

A vesetranszplantáció után „de novo” kialakult daganatok előfordulási gyakorisága és rizikófaktorai

BORDA BERNADETT, HÓDI ZOLTÁN, SZEDERKÉNYI EDIT, KERESZTES CSILLA, VIRÁG KATALIN, OTTLAKÁN AURÉL, SEREGÉLY EDIT, LÁZÁR GYÖRGY

FREQUENCY AND RISK FACTORS OF “DE NOVO” TUMORS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

BEVEZETÉS – A transzplantáció után alkalmazott immunszuppresszív terápia nemcsak fogékonnyá teszi a beteget a fertőzésekkel szemben, hanem a daganatsejtek felismerésének és eliminálásának funkcióját is károsítja.

BETEG ÉS MÓDSZER – Vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján végeztük. A beválasztási kritériumok megállapítását követően 570 beteget vontunk be a vizsgálatba. Néztük a betegek életkorát, nemét, az alkalmazott immunszuppresszív terápiát, valamint kerestük a különböző immunszuppresszív szerek és a daganat típusa közötti kapcsolatot.

EREDMÉNYEK – 81 esetben diagnosztizáltunk „de novo” daganatot. A cyclosporint és tacrolimust szedők körében az átlagéletkorban ($p = 0,734$) és a testtömegindexben ($p = 0,543$) szignifikáns különbséget nem találtunk. A két betegcsoport között a graft működését tekintve szignifikáns eltérés nem mutatkozott (Tac vs. Cyc; 44 vs. 20). A vesetranszplantáltak körében a transzplantációtól a daganat diagnózisáig eltelt idő függvényében a prostata- és a méhnyakrák alakult ki a leghamarabb, de szignifikáns különbség nem mutatkozott. A bőrdaganatok előfordulása a leggyakoribb, ezt követik a poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegségek.

KÖVETKEZTETÉS – A tumorok kialakulásának növekvő kockázata legfőképpen az immunszuppresszív terápiára vezethető vissza.

INTRODUCTION – After kidney transplantation, the administration of immunosuppressive therapy not only renders the patient susceptible to infections, but it may also damage the function of tumor cell recognition and elimination.

PATIENT AND METHOD – Our study was performed at the Department of Surgery, University of Szeged. After establishing the inclusion criteria, 570 patients were involved in the study. We examined the age, sex, immunosuppressive therapy of the patients, and searched for the relationship between the different immunosuppressive agents and the type of the tumor.

RESULTS – In 81 cases, de novo cancer was diagnosed. Among patients treated with cyclosporin and tacrolimus there was no significant difference in the mean age ($p = 0.734$) and body mass index ($p = 0.543$). There was no significant difference in graft function between the two groups of patients (Tac vs Cyc; 44 vs 20). Related to the time passed since the transplantation to diagnosing the tumors the earliest were prostate and cervix cancers however without significant difference. Skin cancers are the most frequent followed by post-transplant lymphoproliferative diseases.

CONCLUSION – The increasing risk of developing tumors is mainly due to immunosuppressive therapy.

vesetranszplantáció, immunszuppresszív kezelés, daganatok

kidney transplantation, immunosuppression therapy, tumor

dr. BORDA Bernadett (levelező szerző/correspondent), dr. HÓDI Zoltán, dr. SZEDERKÉNYI Edit, dr. OTTLAKÁN Aurél, SEREGÉLY Edit, dr. LÁZÁR György: Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged/University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Surgery; H-6720 Szeged, Semmelweis u 8. E-mail: borda.bernadett@med.u-szeged.hu
dr. KERESZTES Csilla: Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Szaknyelvi Kommunikációs és Fordítóképző Csoport/University of Szeged, Department for Medical Translation and Communication, Szeged

VIRÁG Katalin: Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizika és Orvosi Informatikai Intézet/Department of Medical Physics, Szeged

Érkezett: 2020. május 2. Elfogadva: 2020. július 18.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.030>

A transzplantáció sikeressége sok tényező együttes hatásának eredménye. Ezek közül az egyik legfontosabb a személyre szabott immunszuppresszív kezelés (1). Az immunszuppresszió a biztosítéka az átültetett szerv tartós védelmének, a szervátültetés olyan szükségyszerű velejárája, amely az előnyökön túl számos nem kívánt, hátrányos következménnyel is járhat. Az immunszuppresszánsok által létrehozott immunhiányos állapot kedvez az átültetett szervnek, ugyanakkor fogékonnyá teszi a beteget a fertőzésekkel szemben. Sajnos nemcsak a fertőző ágensek, hanem a daganatsejtek felismerésének és eliminálásának funkciója is károsodik (1, 2). A veseátültetést követő daganatok eredetét tekintve a daganat származhat a szervdonorból és keletkezhet a recipiens szervezetében is, vagy már a transzplantáció időpontjában jelen van a betegben, vagy a szervátültetést követően alakul ki „de novo” tumorként. A vesetranszplantáció után immunszuppresszív terápiában részesülő betegek körében a daganatos megbetegedések előfordulási aránya magasabb az átlagpopulációhoz képest. Nemcsak a krónikus immunszuppresszív terápia, hanem az akut rejekció kezelése is rizikófaktora hosszú távon a daganatok kialakulásának (2–4).

Az immunszuppresszív szerek szerepe a „de novo” daganatok kialakulásában

Kortikoszteroidok

A kortikoszteroidoknak (prednison, methylprednisonon) a poszttranszplantációs daganatok kialakulásában játszott szerepéről nem rendelkezünk adatokkal. Megítélésüket az nehezíti, hogy a szteroidok csaknem mindig részesei az immunszuppresszív gyógyszer-kombinációknak, önállóan azonban ilyen a célra nem használatosak.

Kalcineurininhibitorok

A kalcineurininhibitorok [cyclosporine (Cyc), tacrolimus (Tac)] növelik a lymphomák és a szolid tumorok kialakulásának kockázatát. Ebben szerepet játszhat az is, hogy fokozzák néhány, a daganatok keletkezése, progressziója szempontjából fontos citokin, mint például a transzformáló növekedési faktor- β , és a vascularis endothelialis növekedési faktor szintézisét (5, 6).

Prospektív vizsgálatok egyértelmű összefüggést mutattak a Cyc adagja és a tumorok kialakulásának gyakorisága között. Retrospektív elemzés szerint a Cyc napi és összdózisa szignifikánsan magasabbnak bizonyult azokban a betegek-

RÖVIDÍTÉSEK

BMI: testtömegindex

Cyc: cyclosporin

OPTN/UNOS: Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing

Tac: tacrolimus

Tx: vesetranszplantáció

ben, akikben daganat alakult ki a szervátültetés után, mint azokban, akik daganatmentesek maradtak (7, 8).

Recipiens eredetű, „de novo” daganatok

Eredete alapján a poszttranszplantációs daganat az úgynevezett „de novo” tumor, amely a szervátültetés idején még „daganatmentes” betegben krónikus, immunszupprimált állapotban alakul ki. Szorosabb értelemben véve, ezeket tekintjük valódi poszttranszplantációs daganatoknak.

A veseátültetést követő, „de novo” daganatok etiológiája

A szervátültetést követő daganatok kialakulása lényegét tekintve nem tér el a „hagyományos” daganatokétól, a karcinogenezis folyamata itt is a már megismert, csupán a kialakulását befolyásoló tényezőktől különbözik. A transzplantált betegek a graft védelme érdekében folyamatos immunszuppresszív kezelésben részesülnek. A tumoros kockázat növekedésének elsődleges magyarázatát a betegek immunszupprimált állapotában, a szervezet daganatellenes védekező mechanizmusainak károsodásában kell keresnünk. Az immunszuppresszió daganatok kialakulásában játszott szerepére a figyelmet az a korai megfigyelés irányította, amelynek során az immunszuppresszió felfüggesztése után, a donorból a recipiensbe a grafttal átvitt daganatok regresszióját észlelték (4). A poszttranszplantációs daganatok kialakulásában szerepet játszó tényezők közül tehát az első és egyben a legfontosabb az immunszuppresszív kezelés, melynek következtében az immunrendszer tumorelles és antivirális szerepe károsodik (5). Fizikai, kémiai és biológiai karcinogén hatások, mint például a napfény (ultraibolya sugárzás) vagy a dohányzás, szintén növelik a daganatos kockázatot. Az

immunszuppresszív gyógyszerek a kockázat növekedéséhez két úton járulnak hozzá: az immundefektus létrehozásával, és bizonyos vegyületek direkt karcinogén hatásukkal is (6).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük a vesetranszplantáció utáni daganatok előfordulási gyakoriságát és azok típusait, valamint hogy a graft működését befolyásolta-e a daganat, és milyen rizikófaktorok járultak hozzá ezek kialakulásához.

Beteg és módszer

Vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján végeztük 2009. január 1. és 2019. december 31. között vesetranszplantált betegek körében. Tíz év alatt 597 vesetranszplantáció (Tx) történt, amelyből 62 élődonoros volt. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknek anamnézisében tumoros betegség szerepelt, vagy akiknél a Tx daganatos donorból történt, és azokat is, akik indukciós kezelésnek nem anti-

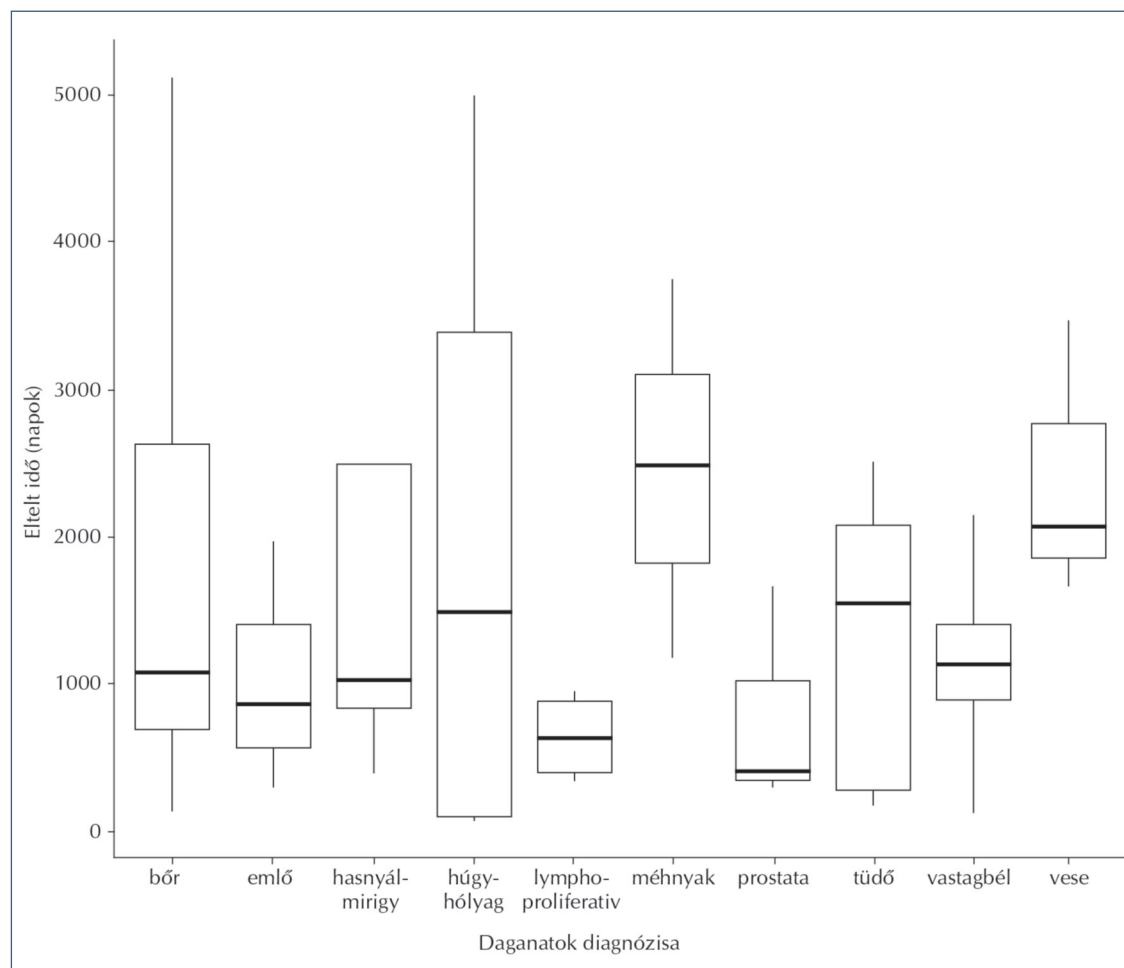
1. táblázat. Alapadatok a tacrolimus- és a cyclosporin csoportokban

| Változók | Tacrolimus | Cyclosporin | p-érték |
|---------------------------|--------------|--------------|---------|
| nem (férfi/nő) | 37/17 | 21/6 | |
| átlagéletkor (év) | 46,53 ± 9,43 | 48,13 ± 7,23 | 0,734 |
| BMI (kg/m ²) | 27 ± 2,6 | 26 ± 1,8 | 0,543 |
| graft működik/nem működik | 44/10 | 20/7 | |

thymocyt-globulint (ATG) kaptak, így a minta elemszáma 570-re csökkent.

Figyelembe vettük a betegek életkorát, nemét, a Tx óta eltelt időt, az alkalmazott immunszuppresszív terápiát, valamint kerestük a különböző immunszuppresszív szerek és a daganat típusa közötti kapcsolatot.

Munkánkat a Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásértékei Bizottsága engedélyezte (iktatószám 123/2019). A betegek a vizsgálattal kapcsolatban teljes körű felvilágosítást kaptak.



1. ábra. Daganatok gyakorisága a transzplantációtól eltelt idő függvényében

Statisztikai módszerek

Az adatok leíró jellemzésére megoszlási viszonyszámokat és átlagot (szórást) számoltunk. A daganat és az immunszuppresszív kezelés (Tac vs. Cyc) függetlenségét χ^2 -próbaival teszteltük, amelynek p-értékét az alacsony várt gyakoriságok miatt Monte Carlo szimulációval állítottuk elő. A Tx és a diagnózis időpontja között eltelt idő és a daganat típusa közötti összefüggést a Kruskal–Wallis-próbaival elemeztük. A szignifikanciaszintet 5%-ban határoztuk meg ($p < 0,05$). Az elemzéseket R környezetben (R 3.6.2 verzió) végeztük.

Eredmények

Tx után a kizárási kritériumok mentén 570 gondozott beteg közül 81 esetben diagnosztizáltunk „de novo” daganatot. 17 esetben kellett graftektomiát végezni, melyből öt esetben a transzplantált vesét a tumor okozta ureterinfiltráció (méhnyakrák, húgyhólyagtumor), két esetben (prostata) vizeletfolyási akadály miatt kellett eltávolítani. A további 10 betegnél nem tumor volt a graftektómia oka. 13 beteg hunyt el működő grafftal, és 51 beteg él működő vesével.

A betegek alapadatait tekintve a férfi- és a nőarány (58 vs. 23) egyenletesen oszlott meg a Tx utáni daganatos betegek között. A Cyc- és Tac-szedők körében az átlagéletkorban ($48,13 \pm 7,23$ vs. $46,53 \pm 9,43$; $p = 0,734$) és a testtömegindexben (BMI) ($27 \pm 2,6$ vs. $26 \pm 1,8$; $p = 0,543$) nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. A két betegcsoport között a graft működését tekintve sem mutatkozott szignifikáns eltérés (Tac vs. Cyc; 44 vs. 20) (1. táblázat).

A vesetranszplantáltak körében a Tx-től a daganat igazolásáig eltelt idő szerint a prostata- és a

2. táblázat. Vesetranszplantáció utáni daganatok előfordulása

| Lokalizáció | n (betegszám) |
|------------------------------|---------------|
| bőr | 32 |
| emlő | 3 |
| hasnyálmirigy | 5 |
| húgyhólyag | 4 |
| lymphoproliferatív malignoma | 10 |
| méhnyak | 2 |
| prostata | 3 |
| tüdő | 9 |
| vastagbél | 9 |
| vese | 3 |

méhnyakrák szignifikánsan korábban alakult ki, mint más daganattípusok (1. ábra). A daganat típusát vizsgálva a bőrdaganatok előfordulási gyakorisága volt a legmagasabb, és ezeket lymphoproliferatív malignomák követték (2. táblázat).

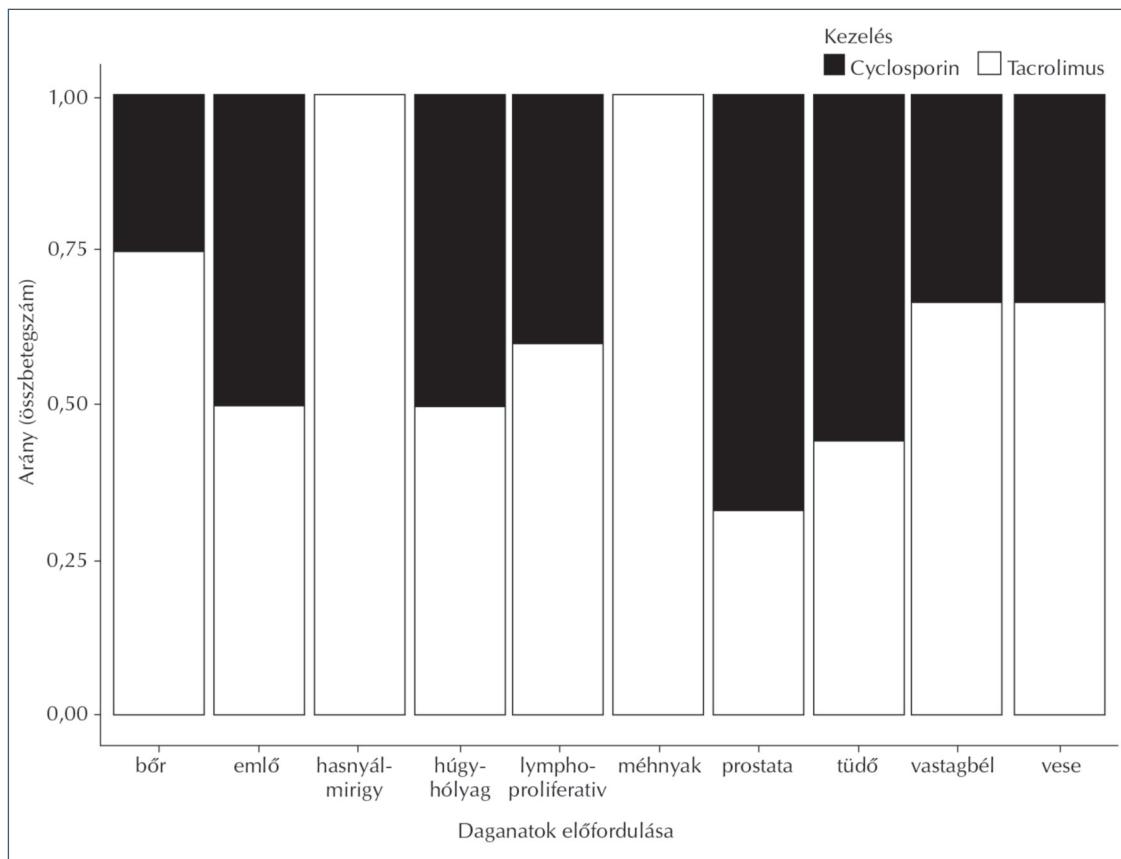
A „de novo” daganatoknál a Tac-szedők körében a bőrdaganatok (44,44%) gyakrabban fordultak elő, míg a Cyc-szedőknél a lymphoproliferatív malignoma (14,81%) és a tüdőtumor (18,52%) volt gyakoribb, de a különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak (3. táblázat, 2. ábra).

Összefoglalás

A vesetranszplantáció történetének kezdeti időszakában a tumorspecifikus morbiditásnak és mortalitásnak kisebb volt a jelentősége. A beteg- és grafftúlélést elsősorban immunológiai és egyéb, például sebésztechnikai tényezők határozták meg. A gyakorlattal párhuzamosan

3. táblázat. A daganatok gyakorisága tacrolimust és cyclosporint szedők körében

| Lokalizáció | Tacrolimus (n = 54) | Cyclosporin (n = 27) | p-érték |
|------------------------------|---------------------|----------------------|---------|
| bőr | 24 (44,44%) | 8 (29,63%) | 0,356 |
| emlő | 2 (3,70%) | 2 (7,41%) | 0,237 |
| hasnyálmirigy | 5 (9,26%) | 0 (0%) | 0,834 |
| hólyag | 2 (3,70%) | 2 (7,41%) | 0,356 |
| lymphoproliferatív malignoma | 6 (11,11%) | 4 (14,81%) | 0,176 |
| méhnyak | 2 (3,70%) | 0 (0%) | 0,432 |
| prostata | 1 (1,85%) | 2 (7,41%) | 0,271 |
| tüdő | 4 (7,41%) | 5 (18,52%) | 0,132 |
| vastagbél | 6 (11,11%) | 3 (11,11%) | 0,424 |
| vese | 2 (3,70%) | 1 (3,70%) | 0,235 |



2. ábra. Daganatok előfordulása a cyclosporint és a tacrolimust szedők körében

finomodott a műtéti technika, csökkent a vascularis szövödmények gyakorisága, és javult az immunszuppresszió hatásfoka is, ezzel csökkent az akut rejekciók aránya. A szövödmények között a hangsúly a fertőzésekre, a cardiovascularis komplikációkra és a rosszindulatú daganatokra tevődött át. Az immunszuppresszív protokollok változása és a bakteriális, virális és gombás fertőzések megelőzése és kezelési eredményeinek javulása csökkentette az életveszélyes infekciók gyakoriságát. A cardiovascularis szövödmények főleg a vese- és szívtranszplantált betegek esetében jelentik ma a legfontosabb rizikót, ezt azonban csökkenteni lehet a hypertonia, hyperlipidaemia hatékony kezelésével, és a megfelelő immunszuppresszív gyógyszerkombinációk alkalmazásával (9, 10). A tumorkialakulásának növekvő kockázata alapvetően két okra vezethető vissza. Az egyik a hatékony immunszuppresszióknak is köszönhető hosszú távú graft- és betegtúlélés, ami a daganatok kialakulása szempontjából lényeges, hosszabb immunszupprimált állapotot is jelent. Saját klinikai vizsgálatunk is azt bizonyítja, hogy a bőrdaganatok után a lymphoproliferatív

malignoma a leggyakoribb „de novo” daganat. Multicentrikus európai és amerikai vizsgálatok nem találtak különbséget a daganatincidencia tekintetében a Cyc a Tac között, ugyanakkor az OPTN/UNOS (Organ Procurement and Transplantation Network/ United Network for Organ Sharing) adatai szerint a legtöbb daganat, a lymphomáktól eltekintve, a Tac mellett szignifikánsan alacsonyabb gyakoriságban fordult elő (1, 11–14). Kutatásunk során szignifikáns különbséget nem találtunk a daganat típusa és az alkalmazott immunszuppresszió között, valamint a diagnózis felállítása és a transzplantációtól eltelt időben sem.

A másik tényező a recipiensek átlagéletkorának növekedése. Egyrészt egyre idősebb betegek kerülnek transzplantációra, másrészt a recipiensek az átültetett szerv révén egyre magasabb életkort érnek meg. Az idős életkor növeli a daganatos kockázatot. Vizsgálatunkban az átlagéletkorok a két csoportban nem tértek el szignifikánsan. Buell úgy értékeli, hogy a következő húsz évben a szervátültetést követő rosszindulatú daganatok mortalitása meghaladja a cardiovascularis eredetűeket (15).

Irodalom

1. Veroux M, Puliatti C, Flamingo P, et al. Early de novo malignancies after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:718-20. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.021>
2. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006;19:607-20. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00330.x>
3. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x>
4. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol Oncol* 2005;23:61-7. <https://doi.org/10.1002/hon.751>
5. Taylor AL, Marcus R, Bradle JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:155-67. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.015>
6. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *European Journal of Cancer* 2013;49:336-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.013>
7. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Transplant recipients with a history of a malignancy: risk of recurrent and de novo cancers. *Transplant Rev* 2005;19:55. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2005.02.002>
8. Euvrard S, Kaniakakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91. <https://doi.org/10.1056/nejmra022137>
9. Borda B, Kormányos A, Lázár Gy, et al. New-onset diabetes mellitus following successful kidney transplantation facilitates aortic stiffening. *Transplant Proc* 2019;51:1239-43. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.009>
10. Borda B, Kormányos A, Domsik P, et al. Left ventricular rotational abnormalities following successful kidney transplantation—insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2018;8:1095-101. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.10.12>
11. Laing ME, Moloney FJ, Comber H, et al. Malignant melanoma in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;155:857. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07395.x>
12. Végső Gy, Máthé Z. A szervtranszplantációs és a malignus daganatok. *Klinikai Onkológia* 2018;5:29-40.
13. Cena T, Musetti C, Quaglia M, et al. De novo noncutaneous malignancies after kidney transplantation are associated with an increased risk of graft failure: results from a time-dependent analysis on 672 patients. *Transplant Int* 2016;10:1085-1093. <https://doi.org/10.1111/tri.12813>
14. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, et al. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the cancer-kidney. *International Network Clin Kidney J* 2018;3:315-29. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx122>
15. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254-264. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba>

A MENTALIZÁCIÓ alapú terápia kézikönyve

Új könyv!

Anthony W. Bateman, M.A. FRCPsych
Peter Fonagy, Ph.D., FBA, FMedSci, FAcSS

A MENTALIZÁCIÓ ALAPÚ TERÁPIA KÉZIKÖNYVE

szerkesztők: Anthony W. Bateman, M.A. FRCPsych
Peter Fonagy, Ph.D., FBA, FMedSci, FAcSS



600 oldal

ISBN 978-615-5981-15-9

www.orioldbooks.com

Könyvek kedvezményel

A mentalizáció tanulmányozása egészen rendkívüli jelentőséggel bír a mentális egészség területén. Bateman és Fonagy munkássága hatalmas előrelépést hozott e koncepció fejlődésében, és lám, ismét lenyűgöző munkát végeztek klasszikussá vált kézikönyvük átírásával, amely e műben élénk tárul. A pszichiátria, pszichoterápia és mentális egészségügy szakemberei számára mindenkor relevanciát képviselő klinikai és kutatási eredményeket felsorakoztatva járulnak hozzá gyakorlatukhoz. Ez a könyv egy „kötelező olvasmány” értékű és feltétlenül ajánlott műnek számít.

Glen O. Gabbard, M.D., a Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice szerzője

