

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΜΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Του φοιτητή

Κωνσταντίνου Σωτ. Μποτσάκη

(ΑΜ: 20161089)

Επιβλέπων Καθηγητής: Διονύσιος Βώρος

Αθήνα, Οκτώβριος 2020

Ευχαριστίες

Στον καθηγητή κ. Διονύσιο Βώρο για την ανάθεση του θέματος και την επίβλεψη της εργασίας

Στον κ. Βασίλειο Βουγά, Ιατρό Χειρουργό, Διοικητικά και Επιστημονικά Υπεύθυνο της Α' Χειρουργικής Κλινικής-Μονάδας Μεταμόσχευσης Οργάνων του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός” και

Στην κ. Χριστοδουλίδου Χρυσταλλήνη, Ιατρό Νεφρολόγο, Διοικητικά και Επιστημονικά Υπεύθυνη της Νεφρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός”, οι οποίοι επέτρεψαν τη διεξαγωγή της μελέτης

Στην κ. Γλυκερία Τσούκα, Ιατρό Νεφρολόγο του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός”, για τις συμβουλές της στη δημιουργία του ερωτηματολογίου

Στην κ. Παρασκευή-Εύα Ανδρονικίδη, ειδικευόμενη ιατρό της Νεφρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός”, για τη βοήθεια στη συλλογή των δεδομένων

Στον κ. Αντώνη Γαλανό, βιοστατιστικό, για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Περίληψη

Η κακοήθεια συνιστά σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού. Η επίπτωση του καρκίνου στον ειδικό αυτό πληθυσμό εμφανίζει αυξητικές τάσεις τις τελευταίες δεκαετίες. Οι νεοπλασίες στους μεταμοσχευμένους ασθενείς φαίνεται να έχουν πιο επιθετική πορεία και χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και σχετίζονται κυρίως με την ανοσοκατασταλτική αγωγή η οποία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του μοσχεύματος και τους ογκογόνους ιούς.

Η μελέτη αυτή έχει σκοπό να αναλύσει δεδομένα της Μονάδας Μεταμόσχευσης Οργάνων του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός” που αφορούν στην εμφάνιση κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού και τη σχέση της με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου.

Διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη εγκάρσιας τομής η οποία αφορά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού κατά τη χρονική περίοδο 2012-2018. Η συλλογή των δεδομένων έγινε με χρήση συγκεκριμένου ερωτηματολογίου αναφορικά με δημογραφικά στοιχεία και ατομικό - οικογενειακό ιστορικό. Τα δεδομένα του ερωτηματολογίου διασταυρώθηκαν με στοιχεία από το αρχείο της Μ.Μ.Ο. και με τη μελέτη των ιστοπαθολογικών εξετάσεων από το Παθολογοανατομικό Τμήμα του Νοσοκομείου μας.

Συγκεντρώθηκαν στοιχεία για 126 ασθενείς (75% άνδρες, 25% γυναίκες) με μέση ηλικία τα 51 έτη. Η μέση διάρκεια αιμοκάθαρσης ήταν 5,6 έτη. Ανευρέθησαν 18 περιπτώσεις κακοήθειας σε 17 ασθενείς (13,5%), με συχνότερη την κακοήθεια δέρματος (38,9%). Οι άνδρες εμφάνιζαν 3,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με τις γυναίκες ($p=0,162$). Κάθε έτος αύξησης της ηλικίας επιφέρει επιβάρυνση στην πιθανότητα κακοήθειας κατά 5% ($p=0,054$). Οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας είχαν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας ($p=0,089$ οριακά). Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, οι ασθενείς με ατομικό ιστορικό κακοήθειας είχαν 15,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας ($p<0,001$), ενώ οι ασθενείς που ελάμβαναν στατίνες είχαν 4,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας ($p=0,021$).

Η μεγάλη διάρκεια αναμονής για μεταμόσχευση αντανakλά τη μειωμένη προσφορά μοσχευμάτων στη χώρα μας. Η γνώση σχετικά με την επίπτωση της κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού και της σχέσης της με τους διάφορους παράγοντες κινδύνου μας παρέχει τη δυνατότητα να παρακολουθούμε και να φροντίζουμε τον ευάλωτο αυτό πληθυσμό με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Λέξεις κλειδιά: Μεταμόσχευση Νεφρού, Κακοήθεια Μετά τη Μεταμόσχευση, Παράγοντες Κινδύνου

Abstract

Malignancy constitutes significant morbidity and mortality factor in kidney post-transplantation patients. The incidence of cancer in this specific population increases during recent decades. Malignancies in post-transplanted patients seem to be more aggressive and have worse prognosis compared to general population and they are related mainly to the immunosuppressive therapy which is necessary for the graft survival and the oncogenic viruses.

The aim of this study is to analyze data of the Transplant Unit of “Evangelismos” Hospital regarding malignancy after kidney transplantation and its relationship with specific risk factors.

A retrospective cross sectional study was carried out regarding patients who underwent kidney transplantation during the period 2012-2018. Data collection was done with the use of specific questionnaire that included demographic details and information about patient and family history. Data derived from the questionnaire were crosschecked with details from the files of the Transplant Unit and the results of the biopsies from the Histopathological department of our hospital.

There were collected details about 126 patients (75% men, 25% women) with mean age of 51 years. Mean hemodialysis duration was 5.6 years. Eighteen cases of cancer were found in 17 patients (13.5%) with skin cancer being the most common (38.9%). Men demonstrated 3.3 times greater propability for malignancy compared to women ($p=0.162$). For every one year added to the patients age cancer propability increases 5% ($p=0.054$). Patients with positive cancer family history had 3 times greater propability for malignancy ($p=0.089$ marginally). After multifactorial analysis patients with history of cancer had 15.3 times greater propability of malignancy ($p<0.001$), whereas patients taking statins demonstrated 4.5 times greater propability of cancer after the kidney transplantation ($p=0.021$).

Long waiting duration for the kidney transplantation reflects the scarcity of grafts in our country. Knowledge about malignancy incidence after kidney transplantation and its relationship with different risk factors provides us the possibility to follow up and care this vulnerable population with greater effectiveness.

Key-words: Kidney Transplantation, Posttransplant Malignancy, Risk Factors

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	i
Abstract.....	ii
Κατάλογος Γραφημάτων.....	vii
Κατάλογος Πινάκων.....	viii

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο I.....	1
Εισαγωγή.....	1
Κακοήθεια.....	1
Μεταμόσχευση Οργάνων.....	2
Χρόνια Νεφρική Νόσος.....	3
Μεταμόσχευση Νεφρού.....	4
Κεφάλαιο II.....	6
Επιλοκές μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων.....	6
Κακοήθεια μετά από μεταμόσχευση νεφρού.....	6
Κεφάλαιο III.....	9
Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού.....	9
Ασθενής.....	9
Μεταμόσχευση.....	13
Φαρμακευτική αγωγή.....	14
Κεφάλαιο IV.....	18
Προεγχειρητικός έλεγχος.....	18
Αξιολόγηση δότη.....	18
Αξιολόγηση λήπτη.....	19
Μετεγχειρητική παρακολούθηση.....	20
Πρώιμη διάγνωση καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση.....	20
Θεραπεία καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση.....	21

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο V.....	22
Σκοπός.....	22
Υλικό και Μέθοδος.....	22
Ερωτηματολόγιο.....	22
Στατιστική ανάλυση.....	23

Αποτελέσματα.....	25
Συζήτηση.....	35
Ανακεφαλαίωση.....	40
Περιορισμοί έρευνας.....	41
Βιβλιογραφία.....	42

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1α: Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.....	26
Γράφημα 1β: Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.....	27
Γράφημα 2: Περιοχές εντόπισης κακοήθειας.....	30

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Ποιοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.....	25
Πίνακας 2: Ποσοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.....	28
Πίνακας 3: Περιοχές εντόπισης κακοήθειας.....	29
Πίνακας 4: Μονοπαραγοντική ανάλυση της κακοήθειας σε σχέση με τους ποιοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες.....	31
Πίνακας 5: Μονοπαραγοντική ανάλυση της κακοήθειας σε σχέση με τους ποσοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες.....	32
Πίνακας 6: Πολυπαραγοντική ανάλυση logistic regression της κακοήθειας σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες, enter method.....	33
Πίνακας 7: Πολυπαραγοντική ανάλυση logistic regression της κακοήθειας σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες, forward LR method.....	34

Συντομεύσεις

M.M.O.: Μονάδα Μεταμόσχευσης Οργάνων

XNNTΣ: Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

AIDS: Aquired Immune Disease Syndrome

ATG: Anti Thymocyte Globulin

ALERT: Assessment of LEscot in Renal Transplantation

BCC: Basal Cell Carcinoma

BKV: BK Virus

CMV: Cyto-MegaloVirus

EASL-EORTC: European Association for the Study of the Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer

EBV: Epstein Barr Virus

ECD: Expanded Criteria Donors

ERBP: European Renal Best Practice

HBV: Hepatitis B Virus

HCV: Hepatitis C Virus

HHV-8: Human Herpes Virus-8

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPV: Human Papilloma Virus

HSV: Herpes Simple Virus

IL-2Ra: Interleukin-2 Receptor Subunit Alpha

MMF: Mycophenolate

PSA: Prostatic-Specific Antigen

PTLD: Post-transplant Lymphoproliferative Disorder

SCC: Squamous Cell Carcinoma

SCD: Standard Criteria Donors

VZV: Varicella Zoster Virus

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση οργάνων είναι μια έννοια παλιά σε σύλληψη και είναι ο πιο αποδοτικός τρόπος για να επεκτείνουμε το προσδόκιμο επιβίωσης σε ασθενείς με ανεπάρκεια οργάνων τελικού σταδίου⁽¹⁾. Η επέμβαση αυτή ενέχει όμως και κινδύνους τόσο διεγχειρητικούς, όσο και μετεγχειρητικούς. Η κακοήθεια είναι μια συχνή επιπλοκή μετά τη μεταμόσχευση, καθώς έχει ποσοστά εμφάνισης πολλαπλάσια του γενικού πληθυσμού με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς⁽²⁾. Τέλος η μεταμόσχευση νεφρού είναι η πιο συχνή επέμβαση μεταμόσχευσης, τόσο λόγω της διαθεσιμότητας μοσχευμάτων, όσο και λόγω του αυξανόμενου πληθυσμού με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Σκοπός της εργασίας μας είναι η εντόπιση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου μετεγχειρητικά σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Για τον σκοπό αυτό διενεργήσαμε αναδρομική μελέτη εγκάρσιας τομής των ασθενών του κέντρου μας, με ποσοτική και ποιοτική ανάλυση συγκεκριμένων παραγόντων οι οποίοι πιθανά σχετίζονται με την ανάπτυξη κάποιας μορφής κακοήθειας. Η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού ανάπτυξης καρκίνου στο πληθυσμό αυτό θα μας επιτρέψει ένα καλύτερο σχεδιασμό πρόληψης και αντιμετώπισης της κακοήθειας. Περιορίζοντας αυτόν τον σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας, η ποιότητα ζωής και η επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών θα άλλαζε σημαντικά.

Κακοήθεια

Ο καρκίνος είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες θνητότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως. Με τον όρο καρκίνο περικλείουμε μια σειρά από νοσολογικές οντότητες με κοινό χαρακτηριστικό τον ανεξέλεγκτο και επιβλαβή πολλαπλασιασμό των κυττάρων (καρκινικών κυττάρων) με τελικό αποτέλεσμα την υπερπλασία του νοσούντος ιστού και τελικά τη διασπορά της νόσου. Λόγω της ετερογένειας της νόσου στη νοσηρότητα και τη θνητότητα, όπου σχετίζεται με τον τύπο καρκίνου και τον προσβαλλόμενο ιστό, η θεραπεία και η τελική έκβαση διαφέρει σημαντικά. Πάρα πολλές κακοήθειες έχουν τις τελευταίες δεκαετίες συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες κινδύνου, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα με το κάπνισμα, ο καρκίνος του στομάχου με τη διατροφή και ο καρκίνος του κατώτερου τριτημορίου του οισοφάγου με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και την οισοφαγίτιδα Barret. Παράλληλα αναπτύχθηκαν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού όπως η ετήσια μαστογραφία από την ηλικία των σαράντα (40) ετών για τις γυναίκες και η ανά δεκαετία κολονοσκόπηση για το σύνολο των ενηλίκων άνω των πενήντα

(50) ετών, τα οποία επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση προκαρκινωματωδών βλαβών και νεοπλασιών, καθιστώντας τη θεραπεία πιο αποτελεσματική. Εν τέλει είναι πλέον εμφανές πως η πρόληψη με τον περιορισμό της έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου και η έγκαιρη διάγνωση της νεοπλασίας στα αρχικά στάδια είναι οι πυλώνες για την καλύτερη δυνατή αποτροπή – αντιμετώπιση του καρκίνου.

Μεταμόσχευση Οργάνων

Το όνειρο της μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων υπάρχει εδώ και χίλια χρόνια. Οι πρώτες επιβεβαιωμένες προσπάθειες έγιναν μια χιλιετία πριν στην Ινδία και έπειτα στην περίοδο της Αναγέννησης στην Ιταλία. Οι σύγχρονες απόπειρες μεταμόσχευσης νεφρού πραγματοποιήθηκαν τον 19^ο αιώνα από πρωτοπόρους ιατρούς – ερευνητές, όπως ο Alexis Carrel (1^η ετεροτοπική μεταμόσχευση σε σκύλο), ο Yu Yu Voronoy το 1936 ο οποίος έκανε την 1^η μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη (ανεπιτυχής– υπεροξεία απόρριψη) και ο Joseph Murray με την 1^η επιτυχή μεταμόσχευση από ζώντα δότη (ανάμεσα σε ομοζυγωτικούς διδύμους). Έκτοτε οι βελτιώσεις στη χειρουργική τεχνική, η εισαγωγή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και η παρακολούθηση των ασθενών επιτρέπουν πλέον την επιτυχή μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο της οξείας απόρριψης⁽¹⁾.

Σήμερα μιλώντας για μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων αναφερόμαστε κυρίως στη μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος, καρδιάς και πνευμόνων. Εξ αυτών η μεταμόσχευση νεφρού είναι η πιο συχνή χειρουργική πράξη τόσο λόγω της διαθεσιμότητας μοσχευμάτων, όσο και λόγω της αυξανόμενης ζήτησης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού συγκαταλέγονται σε μια πληθυσμιακή ομάδα με αρκετά κοινά χαρακτηριστικά (περιοδική αιμοκάθαρση, φαρμακευτική αγωγή) και κοινά αίτια επιπλοκών.

Αρκετές φορές στη μετεγχειρητική τους πορεία και λόγω της συχνά υπάρχουσας συννοσηρότητας έρχονται αντιμέτωποι με λοιμώξεις, καρδιοαγγειακές επιπλοκές και την εμφάνιση καρκίνου. Η υψηλή επίπτωση του καρκίνου στον ειδικό αυτό πληθυσμό είναι γνωστή προ πολλού με αυξητικές τάσεις τις τελευταίες δεκαετίες. Οι νεοπλασίες στους μεταμοσχευμένους φαίνεται να έχουν πιο επιθετική πορεία και χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και σχετίζονται κυρίως με την ανοσοκατασταλτική αγωγή, απαραίτητη για τη διατήρηση του μοσχεύματος, και τη λοίμωξη από συγκεκριμένους ογκογόνους ιούς. Επιπλέον τα λεμφώματα και οι νεοπλασίες δέρματος είναι οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου στους ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων⁽²⁾. Παρόλο που σε άλλους τύπους μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων η κακοήθεια τείνει να εμφανίζεται συχνότερα στο μεταμοσχευμένο όργανο κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει με τη μεταμόσχευση νεφρού⁽³⁾. Στην περίπτωση αυτή, σχεδόν πάντα, οι νεοπλασίες εντοπίζονται στους γηγενείς νεφρούς. Τέλος, βασική παράμετρος για τη θεραπεία ή τη βελτίωση της πρόγνωσης του καρκίνου στους ασθενείς αυτούς είναι η ρύθμιση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε χαμηλότερα επίπεδα προσπαθώντας ταυτόχρονα να αποφευχθεί μια ενδεχόμενη απόρριψη του μοσχεύματος. Η διαδικασία αυτή μπορεί να γίνει

αρκετά απαιτητική, ειδικά όταν αναφερόμαστε σε ασθενείς με μεταμόσχευση ζωτικών οργάνων όπως καρδιάς και πνεύμονα, όπου σε περίπτωση απόρριψης δεν υπάρχει εναλλακτική όπως αυτή της αιμοκάθαρσης στη μεταμόσχευση νεφρού⁽²⁾.

Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος είναι μια προοδευτική κατάσταση και οφείλεται σε διάφορα αίτια, με κυρίαρχα τον Σακχαρώδη Διαβήτη και την Αρτηριακή Υπέρταση. Άλλα αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου είναι η πολυκυστική νόσος των νεφρών, οι σπειραματοπάθειες, η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, η κατάχρηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων κ.ά. Σημαντικό για την αναστροφή της νόσου είναι η θεραπεία των υποκείμενων νοσημάτων, όμως αρκετές φορές η νεφρική νόσος εξελίσσεται σε τελικού σταδίου με επιλογή είτε την κάθαρση (αιμοδιύλωση ή περιτοναϊκή κάθαρση), είτε τη μεταμόσχευση νεφρού⁽⁴⁾.

Καθώς η νεφρική νόσος εξελίσσεται οι ασθενείς τελικά καλούνται να επιλέξουν ανάμεσα στην αιμοκάθαρση, την περιτοναϊκή κάθαρση ή τη μεταμόσχευση. Επειδή όμως τα διαθέσιμα μοσχεύματα είναι περιορισμένα, ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών αναγκάζεται να στραφεί στην αιμοδιύλωση. Παρότι η περιοδική αιμοκάθαρση είναι σωτήρια για τους ασθενείς αυτούς και βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσής τους σε μεγάλο βαθμό, έρχονται αντιμέτωποι με μεγάλες αλλαγές σε επίπεδο φυσικής και ψυχικής υγείας αλλά και σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο που τελικά επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους. Η αιμοδιύλωση επιβαρύνει τη φυσική υγεία πολυεπίπεδα καθώς χρήζει μόνιμης αγγειακής προσπέλασης, αυξάνει τον κίνδυνο των λοιμώξεων και της εμφάνισης κακοήθειας, ενώ σχετίζεται και με ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη συνεδρία (κράμπες, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ναυτία). Στο επίπεδο της ψυχικής υγείας οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζουν υψηλά επίπεδα στρες και πολλές φορές υποφέρουν από συμπεριφορικές διαταραχές, αγχώδεις διαταραχές, άρνηση ακόμα και κατάθλιψη. Είναι επομένως σημαντικό στο πλαίσιο της θεραπευτικής αντιμετώπισης να συμπεριλαμβάνεται και η πτυχή της ψυχικής υγείας. Ρόλο σε αυτό έχει κυρίως το νοσηλευτικό προσωπικό που έρχεται περισσότερο σε επαφή με τους νοσηλευόμενους κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Προγράμματα διαχείρισης του στρες φαίνεται να έχουν θετικό αντίκτυπο στην ψυχολογική κατάσταση των ασθενών αυτών, εστιάζοντας κυρίως στη διαχείριση των συμπτωμάτων, σε δράσεις που ενθαρρύνουν και χαροποιούν τους ασθενείς και σε δημιουργικές δραστηριότητες. Ειδικά οι μονάδες αιμοκάθαρσης με πολλούς νοσηλευόμενους φαίνεται να σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων του στρες στους ασθενείς αυτούς. Τελικά είναι σημαντική η πολυεπίπεδη προσέγγιση και θεραπεία στον πληθυσμό αυτό καθώς η περιοδική αιμοκάθαρση αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης, αλλά συγχρόνως επιβαρύνει τη σωματική και ψυχική κατάσταση των ασθενών αυτών επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής τους⁽⁵⁾.

Μεταμόσχευση Νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι εδώ και χρόνια η βέλτιστη θεραπεία για τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου^(1,6). Η επιτυχής μεταμόσχευση προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής και μειώνει το ποσοστό θνητότητας σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση.

Η χειρουργική πράξη της μεταμόσχευσης ιστορικά πέρασε από διάφορα στάδια. Ο πρώτος γνωστός προσπάθειες για κλινική μεταμόσχευση νεφρού από πειραματόζωα σε άνθρωπο με αγγειακές αναστομώσεις αναφέρθηκαν μεταξύ των ετών 1906 και 1923. Χρησιμοποιήθηκαν ως μοσχεύματα νεφροί από χοίρους, αίγες, πιθήκους και πρόβατα. Η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο, όπως ήδη αναφέρθηκε, πραγματοποιήθηκε από τον Ρώσο ερευνητή Voronoy το 1936, με την πρώτη ορθοτοπική μεταμόσχευση νεφρού να γίνεται το 1951⁽⁸⁾.

Η δεξαμενή των μοσχευμάτων στη χώρα μας προέρχεται από ζώντες δότες, εγκεφαλικά νεκρούς πτωματικούς δότες βάσει τυπικών κριτηρίων και τα τελευταία χρόνια από εγκεφαλικά νεκρούς πτωματικούς δότες βάσει διευρυμένων κριτηρίων. Σε ορισμένες χώρες λόγω και της μικρής διαθεσιμότητας μοσχευμάτων χρησιμοποιούνται και νεφρικά μοσχεύματα από πτωματικούς δότες χωρίς πάλλουσα καρδιά.

Μεταμόσχευση νεφρού και δότες διευρυμένων κριτηρίων

Η έλλειψη μοσχευμάτων γενικά και ειδικότερα νεφρικών μοσχευμάτων είναι ένα χρόνιο πρόβλημα το οποίο επιμένει και αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο. Η δεξαμενή των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που θα επωφελούνταν από μια δυνητική μεταμόσχευση αυξάνει διαρκώς, κυρίως λόγω της καλύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας και των αιτιών της νόσου, της διαδικασίας της περιοδικής αιμοκάθαρσης και τελικά της καλύτερης πρόγνωσης που έχουν οι ασθενείς αυτοί σε σύγκριση με το παρελθόν. Για τους λόγους αυτούς το ενδιαφέρον για εύρεση περισσότερων μοσχευμάτων έχει ανανεώσει τη συζήτηση τόσο για δότες με διευρυμένα κριτήρια (Expanded Criteria Donors, ECD), όσο και για δότες μετά από καρδιακό θάνατο. Συγκρινόμενα με τα μοσχεύματα από δότες με τυπικά κριτήρια (Standard Criteria Donors, SCD), τα μοσχεύματα από δότες με διευρυμένα κριτήρια έχουν αυξημένο κίνδυνο για καθυστερημένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος, για οξεία απόρριψη, για μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος και τέλος για απώλεια του μοσχεύματος. Τα πλεονεκτήματα των ECD είναι, η διαθεσιμότητα περισσότερων μοσχευμάτων και η μικρότερη περίοδος αναμονής των νεφροπαθών στις λίστες προς μεταμόσχευση με αποτέλεσμα την περιορισμένη έκθεση στους κινδύνους της μακροχρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης (λοιμώξεις, ανοσοκαταστολή, κακοήθεια, ψυχολογική φόρτιση). Αντίθετα τα μοσχεύματα αυτά συνδέονται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας, απαιτώντας τη διάθεση περισσότερων πόρων με χειρότερα μακροχρόνια αποτελέσματα συγκρινόμενα με τα SCD μοσχεύματα.

Ανακεφαλαιώνοντας, τα σχετικά οφέλη από τη χρήση μοσχευμάτων από δότες με εκτεταμένα κριτήρια εξαρτώνται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και τη διάρκεια συντήρησης – αναμονής τους σε περιοδική αιμοκάθαρση. Έτσι ασθενείς με μακρά αναμονή σε αιμοκάθαρση, μεγάλης ηλικίας, διαβητικοί και/ή υπερτασικοί που έχουν κακή πρόγνωση φαίνεται να επωφελούνται περισσότερο τόσο στο συνολικό ποσοστό επιβίωσης όσο και στην ποιότητα ζωής, ειδικά σε σχέση με όσους παραμένουν στην αιμοκάθαρση. Επίσης ασθενείς με δυσκολία αγγειακής πρόσβασης και ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης στην αιμοκάθαρση μικρότερο της εκτιμώμενης αναμονής για μεταμόσχευση έχουν ένδειξη για λήψη μοσχεύματος από δότη με εκτεταμένα κριτήρια⁽⁷⁾.

Η χειρουργική πράξη της μεταμόσχευσης νεφρού και η μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η τοποθέτηση του νεφρικού μοσχεύματος είναι πλέον ετερότοπη και συγκεκριμένα στον λαγόνιο βόθρο, εξωπεριτοναϊκά. Τα νεφρικά αγγεία (νεφρική αρτηρία – νεφρική φλέβα) αναστομώνονται συνήθως με τα έξω λαγόνια αγγεία, ενώ στην περίπτωση αδυναμίας αναστόμωσης στα έξω λαγόνια αγγεία προτιμάται η αναστόμωση με τα έσω λαγόνια αγγεία. Τέλος, ο ουρητήρας του μοσχεύματος αναστομώνεται με το προσθιοπλάγιο τοίχωμα της γειτνιάζουσας ανατομικά ουροδόχου κύστης⁽⁸⁾.

Μετεγχειρητικά οι ασθενείς αυτοί απαιτούν στενή παρακολούθηση τόσο λόγω της ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν αλλά και της συννοσηρότητας που τους καθιστούν επιρρεπείς σε λοιμώξεις, καρδιοαγγειακές επιπλοκές και εμφάνιση κακοήθειας. Η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού απόρριψης, η βελτίωση της συντήρησης των οργάνων, η λελογισμένη χρήση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η πρόωπη και επιτυχής αντιμετώπιση της οξείας απόρριψης, η εντόπιση και η θεραπεία της λοίμωξης κατέστησαν δυνατή τη διατήρηση λειτουργικών μοσχευμάτων για πολλά έτη. Δυστυχώς όμως η επάρκεια μοσχευμάτων απέχει από τη ζήτηση πολύ, με τον πληθυσμό των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ΧΝΝΤΣ) να αυξάνει διαρκώς⁽¹⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

Επιπλοκές μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων

Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς οι τρεις πιο συχνές αιτίες θνητότητας και νοσηρότητας είναι η καρδιαγγειακή νόσος, οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες^(9,10).

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η πιο συχνή αιτία θνητότητας και νοσηρότητας (μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μοσχεύματος), ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η μεγάλη ηλικία, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, το κάπνισμα και η υπέρταση. Συνήθως στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών απαντάται τουλάχιστον ένας εκ των ως άνω παραγόντων, ενώ και η ανοσοκατασταλτική αγωγή έχει αρνητική επίδραση αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ή και επιδείνωσης της καρδιαγγειακής νόσου^(3,11).

Οι λοιμώξεις με τη σειρά τους είναι επίσης μια πολύ συχνή αιτία επιπλοκών στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ο πληθυσμός αυτός προφανώς λόγω και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει είναι ιδιαίτερα επιρρεπής τόσο στις κοινές όσο και στις ευκαιριακές λοιμώξεις. Όμως η βελτίωση των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων και η προφυλακτική χημειοπροφύλαξη έχει περιορίσει μερικώς τον αντίκτυπο των λοιμώξεων στους μεταμοσχευμένους⁽¹²⁾. Η εξέλιξη αυτή είναι πολύ ελπιδοφόρα για τη συνολική πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Τέλος, η κακοήθεια συγκαταλέγεται και αυτή στις τρεις πιο συχνές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Η πλειονότητα των περιστατικών είναι καρκίνοι οι οποίοι έχουν εμφανιστεί de novo και δεν σχετίζονται με μετάδοση από τον δότη. Τις τελευταίες δεκαετίες ειδικά, εμφανίζεται σταθερά αύξηση των μεταμοσχευμένων ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν καρκίνο, γεγονός που συνδέεται με διάφορες αιτίες. Η καλύτερη πρόγνωση των μεταμοσχευμένων ασθενών συνολικά, ο περιορισμός των λοιμώξεων, η χρησιμοποίηση μοσχευμάτων με διευρυμένα κριτήρια, η μεγάλη διάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοδιύλωση ορισμένοι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και η μακροχρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών είναι ορισμένες από τις αιτίες αυτές^(9,10).

Κακοήθεια μετά από Μεταμόσχευση Νεφρού

Η πρώτη επιδημιολογική μελέτη εμφάνισης κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Lancet το έτος 1973. Στη μελέτη αυτή οι συγγραφείς καταγράφουν 35 φορές μεγαλύτερο, από τον αναμενόμενο, κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του δέρματος και των χειλέων καταγράφεται 4 φορές μεγαλύτερος. Ο

αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος εμφανιζόταν εντός του πρώτου έτους από τη μεταμόσχευση και παρέμενε υψηλός τα επόμενα πέντε και άνω έτη της παρακολούθησης. Άλλες μορφές καρκίνου εμφάνιζαν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο, αφορούσαν μόνο τους άνδρες (κυρίως σάρκωμα μαλακών μορίων και καρκίνος ήπατος-χοληφόρων), εμφανίζονταν αργότερα σε σχέση με το λέμφωμα, ενώ ο κίνδυνος εμφανιζόταν μεγαλύτερος με την πάροδο του χρόνου⁽¹³⁾.

Επιδημιολογικές μελέτες από τις ΗΠΑ αναφέρουν υπερδιπλασιασμό των θανάτων από νεοπλασμάτα μετά το έτος 1990 σε σύγκριση με τη δεκαετία του 1980⁽¹⁴⁾.

Ειδικότερα την τελευταία δεκαετία η επίπτωση και η θνητότητα της κακοήθειας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς φαίνεται να αυξάνει. Ενώ η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο και λοιμώξεις μειώνεται λόγω πολλών παραγόντων, όπως η παρακολούθηση, η προφύλαξη και οι επεμβατικές θεραπείες. Αντίθετα, η επίπτωση του καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω πλημμελούς κατανόησης της νόσου και αδυναμίας συστηματικής παρακολούθησης των ασθενών (ανεπαρκής χρηματοδότηση Συστημάτων Υγείας) είναι σε ανοδική πορεία. Αυτό σχετίζεται με το ότι οι παράγοντες κινδύνου που επάγουν την εμφάνιση καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς έχουν ασαφή επίδραση, εκτός της ανοσοκατασταλτικής αγωγής η συσχέτιση της οποίας είναι τεκμηριωμένη⁽¹⁰⁾.

Τελικά, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα φαίνεται ότι οι κακοήθειες αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά την καρδιαγγειακή νόσο⁽⁹⁾. Η επίπτωση του καρκίνου σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ανευρίσκεται 2 με 4 φορές μεγαλύτερη ενώ και η σχετιζόμενη με τον καρκίνο θνητότητα στους ασθενείς αυτούς είναι υψηλότερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι ο αυξημένος αυτός κίνδυνος αφορά σε συγκεκριμένες μορφές καρκίνου, όπως λέμφωμα, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος παχέος εντέρου, μελάνωμα, άλλες μορφές καρκίνου δέρματος, καρκίνος ήπατος. Άλλες μορφές καρκίνου (θυρεοειδούς, οισοφάγου, στομάχου, λευχαιμίες) εμφανίζουν επίσης σημαντική αύξηση αλλά σε μικρότερο ποσοστό. Ενώ αξιολογήσιμοι καρκίνοι που δεν εμφανίζουν αύξηση είναι αυτοί του μαστού και του προστάτη⁽¹⁰⁾. Ορισμένες μελέτες καταλήγουν ότι οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου μετά από μεταμόσχευση νεφρού είναι οι μη μελανοκυτταρικοί καρκίνοι δέρματος – χείλους και οι αιματολογικοί καρκίνοι (λεμφώματα και λεμφοϋπερπλασίες)⁽¹⁵⁾, ενώ σε άλλες μελέτες επισημαίνεται ότι των δερματικών καρκίνων έπονται οι νεοπλασίες του ουροποιητικού⁽³⁾.

Ειδικότερα οι καρκίνοι του δέρματος και των χειλέων διακρίνονται στους μη μελανοκυτταρικούς (βασικοκυτταρικός και ακανθοκυτταρικός καρκίνος), στο μελάνωμα και στο σάρκωμα Kaposi. Είναι γνωστό ότι στον γενικό πληθυσμό η νεοπλασία με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι ο βασικοκυτταρικός καρκίνος που έχει και την καλύτερη πρόγνωση καθώς καθυστερεί να δώσει μεταστάσεις και έπεται ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος που έχει πιο επιθετική εξέλιξη. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς όμως ο

ακανθοκυτταρικός καρκίνος απαντάται πιο συχνά από τον βασικοκυτταρικό, ενώ και οι δύο τύποι έχουν μεγαλύτερο δυναμικό μετάστασης και τελικά χειρότερη πρόγνωση με τον κίνδυνο της υποτροπής πάντα ορατό⁽¹⁶⁾. Συνήθως οι μη μελανοκυτταρικοί καρκίνοι του δέρματος εμφανίζονται σε περιοχές που εκτίθενται περισσότερο στην ηλιακή ακτινοβολία, όπως η κεφαλή, ο λαιμός και τα άνω άκρα. Ασθενείς με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα, ίριδα και μαλλιά διατρέχουν και τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης δερματικών νεοπλασιών. Επίσης ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) έχει μελετηθεί για πιθανή συσχέτιση με αυξημένα ποσοστά δερματικών καρκίνων, όπως συμβαίνει και με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Τέλος, η συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών δέρματος μετά τη μεταμόσχευση αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, εμφανίζεται σε νεότερες ηλικίες, με τις περιπτώσεις των πολυεστιακών καρκίνων να είναι πιθανότερες συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό⁽¹⁵⁾.

Όσον αφορά τη χρονική στιγμή εμφάνισης του καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση αυτή κυμαίνεται από 3-5 έτη, με πρωιμότερη την εμφάνιση λεμφώματος και σαρκώματος Karosi και μεταγενέστερη την εμφάνιση επιθηλιακών καρκίνων⁽³⁾. Ιδιαίτερα για τη λεμφοϋπερπλαστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση (Post Transplant Lymphoproliferative Disease, PTLD) η μέση διάρκεια εμφάνισης μπορεί να είναι 32 μήνες μετά τη μεταμόσχευση αλλά η επίπτωσή της είναι υψηλότερη τον 1^ο χρόνο όπου ο κίνδυνος για ιογενή λοίμωξη είναι μεγαλύτερος και τα επίπεδα ανοσοκαταστολής υψηλότερα⁽¹⁶⁾.

Σε αντιδιαστολή με τη μεταμόσχευση άλλων συμπαγών οργάνων, όπου ο καρκίνος εμφανίζεται στο μεταμοσχευθέν όργανο, στην περίπτωση της μεταμόσχευσης νεφρού ο καρκίνος αφορά κυρίως τους φυσικούς νεφρούς και όχι τον μεταμοσχευθέντα⁽¹⁷⁾. Η επίπτωση εμφάνισης καρκίνου στον φυσικό νεφρό είναι έως και 100 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη στην περίπτωση που έχει προηγηθεί μεγάλο χρονικό διάστημα αιμοκάθαρσης. Ως πιθανά αίτια θεωρούνται παράγοντες που οδήγησαν σε σπειραματοπάθεια, το κάπνισμα, η επίκτητη κυστική νόσος των νεφρών και η κακοήθης εξάλλαγή κατά την περίοδο της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας και της περιοδικής αιμοκάθαρσης^(3,18,19).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Η εμφάνιση καρκίνου μετά από μεταμόσχευση νεφρού σχετίζεται με παράγοντες που αφορούν το τρίπτυχο: ασθενής-μεταμόσχευση-φαρμακευτική αγωγή. Η ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας. Συγκεκριμένα, ενώ είναι κοινώς αποδεκτό ότι η συνολική δόση της ανοσοκαταστολής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο, δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως η συμμετοχή των επιμέρους ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στην εμφάνιση κακοήθειας⁽³⁾.

Ασθενής

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου που αφορούν τον γενικό πληθυσμό (ηλικία, κάπνισμα, έκθεση στον ήλιο, κατάχρηση αναλγητικών κ.λπ.), δημογραφικοί παράγοντες (φύλο, λευκή φυλή, γεωγραφική κατανομή), γενετική προδιάθεση (σύνδρομο von Hippel-Lindau κ. ά.), χρόνος αιμοδιύλησης και ατομικό ιστορικό καρκίνου παίζουν ρόλο στην εμφάνιση κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού⁽¹⁹⁾.

Η ηλικία του ασθενούς κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης, το φύλο και η εθνικότητα έχουν αναγνωριστεί ως ξεχωριστοί παράγοντες κινδύνου. Άνδρες ασθενείς, μεγαλύτερης ηλικίας και καυκάσιας φυλής διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο^(3,9).

Περιοδική αιμοκάθαρση

Το χρονικό διάστημα της αιμοκάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση συνιστά επίσης έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας. Η νεαρή ηλικία και οι γυναίκες φαίνεται να διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο, ενώ συχνά πρόκειται για κακοήθειες που προκάλεσαν τη Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου και προϋπήρχαν της έναρξης της αιμοκάθαρσης, όπως πολλαπλούν μυέλωμα και καρκίνοι νεφρών-ουροποιητικού (με αυξημένα ποσοστά θνητότητας τα πρώτα 2 έτη μετά την μεταμόσχευση)^(20,21). Οι καρκίνοι των νεφρών και του ουροποιητικού που φαίνεται σε ορισμένες έρευνες να έχουν και την υψηλότερη συχνότητα, σκιαγραφούν την ομάδα των ασθενών και το είδος των εξετάσεων που απαιτούνται για προσυμπτωματικό έλεγχο⁽²¹⁾. Όμως άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλή επίπτωση καρκίνου θυρεοειδούς, στομάχου και κολοορθικών καρκίνων.

Παρότι οι αιτίες που καθιστούν την περιοδική αιμοκάθαρση παράγοντα κινδύνου παραμένουν ασαφείς, αρκετοί μηχανισμοί έχει φανεί ότι σχετίζονται με πιθανή εμφάνιση κακοήθειας. Όπως η ανοσοκατασταλτική δράση και η χρόνια φλεγμονή λόγω της ουραιμίας αλλά και η έκθεση σε τοξίνες λόγω της αιμοδιύλησης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αυξητική τάση των καρκίνων του ουροποιητικού ιδιαίτερα σε ασθενείς που

υποβάλλονται σε διάλυση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4,5 ετών αλλά και εκείνων του πνεύμονα⁽²²⁾.

Ατομικό ιστορικό κακοήθειας

Το ατομικό ιστορικό κακοήθειας αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου έως και 30% πάνω από τον γενικό πληθυσμό⁽²³⁾. Οι Kiberd et al (2009) αναφέρουν 3,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από κακοήθεια μετά από μεταμόσχευση νεφρού στην περίπτωση που ο μεταμοσχευθείς είχε ιστορικό κακοήθειας⁽²⁴⁾. Έχει φανεί ότι οι νεφροπαθείς με ιστορικό καρκίνου που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση έχουν αυξημένο κίνδυνο συνολικής θνητότητας, αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σχετιζόμενη με κακοήθεια και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης de novo καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση. Από την άλλη πλευρά ο αυξανόμενος αριθμός ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και προηγηθέν ιστορικό κακοήθειας αναδεικνύουν την ανάγκη για καθορισμό κριτηρίων ασφαλούς μεταμόσχευσης των ασθενών αυτών. Τελικά, οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι υψηλού κινδύνου και χρειάζονται εξατομικευμένη αντιμετώπιση και παρακολούθηση⁽²⁵⁾.

Χρήση Στατίνης

Ο ρόλος της στατίνης στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών στον γενικό πληθυσμό έχει τεκμηριωθεί. Η επίδραση όμως του συγκεκριμένου παράγοντα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Ταυτόχρονα η συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου και το αποτύπωμά της στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων είναι δεδομένη και για τον λόγο αυτό νεότερες μελέτες προτείνουν οι ασθενείς αυτοί να αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, λόγω και του υψηλού ποσοστού καρδιαγγειακών επιπλοκών⁽²⁶⁾. Τα νεώτερα πρωτόκολλα προτείνουν την έναρξη της στατίνης σε όλους τους μεταμοσχευμένους ασθενείς άνω των 30 ετών, με θετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή νόσο αλλά και στη συνολική επιβίωση⁽²⁷⁾. Η συσχέτιση της στατίνης με την εμφάνιση νεοπλασιών στον γενικό πληθυσμό ερευνάται στη βιβλιογραφία χωρίς όμως να έχει καθοριστεί αν στοιχειοθετείται άμεση επίδραση στην επίπτωση. Ειδικότερα για τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, άλλες έρευνες, όπως η ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplantation), με μεγάλο αριθμό ασθενών, δεν ανέδειξαν συσχέτιση στη λήψη φλουβαστατίνης και ανάπτυξης κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση⁽²⁸⁾.

Ηλιακή ακτινοβολία

Η έκθεση στον ήλιο είναι ένας ακόμα ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση. Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος και σε συνδυασμό με την ανοσοκαταστολή ευθύνεται σε έναν βαθμό για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ειδικά σε περιοχές με αυξημένη ηλιοφάνεια, όπως η

χώρα μας, και σε πληθυσμούς με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα η επίπτωση του βασικοκυτταρικού (Basal Cell Carcinoma, BCC) και του ακανθοκυτταρικού (Squamous Cell Carcinoma, SCC) καρκίνου του δέρματος αλλά και του μελανώματος είναι υψηλότερη. Έρευνες έχουν δείξει ότι η προστασία από τον ήλιο, ειδικά στην παιδική ηλικία, όπου η ακτινοβολία φαίνεται να έχει πολλαπλασιαστικά αποτελέσματα, η αποφυγή έκθεσης στον ήλιο κατά τις μεσημβρινές ώρες και η χρήση αντηλιακής προστασίας συμβάλλουν στον περιορισμό της εμφάνισης νεοπλασιών του δέρματος. Ειδικά για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς όπου οι καρκίνοι του δέρματος είναι η πιο συχνή κατηγορία νεοπλασιών, η περιοδική ανά έτος παρακολούθηση από δερματολόγο και η λήψη όλων των συνιστώμενων μέτρων προστασίας από την ηλιακή ακτινοβολία είναι εξαιρετικά σημαντική^(3,29,30).

Αίτιο νεφροπάθειας

Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση επηρεάζεται επίσης και από το υποκείμενο αίτιο της νεφροπάθειας. Τα πιο συχνά αίτια νεφρικής νόσου στον γενικό πληθυσμό είναι ο διαβήτης και η υψηλή αρτηριακή πίεση. Ακολουθούν τα αυτοάνοσα νοσήματα (Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και IgA νεφροπάθεια), τα κληρονομικά αίτια όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών, οι ανωμαλίες του ουροποιητικού (κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση), οι σπειραματοπάθειες, η κατάχρηση αναλγητικών κ.ά.

Ο διαβήτης και η πολυκυστική νόσος φαίνεται να σχετίζονται με μείωση του ποσοστού εμφάνισης καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς έως και 30%, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στον γενικό πληθυσμό^(9, 28α).

Άλλα αίτια νεφροπάθειας, όπως η κατάχρηση αναλγητικών και τα αυτοάνοσα νοσήματα επηρεάζουν μάλλον αρνητικά την πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων. Ειδικότερα όσον αφορά την κατάχρηση φαρμακευτικών παραγόντων όπως, κυκλοφωσφαμίδη και αριστολογικό οξύ έχει μελετηθεί η σχέση τους με αυξημένη συχνότητα ουρολογικών καρκίνων⁽⁹⁾.

Λοίμωξη από ογκογόνους ιούς

Είναι ήδη γνωστό πως μια σειρά από ιογενείς λοιμώξεις σχετίζονται με την εμφάνιση νεοπλασιών στον γενικό πληθυσμό, ενώ έχει φανεί και η συσχέτιση του καρκίνου με το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (Acquired Immune Disease Syndrome, AIDS) που προκαλείται μετά από λοίμωξη από τον ιό HIV, μέσω μελέτης του πληθυσμού αυτού. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς λόγω και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις, κοινές και ευκαιριακές (ιογενείς, μικροβιακές) αλλά και ευάλωτοι σε ενδεχόμενη αναζωπύρωση κάποιας λανθάνουσας λοίμωξης. Ειδικότερα οι ιοί που έχουν μελετηθεί για πιθανή καρκινογένεση είναι από τους ερπητοϊούς ο EBV (Epstein Barr Virus) και ο HHV-8 (Human Herpes Virus-8), ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV, οι ηπατοκυτταρικοί ιοί,

όπως ο HBV (Hepatitis B Virus) και ο HCV (Hepatitis C Virus), ο πολυόμα ιός BKV (BK Virus), ο ιός πολυόμα των κυττάρων Merkel και τέλος ο κυτταρομεγαλοϊός (Cyto-Megalo Virus, CMV)^(9, 10).

Όπως ήδη αναφέραμε, η ανοσοκαταστολή επιφέρει μειωμένη αντίσταση η οποία με τη σειρά της αυξάνει την πιθανότητα τόσο της αναζωπύρωσης διαφόρων ογκογόνων ιών ευρισκομένων σε λανθάνουσα έως τότε κατάσταση εντός του οργανισμού⁽³⁾ όσο και της έκθεσης του οργανισμού σε λοίμωξη από τους ιούς αυτούς⁽¹⁰⁾, ενώ η δράση των ιών αυτών σχετίζεται με την εμφάνιση συγκεκριμένων μορφών κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Πιο συγκεκριμένα, ο ιός Epstein Barr είναι ένας γάμμα ερπητοϊός με παγκόσμια διασπορά και αντισώματά του βρίσκονται στο 90 με 95% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ενώ μετά την αρχική λοίμωξη, στον γενικό πληθυσμό ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα μορφή εφόρου ζωής χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς μια πιθανή αναζωπύρωση της λοίμωξης ή πρωτοέκθεσης στον ιό σχετίζεται συχνότερα με την εμφάνιση λεμφώματος Hodgkin, λεμφώματος non Hodgkin και άλλων νεοπλασιών, όπως της Μεταμεταμοσχευτικής Λεμφοϋπερπλαστικής Νόσου, ρινοφαρυγγικών καρκίνων και λειομυοσαρκώματος⁽¹⁶⁾. Ειδικά για τη νόσο PTLD στους μεταμοσχευμένους ασθενείς σχετίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό με την λοίμωξη από τον ιό EBV με την πιθανότητα εμφάνισής της να πολλαπλασιάζεται σε λίπτες οροαρνητικούς οι οποίοι δέχονται μόσχευμα από δότες οροθετικούς (που είτε έχουν πρόσφατη λοίμωξη από τον EBV, είτε φέρουν τον ιό σε λανθάνουσα μορφή)⁽³⁾.

Όσον αφορά τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV8) φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη σαρκώματος Karposi και πολλαπλού μυελώματος. Ο HHV8 είναι παρών στον νεοπλασματικό ιστό και συνήθως υπάρχουν ορολογικές αποδείξεις της λοίμωξης. Η αρχική θεραπεία των νεοπλασιών αυτών είναι η μείωση της ανοσοκαταστολής που συχνά σχετίζεται και με υποχώρηση της νόσου.

Όσον αφορά τους υπόλοιπους ογκογόνους ιούς έχει μελετηθεί η συσχέτιση για τον ιό του απλού έρπητα (HSV) με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του αιδοίου, τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) με καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο (δέρμα, τράχηλος μήτρας, αιδοίο, πρωκτός), τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και C (HCV) με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, τον πολυόμα ιό BK με ουρολογικό καρκίνο και τον πολυόμα ιό από κύτταρα Merkel με νευροενδοκρινή δερματικό καρκίνο⁽³⁾. Αναφορικά με τον κυτταρομεγαλοϊό, η σχέση του με την εμφάνιση καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δεν έχει αποσαφηνιστεί, παρά την ύπαρξη αρκετών μελετών⁽³⁾.

Μεταμόσχευση

Είδος μοσχεύματος

Το είδος του μοσχεύματος, ζών δότης – πτωματικός δότης με τυπικά κριτήρια – πτωματικός δότης με διευρυμένα κριτήρια, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου. Ειδικότερα, μοσχεύματα από πτωματικούς δότες δεκτά βάσει διευρυμένων κριτηρίων συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά κακοήθειας (PTLD – ουροποιητικού). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς που δέχονται μόσχευμα από πτωματικό δότη διευρυμένων κριτηρίων είναι ήδη αρκετά χρόνια σε αιμοκάθαρση (σημαντικός παράγοντας κινδύνου), συνήθως εμφανίζουν συννοσηρότητα και είναι μεγάλης ηλικίας⁽³¹⁾. Αντίθετα οι νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε ζώσα μεταμόσχευση είναι συνήθως νέοι, με μικρό χρονικό διάστημα στην περιοδική αιμοκάθαρση (ή και καθόλου) και με καλύτερη ιστοσυμβατότητα με τον δότη (μικρότερες απαιτήσεις ανοσοκαταστολής).

Μετάδοση από τον δότη

Η μεταμόσχευση οποιουδήποτε οργάνου – ιστού ενέχει πάντα τον κίνδυνο μετάδοσης νοσημάτων από τον δότη στον λήπτη. Είτε η μετάδοση είναι λοιμώδους αιτιολογίας είτε καρκίνου, η νοσηρότητα και η θνητότητα είναι πάντα πολλαπλάσια συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό λόγω και της ανοσοκαταστολής. Οι πιο συχνοί καρκίνοι που έχουν μεταδοθεί από τον δότη νεφρικού μοσχεύματος είναι ο νεφροκυτταρικός καρκίνος, το μελάνωμα, το λέμφωμα και ο καρκίνος του πνεύμονα⁽³²⁾. Από την άλλη πλευρά η διαρκώς αυξανόμενη πίεση για εύρεση περισσότερων μοσχευμάτων λόγω και της διαρκούς αύξησης των νεφροπαθών με χρόνια νεφρική νόσο οδηγεί στην υιοθέτηση λιγότερο αυστηρών κριτηρίων αξιολόγησης του δότη. Ως συνέπεια η μετάδοση είτε λοιμογόνων παραγόντων, είτε καρκινικών κυττάρων πολλαπλασιάζεται⁽³²⁾. Τελικά η μεταφορά κακόηθων κυττάρων από τον δότη παραμένει σπάνια, λόγω και του λεπτομερούς προεγχειρητικού ελέγχου που διενεργείται, αλλά ενέχει τον κίνδυνο να οδηγήσει σε μεταστατική νόσο στον ευρισκόμενο σε ανοσοκαταστολή λήπτη. Σε μία μελέτη προερχόμενη από κέντρο μεταμόσχευσης νεφρού που συμπεριέλαβε 626 ασθενείς, αναφέρεται ότι ο κίνδυνος μη διαγνωσμένης κακοήθειας σε δότη ήταν 1,3% και της μετάδοσης της νόσου στον λήπτη 0,2% αντίστοιχα⁽³³⁾.

Απόρριψη μοσχεύματος

Καθώς η σχέση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με την ανάπτυξη κακοήθειας είναι γνωστή, είναι σαφές και η αρνητική επίδραση ενός επεισοδίου οξείας απόρριψης στην εμφάνιση καρκίνου. Η αναγκαστική αύξηση των επιπέδων της ανοσοκαταστολής με τη χρήση των αντιπορριπτικών παραγόντων, το είδος της αντιπορριπτικής αγωγής (κορτικοστεροειδή, πολυκλωνικά αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα, παράγοντες εξάντλησης T-λεμφοκυττάρων, μονοκλωνικά αντισώματα), η φλεγμονώδης διεργασία που επάγεται λόγω

της απόρριψης του μοσχεύματος είναι όλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου. Ειδικά για επεισόδια απόρριψης το πρώτο διάστημα μετά τη μεταμόσχευση όπου η ανοσοκαταστολή είναι σε ήδη υψηλά επίπεδα μια ενδεχόμενη απόρριψη και η επακόλουθη θεραπεία έχει πολλαπλασιαστικά αποτελέσματα στην αύξηση της επίπτωσης των νεοπλασιών^(3,34,35).

Φαρμακευτική αγωγή

Τα αποτελέσματα της νεφρικής μεταμόσχευσης, με όρους επιβίωσης του μοσχεύματος και του ξενιστή, έχουν βελτιωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως λόγω και της λελογισμένης χρήσης νέων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, με τα ποσοστά της οξείας απόρριψης να έχουν μειωθεί από 50% το 1995 σε λιγότερο από 10% των μεταμοσχευμένων ασθενών σήμερα⁽³⁶⁾. Όμως οι παράγοντες αυτοί έχουν συνδεθεί και με την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών, όπως καρδιαγγειακά επεισόδια, λοιμώξεις και τέλος κακοήθειες⁽³⁾.

Η ανοσοκαταστολή θεωρείται πλέον ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση με πολλές αιτίες να εμπλέκονται πιθανά⁽¹⁶⁾.

Αρχικά η χρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων που έχει ως σκοπό την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας, καθώς καταστέλλει την ανοσοεπαγρύπνηση του οργανισμού και τον έλεγχο των λοιμώξεων από ογκογόνους ιούς⁽¹⁹⁾. Ενώ όμως είναι αποδεκτό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με την ανοσοκαταστολή είναι δόσοεξαρτώμενος (όπως στη μεταμόσχευση καρδιάς όπου απαιτούνται υψηλές δόσεις ανοσοκαταστολής παρατηρούμε και υψηλά ποσοστά νεοπλασιών), δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος των επιμέρους ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στην ανάπτυξη καρκίνου^(3,16). Επιπρόσθετα, είναι πλέον προφανές ότι επεισόδια απόρριψης, ειδικότερα οξείας κατά το 1^ο μετεγχειρητικό έτος, και η επακόλουθη θεραπεία με αύξηση του επιπέδου της ανοσοκαταστολής είναι ξεχωριστός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κακοήθειας⁽³⁾.

Το είδος της φαρμακευτικής αγωγής

Η εισαγωγική θεραπεία διακρίνεται σε δύο προσεγγίσεις και έχει ως στόχο την αποφυγή της οξείας απόρριψης, όμως λόγω των υψηλότερων επιπέδων ανοσοκαταστολής που επιδιώκονται σχετίζεται και με την πιθανή ανάπτυξη νεοπλασιών. Η πρώτη προσέγγιση είναι η χρήση των συμβατικών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων αλλά σε υψηλότερες δοσολογίες. Η δεύτερη περιλαμβάνει αρκετούς διαφορετικούς φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως πολυκλωνικά και μονοκλωνικά αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα και αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2. Η επιλογή της εισαγωγικής θεραπείας εξαρτάται από το προφίλ του ασθενούς και την ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου για απόρριψη^(3,37).

Τα πολυκλωνικά και μονοκλωνικά αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα χρησιμοποιούνται από τη δεκαετία του 1970 στην κλινική μεταμόσχευση. Λόγω του πλήθους των παραγόντων που εντάσσονται σε αυτή την κατηγορία η συσχέτιση συνολικά της κατηγορίας αυτής με την ανάπτυξη κακοήθειας είναι δύσκολη. Παρ' όλα αυτά φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των παραγόντων αυτών με νεοπλασίες του αιμοποιητικού (PTLD). Για τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων ιντερλευκίνης-2 (IL-2Ra) υπάρχει μικρότερη εμπειρία λόγω και της σχετικά πρόσφατης χρήσης τους. Με τα έως τώρα δεδομένα οι IL-2Ra δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά κακοήθειας, ενώ ορισμένες μελέτες όπως προείπαμε αναφέρουν ότι τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα συνδέονται με μικρή αύξηση του ποσοστού εμφάνισης καρκίνου. Πάντως η ευρεία χρήση των IL-2Ra ως εισαγωγική θεραπεία αμφισβητείται πλέον καθώς δεν φαίνεται να προσφέρει πλεονεκτήματα για τους ασθενείς χαμηλού ρίσκου απόρριψης συγκριτικά με αυτούς που δεν θα λάβουν εισαγωγική θεραπεία, ενώ η προφύλαξη που παρέχουν είναι κατώτερη των αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων (ATG) στους ασθενείς υψηλού ρίσκου για απόρριψη^(3,38).

Η θεραπεία συντήρησης σκοπό έχει την επίτευξη ενός ασφαλούς επιπέδου ανοσοκαταστολής όπου θα προφυλάσσει τον μεταμοσχευμένο ασθενή από μια ενδεχόμενη απόρριψη του μοσχεύματος χωρίς να τον εκθέτει στις γνωστές επιβλαβείς παρενέργειες των υψηλών επιπέδων ανοσοκαταστολής. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται συνδυασμός ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, η τελική επιλογή των οποίων εξαρτάται από τα καθιερωμένα πρωτόκολλα, το εκάστοτε μεταμοσχευτικό κέντρο και τέλος τις εξατομικευμένες ανάγκες του ασθενούς (ατομικό ιστορικό κακοήθειας, συννοσηρότητα κ.ά.).

Αναστολείς καλσινευρίνης

Υπάρχουν δεδομένα που συνηγορούν ότι οι αναστολείς της καλσινευρίνης [κυκλοσπορίνη και παράγων FK506 (tacrolimus)] συσχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας ο οποίος εξαρτάται από τη δοσολογία και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής. Ειδικότερα, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι τα χαμηλά επίπεδα κυκλοσπορίνης στον οργανισμό σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας σε σύγκριση με τα υψηλά επίπεδα⁽³⁾. Συγκριτικά με τον παράγοντα FK506, η κυκλοσπορίνη έχει μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης Μεταμεταμοσχευτικής Λεμφοϋπερπλαστικής Νόσου (PTLD) αυτή παρουσιάζεται αυξημένη με τη χορήγηση tacrolimus. Ωστόσο, ο παράγοντας FK506 φαίνεται να σχετίζεται με λιγότερα επεισόδια απόρριψης και συνεπακόλουθης επιβάρυνσης με αντιαπορριπτική αγωγή^(3,39). Τα περισσότερα κέντρα επιλέγουν πλέον σχήματα βασισμένα στον παράγοντα FK506.

MMF (Μυκοφαινολάτη)

Ο συγκεκριμένος παράγοντας εισήχθη στην κλινική μεταμόσχευση το 1995 καθώς μελέτες ανέδειξαν χαμηλότερα ποσοστά οξείας απόρριψης συγκριτικά με άλλα σχήματα. Επίσης ορισμένες έρευνες έχουν δείξει ότι η πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθειας μειώνεται με τη χρήση της μυκοφαινολάτης, ενώ σε άλλες δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται ο ισχυρισμός αυτός. Είναι πιθανόν τα χαμηλότερα ποσοστά απόρριψης να δικαιολογούν τελικά και την ενδεχόμενη ευεργετική δράση του παράγοντα στην εμφάνιση νεοπλασιών^(3,8,40).

Κορτιζόνη

Τα κορτικοστεροειδή κατέχουν κεντρικό ρόλο στη μεταμόσχευση οργάνων εδώ και δεκαετίες. Η δοσολογία στην οποία χρησιμοποιούνται σήμερα είναι μικρότερη από ό,τι στο παρελθόν, λόγω και της συνέργειας άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Η έντονη ανοσοκατασταλτική δράση των κορτικοστεροειδών, καθώς και η αντιφλεγμονώδης και ορμονική δράση τους σε πολυάριθμους ιστούς-όργανα φέρνουν εμπόδια στη χρήση τους. Επίσης, είναι γνωστή η σχέση της κορτιζόνης με την εμφάνιση αιματολογικών και δερματικών νεοπλασιών. Ιδανικά προτιμάται η μείωση των επιπέδων κορτιζόνης στα κατώτερα δυνατά επίπεδα το συντομότερο δυνατόν ώστε να αποφεύγονται οι πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Τελικά παραμένει στόχος, αν καταστεί εφικτό, η αποφυγή των κορτικοστεροειδών από τα σχήματα συντήρησης στο μέλλον^(8,40).

Mammalian target of Rapamycin inhibitor (mTOR inhibitor)

Σχετικά πρόσφατα εισήχθη στα θεραπευτικά σχήματα ανοσοκαταστολής η χρησιμοποίηση του sirolimus και του everolimus. Αρχικά το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας γι' αυτή την κατηγορία φαρμάκων ήταν αρκετά μεγάλο καθώς η εμφάνισή τους συνδυάστηκε με μελέτες που ανέφεραν πιθανή ευεργετική δράση των mTOR inhibitors στην ανάπτυξη κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση ⁽³⁶⁾. Όμως ακολούθησαν μελέτες με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα για την επίδραση των παραγόντων αυτών στην ανάπτυξη των νεοπλασιών. Η έρευνα των Knoll et al (2014) παρουσίασε ενδιαφέροντα αποτελέσματα για την επίδραση του sirolimus στην κακοήθεια αλλά και στη συνολική επιβίωση των ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού⁽³⁶⁾. Πιο συγκεκριμένα παρουσίασε αποτελέσματα τα οποία συνδέονταν με μείωση του ποσοστού κακοήθειας της τάξης του 40% και των δερματικών νεοπλασιών της τάξης του 56%. Συμπερασματικά στη μετα-ανάλυση αυτή το sirolimus είχε θετική επίδραση στην κακοήθεια ειδικά του δέρματος, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου η χρήση του φαρμάκου δεν γινόταν από την αρχή της θεραπείας αλλά ως αντικατάσταση άλλου ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στην πορεία της θεραπείας. Στην ίδια μελέτη όμως παρουσιάστηκε ότι η χρήση του sirolimus συνδέεται τελικά με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από καρδιοαγγειακές

επιπλοκές και λοιμώξεις⁽³⁶⁾. Συνεπώς, με τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα και παρά τη γνωστή πλέον προστατευτική επίδραση του sirolimus έναντι της ανάπτυξης κακοήθειας, λόγω του αυξημένου ποσοστού θνητότητας, η χρήση του παράγοντα αυτού δεν μπορεί να συσταθεί για το σύνολο των μεταμοσχευμένων ασθενών αλλά μόνο εξατομικευμένα^(3,36).

Αζαθειοπρίνη

Ο συγκεκριμένος αντιμεταβολίτης χρησιμοποιείται πλέον σπάνια από τα κέντρα μεταμόσχευσης. Η εισαγωγή του στη μεταμόσχευση έγινε τη δεκαετία του 1960 όπου σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή αποτελούσαν το κλασικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα. Μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν την άμεση αιτιολογική σχέση του με την ανάπτυξη νεοπλασιών⁽³⁾, όπως μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μη μελανωματοκυτταρικοί δερματικοί όγκοι. Έκτοτε, η χρήση του περιορίστηκε δραστικά και έχει αντικατασταθεί πλέον από άλλους αντιμεταβολίτες (MMF).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

Προεγχειρητικός έλεγχος

Αξιολόγηση λήπτη

Η διάγνωση καρκίνου στον υποψήφιο προς μεταμόσχευση ασθενή θέτει συχνά σοβαρά ερωτήματα σχετικά με τη διενέργεια της μεταμόσχευσης. Υπάρχουν μορφές κακοήθειας, όπως μικρές ή τυχαία διαγνωσμένες νεφρικές καρκινικές βλάβες, *in situ* ή μη διηθητικό θήλωμα ουροδόχου κύστεως, μη διηθητικός καρκίνος προστάτη, οι οποίες σύμφωνα με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν αντένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού. Από την άλλη, υπάρχουν κακοήθειες οι οποίες συνιστούν απόλυτη αντένδειξη διενέργειας μεταμόσχευσης (μη ελεγχόμενη κακοήθεια, πολλαπλούν μυέλωμα, διηθητικό μελάνωμα κ.λπ.). Γενικά είναι απαραίτητο να ακολουθούνται αυστηρά οι οδηγίες σχετικά με τη μορφή του καρκίνου και τον χρόνο αναμονής ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου⁽³⁾.

Η εκτίμηση των υποψήφιων ληπτών σκοπό έχει να αποφύγουμε δύο σημαντικά ενδεχόμενα. Πρώτον τη μεταμόσχευση νεφρού σε λήπτη με κακή πρόγνωση λόγω εξέλιξης κακοήθειας και δεύτερον την αύξηση της πιθανότητας υποτροπής σε ασθενή με προϋπάρχουσα νεοπλασματική νόσο. Οι κλινικές οδηγίες γενικά συστήνουν να γίνεται προσυμπτωματικός έλεγχος για τους υποψήφιους λήπτες με τον ίδιο τρόπο που γίνεται στο γενικό πληθυσμό. Ενώ άλλες συστάσεις προτείνουν τον προληπτικό έλεγχο με υπέρηχο των νεφρών του λήπτη για πιθανή κακοήθεια και τον προληπτικό έλεγχο, με κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική ούρων, για τη παρουσία ουροθηλιακού καρκίνου⁽⁹⁾. Επίσης, λόγω της γνωστής συσχέτισης της περιοδικής αιμοκάθαρσης με αυξημένα ποσοστά καρκίνου έχει προταθεί ο συχνότερος προσυμπτωματικός έλεγχος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Όμως η σύσταση αυτή δεν φαίνεται να επηρεάζει θετικά την τελική έκβαση και την επιβίωση, ενώ υποβάλλει τους ασθενείς, καθώς αναμένουν το μόσχευμα, σε περισσότερους ελέγχους με αμφίβολα και ψυχοφθόρα για τους ίδιους αποτελέσματα⁽⁹⁾. Ειδικότερα για ασθενείς με θετικό ιστορικό κακοήθειας (είτε ατομικό ιστορικό, είτε ενεργό νόσο) προτού ληφθεί η τελική απόφαση της μεταμόσχευσης, κρίνεται απαραίτητη η συζήτηση με έμπειρους ογκολόγους, ώστε να αξιολογηθεί το ελεύθερο νόσου διάστημα, το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς και το βέλτιστο πλαίσιο παρακολούθησης του καρκίνου^(41,42).

Σύμφωνα με τις ERBP (European Renal Best Practice) κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση και τον εκτενή προληπτικό έλεγχο του λήπτη νεφρικού μοσχεύματος⁽⁴³⁾.

- Συστήνεται προληπτικός έλεγχος των υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος για καρκίνο, σύμφωνα με τις συστάσεις του γενικού πληθυσμού. (μη βαθμολογημένη σύσταση)

- Προτείνεται προληπτικός έλεγχος των υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος για καρκίνο νεφρού με χρήση υπερήχων (μη βαθμολογημένη σύσταση)
- Προτείνεται προληπτικός έλεγχος για την παρουσία ουροθηλιακού καρκινώματος με κυτταρολογικές ούρων και κυστεοσκόπηση, σε λήπτες με υποκείμενο νεφρικό νόσημα που αποτελεί παράγοντα κινδύνου γι' αυτόν τον τύπο καρκίνου (μη βαθμολογημένη σύσταση)
- Συστήνεται προληπτικός έλεγχος των υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με HBV και HCV λοίμωξη για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EASL-EORTC για τη διαχείριση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (μη βαθμολογημένη σύσταση)
- Προτείνεται οι περιπτώσεις ασθενών με ενεργό καρκίνο ή ιστορικό κακοήθειας να συζητούνται με ογκολόγο και η απόφαση να λαμβάνεται εξατομικευμένα. Οι ακόλουθοι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για το ενδεχόμενο καθυστέρησης ένταξης στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση: α) η πιθανότητα εξέλιξης ή υποτροπής του νεοπλασματος σύμφωνα με τον τύπο, το στάδιο και το βαθμό διαφοροποίησής του β) η ηλικία του ασθενή γ) η παρουσία παραγόντων συννοσηρότητας (μη βαθμολογημένη σύσταση)

Αξιολόγηση δότη

Η μετάδοση κακοήθειας από το δότη είναι αρκετά σπάνια (0.2%) όπως αναφέραμε. Ωστόσο η θνητότητα των μεταμοσχευμένων ασθενών με καρκίνο προερχόμενο από τον δότη είναι υψηλή (περίπου 20%)^(9,33). Συνεπώς η προσεκτική προεγχειρητική αξιολόγηση του δότη και η εντόπιση ενός ιστορικού κακοήθειας ή ενεργούς νόσου είναι πολύ σημαντική για τη μετεγχειρητική πρόγνωση του λήπτη. Η ενεργός κακοήθεια με δυναμικό μετάστασης συνιστά απόλυτη αντένδειξη. Επίσης το ιστορικό μελανώματος, καρκίνου μαστού-κόλον-όρχεος-πνεύμονα, νεφροκυτταρικού καρκίνου >7εκατοστά, χοριοκαρκινώματος, υψηλού βαθμού κακοήθειας Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και λευχαιμίας-λεμφώματος-σαρκώματος αποκλείει τη δωρεά νεφρού, καθώς το ποσοστό μετάδοσης στον λήπτη είναι υψηλό >10%. Αναφορικά με άλλες κακοήθειες, η πλήρης ίαση της νόσου, η παρέλευση 2 έως 5 ετών το λιγότερο ανάλογα και με τον τύπο της κακοήθειας από την ολοκλήρωση της θεραπείας (ή και λιγότερο σε χαμηλής in situ κακοήθειας όγκους), καθώς επίσης η πρόσφατη (<1 έτος) τεκμηρίωση μη υποτροπής επιτρέπουν τη δωρεά νεφρού. Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το μη μεταστατικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το in-situ καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας και το in-situ καρκίνωμα των φωνητικών χορδών είναι ορισμένες από τις κακοήθειες που δεν αποτελούν αντένδειξη για τη δωρεά νεφρού^(9,44). Νέα δεδομένα φαίνεται να επιτρέπουν τη μεταμόσχευση νεφρού με ενεργό κακοήθεια στο μόσχευμα. Σε αρκετές σειρές περιστατικών έχει φανεί πως νεφροί με νεφροκυτταρικό καρκίνο <3cm είναι ασφαλές να μεταμοσχευτούν (αφού προηγηθεί εξαίρεση στο backtable) με έκβαση αντίστοιχη των περιπτώσεων όπου ο δότης δεν έχει καρκίνο. Επίσης, νέα στοιχεία

φαίνεται να καθιστούν τη μεταμόσχευση νεφρού από δότη με ορισμένους τύπους καρκίνου κεντρικού νευρικού συστήματος (χαμηλού βαθμού αστροκύτωμα), επίσης ασφαλή⁽⁹⁾. Στις δύο αυτές περιπτώσεις κακοήθειας, του νεφροκυτταρικού καρκίνου και τύπων καρκίνου του κεντρικού νευρικού συστήματος, η δυνατότητα μεταμόσχευσης σχετίζεται και με το χαμηλό μεταστατικό δυναμικό αυτών των νεοπλασιών. Συμπερασματικά στα περιστατικά αυτά είναι σημαντική η εξατομικευμένη αντιμετώπιση με τη διενέργεια ογκολογικού συμβουλίου και η ενημέρωση του λήπτη για τους ενδεχόμενους κινδύνους μια πιθανής μετάδοσης κακοήθειας προερχόμενης από τον δότη.

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Όσον αφορά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού σημασία έχει να αναφερθούμε αρχικά στα γενικά μέτρα προστασίας για την αποφυγή ανάπτυξης κακοήθειας. Οι χαμηλότερες δυνατές και ταυτόχρονα ασφαλείς δόσεις ανοσοκαταστολής, ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β ασθενών που δεν έχουν ανοσία, η αποφυγή της ηλιακής ακτινοβολίας και η χρήση προστατευτικού ρουχισμού και αντιηλιακού συμβάλλουν στον περιορισμό της ανάπτυξης νεοπλασιών⁽¹⁵⁾.

Πρώιμη διάγνωση καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση

Η στρατηγική παρακολούθησης των μεταμοσχευθέντων στην κατεύθυνση της πρώιμης διάγνωσης δεν έχει οριστεί. Κάποιοι όπως αναφέραμε, συνιστούν πλαίσιο παρακολούθησης όπως αυτό του γενικού πληθυσμού. Υπάρχουν κέντρα όμως που παρακολουθούν συστηματικά τους ασθενείς για καρκίνο των φυσικών νεφρών. Φαίνεται πως η στοχευμένη παρακολούθηση ασθενών με τεκμηριωμένη επίκτητη κυστική νεφρική νόσο ή με ιστορικό καρκίνου στον ετερόπλευρο νεφρό είναι ωφέλιμη σε σχέση με το κόστος. Αναφορικά με τον καρκίνο των χειλέων και του δέρματος συνιστάται τακτική αυτοεξέταση και εξέταση από ιατρό κάθε 1 με 2 έτη. Σχετικά με τον καρκίνο του ήπατος από ορισμένα κέντρα συνιστάται μέτρηση α-φετοπρωτεΐνης και υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας κάθε 6-12 μήνες στους ασθενείς με κίρρωση^(3,9). Ενώ για τον καρκίνο του προστάτη τα περισσότερα κέντρα προτείνουν ετήσιο έλεγχο με μέτρηση προστατικού αντιγόνου (PSA) και διενέργειας δακτυλικής εξέτασης ορθού, πρακτική που ακολουθείται και στο δικό μας κέντρο⁽³⁾. Δεδομένου των διαφορετικών οδηγιών για προληπτικό έλεγχο στο λήπτη από το κάθε κέντρο, ανάλογα και με τον τύπο κακοήθειας, η προσέγγιση μάλλον πρέπει να είναι εξατομικευμένη και σε συμφωνία με τον κάθε ασθενή αφού έχει ενημερωθεί επαρκώς για τα ενδεχόμενα οφέλη αλλά και το κόστος (οικονομικό, ψυχολογικό) του προσυμπτωματικού ελέγχου.⁽⁹⁾

Θεραπεία καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση

Η θεραπεία του καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνά αρκετά απαιτητική για τον θεράποντα ιατρό, ειδικά όταν δεν αναφερόμαστε σε μεταμόσχευση νεφρού αλλά μεταμόσχευση καρδιάς, πνεύμονα και ήπατος. Η ανοσοκατασταλτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί, είναι ένας γνωστός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθειας και συνεπώς η μείωση μέχρι και η διακοπή της ανοσοκαταστολής συστήνεται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με διαγνωσμένη κακοήθεια.^(3,19) Δεδομένων των ανωτέρω είναι σημαντικό να βρεθεί η ισορροπία ανάμεσα στην επιθυμητή για τη διατήρηση του μοσχεύματος ανοσοκαταστολή και τη γνωστή ευεργετική δράση (λιγότερο στους επιθηλιακούς καρκίνους) της μείωσης της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στον καρκίνο^(15,19). Επιπρόσθετα αξίζει να αναφέρουμε πως αρκετοί καρκίνοι δείχνουν μια πιο επιθετική συμπεριφορά και εξελίσσονται συχνά σε μεταστατική νόσο με αυξημένα ποσοστά θνητότητας^(15,19). Ειδικότερα για τους δερματικούς καρκίνους η θεραπεία συχνά περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή ή την κρυοθεραπεία για επιφανειακούς βασικοκυτταρικούς⁽¹⁵⁾ και ακανθοκυτταρικούς όγκους⁽¹⁹⁾. Για τα *in situ* καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας οι επιλογές είναι η απλή υστερεκτομή, η κωνική τραχηλική εκτομή και η κρυοθεραπεία. Όσον αφορά τα PTLD, όπου η νόσος παραμένει εντοπισμένη μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς είτε με χειρουργική εξαίρεση, είτε με ακτινοθεραπεία. Ενώ σε εκτεταμένη νόσο η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να μειωθεί ίσως και να τερματιστεί με μόνη μία χαμηλή δόση συντήρησης πρεδνιζολόνης. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις θεραπείες που αναφέρθηκαν ίσως χρειαστεί η χορήγηση χημειοθεραπείας. Το εντοπισμένο σάρκωμα Karosi ανταποκρίνεται καλά είτε στην εξαίρεση, είτε στην ακτινοθεραπεία, είτε σε τοπική έγχυση χημειοθεραπευτικών σχημάτων⁽¹⁵⁾. Οι Cornelis et al δημοσίευσαν το 2011 τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης η οποία αφορούσε 20 ασθενείς με εμφάνιση καρκίνου στον μεταμοσχευθέντα νεφρό οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ablation θεραπεία λόγω των μικρών διαστάσεων του όγκου κατά τη διάγνωση⁽⁴⁵⁾. Για τις υπόλοιπες κακοήθειες η θεραπεία παραμένει ίδια με τον γενικό πληθυσμό (χειρουργική εξαίρεση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία)⁽¹⁵⁾.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι η αναδρομική συλλογή και ανάδειξη των δεδομένων της Μονάδας Μεταμόσχευσης Οργάνων (Μ.Μ.Ο.) του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός" που σχετίζονται με την ανάπτυξη κακοήθειας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, αναζητήθηκε η σχέση ορισμένων παραγόντων κινδύνου με την εμφάνιση καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη εγκάρσιας τομής η οποία αφορά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Οργάνων του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός" κατά τη χρονική περίοδο 2012-2018. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού το ως άνω χρονικό διάστημα εντοπίστηκαν μέσω της βάσης δεδομένων της Μ.Μ.Ο. του Νοσοκομείου.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους ασθενείς (ή σε κάποιες περιπτώσεις με άτομα του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος) οι οποίοι απαντούσαν σε συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αναφορικά με δημογραφικά στοιχεία και ατομικό - οικογενειακό ιστορικό. Τα δεδομένα της τηλεφωνικής επικοινωνίας διασταυρώθηκαν με στοιχεία από το αρχείο της Μ.Μ.Ο. και με τη μελέτη των ιστοπαθολογικών εξετάσεων από το Παθολογοανατομικό Τμήμα του Νοσοκομείου μας. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων της Μ.Μ.Ο. το χρονικό διάστημα 2012-2018 υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού 156 ασθενείς. Εξ αυτών συγκεντρώθηκαν στοιχεία μόνο για τους 126 ασθενείς. Οι υπόλοιποι 30 ασθενείς της εν λόγω περιόδου, είτε δεν παρακολουθούντο στο κέντρο μας και δεν κατέστη δυνατή η επικοινωνία μαζί τους ώστε να συγκεντρώσουμε τις απαραίτητες πληροφορίες για να συμπεριληφθούν στη μελέτη, είτε για διαφορετικούς λόγους (υπεροξεία απόρριψη, άρνηση συμμετοχής) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή πληροφοριών περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, πληροφορίες από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του κάθε ασθενούς, δεδομένα που

σχετίζονται με τη μεταμόσχευση (έτος μεταμόσχευσης, είδος μοσχεύματος, είδος ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ιστορικό απόρριψης και αντιαπορριπτικής αγωγής), πιθανή λήψη στατίνης και εμφάνιση κακοήθειας (εντόπιση κακοήθειας και χρόνος εμφάνισης αυτής μετά τη μεταμόσχευση).

Αναφορικά με το ατομικό ιστορικό έγινε συλλογή πληροφοριών σχετικά με το κάπνισμα (πακέτα/έτη), την έκθεση στον ήλιο (όπως αυτή προκύπτει από το είδος της εργασίας), το αίτιο της νεφρικής ανεπάρκειας, τη λήψη ανοσοκατασταλτικών παραγόντων πριν τη μεταμόσχευση (IgA νεφροπάθεια, σπειραματοπάθειες σχετιζόμενες με αγγειίτιδα ή με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο), την παρουσία καρκίνου πριν τη μεταμόσχευση του νεφρού και τέλος τη διάρκεια της περιοδικής αιμοκάθαρσης. Ενώ από το οικογενειακό ιστορικό ερευνήθηκε η ύπαρξη κακοήθειας σε συγγενείς πρώτου βαθμού.

Στο σύνολό τους οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, καθώς στο κέντρο μας δεν διενεργείται άλλης μορφής μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων όπως καρδιάς, πνεύμονα ή ήπατος. Η παρακολούθηση του μεταμοσχευμένου ασθενούς είναι ιδιαίτερα απαιτητική και χρήζει διατηρηματικής προσέγγισης, τόσο λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και των ενδεχόμενων επιπλοκών της, όσο και λόγω της συννοσηρότητας που συνήθως υπάρχει. Η άμεση μετεγχειρητική τους πορεία βρίσκεται υπό την επίβλεψη του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού της Μονάδας Μεταμόσχευσης Οργάνων και της Ά Χειρουργικής κλινικής του νοσοκομείου μας με τη συνεπικουρία της Νεφρολογικής κλινικής. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην ασφαλή και ολοκληρωμένη προεγχειρητική εκτίμηση αλλά και στην ομαλή μετεγχειρητική πορεία των μεταμοσχευθέντων ασθενών έχει τόσο το λοιμωξιολογικό, όσο και το ακτινολογικό τμήμα (ειδικά η μονάδα υπερήχων) του Νοσοκομείου.

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας των αριθμό των συμμετεχόντων (N) , τις μέσες τιμές (μ.τ.), τις τυπικές αποκλίσεις (τ.α.), τις διαμέσους και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (Interquartile range). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε τις συχνότητες (ν) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των συνεχών μεταβλητών έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test και το normal probability plot. Η μονοδιάστατη ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το χ^2 test, το Fisher exact test και το μονοπαραγοντικό διωνυμικό λογαριθμικό μοντέλο για να αναλύσουμε τη σχέση ανάμεσα στην ύπαρξη κακοήθειας (όχι vs ναι) και τους ποιοτικούς και ποσοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες, αντίστοιχα. Το πολλαπλό διωνυμικό λογαριθμικό μοντέλο με την ταυτόχρονη συμμετοχή των μεταβλητών που είχαν $p < 0.25$ από τη μονοδιάστατη ανάλυση (multiple binary logistic regression with enter method) χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση των ανεξάρτητων δεικτών που επηρεάζουν την ύπαρξη κακοήθειας (όχι vs ναι). Επίσης, όλοι οι δείκτες που παρουσίασαν στη μονοδιάστατη ανάλυση $p\text{-value} < 0.25$ συμπεριελήφθησαν σε ένα πολλαπλό μοντέλο

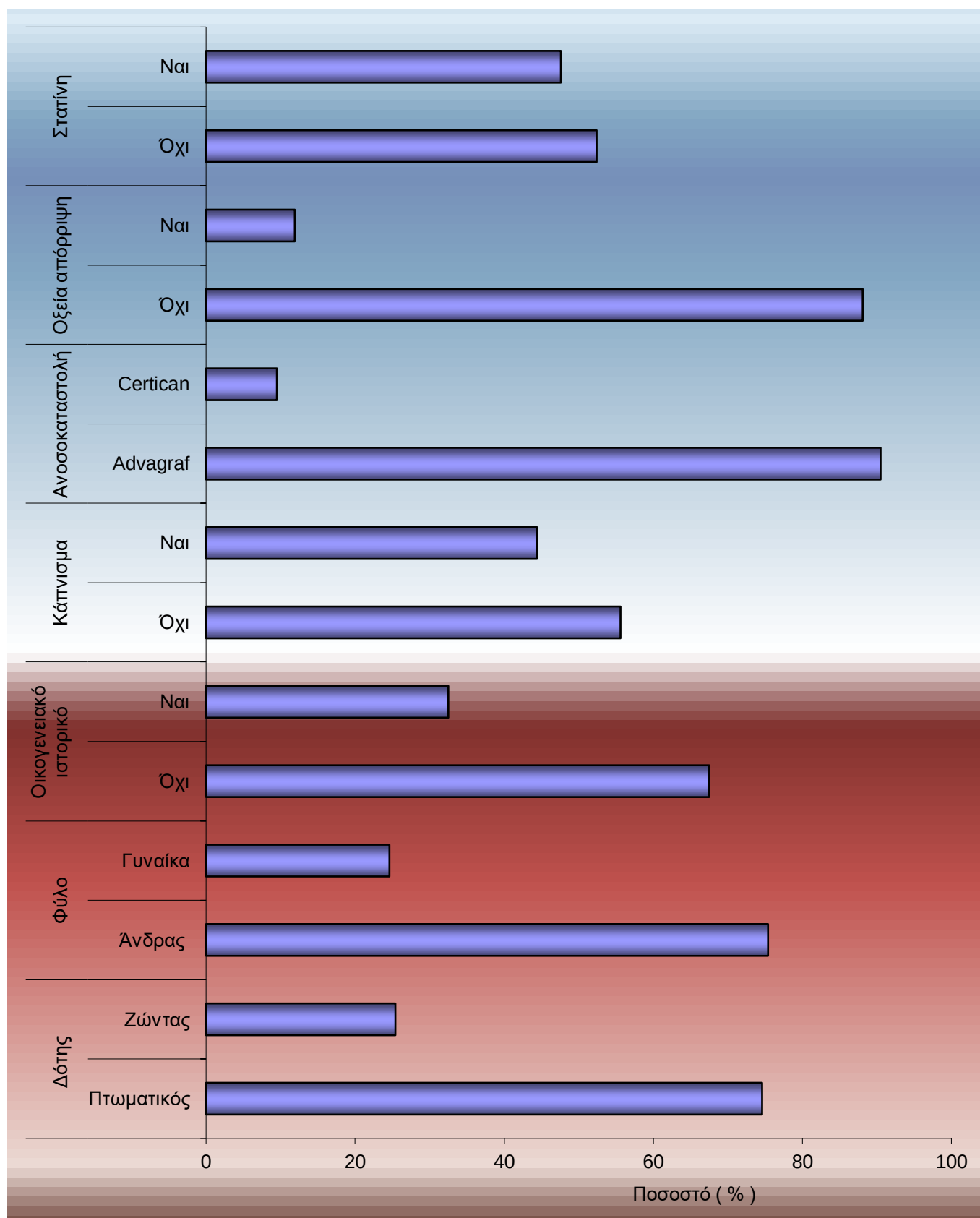
λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο forward LR (multiple binary logistic regression with forward LR method) για να προσδιορίσουμε τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες της ύπαρξης κακοήθειας.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS vr 21.00 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα tests είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value < 0.05 καθορίστηκε ως επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς, καθώς επίσης κατεγράφησαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0.05 < p < 0.1$).

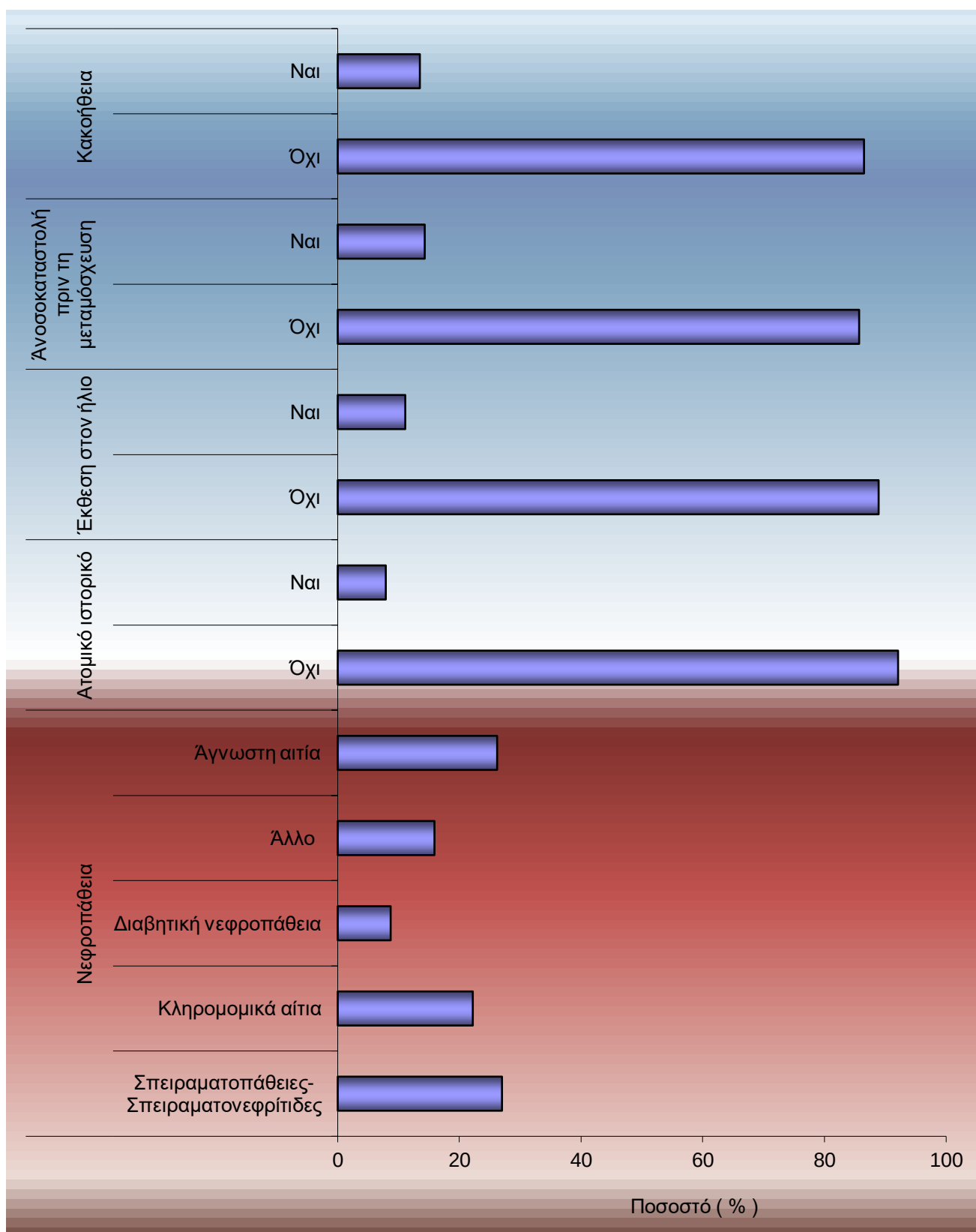
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 1: Ποιοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης

		N	%
Δότης	Πτωματικός	94	74,6
	Ζώντας	32	25,4
Φύλο	Άνδρας	95	75,4
	Γυναίκα	31	24,6
Οικογενειακό ιστορικό	Όχι	85	67,5
	Ναι	41	32,5
Κάπνισμα	Όχι	70	55,6
	Ναι	56	44,4
Ανοσοκαταστολή	Advagraf	114	90,5
	Certican	12	9,5
Οξεία απόρριψη	Όχι	111	88,1
	Ναι	15	11,9
Αντιαπορριπτική αγωγή	Όχι	108	85,7
	Ναι	18	14,3
Στατίνη	Όχι	66	52,4
	Ναι	60	47,6
Νεφροπάθεια	Σπειραματοπάθειες-Σπειραματονεφρίτιδες	34	27,0
	Κληρονομικά αίτια	28	22,2
	Διαβητική νεφροπάθεια	11	8,7
	Άλλο	20	15,9
	Άγνωστη αιτία	33	26,2
Ατομικό ιστορικό	Όχι	116	92,1
	Ναι	10	7,9
Έκθεση στον ήλιο	Όχι	112	88,9
	Ναι	14	11,1
Ανοσοκαταστολή πριν τη μεταμόσχευση	Όχι	108	85,7
	Ναι	18	14,3
Κακοήθεια	Όχι	109	86,5
	Ναι	17	13,5



Γράφημα 1α: Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.



Γράφημα 1β: Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.

	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος (Ελάχ.-Μέγ.)
Ηλικία	50.44±12.17	50 (23-75)
Κάπνισμα Packs/year	12,79±20.10	0 (0-100)
Χρόνος εμφάνισης κακοήθειας (έτη, n=17)	2.65±1,57	3 (0,5-5)
Διάρκεια αιμοκάθαρσης (έτη)	5,64±4,22	5 (0-25)

Πίνακας 2: Ποσοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης

Στον πίνακα 1 και στα γραφήματα 1α και 1β αναφέρονται τα ποιοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης. Στον πίνακα 2 αναφέρονται τα ποσοτικά δημογραφικά και κλινικά στοιχεία της μελέτης.

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 51 έτη, με ελάχιστη ηλικία τα 23 και μέγιστη τα 75 έτη. Εξ αυτών το 75% ήταν άνδρες και το 25% γυναίκες.

Στο 75% των ασθενών ο δότης ήταν πτωματικός, ενώ το 25% υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από ζώντα δότη. Το 32,5% των ασθενών ανέφερε οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας.

Το 45% των ασθενών ήταν καπνιστές με μέσο όρο τα 12,8 packs/year, ενώ το 11% ανέφερε έκθεση στον ήλιο. Το 12% των ασθενών εμφάνισε οξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Το 48% των ασθενών ελάμβανε στατίνες, το 8% είχε ατομικό ιστορικό κακοήθειας, το 14,3% είχε λάβει ανοσοκαταστολή πριν τη μεταμόσχευση. Η μέση διάρκεια αιμοκάθαρσης ήταν 5,6 έτη. Τέλος, το 13,5% των ασθενών εμφάνισε κακοήθεια με μέσο χρόνο εμφάνισης αυτής τα 2,6 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Αναφορικά με το αίτιο της νεφρικής νόσου, στο 27% των ασθενών η νόσος ήταν απότοκος σπειραματοπάθειας-σπειραματονεφρίτιδας, στο 22,2% η ασθένεια οφείλετο σε κληρονομικά αίτια (πολυκυστική νόσος νεφρών, σ. Alport), στο 26,2% σε άγνωστη αιτία, στο 8,7% σε διαβητική νεφροπάθεια και στο 15,9% σε άλλη αιτία (κατάχρηση αναλγητικών, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση κ.λπ.). Αναφορικά με την ανοσοκατασταλτική αγωγή, το 90,5% των μεταμοσχευθέντων έλαβε Advagraf (tacrolimus), ενώ το 9,5% έλαβε Certican (everolimus).

	N	%
Λέμφωμα non Hodgkin	1	5,6%
Κακοήθεια δέρματος	7	38,9%
Κακοήθεια θυρεοειδούς	2	11,2%
Λειομυοσάρκωμα	1	5,6%
Κακοήθεια νεφρού (γηγενής νεφρός)	1	5,6%
Κακοήθεια ουροδόχου κύστεως	2	11,2%
Κακοήθεια πνεύμονα	1	5,6%
Πολλαπλούν μυέλωμα	1	5,6%
Κακοήθεια προστάτη	2	11,2%

Πίνακας 3: *Περιοχές εντόπισης κακοήθειας*

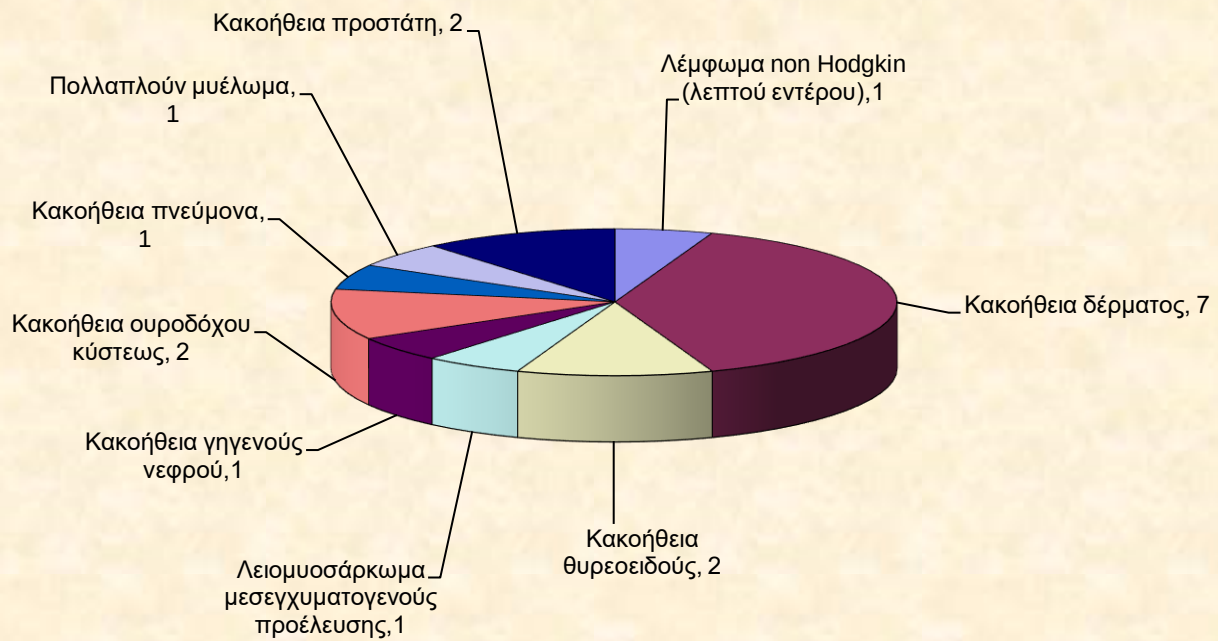
Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι μορφές κακοήθειας που εμφάνισαν οι ασθενείς της μελέτης και οι περιοχές εντόπισης αυτής.

Από τους 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού το διάστημα της μελέτης (2012-2018), οι 17 παρουσίασαν κακοήθεια. Μία εκ των ασθενών εμφάνισε δύο μορφές κακοήθειας (κακοήθεια θυρεοειδούς και λειομυοσάρκωμα) με αποτέλεσμα να καταγραφούν 18 περιπτώσεις κακοήθειας οι οποίες αναλυτικά ήταν οι εξής:

- 7 περιπτώσεις κακοήθειας δέρματος
- 2 περιπτώσεις κακοήθειας προστάτη
- 2 περιπτώσεις κακοήθειας ουροδόχου κύστεως
- 2 περιπτώσεις κακοήθειας θυρεοειδούς
- 1 περίπτωση non Hodgkin λεμφώματος (λεπτού εντέρου)
- 1 περίπτωση λειομυοσάρκωματος
- 1 περίπτωση κακοήθειας νεφρού
- 1 περίπτωση κακοήθειας πνεύμονα
- 1 περίπτωση πολλαπλού μυελώματος

Τα ως άνω δεδομένα αποτυπώνονται στο γράφημα 2.

Περιοχές κακοήθειας



Γράφημα 2: Περιοχές εντόπισης κακοήθειας

Στον πίνακα 4 αναφέρονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης της κακοήθειας σε σχέση με τους ποιοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες. Στον πίνακα 5 αναφέρονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης της κακοήθειας σε σχέση με τους ποσοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες.

Πίνακας 4: Μονοπαραγοντική ανάλυση της κακοήθειας σε σχέση με τους ποιοτικούς δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες. OR: Odds Ratio, ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης.

		Κακοήθεια				OR (95% ΔΕ)			p-value
		Όχι		Ναι					
Δότης	Πτωματικός	81	86,2%	13	13,8%	0,90 (0,27-2,96)			1,000
	Ζώντας	28	87,5%	4	12,5%				
Φύλο	Άνδρας	80	84,2%	15	15,8%	0,34 (0,08-1,71)			0,238
	Γυναίκα	29	93,5%	2	6,5%				
Οικογενειακό ιστορικό	Όχι	77	90,6%	8	9,4%	2,71 (0,96-7,64)			0,102
	Ναι	32	78,0%	9	22,0%				
Κάπνισμα	Όχι	62	88,6%	8	11,4%	1,48 (0,53-4,13)			0.601
	Ναι	47	83,9%	9	16,1%				
Αντιαπορριπτική αγωγή	Όχι	94	87,0%	14	13,0%	1,34 (0,34-5,24)			0,710
	Ναι	15	83,3%	3	16,7%				
Οξεία απόρριψη	Όχι	97	87,4%	14	12,6%	1,73 (0,43-6,91)			0,426
	Ναι	12	80,0%	3	20,0%				
Στατίνη	Όχι	62	93,9%	4	6,1%	4,29 (1,31-14,0)			<u>0,017</u>
	Ναι	47	78,3%	13	21,7%				
Νεφροπάθεια	Σπειραματοπάθειες-Σπειραματονεφρίτιδες	30	88,2%	4	11,8%	1,0			0,584
	Κληρονομικά αίτια	22	78,6%	6	21,4%	2,05	,51	8,13	
	Διαβητική νεφροπάθεια	10	90,9%	1	9,1%	0,75	,07	7,52	
	Άλλο	16	80,0%	4	20,0%	1,87	,41	8,51	
	Άγνωστη αιτία	30	90,9%	3	9,1%	0,75	,15	3,64	
Ατομικό Ιστορικό	Όχι	105	90,5%	11	9,5%	14,32 (3,5-58,6)			<u><0,001</u>
	Ναι	4	40,0%	6	60,0%				
Έκθεση στον ήλιο	Όχι	97	86,6%	15	13,4%	1,08 (0,22-5,30)			1,000
	Ναι	12	85,7%	2	14,3%				
Ανοσοκαταστολή πριν Tx	Όχι	92	85,2%	16	14,8%	0,34 (0,04-2,72)			0,463
	Ναι	17	94,4%	1	5,6%				

	OR	95% ΔΕ		p-value
Ηλικία	1,05	1,00	1,09	<u>0,054</u>
Κάπνισμα	1,01	1,00	1,04	0,228
Διάρκεια αιμοκάθαρσης	1,05	0,94	1,18	0,416

Πίνακας 5: Μονοπαραγοντική ανάλυση της κακοήθειας σε σχέση με τους ποσοτικούς_δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες.

Δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας ανάμεσα στους μεταμοσχευθέντες από πτωματικό δότη και εκείνους από ζώντα δότη ($p=1,000$), ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες ($p=0,238$), σε αυτούς με οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας και εκείνους χωρίς οικογενειακό ιστορικό ($p=0,102$), τους καπνίζοντες και μη ($p=0,601$), αυτούς που έλαβαν αντιπορριπτική αγωγή και αυτούς που δεν έλαβαν ($p=0,710$), αυτούς που εμφάνισαν οξεία απόρριψη και μη ($p=0,426$), αυτούς που εκτέθηκαν στον ήλιο και μη ($p=1,000$) και σε αυτούς που έλαβαν ανοσοκαταστολή πριν τη μεταμόσχευση και σε αυτούς που δεν έλαβαν ($p=0,463$), ανάμεσα στα διαφορετικά αίτια νεφροπάθειας ($p=0,584$), όπως επίσης η εμφάνιση κακοήθειας δεν βρέθηκε να επηρεάζεται από το κάπνισμα σε ποσοτική έκφραση ($p=0,228$) και τη διάρκεια αιμοκάθαρσης ($p=0,416$).

Οι ασθενείς που ελάμβαναν στατίνες είχαν 4,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν στατίνες ($p=0,017$).

Τα άτομα με ατομικό ιστορικό κακοήθειας είχαν 14,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με αυτούς που είχαν αρνητικό ιστορικό κακοήθειας ($p<0,001$).

Τέλος, η ηλικιακή αύξηση κατά ένα έτος επιφέρει επιβάρυνση στην πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας κατά 5% ($p=0,054$).

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Φύλο	Γυναίκα	3,29	,62	17,46	0,162
Οικογενειακό ιστορικό	Όχι	3,03	,84	10,89	0,089
Στατίνη	Όχι	5,31	1,35	20,85	0,017
Ατομικό ιστορικό	Όχι	11,58	2,02	66,44	0,006
Ηλικία	---	1,02	,96	1,08	0,570
Κάπνισμα	---	1,01	,86	1,18	0,904

Πίνακας 6: Πολυπαραγοντική ανάλυση logistic regression της κακοήθειας σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες (enter method).

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του πολλαπλού διωνυμικού λογαριθμικού μοντέλου με την ταυτόχρονη συμμετοχή των μεταβλητών που είχαν $p < 0,25$ από τη μονοδιάστατη ανάλυση (multiple binary logistic regression with enter method) που χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση των ισχυρότερων ανεξάρτητων δεικτών οι οποίοι επηρεάζουν την ύπαρξη κακοήθειας (όχι vs ναι).

Το μοντέλο μας έδειξε καλούς δείκτες προσαρμογής, Hosmer and Lemeshow Test ($X^2=3,16$ $p=0,924$) και Nagelkerke $R^2=33,2\%$, πράγμα που σημαίνει ότι οι παράγοντες ερμηνεύουν περίπου το 33% της εμφάνισης κακοήθειας.

Σχετικά με τους παράγοντες τα αποτελέσματα ήταν τα κάτωθι:

Τα άτομα που λάμβαναν στατίνες είχαν 5.3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν στατίνες ($p=0,017$).

Τα άτομα με ατομικό ιστορικό κακοήθειας είχαν 11,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με αυτούς που δεν ανέφεραν ιστορικό κακοήθειας ($p=0,006$).

Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας είχαν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό ($p=0,089$ οριακά).

Η ηλικία και το κάπνισμα σε ποσοτική μορφή και το φύλο δεν επηρέαζαν στατιστικά σημαντικά την εμφάνιση κακοήθειας.

Οι άνδρες έχουν 3,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με τις γυναίκες ($p=0,162$ δεν είναι στατιστικά σημαντικό).

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Στατίνη	Όχι	4,56	1,25	16,65	0,021
Ατομικό ιστορικό	Όχι	15,31	3,35	69,87	<0,001

Πίνακας 7: Πολυπαραγοντική ανάλυση logistic regression της κακοήθειας σε σχέση με τους δημογραφικούς δείκτες (forward LR method).

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του πολλαπλού διωνυμικού λογαριθμικού μοντέλου με τη συμμετοχή των μεταβλητών που είχαν $p < 0,25$ από τη μονοδιάστατη ανάλυση και την επιλογή από αυτούς των ισχυρότερων προγνωστικών δεικτών για την ύπαρξη κακοήθειας (όχι vs ναι) (multiple binary logistic regression with forward LR method).

Το μοντέλο μας έδειξε καλούς δείκτες προσαρμογής, Hosmer and Lemeshow Test ($X^2=0,17$ $p=0,681$) και Nagelkerke $R^2=26,5\%$, πράγμα που σημαίνει ότι οι παράγοντες ερμηνεύουν περίπου το 27% της εμφάνισης κακοήθειας.

Σχετικά με τους παράγοντες λήψη στατίνης και ατομικό ιστορικό κακοήθειας τα αποτελέσματα είχαν ως εξής: Τα άτομα που ελάμβαναν στατίνη είχαν 4,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν ($p=0,021$). Τα άτομα με ατομικό ιστορικό κακοήθειας είχαν 15,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνιζαν ιστορικό κακοήθειας ($p < 0,001$).

Συζήτηση

Η μελέτη αυτή έχει σκοπό να αναλύσει δεδομένα της M.M.O. του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός”, συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, που αφορούν στην εμφάνιση κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού και τη σχέση της με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Η γνώση σχετικά με την επίπτωση της κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού και της σχέσης της με τους διάφορους παράγοντες κινδύνου μας παρέχει τη δυνατότητα να παρακολουθούμε και να φροντίζουμε τον ευάλωτο αυτό πληθυσμό με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Κύριος θεραπευτικός στόχος είναι η πρόληψη της εμφάνισης κακοήθειας στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς με τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου που επιδέχονται τροποποίηση, καθώς επίσης η βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος και του ασθενούς μετά την εμφάνιση της κακοήθειας.

Εισαγωγικά αξίζει να αναφέρουμε τον σχετικά μικρό αριθμό του συνόλου των μεταμοσχεύσεων την εξαιτία αυτή στο κέντρο μας (περίπου 25 μεταμοσχεύσεις ανά έτος). Ο αριθμός αυτός καταδεικνύει τη σοβαρή έλλειψη μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων και την αναντιστοιχία βάσει των αναγκών που προκύπτουν από την αύξηση των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η δωρεά οργάνων στη χώρα μας λόγω πολλών αιτιών (θρησκευτικές πεποιθήσεις, έλλειψη κουλτούρας δωρεάς οργάνων, υποβάθμιση Εθνικού Συστήματος Υγείας, ανεπαρκές σχέδιο ευαισθητοποίησης της κοινωνίας), είναι στα χαμηλότερα επίπεδα συγκρινόμενη με τις υπόλοιπες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ως εκ τούτου είναι σημαντικό η επιστημονική κοινότητα στη χώρα μας να αναδειξεί το πρόβλημα ενημερώνοντας και ευαισθητοποιώντας την κοινωνία για τη ζωτική ανάγκη δωρεάς οργάνων.

Το διάστημα 2012-2018 διενεργήθηκαν 156 μεταμοσχεύσεις νεφρού στη M.M.O. του Νοσοκομείου “Ο Ευαγγελισμός”. Αναλύσαμε τα δεδομένα 126 εξ αυτών (94 από πτωματικό δότη και 32 από ζώντα δότη), δεδομένου ότι για τους υπόλοιπους 30 ασθενείς η συλλογή στοιχείων δεν κατέστη δυνατή για διάφορους λόγους. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν από 8 έως 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση.

Μετά τη συλλογή των δεδομένων μας, φάνηκε ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ελάμβανε ανοσοκατασταλτική θεραπεία με βάση τον παράγοντα FK506 (tacrolimus). Από τους 126 ασθενείς οι 114 ελάμβαναν αναστολείς καλσινευρίνης και μόνο οι 12 ελάμβαναν everolimus (αναστολέας πρωτεΐνης mTOR). Από τους 114 που ελάμβαναν αναστολείς καλσινευρίνης στη μεγάλη πλειοψηφία χορηγείτο tacrolimus και μόνο 4 ελάμβαναν κυκλοσπορίνη. Το στοιχείο αυτό σχετίζεται με το χρονικό διάστημα της μελέτης κατά το οποίο βάσει πρωτοκόλλου χορηγείτο θεραπευτικό σχήμα με βάση το tacrolimus. Οι περισσότεροι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αναστολέα πρωτεΐνης mTOR άλλαξαν σε αυτό το σχήμα κατά την πορεία της θεραπείας (είτε λόγω επιβεβαιωμένης κακοήθειας, είτε υποψίας ανάπτυξης νεοπλασίας, είτε επιπλοκών του παράγοντα FK506).

Τη δεδομένη χρονική περίοδο στο μεταμοσχευτικό μας κέντρο, σε συμφωνία και με τις διεθνείς οδηγίες, χορηγούσαμε στο σύνολο των ασθενών μας το εξής θεραπευτικό σχήμα:

- Εισαγωγική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει αντίσωμα έναντι των υποδοχέων Ιντερλευκίνης-2 (Basiliximab) και κορτικοστεροειδή
- Θεραπεία συντήρησης η οποία περιλαμβάνει αναστολέα καλσινευρίνης (tacrolimus), μυκοφαινόλη και πρεδνιζολόνη

Από τους 126 ασθενείς οι οποίοι αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης μας, οι 17 εμφάνισαν κάποια μορφή κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Το ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας στους ασθενείς της μελέτης μας ήταν της τάξης του 13,5%, εύρημα που συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων μεγάλων μελετών οι οποίες αναφέρουν ποσοστά που κυμαίνονται από 4% έως 18%.⁽⁴⁶⁾ Συγκεκριμένα, οι V. Pendron-Ruiz de Mier et al (2015) οι οποίοι αναλύουν την εμφάνιση κακοήθειας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε νοσοκομείο της πόλης Cordoba, Ισπανία αναφέρουν ποσοστό της τάξης του 13,4%⁽⁴⁶⁾. Πιο συχνός τύπος κακοήθειας ήταν ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος, καθώς ανευρέθησαν 6 περιστατικά από τα 17 (35%), με δεύτερο στη σειρά την κακοήθεια του ουροποιητικού, 3 περιστατικά (17%) και με τον καρκίνο του προστάτη και του θυρεοειδούς να έπονται με 2 περιστατικά αντίστοιχα.

Όπως είδαμε και στη στατιστική ανάλυση, η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 51 έτη, με μέση διάρκεια αιμοκάθαρσης τα 5,6 έτη και μέσο χρόνο εμφάνισης κακοήθειας από τη μεταμόσχευση τα 2,6 έτη. Η ηλικία των συμμετεχόντων και η χρονική διάρκεια κατά την οποία οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε περιοδική αιμοκάθαρση αναδεικνύει τη μεγάλη αναμονή που αντιμετωπίζουν όλο και περισσότεροι ασθενείς και τις πιθανές επιπλοκές που η αναμονή αυτή επιφέρει.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων 94 μεταμοσχεύσεις (74,6%) έγιναν από πτωματικό δότη και 32 από ζώντα δότη (25,4%), με τα μοσχεύματα από ζώντα δότη να είναι αρκετά λιγότερα συγκριτικά με άλλα μεταμοσχευτικά κέντρα. Στο δικό μας κέντρο έχει αρχίσει την τελευταία πενταετία και η λήψη μοσχευμάτων από ζώντα δότη με ελάχιστα επεμβατική μέθοδο (λαπαροσκοπική). Ενώ είναι γνωστή η συσχέτιση του είδους του μοσχεύματος με την πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθειας⁽³¹⁾, στα δικά μας δεδομένα το ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας ανάμεσα στους λήπτες μοσχευμάτων από πτωματικό δότη και σε αυτούς που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη δεν παρουσίασε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=1,000$).

Ένα αρκετά ενδιαφέρον στοιχείο προέκυψε από την ανάλυση της σχέσης του φύλου των ασθενών και της εμφάνισης κακοήθειας. Από τους 126 ασθενείς της μελέτης οι 95 ήταν άνδρες (75,4%) και οι 31 γυναίκες (24,6%). Οι άνδρες εμφάνισαν 3,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθειας σε σχέση με τις γυναίκες. Η

διαφορά αυτή ωστόσο δεν ήταν σημαντική κατά την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση ($p=0,162$). Το σύνολο των δερματικών νεοπλασιών της μελέτης μας αφορούσε σε μεταμοσχευμένους άνδρες, πράγμα που συνάδει με τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου ειδικά για τους δερματικούς καρκίνους το ποσοστό εμφάνισης στους άνδρες είναι αυξημένο.⁽⁴⁶⁾ Από την άλλη, μόνο 2 γυναίκες εμφάνισαν κακοήθεια από το δείγμα που μελετήθηκε και συγκεκριμένα ήταν οι 2 ασθενείς που εμφάνισαν καρκίνο θυρεοειδούς. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνει τη διεθνή βιβλιογραφία όπου το φύλο αναφέρεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.^(3,9)

Όσον αφορά το οικογενειακό ιστορικό οι ασθενείς ρωτήθηκαν συγκεκριμένα για την ύπαρξη ή μη συγγενών πρώτου βαθμού με ιστορικό κακοήθειας ή με ενεργό νόσο. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου. Από το σύνολο των ερωτηθέντων, οι 41 απάντησαν θετικά, ποσοστό 32,5% επί του συνόλου. Οι εννέα εξ αυτών ανέπτυξαν και οι ίδιοι κακοήθεια. Μετά και την πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων αναδείχθηκε πως τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό είχαν τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε σύγκριση με όσους είχαν ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό ($p=0,089$ οριακό). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με μελέτες που έχουν καταδείξει τη γνωστή σχέση της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού καρκίνου με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου⁽⁴⁷⁾.

Το κάπνισμα αναλύθηκε επίσης ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς καθώς ως γνωστόν σχετίζεται με διάφορες μορφές καρκίνου στον γενικό πληθυσμό. Αναφορικά με την εμφάνιση κακοήθειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού, οι καπνιστές εμφανίζουν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στα χείλη⁽⁴⁸⁾ και στην ουροδόχο κύστη^(19,49). Οι ασθενείς της μελέτης μας ρωτήθηκαν για την ύπαρξη ή όχι ιστορικού καπνίσματος, ενώ αυτοί που απάντησαν θετικά κλήθηκαν να σχολιάσουν πόσα τσιγάρα καπνίζουν ανά ημέρα και για πόσα έτη (πακέτα/έτη). Το 45% των συμμετεχόντων είναι καπνιστές με μέσο όρο τα 12,8 πακέτα/έτη. Αξίζει να αναφέρουμε ότι παρά τις γνωστές αρνητικές επιπτώσεις του καπνίσματος γενικότερα αλλά και στην ανάπτυξη νεοπλασιών (πνεύμονα, ουροποιητικού κ.λπ.), οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δήλωσαν καπνιστές σε μεγάλο ποσοστό. Αυτό το συμπέρασμα αναδεικνύει και την ανάγκη καλύτερης ενημέρωσης – ευαισθητοποίησης τόσο του γενικού πληθυσμού όσο και του ειδικού αυτού πληθυσμού για τις αρνητικές επιδράσεις του καπνού στην υγεία τους και την παρότρυνσή τους για διακοπή του καπνίσματος. Στη δικιά μας μελέτη όμως μετά και τη στατιστική ανάλυση το κάπνισμα δεν φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη κακοήθειας, ακόμα και όταν γίνεται ποσοτική ανάλυση βάσει των πακέτων/ετών που απάντησαν οι ασθενείς ότι κατανάλωναν.

Οι επόμενοι δύο παράγοντες που εξετάσαμε ήταν η λήψη αντιαπορριπτικής αγωγής μετεγχειρητικά και η ύπαρξη ή όχι επιβεβαιωμένου επεισοδίου απόρριψης. Πολλές έρευνες έχουν επισημάνει τη σχέση μιας

πιθανής απόρριψης (ιδιαίτερα της οξείας απόρριψης στο αρχικό διάστημα), είτε της λήψης αντιπορριπτικής αγωγής με την ανάπτυξη κακοήθειας. Τα επεισόδια απόρριψης, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, τόσο λόγω της συστηματικής φλεγμονής που προκαλείται όσο και λόγω της ανάγκης για προσθήκη αντιπορριπτικών παραγόντων στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα ενοχοποιούνται για αυξημένα ποσοστά κακοήθειας^(3,34,35). Από την ανάλυση όμως των δικών μας στοιχείων δεν προκύπτει συσχέτιση κανενός εκ των δύο παραγόντων με την εμφάνιση νεοπλασιών.

Η έκθεση στον ήλιο ήταν άλλη μία παράμετρος που εξετάσαμε σε σχέση με την ανάπτυξη καρκίνου σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Προσπαθήσαμε να ποσοτικοποιήσουμε την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία ρωτώντας τη μορφή της εργασίας. Έτσι όσοι είχαν δουλειά γραφείου ή ήταν συνταξιούχοι αναλύθηκαν με τυπική έκθεση στον ήλιο, ενώ όσοι είχαν δουλειά εκτός γραφείου (αγρότης, διανομέας) αναλύθηκαν με αυξημένη έκθεση στον ήλιο. Παρότι σύμφωνα με τα στοιχεία της έρευνάς μας δεν προκύπτει κάποια στατιστικά σημαντική σχέση ($p=1,000$) είναι γνωστή η επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας ειδικά στην εμφάνιση δερματικών νεοπλασιών (3). Ιδιαίτερα για τη χώρα μας και τον πληθυσμό της όπου η έκθεση στον ήλιο είναι υψηλή ειδικά τους καλοκαιρινούς μήνες, είναι σημαντική η περιοδική παρακολούθηση των ασθενών με μεταμόσχευση από δερματολόγο για την πρόωρη εντόπιση νεοπλασιών του δέρματος και η λήψη όλων των αναγκαίων μέτρων προφύλαξης από την ηλιακή ακτινοβολία.

Το αίτιο της νεφροπάθειας αναλύθηκε και αυτό για πιθανή συσχέτιση του με την εμφάνιση καρκίνου. Στη μελέτη μας χωρίσαμε τους ασθενείς βάσει του αιτίου της νεφροπάθειάς τους σε 5 κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία Σπειραματοπάθειες – Σπειραματονεφρίτιδες περιλαμβάνει 30 περιπτώσεις με IgA νεφροπάθεια, νόσο Goodpasture, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), σπειραματονεφρίτιδες, και Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (Σ.Ε.Λ.). Στη δεύτερη κατηγορία συγκαταλέγονται 22 ασθενείς με κληρονομικά αίτια νεφροπάθειας (πολυκυστική νόσος νεφρών και νόσος Alport). Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει τους ασθενείς με νεφρική νόσο λόγω σακχαρώδους διαβήτη (10 ασθενείς). Η τέταρτη κατηγορία περιλαμβάνει μια ομάδα ετερόκλητων αιτιών νεφροπάθειας, όπως οι ανωμαλίες του ουροποιητικού (κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, στένωση ουρήθρας), η κατάχρηση αναλγητικών και η λήψη λιθίου, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η νεφρολιθίαση (16 ασθενείς). Τέλος, η πέμπτη κατηγορία αναφέρεται σε 30 ασθενείς όπου η αιτία της νεφροπάθειάς τους παραμένει μέχρι και σήμερα άγνωστη. Καμία από τις κατηγορίες δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μετά τη μονοπαραγοντική ανάλυση των συγκεκριμένων δεικτών σε σχέση με την κακοήθεια ($p=0.584$). Παρότι η μελέτη μας δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ορισμένα αίτια νεφροπάθειας αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας. Η IgA νεφροπάθεια και η ανοσοκατασταλτική θεραπεία που συνήθως λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη νεοπλασμάτων, ενώ

και η κατάχρηση αναλγητικών έχει ενοχοποιηθεί για υψηλά ποσοστά καρκίνου (καρκίνωμα ουροθηλίου). Αντιθέτως παράγοντες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η πολυκυστική νόσος νεφρών φαίνεται πως μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ειδικότερα για τον σακχαρώδη διαβήτη παρότι σχετίζεται στον γενικό πληθυσμό με αυξημένα ποσοστά κακοήθειας μαστού, κόλου-ορθού, παγκρέατος και ήπατος, σε μελέτες κοόρτης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού έχει παρατηρηθεί μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της τάξης του 20-30 %^(9,50). Η αναστροφή της σχέσης αυτής ίσως εξηγείται μερικώς είτε από τη διακοπή-ελάττωση του καπνίσματος είτε από την αυξημένη θνητότητα από καρδιοαγγειακή νόσο των ασθενών αυτών⁽⁹⁾. Όσον αφορά την πολυκυστική νόσο των νεφρών, έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση κολοορθικής κακοήθειας, όπως και κακοήθειας ήπατος και νεφρού. Ωστόσο, στους ασθενείς με πολυκυστική νόσο νεφρών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση έχει παρατηρηθεί μείωση της ανάπτυξης κακοήθειας με πιθανές εξηγήσεις είτε διαφοροποιήσεις σε γενετικό επίπεδο, είτε την αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή που εκτελείται συνήθως σε μεγάλη συχνότητα στους ασθενείς αυτούς για άλλες αιτίες (χώρος για μεταμόσχευση, λοιμώξεις, αιμορραγία).

Η ανοσοκαταστολή πριν τη μεταμόσχευση εξετάστηκε επίσης ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο χωρίς όμως να αναδεικνύει κάποια στατιστικά σημαντική σχέση ($p=0,463$). Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν λάβει ανοσοκαταστολή στο παρελθόν στο πλαίσιο της νεφροπάθειάς τους (πιο συχνό αίτιο η IgA νεφροπάθεια).

Αντίστοιχα εξετάστηκε και η διάρκεια της αιμοκάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν κακοήθεια να έχουν μέση διάρκεια 5,5 έτη και τους ασθενείς που εμφάνισαν κακοήθεια 6,4 έτη. Η χρονική διάρκεια περιοδικής αιμοκάθαρσης είναι ένας επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας, ειδικά όταν αυτή ξεπερνά τα 4,5 έτη (ουρολογικός καρκίνος)⁽²²⁾. Τελικά όμως η στατιστική ανάλυση δεν εμφάνισε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα και δεν επιβεβαίωσε τα βιβλιογραφικά δεδομένα ($p=0,141$).

Η χρόνια λήψη στατίνης και το ατομικό ιστορικό καρκίνου ήταν οι δύο μεταβλητές στη μελέτη μας που φάνηκε να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση κακοήθειας στο δείγμα των ασθενών που εξετάσαμε.

Από τους 126 συμμετέχοντες στη μελέτη, οι 60 ασθενείς (47,6%) απάντησαν ότι ελάμβαναν στατίνη. Από τους 60 αυτούς ασθενείς οι 13 εμφάνισαν μετεγχειρητικά κακοήθεια (ποσοστό 21,7 % αυτών που ελάμβαναν στατίνη). Το αποτέλεσμα αυτό δηλώνει ότι τα άτομα που ελάμβαναν στατίνη είχαν 4,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας σε σχέση με όσους δεν ελάμβαναν ($p=0,021$). Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λήψης στατίνης με την ανάπτυξη νεοπλασίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση

νεφρού που προκύπτει από τη μελέτη μας έχει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον. Όπως αναφέραμε στο γενικό μέρος η σχέση της στατίνης με την εμφάνιση καρκίνου μελετάται διεθνώς. Ειδικά για τον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων λόγω και των πρόσφατων οδηγιών που προτείνουν τη χρήση της στατίνης στο σύνολο των ασθενών άνω των 30⁽²⁷⁾ έχει ιδιαίτερη σημασία μια ενδεχόμενη συσχέτιση. Καθώς το ερώτημα για τη σχέση της στατίνης με την ανάπτυξη κακοήθειας στους ασθενείς αυτούς παραμένει υπό διερεύνηση, η ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω μελετών καθίσταται προφανής.

Τέλος, το ατομικό ιστορικό κακοήθειας φάνηκε να έχει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την ανάπτυξη καρκίνου από το σύνολο των μεταβλητών που εξετάσαμε. Από τους 10 συμμετέχοντες με θετικό ιστορικό καρκίνου (7.9% του συνόλου των ασθενών), οι 6 εμφάνισαν κάποιας μορφής καρκίνο μετεγχειρητικά (60%). Δηλαδή όσοι ανέφεραν ατομικό ιστορικό κακοήθειας, είχαν 15 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μετά τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Η επίδραση του ατομικού ιστορικού κακοήθειας στην εμφάνιση καρκίνου είναι γνωστή βιβλιογραφικά και επιβεβαιώνεται και από τη δικιά μας έρευνα⁽²⁵⁾.

Ανακεφαλαίωση

Η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων είναι μια θεραπευτική διαδικασία που διαρκώς εξελίσσεται και βελτιώνεται. Ειδικότερα η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται η βέλτιστη θεραπεία για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, παρά τις όποιες πιθανές επιπλοκές. Η κακοήθεια είναι από τις πιο σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές των ασθενών αυτών με αυξητικές τάσεις τις τελευταίες δεκαετίες. Η αύξηση αυτή παρατηρείται τόσο λόγω της καλύτερης πρόγνωσης των ασθενών αυτών συνολικότερα αλλά και της καλύτερης κατανόησης και διάγνωσης του καρκίνου στον πληθυσμό αυτό. Για τον λόγο αυτό το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί σε προσπάθειες περιορισμού της επίπτωσης και της συνεπακόλουθης νοσηρότητας και θνητότητας της κακοήθειας στους ασθενείς αυτούς. Οι προσπάθειες αυτές περιλαμβάνουν την έγκαιρη εντόπιση των νεοπλασμάτων εφαρμόζοντας συστηματικό προληπτικό έλεγχο των ασθενών στις λίστες αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού αλλά και ελέγχοντας τους δότες για ιστορικό κακοήθειας ή ενεργό νόσο. Περιλαμβάνουν επίσης τη συστηματική παρακολούθηση των μεταμοσχευθέντων ασθενών για την πρόωπη διάγνωση πιθανής κακοήθειας, τον περιορισμό των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας και τελικά την εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων με βέλτιστα αποτελέσματα.

Καθώς η νοσηρότητα και η θνητότητα από άλλες αιτίες, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα και λοιμώξεις, θα περιορίζονται, η κακοήθεια μετά τη μεταμόσχευση και η καλύτερη δυνατή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών, με στόχο πρωτίστως την επιβίωση του ασθενούς αλλά δευτερευόντως και την επιβίωση του

μοσχεύματος, είναι τα επόμενα δύο σοβαρά ζητήματα όπου η ιατρική κοινότητα θα κληθεί να απαντήσει στο άμεσο μέλλον.

Ειδικά για τη στατίνη, όπου έχει πλέον ένδειξη στο σύνολο των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και ηλικία άνω των 30⁽²⁷⁾, η επίδραση της στην ανάπτυξη κακοήθειας σε αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό μένει να διερευνηθεί με περαιτέρω μελέτες που θα προσθέσουν νέα στοιχεία στο επιστημονικό αυτό πεδίο συμβάλλοντας σε ένα τελικό συμπέρασμα.

Περιορισμοί της έρευνας

Ο μικρός αριθμός των εξεταζόμενων ασθενών και η αδυναμία συγκέντρωσης πληροφοριών για το σύνολο του δείγματος λειτούργησαν αρνητικά για τα συμπεράσματα της μελέτης. Ανασταλτικό ρόλο στο τελικό συμπέρασμα είχε και η μικρή απόσταση χρονικά από τη μεταμόσχευση καθώς το δείγμα των ασθενών μεταμοσχεύτηκαν το χρονικό διάστημα 2012 – 2018. Τέλος, η λήψη όμοιας θεραπευτικής αγωγής (ασθενείς από ίδιο κέντρο με ίδιο πρωτόκολλο ανοσοκαταστολής) μας εμπόδισε από τη διερεύνηση πιθανών συμπερασμάτων όσον αφορά τη σχέση του είδους της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και της εμφάνισης καρκίνου.

Βιβλιογραφία

1. David A Sass, Alden M Doyle. Liver and Kidney Transplantation: A Half-Century Historical Perspective. *Med Clin North Am* 2016 May;100(3):435-48. doi: 10.1016/j.mcna.2015.12.001. Epub 2016 Mar 17.
2. Ana P Rossi, Christina L Klein. Posttransplant Malignancy. *Surg Clin North Am* 2019 Feb;99(1):49-64. doi: 10.1016/j.suc.2018.09.004.
3. Ben Sprangers, Vinay Nair, Vincent Launay-Vacher, Leonardo V Riella, and Kenar D Jhaveri. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J*. 2018 Jun; 11(3): 315-329. doi: 10.1093/ckj/sfx122. Epub 2017 Oct 27.
4. Amanda J Flagg. Chronic Renal Therapy. *Nurs Clin North Am*. 2018 Dec;53(4):511-519. doi: 10.1016/j.cnur.2018.07.002. Epub 2018 Oct 11.
5. Farzad Poorgholami, Sareh Abdollahifard, Marzieh Zamani, Marzieh Kargar Jahromi, Zohreh Badiyepeyma Jahromi. The Effect of Stress Management Training on Hope in Hemodialysis Patients. *Glob J Health Sci*. 2015 Nov 18;8(7):165-71. doi: 10.5539/gjhs.v8n7p165.
6. M Suthanthiran, TB Strom. Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Aug 11;331(6):365-76. doi: 10.1056/NEJM199408113310606.
7. Vassilis Filiopoulos, John N Boletis. Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? *World J Transplant*. 2016 Mar 24; 6(1): 103–114. Published online 2016 Mar 24. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.103
8. Κωστάκης Αλκιβιάδης: Μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων - Δώρο ζωής, Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., 2004
9. Eric Au, Germaine Wong, Jeremy R Chapman. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Aug;14(8):508-520. doi: 10.1038/s41581-018-0022-6.
10. Jeremy R. Chapman, Angela C. Webster, and Germaine Wong. Cancer in the Transplant Recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jul; 3(7): a015677. doi: 10.1101/cshperspect.a015677.
11. Akinlolu O Ojo. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* October 2006; 82(5):603-11. doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe.
12. J D Briggs. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 16, Issue 8, August 2001, Pages 1545–1549, <https://doi.org/10.1093/ndt/16.8.1545>
13. Robert Hoover, Joseph Fraumeni JR. Risk of cancer in renal-transplant recipients. *The Lancet*, vol 302, issue 7820, pp 55-57, July 14, 1973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)93256-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)93256-X)

14. Richard J Howard, Pamela R Patton, Alan I Reed, Alan W Hemming, Willem J Van der Werf, William W Pfaff, Titte R Srinivas, Juan C Scornik. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*, 73, 1923-1928, No 12, 2002. doi: 10.1097/00007890-200206270-00013
15. Israel Penn. Cancers in Renal Transplant Recipients. Volume 7, Issue 2, April 2000, Pages 147-156. <https://doi.org/10.1053/rr.2000.5269>
16. Inés Rama, Josep M Grinyó. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Sep;6(9):511-9. doi:10.1038/nrneph.2010.102
17. Leveridge M, Musquera M, Evans A, Cardella C, Pei Y, Jewett M, et al. Renal cell carcinoma in the native and allograft kidneys of renal transplant recipients. *J Urol*. 2011;186:219–223
18. S. Karami, el Yanik, LE Moore, RM Pfeiffer, G Copeland, L Gonsalves, BY Hernandez, CF Lynch, K Pawlish and EA Engels. Risk of Renal Cell Carcinoma among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016 Dec; 16(12): 3479–3489.
19. Σονικιάν Μ.Α., Μπολέτης Ι.Ν. Επιδημιολογία, διάγνωση, αντιμετώπιση και πρόληψη των νεοπλασμάτων στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. *Ανασκόπηση. Ελληνική Νεφρολογία* 2011; 23 (2) : 114 – 130
20. Eric H. Au, Jeremy R. Chapman, Jonathan C. Craig, Wai H. Lim, Armando Teixeira-Pinto, Shahid Ullah, Stephen McDonald, and Germaine Wong Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *JASN* March 2019, 30 (3) 471-480; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018090906>
21. Soon Kil Kwon, Jounge-Ho Han, Hye-Young Kim, Gilwon Kang, Minseok Kang, Yeonkook J. Kim, Jinsoo Min. The Incidences and Characteristics of Various Cancers in Patients on Dialysis: a Korean Nationwide Study. *J Korean Med Sci*. 2019 Jul 1; 34(25): e176. Published online 2019 Jun 17. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e176 PMID: PMC6597487
22. Wong G, Turner RM, Chapman JR et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 114–121 DOI: 10.1097/TP.0b013e31827743b4
23. Brattström C, Granath F, Edgren G et al. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation* 2013; 96: 297–305 DOI: 10.1097/TP.0b013e31829854b7
24. B A Kiberd, C Rose, J S Gill. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009 Aug;9(8):1868-75. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02728.x
25. Acuna SA, Huang JW, Daly C. et al. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2017 Mar;101(3):471-481.doi: 10.1097/TP.0000000000001192

26. Franz Wiesbauer, Georg Heinze, Christa Mitterbauer, Franz Harnoncourt, Walter H. Hörl, and Rainer Oberbauer. Statin Use Is Associated with Prolonged Survival of Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov; 19(11): 2211–2218. doi: 10.1681/ASN.2008010101
27. Daniel C Brennan, MD, FACP Krista L Lentine, MD, PhD. Kidney transplantation in adults: Lipid abnormalities after kidney transplantation. www.uptodate.com ©2020 UpToDate. Section Editor: Barbara Murphy, MB, BAO, BCh, FRCPI Deputy Editor: Albert Q Lam, MD.
28. Hallvard Holdaas¹, Bengt Fellström, Alan G Jardine, Ingar Holme, Gudrun Nyberg, Per Fauchald, Carola Grönhagen-Riska, Søren Madsen, Hans-Hellmut Neumayer, Edward Cole, Bart Maes, Patrice Ambühl, Anders G Olsson, Anders Hartmann, Dag O Solbu, Terje R Pedersen, Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2024-31. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
- 28^a. Bertram L Kasiske, Jon J Snyder, David T Gilbertson, Changchun Wang. Cancer after kidney transplantation in the United States. Comparative Study *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):905-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x.
29. Kricke A, Armstrong BK, English DR.. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes & Control* Vol. 5, No. 4 (Jul., 1994), pp. 367-392 (26 pages) <https://www.jstor.org/stable/3553044>.
30. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329: 1147–1151 DOI: 10.1056/NEJM199310143291602
31. Maggie K M Ma, Wai H Lim, Robin M Turner, Jeremy R Chapman, Jonathan C Craig, Germaine Wong. The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation*. 2014 Dec 27;98(12):1286-93. doi: 10.1097/TP.0000000000000375.
32. Xiao D, Craig JC, Chapman JR. et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2013 Oct;13(10):2645-52. doi: 10.1111/ajt.12430.
33. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*. 2002 Nov 27;74(10):1409-13. doi: 10.1097/00007890-200211270-00012.
34. Wai H Lim, Robin M Turner, Jeremy R Chapman, Maggie K M Ma, Angela C Webster, Jonathan C Craig, Germaine Wong. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation* 2014 Apr 27;97(8):817-25. doi: 10.1097/01.TP.0000442773.38510.32.

35. Noemí Eiró and Francisco J Vizoso. Inflammation and cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2012 Mar 27; 4(3): 62–72. Published online 2012 Mar 27. doi: 10.4240/wjgs.v4.i3.62
36. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014; 349. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g6679>
37. John Vella, MD, FACP, FRCP, FASN, FAST Daniel C Brennan, MD, FACP. Kidney transplantation in adults: Induction immunosuppressive therapy. www.uptodate.com ©2020 UpToDate. Section Editor: Barbara Murphy, MB, BAO, BCh, FRCPI Deputy Editor: Albert Q Lam, MD
38. R Hellemans, J-L Bosmans, D Abramowicz. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017 Jan;17(1):22-27. doi: 10.1111/ajt.13884.
39. Saad Alghamdi, Zahid Nabi, Edward Skolnik, Lutfi Alkorbi, Mamdouh Albaqumi. Cyclosporine versus tacrolimus maintenance therapy in renal transplant *Exp Clin Transplant.* 2011 Jun;9(3):170-4. PMID: 21649564
40. Guba M, Graeb C, Jauch K-W, & Geissler E. K. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 77(12):1777-1782, June 27th, 2004.
41. Christina Brattström, Fredrik Granath, Gustaf Edgren, Karin E Smedby, Henryk E Wilczek. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation.* 2013 Aug 15;96(3):297-305. doi: 10.1097/TP.0b013e31829854b7.
42. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση του δότη και του λήπτη νεφρικού μοσχεύματος και της περιεγχειρητικής φροντίδας . Μαρινάκη Σ, Κολοβού Κ, Μελεξοπούλου Χ και συν. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26 (3): 139 - 150
43. Disclaimer: this guideline was translated with approval of ERBP, the official guideline body of ERA-EDTA. However, ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in *Nephrol. Dial. Transplant.* (2013) 28 (suppl 2): ii1-ii71. doi: 10.1093/ndt/gft218 http://ndt.oxfordjournals.org/content/28/suppl_2/ii1.full.pdf+html Translated by: Dr S.Marinaki, Dr K.Kolovou, Dr C.Melexopoulou, Dr E.Kapsia and Dr J.N. Boletis (members of the Hellenic Society of Nephrology) - Email: laikneph@laiko.gr
44. Yasar Caliskan and Alaattin Yildiz. Evaluation of the Medically Complex Living Kidney Donor. *J Transplant.* 2012; Volume 2012 |Article ID 450471 | <https://doi.org/10.1155/2012/450471>
45. Cornelis F, Buy X, Andre M. et al. De novo renal tumours arising in kidney transplants: midterm outcome after percutaneous thermal ablation. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):900-7. doi: 10.1148/radiol.11110122.

46. V Pendón-Ruiz de Mier , M D Navarro Cabello, S Martínez Vaquera, M Lopez-Andreu, M L Aguera Morales, A Rodriguez-Benot, P Aljama Garcia. Incidence and Long-Term Prognosis of Cancer After Kidney Transplantation Transplant Proc. 2015 Nov;47(9):2618-21. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.043.
47. Vornanen M., Kontinen H., Kääriäinen H., Männistö S., Salomaa V., Perola M., & Haukkala A. Family history and perceived risk of diabetes, cardiovascular disease, cancer, and depression. Prev Med. 2016 Sep;90:177-83. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.06.027. Epub 2016 Jun 25
48. Claire M. Vajdic and Marina T. van Leeuwen. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. Int J Cancer 2009 Oct 15;125(8):1747-54. doi: 10.1002/ijc.24439.
49. Sandy Liu, Muhammad R Chaudhry, Alexander A Berrebi, John C Papadimitriou, Cinthia B Drachenberg, Abdolreza Haririan, Borislav A Alexiev. Polyomavirus Replication and Smoking Are Independent Risk Factors for Bladder Cancer After Renal Transplantation Transplantation. 2017 Jun;101(6):1488-1494. doi: 10.1097/TP.0000000000001260.