 χρόνια σε 10% μετά από 10 χρόνια και σε > 25% μετά από 20 χρόνια (Tessari et al., 2013, Krynitz et al., 2013). Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι τουλάχιστον διπλάσια έως τετραπλάσια υψηλότερη από εκείνη που παρατηρείται σε άτομα ίδιας ηλικιακής ομάδας και ίδιου φύλου στον γενικό πληθυσμό (Cheung et al., 2012).

Με διάφορες αναλύσεις μητρών έχει καταδειχθεί πως υπάρχει μία γενικά παρόμοια επίπτωση για κάποια άλλα είδη καρκίνων ανάμεσα στους δύο αυτούς διαφορετικούς πληθυσμούς υπό μελέτη (μεταμοσχευμένων και γενικού πληθυσμού), επιβεβαιώνοντας ότι οι διαφορές στον κίνδυνο καρκίνου εξαρτώνται από τον τύπο καρκίνου για τους αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού (Cheung et al., 2012, Yanik et al., 2016). Έτσι, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, η μεγαλύτερη αύξηση σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στους αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης εμφανίζεται για το σάρκωμα Kaposi (με επίπτωση έως 300 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη επίπτωση σε άτομα του γενικού πληθυσμού) (Vajdic et al., 2006), με τους μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος (Non Melanoma Skin Cancers –NMSCs, 2-40 φορές), καρκίνο στα χείλη (> 10 φορές) και καρκίνο με ιογενή ογκογένεση ως προτεινόμενου παθογόνου μηχανισμού, όπως η μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (PTLD, 4–16 φορές) και οι καρκίνοι των γεννητικών οργάνων (Tessari et al., 2013, Vajdic et al., 2006, Villeneuve et al., 2007, Yanik et al., 2016). Ένας μέτριος αυξημένος κίνδυνος άλλων καρκίνων είναι για καρκίνο του παχέος εντέρου και του πνεύμονα (κατά ~ 1,5-3 φορές). Αντίθετα, τα περισσότερα δεδομένα παρατήρησης υποδεικνύουν πως δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού και του προστάτη μεταξύ των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού σε σύγκριση με γενικό πληθυσμό ίδιας ηλικίας και φύλου (Collett et al., 2010, Yanik et al., 2016, Vajdic et al., 2006, Villeneuve et al., 2007).

Η διακύμανση στην τυποποιημένη αναλογία επίπτωσης ανάμεσα στις διάφορες μελέτες μπορεί όντως να οφείλεται σε πιθανές αληθείς διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου ανάμεσα στους πληθυσμούς υπό μελέτη, μπορεί όμως και να οφείλεται σε διαφορές συλλογής δεδομένων, στην εξακρίβωση του καρκίνου και στην κατανομή της ηλικίας και του φύλου του γενικού πληθυσμού που χρησιμοποιείται για τυποποίηση.

## 2.4 Θνησιμότητα

Μία μελέτη 12805 μεταμοσχευμένων ατόμων ανέφερε πως το 56% όλων των θανάτων σε ασθενείς που είχαν λειτουργικό νεφρικό μόσχευμα οφειλόταν σε κακοήθεια (van de Wetering et al., 2010). Η αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρκίνου σε μεταμοσχευμένους λήπτες συγκρινόμενη με την θνησιμότητα (λόγω του ίδιου καρκίνου) σε άτομα του γενικού πληθυσμού θα μπορούσε να οφείλεται σε διαφορές στην κλινική παρουσίαση, διαφορές στην βιολογία του όγκου λόγω της επίδρασης της ανοσοκαταστολής αλλά και σε διαφορές στις χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις ειδικά ανάμεσα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με συννοσηρότητες (Acuna et al., 2016). Πράγματι, μία μελέτη ανέφερε πως οι μεταμοσχευμένοι με καρκίνο διαγιγνώσκονται νωρίς για καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων [στάδια 0-II σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Επιτροπής για τον Καρκίνο, American Joint Committee on Cancer (AJCC)], μα σε προχωρημένο στάδιο για μη μικροκυτταρικό καρκίνο των πνευμόνων, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του προστάτη, καρκίνο της ουροδόχου κύστης και κακοήθες μελάνωμα (AJCC στάδιο >II). Παρόλα αυτά, η επιβίωση ήταν χειρότερη σε όλες τις μορφές καρκίνου, ανεξάρτητα από το στάδιο διάγνωσης για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Miao et al., 2009). Αντίστοιχα, οι μεταμοσχευμένοι ήταν περισσότερο πιθανό να παρουσιάσουν προχωρημένου σταδίου μελάνωμα τη στιγμή της διάγνωσης από ότι ήταν πιθανό για μη μεταμοσχευμένα άτομα, σε μία άλλη μελέτη (Shiels et al., 2015).

Η θνησιμότητα λόγω καρκίνου αυξάνει και λόγω ηλικίας. Μεταμοσχευμένα άτομα ηλικίας 20-29 ετών είχαν την χαμηλότερη θνησιμότητα με 0.5 θανάτους ανά 1000 έτη-ασθενών, που αυξανόταν προοδευτικά σε 25.6 θανάτους ανά 1000 έτη-ασθενών σε λήπτες άνω των 80 ετών (Vogelzang et al., 2015). Όμως, καθώς οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας έχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου λόγω καρκίνου, σε σχέση με τα άτομα ίδιας ηλικίας στον γενικό πληθυσμό, ο σχετικός κίνδυνος στους λήπτες μεταμόσχευσης ηλικίας 20-29 ετών είναι ο υψηλότερος, διότι για αυτό το ηλικιακό γκρουπ, ο αντίστοιχος κίνδυνος στα άτομα ίδιας ηλικίας στον γενικό πληθυσμό, είναι 16-18 φορές χαμηλότερος (Vogelzang et al., 2015). Συνολικά, τα άτομα που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού έχουν αυξημένη επίπτωση και θνησιμότητα από κάποιες ειδικές κατηγορίες καρκίνου (χειλέων, λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα), μα ίδιο κίνδυνο για άλλα είδη καρκίνου όπως ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του προστάτη.

Καλοήθεις όγκοι και προ-κακοήθεις αλλοιώσεις, ιδιαίτερα του δέρματος, επίσης αναπτύσσονται συχνότερα κατά τη μεταμόσχευση σε παραλήπτες σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η κακοήθεια στους αποδέκτες μοσχευμάτων νεφρού μπορεί να γίνει μέσω τριών διαφορετικών τρόπων: μπορεί να εμφανιστούν κακοήθειες de novo, να επανέλθουν μετά μεταμόσχευση ή να προέρχονται από το όργανο του δότη. Οι ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή είναι πιο ευαίσθητοι σε ογκογόνους παράγοντες κινδύνου από τον γενικό πληθυσμό.

---

## 2.5 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των κακοηθειών μετά από νεφρική μεταμόσχευση σχετίζονται φυσικά με την προέλευση του καρκίνου. Ο χρόνος παρουσίασης εξαρτάται επίσης από τη φύση της κακοήθειας, αλλά μια μελέτη διαπίστωσε ότι ο μέσος χρόνος ανάπτυξης καρκίνου ήταν περίπου 3 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση (Pedotti et al., 2003). Για πολλούς κοινούς καρκίνους, φαίνεται ότι οι λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων έχουν χειρότερα αποτελέσματα από τον γενικό πληθυσμό (Miao et al., 2009) ενώ επιπρόσθετα, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, φαίνεται ότι οι καρκίνοι είναι πιο επιθετικοί στους λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων παρά στον γενικό πληθυσμό (Miao et al., 2009).

## Κεφάλαιο 3: Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νεοπλασίας μετά την μεταμόσχευση νεφρού

Διάφορες αιτίες έχουν ταυτοποιηθεί να εμπλέκονται στην αύξηση της επίπτωσης της νεοπλασίας μετά την μεταμόσχευση νεφρού, όπως είναι οι ογκογόνοι ιοί και η ανοσοκαταστολή. Οι αιτίες αυτές παρουσιάζονται παρακάτω.

---

### 3.1 Παράγοντες κινδύνου ισχύοντες και στον γενικό πληθυσμό

Γενικά, οι παράγοντες κινδύνου που ισχύουν για ανάπτυξη καρκίνου και στον γενικό πληθυσμό ισχύουν και για ανάπτυξη καρκίνου και στους μεταμοσχευμένους, όπως είναι η ηλικία, το θετικό ιστορικό για νεόπλασμα, η έκθεση στον ήλιο και το κάπνισμα. Μερικοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με νεοπλάσματα άμεσα ή και έμμεσα, μέσω για παράδειγμα πρόκλησης χρόνιας νεφρικής νόσου, όπως η κατάχρηση αναλγητικών, που ενοχοποιείται άμεσα για την ανάπτυξη νεφρικού καρκίνου αλλά και έμμεσα μέσω της χρόνιας διάμεσης

νεφροπάθειας και ανάπτυξης κύστεων που υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή στην εξελικτική πορεία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Μελέτες παρατήρησης και αναλύσεις μητρώων έχουν δείξει πως η αυξημένη ηλικία στην μεταμόσχευση, το αρσενικό φύλο, η λευκή φυλή και ο παρατεταμένος χρόνος αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση είναι βασικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση (Kasiske et al., 2004, Tessari et al., 2013).

---

### 3.2 Ηλικία και φύλο

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου τα 5 πρώτα έτη μεταξύ των ηλικιωμένων ληπτών (ηλικία κατά τη μεταμόσχευση  $\geq 55$  έτη) είναι τουλάχιστον τρεις φορές υψηλότερος από εκείνον των νεότερων ομολόγων τους (ηλικίας  $< 35$  ετών) (Webster et al., 2007). Ενώ ο απόλυτος κίνδυνος καρκίνου στους αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης αυξάνεται με την ηλικία, ο υψηλότερος σχετικός κίνδυνος καρκίνου φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στους νεότερους αποδέκτες μοσχεύματος, γεγονός που εν μέρει οφείλεται στην έλλειψη καρκίνου στο γενικό πληθυσμό σε νεότερες ηλικίες (Webster et al., 2007). Οι νέοι παραλήπτες μοσχεύματος (ηλικίας  $< 30$  ετών) έχουν έως και δεκαπλάσιο αυξημένο σχετικό κίνδυνο καρκίνου, ενώ η τιμή αυτού του κινδύνου είναι μέχρι δύο έως τρεις φορές υψηλότερος για μεγαλύτερους αποδέκτες ηλικίας  $\geq 55$  ετών από ό, τι στο γενικό πληθυσμό (Webster et al., 2007). Οι άνδρες αποδέκτες μεταμοσχεύσεων βιώνουν ένα συνολικά 20-30% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου από τις γυναίκες (Navarro et al., 2008).

---

### 3.3 Εθνικότητα

Τα νεοπλάσματα των μεταμοσχευμένων είναι συχνότερα στη λευκή φυλή ενώ υπάρχει και γεωγραφική κατανομή. Πράγματι, υπάρχει 20-35% υψηλότερος κίνδυνος καρκίνου για τους λευκούς αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης, σε σχέση με τους υπόλοιπους, μη-λευκούς αποδέκτες συμπεριλαμβανομένων των Αφροαμερικάνων και των Ασιατών (Webster et al., 2007). Οι υποκείμενοι λόγοι δεν είναι απολύτως σαφείς, αλλά μπορεί να οφείλονται σε χαμηλότερα ποσοστά ορισμένων καρκίνων όπως το μελάνωμα στους μη-λευκούς λήπτες μεταμόσχευσης, τη συνολική επιβίωση των ατόμων αυτών αλλά και την επιβίωση των μοσχευμάτων στην ομάδα αυτή (Webster et al., 2007). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί πως στην Αγγλία είναι συχνότερα τα λεμφώματα, οι καρκίνοι του νεφρού, του πεπτικού και των βρόγχων, στην Αυστραλία οι καρκίνοι του δέρματος, στη Νοτιοανατολική Ασία τα καρκινώματα του ήπατος (ενδημικές λοιμώξεις ηπατίτιδας B και C), στην Ιαπωνία τα

νεοπλάσματα του πεπτικού, στη Σαουδική Αραβία το σάρκωμα Kaposi, τα λεμφώματα, οι καρκίνοι του δέρματος και του περινέου (Lutz and Heemann, 2003).

---

### 3.4 Γενετική προδιάθεση

Παρατηρείται πως άτομα που πάσχουν από κάποια σπάνια κληρονομικά νοσήματα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασμάτων. Σαν παράδειγμα, σε άτομα με το σύνδρομο Von Hippel-Lindau που μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, παρατηρούνται αιμαγγειοβλαστώματα αμφιβληστροειδούς, της παραγκεφαλίδας, σπονδυλικής στήλης, καθώς και καρκίνος νεφρού με επιθετική κλινική εξέλιξη, φαιοχρωμοκύττωμα και κύστεις παγκρέατος. Άτομα με σύνδρομο Drash (συγγενής νεφροπάθεια και διαταραχές φύλου) αναπτύσσουν συχνά όγκο Wilms ενώ άτομα με το φυλοσύνδετο σύνδρομο Wiskott (έκζεμα, θρομβοπενία, ανοσοανεπάρκεια) αναπτύσσουν λεμφώματα και λευχαιμίες (Lutz and Heemann, 2003).

---

### 3.5 Διάρκεια από την μεταμόσχευση

Ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στους μεταμοσχευμένους αυξάνει με την πάροδο του χρόνου. Ιδιαίτερα μετά το 1990 η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνων του δέρματος αλλά και άλλων νεοπλασμάτων έχει αυξηθεί σημαντικά. Αυτό, όπως είναι φυσικό, έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην επιβίωση τόσο των ασθενών αλλά, κατ'επέκταση και των μοσχευμάτων. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το εύρημα πως τα τελευταία δεκαπέντε έτη, η επιβίωση των μοσχευμάτων δεν έχει βελτιωθεί αλλά παραμένει σταθερή, γύρω στα 12,5 έτη (Lutz and Heemann, 2003).

---

### 3.6 Αιτία της Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου (NNTΣ)

Ο κίνδυνος καρκίνου μετά από μεταμόσχευση επηρεάζεται και από την υποκείμενη αιτία της NNTΣ. Στο γενικό πληθυσμό, μελέτες παρατήρησης έδειξαν πως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου στο πάγκρεας, στο μαστό και στο νεφρό σε ασθενείς με διαβήτη, ενώ οι μεταμοσχευμένοι δέκτες με διαβήτη έχουν σχεδόν 20-30% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε μελέτες σειράς που συνολικά απαρτιθούσαν άνω των 50000 δεκτών μεταμόσχευσης νεφρού στις ΗΠΑ, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία (Webster et al., 2007). Δεν είναι σαφές εάν οι επιμέρους κίνδυνοι ανάπτυξης καρκίνου είναι διαφορετικοί σε άτομα με διαβήτη τύπου I ή τύπου II, καθώς δεν αξιολογήθηκαν ξεχωριστά τα άτομα με αυτές τις ασθένειες. Επιπλέον, οι ασθενείς με πολυκυστική νεφρική νόσο χωρίς μεταμόσχευση νεφρού ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου ήπατος και νεφρού, σε



σύγκριση με άτομα ίδιου προφίλ στον γενικό πληθυσμό (Yu et al., 2016). Όμως, έχει αναφερθεί μία συνολικά μειωμένη κατά 16% πιθανότητα κινδύνου καρκίνου σε μελέτη 10.166 ατόμων που είχαν λάβει μεταμόσχευση νεφρού και είχαν πολυκυστική νεφρική νόσο σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν τη νόσο (Wetmore et al., 2014).

### 3.7 Ανοσοκαταστολή

Η αθροιστική ανοσοκατασταλτική δόση (καθαρή ανοσοκατασταλτική δόση για ολόκληρη τη ζωή) σχετίζεται με τον κίνδυνο για καρκίνο μετά τη μεταμόσχευση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ανοσοκαταστολή για πρωτοπαθή σπειραματική νόσο ή για οξεία απόρριψη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Hibberd et al., 2013). Οι Hibberd et al. ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ ανοσοκαταστολής πριν από τη μεταμόσχευση και αυξημένου κινδύνου για τέσσερις καρκινικές ομάδες: καρκίνο του περινέου, Μη-Hodgkin λέμφωμα, καρκίνο του μαστού και καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος (εκτός από νεφρό). Ανάλυση επτά μελετών ατόμων με HIV / AIDS (n= 444.172) και πέντε μελετών με αποδέκτες μεταμοσχεύσεων (n=31.977) για 20 από τους 28 τύπους καρκίνων έδειξε πως παρατηρείται μία σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και στους δύο πληθυσμούς και οι περισσότεροι καρκίνοι που εμφανίστηκαν με αυξημένα ποσοστά αφορούσαν λοίμωξη με ογκογόνους ιούς (π.χ. EBV, HHV8, HPV, HBV και HCV). Τα ποσοστά των πλέον συνηθισμένων καρκίνων του επιθηλίου (καρκίνος του μαστού ή του προστάτη) δεν ήταν αυξημένα (Grulich et al., 2007). Η ομοιότητα του παρατηρηθέντος προτύπου αυξημένου κινδύνου ανάμεσα στους δύο αυτούς πληθυσμούς υποδηλώνει ότι η ανοσολογική ανεπάρκεια παρά οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο είναι υπεύθυνη για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του. Στη μελέτη παρατηρήθηκαν και ορισμένες αποκλίσεις, όπως για παράδειγμα υπήρχαν ορισμένοι τύποι καρκίνου (καρκίνος θυρεοειδούς, καρκίνος νεφρού, μελάνωμα και καρκίνοι της ουροδόχου κύστης) που ήταν αυξημένοι στον πληθυσμό των ατόμων με μεταμόσχευση αλλά όχι στις ομάδες HIV / AIDS.

Οι βελτιώσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών στην μείωση της θνησιμότητας μετά από μεταμόσχευση οργάνων, είναι σημαντικές. Οι βελτιώσεις αυτές, σε μεγάλο βαθμό, μπορούν να αποδοθούν στην εισαγωγή πιο αποτελεσματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Ωστόσο, με την μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, περισσότεροι αποδέκτες μοσχεύματος κινδυνεύουν να πεθάνουν με λειτουργικά μοσχεύματα από ασθένειες όπως είναι ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα τελευταία χρόνια, η κακοήθεια έχει αναδειχθεί ως σημαντική αιτία θανάτου σε αποδέκτες μεταμοσχεύσεων και αναμένεται να προσπεράσει τις

καρδιαγγειακές παθήσεις ως η κύρια αιτία θανάτου σε μεταμοσχευμένους ασθενείς εντός των επόμενων 20 ετών (Kirk et al., 2007). Εν τω μεταξύ, καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς γίνονται πλέον αποδεκτοί για μεταμόσχευση, αναμένεται ότι περισσότεροι αποδέκτες μεταμοσχεύσεων θα παρουσιάσουν ιστορικό κακοήθειας πριν από τη μεταμόσχευση (Pedotti et al., 2003). Οι ασθενείς με ιστορικό καρκίνου που χρειάζονται μεταμόσχευση οργάνων αποτελούν μια ειδική πρόκληση. Το ζήτημα του πώς πρέπει να αξιολογηθεί καλύτερα ο υποψήφιος για μεταμόσχευση ο οποίος έχει γνωστή κακοήθεια πριν από τη μεταμόσχευση και η οποία (κακοήθεια) δεν σχετίζεται με την ένδειξη για μεταμόσχευση, δεν έχει ακόμη επιλυθεί. Ο χρόνος αναμονής χωρίς καρκίνο σχετίζεται με τον τύπο της κακοήθειας, αλλά έχει φανεί πως η αναμονή μεταξύ 2 και 5 ετών είναι επαρκής για τους περισσότερους καρκίνους (Quinlan et al., 2011). Οι υπάρχουσες εκτιμήσεις επανεμφάνισης καρκίνου σε αποδέκτες μεταμοσχεύσεων με ιστορικό κακοήθειας προ-μεταμοσχευτικά, κυμαίνονται μεταξύ 1% και 25% ανάλογα με τον τύπο κακοήθειας. Το ποσοστό των θανάτων από επανεμφανιζόμενη κακοήθεια έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 0 και 12% (Kyllönen et al., 2000), αν και πολλές προηγούμενες μελέτες δεν μελέτησαν δεδομένα από ομάδες σύγκρισης και έτσι, δεν εξετάστηκε ο βαθμός στον οποίο η επιβίωση ασθενών που είχαν καρκίνο πριν την μεταμόσχευση διαφέρει από άλλους παραλήπτες μοσχεύματος.

Όπως περιγράφηκε, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνιστά μέγιστο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του νεφρού στους μεταμοσχευμένους καθώς συντελεί στην εξασθένηση της άμυνας του ξενιστή έναντι λοιμώξεων και νεοπλασμάτων. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία εξασθενεί την άμυνα του ξενιστή έναντι των λοιμώξεων και των νεοπλασμάτων. Η συσχέτιση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μετά την μεταμόσχευση είναι γνωστή και η επίπτωση του καρκίνου είναι υψηλότερη στους αποδέκτες μεταμοσχεύσεων από ότι στον γενικό πληθυσμό ή σε ασθενείς στη λίστα αναμονής. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου, μπορεί να ενισχύουν άλλα ογκογονικά ερεθίσματα όπως ιούς, χημικές καρκινογόνες ουσίες και υπερϊώδες φως ως αποτέλεσμα μειωμένης ικανότητας παρακολούθησης των T κυττάρων.

Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για ογκογόνο δράση είναι τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα, οι αναστολείς της σύνθεσης πουρινών, ενώ οι αναστολείς της πρωτεΐνης mTOR μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο.

### **3.7.1 Αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα**

Τα αντισώματα αυτά χρησιμοποιούνται κύρια σαν εισαγωγική θεραπεία, για να αποφευχθεί η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Αυξάνουν το επίπεδο ανοσοκαταστολής ενώ η χρήση αντισωμάτων OKT3 ή αντιλεμφοκυτταρικού ορού έχει φανεί πως προδιαθέτει για την ανάπτυξη των λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων που συνδέονται με τον ιό Epstein-Barr (EBV) (Bustami et al., 2004).

### 3.7.2 Αναστολείς της πρωτεΐνης mTOR

Αυτές οι ενώσεις δεν ευνοούν την ανάπτυξη κακοήθειας. Έχει παρατηρηθεί ένας 30-50% χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε τρεις διαφορετικές μετά-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μελετών παρατήρησης στις οποίες συμμετείχαν αθροιστικά πάνω από 9.000 λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού που είχαν λάβει αυτού του είδους τους αναστολείς, σε σχέση με άτομα που είχαν λάβει αναστολείς της καλσινευρίνης. Ο μειωμένος αυτός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ήταν ιδιαίτερα σημαντικός ως προς την επίπτωση του NMSC (Knoll et al., 2014, Yanik et al., 2015). Τρεις πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης III συνέκριναν την επίπτωση NMSC σαν πρωτογενές αποτέλεσμα ανάμεσα σε χρήση αναστολέων mTOR και καλσινευρίνης σαν ανοσοκαταστολή συντήρησης μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Campbell et al., 2012, Euvrard et al., 2012, Hoogendijk-van den Akker et al., 2013). Συγκεκριμένα, μία μελέτη με 86 λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού με ιστορικό NMSC, η ετήσια επίπτωση de novo NMSC ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε εκείνους τους λήπτες μεταμόσχευσης που είχαν αλλάξει σε sirolimus, από ότι σε εκείνους που είχαν παραμείνει σε χρήση αναστολέα καλσινευρίνης (επίπτωση 1. Έναντι 2.48 ανά έτος,  $P = 0.02$ ) (Campbell et al., 2012). Στη μελέτη RESCUE, 74 λήπτες μεταμόσχευσης με ιστορικό ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (squamous cell carcinoma, SCC) που είχαν αλλάξει σε θεραπεία με sirolimus είχαν 50% μείωση στην επίπτωση του SCC μετά από ένα έτος, συγκρινόμενοι με 81 λήπτες μεταμόσχευσης που είχαν παραμείνει στην ανοσοκαταστολή με χρήση αναστολέων της καλσινευρίνης. Το πρόβλημα στη μελέτη αυτή ήταν πως η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική στα 2 έτη μετά την αλλαγή σε sirolimus (Hoogendijk-van den Akker et al., 2013). Η μελέτη TUMORAPA που αφορούσε 120 λήπτες μεταμόσχευσης που είχαν ιστορικό SCC, ανέφερε πως ο χρόνος που χρειάστηκε για την ανάπτυξη ενός SCC μετά την μεταφορά τους σε χρήση sirolimus, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από τον χρόνο που χρειάστηκαν οι ασθενείς που είχαν παραμείνει στη χρήση αναστολέα καλσινευρίνης (15 μήνες για την ομάδα ασθενών που άλλαξαν σε sirolimus και 7 μήνες για την ομάδα που ελάμβανε αναστολέα καλσινευρίνης,  $P = 0.02$ ) (Euvrard et al., 2012).

Το sirolimus έχει δειχθεί πως μειώνει την κυτταρική υπερπλασία σε μοντέλα ζώων, με ανασταλτική δράση επί της πρωτεΐνης B70S6K, μειώνει την κυτταρική δραστηριότητα του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στη φάση S αλλά και την λεμφαγγειογένεση μέσω του VEGF (Huber et al., 2007). Στον άνθρωπο, μπορεί να μειώσει την επίπτωση των δερματικών και μη δερματικών καρκίνων και τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης de novo καρκίνου, καθώς επίσης αναστέλλει και την ανάπτυξη του σαρκώματος Kaposi, μέχρι και την πλήρη ύφεση (Campistol et al., 2006).

### **3.7.3 Αναστολείς της σύνθεσης πουρινών**

Η αζαθειοπρίνη συντελεί στην ανάπτυξη κακοήθειας μέσω της επίδρασης της στο DNA και πρόκλησης λανθασμένης ανάγνωσης κωδικονίων. Το μυκοφαινολικό οξύ δεν έχει τεκμηριωμένη ογκογόνο δράση και υπάρχει πιθανότητα ο κίνδυνος κακοήθειας να είναι μειωμένος με το φάρμακο αυτό δεδομένου ότι το μυκοφαινολικό οξύ αναστέλλει τη δράση του ενζύμου ινοσινομονο-φωσφορική δεϋδρογονάση, το οποίο αυξάνεται δραματικά σε ορισμένες νεοπλασίες. Αυτό υποστηρίζεται από μία πρώτη μελέτη στην οποία διαπιστώθηκε τάση για μειωμένο κίνδυνο κακοήθειας από το μυκοφαινολικό οξύ, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Robson et al., 2005).

### **3.7.4 Αναστολείς καλσινευρίνης**

Η κυκλοσπορίνη δεν ενοχοποιείται τόσο για την εμφάνιση αλλά κύρια για την επέκταση του καρκίνου καθώς και για την πρωιμότητα της εμφάνισης του μετά την μεταμόσχευση. Προάγει την αύξηση του όγκου μέσω παραγωγής TGF-β (αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης, transforming growth factor-β), ευνοεί την αύξηση της νεοαγγειογένεσης μέσω αυξημένης έκφρασης VEGF (αυξητικός παράγοντας αγγειακού ενδοθηλίου, vascular endothelial growth factor) και την υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων υπό την επίδραση του ιού EBV (Lutz and Heemann, 2003). Το Tacrolimus προάγει την αύξηση του όγκου, αυξάνει τον αριθμό των μεταστάσεων μέσω αυξημένης παραγωγής TGF-β και εμπλέκεται επίσης στην ανάπτυξη λεμφωμάτων (Lutz and Heemann, 2003). Η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus ενοχοποιούνται στον ίδιο βαθμό για την ανάπτυξη καρκίνου στους μεταμοσχευμένους.

## **3.8 Ένταση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας**

Υπάρχει κάποια έμμεση απόδειξη που υποστηρίζει την ιδέα ότι η ένταση της ανοσοκαταστολής μετά τη μεταμόσχευση επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασμάτων μετα μεταμοσχευτικά. Πρώτον, οι λήπτες καρδιακής μεταμόσχευσης (που συνήθως

λαμβάνουν πιο έντονη ανοσοκαταστολή από τους αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση από ό, τι οι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Δεύτερον, ο κίνδυνος PTLD είναι υψηλότερος κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση, μια περίοδο που ο βαθμός ανοσοκαταστολής είναι υψηλότερος. Τρίτον, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της δόσης κυκλοσπορίνης και της επίπτωσης δευτερογενούς καρκίνου. Τέταρτον, μια δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 231 τυχαίοποιημένοι ασθενείς για να λάβουν δόσεις κυκλοσπορίνης προσαρμοσμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να αποδίδουν είτε κατώτατη τιμή συγκέντρωσης αίματος σε τιμές ανάμεσα σε 75–125 ng / ml (ομάδα χαμηλής δόσης) ή τιμές μεταξύ 150-225 ng / ml (ομάδα φυσιολογικής δόσης), έδειξε πως η χαμηλή δόση κυκλοσπορίνης συσχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου (19,8% έναντι 32,2%) (Dantal et al., 1998).

Επιπλέον, η χρήση σχήματος τετραπλής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με κυκλοσπορίνη α, αζαθειοπρίνη, πρεδνιζόνη και αντιμυλοκυτταρική σφαιρίνη), έχει βρεθεί πως σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα μη Hodgkin λεμφώματος όταν συγκρίνεται με τη χρήση τριπλού σχήματος ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με κυκλοσπορίνη α, αζαθειοπρίνη και πρεδνιζόνη. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ CD4 λεμφοπενίας και αυξημένης συχνότητας καρκίνου του δέρματος μεταξύ των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού (Caforio et al., 2000). Τέλος, η διάρκεια της ανοσοκαταστολής φαίνεται να σχετίζεται με μια σταδιακή και αθροιστική αύξηση του κινδύνου νεοπλασίας στη μεταμόσχευση νεφρού σε παραλήπτες μακροπρόθεσμα.

### 3.9 Ογκογόνοι ιοί

Τουλάχιστον το 15% των καρκίνων των μεταμοσχευμένων οφείλεται σε ιούς. Οι ιοί αυτοί μπορεί να βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα από παλαιότερη προσβολή και να επανενεργοποιηθούν υπό τις συνθήκες της μειωμένης αντίστασης, εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που λαμβάνει ο μεταμοσχευμένος. Οι κυριότεροι ιοί που ενοχοποιούνται είναι (Lutz and Heemann, 2003):

- Ο ιός Epstein-Barr (EBV) ενοχοποιείται για τις περισσότερες περιπτώσεις λεμφωμάτων
- Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV8) ενοχοποιείται για σάρκωμα Kaposi
- Ο ιός του απλού έρπητα (HSV) προκαλεί καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του αιδοίου

- Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ενοχοποιείται κυρίως για καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο (δέρματος, τραχήλου μήτρας, αιδοίου και πρωκτού)
- Οι ιοί των ηπατίτιδων Β και C ενοχοποιούνται για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

### 3.10 Μεταμοσχευτικοί και ανοσολογικοί παράγοντες

Αρκετοί μεταμοσχευτικοί και ανοσολογικοί παράγοντες μπορεί επίσης να επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μετά από μεταμόσχευση νεφρού πιθανώς λόγω των διαφορών στο ρυθμό απόρριψης του μοσχεύματος και της συνολικής έκθεσης στην ανοσοκαταστολή. Σε μία μελέτη αποτελούμενη από 7.118 μεταμοσχευμένους λήπτες νεφρού, εκείνοι που είχαν σκορ σε panel reactive antibodies (PRA) άνω του 80% είχαν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου από ό,τι είχαν εκείνοι οι οποίοι είχαν PRA σκορ 0% (OR 1.81; 95% CI 1.30–2.35;  $P < 0.001$ ) (Lim et al., 2015). Ακόμη, οι λήπτες μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου με δύο HLA αναντιστοιχίες μεταξύ δότη-λήπτη στα HLA έχουν 24% υψηλότερες τιμές διάχυτου μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) από λήπτες που δεν είχαν HLA αναντιστοιχίες (Hussain et al., 2016). Συγκεκριμένα HLA αλληλία έχουν συσχετισθεί με τροποποιημένο, μετά-μεταμοσχευτικό κίνδυνο για καρκίνο (Hussain et al., 2016). Παραδείγματα είναι το HLA-B38 που σχετίζεται με σχεδόν 50% αύξηση στον κίνδυνο για DLBCL, ενώ το HLA-DR13 σχετίζεται με μείωση 26% του κινδύνου εμφάνισης DLBCL (Hussain et al., 2016). Συγκρινόμενοι με τους ζωντανούς λήπτες μοσχεύματος, οι λήπτες από νεκρό δότη έχουν μία αυξημένη κατά 50% πιθανότητα για κίνδυνο καρκίνου ειδικά για PTLN, καρκίνους του νεφρού αλλά και του ουροποιητικού συστήματος και γυναικολογικούς καρκίνους (Ma et al., 2014). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την μεταμόσχευση και μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου είναι οι ιοί CMV και BK (polyomavirus) (Piselli et al., 2013).

## Κεφάλαιο 4: Νεοπλασίες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού – Κλινικά δεδομένα

Οι νεοπλασίες που εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρουσιάζονται παρακάτω.

### 4.1 Καρκίνος του δέρματος

Παρατηρείται συχνότερα στη λευκή φυλή ενώ σπάνια στην κίτρινη φυλή. Σε σχέση με τη μεταμόσχευση, είναι όψιμοι όγκοι που εμφανίζονται αρκετά χρόνια μετά από αυτήν, με εξαίρεση το σάρκωμα Kaposi που γενικώς εμφανίζεται πρώιμα.

Οι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος (NMSCs) είναι οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (Adami et al., 2003, de Fijter, 2007). Οι βασικοκυτταρικοί καρκίνοι και ακανθοκυτταρικά καρκινώματα αντιπροσωπεύουν άνω του 90% όλων των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος που παρατηρούνται σε λήπτες μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων (Adami et al., 2003, de Fijter, 2007). Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος συμβαίνουν σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων (de Fijter, 2007). Έχει αναφερθεί πως οι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος παρουσιάζονται κατά μέσο όρο 8 έτη μετά την μεταμόσχευση νεφρού, σε άτομα κάτω των 40 ετών αλλά πιο σύντομα, μετά από 3 έτη, σε άτομα άνω των 60 ετών. Μπορεί αυτά τα δεδομένα να είναι συνάρτηση της περιόδου παρακολούθησης στην συγκεκριμένη μελέτη (Webb et al., 1997). Στο γενικό πληθυσμό, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι πιο συχνό από το βασικοκυτταρικό (Christenson et al., 2005). Όμως, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι το πιο συχνό μη μελανωματικό καρκίνωμα στα μεταμοσχευμένα άτομα με συμπαγή όργανα, με τον κίνδυνο να είναι 100 φορές υψηλότερος σε λήπτες μεταμόσχευσης από ό,τι ισχύει για τον γενικό πληθυσμό, ενώ η επίπτωση του βασικοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος είναι 10 φορές υψηλότερη σε μεταμοσχευμένα άτομα με συμπαγές όργανο (de Fijter, 2007). Αμφότεροι οι τύποι του δερματικού καρκίνου είναι σε γενικές γραμμές πιο επιθετικοί σε λήπτες μεταμόσχευσης και ο κίνδυνος επανεμφάνισης είναι γενικά υψηλότερος (de Fijter, 2007). Βλάβες στο δέρμα γενικά αναπτύσσονται σε νεότερη ηλικία στους λήπτες μεταμόσχευσης και είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν σε πολλά σημεία (de Fijter, 2007).

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης είναι η προηγούμενη έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (Urwin et al., 2009). Η ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος συνήθως συσχετίζεται με προκαρκινωματικές κερατώσεις, τη νόσο του Bowen και/ή κερατοακανθώματα (Pedotti et al., 2003). Έχει αναπτυχθεί ένας προγνωστικός αλγόριθμος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιτρέψει τη στοχευμένη εξέταση για ανάπτυξη μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος σε αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης. Οι προγνωστικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στο ευρετήριο του αλγόριθμου περιλαμβάνουν την ηλικία, την εξωτερική έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, το κλίμα στο οποίο ζει το άτομο (εάν είναι ζεστό), η ύπαρξη μη μελανωματικού, προεμφυτευτικού καρκίνου του δέρματος, το ηλιακό έγκαυμα κατά την παιδική ηλικία και ο τύπος του δέρματος (Urwin et al., 2009).

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα εξορμάται από την κεράτινη στοιβάδα της επιδερμίδας και οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του είναι οι παρακάτω:

- Ιδιοσυστασικοί παράγοντες, όπως το ανοιχτόχρωμο δέρμα και σπανιότερα η μελαγχρωματική ξηροδερμία, αλφισμός δέρματος/οφθαλμών τύπου 2, θηλωματώδης δυσπλασία επιδερμίδας, συγγενής δυσκεράτωση, νόσος Ferguson-Smith.
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η μεγάλη ηλικία, η χρόνια έκθεση στον ήλιο, το κάπνισμα, η τεχνητή υπεριώδης ακτινοβολία, η έκθεση σε ακτίνες X και γ επί απεικονιστικών εξετάσεων, τα χημικά καρκινογόνα (όπως τα τοπικά κυτταροστατικά), οι χρόνιες εξελκώσεις, οι ουλές εγκαυμάτων, η ανοσοκαταστολή και ο ιός HPV.

Τυπικά, ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος ξεκινά με μία εξέγκωση που δεν επουλώνεται ή αυξάνει γρήγορα σε μία περιοχή του σώματος που είναι εκτεθειμένη στον ήλιο. Εμφανίζεται ως οζίδιο ερυθρώπο, θολωτό, διαμέτρου μεγαλύτερης των 5 mm, με κεντρική εξέγκωση που αυξάνει αργά και μεθίσταται. Παρατηρείται τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους και κυρίως στα χείλη, αντίθετα με το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο προσβάλλει μόνο το δέρμα και όχι τους βλεννογόνους. Ο ιός HPV που ενοχοποιείται για την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκίνου ανευρίσκεται τόσο στον ακανθοκυτταρικό καρκίνο δέρματος των μεταμοσχευμένων σε ποσοστό 65 έως και 90%, αλλά μπορεί να απαντηθεί και σε θυλάκους τριχών, σε βλάβες υπερκεράτωσης χωρίς καρκίνο, καθώς και σε προκαρκινικές καταστάσεις με ή χωρίς εξέλιξη σε καρκίνο. Δεν έχει υπάρξει ενοχοποίηση του ιού σε δευτεροπαθή καρκίνο του δέρματος (Bouwes Bavinck et al., 2001).

## 4.2 Μελάνωμα

Ο κίνδυνος εμφάνισης μελανώματος είναι 3,6 φορές μεγαλύτερος στους αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης παρά στον γενικό πληθυσμό (Vajdic et al., 2009). Μία ανάλυση του μητρώου αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας και του Εθνικού Στατιστικού Μητρώου Καρκίνου έδειξε πως ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού συνδέεται θετικά με την αύξηση της ηλικίας κατά τη μεταμόσχευση και με τη χρήση αντί-λεμφοκυτταρικών αντισωμάτων. Αντίθετα, το γυναικείο φύλο, το μη καυκάσιο γένος και ο αυξανόμενος χρόνος από την μεταμόσχευση, βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (Vajdic et al., 2009). Παρά το γεγονός ότι οι λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μελανώματος, υπάρχουν κάποιες μελέτες που έχουν δείξει πως τα αποτελέσματα σε μελάνωμα στους λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης δεν είναι διαφορετικά από εκείνα στον γενικό πληθυσμό (Dapprich



et al., 2008). Παρόλα αυτά, υπάρχει και άλλη μελέτη που υποστηρίζει πως το μελάνωμα σε λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης έχει χειρότερα αποτελέσματα από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, διότι οι λήπτες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν πιο προχωρημένο στάδιο κακοήθους μελανώματος κατά τη στιγμή της διάγνωσης τους (Miao et al., 2009). Το μελάνωμα εξορμάται από τα μελανοκύτταρα του δέρματος που γίνονται παθολογικά, αυξάνονται ανεξέλεγκτα και εισβάλλουν επιθετικά στους πέριξ ιστούς. Παράγοντες κινδύνου είναι η ανοσοκαταστολή, η έκθεση στον ήλιο, το κάπνισμα, το ανοιχτόχρωμο δέρμα, το θετικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό για μελάνωμα, το ιστορικό κονδυλωμάτων και τα πολλαπλά καρκινώματα δέρματος. Για το μελάνωμα, περιγράφεται το λεγόμενο αλφάβητο ABCDE: A, Asymétrie, για την ασυμμετρία της παρατηρούμενης βλάβης, B, Bords, για το ανώμαλο περίγραμμα, C, Couleur, για το χρώμα, D, Diamètre, για τη διάμετρο της βλάβης, η οποία είναι άνω των 6 εκατοστών και E, Extensivité, για την επέκταση/εξάπλωση της βλάβης (Gautier, 2003).

### 4.3 Σάρκωμα Karosi

Η επίπτωση του σαρκώματος Karosi είναι αρκετά μεγαλύτερη στους λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης από τον γενικό πληθυσμό (Birkeland et al., 2000). Σε άνδρες ηλικία περίπου 40 ετών αναφέρεται να είναι 400-500 φορές συχνότερο στους μεταμοσχευμένους από ό,τι είναι στο γενικό πληθυσμό, ενώ συνολικά είναι τρεις φορές υψηλότερο στους άρρενες λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης από ό,τι στις γυναίκες (Campistol and Schena, 2007). Το σάρκωμα Karosi προκαλείται από τον ανθρώπινο ερπητοϊό, και οι περισσότερες περιπτώσεις μεταμοσχευτικής εμφάνισης σαρκώματος Karosi συμβαίνουν σε άτομα της Μεσογείου, άτομα Εβραϊκής, Αραβικής, Αφρικανικής καταγωγής ή άτομα που κατάγονται από την Καραϊβική. Αυτό το εύρημα πιθανά αντιστοιχεί στην γεωγραφική κατανομή του ανθρώπινου ερπητοϊού (Campistol and Schena, 2007). Η εμφάνιση του σαρκώματος μπορεί επίσης να επηρεαστεί και από την επιλογή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η χρήση των αναστολέων της καλσινευρίνης έχει συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκώματος Karosi σε σχέση με άλλες θεραπείες ανοσοκαταστολής (Moosa, 2005).

Πρόκειται για πρώιμο όγκο που εμφανίζεται στα πρώτα 1-2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση και οφείλει το όνομα του στον Ούγγρο δερματολόγο Moritz Karosi που ήταν και ο πρώτος που το περιέγραψε το 1872. Κλασικά, το σάρκωμα Karosi εμφανίζεται σαν αγγειωματικές βλάβες που πρωταρχικά επηρεάζουν τα πόδια και προκαλούν λεμφοιδήματα. Συγκεκριμένα, ο όγκος εμφανίζεται αρχικά υπό την μορφή επίπεδων ερυθρών βλαβών οι οποίες στη συνέχεια μετατρέπονται σε ερυθροϊώδεις. Συχνά εμφανίζεται στα κάτω άκρα, όπου προκαλεί και

λεμφοίδημα, με λεπτά αγγεία ορατά κάτω από το δέρμα. Άλλες βλάβες μπορεί να προκληθούν επίσης και στις επιφάνειες των βλενογόνων, στους πνεύμονες, στον γαστρεντερικό σωλήνα αλλά και στον λεμφικό ιστό (Moosa, 2005).

Στους λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης, το σάρκωμα Kaposi συχνά περιορίζεται στο δέρμα αλλά σε ένα ποσοστό 10% εμπλέκεται και ενδοκοιλιακή εντόπιση, η οποία έχει και τη χειρότερη πρόγνωση (Moosa, 2005). Όμως, η ενδοκοιλιακή εντόπιση παρατηρείται σε μικρότερο ποσοστό στους λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης από τους λήπτες καρδιάς ή ήπατος, πιθανώς λόγω των σχημάτων ανοσοκαταστολής που εμπλέκουν τους αναστολείς της καλσινευρίνης οι οποίοι είναι λιγότερο χρησιμοποιούμενοι στα άτομα που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού (Moosa, 2005).

Μία Γαλλική μελέτη που περιλάμβανε πολλά διαφορετικά κέντρα και μία μεγάλη μελέτη σειράς ληπτών νεφρικής μεταμόσχευσης διαπίστωσε ότι η παρουσία προϋπάρχουσας ή επίκτητης λοίμωξης από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8, δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση τόσο των ασθενών όσο και των μοσχευμάτων, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς οι οποίοι είναι οροθετικοί για τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 δεν πρέπει να αποκλείονται αυτόματα από τη μεταμόσχευση (Francès et al., 2009).

---

#### **4.4 Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές**

Οι μεταμεταμοσχευτικές λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (ΛΥΠΔ, Post-transplantation lymphoproliferative disorder - PTLD) είναι μία ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό του λεμφικού ιστού που συμβαίνει μετά την μεταμόσχευση οργάνων (Pascual, 2007).

Παρά το γεγονός ότι οι ΛΥΠΔ συνήθως παρουσιάζονται ως νεοπλασία Β-κυττάρων που προέρχονται από τον λήπτη, έχουν επίσης περιγραφεί και ανωμαλίες που προέρχονται από Τ-κύτταρα αλλά και από λεμφώματα του δότη (Pascual, 2007). Οι ΛΠΥΔ είναι πιο συχνές στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση (Kasiske et al., 2004). Μία μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες που ανέλυσε δεδομένα από 66,159 ενήλικες λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης (των οποίων η μεταμόσχευση είχε καλυφθεί από το Σύστημα Υγείας Medicare) βρήκε πως οι κακοήθεις λεμφικές υπερπλασίες αναπτύχθηκαν στους 1.169 ασθενείς που συνιστούν το 1.8% των μεταμοσχευμένων ασθενών, σε ένα διάστημα παρακολούθησης 10 ετών μετά την επέμβαση (Caillard et al., 2006). Ανάμεσα στους ασθενείς αυτούς, το 70% διαγνώστηκε με λέμφωμα μη Hodgkin, το 14% διαγνώστηκε με πολλαπλό μυέλωμα, το 11% με λεμφογενή λευχαιμία και το 5% με λέμφωμα Hodgkin

(Caillard et al., 2006). Σε παιδιά λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης, η αναφερόμενη επίπτωση ΛΠΥΔ πλησιάζει το 5% σε περίοδο 10 ετών μετά την μεταμόσχευση (Koukourgianni et al., 2010). Αν και ο μέσος χρόνος που απαιτείται για να αναπτυχθεί η διαταραχή είναι περίπου 32 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Caillard et al., 2006), η επίπτωση της ανάπτυξης του λεμφώματος είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την μεταμόσχευση, οπότε και ο κίνδυνος της πρωτογενούς λοίμωξης από ιό είναι η υψηλότερη και το επίπεδο της ανοσοκαταστολής είναι το μεγαλύτερο (Caillard et al., 2006).

Ειδικά όσον αφορά τα λεμφώματα, ενώ αυτά αποτελούν το 5% των νεοπλασμάτων στον γενικό πληθυσμό, στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ατόμων συνιστούν το 20% περίπου των νεοπλασιών. Ο κίνδυνος να αναπτυχθεί ένα λέμφωμα μετά τα 10 έτη μεταμόσχευσης είναι 11,8 φορές μεγαλύτερος σε μεταμοσχευμένο ασθενή από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Lutz and Heemann, 2003).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως το μη-Hodgkin λέμφωμα έχει περισσότερο επιθετική κλινική πορεία σε αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης παρά στον γενικό πληθυσμό, παρουσιάζεται περισσότερο σε περιοχές εκτός των λεμφαδένων και έχει χειρότερο αποτέλεσμα (Caillard et al., 2006).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΛΠΥΔ είναι:

- Ο τύπος του μεταμοσχευμένου οργάνου (νεφρός, καρδιά, πνεύμονες κλπ)
- Το ιστορικό κακοήθειας πριν από τη μεταμόσχευση
- Το μεγάλο διάστημα αναμονής στη λίστα για μεταμόσχευση
- Η μικρότερη συμβατότητα HLA-B
- Η ένταση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην οποία ιδιαίτερα ενοχοποιούνται τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα και ειδικά η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη
- Οι μικρότερες ηλικίες
- Η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV)- υψηλού κινδύνου είναι οι ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού EBV και λαμβάνουν νεφρό από δότες θετικούς σε αντισώματα έναντι του EBV. Χαμηλού κινδύνου είναι οι EBV αρνητικοί λήπτες που λαμβάνουν μόσχευμα από EBV αρνητικούς δότες.

---

#### **4.5 Καρκίνωμα κυττάρων Merkel**

Το καρκίνωμα των κυττάρων Merkel (Merkel cell carcinoma, MCC), ένας επιθετικός νευροενδοκρινικός καρκίνος του δέρματος, έχει επίσης περιγραφεί σε λήπτες μεταμόσχευσης

συμπαγών οργάνων (Penn and First, 1999). Αυτός ο καρκίνος επηρεάζει κυρίως το κεφάλι, το τράχηλο και τα άνω άκρα, και έχει περισσότερο επιθετικό αποτέλεσμα στους αποδέκτες μεταμοσχεύσεων παρά στο γενικό πληθυσμό. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του καρκινώματος των κυττάρων Merkel μετά τη μεταμόσχευση αναφέρθηκε ότι ήταν περίπου 7 χρόνια και η αναφερόμενη μέση επιβίωση μετά τη διάγνωση είναι 18 μήνες (συνολικό εύρος 0–135 μήνες) (Penn and First, 1999). Οι λόγοι για τους οποίους εμφανίζεται το είδος αυτού του καρκίνου σε άτομα που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού είναι άγνωστοι, μα ίσως συνδέονται με την ανοσοκαταστολή των ατόμων αυτών (Goessling et al., 2002). Πρόσφατα ένας νέος ιός ονομαζόμενος Merkel cell polyoma ιός (Merkel cell polyoma virus, MCPyV), ανιχνεύθηκε στο 80% των ατόμων με MCC (Feng et al., 2008) και άτομα που περιείχαν στο γονιδίωμα τους το γονιδίωμα του ιού αυτού είχαν πιο ευνοϊκή πορεία στην νόσο από τα άτομα που δεν περιείχαν τον εν λόγω ιό (Sihto et al., 2009). Μία πρόσφατη μελέτη από τη Φινλανδία αναζήτησε στο Εθνικό Μητρώο Ατόμων με Νεφρική Μεταμόσχευση, τα άτομα που είχαν διαγνωσθεί με MCC (οι διαγνώσεις είχαν επιβεβαιωθεί με ανοσοϊστοχημεία). Ανευρέθησαν συνολικά τρεις περιπτώσεις ατόμων με MCC ανάμεσα σε 4200 άτομα που είχαν κάνει μεταμόσχευση νεφρού κατά τη διάρκεια των ετών 1967 έως και το 2005. Ο χρόνος εμφάνισης της νόσου κυμάνθηκε από τα 6 έως τα 19 έτη, ενώ και στις τρεις περιπτώσεις, τα άτομα πέθαναν από επιθετική μορφή MCC σε περίοδο μεταξύ 0.5 και 2.1 ετών (Kojonen et al., 2009).

---

#### **4.6 Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του οφθαλμού**

Η επίπτωση του καρκινώματος πλακωδών κυττάρων του οφθαλμού έχει αναφερθεί πως είναι 20 φορές υψηλότερη σε λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης από ό,τι είναι στον γενικό πληθυσμό (Vajdic et al., 2007). Επιπρόσθετα, η επίπτωση του καρκινώματος πλακωδών κυττάρων του οφθαλμού είναι αυξημένη και σε άτομα που είναι μολυσμένα από τον ιό HIV, γεγονός που υποδηλώνει πως αυτός ο τύπος καρκίνου έχει σχέση με την ανοσοανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, η κακοήθεια αυτή έχει επίσης βρεθεί να σχετίζεται και με την έκθεση στον ήλιο (Vajdic et al., 2007).

---

#### **4.7 Καρκίνοι του περινέου (αιδοίου, κόλπου, πρωκτού)**

Αποτελούν το 2,5% των καρκίνων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και είναι 2 φορές συχνότεροι στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνων που εμπλέκουν την άνω γεννητική περιοχή έχει αναφερθεί ότι είναι 100 φορές υψηλότερη μεταξύ των αποδεκτών νεφρικής μεταμόσχευσης από ό,τι στον γενικό πληθυσμό για τις περιοχές του αιδοίου και τον

πρωκτό, ενώ για το σύνολο των καρκίνων αυτών, ο κίνδυνος ανάπτυξης τους στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι 10 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Εμφανίζονται περίπου 7 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Η κατανομή ενός τέτοιου καρκίνου περιλαμβάνει πολλαπλές θέσεις, συμπεριλαμβανομένου του πρωκτού, του περιπρωκτικού δέρματος και της εξωτερικής περιοχής των γεννητικών οργάνων, της περιγεννητικής δηλαδή περιοχής και των δύο φύλων. Κλινικά ο καρκίνος αυτός εμφανίζεται ως κηλιδοβλατιδώδεις βλάβες. Στους παράγοντες κινδύνου αναφέρονται ο αυξημένος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, το κάπνισμα, η λοίμωξη από HPV, το ιστορικό κονδυλωμάτων, τα πολλαπλά καρκινώματα δέρματος και η ανοσοκαταστολή (Lutz and Heemann, 2003).

---

#### **4.8 Καρκίνος προστάτη**

Είναι ο συχνότερος καρκίνος στους άνδρες με μεταμόσχευση νεφρού και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά το βρογχοπνευμονικό καρκίνο. Είναι ο συχνότερος από τους καρκίνους του ουροποιητικού συστήματος και για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς (άνδρες), ο κίνδυνος ανάπτυξης είναι 2-5 φορές αυξημένος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Στους παράγοντες κινδύνου ανήκουν η ηλικία άνω των 50 ετών, το θετικό οικογενειακό ιστορικό για συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού και η καταγωγή από Αφρική ή τις Αντίλλες (Lutz and Heemann, 2003).

---

#### **4.9 Καρκίνος ιθαγενών νεφρών**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου νεφρών σε λήπτες μεταμόσχευσης είναι 10 έως και 100 φορές υψηλότερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Αυτοί οι καρκίνοι αποτελούν το 3,6% των καρκίνων των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και ο καρκίνος αυτός παρατηρείται στο 0,5-3,9% των ασθενών αυτών (Kasiske et al., 2004). Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου νεφρών περιλαμβάνονται οι παρακάτω:

- Ιστορικό καρκίνου των ιθαγενών νεφρών
- Κατάχρηση αναλγητικών
- Επίκτητη κυστική νόσος των νεφρών
- Νόσος Von Hippel-Lindau, κληρονομική φακωμάτωση, η οποία μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα, με γονίδιο στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 3 και με επίπτωση 1 στις 36000 γεννήσεις. Στη νόσο αυτή παρατηρείται το 1-2% των καρκίνων νεφρού
- Σπάνιες γενετικές παθήσεις και σύνδρομα

- Οζώδης σκλήρυνση Bourneville, κατά την οποία νεφρικές βλάβες παρατηρούνται στο 57, 5% και εξ' αυτών, το 4,2% είναι καρκίνοι
- Οικογενειακός καρκίνος του νεφρού, όπου υπάρχει γενετική προδιάθεση και μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό, κυρίαρχο χαρακτήρα. Είναι πρώιμος καρκίνος, εμφανίζεται πριν την ηλικία των 45 ετών και είναι αμφοτερόπλευρος, με συχνές υποτροπές
- Οικογενής δερματική λειομυώματωση, όπου αναπτύσσονται θηλώδη καρκινώματα τύπου 2, επιθετικά και με κίνδυνο μεταστάσεων
- Σύνδρομο Birt-Hogg Dube, όπου παρατηρούνται κύστεις νεφρών σε άτομα με το υπεύθυνο γονίδιο για τη νόσο αυτή (που ονομάζεται BHD)
- Υπέρταση. Στα άτομα αυτά, παρουσιάζεται καρκίνος λόγω υπερευαισθησίας των σωληναρίων σε καρκινογόνες ουσίες που συνδέονται με μεταβολικές και λειτουργικές διαταραχές
- Μαύρη φυλή
- Παχυσαρκία, μέσω υπεροξειδωσης των λιπών και ορισμένων ορμονικών μεταβολών, όπως για παράδειγμα αύξησης της IgF1 και στεροειδών ορμονών
- Κάπνισμα πάνω από ένα πακέτο την ημέρα, καθώς και παθητικό κάπνισμα. Ο σχετικός κίνδυνος είναι 2, 03 για τους άνδρες και 1, 58 για τις γυναίκες

Γενικά, η αιμοκάθαρση για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν τη μεταμόσχευση, το ανδρικό φύλο και η ηλικία συνδέονται με την ανάπτυξη κυστικής πάθησης των νεφρών και την ανάπτυξη καρκίνου των νεφρών μετά τη μεταμόσχευση (Kasiske et al., 2004, Lutz and Heemann, 2003).

#### **4.10 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης του καρκίνου αυτού είναι 5,1 φορές μεγαλύτερος στους μεταμοσχευμένους ασθενείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Lutz and Heemann, 2003). Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η ηλικία άνω των 50 ετών, το κάπνισμα, η χρήση αναλγητικών, η επαγγελματική έκθεση σε αρωματικές αμίνες, η κυκλοφωσφαμίδη, αλλά και βότανα που χρησιμοποιούνται στην κινεζική ιατρική και περιέχουν αριστοχολικά οξέα, είναι τώρα γνωστό πως προκαλούν την αντίστοιχη νεφροπάθεια αλλά και ευθύνονται για καρκίνο των ουροδόχων οδών στους προσβληθέντες ασθενείς (Isnard Bagnis et al., 2004).

#### **4.11 Καρκίνος του μαστού**

Ο καρκίνος αυτός αποτελεί το 3% των καρκίνων των μεταμοσχευμένων και παρατηρείται στο 0,3-0,6% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού. Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη του καρκίνου αυτού (Lutz and Heemann, 2003) είναι:

- Ιστορικό λοβώδους νεοπλάσματος ή άτυπης επιθηλιακής υπερπλασίας,
- Ατομικό αναμνηστικό με καρκίνο μαστού
- Γονίδιο οικογενειακής προδιάθεσης
- Οικογενειακό ιστορικό αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού ή καρκίνος μαστού μαζί με καρκίνο ωοθήκης
- Οικογενειακό ιστορικό δύο περιπτώσεων σε συγγενείς πρώτου βαθμού εκ των οποίων η μία περίπτωση είναι καρκίνου ωοθήκης
- Οικογενειακό ιστορικό καρκίνων ωοθήκης
- Οικογενειακό ιστορικό τριών περιπτώσεων καρκίνου μαστού σε συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού
- Οικογενειακό ιστορικό δύο περιπτώσεων καρκίνου μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού εκ των οποίων η μία περίπτωση τουλάχιστον είναι σε άνδρα
- Οικογενειακό ιστορικό δύο περιπτώσεων καρκίνου μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού εκ των οποίων η μία περίπτωση αφορά εμφάνιση του καρκίνου πριν την ηλικία των 40 ετών

---

#### **4.12 Καρκίνος του παχέος εντέρου**

Ο καρκίνος αυτός είναι 2-3 συχνότερος μετά από 10 έτη μεταμόσχευσης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, και αποτελεί το 3,6% των καρκίνων που απαντούν στους μεταμοσχευμένους (Kasiske et al., 2004). Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη του καρκίνου αυτού είναι:

- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου όπως η αμορραγική κολίτιδα και η νόσος Crohn επί εκτεταμένης προσβολής και παρατεταμένης εξέλιξης
- Ατομικό αναμνηστικό με αδένωμα ή δυσπλασία υψηλού βαθμού ή καρκίνου in situ
- Μεγαλακρία
- Οικογενειακό ιστορικό με κληρονομικούς καρκίνους του παχέος εντέρου όπως η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση, οι κληρονομικοί καρκίνοι χωρίς πολύποδες, άλλες πολυποδιάσεις με κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής, όπως η εφηβική πολυποδίαση, η πολυποδίαση Peutz-Jeghers (Lutz and Heemann, 2003).

---

### 4.13 Καρκίνος του ήπατος

Αποτελεί το 1,7% των καρκίνων των μεταμοσχευμένων ασθενών και ο κίνδυνος ανάπτυξης του σε αυτήν την ομάδα ατόμων είναι 38 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη και 100 φορές μεγαλύτερος σε ορισμένες χώρες της Ασίας, όπως είναι η Ταϊλάνδη (Kasiske et al., 2004). Για την ανάπτυξη του καρκίνου αυτού οι παράγοντες κινδύνου είναι οι λοιμώξεις από ιούς ηπατίτιδας B και C, ο αλκοολισμός, η αιμοχρωμάτωση και άλλες μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος, ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και η προσβολή από αφλατοξίνη B1 η οποία ανευρίσκεται συνήθως σε τρόφιμα μολυσμένα με *Aspergillus flavus* ή *parasiticus*, κυρίως σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής (Mazzanti et al., 2016).

---

### 4.14 Καρκίνος βρόγχων

Αποτελεί το 5,5% των καρκίνων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς και το 9% των μη δερματικών νεοπλασιών ανάμεσα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Παρατηρείται κυρίως σε μεταμοσχευμένους καρδιάς και πνευμόνων, και ειδικά στον εναπομείναντα ιθαγενή πνεύμονα καπνιστών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που έλαβαν πνευμονικό μόσχευμα. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα (Lutz and Heemann, 2003).

---

### 4.15 Έλεγχος (Screening)

Δεδομένου ότι οι ασθενείς που είχαν νοσήσει με καρκίνο πριν από την μεταμόσχευση έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας και μετά τη μεταμόσχευση, έχουν αναπτυχθεί οδηγίες που περιγράφουν τους χρόνους αναμονής για διαφορετικούς τύπους και στάδια καρκίνου (Πίνακας 1). Μια συστηματική ανασκόπηση (Batabyal et al., 2012) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι καμία από τις διαθέσιμες συστάσεις δεν υποστηρίζεται από ισχυρά στοιχεία, οπότε και συστήνεται να αναζητηθεί η γνώμη ενός ειδικού ογκολόγου σχετικά με την επιβίωση χωρίς καρκίνο, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών και τη βέλτιστη παρακολούθηση του καρκίνου.

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να συνειδητοποιήσουν ότι ακόμη και οι μεγαλύτεροι χρόνοι αναμονής δεν εξαλείφουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου και θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο. Σε μια σουηδική ομάδα πληθυσμού αποδεκτών μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων, το αυξημένο ποσοστό θανάτου ήταν μεγαλύτερο για ασθενείς με χρόνους αναμονής 5 ετών, αλλά παρέμεινε με χρόνους αναμονής > 10 ετών μεταξύ των παραληπτών με



προηγούμενους επιθετικούς τύπους καρκίνου (γαστρεντερικό, μαστό, νεφρό / ουροθηλιακές και αιματολογικές κακοήθειες) (Brattström et al., 2013).

Συστάσεις για χρόνους αναμονής μετά από εμφάνιση καρκίνου (Knoll et al., 2005)

Οι αποφάσεις σχετικά με τον χρόνο αναμονής πρέπει να εξατομικεύονται και πρέπει να επεξηγούνται σε κάθε ασθενή που έχει ιστορικό καρκίνου, πως είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εκ νέου κακοήθειας μετά την μεταμόσχευση. Οι συνιστώμενες περίοδοι αναμονής πριν την μεταμόσχευση δεν εγγυώνται την αποφυγή εμφάνισης κακοήθειας μετά την μεταμόσχευση.

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1</b>
------------------

<b>Απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση</b>
--

<p><i>Μη ελεγχόμενες ή μη αντιμετωπιζόμενες με θεραπεία κακοήθειες</i></p> <p>Πολλαπλό μυέλωμα          Προχωρημένος καρκίνος μαστού (Στάδιο III ή IV)          Καρκίνος του γαστρεντερικού σωλήνα (Στάδιο D)          Προχωρημένος καρκίνος προστάτη (Βαθμού 4 ή 5, T3c, T4, Np, Mp)</p>
<p><b>Μη απαιτούμενος χρόνος αναμονής</b></p> <p>Επιφανειακός καρκίνος ουροδόχου κύστης          Μη μεταστατικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα          Μικροσκοπικός καρκίνος προστάτη (εστιασμένος, μικροσκοπικός, χαμηλού βαθμού – Gleason’s grade 3, χαμηλού κινδύνου, T1a, T1c)          Τυχαία διαγνωσμένο καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων (χωρίς ύποπτα ιστολογικά ευρήματα)          Μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας</p>
<p><b>Χρόνος αναμονής 2 έτη</b></p> <p>Επιθετικός καρκίνος ουροδόχου κύστης          In situ καρκίνος μαστού          Καρκίνος του γαστρεντερικού σωλήνα Σταδίου A και B1 κατά Duke          Εντοπισμένος καρκίνος του τραχήλου          Λέμφωμα Hodgkin          Μη Hodgkin Λέμφωμα, μεταμεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική ανωμαλία, λευχαιμία          In situ μελάνωμα          Καρκίνος του πνεύμονα          Καρκίνος του προστάτη          Καρκίνος των όρχεων          Καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος          Όγκος του Wilms (χρόνος αναμονής 1 έτους είναι αποδεκτός)</p>
<p><b>Χρόνος αναμονής 5 έτη</b></p> <p>Καρκίνος μαστού Στάδιο II          Εκτεταμένος καρκίνος τραχήλου και καρκίνου μήτρας μη in situ          Καρκίνος γαστρεντερικού σωλήνα Στάδιο C          Μελάνωμα          Επιθετικό ή συμπτωματικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων</p>

Σε μια σουηδική ομάδα πληθυσμού αποδεκτών μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων, ο αυξημένος ρυθμός θανάτου ήταν μεγαλύτερος για ασθενείς με χρόνους αναμονής 5 ετών, αλλά παρέμεινε σταθερός με χρόνους αναμονής > 10 ετών μεταξύ παραληπτών με προηγούμενους επιθετικούς τύπους καρκίνου (γαστρεντερικό, μαστό, νεφρό / ουροθλιακές και αιματολογικές κακοήθειες) (Brattström et al., 2013). Η βέλτιστη στρατηγική διαλογής καρκίνου για την ανίχνευση καρκίνων μετά τη μεταμόσχευση σε πρώιμο στάδιο δεν είναι καθορισμένη. Σε γενικές γραμμές, πολλοί ειδικοί προτείνουν τη χρήση γενικών οδηγιών πρακτικής σε παραλήπτες μεταμοσχεύσεων νεφρών (EBPG, 2002). Αρκετά κέντρα εξετάζουν τακτικά τον καρκίνο των νεφρών, καθώς ο κίνδυνος για τον καρκίνο αυτόν αυξάνεται σημαντικά τόσο στους πληθυσμούς αιμοκάθαρσης όσο και στη μεταμόσχευση νεφρού (Vajdic et al., 2006).

Σε μια ανάλυση για την ιατρική απόφαση, ο έλεγχος για καρκίνο των νεφρών σε όλους τους αποδέκτες μοσχεύματος θα είχε ένα μικρό όφελος αλλά με σχετικά υψηλό κόστος (Wong et al., 2008). Ωστόσο, η κατευθυνόμενη εξέταση με χρήση υπερήχων σε άτομα με τεκμηριωμένη επίκτητη κυστική νόσο των νεφρών ή σε άτομα με προηγούμενο καρκίνο σε έναν νεφρό μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτική. Μελέτες προτείνουν ότι ο έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου και του τραχήλου της μήτρας θα ήταν οικονομικά αποδοτικός στον πληθυσμό της μεταμόσχευσης νεφρού (Wong et al., 2008). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη του Οντάριο μεταξύ 1997 και 2010, το 77,5%, 69,8% και 91,4% των αποδεκτών μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων δεν είχαν ελεγχθεί πρόσφατα για καρκίνο του παχέος εντέρου, του τραχήλου της μήτρας και του καρκίνου του μαστού, αντίστοιχα (Acuna et al., 2017). Τα υψηλότερα ποσοστά ατόμων που είχαν ελεγχθεί για καρκίνο ανάμεσα στους λήπτες μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων ήταν εκείνα με τις λιγότερες συννοσηρότητες, εκείνα που είχαν λάβει αξιολόγηση από έναν πάροχο πρωτοβάθμιας περίθαλψης και είχαν ακόλουθα λάβει φροντίδα από έναν ειδικό μεταμοσχεύσεων σε ένα κέντρο μεταμοσχεύσεων, στην μελέτη αυτή (Vajdic et al., 2006).

---

#### **4.16 Μηχανισμοί για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου**

Οι καρκίνοι που εμφανίζονται σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως σε τρεις ομάδες: αυτούς που προκαλούν NNTΣ, εκείνους για τους οποίους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μετά τη μεταμόσχευση στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής και εκείνους για τους οποίους ο κίνδυνος δεν αυξάνεται σαφώς μετά τη μεταμόσχευση. Η ομάδα των καρκίνων που προκαλούν NNTΣ σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, συμπεριλαμβανομένων του μυελώματος και του καρκίνου του νεφρού υπερεκπροσωπούνται στο πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ατόμων (Vajdic et al., 2006). Αυτή η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των καρκίνων μετά την μεταμόσχευση νεφρού οφείλεται στην επανεμφάνιση αυτών των καρκίνων μετά τη μεταμόσχευση.

Η δεύτερη ομάδα είναι καρκίνοι για τους οποίους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μετά τη μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων που σχετίζονται με την ιογενή ογκογένεση και καρκίνους που εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροπρόθεσμα ανοσοκαταστολή. Μια υπόθεση για αυτόν τον παρατηρούμενο αυξημένο κίνδυνο είναι ότι οι προστατευτικοί μηχανισμοί της φυσιολογικής ανοσολογικής παρακολούθησης που απομακρύνει τα καρκινικά κύτταρα και καταστέλλει την αντιγραφή ιών αλλά και την προκαλούμενη από τους ιούς αντιγραφή των μολυσμένων κυττάρων χάνονται υπό την επήρεια

μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στη δημιουργία καρκίνου (Piselli et al., 2013).

Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει αλλαγές στον ανοσοφαινότυπο των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού με καρκίνο, κάτι που μπορεί να εξηγήσει την ανάπτυξη του καρκίνου σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού λόγω ανοσοκαταστολής. Καρκίνοι μπορεί να αναπτυχθούν σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού λόγω ελλειμμάτων στην παρακολούθηση του όγκου, φαινόμενο που μπορεί να οφείλεται στην μείωση των δενδριτικών κυττάρων και την μείωση της κυτταρικής δραστηριότητας των κυττάρων NK (Peraldi et al., 2015). Τα NK κύτταρα έχουν σημαντικό ρόλο στις ανοσολογικές αντιδράσεις κατά της ιογενούς λοίμωξης και έναντι των καρκινικών κυττάρων, αναγνωρίζοντας τον όγκο ή τα μολυσμένα με ιούς κύτταρα και προκαλώντας τον κυτταρικό τους θάνατο με την απελευθέρωση κυτταροτοξικών κόκκων. Χαμηλότερα επίπεδα κυττάρων NK αλλά και πρώιμων Β κυττάρων βρέθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη, αλλά όχι σε αυτούς που λαμβάνουν μυκοφαινόλη, από ό,τι σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν κανένα φάρμακο (Bottomley et al., 2016). Έχει επίσης αναφερθεί μειωμένη λειτουργία κυττάρων NK σε μελέτη περίπτωσης ελέγχου 42 ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού με καρκίνο (Peraldi et al., 2015), γεγονός που υποδηλώνει τον ρόλο της μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής σαν υπεύθυνου για την απώλεια ανοσοεπιτήρησης του καρκίνου από τα NK κύτταρα.

Οι αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού μπορεί να έχουν περίσσεια Τ κυττάρων, των οποίων ο πληθυσμός συμβάλλει στην εξασθενημένη ανοσία σε αντιγόνα ιού ή όγκου (Bottomley et al., 2016). Μια μελέτη έδειξε ότι οι αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού που ανέπτυξαν SCC είχαν υψηλό ποσοστό έκφρασης CD57 σε CD8+ Τ κύτταρα, που είναι ένας δείκτης γήρανσης των Τ κυττάρων και τελικής διαφοροποίησης (Bottomley et al., 2016). Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα ρυθμιστικών Τ κυττάρων (Treg, που έχουν μειωμένη έκφραση CD4 + FOXP3 + CD127) φαίνεται να υπάρχουν στην κυκλοφορία και στον καρκινικό ιστό των μεταμοσχευμένων ατόμων, τα οποία παρουσίασαν καρκίνο (Lin et al., 2012). Τα κύτταρα Treg μπορούν να συμβάλλουν έμμεσα στην πρόοδο του όγκου μειώνοντας την αντικαρκινική απόκριση διαμέσου καταστολής του παράγοντα που αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων, επιτρέποντας έτσι στα καρκινικά κύτταρα να διαφύγουν του ανοσοποιητικού συστήματος (Whiteside, 2012). Υψηλότερα επίπεδα κυττάρων Treg έχουν αναφερθεί στο περιφερικό αίμα των αποδεκτών μοσχεύματος με SCC από ό,τι σε εκείνους χωρίς SCC (Carroll et al., 2010).

Παράλληλα, έχει βρεθεί μία συσχέτιση και μεταξύ της χρήσης του αναστολέα καλσινευρίνης και υψηλότερων επιπέδων κυττάρων Treg (Carroll et al., 2010). Τα καρκινικά κύτταρα

μπορούν επίσης να προκαλέσουν κατάσταση ανοσολογικής δυσλειτουργίας μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όπως η αδενosίνη, η προσταγλανδίνη E2 και ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-β (TGFβ) (Whiteside, 2012). Η διαταραχή του ανοσοποιητικού που προκαλείται από τον όγκο, μπορεί να επηρεάσει τόσο το σύστημα έμφυτης ανοσίας, μέσω της μείωσης των NK και των δενδριτικών κυττάρων, αλλά και την προσαρμοσμένη ανοσία μέσα από τη μείωση των κυτοτοξικών T κυττάρων, των B κυττάρων αλλά και της αύξησης των Treg κυττάρων. Αθροιστικά, όλες αυτές οι αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων που έχουν λάβει μεταμόσχευση νεφρού και αναπτύσσουν καρκίνο, ίσως να είναι το αποτέλεσμα είτε του ίδιου του όγκου είτε της ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν. Η παρακολούθηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να είναι πολύ σημαντική για την πρόγνωση εμφάνισης και ανάπτυξης καρκίνου στα άτομα αυτά στο μέλλον.

Οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μπορεί να έχουν άμεσα αποτελέσματα στην ανάπτυξη του όγκου μέσα από διαφορετικούς μηχανισμούς. Μελέτες σε κυτταρικές σειρές και πειραματικά ζώα έχουν δείξει πως αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αναπτυξιακού παράγοντα (VEGF) και του παράγοντα TGFβ1 σε κύτταρα όγκου στα οποία χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη με αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειογένεσης και της ανάπτυξης του όγκου αντίστοιχα (Au et al., 2018). Η κυκλοσπορίνη έχει αναφερθεί πως αυξάνει την παραγωγή της IL-6 στα B κύτταρα, γεγονός που με τη σειρά του προωθεί την ενεργοποίηση των B κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους, συνεισφέροντας έτσι στον αυξημένο κίνδυνο για PTLD σε λήπτες μεταμόσχευσης (Au et al., 2018). Ανάλογα, το tacrolimus έχει επίσης μία δοσο-εξαρτώμενη επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου και στην έκφραση του TGFβ1 σε μοντέλα ποντικών (Au et al., 2018). Η μελέτη των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της ανάπτυξης καρκίνων σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού στο μέλλον.

#### **4.17 Μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μετά την μεταμόσχευση**

Η προερχόμενη κακοήθεια από τον δότη είναι ένα σχετικά σπάνιο συμβάν, με εκτιμώμενη επίπτωση μεταξύ 0,01% και 0,05%. Ωστόσο, οι θάνατοι που σχετίζονται με καρκίνο συμβαίνουν στο ~ 20% των ασθενών με καρκίνο που προέρχεται από τον δότη. Μια συστηματική ανασκόπηση όλων των δημοσιευμένων αναφορών περιπτώσεων, περιστατικών και μελετών μητρώου μετάδοσης καρκίνου από τον δότη του μοσχεύματος έδειξε πως οι πλέον κοινοί και μεταδοτικοί τύποι καρκίνου ήταν καρκίνοι των νεφρών (19%), το μελάνωμα (17%),

το λέμφωμα (14%) και οι καρκίνοι του πνεύμονα (14%) (Au et al., 2018). Ωστόσο, λόγω προκαταλήψεων τόσο στον τρόπο αναφοράς, όσο και στον τρόπο δημοσίευσης, εκτιμάται πως τα τρέχοντα στοιχεία πιθανά παρουσιάζουν χαμηλότερες επιπτώσεις από τις πραγματικές και έχουν ως εκ τούτου αναληφθεί πολλές πρωτοβουλίες από περιφερειακούς και διεθνείς οργανισμούς για καλύτερη αξιολόγηση και μείωση των κινδύνων μετάδοσης καρκίνου που προέρχεται από δότες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και ο Ιταλικός εθνικός φορέας μεταμοσχεύσεων έχουν ιδρύσει ένα σύστημα παγκόσμιας παρακολούθησης και καταγραφής, την βάση δεδομένων NOTIFY, για να παρακολουθείται και να καταγράφεται κάθε πληροφορία σχετικά με ανεπιθύμητη παρενέργεια λόγω δωρεάς οργάνου ή ιστού (Au et al., 2018).

Επιπλέον, η Συμβουλευτική επιτροπή για τη μετάδοση ασθενειών των ΗΠΑ (DTAC) του Δικτύου Προμήθειας και Μεταμόσχευσης οργάνων έχει ορίσει κατηγορίες κινδύνου για μετάδοση ορισμένων τύπων καρκίνων από δωρητή οργάνων και παρέχει συστάσεις για τη χρήση αυτών των δωρητών. Παρόμοια, το Συμβούλιο της Ευρώπης έχει αναπτύξει κλινικές οδηγίες για την ανίχνευση του καρκίνου σε πιθανούς δωρητές και τον κίνδυνο μετάδοσης διαφόρων τύπων καρκίνου από τη χρήση των οργάνων των δοτών αυτών, ενώ επίσης έχει συντάξει συστάσεις για τη χρήση οργάνων από δωρητές με ιστορικό καρκίνου (Au et al., 2018).

Η προσεκτική αξιολόγηση των πιθανών ζωντανών και νεκρών δωρητών οργάνων είναι σημαντική για τη μείωση των κινδύνων καρκίνοι να προέρχονται από δωρητές. Οι περισσότερες οδηγίες κλινικής πρακτικής για τη χρήση οργάνων από νεκρούς δωρητές, προτείνουν την λεπτομερή ανασκόπηση του ιατρικού ιστορικού, των τυπικών εργαστηριακών εξετάσεων και των διαθέσιμων μελετών απεικόνισης από τους δωρητές αυτούς καθώς και επιθεώρηση όλων των ενδοθωρακικών και ενδοκοιλιακών οργάνων για πιθανό καρκίνο (Strong et al., 2014). Τυχόν μάζα ή λεμφαδενοπάθεια πρέπει να υποβληθεί σε ιστοπαθολογική αξιολόγηση. Για τους ζωντανούς δότες, μια εμπειριστατωμένη αξιολόγηση που περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση πρέπει να είναι εκτενείς και λεπτομερείς, ώστε να μπορούν να εντοπίσουν προηγούμενες ή ενεργές κακοήθειες. Μια συστηματική ανασκόπηση των κλινικών οδηγιών για την αξιολόγηση των ζωντανών δωρητών νεφρών προτείνει την εξέταση για τραχηλικό, γαστρεντερικό καρκίνο, αλλά και για καρκίνο του προστάτη και του μαστού σύμφωνα με τις γενικές οδηγίες που ακολουθούνται για τον γενικό πληθυσμό.

Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου σε πιθανούς ζωντανούς δότες για τη μείωση των

κινδύνων ανάπτυξης καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση (Tong et al., 2011). Προφανώς, ένας εν δυνάμει δωρητής για τον οποίο ταυτοποιείται τρέχουσα κακοήθεια ή έχει ιστορικό καρκίνου με πιθανότητα καθυστερημένης υποτροπής (όπως το μεταστατικό μελάνωμα και ο καρκίνος του μαστού) είναι μη κατάλληλος για δωρητής οργάνων (Tong et al., 2011). Δεδομένης της έλλειψης οργάνων δότη για μεταμόσχευση, έχει διερευνηθεί η σκόπιμη χρήση οργάνων από δότες με ιστορικό καρκίνου σε διάφορες μελέτες. Αρκετές μελέτες περιπτώσεων έχουν δείξει ότι η μεταμόσχευση νεφρών δότη με μικρούς νεφρικούς όγκους (<3 cm) μετά από εκτομή του όγκου μπορεί να είναι ασφαλής και να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα σε όσους μεταμοσχεύθηκαν από μη συγγενικούς, ζωντανούς δότες (Nicol and Fujita, 2011). Μελέτες μητρώου από την Αυστραλία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ σχετικά με τη χρήση οργάνων από δότες με όγκους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δεν έχουν δείξει καμία μετάδοση σε πάνω από 1.500 λήπτες οργάνων από περισσότερους από 500 δότες, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να είναι ασφαλές να χρησιμοποιούνται όργανα από νεκρά άτομα με κάποιο βαθμό ιστολογικού πρωτογενούς όγκου στο ΚΝΣ, όπως χαμηλού βαθμού αστροκυττώματα (Watson et al., 2010, Chui et al., 1999, Kauffman et al., 2002).

Πράγματι, μοντέλα σχετικά με τα πιθανά οφέλη στην υγεία από τη χρήση νεφρών από δότες με όγκους του ΚΝΣ υποδηλώνουν αύξηση 8 ετών ζωής σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση. Σε μια ανάλυση από 17.639 δωρητών οργάνων στο Ηνωμένο Βασίλειο Transplant Registry, 1,1% είχε ιστορικό καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων 61 δωρητών που παρείχαν 133 όργανα που ταξινομήθηκαν με υψηλό κίνδυνο μετάδοσης σύμφωνα με ευρωπαϊκούς κανόνες ή Οδηγίες OPTN – UNOS. Δεν υπήρξε μετάδοση καρκίνου αναφέρεται σε παρακολούθηση των παραληπτών αυτών των οργάνων, υποδηλώνοντας ότι περαιτέρω διευκρίνιση των ακριβών κινδύνων της μετάδοσης καρκίνου, ιδιαίτερα για άτομα με χαμηλό επίπεδο καρκίνων, μπορεί να επιτρέψει περισσότερα διαθέσιμα όργανα να μεταμοσχευθούν (Au et al., 2018).

#### **4.18 Αντιμετώπιση νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς**

Εφαρμόζονται όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι που διατίθενται και για τον γενικό πληθυσμό όπως η χειρουργική θεραπεία, η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία, η ακτινοβολία, τα λείζερ και οι τοπικές θεραπείες. Ένα μεγάλο πρόβλημα όμως είναι η γενικά χειρότερη πρόγνωση σε άτομα που είναι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η έκβαση εξαρτάται από το είδος και την εντόπιση του νεοπλάσματος (δέρματος, πνευμόνων, λέμφωμα κλπ) αλλά και από το στάδιο στο οποίο γίνεται η διάγνωση. Η πρόγνωση είναι καλύτερη σε

νεοπλάσματα *in situ* και σε νεοπλάσματα που βρίσκονται σε αρχικά στάδια (δέρματος, τραχήλου μήτρας και περινέου).

Στην αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων σε μεταμοσχευμένους ασθενείς συνιστάται γενικά η αναθεώρηση με στόχο τη μείωση της ανοσοκαταστολής κατά τη διάγνωση του καρκίνου. Αυτό έχει σαν συνέπεια τον φόβο της απόρριψης του μοσχεύματος. Η μείωση ή και η διακοπή της ανοσοκαταστολής, όμως, μπορεί να οδηγήσει σε μερικές περιπτώσεις και σε πλήρη υποχώρηση του καρκίνου κύρια σε περιστατικά λεμφωμάτων, δερματικών καρκίνων, σαρκώματος Kaposi και νεοπλασμάτων που μεταβιβάστηκαν από τον δότη (Mazzanti et al., 2016). Σε γενικές γραμμές η τριπλή ανοσοκαταστολή γίνεται διπλή, με διατήρηση της πρεδνιζόνης, αλλά σε μικρότερη δόση, ενώ γίνεται διακοπή είτε του αντιμεταβολίτη είτε του αναστολέα της καλσινευρίνης με πιθανή αντικατάσταση τους από αναστολέα της πρωτεΐνης mTOR. Αν και οι αναστολείς της καλσινευρίνης ενοχοποιούνται ιδιαίτερα για την ανάπτυξη νεοπλασμάτων συνήθως γίνεται διακοπή του αντιμεταβολίτη (και όχι του αναστολέα της καλσινευρίνης) ώστε να μειωθεί η πιθανότητα απόρριψης, καθώς ο συνδυασμός πρεδνιζόνης και αναστολέα της καλσινευρίνης είναι ισχυρότερος.

Ορισμένα κέντρα χορηγούν σε ασθενείς με μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος θεραπεία με mTOR αναστολείς καθώς έχουν υπάρξει κλινικές μελέτες που έδειξαν πως τα άτομα που λαμβάνουν αυτού του είδους τη θεραπεία παρουσιάζουν λιγότερους δερματικούς καρκίνους. Οι αναστολείς της mTOR έχουν επίσης παρουσιάσει οριακή επιτυχία και σε άτομα με αιματολογικούς καρκίνους, αλλά και καρκίνους συμπαγών οργάνων (Campbell et al., 2012). Παρόλα αυτά, η αλλαγή σχήματος σε χρήση αναστολέων mTOR πρωτεΐνης σε τακτική βάση, με στόχο την βελτίωση των αποτελεσμάτων και την αποφυγή ανάπτυξης καρκίνου σε λήπτες μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων δεν είναι ευρεία πρακτική, καθώς δεν υπάρχουν αδιάσειστα δεδομένα για να υποστηρίξουν την τακτική αυτή.

Σε περίπτωση που υπάρχει πολύ καλή συμβατότητα δότη και λήπτη, τότε μπορεί να γίνει διακοπή του αναστολέα της καλσινευρίνης και να παραμείνει ο συνδυασμός πρεδνιζόνης-αντιμεταβολίτη, ο οποίος είναι λιγότερο νεφροτοξικός και με μικρότερη πιθανότητα πρόκλησης κακοήθειας (Lutz and Heemann, 2003).

Έχει δειχθεί πως η επίπτωση των καρκίνων που συνδέονται με λοίμωξη είναι υψηλότερη, ενώ η επίπτωση καρκίνων σχετιζόμενων με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου είναι χαμηλότερη σε περιόδους λειτουργίας των νεφρών (δηλαδή περιόδους ανοσοκαταστολής), κάτι που



υποδεικνύει πως η μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο τα ποικίλα είδη καρκίνων (Yanik et al., 2016).

Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και σε μελέτη στην οποία έγινε μία αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης στην οποία συγκρίθηκαν η επίπτωση του καρκίνου σε λήπτες νεφρικής μεταμόσχευσης κατά τη διάρκεια λειτουργίας του μοσχεύματος (φάση λήψης ανοσοκαταστολής) και περιόδου αποτυχίας της μεταμόσχευσης (περίοδος κατά την οποία η ανοσοκαταστολή είχε μειωθεί ή διακοπεί (van Leeuwen et al., 2010). Οι επιπτώσεις για μη Hodgkin λέμφωμα, μελάνωμα και καρκίνο των χειλέων ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά την περίοδο της ανοσοκαταστολής. Όμως, για λευχαιμίες και καρκίνο του πνεύμονα, οι επιπτώσεις ήταν υψηλότερες κατά την φάση της αποτυχίας του μοσχεύματος (φάση διακοπής της ανοσοκαταστολής) ενώ για τους καρκίνους του θυρεοειδούς και τους καρκίνους των νεφρών και του ουροποιητικού οι καρκίνοι αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη φάση της ανοσοκαταστολής. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν πως η διακοπή της ανοσοκαταστολής μπορεί να οδηγήσει σε αντιστροφή του καρκίνου σε μερικές περιπτώσεις, αλλά σε κάποιες άλλες μπορεί να έχει αντίθετα αποτελέσματα (van Leeuwen et al., 2010).

## Κεφάλαιο 5: Συζήτηση

Παρά την πρόοδο στη φροντίδα, ο καρκίνος παραμένει μια σημαντική αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας μετά από μεταμόσχευση νεφρού παγκοσμίως. Ο θάνατος από καρδιαγγειακές παθήσεις και λοιμώξεις στις ανεπτυγμένες χώρες μειώνεται σε απάντηση της βελτιωμένης πρακτικής ελέγχων, διάγνωσης, προφύλαξης και επέμβασης, ενώ αντίθετα, ακόμη και με καλύτερο έλεγχο, ανίχνευση, πρόληψη και θεραπεία, ο καρκίνος στους αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι ελάχιστα κατανοητός, με λίγα αποδεικτικά στοιχεία για την υποστήριξη μίας ρουτίνας ελέγχου και διαχείρισης παραγόντων κινδύνου. Φαίνεται πως ο κίνδυνος για καρκίνο σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού σχετίζεται με τις ιογενείς λοιμώξεις, όπως για παράδειγμα το σάρκωμα του Karosi και την εμφάνιση λεμφουπερπλαστικής διαταραχής μετά τη μεταμόσχευση.

Οι διάφοροι λόγοι που πιθανά ευθύνονται για την εμφάνιση νεοπλασίας στους ασθενείς αυτούς είναι αρκετοί και πιθανά να υπάρχει και αλληλεπίδραση παραγόντων που σχετίζονται και με τη μεταμόσχευση όπως ο τύπος, η διάρκεια και το σχήμα της ανοσοκαταστολής τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση, το χρόνο αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση συνδυαζομένων και με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου όπως η έκθεση στον ήλιο, το κάπνισμα και η ηλικία.

Το πρόβλημα δεν είναι μόνο πως αυξάνει ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου de novo μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, αλλά και πως η πρόγνωση των μεταμοσχευμένων ατόμων που εμφανίζουν καρκίνο είναι πολύ χειρότερη από εκείνη που έχει ο γενικός πληθυσμός. Δεδομένα από το μητρώο αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας έχουν δείξει ότι οι αποδέκτες μεταμοσχεύσεων με καρκίνο του μαστού έχουν υπερβολική θνησιμότητα τουλάχιστον 40% σε σύγκριση με τις γυναίκες με καρκίνο στο μαστό που ανήκουν στο γενικό πληθυσμό. Για άνδρες με καρκίνο του παχέος εντέρου (αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού) η συνολική 5ετής επιβίωση είναι 27% σε σύγκριση με 75% για την αντίστοιχη ομάδα ασθενών στον γενικό πληθυσμό με τον ίδιο καρκίνο (Vajdic et al., 2006).

Οι καρκίνοι σε αποδέκτες μεταμοσχεύσεων ήταν πιο επιθετικοί και εμφανίστηκαν σε πολύ μεταγενέστερο στάδιο από ό, τι στους ασθενείς χωρίς μεταμοσχεύσεις. Με βάση λοιπόν τα δεδομένα αυτά γίνεται επιτακτική η ανάγκη για αξιόπιστο έλεγχο και αποτελεσματική πρόληψη για την μείωση του βάρους της νεοπλασίας στους αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού.

Συνιστάται τακτικός έλεγχος για καρκίνο στα άτομα αυτά, αν και οι οδηγίες για έλεγχο προκύπτουν κυρίως από τα άτομα του γενικού πληθυσμού. Πράγματι, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζονται σε κλινικές δοκιμές τα οποία να καταδεικνύουν την κλινική αποτελεσματικότητα της έγκαιρης ανίχνευσης καρκίνου στην ομάδα αυτών των ασθενών που πιθανά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Ανάλυση σε μοντέλα έδειξε πως έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου, των νεφρών και του τραχήλου πιθανά να είναι αποτελεσματικός στους αποδέκτες μεταμόσχευσης μα παραμένουν οι ανησυχίες γύρω από το θέμα του κόστους, της προτίμησης των ασθενών, των πιθανών βλαβών που μπορεί να προκληθούν από τον έλεγχο αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εφόσον ανιχνευθεί ένας καρκίνος.

Καθώς ο καρκίνος αποτελεί ένα μείζον εμπόδιο στην μακροχρόνια επιβίωση των αποδεκτών μεταμόσχευσης νεφρού, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν μελλοντικά μελέτες (παρατήρησης ή τυχαιοποιημένες δοκιμές) για να εκτιμήσουν το κόστος, τις αντιλήψεις των ασθενών, τα εμπόδια, αλλά και τους διαμεσολαβητές του ελέγχου για καρκίνο ώστε να καθιερωθεί μία τεκμηριωμένη σε στοιχεία προσέγγιση για τη μείωση της θνησιμότητας από νεοπλασίες ανάμεσα στον πληθυσμό των αποδεκτών μεταμόσχευσης νεφρού (Wong et al., 2014).

## **Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα**

Ο καρκίνος είναι μια αιτία σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνων αυξάνεται με το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, και η συνολική επίπτωση και θνησιμότητα των καρκίνων είναι τουλάχιστον διπλάσια μεγαλύτερη (και συχνά ακόμη μεγαλύτερη) από την αντίστοιχη των ατόμων των ίδιων ηλικιακών ομάδων και φύλων στον γενικό πληθυσμό.

Οι απόλυτοι κίνδυνοι για τον καρκίνο είναι επίσης μεγαλύτεροι για το μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος, αλλά και καρκίνων που προκαλούνται από ιούς, όπως τα λεμφώματα ο ηπατοκυτταρικός. Ο συνδυασμός της ανοσοκαταστολής, της ιογενούς λοίμωξης και η συμβολή της τροποποιημένης ανοσίας των αποδεκτών μεταμόσχευσης νεφρού είναι μερικοί από τους πλέον σημαντικούς λόγους για τον αυξημένο κίνδυνο της εμφάνισης νεοπλασίας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου απαιτούν διεξοδική αξιολόγηση πριν την μεταμόσχευση και συχνά επιπλέον απαιτείται και μία περίοδος αναμονής 2-5 ετών μετά την επιτυχή ύφεση του καρκίνου για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων επανεμφάνισης καρκίνου μετά την μεταμόσχευση.

Παρά το μεγαλύτερο βάρος καρκίνου σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για να καθοδηγήσουν τις πρακτικές προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο σε ζώντες δότες μοσχεύματος νεφρού, αλλά και ληπτών του μοσχεύματος.

Κατά συνέπεια, οι οδηγίες κλινικής πρακτικής για τον έλεγχο του καρκίνου βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στις ίδιες συστάσεις που ισχύουν και για τον γενικό πληθυσμό. Δεδομένων των διαφορών στους ατομικούς κινδύνους για εμφάνιση καρκίνου, των διαφορών στη συνολική πρόγνωση εάν εμφανιστεί ένας καρκίνος σε μεταμοσχευμένο ασθενή, των διακυμάνσεων στην ακρίβεια του ελέγχου που πραγματοποιείται προληπτικά, αλλά και της χαμηλής εφαρμογής προληπτικού ελέγχου για καρκίνο σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού, είναι αναγκαίο να υιοθετείται μία εξατομικευμένη προσέγγιση στον προληπτικό έλεγχο ανά ασθενή και η προσέγγιση αυτή πρέπει επιπρόσθετα να λαμβάνει υπόψη τόσο τις προτιμήσεις των ασθενών όσο και τη σχέση κόστους και οφέλους από τον έλεγχο. Αυτή η στρατηγική μπορεί να είναι η πλέον κατάλληλη για την αντιμετώπιση του πλήθους των θεμάτων που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού.

Σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού που αναπτύσσουν καρκίνο, η θεραπευτική αντιμετώπιση και διαχείριση περιλαμβάνει τη χρήση συμβατικών θεραπειών, όπως για τον γενικό πληθυσμό, όπως η ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία και παράλληλα τη μείωση ή τροποποίηση της ανοσοκαταστολής. Ωστόσο, η μείωση της ανοσοκαταστολής υποστηρίζεται μόνο από περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία. Δεδομένα υποδεικνύουν πως οι αναστολείς mTOR ίσως είναι χρήσιμοι στην πρόληψη των επαναλαμβανόμενων μη μελανωματικών δερματικών καρκίνων σε αποδέκτες μεταμόσχευσης νεφρού. Σίγουρα όμως, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την κατανόηση των μηχανισμών της παθογένεσης του καρκίνου, τη χρησιμότητα του ελέγχου για ύπαρξη καρκίνου αλλά και των επιπτώσεων των διαφορετικών σχημάτων ανοσοκαταστολής στον καρκίνο για να υπάρξει βελτίωση της μακροχρόνιας φροντίδας των ατόμων που υπόκεινται σε μεταμόσχευση νεφρών.

## Βιβλιογραφία

- ACUNA, S. A., FERNANDES, K. A., DALY, C., HICKS, L. K., SUTRADHAR, R., KIM, S. J. & BAXTER, N. N. 2016. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*, 2, 463-9.
- ACUNA, S. A., SUTRADHAR, R., CAMACHO, X., DALY, C., DEL GIUDICE, M. E., KIM, S. J. & BAXTER, N. N. 2017. Uptake of Cancer Screening Tests Among Recipients of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 17, 2434-2443.
- ADAMI, J., GÄBEL, H., LINDELÖF, B., EKSTRÖM, K., RYDH, B., GLIMELIUS, B., EKBOM, A., ADAMI, H. O. & GRANATH, F. 2003. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*, 89, 1221-7.
- AU, E., WONG, G. & CHAPMAN, J. R. 2018. Cancer in kidney transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 14, 508-520.
- BATABYAL, P., CHAPMAN, J. R., WONG, G., CRAIG, J. C. & TONG, A. 2012. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation*, 94, 703-13.
- BIRKELAND, S. A., LØKKEGAARD, H. & STORM, H. H. 2000. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet*, 355, 1886-7.
- BOTTOMLEY, M. J., HARDEN, P. N. & WOOD, K. J. 2016. CD8+ Immunosenescence Predicts Post-Transplant Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in High-Risk Patients. *J Am Soc Nephrol*, 27, 1505-15.
- BOUWES BAVINCK, J. N., FELTKAMP, M., STRUIJK, L. & TER SCHEGGET, J. 2001. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 6, 207-11.
- BRATTSTRÖM, C., GRANATH, F., EDGREN, G., SMEDBY, K. E. & WILCZEK, H. E. 2013. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation*, 96, 297-305.
- BUSTAMI, R. T., OJO, A. O., WOLFE, R. A., MERION, R. M., BENNETT, W. M., MCDIARMID, S. V., LEICHTMAN, A. B., HELD, P. J. & PORT, F. K. 2004. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 4, 87-93.
- CAFORIO, A. L., FORTINA, A. B., PIASERICO, S., ALAIBAC, M., TONA, F., FELTRIN, G., POMPEI, E., TESTOLIN, L., GAMBINO, A., VOLTA, S. D., THIENE, G., CASAROTTO, D. & PESERICO, A. 2000. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation*, 102, Iii222-7.
- CAILLARD, S., AGODOA, L., BOHEN, E. & ABBOTT, K. 2006. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation*, 81, 888-895.
- CAMPBELL, S. B., WALKER, R., TAI, S. S., JIANG, Q. & RUSS, G. R. 2012. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*, 12, 1146-56.
- CAMPISTOL, J. M., ERIS, J., OBERBAUER, R., FRIEND, P., HUTCHISON, B., MORALES, J. M., CLAESSEON, K., STALLONE, G., RUSS, G., ROSTAING, L., KREIS, H., BURKE, J. T., BRAULT, Y., SCAROLA, J. A. & NEYLAN, J. F. 2006. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 17, 581-9.
- CAMPISTOL, J. M. & SCHENA, F. P. 2007. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients--the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*, 22 Suppl 1, i17-22.
- CARROLL, R. P., SEGUNDO, D. S., HOLLOWOOD, K., MARAFIOTI, T., CLARK, T. G., HARDEN, P. N. & WOOD, K. J. 2010. Immune phenotype predicts risk for posttransplantation squamous cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol*, 21, 713-22.
- CHEUNG, C. Y., LAM, M. F., CHU, K. H., CHOW, K. M., TSANG, K. Y., YUEN, S. K., WONG, P. N., CHAN, S. K., LEUNG, K. T., CHAN, C. K., HO, Y. W. & CHAU, K. F. 2012.

- Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. *Am J Transplant*, 12, 3039-46.
- CHRISTENSON, L. J., BORROWMAN, T. A., VACHON, C. M., TOLLEFSON, M. M., OTLEY, C. C., WEAVER, A. L. & ROENIGK, R. K. 2005. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *Jama*, 294, 681-90.
- CHUI, A. K., HERBERTT, K., WANG, L. S., KYD, G., HODGEMAN, G., VERRAN, D. J., DELEON, C. & SHEIL, A. G. 1999. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc*, 31, 1266-7.
- COLLETT, D., MUMFORD, L., BANNER, N. R., NEUBERGER, J. & WATSON, C. 2010. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*, 10, 1889-96.
- DANTAL, J., HOURMANT, M., CANTAROVICH, D., GIRAL, M., BLANCHO, G., DRENO, B. & SOULILLOU, J. P. 1998. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*, 351, 623-8.
- DAPPRICH, D. C., WEENIG, R. H., ROHLINGER, A. L., WEAVER, A. L., QUAN, K. K., KEELING, J. H., WALSH, J. S., OTLEY, C. C. & CHRISTENSON, L. J. 2008. Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant. *J Am Acad Dermatol*, 59, 405-17.
- DE FIJTER, J. W. 2007. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22, i23-i26.
- EBPG 2002. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant*, 17 Suppl 4, 55-8.
- EUVRARD, S., MORELON, E., ROSTAING, L., GOFFIN, E., BROCARD, A., TROMME, I., BROEDERS, N., DEL MARMOL, V., CHATELET, V., DOMPMARTIN, A., KESSLER, M., SERRA, A. L., HOFBAUER, G. F., POUTEIL-NOBLE, C., CAMPISTOL, J. M., KANITAKIS, J., ROUX, A. S., DECULLIER, E. & DANTAL, J. 2012. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 367, 329-39.
- FENG, H., SHUDA, M., CHANG, Y. & MOORE, P. S. 2008. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 319, 1096-100.
- FORTINA, A. B., CAFORIO, A. L., PIASERICO, S., ALAIBAC, M., TONA, F., FELTRIN, G., LIVI, U. & PESERICO, A. 2000. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant*, 19, 249-55.
- FRANCÈS, C., MARCELIN, A. G., LEGENDRE, C., CHEVRET, S., DUSSAIX, E., LEJEUNE, J., EUVRARD, S., BIGORIE, A., SCHULZ, T. F., AGBALIKA, F. & LEBBÉ, C. 2009. The impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *Am J Transplant*, 9, 2580-6.
- GAUTIER, M. 2003. *Tumeurs cutanées avec lésions précancéreuses*, Paris, Editions scientifique et Médicales Elsevier SAS.
- GILL, J. S., TONELLI, M., JOHNSON, N., KIBERD, B., LANDSBERG, D. & PEREIRA, B. J. 2005. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int*, 68, 2345-51.
- GOESSLING, W., MCKEE, P. H. & MAYER, R. J. 2002. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 20, 588-98.
- GRULICH, A. E., VAN LEEUWEN, M. T., FALSTER, M. O. & VAJDIC, C. M. 2007. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370, 59-67.
- HIBBERD, A. D., TREVILLIAN, P. R., WLODARCZYK, J. H., KEMP, D. G., STEIN, A. M., GILLIES, A. H., HEER, M. K. & SHEIL, A. G. 2013. Effect of immunosuppression for primary renal disease on the risk of cancer in subsequent renal transplantation: a population-based retrospective cohort study. *Transplantation*, 95, 122-7.
- HOOGENDIJK-VAN DEN AKKER, J. M., HARDEN, P. N., HOITSMA, A. J., PROBY, C. M., WOLTERBEEK, R., BOUWES BAVINCK, J. N. & DE FIJTER, J. W. 2013. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant

- recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*, 31, 1317-23.
- HUBER, S., BRUNS, C. J., SCHMID, G., HERMANN, P. C., CONRAD, C., NIESS, H., HUSS, R., GRAEB, C., JAUCH, K. W., HEESCHEN, C. & GUBA, M. 2007. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int*, 71, 771-7.
- HUSSAIN, S. K., MAKGOENG, S. B., EVERLY, M. J., GOODMAN, M. T., MARTÍNEZ-MAZA, O., MORTON, L. M., CLARKE, C. A., LYNCH, C. F., SNYDER, J., ISRANI, A., KASISKE, B. L. & ENGELS, E. A. 2016. HLA and Risk of Diffuse Large B cell Lymphoma After Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 100, 2453-2460.
- ISNARD BAGNIS, C., DERAY, G., BAUMELOU, A., LE QUINTREC, M. & VANHERWEGHEM, J. L. 2004. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis*, 44, 1-11.
- KASISKE, B. L., SNYDER, J. J., GILBERTSON, D. T. & WANG, C. 2004. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 4, 905-13.
- KAUFFMAN, H. M., MCBRIDE, M. A., CHERIKH, W. S., SPAIN, P. C. & DELMONICO, F. L. 2002. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation*, 73, 579-582.
- KIBERD, B. A., ROSE, C. & GILL, J. S. 2009. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 9, 1868-75.
- KIRK, A. D., CHERIKH, W. S., RING, M., BURKE, G., KAUFMAN, D., KNECHTLE, S. J., POTDAR, S., SHAPIRO, R., DHARNIDHARKA, V. R. & KAUFFMAN, H. M. 2007. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant*, 7, 2619-25.
- KNIGHT, S. R., RUSSELL, N. K., BARCENA, L. & MORRIS, P. J. 2009. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation*, 87, 785-94.
- KNOLL, G., COCKFIELD, S., BLYDT-HANSEN, T., BARAN, D., KIBERD, B., LANDSBERG, D., RUSH, D. & COLE, E. 2005. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Cmaj*, 173, 1181-4.
- KNOLL, G. A., KOKOLO, M. B., MALLICK, R., BECK, A., BUENAVENTURA, C. D., DUCHARME, R., BARSOUM, R., BERNASCONI, C., BLYDT-HANSEN, T. D., EKBERG, H. R., FELIPE, C., FIRTH, J., GALLON, L., GELENS, M., GLOTZ, D., GOSSMANN, J., GUBA, M., MORSY, A., SALGO, R., SCHEUERMANN, E. H., TEDESCO-SILVA, H., VITKO, S., WATSON, C. & FERGUSSON, D. A. 2014. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ : British Medical Journal*, 349, g6679.
- KOLJONEN, V., KUKKO, H., TUKIAINEN, E., BÖHLING, T., SANKILA, R., PUKKALA, E., SIHTO, H., JOENSUU, H., KYLLÖNEN, L. & MÄKISALO, H. 2009. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3231-5.
- KOUKOURGIANNI, F., HARAMBAT, J., BOUVIER, B. & COCHAT, P. 2010. Malignancy incidence after renal transplantation in children: a 20-year single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 611-616.
- KRYNITZ, B., EDGREN, G., LINDELÖF, B., BAECKLUND, E., BRATTSTRÖM, C., WILCZEK, H. & SMEDBY, K. E. 2013. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer*, 132, 1429-38.
- KYLLÖNEN, L., SALMELA, K. & PUKKALA, E. 2000. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transplant International*, 13, S394-S398.
- LIM, W. H., CHAPMAN, J. R. & WONG, G. 2015. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 99, 1043-50.
- LIN, W. X., CHRISTIANSEN, D., FU, L. L., ROBERTS, M. A., SANDRIN, M. S. & IERINO, F. L. 2012. Foxp3+ T cells in peripheral blood of renal transplant recipients and clinical correlations. *Nephrology (Carlton)*, 17, 415-22.
- LUTZ, J. & HEEMANN, U. 2003. Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol*, 13, 105-9.

- MA, M. K., LIM, W. H., TURNER, R. M., CHAPMAN, J. R., CRAIG, J. C. & WONG, G. 2014. The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation*, 98, 1286-93.
- MAZZANTI, R., ARENA, U. & TASSI, R. 2016. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med*, 6, 21-36.
- MIAO, Y., EVERLY, J. J., GROSS, T. G., TEVAR, A. D., FIRST, M. R., ALLOWAY, R. R. & WOODLE, E. S. 2009. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation*, 87, 1347-59.
- MIHALOV, M. L., GATTUSO, P., ABRAHAM, K., HOLMES, E. W. & REDDY, V. 1996. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clinical transplantation*, 10, 248-255.
- MOOSA, M. R. 2005. Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation. *Medicine (Baltimore)*, 84, 12-22.
- NAVARRO, M. D., LÓPEZ-ANDRÉU, M., RODRÍGUEZ-BENOT, A., AGÜERA, M. L., DEL CASTILLO, D. & ALJAMA, P. 2008. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc*, 40, 2936-40.
- NICOL, D. & FUJITA, S. 2011. Kidneys from patients with small renal tumours used for transplantation: outcomes and results. *Curr Opin Urol*, 21, 380-5.
- O'GRADY, J. G., BURROUGHS, A., HARDY, P., ELBOURNE, D. & TRUESDALE, A. 2002. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet*, 360, 1119-25.
- OJO, A. O., PORT, F. K., WOLFE, R. A., MAUGER, E. A., WILLIAMS, L. & BERLING, D. P. 1994. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 24, 59-64.
- ONISCU, G. C., BROWN, H. & FORSYTHE, J. L. 2005. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 16, 1859-65.
- PASCUAL, J. 2007. Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*, 22 Suppl 1, i27-35.
- PEDOTTI, P., CARDILLO, M., ROSSINI, G., ARCURI, V., BOSCHIERO, L., CALDARA, R., CANNELLA, G., DISSEGNA, D., GOTTI, E., MARCHINI, F., MARESCA, M., MONTAGNINO, G., MONTANARO, D., RIGOTTI, P., SANDRINI, S., TAIOLI, E. & SCALAMOGNA, M. 2003. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation*, 76, 1448-1451.
- PENN, I. & FIRST, M. R. 1999. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*, 68, 1717-21.
- PERALDI, M. N., BERROU, J., VENOT, M., CHARDINY, V., DURRBACH, A., VIEILLARD, V., DEBRÉ, P., CHARRON, D., SUBERBIELLE, C., CHEVRET, S., GLOTZ, D., DULPHY, N. & TOUBERT, A. 2015. Natural Killer Lymphocytes Are Dysfunctional in Kidney Transplant Recipients on Diagnosis of Cancer. *Transplantation*, 99, 2422-30.
- PISELLI, P., BUSNACH, G., FRATINO, L., CITTERIO, F., ETTORRE, G. M., DE PAOLI, P. & SERRAINO, D. 2013. De novo malignancies after organ transplantation: focus on viral infections. *Curr Mol Med*, 13, 1217-27.
- QUINLAN, S. C., PFEIFFER, R. M., MORTON, L. M. & ENGELS, E. A. 2011. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*, 86, 206-9.
- ROBSON, R., CECKA, J. M., OPELZ, G., BUDDE, M. & SACKS, S. 2005. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*, 5, 2954-60.
- SCHNUELLE, P., LORENZ, D., TREDE, M. & VAN DER WOUDE, F. J. 1998. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*, 9, 2135-41.
- SHIELS, M. S., COPELAND, G., GOODMAN, M. T., HARRELL, J., LYNCH, C. F., PAWLISH, K., PFEIFFER, R. M. & ENGELS, E. A. 2015. Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. *Cancer*, 121, 2063-71.



- SIHTO, H., KUKKO, H., KOLJONEN, V., SANKILA, R., BÖHLING, T. & JOENSUU, H. 2009. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 101, 938-45.
- STEWART, T., TSAI, S. C., GRAYSON, H., HENDERSON, R. & OPELZ, G. 1995. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet*, 346, 796-8.
- STRONG, M., FEHILY, D. & NOEL, L. 2014. The Notify Library. The NOTIFY Booklet: Vigilance and Surveillance (V&S) of Medical Products of Human Origin (MPHO) WHO.
- TESSARI, G., NALDI, L., BOSCHIERO, L., MINETTI, E., SANDRINI, S., NACCHIA, F., VALERIO, F., RUGIU, C., SASSI, F., GOTTI, E., FONTE, L., TALAMINI, G. & GIROLOMONI, G. 2013. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*, 13, 214-21.
- TONG, A., CHAPMAN, J. R., WONG, G., DE BRUIJN, J. & CRAIG, J. C. 2011. Screening and follow-up of living kidney donors: a systematic review of clinical practice guidelines. *Transplantation*, 92, 962-72.
- URWIN, H. R., JONES, P. W., HARDEN, P. N., RAMSAY, H. M., HAWLEY, C. M., NICOL, D. L. & FRYER, A. A. 2009. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation*, 87, 1667-71.
- VAJDIC, C. M., MCDONALD, S. P., MCCREDIE, M. R., VAN LEEUWEN, M. T., STEWART, J. H., LAW, M., CHAPMAN, J. R., WEBSTER, A. C., KALDOR, J. M. & GRULICH, A. E. 2006. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*, 296, 2823-31.
- VAJDIC, C. M., VAN LEEUWEN, M. T., MCDONALD, S. P., MCCREDIE, M. R., LAW, M., CHAPMAN, J. R., WEBSTER, A. C., KALDOR, J. M. & GRULICH, A. E. 2007. Increased incidence of squamous cell carcinoma of eye after kidney transplantation. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1340-2.
- VAJDIC, C. M., VAN LEEUWEN, M. T., WEBSTER, A. C., MCCREDIE, M. R., STEWART, J. H., CHAPMAN, J. R., AMIN, J., MCDONALD, S. P. & GRULICH, A. E. 2009. Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 2297-303.
- VAN DE WETERING, J., ROODNAT, J. I., HEMKE, A. C., HOITSMA, A. J. & WEIMAR, W. 2010. Patient survival after the diagnosis of cancer in renal transplant recipients: a nested case-control study. *Transplantation*, 90, 1542-6.
- VAN LEEUWEN, M. T., WEBSTER, A. C., MCCREDIE, M. R., STEWART, J. H., MCDONALD, S. P., AMIN, J., KALDOR, J. M., CHAPMAN, J. R., VAJDIC, C. M. & GRULICH, A. E. 2010. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *Bmj*, 340, c570.
- VILLENEUVE, P. J., SCHAUBEL, D. E., FENTON, S. S., SHEPHERD, F. A., JIANG, Y. & MAO, Y. 2007. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 7, 941-8.
- VISONNEAU, S., CESANO, A., TOROSIAN, M. H., MILLER, E. J. & SANTOLI, D. 1998. Growth characteristics and metastatic properties of human breast cancer xenografts in immunodeficient mice. *Am J Pathol*, 152, 1299-311.
- VOGELZANG, J. L., VAN STRALEN, K. J., NOORDZIJ, M., DIEZ, J. A., CARRERO, J. J., COUCHOUD, C., DEKKER, F. W., FINNE, P., FOUQUE, D., HEAF, J. G., HOITSMA, A., LEIVESTAD, T., DE MEESTER, J., METCALFE, W., PALSSON, R., POSTORINO, M., RAVANI, P., VANHOLDER, R., WALLNER, M., WANNER, C., GROOTHOFF, J. W. & JAGER, K. J. 2015. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant*, 30, 1028-37.
- WATSON, C. J. E., ROBERTS, R., WRIGHT, K. A., GREENBERG, D. C., ROUS, B. A., BROWN, C. H., COUNTER, C., COLLETT, D. & BRADLEY, J. A. 2010. How Safe Is It to Transplant Organs from Deceased Donors with Primary Intracranial Malignancy? An Analysis of UK Registry Data. *American Journal of Transplantation*, 10, 1437-1444.

- WEBB, M. C., COMPTON, F., ANDREWS, P. A. & KOFFMAN, C. G. 1997. Skin tumours posttransplantation: A retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplantation Proceedings*, 29, 828-830.
- WEBSTER, A. C., CRAIG, J. C., SIMPSON, J. M., JONES, M. P. & CHAPMAN, J. R. 2007. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*, 7, 2140-51.
- WETMORE, J. B., CALVET, J. P., YU, A. S., LYNCH, C. F., WANG, C. J., KASISKE, B. L. & ENGELS, E. A. 2014. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 25, 2335-41.
- WHITESIDE, T. L. 2012. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin Cancer Biol*, 22, 327-34.
- WIMMER, C. D., RENTSCH, M., CRISPIN, A., ILLNER, W. D., ARBOGAST, H., GRAEB, C., JAUCH, K. W. & GUBA, M. 2007. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*, 71, 1271-8.
- WONG, G., CHAPMAN, J. R. & CRAIG, J. C. 2014. Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney Int*, 85, 1262-4.
- WONG, G., HOWARD, K., CRAIG, J. C. & CHAPMAN, J. R. 2008. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in renal transplant recipients. *Transplantation*, 85, 532-41.
- YANIK, E. L., CLARKE, C. A., SNYDER, J. J., PFEIFFER, R. M. & ENGELS, E. A. 2016. Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. *J Am Soc Nephrol*, 27, 1495-504.
- YANIK, E. L., SIDDIQUI, K. & ENGELS, E. A. 2015. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*, 4, 1448-59.
- YU, T. M., CHUANG, Y. W., YU, M. C., CHEN, C. H., YANG, C. K., HUANG, S. T., LIN, C. L., SHU, K. H. & KAO, C. H. 2016. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol*, 17, 1419-1425.