

SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2610.

KISS GERGELY

Klinikai és kísérleti transzplantáció

című program

Programvezető: Dr. Langer Róbert, egyetemi tanár

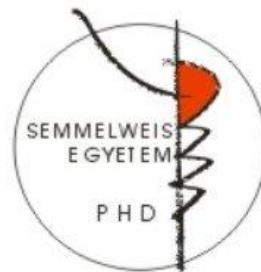
Témavezető: Dr. Végső Gyula, egyetemi adjunktus

A vesetranszplantált betegek tumoros rizikófaktorainak felmérése,
a nem működő, sajátvese-daganatok szűrésének problematikája

Doktori értekezés

Dr. Kiss Gergely

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Végső Gyula PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Unger Zsuzsanna PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Rókusz András PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kovalszky Ilona DSc, professor emerita

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Jermendy Ádám PhD, egyetemi tanársegéd

Dr. Végh Eszter PhD, szakorvos

Budapest
2021

TARTALOMJEGYZÉK

I. Rövidítések jegyzéke:	5
II. Bevezetés és irodalmi háttér	7
II.1. Szervtranszplantáció után előforduló tumorok gyakorisága	8
II.1.1. Bőr- és ajakdaganatok	11
II.1.2. Anogenitális karcinómák	13
II.1.3. Kaposi-szarkóma és egyéb szarkómák	14
II.1.4. Poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség (PTLD)	15
II.1.5. Vesesejtes rák és uroepiteliális tumorok	17
II.1.6. Hepatobiliáris tumorok	27
II.1.7. Méhnyakrák	27
II.1.8. Emlőrák	28
II.1.9. Kolorektális daganatok	29
II.1.10. Prosztatárak	29
II.1.11. Tüdőrák.....	30
II.1.12. A leggyakoribb poszttranszplantációs daganatok kialakulásának rizikója és főbb kockázati tényezői összefoglalva	31
II.2. A vesetranszplantált betegek onkológiai szűrővizsgálataira vonatkozó szakirodalmi ajánlások.....	35
III. Célkitűzés	39
IV. Módszerek	41
IV.1. Vesetranszplantáltak onkológiai rizikófaktorainak kérdőíves felmérése	41
IV.2. Vesetranszplantáltak ultrahanggal végzett szűrővizsgálatainak feldolgozása...	43
IV.3. Statisztikai módszerek	44
V. Eredmények	45

V.1. A kérdőíves felmérés eredményei.....	45
V.1.1. Demográfiai adatok	45
V.1.2. Testtömeg	47
V.1.3. Immunszuppresszió	47
V.1.4. A vesetranszplantáció óta eltelt idő.....	49
V.1.5. Dialíziskezelés hossza	49
V.1.6. Dohányzás	50
V.1.7. Onkológiai anamnézis	50
V.1.8. Társbetegségek	52
V.1.9. A betegek onkológiai szűrővizsgálatokon való részvétele.....	52
V.2. Hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok eredményeinek feldolgozása.....	53
V.2.1. Onkológiai szűrés céljából végzett ultrahangvizsgálatok eredményei.....	53
V.2.2. Nem szűrő jelleggel végzett ultrahangvizsgálat kapcsán felfedezett tumorok	57
V.2.3. Az ultrahangvizsgálatokon felismert sajátvese-daganatok jellemzése.....	60
V.2.4. A tumoros és nem tumoros transzplantáltak, valamint a szűrés kapcsán, illetve véletlenszerűen felfedezett vesetumoros recipiensek adatainak összehasonlítása	63
VI. Megbeszélés	68
VII. Következtetés	80
VIII. Összefoglalás	81
IX. Summary	82
X. Irodalomjegyzék	83
XI. Saját publikációk jegyzéke.....	99
XI.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	99
XI.2. Disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk.....	99
XII. Köszönetnyilvánítás	100

I. Rövidítések jegyzéke:

ACD-RCC: Acquired cystic disease–associated renal cell carcinoma (szerzett cisztás betegségasszociált veserák)

ACKD: acquired cystic kidney disease (szerzett cisztás vesebetegség)

ADPKD: autoszomális domináns policisztás vesebetegség

AFP: alfa-főtoprotein

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (szerzett immunhiányos szindróma)

BMI: body mass index (testtömegindex)

CI: konfidenciaintervallum

CMV: citomegalovírus

CT: komputertomográfia

DNS: deoxiribonukleinsav

EBV: Epstein–Barr-vírus

ERA-EDTA: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

HBV: hepatitisz-B-vírus

HCV: hepatitisz-C-vírus

HHV-8: humán herpeszvírus 8

HLA: humán leukocita antigén

HPV: humán papillómavírus

IL-2: interleukin-2

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KHA-CARI: Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal Impairment

Max.: maximum

Min.: minimum

MR: mágneses rezonancia

mTOR: mammalian target of rapamycin

OR: odds ratio

PET: pozitronemissziós tomográfia

PRA: csúcs panel reaktív antitest

PTLD: poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség

RR: relatív rizikó

SD: standard deviáció

TGF- β : transforming growth factor- β (tumornövekedési faktor)

TNM: Tumor-Nyirokcsomó-Metasztázis

UV: ultraviola

VEGF: vascular endothelial growth factor (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor)

WHO: World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)

II. Bevezetés és irodalmi háttér

A krónikus veseelégtelenség nagy jelentőségű egészségügyi probléma. Irodalmi adatok alapján világszerte 2010-ben mintegy 2,618 millió ember szorult vesepótló kezelésre. Ez a szám a jelenlegi tendenciák alapján 2030-ra több mint kétszeresére, mintegy 5,439 millió főre nőhet (1). A vesetranszplantáció a végstádiumú vesebetegség leghatékonyabb gyógyítási módjának tekinthető megoldás, mivel a szervátültetés a dialízisnél jelentősen magasabb túlélési esélyt jelent a beteg számára (2-5).

A magyarországi veseátültetés megszületése három fontos mérföldkőhöz köthető. A technikai kivitelezésben úttörő szerepe volt Ullmann Imre 1902-ben kutyákon végzett kísérleteinek. Németh András 1962-ben élődonoros transzplantációt hajtott végre, míg Perner Ferenc nevéhez az 1973-ban elindított magyarországi vesetranszplantációs program, valamint a Transzplantációs és Sebészeti Klinika megalapítása köthető. Az Országos Vérellátó Szolgálat adatai alapján 1973 és 2018 között 8620 veseátültetés történt Magyarországon. A transzplantációs aktivitás akcelerációját jól mutatja, hogy az első 1000 transzplantáció elvégzése húsz év alatt zajlott le. A graft túlélésének biztosítására elengedhetetlen a megfelelő immunszuppresszió. Az ezen a téren elért fejlődésnek köszönhetően a transzplantáció kimenetele jelentős mértékben javult, megnövelve ezzel a várható beteg- és grafttúlélést. Ennek következményeként ugyanakkor az átültetés hosszú távú komplikációi is kiemelt jelentőségűvé váltak (6-8). Az immunrendszer legyengülése miatt fokozódik a szervezet fertőzésekkel, illetve tumorokkal szembeni fogékonysága (9-13).

A szervtranszplantáltak körében előforduló tumorgyakoriság összességében 2–4-szeres a nem transzplantált populációhoz képest. Ennek hátterében az immunrendszer csökkent tumorellenes és antivirális védekezőképessége áll (14). Transzplantáltaknál a daganattípusok megoszlása is különbözik az átlagpopulációhoz képest, illetve általánosságban kedvezőtlenebb prognózist jelentenek (15). Fontos kiemelni, hogy a dializált betegek körében a daganatok előfordulása eleve fokozott a normál populációval összehasonlítva (16). A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján korábban végzett tanulmány 40 év adatait feldolgozván a poszttranszplantációs daganatok tekintetében 11,1%-os előfordulási gyakoriságot talált, mely azt jelenti, hogy körülbelül minden kilencedik veserecipiens számíthat rosszindulatú betegségre a

szervátültetést követően (17). Vesetranszplantáltak körében a malignus betegségek a kardiovaszkuláris kórképek, és az infekciók mellett a vezető három halálóki tényező közé tartoznak, előfordulási gyakoriságuk és arányuk pedig az elmúlt évtizedekben folyamatosan növekszik (18, 19). A gyakoriság terén tapasztalt növekedéshez hozzájárul a transzplantációt követő egyre hosszabb várható élettartam, az egyre idősebb korban végzett szervátültetések száma, a potensebb immunszuppresszió, valamint a diagnosztikai eszközök fejlődése is (20). A poszttranszplantációs tumorokra általánosságban is igaz, hogy az átlagpopulációban előforduló formáikkal összehasonlítva mortalitásuk magasabb. Ez legkifejezettebben a nem melanóma típusú bőrrákokra és a limfómákra jellemző. A standardizált mortalitási arány ezeknél a kórképeknél eléri az 50,9, illetve a 42,2%-ot (21).

II.1. Szervtranszplantáció után előforduló tumorok gyakorisága

Szervátültetést követően a daganatok kialakulásának három fő módját lehet elkülöníteni: donorszerv által átvitt daganat, korábbi daganatos betegség esetén a recipiens eddig remisszióban lévő tumorának kiújulása, valamint „de novo”, azaz újonnan kialakult malignitás. Utóbbi csoportot tekinthetjük a valódi poszttranszplantációs daganatoknak. Az immunszupprimált állapot következtében fokozott rizikója van az átültetett grafttal esetlegesen átvitt rosszindulatú sejtek proliferációjának és áttétképzésüknek. Emiatt az aktív, invazív daganatok esetén a transzplantáció általánosságban kontraindikált. A potenciális donorok alapos kivizsgálása kulcsfontosságú, melynek további hangsúlyt ad, hogy egyre több idős donorból történik szervtranszplantáció. Megfelelő körülmények mellett a donáció során átvitt malignus betegségek kialakulásának rizikója minimális, előfordulási gyakoriságát 0,01–0,05%-ra becsülik (22-24). Ugyanakkor kifejezetten magas mortalitású állapotnak tekinthető, mely kb. 20%-ban vezet a betegek halálához (24). Egy 2013-as összefoglaló tanulmány alapján a transzplantáció során átvitt daganatok közül a tüdőrák és a melanóma prognózisát találta a legrosszabbnak, melyek esetében a kétéves túlélés 50%-nak bizonyult. Ezzel szemben a donációhoz kötődő veserák 5 éves túlélése 70%-os volt (25).

A donorhiány miatt kevesebb beültethető szerv áll rendelkezésre, mint amennyire a várólistákon szereplő recipiens jelölteknek szüksége lenne. Emiatt fokozott igény

mutatkozik a „donor pool” bővítésére, melynek egyik eszköze lehet a donorkritériumok bővítése. Ennek fényében felmerül a kérdés, hogy mikor lehet szervátültetést végezni olyan donorból, akiknek onkológiai szempontból pozitív az anamnézise (26). A Disease Transmission Advisory Committee Malignancy Subcommittee adatbázisa alapján a különböző tumorok szervátültetéssel történő átvitelének rizikója az alábbi csoportokba osztható:

- Kockázatmentes: benignus daganat (malignus komponens nélkül) esetén.
- Minimális kockázat (<0,1%): egyéni mérlegelést igényel, a beteg részéről történő tájékozott beleegyezést követően kivitelezhető a szervátültetés. Az alábbi daganatok tartoznak ide: bazalióma, áttét nélküli kután laphámkarzinóma, in situ nem melanóma bőrrák, in situ méhnyakrák és in situ hangszálrák, húgyhólyag felszínes papilláris rákja, pajzsmirigy szoliter papilláris rákja (ha kisebb, mint 0,5 cm), pajzsmirigy minimálinvazív follikuláris rákja (1,0–2,0 cm között), illetve reszekált szoliter vesesejtes rák (ha <1 cm, Fuhrman szerinti I-II. grádus esetén).
- Alacsony kockázat (0,1–1%): azoknál a recipiens jelöltekénél jön szóba, akiknél a szervátültetés nélkül rosszak az életkilátásaik. Ebbe a kategóriába az alábbi tumorok sorolhatók: reszekált szoliter vesesejtes rák (1–2,5 cm között, Fuhrman szerinti I-II. grádus esetén), alacsony grádusú központi idegrendszeri tumor (I-es vagy II-es grádus), primer központi idegrendszeri érett teratoma, pajzsmirigy szoliter papilláris rákja (0,5–2,0 cm között), pajzsmirigy minimálinvazív follikuláris tumora (1,0–2,0 cm között).
- Közepes kockázat (1–10%): szervátültetés csak életmentő esetben végezhető, ha a beteg túlélése napokban mérhető a transzplantáció hiányában. Idesorolható az in situ emlőtumor, az in situ vastagbélrák, a jól differenciált reszekált szoliter vesesejtes rák (T1b stádium).
- Magas kockázat (több, mint 10%): nem ajánlott a donor szerveinek transzplantációhoz való felhasználása. Ebbe a csoportba tartoznak a következő térfoglaló folyamatok: melanoma malignum, nem in situ emlőrák és vastagbélrák, koriokarcinóma, központi idegrendszeri tumorok (amennyiben korábbi műtéti beavatkozás vagy söntbehelyezés, illetve sugárkezelés történt, illetve központi idegrendszeren kívüli áttét esetén), III-as vagy IV-es grádusú központi idegrendszeri tumorok, leukémia és limfóma, neuroendokrin tumor,

kissejtes tüdőrák, metasztatikus karcinóma, szarkóma, tüdőrák (I–IV. stádium), veserák (>7 cm, vagy I–IV. stádium), illetve bármilyen aktív, máshova nem sorolt tumorok (27).

A szervátültetést követően fennállhat a veszélye, hogy a recipiens korábbi tumora kiújul. Az odáig alvó metasztázisok növekedésének kedvező környezetet biztosíthat az immunszuppresszió. A tumorrecidíva kapcsán az Európai Urológustársaság megkülönböztet alacsony, közepes és magas rizikójú daganatokat.

- Alacsony rizikót (0–10%) jelent a véletlenül felfedezett vesesejtes rák, a limfómák, valamint a here-, méh-, cervix- és pajzsmirigyrák.
- Közepes rizikót (10–25%) jelent az endometriumrák, a Wilms-tumor, illetve a vastagbél-, emlő- és prosztatatarák.
- Magas rizikójú (>25%) csoportba sorolják a húgyhólyagrákot, szarkómákat, bőrrákot, tünetes veserákot és a mielóma multiplexet (28).

A korábbi szemlélet alapján a tumoros betegek várólistára helyezését a tumormentesség elérésétől számított időhöz kötötték, mely a daganat típusától függően jellemzően 2-5 év volt. Bizonyos malignus betegségek esetén nem javasoltak várakozási időszakot, mint például a véletlenszerűen felfedezett kis veserákok, in situ daganatok és a szervre lokalizált prosztatatarák esetén sem (29, 30). Azt, hogy egy recipiensjelölt hány év tumormentes túlélést követően kerülhessen várólistára, az újabb szemlélet alapján elsősorban a malignus betegség biológiai viselkedése és recidívakészsége határozza meg. A listára kerülésről ilyen esetben transzplantációs szakembernek és onkológusnak közösen kell döntést hoznia. A várólistára helyezés optimális idejének meghatározásához az individuális döntéshozatalban figyelembe kell venni a daganat típusára, stádiumára és differenciáltságára jellemzően a progresszió és kiújulás esélyét, a páciens életkorát, valamint a társbetegségek jelenlétét (31).

Fontos a várólistán szereplő veseelégtelen betegek rendszeres, évenkénti ellenőrzése az esetlegesen kialakuló malignus folyamatok kellő időben történő felismerése érdekében (28).

Az újonnan kialakuló tumorok típusai és etiológiája széles skálán helyezkednek el. Ezek egy része közvetlenül a krónikus veseelégtelenséghez kötődik, mint például a vese- és hólyagrák, valamint a pajzsmirigy-karcinóma, más részük ezzel szemben

onkogén vírusok jelenlétével magyarázható, mint például a non-Hodgkin-limfóma, méhnyakrák, nem melanóma bőrdaganatok és a Kaposi-szarkóma (32). A legfontosabb onkogén vírusok közé tartozik a hepatitisz-B- és -C- (HBV és HCV) vírus, melyekhez a hepatocelluláris karcinóma kialakulása társulhat, a humán herpeszvírus 8, mely a Kaposi-szarkóma kialakulásában játszik kulcsfontosságú szerepet, a humán T-sejtes leukémia-vírus, mely nevének megfelelően a T-sejtes leukémiák kialakulásával áll összefüggésben, illetve a humán papillomavírus, mely a méhnyak, az ánus, a pénisz, a vulva, vagina, és az orofarinx tumorainak kialakulásával hozható összefüggésbe. Az onkogén vírusok további kiemelt jelentőségű tagja az Epstein-Barr-vírus, mely a Burkitt-limfóma, a Hodgkin-limfóma, a poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség, és a nasofarigeális karcinóma etiológiai tényezője lehet (33). A daganatok kialakulásához hozzájárulhat továbbá, hogy bizonyos immunszuppresszív szereknek direkt karcinogén hatása is van. Az azatioprin azon túl, hogy károsodást okoz az örökítőanyagban (dezoxiribonukleinsav – DNS), fokozza a DNS-mikroszatellita-instabilitást és gátolja a DNS-hibajavító hatásért felelős fehérjéket kódoló gének funkcióját is. A kalcineurinhibitorok szintén gátolják a DNS-hibajavító mechanizmusokat, illetve a tumorsejtek apoptózisát. Elősegítik ugyanakkor a daganatok kialakulása és áttétképzése szempontjából fontos, úgynevezett transforming growth factor (TGF- β), illetve az angiogenezis szempontjából lényeges vascular endothelial growth factor (VEGF) képzését. Ezzel szemben a mikofenolát mofetil és a mammalian target of rapamycin-gátlók (mTOR) a limfociták proliferációját gátolják. Ennek az antiproliferatív hatásnak köszönhető, hogy nem növelik a daganatok kialakulásának kockázatát (34, 35). Számos tanulmány számol be arról, hogy kalcineurinhibitorról mTOR gátlóra történő konverziót követően a tumorok előfordulása csökkent azokhoz képest, akik továbbra is az előbbi terápiában részesültek (36-38).

Disszertációm további részében alapvetően a „de novo” tumorokkal foglalkozom. Az irodalmi áttekintés első felében a leggyakoribb poszttranszplantációs tumorok gyakoriságát, illetve azok rizikófaktorait ismertetem.

II.1.1. Bőr- és ajakdaganatok

A vesetranszplantáltak körében a leggyakoribb malignus bőrelváltozások közé a laphámrákot, a bazaliómát, a melanóma malignumot, illetve a Merkel-sejtes tumort

soroljuk. Kiemelt jelentőségüket adja, hogy a felnőtt vesetranszplantált populációban a leggyakoribb poszttranszplantációs daganatnak számítanak: a veseátültetést követően kialakuló daganatok átlagosan 40–53%-át teszik ki. Előfordulási gyakoriságukat elsősorban az ultraviola (UV) sugárzás mértéke, illetve a transzplantáció óta eltelt idő határozza meg (39). Az általános populációban a bazalióma előfordulása jelentősen, akár 5–8-szoros módon meghaladja a laphámrákét. Transzplantáltak körében azonban a laphámrák jelentkezik gyakrabban, mintegy 1,1–1,8-szoros gyakorisággal. Az átlagpopulációval összehasonlítva a laphámrák 250-szeres, a bazalióma 10-szeres gyakorisággal fordul elő. A dialízisen lévő betegek ugyanakkor nem néznek szembe magasabb rizikóval (40).

A melanoma malignum a transzplantációt követően kialakult bőrdaganatok 5%-át teszi ki, szemben az átlagpopulációban tapasztalt 2,7%-os előfordulásával. Transzplantáltak körében leggyakrabban a bőrből indulnak ki. Recidíva még a melanóma kapcsán hosszú idővel a veseátültetés előtt kezelt páciensek esetén is előfordulhat. Kiemelendő továbbá, hogy a melanóma számít az egyik legfontosabb transzplantáció kapcsán a donor szervvel átvitt daganatnak (41). Az ajakrák előfordulása az átlagpopulációval összehasonlítva akár 29-szeres is lehet (39).

A Merkel-sejtes tumor egy agresszív, hagyományos kezelésekre rosszul reagáló neuroendokrin bőrdaganat, mely az esetek többségében fénynek kitett bőrterületeken alakul ki. Kifejlődésében az UV-sugárzás mellett nagy szerepe van a Merkel-sejtes polióma vírusnak is. A betegség lényegesen nagyobb arányban érint férfiakat, mint nőket (42). Az átlagpopulációval összehasonlítva vesetranszplantáltak körében 24-szeres előfordulási arány tapasztalható (43).

Fontos még megemlíteni a szebáceus adenokarcinómát, melynek kialakulási valószínűsége akár 13–34 százalékkal is megnőhet transzplantációt követően (44). Tekintettel arra, hogy ez az agresszív növekedést mutató bőrfüggelék-tumor jelentősen gyakrabban fordul előszerzett immunhiányos szindrómában (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) szenvedő egyéneknél és szervtranszplantáltakban, háttérben felmerült onkogén vírusok lehetséges etiológiai szerepe. Mindezt azonban idáig még nem sikerült meggyőzően igazolni (45).

A bőrdaganatok kialakulásában egyaránt nagy szerepe van az UV-sugárzásnak, a humán papillómavírus (HPV) okozta infekciónak, valamint az immunszuppresszióknak.

Lefolyásuk agresszívabb, mint a nem transzplantált egyénekben előforduló formáik. Nagyobb eséllyel alakul ki többszörös tumor, és egy betegnek nagy eséllyel lehet többfajta bőrdaganata is élete folyamán, melyek hajlamosak a kiújulásra és áttétképzésre (39). Fontos tehát a megelőzés, melynek legfőbb eszköze a fényvédelem, illetve a korai felismerés, melyben nagy szerepe van az önvizsgálatnak és az ehhez szükséges betegedukációnak, továbbá a megfelelő rendszerességgel végzett orvosi szűrővizsgálatoknak is.

II.1.2. Anogenitális karcinómák

A vulva, az ánus, a perianális régió, a pénisz, a gát, valamint a szkrótum tumorait soroljuk ide. Az anogenitális régiót érinti a vesetranszplantáltakban kialakuló poszttranszplantációs tumorok 2,5–2,8 százaléka. Az Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry adatai alapján a dializált betegek rizikója nem emelkedett, a transzplantált recipiensek ezzel szemben tízszeres rizikóval számolhatnak az átlagpopulációhoz képest (46). A poszttranszplantációs tumorok többségével ellentétben ennek a régiónak a daganatai nagyobb arányban érintik a nőket: közöttük az előfordulási gyakoriság 2,5-szeres a férfiakkal összehasonlítva (47). Az anogenitális régiót érintő tumorról diagnosztizált vesetranszplantáltak esetén jellemzően fiatalabb életkorban, már 41 éves kor környékén fellép a betegség, szemben az átlagpopulációban tapasztalható életkori megoszlással (50–70 év közötti tumordiagnózis) (39).

Kialakulásukban nagy szerepe van az onkogén HPV-törzsek jelenlétének, ezen belül is nagy arányban a 16-os és 18-as törzsnek, valamint az immunszuppresszióknak. A fent nevezett törzsek a lakosság jelentős részét megfertőzik élete során, azonban a vírus normál körülmények között egy éven belül eliminálódik. Onkogén hatásuk általában akkor érvényesül, ha hosszabb időn keresztül perzisztálnak a szervezetben. Transzplantáltak körében leírták, hogy a HPV-elimináció gyakran nem történik meg, vagy a korábbi fertőzés reaktiválódik. A magas rizikójú HPV-törzsek nagyobb arányú előfordulása függhet össze az anogenitális régió malignus és premalignus állapotainak a transzplantáltak körében tapasztalt fokozott előfordulási gyakoriságával (48).

Fontos szem előtt tartani, hogy a fentiekhez gyakran társul a cervix és a hüvely daganata is. Emiatt minden külső anogenitális daganat esetén még inkább hangsúlyos az

érintett nők rendszeres kismedencei és citológiai vizsgálata is. A hatékonyabb és kevésbé destruktív kezelés szempontjából is nagy jelentősége van a megfelelő rendszerességgel elvégzett szűrővizsgálatoknak. A Cincinatti Transplant Tumor Registry 2150 poszttranszplantációs daganatos esetet feldolgozó vizsgálatában az ebben a régióban kialakult daganatok harmadát in situ karcinómaként fedezték fel. Ezek a betegek jellemzően alacsonyabb életkorúak voltak, mint az invazív tumoroktól szenvedő páciensek. Előbbiek átlagos életkora 33, utóbbiaké 42 év volt (49). Ezek az adatok is a fiatal életkorban elkezdett szűrés szerepét támasztják alá.

II.1.3. Kaposi-szarkóma és egyéb szarkómák

A Kaposi-szarkóma a humán herpeszvírus-8- (HHV-8-) fertőzéshez asszociált rosszindulatú daganat, melynek megkülönböztetjük klasszikus, endémiás, epidémiás, AIDS-hez társult és immunszuppresszált betegeken megjelenő típusát. Transzplantáltaknál jellemző az úgynevezett noduláris forma, mely a bőrt, illetve az orofaringeális nyálkahártyát érinti. Szintén előfordulhat a limfadenopátiás típus, mely a nyirokcsomókat, illetve a gasztrointesztinális traktus nyálkahártyáját, a tracheobronhiális rendszert és a tüdőparenchimát érintheti. A Kaposi-szarkómák döntő többsége a transzplantációt követő 5 éven belül alakul ki, átlagosan 21 hónappal a beavatkozást követően. A férfi-nő arány közel 3:1 (50). Kialakulásában nagy szerepe van a HHV-8-fertőzésnek, illetve az immunszuppresszióknak. A szervátültetést megelőző fertőzés fontos rizikófaktor lehet. Egy 1999-es tanulmányban a vesetranszplantált betegekben előforduló Kaposi-szarkóma gyakoriságát vizsgálták HHV-8-szeropozitivitás alapján. Azon recipienseknél, akiknél kimutatható volt HHV-8 elleni antitest, 25 beteg közül 17-nél alakult ki a daganat, míg azoknál, akiknél nem lehetett ellenanyagot kimutatni, 33 betegből 1-nél alakult ki a tumor (51). A genetikai faktor szintén fontos tényező lehet: arab, olasz, görög, illetve zsidó származású vesetranszplantáltak körében a betegség jelentősen nagyobb arányban fordul elő, mint az azonos etnikumú nem transzplantált egyének esetén. Az életkor szintén fontos tényező, Izraelben a diagnóziskori medián életkor 69,5, illetve 73,5 év férfiak, illetve nők esetén (52). A betegség felismerésének szempontjából a bőr vizsgálata kiemelten fontos. A vizszerálisan érintett betegek 70%-ának vannak bőrléziói is. A kedvezőbb prognózis érdekében nagy jelentősége van a korai

diagnózisnak, mivel a még csak bőrérítettséggel járó Kaposi-szarkóma esetén lényegesen jobb kimenetellel lehet számolni (53).

A többi szarkóma is nagyobb arányban fordul elő veserecienseknél: a Cincinnati Transplant Tumor Registry alapján a transzplantáltakban kialakuló összes tumor 1,7%-át jelentik, míg a lakosság körében ez a szám csak 0,5% (53). Ezek a daganatok jellemzően a vizcerális szerveket, illetve a lágy szöveteket érintik. A csont- és porcérítettség viszonylag ritkán fordul elő. A leggyakoribb szarkómatípusok közé tartozik a fibrózus hisztiocitóma, a leiomioszarkóma, a fibroszarkóma, rhabdomioszarkóma és hemangioszarkóma, valamint a mezotelióma (53). Megjegyzendő, hogy a fibrózus hisztiocitóma ma már nem használatos patológiai fogalom, valamint a korábban fibroszarkómának nevezett daganatok döntő többsége is ma már egy típusokba sorolható.

II.1.4. Poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség (PTLD)

A limfoid sejtek és/vagy plazmasejtek immunszuppresszió mellett kialakuló abnormális proliferációját összefoglalóan poszttranszplantációs limfoproliferatív betegségeknek nevezzük. Heterogén betegségcsoport, mely benignus és malignus entitásokat is tartalmaz (54). A PTLD az immunszuppresszió egyik legfontosabb szövődményének tartható: felnőttek körében a második leggyakoribb poszttranszplantációs tumornak számít, míg gyermekek esetében ez a leggyakoribb malignus betegség a transzplantációt követően (54).

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation – WHO) 2016-os felosztása alapján az alábbi csoportokat különbözteti meg (55):

- Plazmocitás hiperplázia PTLD
- Fertőző mononukleózis PTLD
- Florid folliculáris hiperplázia PTLD
- Polimorf PTLD
- Monomorf PTLD
- Klasszikus Hodgkin-limfóma

A betegség kialakulásában jelentős szerepe van az Epstein–Barr-vírusfertőzésnek (EBV), mely a fertőzött B-sejtek poliklonális proliferációját eredményezi. Európában és az Amerikai Egyesült Államokban a PTLD-k 85%-a B-sejt-eredetű, és döntő többségük

EBV-asszociált (54). Az EBV-negatív formák általában monomorf limfómák, melyekre a késői manifesztáció és a rossz prognózis jellemző (56, 57). Immunkompetens személyekben a virális antigéneket expresszáló B-sejtek T-sejtes immunválaszt váltanak ki, mely a fertőzött sejtek legnagyobb részét elpusztítja. Ugyanakkor az infektált sejtek egy kis szubpopulációja lecsökkenti a virális antigénexpressziót, ezáltal elkerüli az immunrendszer válaszát. Ezek a látens fertőzött sejtek egy élethosszon át perzisztálnak, és a T-sejtes immunitás gyengülése esetén limfoproliferatív betegség alapját képezhetik.

Az EBV-fertőzött sejt származhat a donorból és a recipiensből is. Genetikai vizsgálatok alapján ugyanakkor úgy tűnik, hogy szolid szerv átültetését követően kialakult PTLD-k döntő többsége recipiens eredetű (58). Ezek multiszisztémás betegségnek tekinthetők, míg a donoreredetű PTLD-k inkább az allografra lokalizálódnak, ebben jelennek meg először (59).

A betegség előfordulását jelentősen befolyásolja a páciens életkora és az átültetett szerv fajtája. A legalacsonyabb rizikót a veseátültetés jelenti, míg legnagyobb arányban a tüdő-, vékonybél- és többszervi transzplantációk esetén lehet rá számítani. Ez leginkább az immunszuppresszió eltérő mértékéből fakad (56). A transzplantált szerv típusától függetlenül a PTLD-k előfordulása gyermekkorban 2-3-szorosa a felnőttkorban tapasztaltakhoz képest. A gyermekkorban lévő transzplantáltak gyakran EBV-szeronegatívak, és a PTLD gyakran primer EBV-fertőzés által indukált (56, 60). Számos tanulmány alapján a PTLD-k legnagyobb arányban a szervátültetést követő első évben alakulnak ki. Egy 89 260 vesetranszplantált adatait feldolgozó kutatás a 25 évnél fiatalabb recipiensek esetén a korrigált relatív rizikó 13,82 volt az első 6 hónap során, mely a 30–36. poszttranszplantációs hónapra már csak 3,46-ra csökkent (61). A PTLD-k korai és késői formáját különítjük el, melyek eltérő terápiás választ mutatnak, illetve prognózisuk is különböző (62). A korai kialakulás különösen jellemző a szív- és a tüdőtranszplantáltakra. Ezeknél a betegcsoportoknál az esetek közel 50%-a alakul ki a szervátültetést követő első évben. Ezzel szemben veseátültetett betegeknél ez az arány azonban csupán 20%. A különbség a nagy dózisú immunszuppresszió és a szív- illetve tüdőtranszplantáltaknál alkalmazott indukciós terápia hatásához köthető (63, 64). A betegség kialakulásának két legfontosabb rizikófaktora az immunszuppresszált állapot és az EBV-infekció. További rizikófaktorok a fiatal (<10 év) és a 60 év feletti életkor, az anamnézisben szereplő malignus betegség, a humán leukocita antigén (HLA-) egyezés

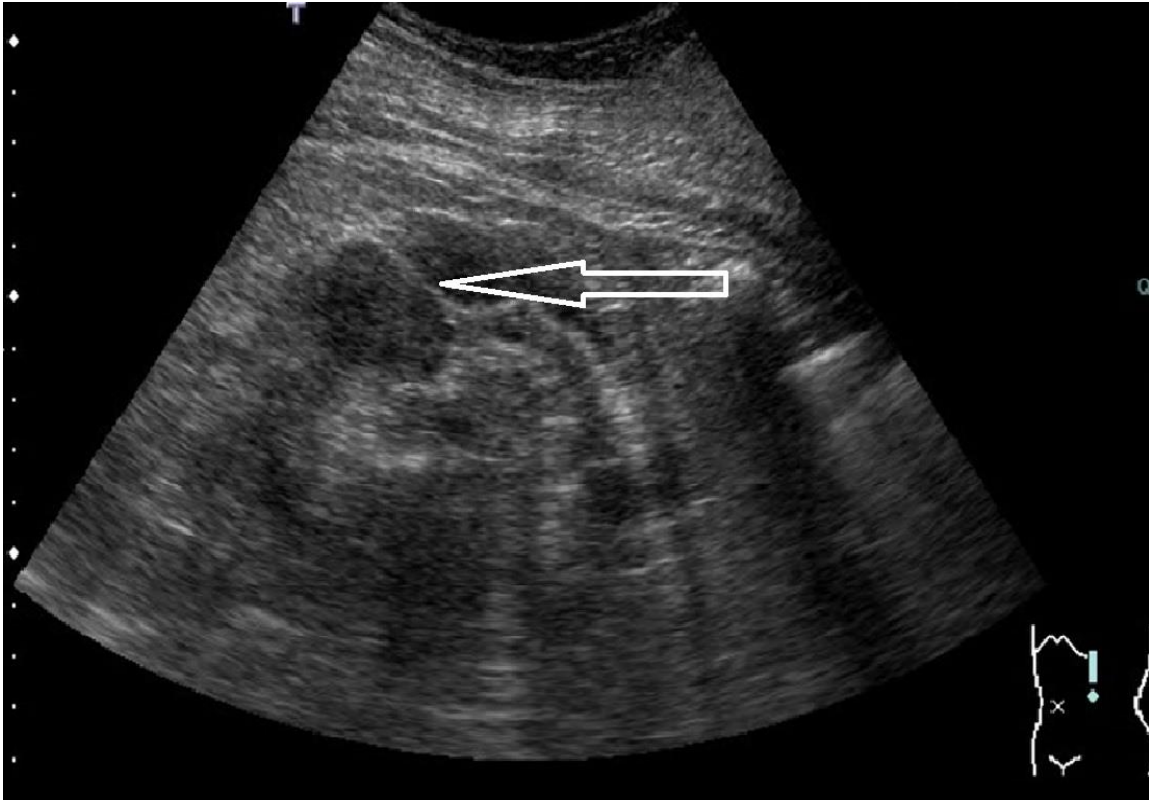
mértéke, az akut rejekciók száma, illetve az immunszuppresszív terápia (65, 66). Fontos tényező a donor és a recipiens EBV-státusza. A PTLD kialakulásának kockázata 10-, de akár 50-szeres is lehet abban az esetben, ha a recipiens szeronegatív, míg a donor szeropozitív (56).

A betegség klinikai megjelenése változatos, az extranodális érintettség gyakoribb, mint az általános populációban. A betegek egy része mononukleózis-szerű tüneteket észlel. Mások limfadenopátiával és májenzim-emelkedéssel kísért lázas betegséget tapasztalnak. Felléphet ezen kívül fokális központi idegrendszeri érintettség is, melynek előfordulása akár 30% is lehet, szemben a nem transzplantált lakosság körében előforduló non-Hodgkin-limfómák 1% körüli idegrendszeri manifesztációjával (67). Ezen kívül érintett lehet még az allograft, a gasztrointesztinális traktus, a máj, a csontvelő és a tüdők is. Továbbá, a betegek több mint 50%-ánál disszeminált betegség tünetei jelentkeznek (39). A betegség kezelésében kulcsfontosságú a korai felismerés és kezelés. A diagnózist sok esetben megnehezíti a tünetek jellegtelensége. Emiatt a PTLD rizikójának felmérése minden szervátültetett személynél alapvető fontosságú (54). Mivel a PTLD az esetek jelentős részében elsődleges EBV-fertőzéshez vagy kevésbé gyakran reaktivációhoz kötődik, a vérben keringő EBV-DNS-szint meghatározása segíthet a korai diagnózis felállításában. A The American Society of Transplantation ajánlása szerint javasolt minden egy év alatti gyermekkorú transzplantált és minden szeronegatív szervátültetésen átesett személy esetén a transzplantációt követő évben havonta ellenőrizni az EBV-vírus-szintet. Egy év után azoknál érdemes a kontrollt folytatni, akinél perzisztál a magas kópiaszám, vagy intenzív immunszuppresszióban részesülnek (68).

II.1.5. Vesesejtes rák és uroepiteliális tumorok

A vese tumorainak három leggyakoribb formája a vesesejtes rák, a tranzicionális sejtes tumor, illetve a kevert sejtes tumorok. A poszttranszplantációs vesetumorok többsége a saját vesékben alakul ki, de nagy ritkán a graftban is kifejlődhet. Az Egyesült Államokból származó adatok alapján a vesetumorok átlagpopulációban tapasztalható élethosszra vonatkozó előfordulása 1,62% (69). A vesetumorok leggyakoribb formája a vesesejtes rák, mely a vese rosszindulatú daganatainak 85%-át teszi ki. A korábbi patológiai felosztás alapján a vesesejtes rák leggyakoribb szövettani típusa a világossejtes rák, mely

a veserákok 75%-át jelenti. A második leggyakoribb forma a papilláris veserák, melynek aránya kb. 12%. Megkülönböztetünk ezen kívül kromofób, gyűjtőcsatorna-eredetű és nem kategorizálható formát is (20). A zsugorvesében kialakult daganat típusos ultrahang képét az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. Nem működő zsugorvesében kialakult daganat ultrahang képe. A tumort nyíl jelöli. (SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika képanyaga)

Krónikus veseelégtelenség kapcsán a vesedaganatok gyakoribb előfordulását lehet tapasztalni. Az Egyesült Államokban működő US Renal Data System 1997 és 2005 közötti időszakban gyűjtött adatai alapján a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek között a veserák előfordulása 1000 főre vonatkoztatva 5,2/év (70). A végállapotú veseelégtelenség által érintett betegek esetén rizikófaktornak bizonyult a férfi nem, az idősebb életkor, a szerzett cisztás vesebetegség (ACKD), szklerózis tuberóza, fokális

szegmentális glomeruloszklerózis, illetve obstrukció kapcsán kialakult krónikus veseelégtelenség (20). Önmagában is fontos rizikófaktornak számít a krónikus veseelégtelenség. Az átlagpopulációval összehasonlítva a dializált betegek esetén kb. háromszoros rizikóval lehet számolni vesetumor kialakulását illetően. Azon korai stádiumú krónikus vesebetegeknél, akik még nem szorulnak vesepótló kezelésre, nem tapasztalható a veserák fokozott előfordulása. A dialízisen töltött hosszabb idő szintén fokozza a vesetumorok kialakulásának valószínűségét (71, 72). A dialíziskezelés hossza egyes megfigyelések szerint a veserák szövettani típusára is hatással van. A vesesejtes rákban esetlegesen kialakuló szarkomatoid komponens jellegzetesen hosszabb (átlagosan több, mint 10 évnyi) dialíziskezelés után fordul elő az esetek többségében. Ezek jellegzetesen gyorsan növekvő, magas grádusú daganatok, melyek rendszerint előrehaladott állapotban kerülnek felismerésre. Az az általánosságban ismert tény, miszerint a hosszabb dialíziskezelés után kialakuló veserákok körében gyakrabban találkozunk rossz prognózisú betegségekkel, feltehetően összefüggésben áll a szarkomatoid komponens fokozott jelenlétével (73). A vesepótló kezelés formája ugyanakkor nem befolyásolja a rizikó alakulását (20).

Szerzett cisztás vesebetegségről akkor beszélhetünk, ha olyan végállapotú veseelégtelenségben szenvedő beteg zsugorveséjében alakulnak ki nagy számban ciszták, akinek az anamnézisében nem szerepel örökletes cisztás vesebetegség. A diagnózis képalkotó vizsgálatokkal felállítható, amennyiben mindkét vesében legalább három ciszta ábrázolódik (74). A dializáltak 10–20 százalékánál fejlődik ki ACKD a művesekezelés első három évében, ezt követően 3–5 évnyi művesekezelés alatt már 40–60% az előfordulása, míg 5–10 évig tartó kezelést követően ez az arány már több, mint 90%. A kialakult cisztákat hiperplastikus vagy ellapult tubuláris epitélium határolja. Kialakulásukban nagy valószínűséggel szerepet játszik az intersticiális fibrózis okozta tubuláris obstrukció (75). Az ACKD típusos képét a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra. Szerzett cisztás vesebetegség típusos komputertomográfiás (CT) képe: a zsugorodott vesében számos folyadékdenzitású cisztózus képlet látható, melyeket nyilak jelölnek. (75)

A szerzett cisztás vesebetegség esetén a vesesejtes rák kialakulásának rizikója 1,6–7-szeres (70). A pontos patomechanizmus még nem teljesen ismert, azonban háttérben protoonkogén (elsősorban c-Jun) aktivációt valószínűsítenek (76). Az ACKD előfordulása nő a dialíziskezelés időtartamával, valamint férfiakban és idősebb embereknél nagyobb eséllyel alakul ki. Malignizálódási potenciálja a vesetranszplantációt követően is megmarad (77). Dializált betegek esetén az átlagpopulációval összehasonlítva lényegesen nagyobb arányban alakul ki papilláris veserák, amelyek előfordulási aránya elérheti az 50%-ot ebben a betegcsoportban (75).

2006-ban írták le először önálló entitásként az acquired cystic disease–associated renal cell carcinomát (ACD-RCC), azaz a szerzett cisztás betegségasszociált veserákot (78), melyet 2016 óta a WHO is elfogad önálló betegségként (79). A világossejtes veserák mellett a másik leggyakoribb zsugorvese-daganatnak számít az új szövettani felosztás alapján (80). Az esetek négyötödében kimutatható ezekben a daganatokban a KMT2C gén mutációja, mely valószínűleg nagy szerepet játszik a betegség kialakulásában. Szintén fontos szerepet tulajdonítanak a TSC2 génnek, melynek mutációja 60%-ban jelen van, és az ACD-RCC-s esetek egy részhalmazában a ciszta- és tumorképződésért felel (81). Egy 2007-ben végzett vizsgálat során egy 6 éves periódus alatt összesen 561 vesetranszplantált szűrővizsgálatát hasonlították össze. A vizsgált populációban a vesesejtes rák előfordulása 5% volt. A vesedaganat előfordulása a szerzett cisztás vesebetegséggel diagnosztizáltak körében viszont 19% volt, míg azoknál, akiknél komplex ciszta is ismert volt, ez az arány már 54%-nak bizonyult (82).

A szimplex ciszták kifejezetten gyakori és ártalmatlannak tekinthető elváltozások az egyéb vonatkozásban egészséges vesékben is. Hártavékony fallal rendelkeznek, illetve nem található bennük sem szeptum, sem meszesedés, sem pedig szolid komponens. A fentieknek megfelelően a kontrasztanyagot sem halmozzák. Ezzel szemben, ha egy ciszta a fent felsorolt szempontok bármelyikének nem felel meg, már komplikált cisztáról beszélünk. Megfelelő kivizsgálásuknak hatalmas jelentősége van, mivel el kell őket különíteni a cisztózus veserákoktól. A komplikált ciszták esetleges malignus természetére vonatkozó rizikóbecslésre a Bosniak klasszifikációs rendszert használják világszerte, mely 1986-ban került bevezetésre, és azóta kisebb módosításokon esett át (83). A morfológiai jegyek és kontraszthalmazási jellegzetességek alapján az alábbi kategóriákat különböztetjük meg.

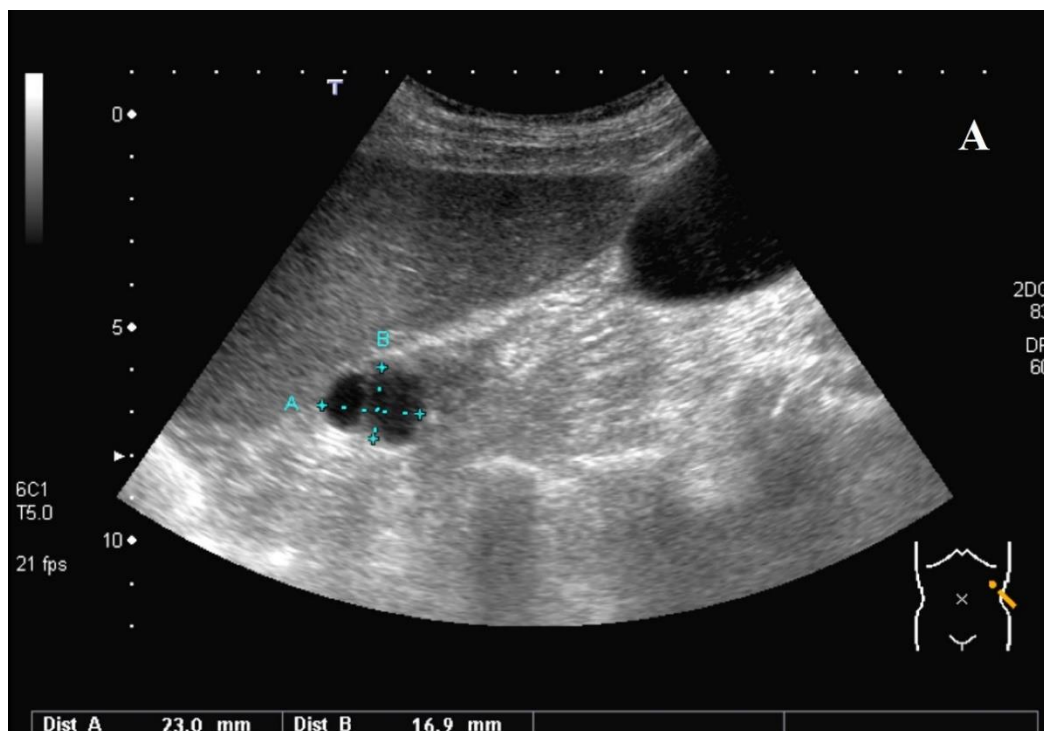
- **Bosniak I.:** egyszerű ciszta, melyet hártavékony fal határol, nem tartalmaz szeptumot, meszesedést, sem szolid komponenset.
- **Bosniak II.:** benignus ciszta, mely tartalmazhat néhány hajszálvékony szeptumot, melyek mutathatnak érzékelhető (de nem mérhető) kontraszthalmazást. Finom meszesedés vagy rövid szakaszt érintő kissé vastkosabb kalcifikáció is előfordulhat szeptumokban vagy a cisztafalban. A 3 cm-nél kisebb, éles kontúrú, magas denzitású ciszták is idesorolhatók,

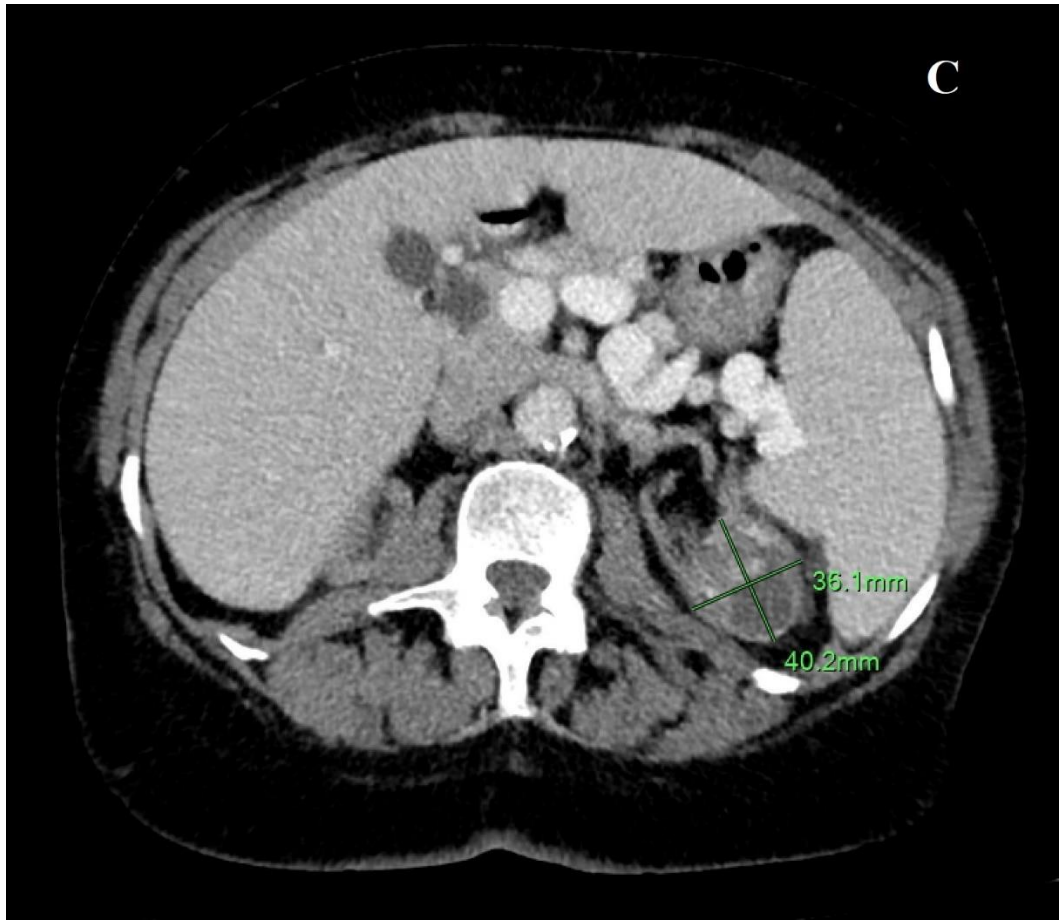
amennyiben nem mutatnak kontraszthalmozást. Ezek a ciszták nem igényelnek további teendőt.

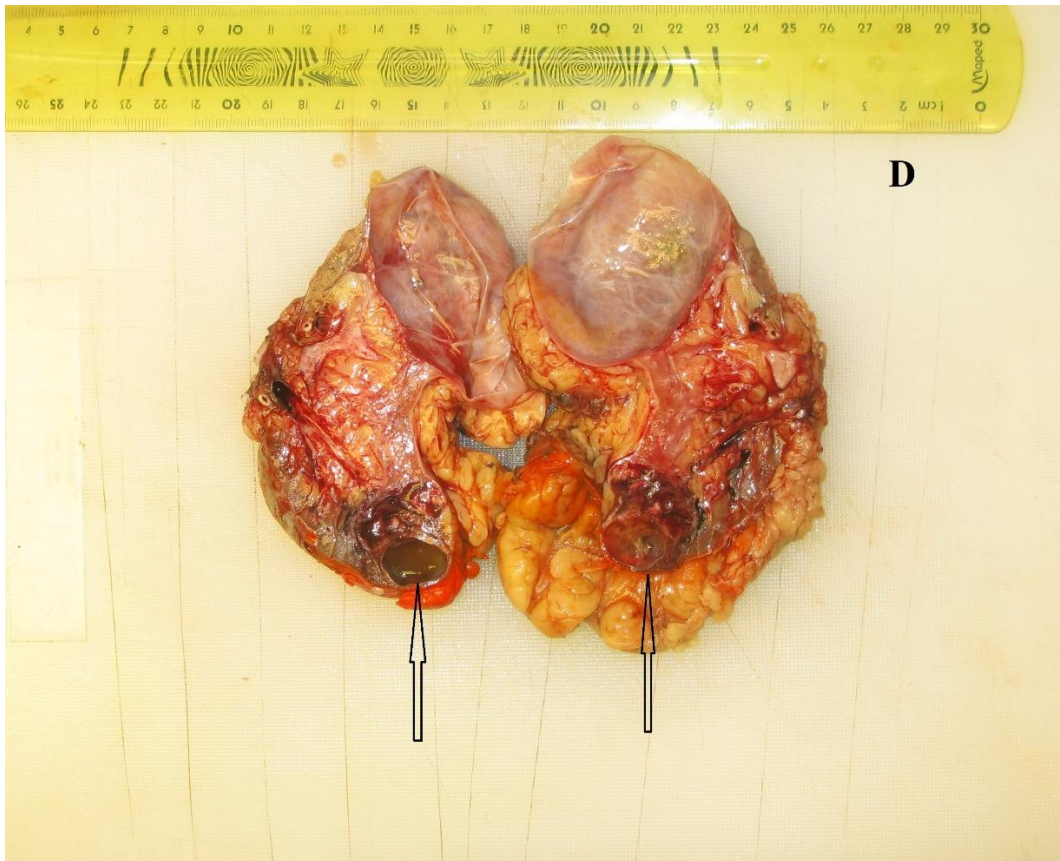
- **Bosniak II.F:** Tartalmazhatnak többszörös hajszálvékony szeptumot, illetve minimális sima felszínű megvastagodás előfordulhat a falban és a szeptumban. A kontraszthalmozás ebben az esetben is csak maximum érzékelhető lehet. A fali, illetve szeptális meszesedések lehetnek vaskosak vagy noduláris jellegűek. A 3 cm-nél nagyobb, magas denzitású, de nem halmozó ciszták is ebbe a csoportba tartoznak. Az idesorolt léziók követése javasolt.
- **Bosniak III.:** Ezen léziók dignitása nem ítéhető meg képalkotó módszerekkel. Szabálytalanul vagy egyenletesen megvastagodott fallal és/vagy szeptummal rendelkeznek, melyekben mérhető kontraszthalmozás detektálható. Ezeknek az elváltozásoknak egy része benignus, mint például a bevérzett ciszták, krónikusan fertőzött ciszták és multilokulált cisztózus nefróma, egy része pedig malignus, mint például a cisztikus vesesejtes rák és a multilokulált cisztózus renocelluláris rák. A dignitással kapcsolatos bizonytalanság miatt ezen léziók sebészi eltávolítása szükséges.
- **Bosniak IV.:** Egyértelműen malignus cisztózus szövetmasszák, melyek megfelelnek a Bosniak III. kategóriarendszernek, de a fal vagy a szeptum mellett halmozó lágyrészkomponenst is tartalmaznak. Sebészi eltávolításuk szükséges (83).

A Bosniak klasszifikációs rendszer tehát nem patológiai kategorizálás, hanem radiomorfológiai jellegzetességeken alapul. A sebészi ellátást igénylő és a kontrollálandó léziók közötti különbség alapvetően a mérhető kontraszthalmozás meglétén vagy annak hiányán alapul, ezért fontos, hogy ezeket az elváltozásokat mindig intravénás kontrasztanyag adásával végzett vizsgálattal karakterizáljuk. Ez hagyományosan CT-vizsgálattal történt, mára azonban egyre több esetben kontrasztanyagos mágneses rezonancia vizsgálattal (MR) vagy kontrasztanyagos ultrahanggal történik. Hagyományos ultrahangvizsgálattal a komplikált ciszták Bosniak-rendszer szerinti kategorizálása nem lehetséges (83). Ki kell emelni, hogy jelenleg ez az egyetlen nagy biztonsággal használható rizikóbecslő rendszer cisztózus térfoglaló folyamatok kapcsán. Biopszia végzése ezekben az esetekben több szempont miatt sem javasolt. Ezek egyike, hogy a viszonylag sejtszegény, cisztózus léziókból vett minták nagy százaléka fals

negatív eredményt ad. A szűrés ezen kívül megváltoztathatja a ciszta kinézetét (pl. bevérizhet). Továbbá a malignus sejteket tartalmazó cisztanedv szűrást követő szivárgása tumorszóródást is eredményezhet. Mintavétel elsősorban azokban a páciensekben jön szóba alternatívaként, akiknél a bizonytalan megjelenés mellett elsősorban mégis benignus folyamat, például krónikus vesetályog valószínűsíthető, vagy a beteg általános állapota miatt a műtéti megoldás nagy kockázatot jelentene (83). A 3. ábra képein saját vizsgálataimból származó képanyaggal szemléltetem a komplikált cisztából kialakuló szolid tumor evolúcióját. A daganat növekedési ütemével kapcsolatban megjegyzendő, hogy a számos egyéb társbetegséggel kezelt 68 éves nőbeteg esetén három év telt el a két ultrahangvizsgálat között. A nefrektómiát követő szövettani vizsgálat alacsony grádusú (Fuhrman szerinti I-II-es grádusú) világossejtes veserákot írt le. Nyirokcsomó-, illetve távoli áttét nem igazolódott. Ez az eset is alátámasztja a rendszeresen végzett képalkotó vizsgálatok fontosságát, illetve a zsugorvesében kialakuló komplikált ciszták jelentette fokozott rizikót.







3. ábra. Zsugorvesében kialakult komplikált ciszta (A), mely a következő ultrahangvizsgálat során már 4 cm-es, kis cisztózus részeket is tartalmazó, de alapvetően szolid tumorként ábrázolódott (B). A két vizsgálat között három év telt el. Az ezt követően készült kontrasztanyagos CT-vizsgálat megerősítette a tumorgyanút (C). Alatta a nefrektómia során eltávolított zsugorvese képe látható a reszekátum makroszkópos patológiai feldolgozása során (D), a tumort nyilak jelölik. (Simmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika, valamint Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének képanyaga)

Az átlagpopulációval összehasonlítva a vesetranszplantáltak körében a veserák kockázata 5–7-szeres, mely a poszttranszplantációs tumorerő 4,6%-át jelenti (20). Más szerzők szerint azonban az előfordulási gyakoriság akár 5-15-szörös is lehet (84). A transzplantáltaknál kialakuló veserák agresszívabb lefolyást mutat, mint ami a dialízis alatt kialakuló vesetumorerő esetén tapasztalható (85).

A műtétet követő 6–12 hónapban diagnosztizált tumorok viszonylag nagyobb száma nagy valószínűséggel a transzplantáció idején már jelen levő, de fel nem fedezett tumorokhoz kötődik. Egy nagy esetszámú vizsgálat alapján a várólistán lévő recipiensek nagyjából 5%-a érintett vesesejtes rákkal az átültetés idején (86). Utóbbi adat háttérben feltehetően a vesetranszplantációt megelőző utolsó hasi képalkotó vizsgálat óta eltelt viszonylag hosszú idő állhat, mely a fentnevezett mintában átlagosan 3,5 év volt.

Korábban az immunszuppressziót tartották a transzplantáltaknál kialakuló veserák elsődleges kiváltó tényezőjének, azonban az újabb kutatások alapján etiológiája feltehetően multifaktoriális. AIDS-ben szenvedő, illetve transzplantált betegek körében kialakuló daganatok adatait összehasonlító tanulmányok alapján a két csoportban alapvetően az onkogén vírusokhoz köthető neoplasztikus kórképek fordultak elő hasonló arányban, míg a vesedaganat gyakori előfordulása csak a vesetranszplantáltak körében volt jellemző (87). Az urémia önmagában is növeli a daganatkialakulás kockázatát (88). Krónikus gyulladáshoz állapotnak tekinthető (89), ezen kívül feltételezik, hogy a végstádiumú vesebetegség csökkent DNS-hiba-javító mechanizmushoz vezet, csökken ilyen esetben az antioxidáns védekezés, valamint a karcinogén anyagok akkumulációja is fokozódik (20).

Az a tény, hogy a poszttranszplantációs tumorok döntő többsége a zsugorvesében alakul ki, az allograftban ezzel szemben csak kifejezetten ritkán fordul elő, szintén a krónikusan károsodott vesével kapcsolatos intrinzik tényezőket valószínűsíti. Szintén az immunszuppresszió egyedüli etiológiai tényezőként való szerepe ellen szól az a tény, hogy míg az autoszomális domináns policisztás vesebetegség (ADPKD) 2-3-szoros rizikót jelent malignitás szempontjából az átlagpopulációval összehasonlítva, addig az ADPKD miatt transzplantáltak esetében a veserák rizikója alacsonyabb, mint az egyéb eredetű vesebetegségek miatt átültetésen átesett recipiensek esetén (20). Az uroepitheliális karcinóma, azon belül is a húgyhólyagrák előfordulása szintén gyakoribb a vesetranszplantáltak körében, bár az incidencianövekedés korántsem olyan kifejezett, mint a veserák esetén. Az átlagpopulációval összehasonlítva rizikója átlagosan 3,18-szoros, azonban fontos kiemelni, hogy jelentős különbségek tapasztalhatók a földrajzi eloszlás tekintetében. Európai transzplantáltak körében a fenti érték 2-szeres, míg ázsiai származású recipienseknél 17,74-szeres. Ennek háttérben genetikai és környezeti faktorok egyaránt állhatnak (90). Rizikótényezői között szerepel a dohányzás, valamint

az analgetikum nefropátia. Utóbbi kórállapot kapcsán egy tanulmány az uroepiteliális daganatok arányát 17%-osnak találta, míg ugyanez a tumor csak 0,1%-ban fordult elő azok között, akik egyéb okból váltak végstádiumú veseelégtelenné (91). Etiológiai tényezőként felmerül továbbá a poliómavírusok közé tartozó BK-vírus-fertőzés, valamint bizonyos HPV-törzsek szerepe is (90). Egyes szerzők szerint a BK- vírus-nefropátiában szenvedők esetén az uroepiteliális tumorkok, azon belül is elsősorban az agresszív növekedésű invazív húgyhólyagrak kialakulásának esélye csaknem háromszoros az átlagpopulációval összehasonlítva (92). Az uroteliális karcinómák kimutatására a vizeletből végzett citológiai vizsgálat csak korlátozottan alkalmas, mivel vesetranszplantáltak esetén a vizelet döntő többségét vagy egészét a graftvese termeli, emiatt viszont a veszélyeztetett zsugorvesében kialakult tumorokról nem ad érdemi információt a vizeletminta vizsgálata (20).

II.1.6. Hepatobiliáris tumorkok

Vesetranszplantáltak körében a legfontosabb hepatobiliáris tumornak a hepatocelluláris karcinóma tekinthető, mely az esetek többségében krónikus májbetegséghez társul, azon belül is kiemelkedő a hepatitisz-B és -C-vírusok okozta krónikus májgyulladás (20). Az európai országokban a vesetranszplantáltak körében tapasztalt előfordulása 0,1% alatti. Az ázsiai országokban ugyanakkor gyakori poszttranszplantációs daganatnak számít az endémiás virális hepatitiszinfekciók miatt (93, 94). A Cincinnati Transplant Tumor Registry adatai alapján az összes poszttranszplantációs tumor kb. 1,7%-a tartozik ide. Előfordulása kapcsán az átlagpopulációhoz viszonyított relatív rizikó 38-szoros (95). A tumormarkerek közül az alfa-fötóprotein (AFP) szintjének emelkedése jelezheti a hepatocelluláris karcinóma kialakulását. Specifitása magas (90% körüli), azonban szenzitivitása kis méretű daganatok esetén alacsony (20–60%) (39). Felismerésében nagy szerepe van az ultrahangvizsgálatnak, melynek szenzitivitása általánosságban közel 90%, illetve még kis tumorok esetén is eléri a 80–85%-ot (39).

II.1.7. Méhnyakrak

A méhnyakrak kialakulásában jelentős szerepe van a humán papillómavírusoknak, ezen belül is a nagy rizikójú onkogén törzseknek. A virális eredet miatt az immunszupprimált

egyének fokozott rizikónak vannak kitéve. Az Egyesült Királyságból származó adatok alapján szignifikáns különbség mutatható ki a szervtranszplantáltak és az átlagpopuláció között, előbbi csoportban az előfordulási arány 2,3-szoros a lakossághoz viszonyítva (96). Az összes poszttranszplantációs tumor kb. 3%-át jelentik (39). Egy 2000-ben végzett kutatás során a vizsgált vesetranszplantáltak 62,8%-ánál igazoltak HPV-infekciót cervixcitológiai mintából. Ezen nőknek 59%-a volt pozitív magas rizikójú HPV-genotípusra (97). Az átlagpopulációval összehasonlítva nagyobb arányban tapasztalható multifokális anogenitális HPV-fertőzöttség, és ezen belül is nagy a magas rizikójú törzsek aránya. A multifokális anogenitális léziókban általában különböző HPV-altípusok is jelen voltak, melyek közül több nem jellemző az immunkompetens egyének között (98). A méhnyakrák kifejlődését daganat előtti állapotok kialakulása jellemzi: cervikális intraepiteliális neoplázia, illetve később in situ karcinóma. A sikeres kezelés alapvető feltétele a korai felismerés, melynek legfőbb eszköze a méhnyakról végzett kefecitológiai mintavétel. Az American Society of Transplantation ajánlása alapján javasolt minden szolid szerv átültetésén átesett pácienszt oltani HPV ellen a megfelelő életkorcsoportban: kvadrivalens vakcina 9–26 éves kor között javasolt mindkét nem esetén, míg nőknél egészen 45 éves korig adható, a bivalens vakcina 9–26 éves kor közötti nők számára ajánlott (99). Egy kvadrivalens vakcinával végzett oltás utáni vizsgálat transzplantáltaknál szignifikánsan alacsonyabb immunológiai választ talált, mint a nem transzplantált populációban. A szeropozitivitási arány 52,6–68,4% volt a HPV vírus típusától függően. Különösen magas arányban találtak nem megfelelő antitestválaszt azok között, akiket a transzplantációt követő évben oltottak be, illetve akik takrolimusz alapú immunszuppresszióban részesültek. Krónikus vesebetegek, dializáltak esetén ugyanakkor megfelelő immunválaszt lehetett detektálni mind a négy HPV-törzssel szemben. A fentiek miatt fontos szempont tehát a magas onkogenitású humán papillómavírusok elleni immunizáció és annak megfelelő időzítése (100). A vakcina alkalmazását ugyanakkor biztonságosnak találták transzplantáltak körében is (101).

II.1.8. Emlőrák

Az emlőrák magas morbiditási és mortalitási arányokkal jellemezhető malignus betegség. Az Egyesült Államokból származó adatok alapján minden nyolcadik nőtől egyet érint

élete során. A poszttranszplantációs tumorok mintegy 3%-át jelenti (39). Veseátültetettek körében tapasztalt előfordulási gyakorisága ugyanakkor nem különbözik érdemben a népességre jellemzőtől (102). A sikeres terápia egyik alapvető feltétele a korai stádiumban történő felismerés, melynek fontos eszköze a szűrővizsgálat. Ennek legfontosabb eszköze a mammográfia. Magyarországon jelenleg a nem transzplantált, rizikófaktorral nem rendelkező egyének esetén az emlőszűrés 45 és 65 év között két évente történik. Összességében elmondható, hogy a normál populációhoz hasonlóan magas arányban jelentkező betegségről van szó, amely ugyanolyan fokozott odafigyelést érdemel.

II.1.9. Kolorektális daganatok

A vastagbél tumorai a vesetranszplantáltak kb. 0,7%-át érintik, a poszttranszplantációs malignitások nagyjából 3,6%-át teszik ki (39). A European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) adatai alapján a kolon tumorainak előfordulása a veseátültetést követő első tíz évben nem különbözik a normál populációval összehasonlítva. Ezt követően azonban 2–4-szeres előfordulást lehet tapasztalni a vesetranszplantáltak körében (103, 104). A kolorektális daganatok a veseátültetett betegek körében jellemzően a fiatalabb korosztályt érintik (105-107). Egy 2007-es tanulmány során a 35 éven aluliak körében több, mint 13-szoros rizikónövekedést tapasztaltak, mely az életkor előrehaladtával fokozatosan csökkent, az 55 éven felüliek esetén ez az érték már kevesebb, mint 2,5-szeres volt (108).

A kolorektális daganatokat átlagpopulációban tapasztalt gyakori előfordulása és magas mortalitása teszi nagy jelentőségűvé a transzplantált betegek körében is. A Nemzeti Rákregiszter 2013-as adatai alapján a második leggyakoribb és második legnagyobb mortalitású rosszindulatú betegség Magyarországon mindkét nem esetén. Előfordulása növekvő tendenciát mutat: 2009 és 2013 között előfordulásában 11%-os növekedést lehetett tapasztalni (109). A transzplantáltak körében tapasztalható fokozódó gyakoriság háttérben szerepet játszhat, hogy egyre több idős beteget transzplantálnak és egyre többen érik el az idős életkort.

II.1.10. prosztaták

A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján Magyarországon mind előfordulását, mind pedig mortalitását tekintve a 3. leggyakoribb rosszindulatú daganat (108). Vesetranszplantáltakban tapasztalható előfordulása kb. 0,3–1,9%. A poszttranszplantációs tumorok mintegy 1,9%-át teszi ki (110). A betegség lefolyására jellemző a sokáig tünetmentes növekedés. Az első tünetek gyakran már a csontáttétek következményei, mint például a kompressziós csigolyatörés. A hatékonyabb és kevésbé agresszív kezelés alapvető feltétele a korai diagnózis. Az átlagpopulációból származó adatok alapján a 10 éves túlélés 75% azok körében, akiknél a betegség a prosztatára korlátozott. Ez az érték 55% azoknál, akiknél regionális terjedés tapasztalható, illetve 15% a távoli áttétekkel rendelkező betegek esetén (39). Bár incidenciáját tekintve nem tapasztalható szignifikáns különbség a transzplantáltak és az átlagpopuláció között (111), gyakori előfordulása miatt a transzplantált betegek körében is jelentős egészségügyi problémának tekinthető. Fokozott figyelemre ad okot a transzplantáltak egyre hosszabb várható életkora, illetve a prosztaták átlagpopulációban tapasztalható egyre nagyobb arányú előfordulása. A vesetranszplantáltak körében külön fontos aspektust jelent, hogy esetükben a radikális prosztatektómia esetén a kismedencei nyirokcsomó-disszekció nem végezhető el biztonsággal (110). Az onkológiai kezelés tervezésénél figyelembe kell venni, hogy a sugárterápia a csípőárokba ültetett vesegraftban irradiációs nefritist okozhat (39).

II.1.11. Tüdőrák

A Magyar Rákregiszter adatai alapján férfiak körében Magyarországon mind előfordulását, mind pedig mortalitását tekintve a leggyakoribb, nők körében pedig a harmadik leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat (108). A poszttranszplantációs malignitások mintegy 5,5%-át alkotják (39). Egyes vizsgálatok alapján az átlagpopulációhoz képest alacsonyabb arányban fordulnak elő transzplantáltak körében, ennek oka azonban nagy valószínűséggel abban keresendő, hogy dohányosok, illetve előrehaladott állapotú krónikus tüdőbetegek nem kerülhettek vesetranszplantációs várólistára (39). A tüdőrák az átlagpopulációval összehasonlítva transzplantáltak körében fiatalabb életkorban jelentkezhet, illetve körükben magasabb a kissejtes forma előfordulása (39). A betegség mortalitása rendkívül magas, mind az átlagpopulációban,

mind pedig a transzplantáltak körében. A veseátültetettek esetén tapasztalt átlagos 5 éves túlélés tüdőrák esetén kevesebb, mint 15% (39). A röntgenvizsgálatok által végzett szűrések nem eredményeznek kimutatható változást a tüdőrák mortalitásában (112). A szűrővizsgálatok közül egyedül az alacsony sugárterhelésű CT-vizsgálat (low dose CT-LDCT) kapcsán írtak le a tüdő rosszindulatú daganatainak időben történő felismerése általi mortalitáscsökkenést. Az LDCT-vizsgálat egy alacsony sugárdózissal, kontrasztanyag nélkül végzett technika. A vizsgálat a tüdőparenchimára optimalizált, kihasználva, hogy a tüdőt kitöltő levegő negatív kontrasztanyagként az egészen apró noduláris eltérések felismerését is lehetővé teszi. Az Egyesült Államokban végzett National Lung Screening trial keretében több mint 53000 magas rizikójú résztvevő bevonásával hasonlították össze az évenkénti LDCT, illetve háromévenként végzett mellkasröntgenek hatékonyságát. A vizsgálatot a tervezettnél hamarabb le kellett állítani, mivel az adatok folyamatos feldolgozása közben már nagyon határozott, szignifikáns különbség mutatkozott a két modalitás között a CT-vizsgálat javára (113).

II.1.12. A leggyakoribb posztranszplantációs daganatok kialakulásának rizikója és főbb kockázati tényezői összefoglalva

Watschinger és munkatársai által 2019-ben megjelent összefoglaló közlemény a veseátültetést követően kialakuló daganatok kialakulását befolyásoló legfontosabb tényezőknek az idősebb életkort, a férfi nemet, a hosszabb dialízisen töltött időt, a dohányzást, a napfényexpozíciót, az anamnézisben szereplő korábbi malignus betegséget, a nagyobb dózisú immunszuppressziót, azathioprin kezelést, illetve T-sejt depléciós kezelés alkalmazását jelölte meg (114).

Az immunszuppresszív szerek közül az indukcióra, illetve szteroid rezisztens kilökődésre alkalmazott anti-thymocyt globulin és OKT3 elsősorban a PTLD kialakulásának rizikóját növelik. Ezzel szemben az anti-CD25 monoklonális ellenanyagok (daclizumab, basiliximab) használatával kapcsolatban nem ismert ilyen jellegű kockázat. (63, 115). A fenntartó immunszuppresszióra alkalmazott terápiaik közül a szteroid esetében nem ismert daganatrizikó-növekedés. A kalcineurin gátló készítmények fokozzák a limfómák és szolid tumorok kialakulásának rizikóját. Egyes tanulmányok alapján ennek valószínűsége tacrolimus esetén szignifikánsan kisebb, mint

cyclosporine alkalmazásánál (115). Az azathioprin DNS károsító és hibajavítást gátló hatása miatt fokozhatja a karcinogenezist (116). A mikofenolsav antiproliferatív hatását a guanin nukleotid szintézis gátlása révén fejt ki. Alkalmazása mellett a PTLD, a bőrdaganatok és egyéb szolid tumorok szignifikánsan kisebb arányban fordulnak elő (117). A rapamycin daganatellenes hatása több tényezőnek köszönhető: gátolja a daganatsejtek proliferációját, apoptózist indukál, valamint csökkenti a VEGF-termelést (118).

A vesetranszplantáltakban előforduló leggyakoribb poszttranszplantációs tumorokat, illetve azok átlagpopulációhoz viszonyított rizikóját az Egyesült Királyságban működő The Renal Association 2017-ben kiadott ajánlása alapján az 1. táblázat szemlélteti. A veseátültetést követően kialakuló daganatok kialakulásának szempontjából legfontosabb rizikófaktorokat és protektív tényezőket a 2. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. A leggyakoribb poszttranszplantációs tumorok relatív rizikója az átlagpopulációval összehasonlítva (110)

RELATÍV RIZIKÓ	TUMORTÍPUSOK
Magas relatív rizikó: >5	Kaposi-szarkóma Limfóma Veserák Nem melanóma típusú bőrrák Ajakdaganatok Pajzsmirigyák
Közepesen magas relatív rizikó: 1–5	Melanoma malignum Méhnyakrák Vulvovaginális tumorok Húgyhólyagrák Kolontumor Tüdőrák Nyelősőrák Oropharinx és larinx tumorai Mielóma multiplex Anális tumorok Leukémia Hepatobiliáris tumorok
Nincs növekedés	Emlőrák prosztatatarák Ováriumtumor Hasnyálmirigyák Agydaganatok Hererák

2. táblázat. A poszttranszplantációs tumorok kialakulást befolyásoló tényezők (24)

RIZIKÓT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK	VÁLTOZÁS A RIZIKÓBAN
Betegre vonatkozó faktorok	
Idősebb életkor (>50 kontra <35 év)	3–6-szoros növekedés
Férfi nem	20–30%-os növekedés
Kaukázusi rassz kontra egyéb etnikumok	20–35%-os növekedés
Anamnesztikus adatok	
Dohányzás	2–3-szoros növekedés
Dialízisen töltött idő (>4,5 év kontra <1,5 év)	40%-os növekedés
Tumoros betegség az anamnézisben	40%-os növekedés
Diabetes mellitus	20–40%-os csökkenés
Policisztás vesebetegség	20%-os csökkenés
Csúcs panel reaktív antitest- (PRA-) érték (80% kontra 0%)	Kétszeres növekedés
HLA-DR izotípus mismatch (2 vs. 0)	25%-os növekedés
Kiterjesztett kritériumok alapján választott kadáverdonor kontra élődonoros transzplantáció	50%-os növekedés
Donor és recipiens citomegalovírus (CMV) státusz	Nincs különbség
Immunszuppresszió	
Azathioprin	2–9-szeres növekedés a laphámák tekintetében
T-sejt-depléciós kezelés	30–80%-os növekedés a non-Hodgkin-limfómák tekintetében
Interleukin-2- (IL-2-) inhibitorok	Nincs rizikónövekedés
mTOR-inhibitorok	30–50%-os csökkenés
Mikofenolsav	30–50%-os csökkenés
Kalcineurin-gátlók	A bőrdaganatok és a vírusasszociált tumorok előfordulását növelik

II.2. A vesetranszplantált betegek onkológiai szűrővizsgálataira vonatkozó szakirodalmi ajánlások

Acuna és munkatársai egy 2017-es összefoglaló publikációjukban az alábbi, kifejezetten vesetranszplantáltakra vonatkozó klinikai gyakorlati irányelvet emelték ki (119), amelyeket a továbbiakban részletesebben ismertetek.

1. A Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) nemzetközi szervezet 2009-es ajánlása az alábbiakat fogalmazza meg:

- Javasolja az egyénre szabott szűrőprogramok kialakítását, mely figyelembe veszi a korábbi betegségeket, családi anamnézist, dohányzást, várható élettartamot, az egyéb potenciális halálozási tényezőket, illetve a különböző szűrővizsgálatok jellemzőit.
- Bőrdaganatok kapcsán fontos az UV-expozíció csökkentése és a rendszeres önvizsgálat. Ezen kívül javasolt képzett egészségügyi személyzet által végzett éves vizsgálat is. Az egészségügyi személyzet végzettségét és munkakörét az ajánlás nem részletezi. Azon recipiensek esetén, akiknek anamnézisében korábbi bőrdaganat szerepel, a retinoidok közé tartozó orális acitretinkezelés lehet előnyös, amennyiben ennek nem áll fenn kontraindikációja.
- A méhnyak, emlő, vastagbél és prosztatata daganatainak szűrése az általános populáció szűrési ajánlásai alapján történjen.
- Kompenzált májcirrózis esetén évenkénti ultrahang- és szérum-alfa-fötóprotein-szint-vizsgálat javasolt.
- Vesetumrok ugyan egyértelműen jelentősen nagyobb arányban fordulnak elő vesetranszplantáltak körében, mint az átlagpopulációban, ugyanakkor nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a szűrésükből származó előnyök túlmutatnak egy szűrőprogram káros hatásain. A szűrés során nagy valószínűséggel jelentéktelen, de további kivizsgálást, esetleg kezelést igénylő elváltozások is felfedezésre kerülhetnek, ezek a további diagnosztikus, illetve terápiás beavatkozások ugyanakkor potenciálisan egészségkárosító hatással is bírhatnak (120).

2. A Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) ajánlásai is alapvetően a KDIGO irányelvein alapulnak. Vesetumrok esetén is

csak célzott szűrést javasol azok számára, akik vesetumor kialakulása szempontjából magas rizikófaktorral rendelkeznek. Idesorolhatók például azok, akiknek kórtörténetében vagy családi anamnézisében veserák szerepel, illetve az analgetikum nefropátia miatt veseelégtelenné vált recipiensek is (121).

3. Az American Society of Transplantation az alábbiakat fogalmazza meg:

- Bőr- és ajakdaganatok kapcsán az American Cancer Society ajánlásait alapul véve a fényvédelem mellett havonkénti önvizsgálatot és háromévenkénti orvosi bőrvizsgálat javasolt a 20 és 39 év közötti korosztálynak, míg 40 év felett már évenkénti szűrést ajánl.
- Anogenitális tumorok esetén nincs egyértelmű optimális szűrési gyakoriság meghatározva, de legalább évenkénti vizsgálat ajánlott az új léziók azonnali kivizsgálása mellett.
- Veserák és uroepiteliális tumorok kapcsán nem fogalmaz meg konkrét szűrési javaslatot. Felveti ugyanakkor, hogy a veserákok növekedési üteme alapján (kb. 0,5–1 cm/ év) a kisméretű tumorok vonatkozásában magasabb szenzitivitásúnak tekinthető CT- vagy még inkább MR-vizsgálattal kevésbé gyakori szűrővizsgálatokkal is hatékonyan fel lehetne ismerni a daganatot.
- Hepatobiliáris tumorok kimutatására félévenkénti ultrahangvizsgálatot javasol elhúzódó hepatitiszfertőzést követően, illetve krónikus májbetegség esetén, melyet magasabb érzékenységűnek tekint az alfa-fötóproteín-szint-meghatározáshoz képest.
- Méhnyakrák, emlődaganatok, kolorektális, prosztatata- és tüdőtumorkapcsán nem fogalmaz meg eltérést az átlagpopulációban alkalmazott szűrési protokollokhoz képest (39).

4. Az Egyesült Királyságban működő The Renal Association 2017-es ajánlása az alábbiakat fogalmazza meg:

- Emlő-, méhnyak-, prosztatata- és tüdőrák esetén az általános populációban alkalmazott szűrőprogramok alkalmazandók vesetranszplantáltak körében is.
- Egészségügyi szakember (amelyet pontosabban nem részletez) által végzett bőrvizsgálat legalább két évente a transzplantáció utáni első 5 évben, ezt követően pedig évente.

- Májcirrózis esetén évenkénti ultrahangvizsgálat és szérum-AFP ellenőrzése szükséges.
- Kiemelendő a daganatokkal kapcsolatos betegoktatás a transzplantációt megelőzően, illetve utána is.
- Fontos az önvizsgálat, különösen emlő-, bőr- és heretumorok kapcsán, amelyre szintén fontos felhívni a figyelmet.
- A dohányzás abbahagyására biztatni minden szervtranszplantált beteget (102).
- A saját vese daganatainak szűrését nem javasolja.

5. A European Association of Urology 2005-ben megjelent és legutoljára 2018-ban frissített ajánlása a fentiekkel ellentétben évenkénti saját vese és graft ultrahang kontrollt javasol (122).

A nemzetközi guideline-októl eltérően azonban egyes szerzők a vese daganatainak lényegesen szigorúbb kontrollját ajánlják, amelyen belül kiemelt szerep jut a szerzett cisztás vesebetegség által érintetteknek, illetve azoknak, akiknek veséjében komplikált ciszta található. A veserákra, mint az ultrahangvizsgálattal szűrhető leggyakoribb poszttranszplantációs tumorra vonatkozó legszorosabb szerzői ajánlásokat az alábbiak szerint lehet összefoglalni:

- Minden vesetranszplantált esetén a zsugorvesék évenkénti kontrollja.
- ACKD és egyértelműen benignus ciszták jelenléte esetén (Bosniak I. és II. kategória) évenkénti két alkalommal történő szűrés.
- ACKD és Bosniak II.F ciszta esetén negyedévente ultrahangvizsgálat és évente kontrasztanyagot CT- vagy MR-vizsgálat. Progresszió esetén akkor is nefrektómia javasolt, ha a ciszta nem tartozik még a Bosniak III. vagy IV. kategóriába.
- Bosniak III. és IV. kategória esetén nefrektómia (83, 123).

Az olasz nefrológustársaság szintén szigorúbb szűrési rendszert fogalmaz meg: évenkénti ultrahangvizsgálatot javasolnak minden vesetranszplantáltaknak, akinek akár egyetlen veseciszta is található a zsugorveséjében, emellett kétéventi vizsgálatot írnak elő azon 60 év feletti betegeknek, akik legalább 5 évet töltöttek dialízisen (124).

Ami a daganatok szűrővizsgálatára vonatkozó nemzetközi ajánlásokkal kapcsolatban összességében elmondható, hogy mindegyik kiemelt jelentőséget tulajdonít a bőr tumoros elváltozásainak időben történő felismerésére, illetve a krónikus májbetegség szoros

kontrolljára. Ugyanakkor a többi daganat esetén nem tesznek különbséget a lakosság és a transzplantált populáció között. A veserák szűrését az átlagpopulációval összehasonlítva lényegesen magasabb előfordulása ellenére sem javasolja az ajánlások többsége. Ennek oka alapvetően abban rejlik, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre még elég bizonyíték ennek előnyeiről és hátrányairól.

A transzplantáltak onkológiai szűrésére vonatkozó ajánlásokkal kapcsolatban azonban általános kritikaként megfogalmazható, hogy azok megalkotásába jellemzően nem vonták be az egyéb releváns társszakmák képviselőit, mint például onkológusokat, népegészségügyi szakértőket (119). A másik fontos szempont, melyet figyelembe kell venni ezen iránymutatások értelmezésénél, hogy alapvetően az átlagpopulációra vonatkozó szabályokat extrapolálják a szervtranszplantáltakra, többségük nem veszi figyelembe a csökkent várható élettartamot és az egyéb potenciális halálóki tényezőket.

Az átlagpopuláció szintjén is igaz azonban, hogy a szűrővizsgálatok nem jelentenek előnyt mindenkinek. Irodalmi adatok alapján kevésbé előnyös, sőt, akár káros is lehet szűrővizsgálatokon részt venni olyanoknak, akiknek várható élettartama 5–10 évre becsülhető, vagy súlyos társbetegségeiben szenvednek (119). A transzplantáltak onkológiai szűrésének hatékonyságára vonatkozóan nincsenek randomizált kontrollvizsgálatok, melynek oka a megvalósítási nehézségekben keresendő.

Fontos ugyanakkor hangsúlyt fektetni arra, hogy bizonyos betegcsoportok, mint például a szerzett cisztás vesebetegség, az analgetikum nefropátiában szenvedők, a hepatitisz-B- és -C-fertőzöttek, illetve azok, akiknek kórtörténetében korábbi daganatos betegség szerepel, speciális figyelmet igényelnek (119).

III. Célkitűzés

A Bevezetőben elmondottak alapján a malignus daganatok gyakoribb előfordulása és rosszabb prognózisa miatt a vesetranszplantáltak gondozásában kiemelt jelentőségű szempont a neoplasztikus betegségek megelőzése és szűrése. Az átlagpopulációból származó tapasztalatok alapján azt feltételezhetnénk, hogy a transzplantáltak rutinszerű szűrése korábbi diagnózist és hamarabb megkezdett terápiát jelenthetne. Ennek ellenére a szakirodalmi adatokat áttekintve a nemzetközi ajánlások csak a bőr daganatainak vizsgálatával és a krónikus májbeteggek kontrolljával kapcsolatban tesznek egyöntetű javaslatot onkológiai szűrésre. Ugyanakkor az átlagpopuláció szintjén is gyakori egyéb daganatokra vonatkozóan, mint például az emlőrák és a kolorektális daganatok, az általános szűrési irányelveket tüntetik fel. A széles körben elfogadott nemzetközi irányelvek emellett nem javasolják azon tumorok szűrését, melyek vesetranszplantáltak körében fokozott rizikót jelentenek és ultrahangvizsgálattal hatékonyan felismerhetők. Idetartozik többek között a pajzsmirigyrák, a húgyhólyagdaganat és a zsugorvesében kialakuló vesetumor. Utóbbi a leggyakoribb szűrhető szolid, nem bőreredetű poszttranszplantációs daganatnak tekinthető, amely lényegesen nagyobb arányban fordul elő vesetranszplantáltaknál, mint a normál populáció körében. Összességében elmondható, hogy a veseátültetést követően kialakuló rosszindulatú betegségek kiemelt egészségügyi problémát jelentenek a transzplantált betegek számára, ugyanakkor a szakmai irányelvek az onkológiai szűrések tekintetében nem tesznek érdemi különbséget a transzplantáltak és az átlagpopuláció között, mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat, amely a szűrés előnyeit egyértelműen alátámasztaná. Fontos tehát emiatt, hogy minél nagyobb számban álljon rendelkezésünkre információ a poszttranszplantációs daganatok előfordulásáról, fajtáiról, szűrési lehetőségeiről, a szűrővizsgálatok hatékonyságáról és a betegség prognózisáról, valamint, hogy megismerjük saját centrumunk jellegzetességeit a fenti kérdések tekintetében. Munkám során az vezérelt, hogy a fenti szempontok alapján a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján gondozott veseátültetett betegekről minél pontosabb képet kaphassak, amely nélkülözhetetlen a minél hatékonyabb képalkotó vizsgálatokkal végzett hazai onkológiai szűrővizsgálati protokoll meghatározásához.

Kutatómunkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

- Milyen főbb onkológiai rizikófaktorokkal rendelkeznek a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján gondozott vesetranszplantált betegek?
- Milyen következtetéseket lehet levonni az Intézetünkben végzett hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok során felismert tumorok fajtáiról, stádiumáról, illetve a tumorkialakulást esetlegesen befolyásoló tényezőkről?
- Milyen szűrési hajlandóság tapasztalható a vesetranszplantáltak körében, illetve az ultrahanggal felfedezett tumorok milyen arányban kerülnek szűrés során felismerésre?
- Vannak-e lényeges különbségek a szűrővizsgálatokon, illetve az egyéb indikációval végzett vizsgálatok során felismert saját vesében kialakult daganatok méretében, stádiumában, illetve a túlélési adatok tekintetében?

IV. Módszerek

IV.1. Vesetranszplantáltak onkológiai rizikófaktorainak kérdőíves felmérése

Annak érdekében, hogy képet kaphassunk a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján gondozott vesetranszplantáltak onkológiai veszélyeztetettségéről, 2013 októbere és 2014 júliusa között kérdőíves vizsgálatot végeztem a legfontosabb rizikófaktorok felmérésére (125). Saját szerkesztésű kérdőívet használtunk, melynek kérdéseit a 3. számú táblázat szemlélteti.

3. táblázat. Az onkológiai rizikófaktorok felmérésére szolgáló kérdőívünk

Vesetranszplantált betegek részére

Tisztelt Hölgyem/ Uram!

Az alábbi kérdőív a szervátültetésen átesett páciensek éves egészségügyi szűrésének részét képezi. Kérem, segítse gyógyító munkánkat válaszaival, hogy a legmegfelelőbb ellátást biztosíthassuk Önnek!

Természetesen az orvosi titoktartási kötelezettségnek megfelelően az adataikat bizalmasan kezeljük.

Alap adatok	
Név	
Születési dátum és életkor	
Testsúly	
Testmagasság	
Szervátültetéssel kapcsolatos kérdések	
Mennyi időn keresztül szorult művesekezelésre?	
Mikor került várólistára?	
Élődonoros veseátültetésen esett át?	Igen / Nem
Milyen vesebetegség miatt vált szükségessé a szervátültetés?	
Szervátültetés időpontja (Amennyiben többszöri átültetése is volt, kérem, írja be az egyes beültetések időpontjait!)	
A beültetett szerv védelmére milyen gyógyszereket szed (immunszuppresszív szerek)? Ha lehet, adja meg kérem ezek adagját is!	
Változtattak-e az immunszuppresszív gyógyszereit? Ha igen, miről mire váltottak?	
Kilökődési reakció miatt kezelték-e?	Igen / Nem

Általános kérdések	
Mikor volt utoljára ultrahang- vagy mellkasi röntgenvizsgálaton?	
Előfordult-e daganatos megbetegedés egyenes ági hozzátartozói körében?	
Amennyiben igen, milyen típusú daganatot és kiben diagnosztizáltak?	
Volt-e Önnek a szervátültetés előtt daganatos betegsége?	Igen / Nem
Amennyiben igen, melyik szervben?	
Volt-e Önnek a szervátültetés óta daganatos betegsége?	Igen / Nem
Amennyiben igen, melyik szervben?	
Amennyiben volt daganata, szűrés során derült-e fény rá, vagy panaszok kapcsán került felfedezésre?	Tünetmentes volt / panaszokat okozott
Dohányzik-e, amennyiben igen, mióta?	
Ha már leszokott a dohányzásról, mennyi ideig dohányzott korábban?	
Naponta elszívott cigaretták száma (amennyiben már leszokott, korábban mennyit szivott?)	
Alkoholt fogyaszt-e? Mennyit fogyaszt egy átlagos napon?	
Cukorbetegség ismert-e Önnél?	Igen / Nem
Sok időt tölt-e napon?	Igen / Nem
Szokott-e szoláriumba járni?	Igen / Nem
Hepatitis B- vagy C- fertőzés ismert-e Önnél, ha igen, mióta?	
Jár-e nőgyógyászati szűrésre? Ha igen, milyen gyakran?	
Jár-e emlőszűrésre? Ha igen, milyen gyakran?	
Jár-e bőrgyógyászati szűrésre? Ha igen, milyen gyakran?	

A kérdések megfogalmazásánál szempont volt a rövid terjedelem, és a betegek számára egyértelmű, lényegre törő kérdések használata. A kinyomtatott kérdőíveket a nefrológiai ambulancián megjelent vesetranszplantált beteg kapták meg, amelyet az ambulancián dolgozó asszisztensek gyűjtöttek össze a vizsgálatok végeztével. Egy páciens csak egy kérdőívet tölthetett ki. A megválaszolt kérdőíveket a nefrológus kollégák átnézték, illetve a válaszadás során felmerülő kérdéseket megbeszéltek az érintett transzplantáltakal. A vizsgálatban való részvétel önkéntes alapon történt. A páciensekkel ismertettük a kutatás célját, miszerint a rizikófaktorok felmérésével az onkológiai szűrővizsgálatok

optimalizálásához, személyre szabottabb jellegéhez szeretnénk hozzájárulni. A vizsgálati idő alatt 530 teljesen kitöltött kérdőívet dolgoztam fel.

A kérdések többek között a betegek alapvető antropometriai paramétereire, a vesepótló kezelésük (dialízis) időtartamára, a veseátültetés óta eltelt időre, továbbá az egészségkárosító tényezőkre – mint például a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a napozás, UV-sugárhatás – vonatkoztak. Az onkológiai anamnézis kapcsán a transzplantációt megelőzően, illetve a veseátültetést követően kialakult esetleges tumoros megbetegedésekre, valamint a családban előforduló rosszindulatú daganatokra voltunk kíváncsiak. Vizsgáltuk továbbá a társbetegségek meglétét, így a cukorbetegséget, a hepatitisz-B-, illetve -C-fertőzést. Rákérdeztünk az általános populációban is alapvetőnek számító onkológiai szűrővizsgálatokon, mint a nőgyógyászati, az emlő- és a bőrgyógyászati szűréseken való részvételi aktivitásra is.

IV.2. Vesetranszplantáltak ultrahanggal végzett szűrővizsgálatainak feldolgozása

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 2012. 01. 01-jétől 2016. 12. 31-ig terjedő időszak alatt hasi ultrahangvizsgálaton megjelent vesetranszplantáltak szűrő jellegű képalkotó eredményeit dolgoztam fel retrospektív módon, a MedSol kórházi informatikai rendszer adatbázisa alapján (126). A vizsgálatok Toshiba Aplio XV és Toshiba Xario 50 ultrahangkészülékkel (Toshiba Medical Systems, Japán) konvex vizsgálófej (1–5 MHz) használatával radiológus szakorvos által, vagy szakorvosi felügyelet mellett történtek. Tekintettel arra, hogy nincs lehetőség a szűrővizsgálatok specifikus listázására, ezért a „Duplex UH, átültetett szerv” WHO-kóddal jelölt vizsgálatokat gyűjtöttem össze első lépésben. Ez összesen 6103 esetet jelentett. Kizárási kritériumként a májtranszplantált betegek és a vesegraftok célzott ultrahangvizsgálatait tekintettem. Az így listázott leleteket egyesével átolvasva válogattam ki a végül veseátültetetteken végzett hasi-kismedencei és graft-ultrahangvizsgálásokat. Végül egy 1687 vesereciens adatait tartalmazó adatbázist nyertem további feldolgozáshoz, amely tartalmazta az onkológiai szűrés céljából végzett szűrővizsgálásokat a panaszok kapcsán, illetve a transzplantációt követő zárővizsgálatok részeként végzett ultrahangvizsgálatok eredményeit is. Szűrésnek azokat a vizsgálatokat tekintettem, amelyeket évi rendszerességgel tünet- és panaszmentes egyéneken végeztek.

Amennyiben egy veseátültetett személy az adott naptári éven belül több alkalommal is részt vett a fenti szempontoknak megfelelő vizsgálaton, úgy minden egyes vizsgálata feldolgozásra került. A vesetumорок stádiumát a The American Joint Committee on Cancer 2018-ban bemutatott 8. tumor-nyirokcsomómetasztázis (TNM) stádiummeghatározási rendszere alapján ítélt meg (127).

IV.3. Statisztikai módszerek

Kétmintás t-próbát alkalmaztunk az alábbiak kérdések megítélésére:

- Van-e különbség a tumoros és nem tumoros betegek közötti életkori megoszlás, a transzplantáció óta eltelt idő, illetve a dialíziskezelés hosszának tekintetében?
- A szűrésen felismert és nem szűrés kapcsán diagnosztizált vesetumorosok esetén van-e különbség a tumorméret, illetve az utolsó képalkotók között eltelt idő tekintetében. Ezeket a tesztek Mann–Whitney U-próbával is megerősíttem.

A Levene-teszt szignifikanciája miatt Welch-féle d-próbát alkalmaztam a képalkotó vizsgálatokkal felismert vesetumoros betegek körében a szűrt és nem szűrt csoport tekintetében a túlélési adatok közötti különbség megítélésére.

Varianciaanalízist (ANOVA) végeztem a nem tumoros transzplantáltak, a veserákkal, illetve egyéb daganattípussal diagnosztizáltak életkori jellegzetességeinek megítélésére. Ugyanezt Kruskal–Wallis-teszttel is megerősíttem.

Khi-négyzet-tesztet végeztem az alábbi kérdések vizsgálatára:

- Kimutatható-e különbség a vesetumorral diagnosztizált transzplantáltak nemek szerinti megoszlásában?
- A vesepótló kezelés, valamint a donáció formáját tekintve van-e különbség a vesetumoros és nem tumoros transzplantáltak között?
- Igazolható-e összefüggés a dohányzás és a tumorgyakoriság között?

Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket fogadtam el. Az adatok elemzését SPSS statisztikai programmal (SPSS Version 27 -IBM Corp., Armonk, N.Y., United States) végeztem.

A disszertáció alapját képező kutatás (etikai engedély ügyiratszám: IV/9316-1/2021/EKU) további betegek bevonásával jelenleg is zajlik.

V. Eredmények

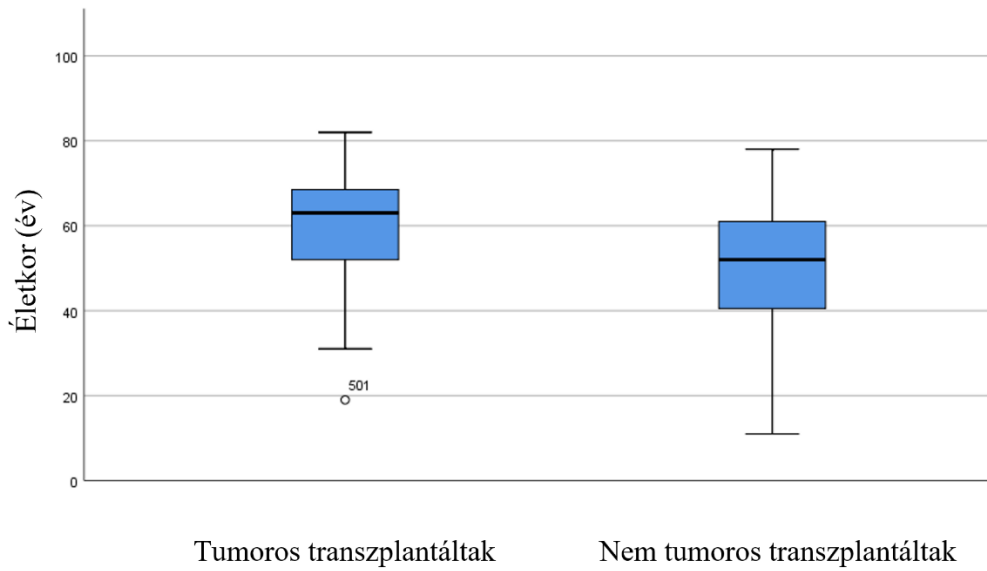
V.1. A kérdőíves felmérés eredményei

A Transzplantációs és Sebészeti Klinika nefrológiai ambulanciáján végzett felmérés során összesen 530 kitöltött kérdőív került feldolgozásra. A vizsgálatban részt vevők között összesen 30 szekunder és 3 terciér vesetranszplantált vett részt. A válaszadók közül 55 fő (10,4%) számolt be poszttranszplantációs daganatról.

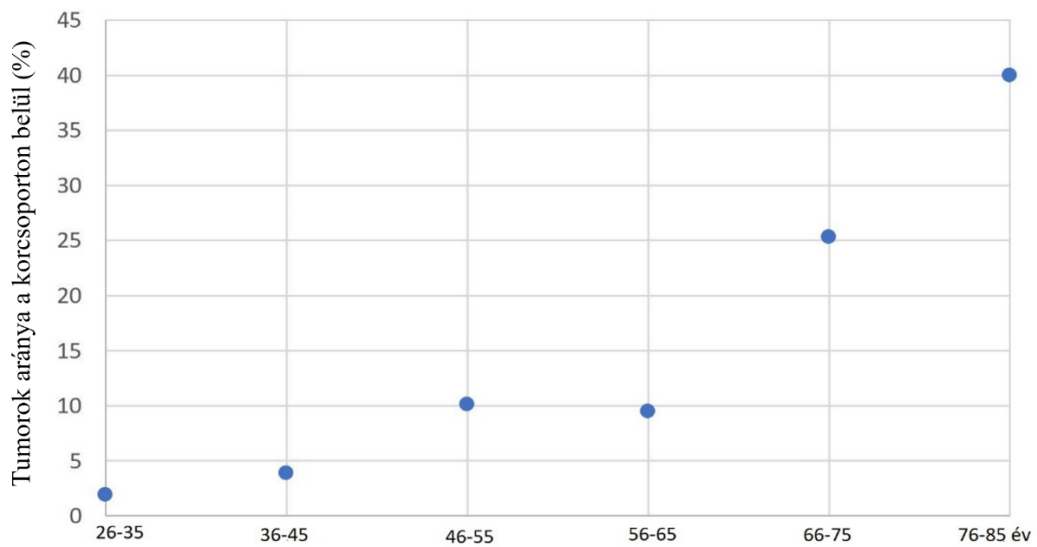
V.1.1. Demográfiai adatok

A felmérésben részt vevők között a férfi-nő arány 1,27:1 (297:233) volt. Eredményeim alapján a nemi megoszlás független változónak tekinthető. A poszttranszplantációs tumorok szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő férfiakban ($p=0,04$; konfidenciaintervallum [CI]: 95%; odds ratio [OR]:1,757). A kérdőív kitöltése során a transzplantáció után kialakuló tumort említő válaszadók 67,8%-a volt férfi.

Az átlagos életkor $51,9 \pm 13,4$ év volt; minimum (min.): 31; maximum (max.): 82 év. A férfiak átlagos életkora $51,26 \pm 13,55$ év, míg a nőké $52,61 \pm 13,94$ év volt. Az ötvenedik életévüket a válaszadók 59%-a ($n=313$) töltötte be. Az életkor előre haladtával a daganatok száma és aránya egyaránt szignifikánsan ($p<0,01$) növekvő tendenciát mutatott. A tumoros és nem tumoros transzplantáltak átlagos életkorának összehasonlítását a 4. ábra, míg a különböző életkorcsoportokban előforduló daganatos betegek arányát az 5. ábra szemlélteti. A malignus betegségek 94%-a ($n=50$) 46 éven felüli korosztályból került ki. A 46–55 év közötti és az 55–65 éves korcsoportban a tumorok előfordulása 10% ($n=12$), illetve 9% ($n=14$) volt. A 66–75 éves korosztályban ezzel szemben ez az arány már 25% ($n=20$) volt, míg a legidősebb, 76–85 éves korcsoportnak már 40%-a ($n=4$) számolt be tumoros betegségről.



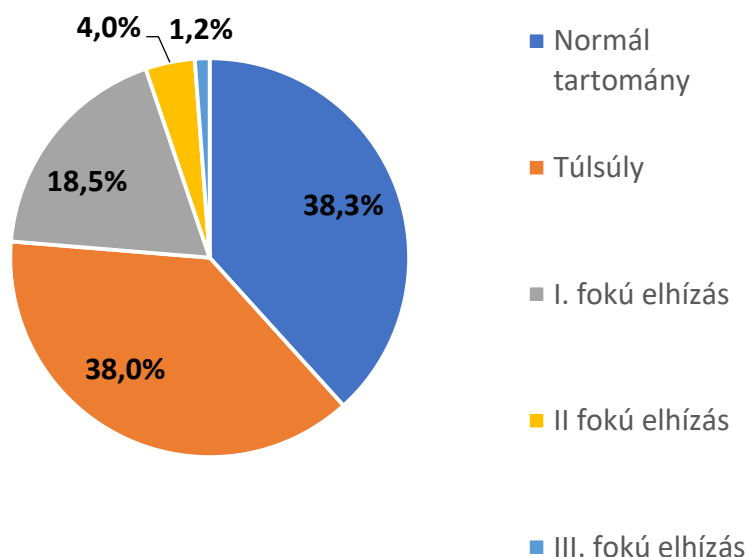
4. ábra. Tumoros és nem tumoros transzplantáltak átlagos életkorának összehasonlítása



5. ábra. Poszttranszplantációs tumorok aránya az egyes életkorcsoportokban

V.1.2. Testtömeg

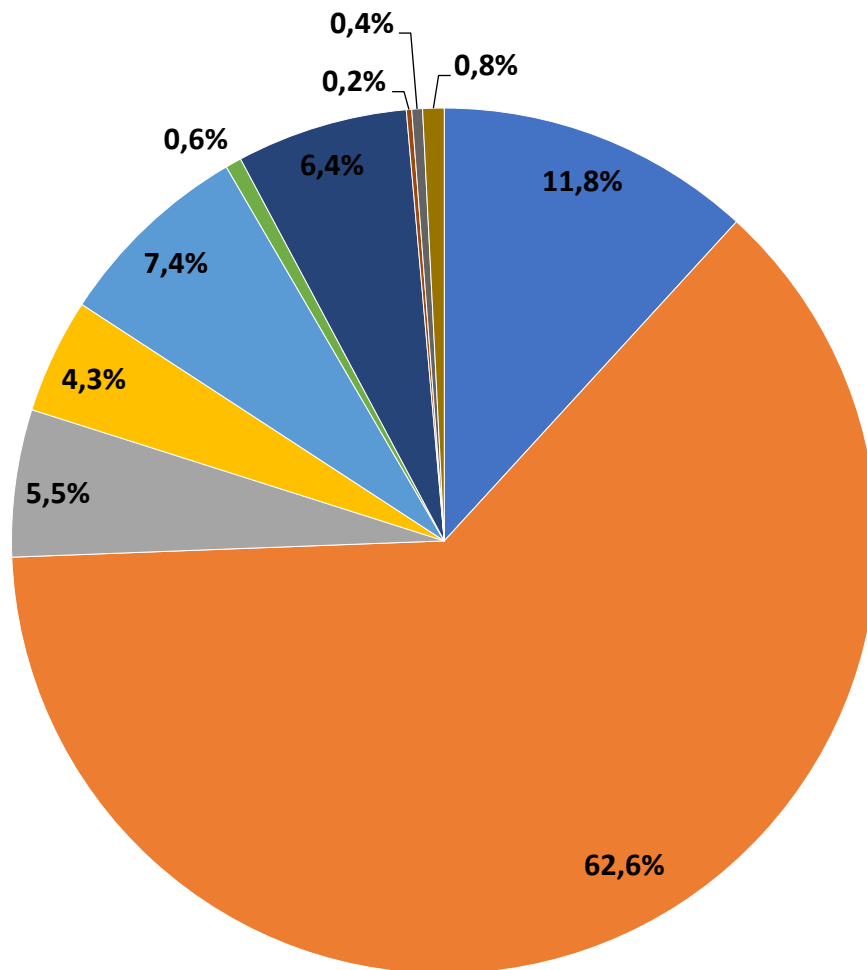
A vizsgálatban részt vevő betegek átlagos testtömegindexe (body mass index – BMI) 26,69 volt. A WHO szerinti beosztás alapján normál értéktartományba (BMI: 18,5–24,99) 38,3 százalékuk tartozott. Harmincnegyven százalékuk mondható túlsúlyosnak (BMI: 25–29,99), 18,5 százalék sorolható testtömegindexe alapján az I. fokú (BMI: 30–34,99), 4 százalék a II. fokú (BMI: 35–39,99) és 1,2% a III. fokú (BMI ≥ 40) elhízás kategóriájába. A vesetranszplantáltak testtömegindexének megoszlását az 6. ábra szemlélteti.



6. ábra. BMI-megoszlás a vesetranszplantáltak körében

V.1.3. Immunszuppresszió

A leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszáns gyógyszerkombináció a calcineurin-inhibitor és antimetabolit együttes alkalmazása volt, melyben a vizsgálatban résztvevők 62%-a részesült. Az immunszuppresszív gyógyszer-kombinációk megoszlását a 7. ábra szemlélteti. Akut rejekció miatt a betegek 21%-át kezelték.

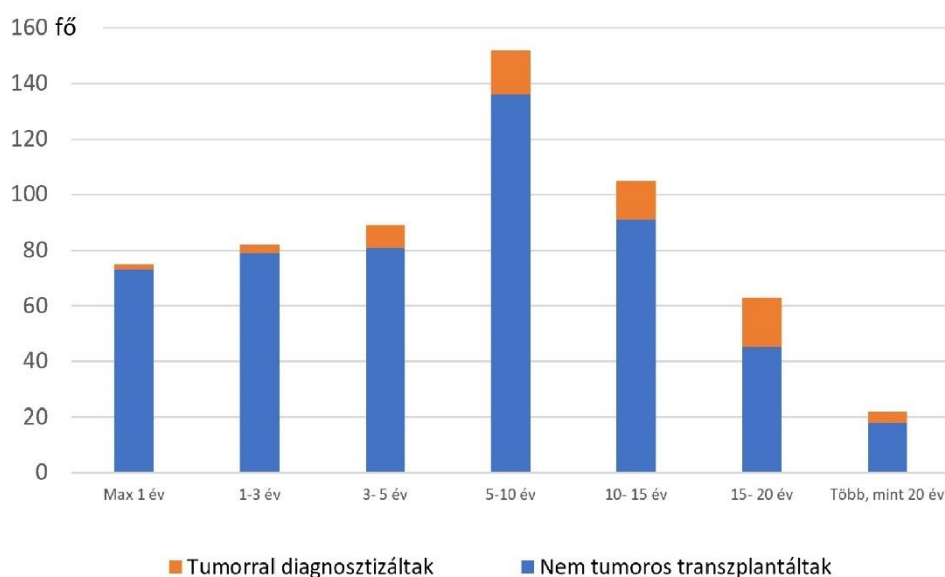


- Kalcineurininhibitor, antimetabolit, szteroid
- Kalcineurininhibitor, antimetabolit
- Kalcineurininhibitor, szteroid
- mTOR inhibitor, antimetabolit, szteroid
- Kalcineurininhibitor
- Antimetabolit, szteroid
- Kalcineurininhibitor, mTOR inhibitor
- Azatioprin, mTOR inhibitor
- Kalcineurininhibitor, mTOR gátló, szteroid
- Azatioprin, kalcineurininhibitor, szteroid

7. ábra. Az immunszuppresszív gyógyszer-kombinációk megoszlása

V.1.4. A vesetranszplantáció óta eltelt idő

A veseátültetés óta eltelt idő az összes beteget tekintve átlagosan $88,27 \pm 71,52$ hónap volt. Ez az érték átlagosan $127,38 \pm 75,08$ hónap volt azoknál a betegeknél, akiknél poszttranszplantációs daganat fejlődött ki. A tumorok előfordulása, valamint relatív aránya is szignifikánsan ($p < 0,01$) növekedett az átültetés óta eltelt idővel párhuzamosan, melyet a 8. ábra szemléltet.



8. ábra. A poszttranszplantációs tumorok gyakorisága a transzplantáció óta eltelt idő függvényében

V.1.5. Dialíziskezelés hossza

A vesepótló kezelés átlagos időtartama az összes válaszadó esetén $35,42 \pm 34,93$ hónap volt, míg azok, akiknél malignitás megjelent, átlagosan $30,36 \pm 24,8$ hónapot töltöttek dialízisen. A művesekezelés és a transzplantáció óta eltelt idő együttes átlaga $121,49 \pm 77,0$ hónap az összes transzplantáltat tekintve, és $156,25 \pm 73,22$ hónap a tumorraal diagnosztizáltak körében.

V.1.6. Dohányzás

A felmérésben résztvevők 11,5%-a (n=61) jellemezte magát aktív dohányosként, melynek időtartama átlagosan $21,23 \pm 13,34$ év volt. A megkérdezettek 40,3%-a (n=214) számolt be arról, hogy korábban tartósabban dohányzott. Utóbbi csoportból 10,7%-nál (n=23) alakult ki tumor. Azok, akik leszoktak a dohányzásról, saját bevallásuk alapján átlagosan $19,37 \pm 13,02$ évig dohányoztak. A dohányzók között daganatok megjelenésével azok között találkoztunk, akiknél a naponta elszívott cigaretták száma több mint 4 szál volt. A vizsgálatban részt vevők 20%-a (n=106) szív napi 5–18 szál cigarettát, ezen betegek 13%-ának (n=14) anamnézisében szerepel poszttranszplantációs daganat. A megkérdezettek 15%-a (n=82) naponta legalább egy csomag cigarettát szív el, közöttük 9,7% esetében (n=8) fejlődött ki daganat.

Az általunk vizsgálat populációból származó adatok alapján a dohányzást nem lehetett önmagában független változónak tekinteni, mivel a malignus betegségek gyakorisága nem volt magasabb a dohányosokban, mint a nem dohányzók esetén (OR: 0,523).

V.1.7. Onkológiai anamnézis

V.1.7.1. Családi kórtörténet

A vizsgálatban résztvevők 26,6%-a (n=141) számolt be egyenes ági rokonságában (szülő, testvér, gyerek) előforduló daganatról.

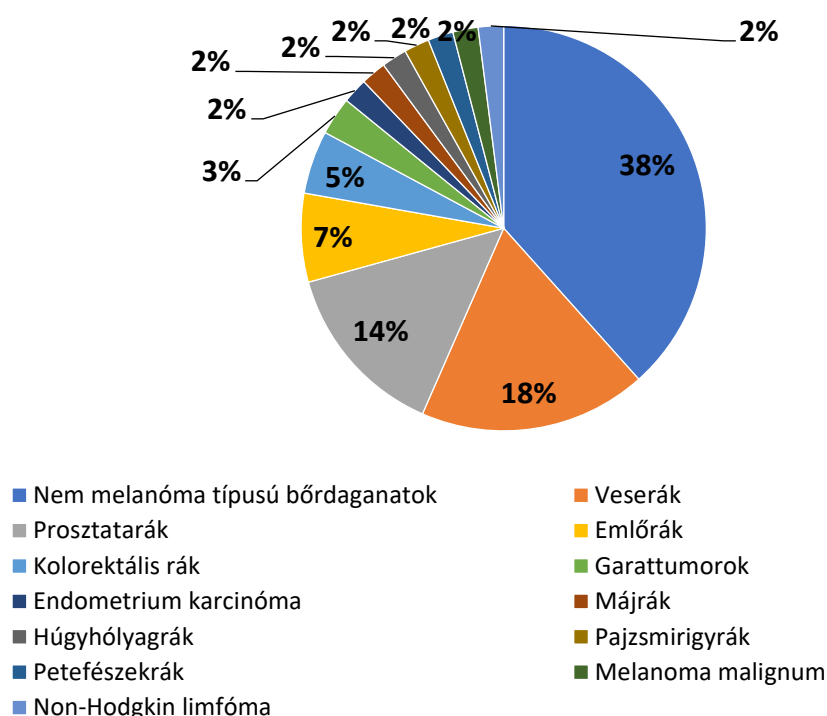
V.1.7.2. Egyéni anamnézis

Transzplantációt megelőző daganatos megbetegedés

A megkérdezettek 4%-át (n=22) érintette tumoros betegség a transzplantációt megelőzően. Ezek közül a leggyakoribb a veserák volt (n=5), melyen kívül még szeminóma (n=3), bazalióma (n=3), méhnyakrák (n=3), kolorektális karcinóma (n=2), emlőrák (n=2), prosztatatarák (n=1), oszteosarkóma (n=1), tüdőtumor (n=1), valamint egy páciens esetében melanoma malignum és bazalióma együttesen fordult elő a kórtörténetben.

Transzplantációt követően kialakult tumzorok

A kérdőívet kitöltő veserecipiensek 10,4%-ánál, összesen 55 betegnél alakult ki poszttranszplantációs daganat. A leggyakoribbak ezek közül a bőr nem melanómás daganatai voltak. A bazaliómák és spinaliómák a daganatos betegségek 38%-át (n=21) jelentették. Második leggyakoribb poszttranszplantációs tumor a vesedaganat volt, melyről a tumoros betegek 18%-a (n=10) számolt be. Ezt követte prosztatatarák, amely az érintett transzplantáltak 14%-ánál (n=8) jelentkezett, majd az emlőrák (7%, n=4). Ezen túl 5% (n=3) számolt be kolorektális daganatról és 4% (n=2) garatrákról. Egy-egy betegnél fordult elő endometrium-, máj-, húgyhólyag-, pajzsmirigy- és petefészekrák, valamint melanoma malignum és non-Hodgkin-limfóma. Ezek a poszttranszplantációs tumorok 2-2%-át tették ki. Három recipiens (5%) számolt be a fentiek közül többfajta poszttranszplantációs daganatról is. Egyikük esetében prostata-, húgyhólyagtumor mellett spinalióma szerepelt az anamnézisben. Egy páciensnél emlő- és veserák alakult ki, míg a harmadik válaszadónál a veserák mellett non-Hodgkin-limfóma jelentkezett. A válaszadók elmondása alapján 43,9%-uk (n=24) volt tünetmentes a tumor felfedezésekor. A poszttranszplantációs daganatokról származó eredményeket a 9. ábra szemlélteti.



9. ábra. A kérdőíves felmérésben szereplő poszttranszplantációs tumorok megoszlása

V.1.8. Társbetegségek

A megkérdezettek közül 116 fő (21,8%) áll diabetes mellitus miatt kezelés alatt. 5 beteg (0,9%) számolt be HBV-, továbbá 11 fő (2,1%) HCV-fertőzésről.

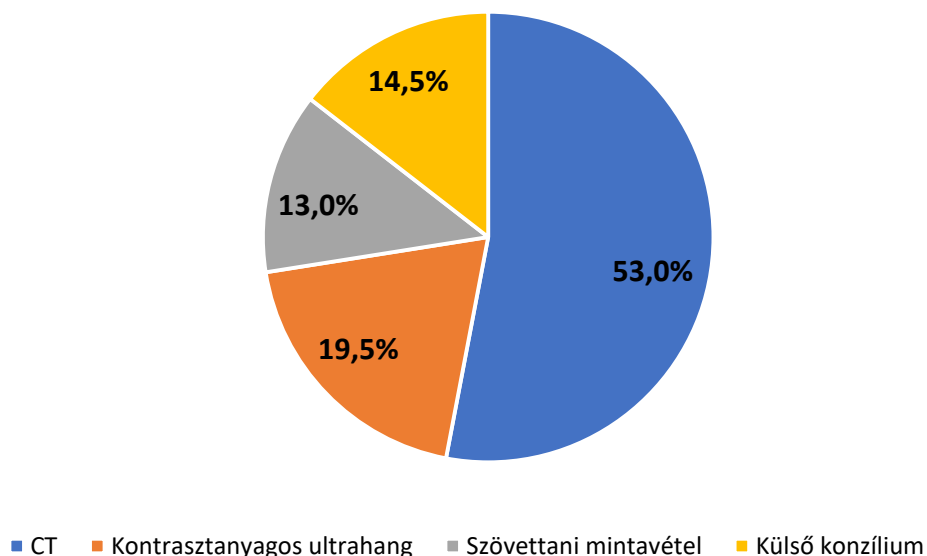
V.1.9. A betegek onkológiai szűrővizsgálatokon való részvétele

- Méhnyakrákszűrésén a 18 év feletti nők (231 fő) összesen 83,5%-a (n=193) szokott rendszeresen, évente részt venni. Az ide vonatkozó onkológiai rizikófaktorok közül kiemelendő, hogy 28,6 százalék (n=66) dohányzott valaha, vagy dohányzik jelenleg is.
- Mammográfián a 45 év feletti nők 83,6%-a (n=169) szokott valamilyen rendszerességgel részt venni, de az átlagpopulációban normál rizikó esetén javasolt 2 évente történő szűrésen csak 23%-uk (n=46) jelenik meg saját bevallásuk alapján. Az életkoruk alapján (betöltött 45. életév) emlőrákra magasabb rizikójúnak tekinthető nők 30,2%-a (n=61) diabéteszes. Az emlőrák rizikófaktorai közül kiemelendő, hogy a posztmenopauzális nők 53,7%-a (n=81) túlsúlyos vagy elhízott.
- A felmérésben résztvevők 83,8 százaléka (n=440) jelent meg egy éven belül éves mellkasi röntgen-, valamint hasi ultrahangvizsgálaton.
- A vastagbél-tumorerő tekintetében az átlagpopulációból származó adatok alapján fokozott rizikójúnak tekinthetők az 50. évüket betöltött egyének. A vizsgálatban résztvevők 59%-a tartozik ebbe a korosztályba. Kolorektális daganatok kialakulásával kapcsolatban rizikótényezőnek tekinthető még a 30 feletti BMI-érték (128), valamint a diabetes mellitus is (129). Előbbi az 50 év felettiak esetén a megkérdezettek 13%-át (n=69), míg utóbbi 26,8%-át (n=84) érinti.
- Fokozott rizikónak tekinthető az 50. életév előtt legalább 10 éve zajló immunszuppresszív kezelés is. A megkérdezettek 10,19%-a (n=52) tartozik ide.
- Dermatológiai szűrésén a betegek 29,9%-a (n=159) vesz részt. A résztvevők 20%-a (n=106) gondolja úgy, hogy sok időt tölt napon. A válaszadók 4%-a (n=21) szokott szoláriumba járni.

V.2. Hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok eredményeinek feldolgozása

V.2.1. Onkológiai szűrés céljából végzett ultrahangvizsgálatok eredményei

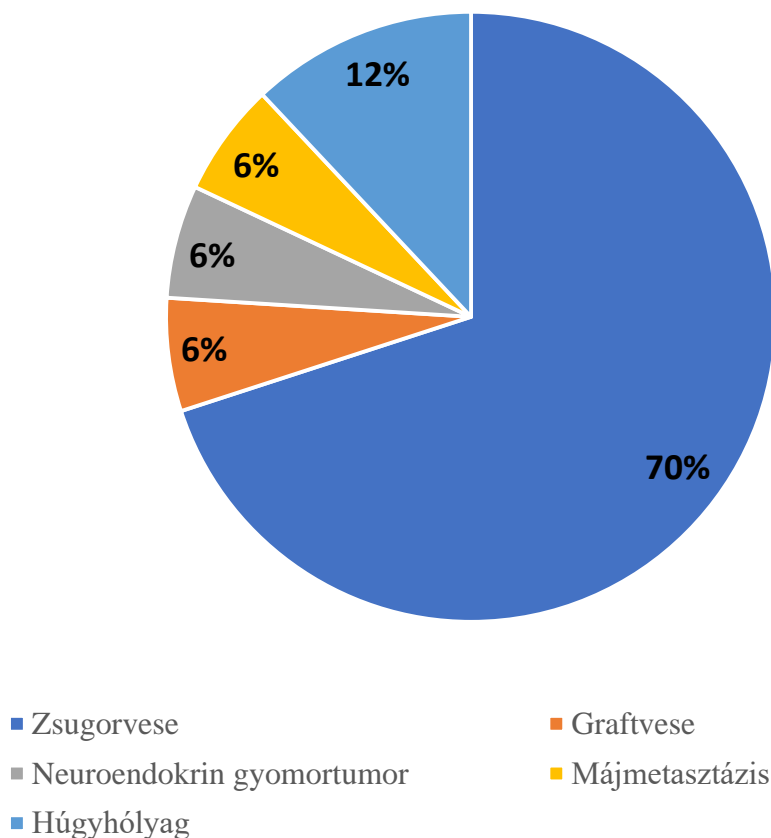
Kutatómunkám másik fejezete az Intézetünkben vesetranszplantáltakon végzett hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok eredményeinek feldolgozása volt, amelyeket többek között a vesék, a máj és epeutak és epehólyag, a hasnyálmirigy, a húgyhólyag daganatainak felismerésére végzünk. A vizsgálati időszakot jelentő 5 év során a veseátültetett személyeken végzett hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok száma 1687 volt, melyből 1444 (85,6%) volt szűrővizsgálat. A vizsgálatokon részt vevők között a férfi-nő arány 1,38:1, az átlagéletkor $52,33 \pm 13,16$ év volt. A szűrővizsgálatok 6,6%-ánál merült fel térfoglaló folyamat lehetősége, ez összesen 96 pácienszt jelentett. A pozitív vagy legalább bizonytalan véleményt megfogalmazó ultrahangvizsgálatot az esetek 53 százalékában (n=51) CT-vizsgálat, 19,5%-ban (n=19) kontrasztanyagossal ultrahang, 13%-ban (n=12) szövettani mintavétel 14,5%-ban (n=14) külső konzílium (nőgyógyászati, illetve urológiai vizsgálat) követte. A tumorgyanút leíró ultrahangvizsgálatot követő első további diagnosztikus lépést jelentő vizsgálatokat a 10. ábra szemlélteti.



10. ábra. A tumorgyanút felvető szűrő jellegű ultrahangvizsgálatot követő első további diagnosztikus lépések megoszlása

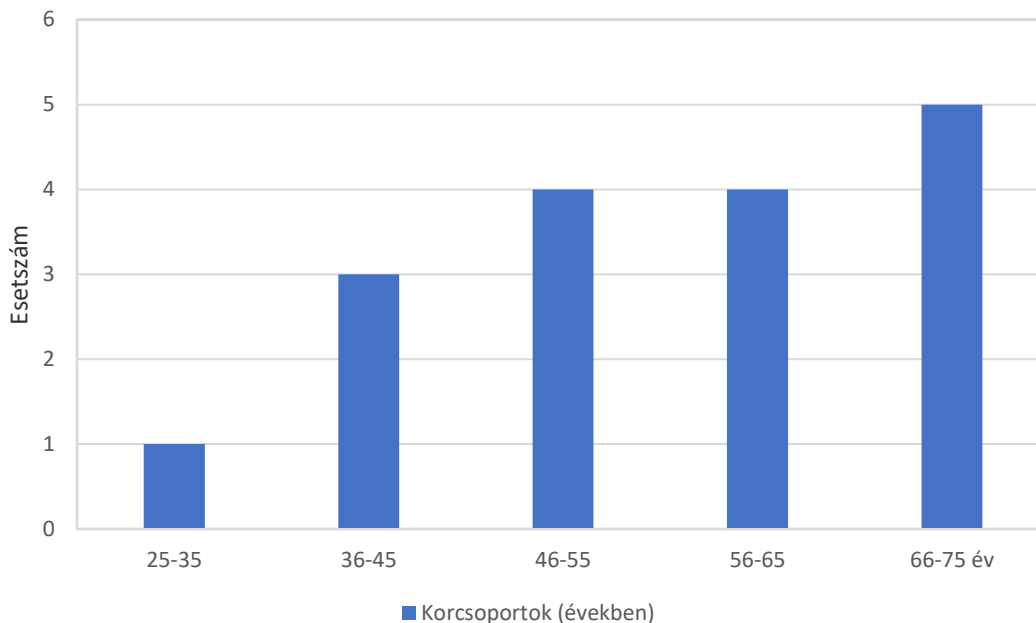
A szűrővizsgálatok esetén a további kivizsgálás során végül 17 esetben igazolódott malignitás, ez az összes onkológiai szűrő jelleggel végzett ultrahangvizsgálat 1,2 százalékát jelentette. A fent említett 17 tumoros páciensből 12 beteget diagnosztizáltak zsugorvesében kialakult tumorról, ez az összes ultrahanggal felfedezett tumor csaknem 71 százalékát jelentette.

A fentiek közül három páciens esetében mindkét saját vesében kialakult térfoglaló folyamat, valamint egy betegnél kétoldali duplex tumor igazolódott. Egy esetben a vesegraftban alakult ki rosszindulatú elváltozás. A vizsgált időszakban szűrés során került felismerésre továbbá két húgyhólyagdaganat, egy neuroendokrin gyomortumor, valamint egy emlőtumorból származó májmetasztázis is. Ebben az esetben a primer tumor idáig ismeretlen volt, a szűrésen felfedezett májajttét kapcsán derült rá fény. Az ultrahangos szűrővizsgálatok során felfedezett poszttranszplantációs daganatok megoszlását a 11. ábra szemlélteti.



11. ábra. Ultrahanggal végzett éves szűrővizsgálat során felfedezett poszttranszplantációs daganatok megoszlása

A malignus betegséggel igazolt páciensek átlagéletkora a tumordiagnóziskor $55,6 \pm 12,58$ év volt. A tumoros betegek életkorát korcsoportok szerinti bontásban a 12. ábra mutatja.

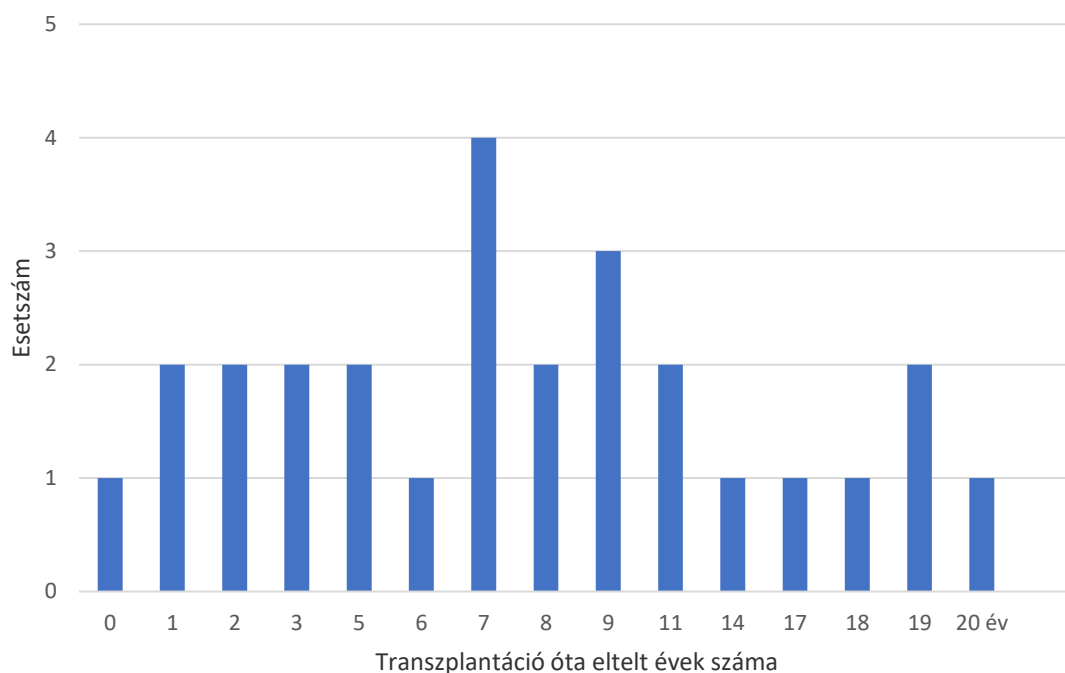


12. ábra. Az ultrahanggal végzett szűrővizsgálatok során felismert tumoros betegek életkor szerinti megoszlása korcsoportonként

A poszttranszplantációs tumorról igazolt betegek 80%-a férfi volt. A transzplantáció és a tumor felismerése között átlagosan $8,04 \pm 6,19$ (min.: 0, max.: 20) év telt el. A veseátültetés és a tumordetektálás között eltelt idő részletesebb adatait a 13. ábra szemlélteti.

A poszttranszplantációs tumorról igazolt recipiensek esetén a szűrővizsgálatokon való részvétel tekintetében jelentős különbségeket lehetett kimutatni. A daganatgyanút felvető ultrahangvizsgálatot megelőzően átlagosan $27,8 \pm 23,89$ (min.: 7, max.: 77) hónappal vettek részt hasi és kismedencei ultrahangvizsgálaton.

A poszttranszplantációs tumorok által érintett recipiensek csaknem háromnegyede nem jelent meg egy éven belül ultrahangvizsgálaton: 71,4%-uk esetén az utolsó két ultrahangvizsgálat között eltelt idő több mint 13 hónap volt.

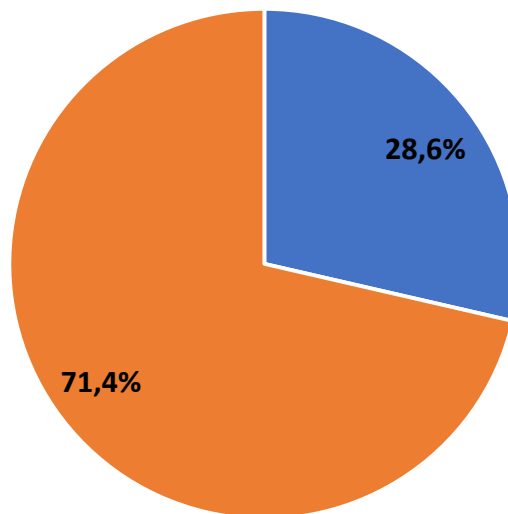


13. ábra. Poszttranszplantációs tumorok megoszlása a veseátültetéstől számított idő függvényében

A szűrővizsgálatok között eltelt idő megoszlását a 14. ábra szemlélteti. Minden transzplantált, akinél sajátvese-tumor igazolódott, laparoszkópos nefrektómián esett át. A tumorgyanút felvető szűrő ultrahangvizsgálatot átlagosan $77 \pm 43,18$ (min.: 17, max.: 192) nappal követte a műtét. A legnagyobb számban előforduló zsugorvesetumrok döntő többségét korai stádiumban diagnosztizálták.

A szövettani leletek és stádiumfelmérő CT-vizsgálatok alapján 8 páciens esetében T1aN0M0, 3 betegnél T1bN0M0 és 1 vesetranszplantátnál T1aN1M1 stádium igazolódott. Az eltávolított veserákok közül 8 papilláris ráknak bizonyult, 2 tumor világossejtes karcinóma volt, ezen kívül egy páciensnél kromofób veserák és szintén egy vesetranszplantált esetén szinkron papilláris és kromofóbtumort írt le a szövettani vizsgálat.

A graftfunkció megőrzése érdekében a tumorból végzett biopsziavételt követően radiofrekvenciás ablációt végeztek a graftvesében felismert daganat esetén. A szövettani vizsgálat ebben az esetben világossejtes karcinómát igazolt.



■ Utolsó ultrahangvizsgálat 13 hónapon belül ■ Utolsó ultrahangvizsgálat 13 hónapnál régebben

14. ábra. A 13 hónapon belül, illetve annál régebben ultrahangvizsgálaton résztvevők aránya

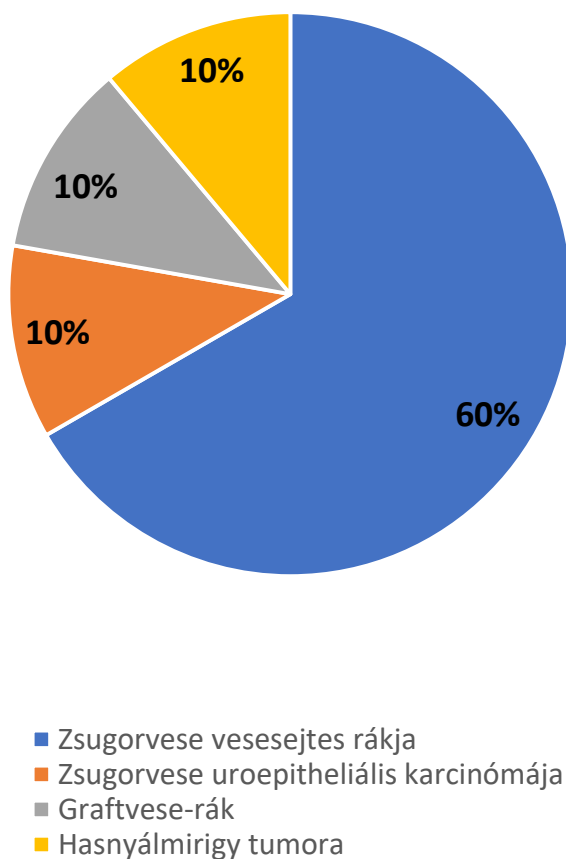
V.2.2. Nem szűrő jelleggel végzett ultrahangvizsgálat kapcsán felfedezett tumorok

A 2012. 01. 01-től 2016. 12. 31-ig terjedő vizsgálati időszak során végzett valamennyi vesetranszplantált személyen végzett teljes hasi és kismedencei ultrahangvizsgálat eredményét feldolgoztam, a szűrő jelleggel végzett ultrahangvizsgálatokon kívül rögzítettem tehát a panaszok kapcsán, illetve a transzplantációt követő záróvizsgálat részeként végzett ultrahangvizsgálatok eredményeit is. Utóbbi csoportot a „hozott” daganatok regisztrálása érdekében különítettem el. Panasz kapcsán végzett vizsgálatnak jelöltem minden olyan hasi (tehát nem csak a graftra vonatkozó) ultrahangvizsgálatot, amit nem éves kontroll kapcsán végeztünk. A vizsgálati indikáció lehetett tényleges panasz (mint például fájdalom, infekció tünetei), de idesoroltam ezen kívül a laboreltéréseket, többek között romló graftfunkciós értékeket mutató páciensek vizsgálatait is.

A nem szűrés kapcsán végzett ultrahangvizsgálatok során 9 tumoros vesetranszplantáltat azonosítottunk. Ezek közül 6 volt zsugorvesében kialakult rák. Ezen

kívül egy, a saját vese pyelonjában kialakult tranzíciócelluláris karcinóma, egy vesegraftban kifejlődött vesesejtes rák, illetve egy hasnyálmirigyrák került felismerésre.

A fenti 9 daganatból 8 esetében a vizsgálat valamilyen hasi panasz kapcsán végzett ultrahangvizsgálat során derült ki. Egy további esetben a zsugorvesében kialakult veserákot a transzplantáció utáni tervezett hazabocsájtást megelőző záróvizsgálat kapcsán írták le. A nem szűrés kapcsán felismert daganatok megoszlását a 15. ábra szemlélteti.

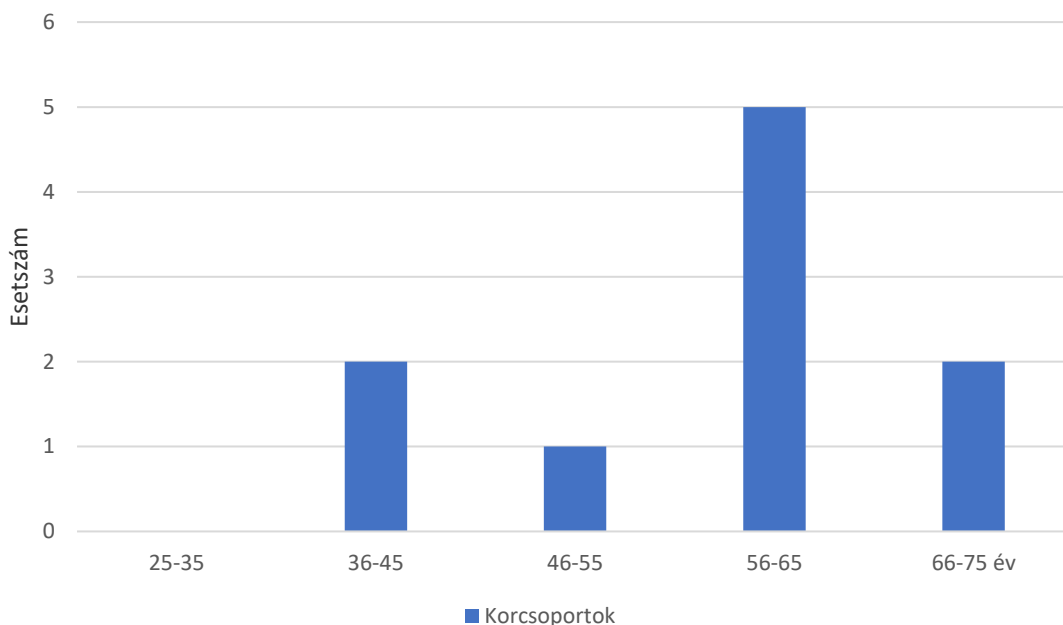


15. ábra. A nem szűrővizsgálatok keretében ultrahanggal felfedezett daganatok megoszlása

A továbbiakban a nem szűrés kapcsán felfedezett tumoros vesetranszplantáltak adatait ismertetem.

Az összesen 9 beteg esetén a férfi-nő arány 3,5:1 volt. Az átlagos életkor $56,5 \pm 10,29$ (min.: 44, max.: 73) év volt. Az életkori megoszlást a 16. ábra szemlélteti. Az alapbetegség 3 fő esetében hipertenzív nefropátia, egy betegnél Alport-szindróma, egy

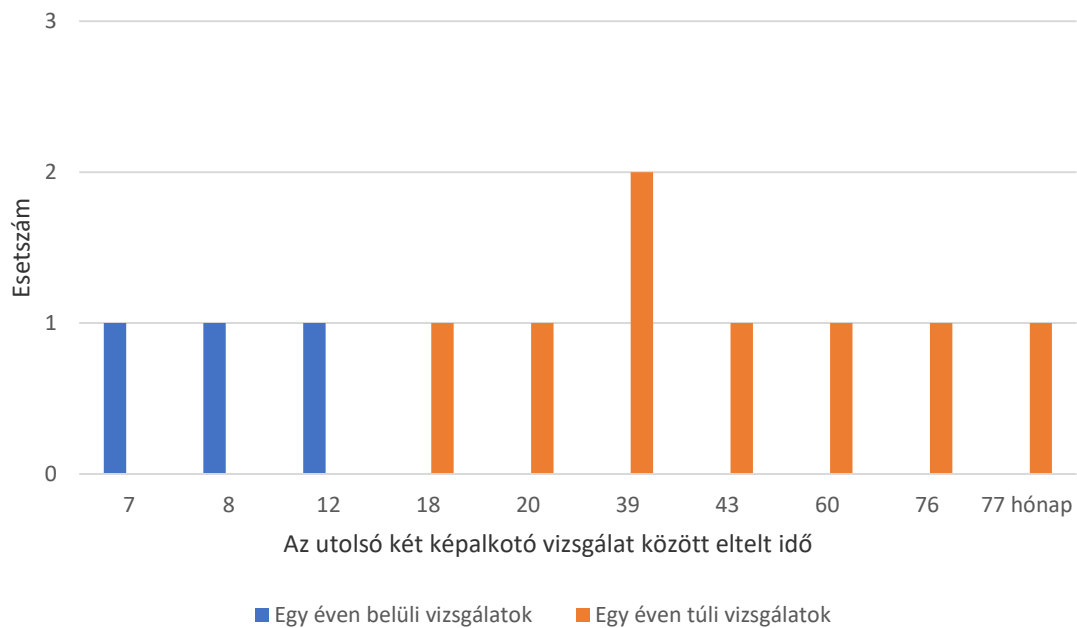
vesetranszplantátnál diabéteszes nefropátia volt. A további 4 betegnél a krónikus veseelégtelenséghez vezető kórállapot nem ismert, vagy nincs róla elérhető dokumentáció.



16. ábra. A nem szűrés kapcsán felfedezett poszttranszplantációs tumorok életkor szerinti megoszlása

A dialízisen töltött átlagos idő $43,67 \pm 29,54$ (min.: 12, max.: 84) hónap volt. Egy élődonoros transzplantációban részesült páciens nem részesült művesekezelésben. Meg kell jegyezni, hogy sajnálatos módon az érintett betegek közül 6 páciens esetében volt elérhető információ a veseptlő kezelés hosszára vonatkozóan. A transzplantáció és a tumor kialakulás között eltelt átlagos idő $6,82 \pm 6,59$ (min.: 0, max.: 20) év volt.

A tumort leíró képalkotó vizsgálat előtt átlagosan $34,38 \pm 28,42$ (min.: 7, max.: 77) hónappal történt hasi és kismedencei ultrahangvizsgálat. Az érintett betegek közül hárman (33%) jelentek meg a tumor diagnózisát megelőző egy évben ultrahangvizsgálaton, melynek során malignitásra utaló eltérést nem láttak. Az utolsó két képalkotó vizsgálat között eltelt idők megoszlását a 17. ábra mutatja részleteiben.



17. ábra. A tumoryanút felvető képalkotó vizsgálat és az azt megelőző utolsó hasi ultrahangvizsgálat között eltelt idő megoszlása a nem szűrés kapcsán felfedezett tumoros betegek esetén

A nem szűrővizsgálatok kapcsán felfedezett tumorok között is leggyakoribb malignus elváltozás a zsugorvesében kialakuló veserák volt. A 6 saját vesében kifejlődött rákból 2 világossejtes, 2 papilláris karcinóma volt, illetve két esetben a szövettani vizsgálat kevert, világossejtes és papilláris elemeket is tartalmazó daganatot igazolt. Ezen daganatok mindegyike T1aN0M0 stádiumban került felismerésre.

V.2.3. Az ultrahangvizsgálatokon felismert sajátvese-daganatok jellemzése

Tekintettel arra, hogy mind a szűrő, mind pedig az egyéb indikációval végzett ultrahangvizsgálatok során felfedezett poszttranszplantációs tumorok döntő többsége a saját vesében kialakult veserák volt, így ennek a betegcsoportnak az adatait a továbbiakban részletesebben is ismertetem.

- Összesen 18 vesetranszplantátnál került felismerésre daganat a saját vesében.
- A betegek átlagos életkora a tumor diagnóziskor $52,8 \pm 12,46$ (min.: 25, max.: 74) év volt. A férfi-nő arány 5:1. A graft 15 esetben (83%) kadáverdonorból származott, 3 transzplantált esetén (17%) élődonoros szervátültetés történt.

- A szövettani típusok megoszlása a következő volt: 10 papilláris, 4 világossejtes, 2 kevert, világossejtes és papilláris elemeket is tartalmazó tumor, egy kromofób veserák mellett egy esetben szinkron papilláris és kromofób renocellularis karcinóma igazolódott.
- Az átlagos tumorméret $25,83 \pm 11,9$ mm (min.: 10 mm, max.: 55 mm) volt.
- 17 daganatot I-es és egyet IV-es stádiumba lehetett sorolni.
- Minden veserák jól differenciáltnak bizonyult: 8 daganat Fuhrman grade I-es, 10 grade II-es típusú volt.
- A krónikus veseelégtelenséghez vezető ok 5 transzplantátnál volt hipertenzív, 3 páciensnél pedig diabéteszes nefropátia, 1-1 betegnél krónikus pielonefritisz, illetve policisztás vesebetegség volt a kiváltó etiológiai tényező. Egy fő esetén Alport-szindróma vezetett a veseelégtelenséghez. A transzplantáltak felénél ismeretlen volt a krónikus vesekárosodás kiváltó oka.
- A dialízisen töltött átlagos idő $37,73 \pm 24,37$ (min.: 3, max.: 84) hónap volt.
- A zsugorvesében kialakuló veserák szempontjából rizikófaktornak tekinthető szerzett cisztás vesebetegség (ACKD) a veserákkal diagnosztizált betegek 33%-át (n=6) érintette.
- A transzplantáció és a tumor felismerése között eltelt idő átlagosan $7,9 \pm 6,29$ (min.: 0, max.: 20) év volt.
- Az ultrahangszűréssel azonos napon a vesetranszplantáltak esetén protokoll szerint laborvizsgálatot is végeznek. A tumordiagnózis napján vett vérmintából mért átlagos GFR-érték $53,1 (\pm SD: 16,4)$ mL/min/1,73 m² volt.
- Akut rejeckció miatt 1 vesetumoros beteget kezeltek korábban. Indukciós kezelésre nem került sor az érintett páciensek esetén.
- A malignus daganatok által érintett transzplantáltak körében a leggyakoribb immunszuppresszáns-kombináció a kalcineurininhibitor, antimetabolit-terápia és szteroid együttes alkalmazása volt, amelyben 12 beteg (66%) részesült. 2-2 páciens (11-11%) kalcineurininhibitor és szteroid, valamint kalcineurininhibitor és antimetabolit kombinációját kapta, míg 1-1 veseátültetett személy (6-6%) mTOR-gátló és szteroid, illetve mTOR-gátló, antimetabolit és szteroid kombinációját kapta. A poszttranszplantációs tumor diagnózisa előtt kapott

immunszuppresszív készítmények típusát, alkalmazásuk gyakoriságát és átlagos napi dózisukat a 4. táblázat foglalja össze.

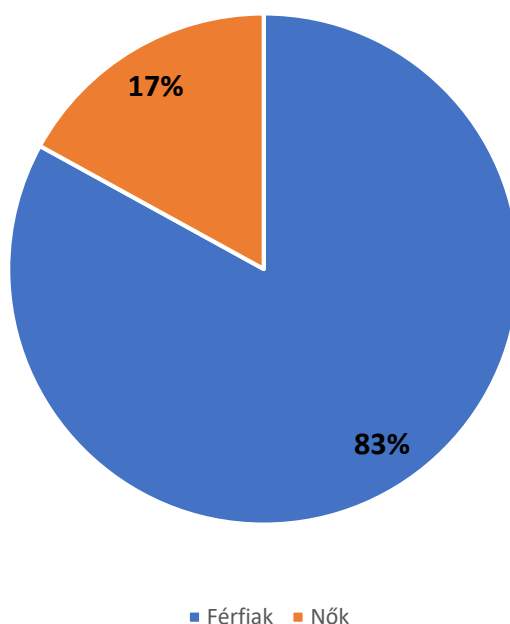
4. táblázat. Az immunszuppresszív terápia formái a poszttranszplantációs tumor diagnózisa előtt

IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS FAJTÁJA	KÉSZÍTMÉNY TÍPUSA	A TUMOROS BETEGEK HÁNY SZÁZALÉKA RÉSZESÜLT BENNE	ÁTLAGOS DÓZIS
Kalcineurininhibitor alapú terápia	Cyclosporin	33%	143,8 mg (SD: ± 42,7)
	Tacrolimus	61%	2,7 mg (SD: ± 0,8 mg)
mTOR-gátló kezelés	Everolimus	6%	1 mg (SD: ± 0)
Antimetabolit-alapú terápia	Mycophenolate mofetil	33%	1600 mg (SD: ± 547,7)
	Mycophenolsav	56%	504 mg (SD: ± 295,8)
Szteroidkezelés	Prednisolon	56%	4,6 mg (SD: ± 4,6)
	Medrol	28%	2,3 mg (SD: ± 1,5)
	Hydrocortison	6%	150 mg (SD: ± 0)

V.2.4. A tumoros és nem tumoros transzplantáltak, valamint a szűrés kapcsán, illetve véletlenszerűen felfedezett vesetumoros recipiensek adatainak összehasonlítása

A veserák általi érintettség és a nemek közötti kapcsolat feltárására keresztábrás elemzést végeztem. Ez alapján a férfiak körében szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő tumor a saját vesében, mint a nők körében ($p=0,029$).

A daganatok nemek szerinti megoszlását a 18. ábra szemlélteti.



18. ábra. A poszttranszplantációs tumorok közötti nemek szerinti megoszlása

Az életkor esetleges tumorkialakulással kapcsolatos szerepének megítélésére megvizsgáltam, hogy a daganatos, illetve a tumoros betegséggel nem diagnosztizált recipiensek esetén az életkori jellemzők között van-e szignifikáns eltérés.

Mivel az ultrahangvizsgálattal felfedezett tumorok döntő többsége zsugorvesében kialakult veserák volt, az összes többi malignitás csak sporadikusan fordult elő a vizsgálati mintában, így ezeket a betegségeket a továbbiakban egyéb tumorok címen említem.

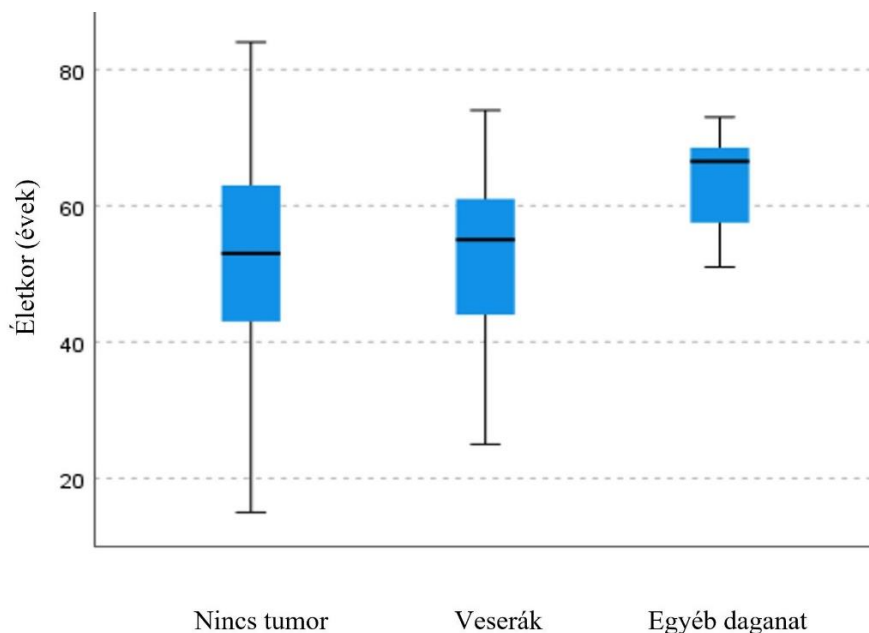
A zsugorvesében kialakult rákkal diagnosztizált, illetve külön csoportként az egyéb tumoros betegek, illetve a tumormentes recipiensek hármas kategóriáját létrehozva vizsgáltam az átlagos életkort.

Az átlagéletkor a tumorra nem diagnosztizált transzplantáltak között (n=1660) $52,27 \pm 13,17$ év volt. Emellett a vesetumorra diagnosztizáltak között $52,79 \pm 12,46$ év, a 95%-os konfidenciaintervallumok 51,63–52,90, illetve 46,78–58,80 év, tehát ezen két korcsoport között nincsen szignifikáns eltérés ($p=0,093$).

Azonban az egyéb tumorra diagnosztizáltak esetében az átlagéletkor $63,63 \pm 7,48$ év, a 95%-os konfidenciaintervallum 57,37–69,88 év között van, tehát ez – legalábbis tendenciaszinten – eltérést mutat a másik két csoport értékeitől. A varianciaanalízis ($p=0,051$) szintén ezt támasztja alá. Azaz jellemzően a vesetumorra diagnosztizáltak átlagéletkora az átlagpopulációtól nem mutat szignifikáns eltérést, viszont más tumortípusokhoz képest alacsonyabb életkori sajátosságokat mutatnak a vizsgált minta alapján.

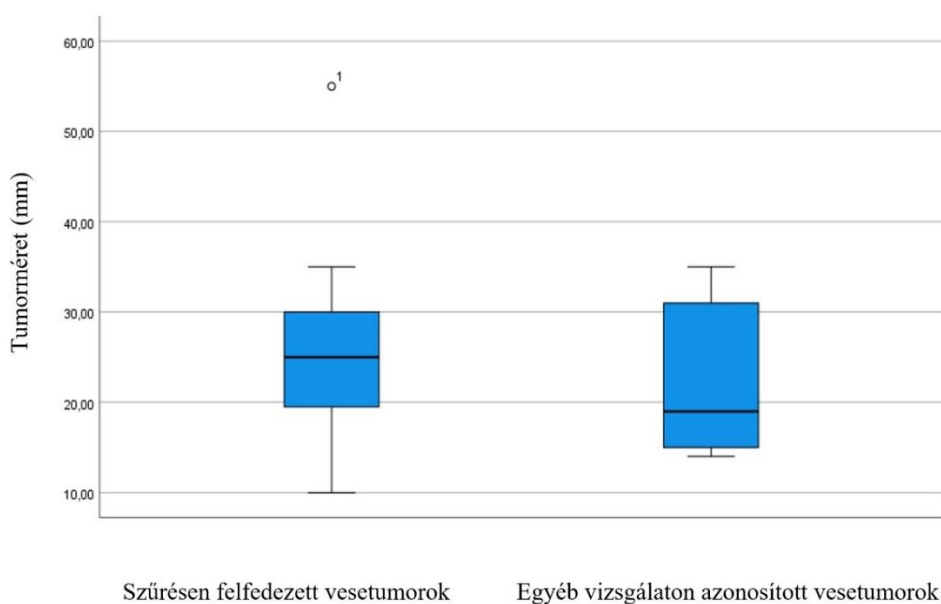
A robusztus Kruskal–Wallis-teszt ($p=0,036$) szintén ezt az eltérést mutatja – a csoportok közötti eltérésnél látható, hogy a nem veserákkal diagnosztizáltak szignifikáns módon különböznek a másik két csoport (vesetumoros, illetve nem tumoros transzplantáltak) értékeitől.

Az életkor és a tumorok kialakulása közti kapcsolatot a Kruskal–Wallis-teszt eredménye alapján a 19. ábra szemlélteti.



19. ábra. A poszttranszplantációs tumorok által érintett, illetve a nem tumoros recipiensek átlagos életkora közti különbség

A saját vesében kialakult veserákkal diagnosztizált betegek (n=18) közül egy fő esetén lehetett előrehaladott tumorstádiumot igazolni (T1aN1M1), a többi 17 vesesejtes rák stádiuma T1aN0M0, illetve T1bN0M0 volt. Utóbbi két tumorstádiumot csak a daganat mérete különíti el egymástól: 4 cm-es méretig T1a, 4 és 7 cm között T1b stádiumról beszélhetünk. A szűrés kapcsán felismert, illetve panaszok kapcsán végzett vizsgálat során felfedezett vesedaganatos betegek esetében nincsen szignifikáns eltérés a tumor mérete között (p=0,815). A szűrésen, illetve egyéb vizsgálaton felismert tumorok méretbeli megoszlását a 20. ábra szemlélteti.



20. ábra. A szűrésen, illetve egyéb vizsgálaton azonosított vesetumorok méretbeli megoszlása

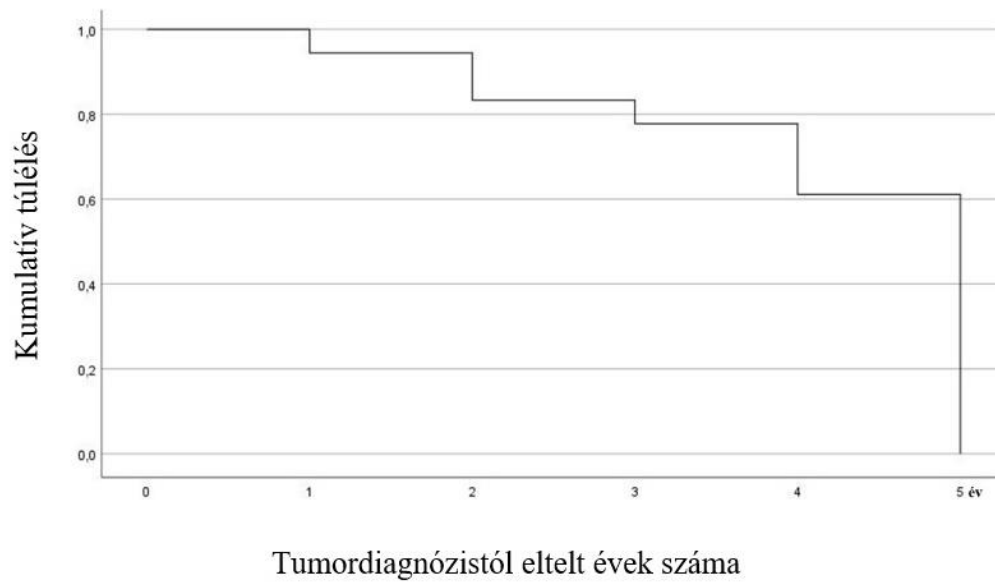
Ennek kapcsán kiemelendő, hogy nincsen szignifikáns eltérés (p=0,274) a szűrésen, illetve az egyéb indikációval végzett vizsgálatokon felismert vesetumoros transzplantáltak között abban a tekintetben, hogy mennyi idő telt el a tumorgyanút felvető és az azt megelőző ultrahangvizsgálat között. Ugyanezt erősíti meg a Mann–Whitney-próba is (p=0,74). A legutolsó onkológiai vonatkozásban negatív eredményt adó ultrahangvizsgálat lehetett a szűrővizsgálat és panaszok kapcsán végzett teljes hasi és kismedencei ultrahangvizsgálat is. Annak ellenére, hogy Intézetünkben a vesetranszplantáltak számára évenkénti szűrő jellegű ultrahangvizsgálatot javaslunk, a

vesetumorról diagnosztizált transzplantáltak esetén ennél lényegesen hosszabb idő telt el az utolsó képalkotó vizsgálat óta. Ez az érték a szűrt csoportban átlagosan $27,8 \pm 23,89$ hónap, míg a nem szűrt csoportban átlagosan $41,83 \pm 28,82$ hónap volt.

A dialíziskezelés hosszát tekintve nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a vesetumoros és a nem daganatos transzplantáltak között ($p=0,882$). Ezt erősíti meg a Mann–Whitney U-teszt is ($p=0,457$). A vesepótló kezelések formáit tekintve (hemodialízis, illetve peritoneális dialízis) sem lehetett érdemi különbséget kimutatni a vesetumoros és a tumorok által nem érintett transzplantáltak között ($p=0,433$). Ehhez hasonlóan a donáció típusa (kadáver- és élődonoros transzplantáció) alapján sem lehetett szignifikáns ($p=0,838$) kapcsolatot kimutatni a fenti csoportok között.

A vesetumorról diagnosztizált betegek Kaplan–Meier szerinti egy éves kumulatív túlélése 94,5%, a 3 éves túlélés 83,4%, míg az öt éves kumulatív túlélés 66,6% volt. Az átlagos megfigyelési idő $63,83 \pm 28,91$ hónap volt. A túlélés tekintetében nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a szűrésen, illetve egyéb okból végzett ultrahangvizsgálatok során felismert vesedaganatos páciensek között ($p=0,065$), ezt erősíti meg a Mann–Whitney-próba is ($p=0,254$). A kétmintás t-próba helyett Welch-féle d-próbát alkalmaztunk a Levene-teszt szignifikanciája ($p=0,005$) miatt. A követési idő alatt a 18 betegből 6 hunyt el. Fontos kiemelni, hogy közülük csak egy személy halt meg a daganatos alapbetegség – a IV. stádiumú veserák – következtében. Egy páciens halálát ételaspíráció okozta, egy beteg fertőzés miatt, hárman pedig szív- és érrendszeri betegség következtében haláloztak el.

A kumulatív túlélési adatokat ábrázoló Kaplan–Meier-görbét a 21. ábra szemlélteti.



21. ábra. A vesetumorraal diagnosztizált transzplantáltak kumulatív túlélése Kaplan–Meier-teszt alapján

VI. Megbeszélés

A tumoros betegségek a vesetranszplantáltak körében fokozott gyakorisággal fordulnak elő az átlaglakossággal összehasonlítva. Ennek egyik legfőbb oka a graft kilökődése ellen alkalmazott immunszuppresszív kezelés, mely gyengíti a szervezet tumorellenes védekező funkcióját, továbbá az onkogén vírusok elleni védekezőképességet is csökkenti. A daganatok kifejlődéshez bizonyos esetekben ezen kívül a krónikus veseelégtelenséggel járó urémia és az ehhez társuló krónikus gyulladásos állapot is hozzájárul (82, 130, 131).

A probléma kiemelt jelentőségét adja, hogy ennek a betegségcsoportnak meghatározó szerepe van a szervátültetettek halálozási tényezői között. A sebésztechnika fejlődésének, a korszerű immunszuppresszáns kezelési lehetőségeknek, valamint az Eurotransplant közösséghez való csatlakozásnak köszönhetően a veseátültetések száma folyamatosan növekszik, a hatékony nefrológiai utángondozásnak hála pedig sok esetben találkozunk kifejezetten hosszú graft- és betegtúléléssel. Fontos tényező, hogy egyre növekszik az idősebb, 60 év feletti életkorban vesetranszplantált betegek száma, aránya is. Míg 1990-ben az 50 év feletti recipiensek aránya 22,9%, a 60 év felettieké pedig 8,2% volt, ezek az arányok 2013-ra 40,5, illetve 23,1%-ra emelkedtek (17). Ez ugyanakkor a Klinika gondozásában álló vesetranszplantált populáció átlagos életkorának emelkedését is jelenti, emiatt a jellegzetes poszttranszplantációs tumorok, mint például a bördaganatok, limfómák, Kaposi-szarkóma, veserák, anogenitális tumorok, méhnyakrák és a hepatocelluláris karcinóma számának emelkedése (132) mellett az átlagpopulációra jellemző tumorok, mint az emlő-, tüdőrák, a kolorektális daganatok és a prosztatatumor fokozott előfordulására is számítani lehet és kell a vesetranszplantáltak körében (17). A poszttranszplantációs daganatokkal kapcsolatban további fontos szempont, hogy általánosságban rosszabb a prognózisuk, mint a nem transzplantált populációban jelentkező formáiké (133-135). Ennek egyik oka, hogy a poszttranszplantációs tumorok gyakran előrehaladottabb stádiumban kerülnek felismerésre. Példaként említhetők a vastagbél-daganatok, melyek 30-40%-át már IV. stádiumban fedezik fel. Ez lényegesen magasabb arány, mint amit a lakosság körében lehet tapasztalni. A túlélési esélyeket rontja még, hogy transzplantáció után kialakuló daganatok agresszívabb viselkedést mutathatnak, illetve hogy a szervátültetetteknél nem mindig alkalmazható az indokolt onkológiai kezelés (17, 34, 136).

A fentiek miatt különösen nagy szerepe van a megelőzésnek, amely elsősorban az immunszuppresszió megfelelő alkalmazását jelenti, illetve szekunder prevencióként a szűrővizsgálatoknak. Utóbbiak közös jellemzője, hogy kellően specifikusak és érzékenyek, emellett olcsónak, egyszerűen kivitelezhetőnek és nagy számban végezhetőeknek kell lenniük, miközben a beteg számára kis megterhelést jelentenek (137). Ahhoz, hogy egy onkológiai szűrőprogramot megfelelően optimalizálni lehessen, elengedhetetlen annak ismerete, hogy milyen daganatokat lehet szűrni, illetve ezzel összefüggésben milyen rizikófaktorok megléte kapcsán érdemes kiválogatni azokat az egyéneket, akiknek fontos részt vennie ezeken a vizsgálatokon (138).

A poszttranszplantációs daganatok előfordulását befolyásoló rizikótényezők felmérésére kérdőíves vizsgálatot végeztem 2013. október és 2014. július között. A vizsgált betegcsoportban jelentős számban fordultak elő tumorok, a válaszadók 10,4%-ának kórtörténetében szerepel a veseátültetést követően kialakult malignus betegség. Ez az adat összhangban van a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján korábban, az 1973–2014 közötti időszak poszttranszplantációs tumoros eseteit feldolgozó vizsgálattal, mely 11,1%-os előfordulást igazolt (17). Vizsgálatom során a leggyakoribb daganatos megbetegedést a nem melanóma típusú bőrdaganatok jelentették (38%), ezt követte a veserák (18%), a prosztatarak (14%), emlőtumor (7%), kolorektális daganatok (5%) és garatrák (3%). A fentiekén túl endometrium-, máj-, húgyhólyag-, pajzsmirigy- és petefészekrák, valamint melanoma malignum és non-Hodgkin-limfóma fordult elő 2-2%-ban. Ezen eredmények értékelésénél figyelembe kell venni a vizsgálat önbevallásos jellegét: daganatáról csak az nyilatkozhatott, aki túlélte korábbi malignus betegségét, vagy aktuálisan kezelés alatt állt.

A saját kutatómunkám során kapott eredmények közül kiemelendő, hogy a felmérésben résztvevő férfiak körében szignifikánsan nagyobb arányban ($p=0,04$) fordultak elő tumorok, mint nők esetében, a tumoros betegek 67,8%-a volt férfi. Ez szintén hasonlóságot mutat az Intézetünkben végzett nagy esetszámú vizsgálattal, mely során a férfiak körében kétszer gyakrabban igazolódott malignus betegség (17).

Fontos rizikófaktornak bizonyult ezen kívül az életkor is. Az életkor előrehaladtával a tumoros megbetegedések előfordulása és aránya egyaránt szignifikánsan ($p=0,01$) növekvő tendenciát mutatott. A daganatos betegek átlagos életkora $51,9 \pm 13,4$ (min.: 31; max.: 82) év volt, és kiemelendő, hogy a malignus

betegségek 94%-a (n=50) 46 éven felüli korosztályból került ki. A 76–85 éves korcsoportban a daganatok előfordulása már 40% (n=4) volt.

A daganatok életkori megoszlásával kapcsolatban tapasztalt eredményeink összhangban vannak a normál populációra vonatkozó nemzetközi irodalmi ismeretekkel. Az Egyesült Királyságból származó 2015–2017-es adatok alapján a teljes lakosságot tekintve a tumorokra vonatkoztatott összesített incidenciaarány erős összefüggést mutatott az életkorral. A korszpecifikus incidenciaarány meredek emelkedést mutatott az 55–59 éves korosztálytól. Mindkét nemre vonatkoztatva a 85–89 éves korosztályban diagnosztizáltak arányaiban a legtöbb daganatot. A gyermekek és a fiatal felnőttek közül mindössze 1-1 százaléka került ki az összes daganatos megbetegedésnek. A 25–49 éves korosztályt a tumorok 9%-a érintette. Ezzel szemben az 50–74 éves korcsoportban fordult elő a daganatok 54%-a, illetve a 75 év feletti korcsoportban diagnosztizáltak a malignus betegségek több mint harmadát (36%), ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a legmagasabb incidenciaarány a 75 év feletti korcsoportból került ki. A nemek szerinti megoszlás is változik az életkor függvényében: míg idősebb korban a tumorok szignifikánsan nagyobb arányban fordulnak elő férfiak körében, addig ez az arány fiatalabb életkorban fordított. Ez legmarkánsabban a 40–44 éves korosztályt érinti, melyben a nők érintettsége 2,1-szeres a férfiakhoz képest, melynek hátterében az emlőtumorok számának ugrásszerű emelkedése áll (139). Irodalmi adatok alapján transzplantáltak esetén a népességhez viszonyítva a daganatok akár 5–10 évvel hamarabb jelenhetnek meg (34, 140, 141). Az életkor előrehaladtával ezen kívül a daganatos halálozás kockázata is növekszik (142).

A vizsgálatban résztvevők körében további fontos rizikófaktornak bizonyult az emelkedett testtömeg. A WHO meghatározása szerinti normál testtömegindex értéktartományba (BMI: 18,5–24,99) 38,3 százalékuk tartozott. Egy 141 publikáció adatait feldolgozó metaanalízis egyértelmű összefüggést igazolt a testtömeg növekedése és számos tumor fokozott rizikója között. A tumorrizikó-növekedés azonban eltérést mutatott a nemek között (143).

- Férfiak esetén a testtömegindexben való 5 kg/m² növekedés szoros összefüggést mutatott a nyelőcső-adenokarcinómával (RR: 1,52, p<0,0001), a pajzsmirigyrákkal (1,33, p=0,02), a kolontumorokkal (RR: 1,24, p<0,0001) és a veserákkal (RR: 1,24, p <0,0001).

- Nők esetén szintén 5 kg/m² növekedés esetén szintén szoros korreláció volt tapasztalható az endometriumrák (RR: 1,59, p<0,0001), az epehólyagrák (RR: 1,59, p=0,04), a nyelőcső-adenokarcinóma (RR: 1,51, p<0,0001) és a veserák (RR: 1,34, p<0,0001) között.
- Kevésbé szoros összefüggést lehetett kimutatni az emelkedett BMI (RR <1,20) és a rektumtumor, valamint melanoma malignum között férfiak esetében, míg nőknél ugyanez a posztmenopauzában jelentkező emlőrák, a hasnyálmirigy- és a pajzsmirigy-tumor és a kolontumorok esetén volt elmondható. Szintén kevésbé szoros összefüggés volt kimutatható a leukémia, mielóma multiplex és a non-Hodgkin-limfómák esetén mindkét nemet tekintve (143).

A fenti adatok fényében fontos kiemelni, hogy az általunk vizsgált betegcsoport 61,7%-a volt a normális BMI-tartomány felett.

Nagy jelentőségű rizikófaktornak lehet tekinteni a fentiekén túl a transzplantáció óta eltelt időt is. Az általam végzett kérdőíves felmérés alapján a daganatos betegségek által érintettek esetében ez az érték átlagosan $127,38 \pm 75,08$ hónap volt. A tumorok előfordulása, valamint relatív aránya is szignifikánsan (p<0,01) növekedett az átültetés óta eltelt idővel párhuzamosan.

A hosszú távú követésen alapuló tanulmányok alapján a tumorrizikó 10 évvel a transzplantáció után is jelentősen emelkedett. Fontos kiemelni, hogy a tumorok transzplantációt követő időbeli eloszlásának mintázata függ az adott daganattól is. A nem melanóma típusú bőrrák esetén a tumorrizikó jelentős emelkedése volt megfigyelhető az átültetést követő második évtől, mely nagyjából 8 évvel az immunszuppresszió kezdete után tetőzött. A non-Hodgkin-limfómák esetén korai csúcsot és egy azt követő esést írtak le az előfordulásban. Az immunszuppresszív kezelés tumorrizikót befolyásoló hatása mellett szól az a tény is, hogy számos daganattípus, mint például az ajakrák, a nem melanóma típusú bőrrák, a Kaposi-szarkóma és a PTLD kapcsán figyelhető meg regresszió az immunszuppresszió befolyezését követően (84).

A kérdőívek feldolgozásából nyert információk közül kiemelendő, hogy a transzplantáltak több mint a fele (51,8%) dohányzik vagy dohányzott korábban (11,5% aktív dohányos, illetve 40,3% tartósan dohányzott korábban). Ezek az adatok annak fényében is nagy jelentőségűek, hogy irodalmi becslések alapján a fejlett világ daganatos halálozásainak megközelítőleg 30%-a kötődik dohányzáshoz (144). A cigarettafüstben

található karcinogén anyagok tehető felelőssé többek között a tüdőrák mellett a szájüregi daganatokért, az orofaringeális, hipofaringeális és gégerákokért, továbbá a nyelöcsőrakért, a hasnyálmirigy-tumorért, valamint a húgyhólyag és a vizeletelvezető rendszer daganataiért, továbbá fokozzák a veserák és a méhnyakrák kialakulásának a valószínűségét is (145). Az itt felsoroltak közül eleve számos daganat mutat gyakoribb előfordulást vesetranszplantáltak körében.

A szűrővizsgálatokon való részvételt vizsgálva fontos tapasztalatnak tekinthető, hogy míg méhnyakrákszűrésen az érintett nők 83,5%-a rendszeresen részt vesz, addig mammográfiás vizsgálaton a 45 év feletti vesetranszplantált nőknek csak 23%-a jelenik meg két évente. A transzplantáltak lakossághoz viszonyított alacsonyabb részvételi aránya a szűrővizsgálatokon a nemzetközi irodalomban is ismert jelenség. Ennek pontos oka nem ismert, azonban háttérben nagy valószínűséggel az áll, hogy a betegek nincsenek megfelelően tudatában a fokozott daganatos rizikójuknak és a rendelkezésre álló szűrési lehetőségeknek (146).

Annak ellenére, hogy a vesetranszplantáltak körében nagyobb arányban fordulnak elő daganatos megbetegedések, csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre bizonyíték, amely alapján a szervátültetésen átesettek optimális onkológiai szűrését biztonsággal meg lehetne határozni. Ennek következményének tartható, hogy a klinikai gyakorlati irányelvek jelentős mértékben az átlagpopulációban alkalmazott vizsgálatokon alapulnak, és csak a bőrdaganatok, valamint a krónikus májbetegség vonatkozásában, a hepatocelluláris karcinóma kapcsán fogalmaznak meg a lakossági szűrésekhez képest szigorúbb ajánlásokat. A leggyakoribb nem bőreredetű, szolid poszttranszplantációs tumornak számító veserák szűrésére csak kevés ajánlás tesz javaslatot.

A hasi és kismedencei szervek megítélésében az ultrahangvizsgálat nagy jelentőségű képalkotó modalitás, amely viszonylag könnyen hozzáférhető, fájdalommentes, és mivel nem ionizáló sugárzáson alapuló technika, a vele végzett vizsgálatok biológiai szempontból korlátlan számban ismételhetők. Ultrahanggal vizsgálható a hasi szervek közül a máj, epeutak és epehólyag, a hasnyálmirigy, a lép, a vesék, a húgyhólyag, nyirokcsomók, illetve a vesegraft. A szakirodalmi adatok és ezzel teljes összhangban, a saját eredményeim alapján is az ultrahangvizsgálattal szűrhető leggyakoribb rosszindulatú betegség a saját vesében kialakult veserák, amely a lakossághoz viszonyítva lényegesen nagyobb arányban fordul elő vesetranszplantáltak

körében. Gyakoriságát az egyes szerzők 5–15-szörösre becsülik (84, 147). A Klinikánkon végzett korábbi vizsgálatok is megerősítik azt az irodalmi adatokból is ismert tényt, hogy a szűréssel felfedezett vesedaganatok az esetek többségében korai stádiumban kerülnek felismerésre, mely kedvezőbb prognózist biztosít az érintett beteg számára (17). Ismertek ezen kívül kohort vizsgálatokból származó adatok arra vonatkozóan is, hogy kisebb tumorokat és jobb túlélési eredményeket találtak a rendszeres ultrahangvizsgálaton részt vevő vesetranszplantáltak esetén, mint a dialíziskezelésen lévő, kevésbé rendszeresen ellenőrzött veseelégtelen betegeknél (131).

Mindezek ellenére jelenleg a nemzetközi szakmai ajánlások többsége, mint például az amerikai és brit szakmai társaságok által megfogalmazott iránymutatások általánosságban nem javasolják a vesetumorok szűrését. Ennek háttérében az áll, hogy a sajátvese daganatok ismert fokozott előfordulása mellett jelenleg nem áll rendelkezésre elég bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ezen betegcsoport számára összességében előnyt jelentene az ultrahanggal végzett szűrés. Az Európai Urológus Társaság ezzel szemben évenkénti ultrahangvizsgálatot javasol.

A szűrővizsgálatok ellen leggyakrabban felhozott érvek között szerepel, hogy ezekkel a vizsgálatokkal ártani is lehet a nyilvánvaló hasznuk mellett. A fals pozitív vizsgálatok további kivizsgálást vonnak maguk után. Az esetek egy részében ez CT-vizsgálat, mely ionizáló sugárterhelésnek teszi ki a páciens, illetve az intravénásan adott kontrasztanyag – mely az onkológiai indikációjú vizsgálatok során nélkülözhetetlen – allergiás reakciót válthat ki, illetve nefrotoxikus hatással rendelkezik. Utóbbi szempont a megfelelő graftműködés szempontjából vesetranszplantáltak esetén eleve kiemelt jelentőséggel bír. Bizonyos esetekben sor kerülhet biopsziás mintavételre is, amely invazív diagnosztikai eszközként kis százalékban ugyan, de szintén potenciális veszélyforrásnak tekinthető. A fals pozitív vizsgálatok kapcsán előfordulhat akár nem megfelelő indikációval elvégzett műtét is, mely befolyásolhatja a beteg várható életkilátását és életminőségét egyaránt. A fenti érvekhez képest kisebb jelentőségű, de szintén nem elhanyagolható szempont a páciensek által a szűrővizsgálatokra fordított idő, az éhomi vizsgálatra végzett vizsgálatra való várakozás okozta diszkomfort, illetve költséghatékonysági szempontok is felmerülnek.

A veseátültetettek ultrahanggal végzett szűrővizsgálataival kapcsolatos további ellenérv még, hogy a vesetranszplantáltak sok esetben alapbetegségük és az esetlegesen

hosszabb időt érintő urémia miatt eleve rövidebb életkilátással számolhatnak az átlagpopulációval összehasonlítva. Emellett figyelembe kell venni azt is, hogy a leggyakoribb szolid hasi tumort jelentő veserák növekedése az átlagpopulációból származó adatok alapján viszonylag lassúnak tekinthető (148). A fentiek alapján hátrányos is lehet a betegek számára a lassan növekvő veserákok túldiagnosztizálása, melyről akkor lehet beszélni, ha olyan daganat kerül felismerésre, amely a páciens életkorából vagy társbetegségeiből adódóan sosem vált volna klinikailag szignifikánssá (149).

A fentiek alapján összességében elmondható: a szűrővizsgálatokkal szemben általánosságban megfogalmazott igény, hogy a kivizsgálás és a szűrésen kiemelt egyének kezelése által jelentett igénybevételt és rizikót meghaladja a sikeres kezelés várható haszna. A fenti problémák orvoslására a nemzetközi szakmai ajánlások az általános és merev előírások helyett személyre szabott megközelítést javasolnak, melynek keretében pedig mérlegelni kell a tumor kialakulásának egyéni rizikója mellett a prognózist és a szűrésből fakadó esetleges káros hatásokat és a várható előnyt.

A külföldi centrumok adatai alapján készült szakmai ajánlások mellett fontos azonban minél pontosabb képet kapnunk a saját Intézetünkben végzett szűrőprogramunk eredményességéről. Az onkológiai kockázati tényezők felmérése mellett ezért kutatómunkám másik fontos célkitűzése volt, hogy feldolgozzam a 2012-től 2016 végéig terjedő öt éves periódus során az Intézetünkben vesetranszplantáltakon elvégzett hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok eredményeit.

A nemzetközi irodalmi ismereteknek megfelelően az általam feldolgozott ultrahangvizsgálatok eredményei között is a legnagyobb arányban (67%, n=18) a zsugorvesében kialakult daganatok szerepeltek. Minden egyéb térfoglaló folyamat csak sporadikus jelleggel fordult elő. A szövettani vizsgálat 10 papilláris, 4 világossejtes, 2 kevert, világossejtes és papilláris elemeket is tartalmazó tumort, egy kromofób veserákot, valamint egy esetben szinkron papilláris és kromofób karcinómát igazolt. A nemzetközi szakirodalmi publikációk is a papilláris forma lényegesen nagyobb arányú előfordulását írják le a lakosság körében előforduló formáikkal szemben (150-152). Ugyanakkor a papilláris veserákok magasabb aránya a szervtranszplantáltak között csak a veseátültetettek körében jellemző, ennek hátterében inkább a krónikus veseelégtelenség valószínűsíthető, mint az immunszuppresszió (150).

Az érintett páciensek átlagos életkora a tumordiagnóziskor $52,8 \pm 12,46$ év volt. A nemek közötti megoszlás tekintetében erős férfi dominancia volt tapasztalható, a férfi-nő arány 5:1 volt. A veseátültetés és a tumordiagnózis között eltelt idő átlagosan $7,9 \pm 6,29$ év volt. Az átlagos tumorméret $25,83 \pm 11,9$ mm volt. A krónikus vesekárosodás leggyakoribb kiváltó oka a hipertenzív nefropátia (n=5), illetve kisebb számban diabéteszes nefropátia (n=3), továbbá krónikus pielonefritisz (n=1), policisztás vesebetegség (n=1), illetve Alport-szindróma (n=1) szerepelt az anamnézisben. 50%-ban azonban ismeretlen eredetű vesekárosodás miatt váltak veseelégtelenné az érintett betegek. A dialízisen töltött átlagos idő $37,73 \pm 24,37$ hónap volt. Szerzett cisztás vesebetegség (ACKD) a vesetumorral diagnosztizált betegek 33%-át (n=6) érintette. Az ultrahangvizsgálattal azonosított veserákok döntő többsége alacsony stádiumban került felismerésre, közülük csupán egy tartozott IV. stádiumba, a többi 17 vesedaganat I. stádiumú volt. Differenciáltságukat tekintve 8 veserák Fuhrman szerinti I., 10 pedig II. grádusú volt. A veserákos transzplantáltak egy éves kumulatív túlélése 94,5%, a 3 éves túlélés 83,4%, míg az öt éves kumulatív túlélés 66,6% volt. Az elhunytak közül egy beteg halála köthető a tumoros betegségéhez.

Fontos kiemelni, hogy a vesetumorral diagnosztizált betegek esetén a daganat gyanúját felvető, és az azt megelőző utolsó negatív hasi ultrahangvizsgálat óta eltelt idő átlagosan $27,8 \pm 23,89$ hónap volt, illetve a két utolsó ultrahangvizsgálat között eltelt idő a transzplantáltak 64 százalékánál több volt, mint 12 hónap. Ez részben lehet a betegek nem megfelelő együttműködésének következménye, amely világszerte ismert jelenség vesetranszplantáltak körében (24). További lehetséges oka lehet a szűrő ultrahangvizsgálatokon való nem megfelelő részvételi aránynak, hogy a vesegraft célzott ultrahangvizsgálatára a veseátültetett személyeknek viszonylag sűrűn kell megjeleníteniük többek között emelkedett szérum-kreatininszint vagy húgyúti infekciók esetén. A betegek számára nem feltétlen egyértelmű, hogy mi a különbség egy teljes hasi-kismedencei, illetve egy célzott transzplantált vese-ultrahangvizsgálat között, illetve az sem, hogy mi a célja ezeknek a vizsgálatoknak.

Az általam vizsgált betegcsoportban a nem tumoros transzplantáltakkal összehasonlítva a vesetumoros betegek esetében nem lehetett különbséget kimutatni a dialíziskezelés hosszát, illetve típusát tekintve, valamint a donáció típusával összefüggésben sem lehetett különbséget igazolni a két csoport között. Az életkori

eloszlást tekintve a nem veseeredetű tumorok szignifikáns módon gyakrabban fordultak elő idősebb életkorban a nem tumoros és a veserákkal diagnosztizált transzplantáltakhoz képest.

A szűrővizsgálatok eredményességét jelző adatok megítélésekor figyelembe kell venni azt a tényt, hogy az ebben az időszakban felismerésre került tumoroknak csak alig több mint fele (57%) került felfedezésre szűrés kapcsán. Nem volt továbbá érdemi különbség az utolsó képalkotó vizsgálatok között eltelt idő vonatkozásában sem. Feltehetően részben ennek tulajdonítható, hogy nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a szűrésen felfedezett vesetumorok és az egyéb indikációval végzett vizsgálatok során észlelt veserákok között sem a tumorméret, sem a stádiuma, sem pedig a túlélési adatok tekintetében.

Az eredmények értékelésekor a fenti szempontok mellett számításba kell venni azt is, hogy transzplantáltak körében az átlagpopulációhoz képest nagyobb rendszerességgel készül hasi ultrahangvizsgálat, melynek oka lehet többek között graftfunkcióromlás vagy infektív állapot. Ezen vizsgálatok ugyanakkor lehetőséget teremtenek arra is, hogy a daganatos betegségeket felfedezhessük. A statisztikai elemzések limitációját jelenti, hogy a vizsgált időszakban kevés daganatos betegség fordult elő, így a számítások kis mintaszám mellett történtek.

A szűrővizsgálatokkal kapcsolatos ajánlások értelmezése során fontos az abban megfogalmazott általános irányelveket saját centrumunk tapasztalatai és lehetőségei alapján megítélni. A fentiekben a szűrővizsgálatokkal kapcsolatban megfogalmazott ellenérvekkel szembe lehet állítani Klinikánk betegellátásának több jellegzetességét.

A szűrővizsgálatokkal szemben megfogalmazott ellenérvek egyike a tumorok túldiagnosztizálásából, illetve a fals pozitív esetekből származó esetleges egészségkárosító további vizsgálatok és kezelések lehetősége. Klinikánk működési rendjére jellemző, hogy az általunk vesetranszplantált betegek gondozása és utánkövetése intézetben belül zajlik. A zsugorvesék vizsgálata kifejezetten nagy tapasztalatot igénylő része a hasi ultrahang-diagnosztikának. Kis méretük, elhelyezkedésük és a környező zsírszövethez sok esetben hasonlító echoszerkezetük miatt nehéz látótérbe hozni ezeket a szerveket. A krónikusan károsodott vesék mutathatnak olyan eltéréseket, melyek nem számítanak kórjelzőnek, és jól működő vesében nem láthatók. Ilyenek lehetnek a megkímélt parenchymaszigetek, melyek térfoglaló folyamatot utánozhatnak. A teljes

lakosságra vonatkoztatott alacsony esetszámok miatt ezen vizsgálatok megfelelő hatékonyságának érdekében előnyös, ha erre specializált centrumban történnek. Klinikánk radiológiai osztályán dolgozó radiológusoknak lehetősége van arra, hogy nagy jártasságot szerezzenek a zsugorvese-daganatok diagnosztikájában. Az így felismert daganatok további kivizsgálása és ellátása is intézetben belül történik, amely a visszacsatolásokon keresztül lehetőséget teremt a folyamatos szakmai fejlődésre is. A szűrésen kiemelt tumoryanú esetén a páciensek további kivizsgálásaként lehetőség van MR-vizsgálat megszervezésére, amelynek során egyrészt elkerülhetjük a nefrotoxikus kontrasztanyagok adását, illetve sugárterhelés sem éri a beteget. Alternatívaként kontrasztanyagot ultrahangvizsgálat elvégzésére is van lehetőség intézetünkben. Ennek során kén-hexafluorid-tartalmú mikrobuborékokat juttatunk az érpályába, melyek az ultrahang számára könnyen detektálhatók. Ezek egy idő után elbomlanak, tartalmukat a páciens kilélegeti. A módszer előnye, hogy alkalmazhatóságát nem befolyásolja a vesefunkció, illetve nem rendelkezik nefrotoxikus hatással. Továbbá gyors, biztonságos, és nem jár ionizáló sugárterheléssel. Az anafilaxia esélye 0.035-0.095%, mely nagyságrendekkel alacsonyabb, mint CT vizsgálat esetén (153). A kontrasztanyagot ultrahang vizsgálat elfogadott módszernek számít már a cisztózus veseelváltozások Bosniak szerinti kategorizálására is (154). Előnye még a fentieken túl, hogy a CT vizsgálat során a parciális volumen effektus miatt nem megítélhető kis méretű elváltozások kontrasztalthalmozását is hatékonyan lehet vele vizsgálni (153). A tumoryanú verifikálására, illetve stádiumfelmérésre alkalmas és elérhető eszköz ezen kívül a CT-vel kombinált pozitronemissziós tomográfia (PET), mely a hagyományos CT vizsgálatokhoz képest lényegesen kisebb sugárterhelést jelent a beteg számára, valamint nefrotoxikus jódalapú intravénás kontrasztanyag adása sem szükséges hozzá (155). A felismerésre került daganatok kezeléséből fakadó esetleges aránytalan műtéti terhelés kapcsán ki kell emelni az intervenciós radiológiai kezelések lehetőségét, elsősorban a termoablációs technikák alkalmazását a minimál invazivitás jegyében, mely alapvetően a graftvese tumorai kapcsán szokott lehetőségként felmerülni. A műtéti megoldások kapcsán pedig figyelembe kell venni, hogy nefrektómia esetén nem funkcionáló zsugorvese kerül eltávolításra, mely emiatt nem vezet a beteg vesefunkciójának romlásához.

A páciensek túlélése szempontjából alapvető jelentősége van annak, hogy milyen stádiumban kerül a daganat felismerésre. A vesesejtes rák a legtöbb szerző szerint

kedvező prognózisú betegség, különösen korai stádiumban történő felfedezés esetén (130, 151, 156). Az Intézetünkben végzett ultrahangvizsgálatok eredményei kapcsán mindenképpen pozitívumként értékelendő, hogy az így felismert tumorok egyetlen kivétellel I. stádiumba tartoztak. Többek között ennek következményének tartható, hogy a veserákban szenvedő pácienseink nemzetközi szinten is jó túlélési eredményeket mutatnak. A korai felismerés fontosságát erősítik az Intézetünkben korábban végzett, veserákosok adatait feldolgozó tanulmányok is (157). Saját tapasztalataink alapján a zsugorvese daganatainak gyakorisága és a korai felismerés előnyei miatt mindenképpen fontos a vesetranszplantáltak saját veséinek rendszeres képalkotó kontrollja. A nemzetközi irodalomban olvasható szakmai ajánlásokból azonban érdemes átemelni a mindennapi gyakorlatba a személyre szabott megközelítést. Az irodalmi adatok és saját eredményeim alapján nincs minden veseátültetett betegnek szüksége évenkénti ultrahangos szűrésre, esetükben két évnél nem hosszabb időközönként végzett vizsgálat is biztonságosnak tartható. Ezzel szemben a fokozott veszélynek kitett transzplantáltak (szerzett cisztás vesebetegek, illetve minden olyan veseátültetett, akinek komplikált ciszta található a saját veséjében, 50 év feletti férfi transzplantáltak, legalább 4 évig dializáltak, hosszú ideje immunszuppresszív kezelésben részesülők, analgetikum nefropátiában szenvedők, valamint dohányzás és obezitás esetén) számára továbbra is javasolt az évenkénti ultrahangvizsgálat a jelenleginél szorosabb betegkontroll mellett. Utóbbinak feltétele az is, hogy a betegek tudatában legyenek az állapotukból fakadó fokozott tumoros kockázatnak és a szűrővizsgálatok jelentőségének. A rizikófaktorok egy része anamnesztikus adatként a kezelőorvos által kell, hogy ismert legyen, míg más tényezőkre, mint például a szerzett cisztás vesebetegségre és a komplikált ciszták jelenlétére a radiológusnak kell felhívni a figyelmet. A szűrővizsgálatok optimális működése tehát a beteg, a nefrológus és a radiológus együttműködésén alapul, mindenki fontos szereplője a vesedaganat korai felismerésnek. A fentieken túl szükséges egy átfogó, prospektív adatgyűjtésből származó adatbázis létrehozása a vesetranszplantáltak malignus betegségeire vonatkozóan. Szűrőprogramunk fejlesztésének részleteit a nefrológus kollégákkal közösen kell kidolgozni, eredményeinket pedig a jövőben is szükséges folyamatosan revideálni. A megfelelő rizikóstratifikáció és a fókuszált szűrés, a megfelelő betegtájékoztatással és motiválással együtt tovább fokozhatja vizsgálataink

hatékonyságát, ezáltal pedig potenciálisan tovább növelhetjük a vesetumoros transzplantáltak túlélési esélyeit.

VII. Következtetés

Kutatómunkám során az alábbi eredményekre jutottam:

1. Magyarországon elsőként végeztem kérdőíves felmérést és publikáltam annak eredményét a vesetranszplantált betegek onkológiai rizikófaktoraival kapcsolatban. Eredményeim közül kiemelendő a poszttranszplantációs daganatok nagyszámú előfordulása: a vizsgálatban résztvevők több mint tizedénél jelentkezett malignus betegség. Leggyakoribb előfordulást a nem melanóma típusú bőrdaganatok és a saját vesében kialakult veserák mutatott. A férfi nem, az idősebb életkor és a transzplantáció óta eltelt hosszabb idő szignifikáns összefüggést mutatott a rosszindulatú betegségek kialakulásával. Kiemelendő a dohányosok és a túlsúlyos egyének magas száma, és a mammográfiás szűrésen való alacsony részvétel.

2. Munkám során elsőként mértem fel és publikáltam a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján érvényben lévő, a vesetranszplantáltak éves hasi és kismedencei ultrahangvizsgálattal történő szűrőprogramjának eredményeit. 1687 lelet alapján a vizsgált 5 éves időszak alatt detektált hasi tumoroknak csak alig több mint fele került szűrés során felismerésre. Ebben szerepet játszhatott, hogy a páciensek többségénél az utolsó két vizsgálat között eltelt idő átlagosan csaknem két és fél év volt.

3. Az ultrahangvizsgálattal azonosított daganatok kétharmada zsugorvesében kialakult vesesejtes rák volt, amely a férfiak körében szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő. A vesetumorosok harmadánál ACKD is igazolható volt. A tumorméret, a stádium és a túlélés tekintetében nem volt szignifikáns különbség a szűrésen, illetve egyéb indikációval végzett ultrahangvizsgálaton azonosított vesetumороk tekintetében. Ugyanakkor az ultrahangvizsgálatok hatékonyságát mutatja, hogy egy kivétellel minden vesedaganat I. stádiumban került felismerésre, illetve a megfigyelési időszakban összesen egy vesetumorhoz köthető halálozás történt.

4. Kutatómunkám eredményei alapján a vesetranszplantált betegek saját vesében kialakuló rákjának szűrésére vonatkozó ajánlást fogalmaztam meg, miszerint a két évente végzett szűrés biztonságosnak tekinthető, azonban a zsugorvese daganatának rizikófaktorai által érintett betegek szorosabb, évenkénti követése szükséges.

VIII. Összefoglalás

Vesetranszplantáltak körében a daganatos betegségek a lakossághoz képest fokozott gyakorisággal jelentkeznek, és vezető haláloki tényezőt jelentenek. A túlélés esélyét alapvetően befolyásolja a korai stádiumban történő diagnózis, amelynek alapvető eszköze a rendszeres szűrés. Irodalmi adatok alapján a zsugorvese tumora a leggyakoribb szolid poszttranszplantációs daganat, amely ultrahangvizsgálattal hatékonyan szűrhető. Mindezek ellenére a nemzetközi ajánlások többsége nem javasolja a veserák szűrését, mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat, amely ennek előnyeit igazolná. Munkám során célom az volt, hogy a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján gondozott vesetranszplantáltak körében előforduló daganatok rizikófaktorait, gyakoriságát, és Intézetünk évente végzett ultrahangos szűrési programjának hatékonyságát felmérjem. Első lépésként kérdőíves vizsgálatot végeztem 530 veseátültetett személy bevonásával. A kérdések többek között az antropometriai paraméterekre, az onkológiai rizikófaktorokra és a tumoros anamnézisre vonatkoztak. A poszttranszplantációs daganatok előfordulása 10,4% volt, mely szignifikáns összefüggést mutatott az idősebb életkorral, a férfi nemmel és a transzplantáció óta eltelt hosszabb idővel. Kiemelendő még a dohányosok, valamint a túlsúlyos és elhízott betegek jelentős száma, továbbá a mammográfiás szűrésen való alacsony részvételi arány. Ezt követően feldolgoztam a Klinikánkon egy ötéves periódus alatt elvégzett 1687 vesetranszplantált beteg hasi ultrahangvizsgálatának eredményeit. Az így azonosított tumorok több mint kétharmada zsugorveserák volt (n=18), amely férfiak körében ötször gyakrabban fordult elő. A tumoros betegek esetén az utolsó két hasi ultrahangvizsgálat között eltelt idő átlagosan csaknem 2,5 év volt, valamint a tumoroknak csak 57%-a került szűrés kapcsán felismerésre. Feltehetően ezek következménye, hogy nem volt szignifikáns különbség a szűrésen, illetve egyéb vizsgálatokon felfedezett vesetumoros betegek között a tumorméret, a stádium, és a túlélési idő tekintetében. Az ultrahangvizsgálat ugyanakkor hatékony eszköznek bizonyult a zsugorvese tumorainak korai stádiumban történő detektálására, amely mellett jó daganatspecifikus túlélést tapasztaltunk. Megfelelő rizikóstratifikációval és tájékoztatáson alapuló betegedukációval a szűrővizsgálati programunk hatékonysága tovább fokozható, amely lehetőséget teremthet a tumoros vesetranszplantált betegek várható életkilátásainak javítására.

IX. Summary

Cancer is more common among kidney transplant recipients than in the general population and it is a leading cause of death. The chances of survival are fundamentally influenced by early diagnosis, of which regular screening is an essential tool. Based on literature data, tumor of the shrunken kidney is the most common solid post-transplant tumor that can be effectively screened by ultrasound examination. Nevertheless, most international recommendations do not suggest screening for kidney cancer because there are not enough data to justify its benefits. In my research, my goal was to assess the risk factors, frequency and effectiveness of our Institute's annual ultrasound screening program for tumors among kidney transplant recipients cared for at the Department of Transplantation and Surgery, Semmelweis University. As a first step, I conducted a questionnaire study involving 530 kidney transplant recipients. Questions included anthropometric parameters, oncological risk factors, and tumor history. The incidence of post-transplant tumors was 10.4%, which was significantly correlated with older age, male gender, and longer time since transplantation. The significant number of smokers, overweight and obese patients, as well as the low participation rate in mammographic screening, should also be highlighted. Then I processed the results of an abdominal ultrasound examination of 1,687 kidney transplant patients performed at our Clinic over a five-year period. More than two-thirds of the tumors thus identified were native kidney cancer ($n = 18$), which was five times more common in men. In tumor patients, the time between the last two abdominal ultrasound examinations averaged almost 2.5 years, and only 57% of tumors were detected by screening. Presumably, this was due to the fact that there were no significant differences in tumor size, stage and survival time between patients with renal cancer detected by screening and other examinations. However, ultrasound has proven to be an effective tool for the early detection of tumors of the native kidneys, with good tumor-specific survival. The effectiveness of our screening program can be further enhanced with proper risk stratification and patient education based on appropriate information, which may provide an opportunity to improve the life expectancy of tumor kidney transplant patients.

X. Irodalomjegyzék

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. (2015) Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 385: 1975-1982.
2. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, Hays R, Howard A, Jones E, Leichtman AB, Merion RM, Metzger RA, Pradel F, Schweitzer EJ, Velez RL, Gaston RS. (2008) Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3: 471-480.
3. McDonald SP, Russ GR. (2002) Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant*, 17: 2212-2219.
4. Burns T, Fernandez R, Stephens M. (2015) The experiences of adults who are on dialysis and waiting for a renal transplant from a deceased donor: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*, 13: 169-211.
5. Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. (2019) Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 34: 555-560.
6. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. (2005) Malignancy after transplantation. *Transplantation*, 80: S254-264.
7. Schaefer HM. (2012) Long-term management of the kidney transplant recipient. *Blood Purif*, 33: 205-211.
8. Haller H, Richter N, Brocker V, Gwinner W, Gueler F, Schwarz A. (2009) [Current problems of kidney transplantation]. *Internist (Berl)*, 50: 523-535.
9. Chapman JR, Webster AC. (2004) Cancer after renal transplantation: the next challenge. *Am J Transplant*, 4: 841-842.
10. Kasiske BL. (2002) Ischemic heart disease after renal transplantation. *Kidney Int*, 61: 356-369.
11. Ojo AO. (2006) Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*, 82: 603-611.

12. Fishman JA. (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 357: 2601-2614.
13. Bottomley MJ, Harden PN. (2013) Update on the long-term complications of renal transplantation. *Br Med Bull*, 106: 117-134.
14. Doycheva I, Amer S, Watt KD. (2016) De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *Med Clin North Am*, 100: 551-567.
15. Vegso G, Jaray J. (2007) [Malignant tumors following renal transplantation]. *Orv Hetil*, 148: 2115-2123.
16. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, Brookhart MA. (2015) Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis*, 65: 763-772.
17. Vegso G, Toth A, Toronyi E, Perner F, Mathe Z. (2015) Changes in Tumor Characteristics in Kidney Transplanted Patients Over the Last 40 Years. *Transplant Proc*, 47: 2198-2200.
18. Briggs JD. (2001) Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 16: 1545-1549.
19. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. (2015) Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. *Clin Kidney J*, 8: 637-644.
20. Hickman LA, Sawinski D, Guzzo T, Locke JE. (2018) Urologic malignancies in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 18: 13-22.
21. Rosales BM, De La Mata N, Vajdic CM, Kelly PJ, Wyburn K, Webster AC. (2020) Cancer mortality in kidney transplant recipients: An Australian and New Zealand population-based cohort study, 1980-2013. *Int J Cancer*, 146: 2703-2711.
22. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. (2002) Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*, 74: 358-362.
23. Birkeland SA, Storm HH. (2002) Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*, 74: 1409-1413.
24. Au E, Wong G, Chapman JR. (2018) Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*, 14: 508-520.

25. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. (2013) Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*, 13: 2645-2652.
26. Vegso G. Mathe Z: A szervtranszplantáció és a malignus daganatok. *Klinikai Onkológia* 2018, 5(1):29-40.
27. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, Taranto S, Gockerman JP, Shapiro R, Sharma V, Swinnen LJ, Yoshida A, Ison MG. (2011) Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant*, 11: 1140-1147.
28. Kalble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M, European Association of U. (2005) EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol*, 47: 156-166.
29. Penn I. (1997) Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant*, 2: 14-17.
30. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. (2012) Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation*, 94: 703-713.
31. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development G. (2013) ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 28 Suppl 2: ii1-71.
32. Cheung CY, Tang SCW. (2019) An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 34: 914-920.
33. Malyszko J, Bamias A, Danesh FR, Debska-Slizien A, Gallieni M, Gertz MA, Kielstein JT, Tesarova P, Wong G, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, Porta C, Conference P. (2020) KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation. *Kidney Int*, 98: 1407-1418.
34. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, Del Castillo D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Herrero JI, Jara P, Morales JM, Navarro M, Oppenheimer F, Prieto M, Pulpon LA, Rimola A, Roman A, Seron D, Ussetti P, Group AW. (2012) New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)*, 26: 261-279.

35. Katabathina VS, Menias CO, Tammisetti VS, Lubner MG, Kielar A, Shaaban A, Mansour J, Surabhi VR, Hara AK. (2016) Malignancy after Solid Organ Transplantation: Comprehensive Imaging Review. *Radiographics*, 36: 1390-1407.
36. Salgo R, Gossmann J, Schofer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, Kaufmann R, Scheuermann EH. (2010) Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*, 10: 1385-1393.
37. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, Broeders N, del Marmol V, Chatelet V, Dompmartin A, Kessler M, Serra AL, Hofbauer GF, Pouteil-Noble C, Campistol JM, Kanitakis J, Roux AS, Decullier E, Dantal J, Group TS. (2012) Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 367: 329-339.
38. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. (2012) Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*, 12: 1146-1156.
39. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. (2000) Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 11 Suppl 15: S1-86.
40. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. (1990) Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*, 49: 506-509.
41. Penn I. (1996) Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*, 61: 274-278.
42. Walsh NM, Cerroni L. (2021) Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol*, 48: 411-421.
43. Mittal A, Colegio OR. (2017) Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*, 17: 2509-2530.
44. D'Arcy ME, Castenson D, Lynch CF, Kahn AR, Morton LM, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. (2021) Risk of Rare Cancers Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Natl Cancer Inst*, 113: 199-207.

45. Sargen MR, Starrett GJ, Engels EA, Cahoon EK, Tucker MA, Goldstein AM. (2021) Sebaceous Carcinoma Epidemiology and Genetics: Emerging Concepts and Clinical Implications for Screening, Prevention, and Treatment. *Clin Cancer Res*, 27: 389-393.
46. Fairley CK, Sheil AG, McNeil JJ, Ugoni AM, Disney AP, Giles GG, Amiss N. (1994) The risk of ano-genital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol*, 41: 101-105.
47. Penn I. (1997) Skin disorders in organ transplant recipients. External anogenital lesions. *Arch Dermatol*, 133: 221-223.
48. Hinten F, Hilbrands LB, Meeuwis KAP, IntHout J, Quint WGV, Hoitsma AJ, Massuger L, Melchers WJG, de Hullu JA. (2017) Reactivation of Latent HPV Infections After Renal Transplantation. *Am J Transplant*, 17: 1563-1573.
49. Penn I. (1986) Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer*, 58: 611-616.
50. Penn I. (1997) Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*, 64: 669-673.
51. Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, Tuppin P, Mouquet C, Peraldi MN, Lang P, Hiesse C, Antoine C, Legendre C, Bedrossian J, Gagnadoux MF, Loirat C, Pellet C, Sheldon J, Golmard JL, Agbalika F, Schulz TF. (1999) Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d' Ile de France (GCIF)*. *Transplantation*, 67: 1236-1242.
52. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, Malveyh J, Zalaudek I, Hoeller C, Dummer R, Forsea AM, Kandolf-Sekulovic L, Olah J, Arenberger P, Bylaite-Bucinskiene M, Vieira R, Middleton M, Levy A, Eggermont AM, Battistella M, Spano JP, Grob JJ, Pages C, European Dermatology Forum tEAoD-O, the European Organisation for R, Treatment of C. (2019) Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*, 114: 117-127.
53. Penn I. (1995) Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation*, 60: 1485-1491.

54. Vegso G, Hajdu M, Sebestyen A. (2011) Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol Oncol Res*, 17: 443-454.
55. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127: 2375-2390.
56. Tsao L, Hsi ED. (2007) The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med*, 131: 1209-1218.
57. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, Locker J, Fung JJ, Swerdlow SH. (2000) Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol*, 24: 375-385.
58. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, Louis DN, Delmonico F, Spiro I. (1995) Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Pathol*, 103: 748-755.
59. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, Paraf F, Robert CL, Bordessoule D, Labrousse F, Drouet M. (2002) Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. *Transplantation*, 73: 265-271.
60. Guthery SL, Heubi JE, Bucuvalas JC, Gross TG, Ryckman FC, Alonso MH, Balistreri WF, Hornung RW. (2003) Determination of risk factors for Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients using objective case ascertainment. *Transplantation*, 75: 987-993.
61. Smith JM, Rudser K, Gillen D, Kestenbaum B, Seliger S, Weiss N, McDonald RA, Davis CL, Stehmen-Breen C. (2006) Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: an analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation*, 81: 175-180.
62. Opelz G, Dohler B. (2004) Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*, 4: 222-230.
63. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. (2005) Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56: 155-167.

64. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ. (2007) Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transpl Int*, 20: 207-218.
65. Shahinian VB, Muirhead N, Jevnikar AM, Leckie SH, Khakhar AK, Luke PP, Rizkalla KS, Hollomby DJ, House AA. (2003) Epstein-Barr virus seronegativity is a risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients. *Transplantation*, 75: 851-856.
66. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ, van der Heide JJ, Lems SP, Veeger NJ, Kluin PM, Kluin-Nelemans HC, Hepkema BG. (2005) HLA antigens and post renal transplant lymphoproliferative disease: HLA-B matching is critical. *Transplantation*, 80: 595-599.
67. Davis JE, Sherritt MA, Bharadwaj M, Morrison LE, Elliott SL, Kear LM, Maddicks-Law J, Kotsimbos T, Gill D, Malouf M, Falk MC, Khanna R, Moss DJ. (2004) Determining virological, serological and immunological parameters of EBV infection in the development of PTLN. *Int Immunol*, 16: 983-989.
68. Humar A, Michaels M, Monitoring AIWGoID. (2006) American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant*, 6: 262-274.
69. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/
70. Hurst FP, Jindal RM, Fletcher JJ, Dharnidharka V, Gorman G, Lechner B, Nee R, Agodoa LY, Abbott KC. (2011) Incidence, predictors and associated outcomes of renal cell carcinoma in long-term dialysis patients. *Urology*, 77: 1271-1276.
71. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, Disney AP, Wolfe RA, Boyle P, Maisonneuve P. (2003) Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol*, 14: 197-207.
72. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, Craig JC. (2013) Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*, 95: 114-121.
73. Sassa N, Hattori R, Tsuzuki T, Watarai Y, Fukatsu A, Katsuno S, Nishikimi T, Fujita T, Ohmae K, Gotoh M. (2011) Renal cell carcinomas in haemodialysis patients:

does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant*, 26: 1677-1682.

74. Ferda J, Hora M, Hes O, Reischig T, Kreuzberg B, Mirka H, Ferdova E, Ohlidalova K, Baxa J, Urge T. (2007) Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. *Eur J Radiol*, 63: 295-301.

75. Degrassi F, Quaia E, Martingano P, Cavallaro M, Cova MA. (2015) Imaging of haemodialysis: renal and extrarenal findings. *Insights Imaging*, 6: 309-321.

76. Oya M, Mikami S, Mizuno R, Marumo K, Mukai M, Murai M. (2005) C-jun activation in acquired cystic kidney disease and renal cell carcinoma. *J Urol*, 174: 726.

77. Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, Mayer G, Mostbeck GH. (1995) Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology*, 195: 667-671.

78. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB. (2006) Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 30: 141-153.

79. Kojima F, Gandhi JS, Matsuzaki I, Iba A, Collier S, Yoshikawa T, Kinoshita Y, Warigaya K, Fujimoto M, Kuroda N, Morii E, Hara I, Murata SI, Amin MB. (2020) Comprehensive Clinicopathologic Analyses of Acquired Cystic Disease-associated Renal Cell Carcinoma With Focus on Adverse Prognostic Factors and Metastatic Lesions. *Am J Surg Pathol*, 44: 1031-1039.

80. Ishihara H, Yamashita S, Liu YY, Hattori N, El-Omar O, Ikeda T, Fukuda H, Yoshida K, Takagi T, Taneda S, Kondo T, Nagashima Y, Tanabe K, Ushijima T. (2020) Genetic and epigenetic profiling indicates the proximal tubule origin of renal cancers in end-stage renal disease. *Cancer Sci*, 111: 4276-4287.

81. Shah A, Lal P, Toorens E, Palmer MB, Schwartz L, Vergara N, Guzzo T, Nayak A. (2020) Acquired Cystic Kidney Disease-associated Renal Cell Carcinoma (ACKD-RCC) Harbor Recurrent Mutations in KMT2C and TSC2 Genes. *Am J Surg Pathol*, 44: 1479-1486.

82. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. (2007) Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2: 750-756.
83. Israel GM, Bosniak MA. (2005) An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*, 66: 484-488.
84. Vajdic CM, van Leeuwen MT. (2009) Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*, 125: 1747-1754.
85. Filocamo MT, Zanazzi M, Li Marzi V, Guidoni L, Villari D, Dattolo E, Nicita G. (2009) Renal cell carcinoma of native kidney after renal transplantation: clinical relevance of early detection. *Transplant Proc*, 41: 4197-4201.
86. Moon A, Rogers A, Talbot D, Rix D. (2015) Renal Cell Cancer in a European Regional Renal Transplant Population: Is There a Role for Immediate Native Renal Radiological Surveillance Before and After Transplantation? *Transplant Proc*, 47: 1840-1844.
87. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370: 59-67.
88. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC. (2009) Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol*, 20: 1341-1350.
89. Guarnieri G, Biolo G, Zanetti M, Barazzoni R. (2004) Chronic systemic inflammation in uremia: potential therapeutic approaches. *Semin Nephrol*, 24: 441-445.
90. Yan L, Chen P, Chen EZ, Gu A, Jiang ZY. (2014) Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 110: 1871-1877.
91. Bokemeyer C, Thon WF, Brunkhorst T, Kuczyk MA, Pichlmayr R, Kleim V. (1996) High frequency of urothelial cancers in patients with kidney transplantations for end-stage analgesic nephropathy. *Eur J Cancer*, 32A: 175-176.
92. Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, Buck CB, Lynch CF, Engels EA. (2018) Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant*, 18: 245-252.
93. Hsu NW, Chuang FR, Chen YT, Chen CL, Cheng YF. (2010) Hepatocellular carcinoma in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 42: 811-813.

94. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. (2004) Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 15: 1582-1588.
95. Penn I. (1993) Neoplastic complications of transplantation. *Semin Respir Infect*, 8: 233-239.
96. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. (2010) Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*, 10: 1889-1896.
97. Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I, Husseinzadeh N. (2000) HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of female renal transplant recipients. *Gynecol Oncol*, 79: 220-224.
98. Nguyen ML, Flowers L. (2013) Cervical cancer screening in immunocompromised women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 40: 339-357.
99. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice ASTIDCo. (2013) Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 13 Suppl 4: 311-317.
100. Nailescu C, Nelson RD, Verghese PS, Twombly KE, Chishti AS, Mills M, Mahan JD, Slaven JE, Shew ML. (2020) Human Papillomavirus Vaccination in Male and Female Adolescents Before and After Kidney Transplantation: A Pediatric Nephrology Research Consortium Study. *Front Pediatr*, 8: 46.
101. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. (2013) Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 13: 2411-2417.
102. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. (2017) Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*, 18: 174.
103. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. (1995) Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant*, 10 Suppl 1: 74-80.
104. Wang HE, Liao YC, Hu JM, Wu WC, Chou WY, Chen YC, Chou YC, Hung CF, Tian YF, You SL, Sun CA. (2019) Correlation between kidney transplantation and colorectal cancer in hemodialysis patients: A nationwide, retrospective, population-based cohort study. *BMC Cancer*, 19: 1120.

105. Demir T, Ozel L, Gokce AM, Ata P, Kara M, Eris C, Ozdemir E, Titiz MI. (2015) Cancer Screening of Renal Transplant Patients Undergoing Long-Term Immunosuppressive Therapy. *Transplant Proc*, 47: 1413-1417.
106. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. (2007) Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 7: 941-948.
107. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. (2006) Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 296: 2823-2831.
108. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. (2007) Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*, 7: 2140-2151.
109. http://www.honcology.net/sites/default/files/rakregiszter_ksh_adatok.pdf
110. Konety BR, Tewari A, Howard RJ, Barry JM, Hodge EE, Taylor R, Jordan ML. (1998) Prostate cancer in the post-transplant population. *Urologic Society for Transplantation and Vascular Surgery. Urology*, 52: 428-432.
111. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/FINAL-Post-Operative-Care-Guideline-1.pdf>
112. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, Prorok PC. (2000) Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1308-1316.
113. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365: 395-409.
114. Watschinger B, Budde K, Crespo M, Heemann U, Hilbrands L, Maggiore U, Mariat C, Oberbauer R, Oniscu GC, Peruzzi L, Sorensen SS, Viklicky O, Abramowicz D, Group E-EDW. (2019) Pre-existing malignancies in renal transplant candidates-time to reconsider waiting times. *Nephrol Dial Transplant*, 34: 1292-1300.
115. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. (2006) Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int*, 19: 607-620.

116. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. (2005) Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56: 23-46.
117. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. (2003) Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*, 76: 1289-1293.
118. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Anthuber M, Jauch KW, Geissler EK. (2002) Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*, 8: 128-135.
119. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, Kim SJ, Baxter NN. (2017) Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant*, 17: 103-114.
120. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 9 Suppl 3: S1-155.
121. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohny SJ, Cross NB, Eris JM, Henderson L, Howell MR, Isbel NM, Kanellis J, Kotwal SS, Manley P, Masterson R, Mulley W, Murali K, O'Connell P, Pilmore H, Rogers N, Russ GR, Walker RG, Webster AC, Wiggins KJ, Wong G, Wyburn KR, Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal I. (2012) KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology (Carlton)*, 17: 204-214.
122. Rodriguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, Lledo Garcia E, Regele H, Zakri RH, Olsburgh J, Breda A. (2018) European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus*, 4: 208-215.
123. Scandling JD. (2007) Acquired cystic kidney disease and renal cell cancer after transplantation: time to rethink screening? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2: 621-622.

124. Frasca GM, Sandrini S, Cosmai L, Porta C, Asch W, Santoni M, Salviani C, D'Errico A, Malvi D, Balestra E, Gallieni M. (2015) Renal cancer in kidney transplanted patients. *J Nephrol*, 28: 659-668.
125. Kiss G, Szalontai L, Wagner L, Mathe Z, Vegso G. (2015) Survey About the Cancer Risk of Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*, 47: 2196-2197.
126. Kiss G, Korda D, Szabo G, Juhasz R, Wagner L, Mathe Z, Doros A, Vegso G. (2019) Oncological Screening of Kidney Transplant Patients: The Role of Ultrasound Examination. *Transplant Proc*, 51: 1231-1233.
127. Swami U, Nussenzveig RH, Haaland B, Agarwal N. (2019) Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med*, 7: S18.
128. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. (2013) Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*, 8: e53916.
129. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. (2011) Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*, 26: 863-876.
130. Ianhez LE, Lucon M, Nahas WC, Sabbaga E, Saldanha LB, Lucon AM, Srougi M. (2007) Renal cell carcinoma in renal transplant patients. *Urology*, 69: 462-464.
131. Gigante M, Neuzillet Y, Patard JJ, Tillou X, Thuret R, Branchereau J, Timsit MO, Terrier N, Boutin JM, Sallusto F, Karam G, Barrou B, Chevallier D, Mazzola CR, Delaporte V, Doeffler A, Kleinclauss F, Badet L, members of the Comite de Cancerologie de l'Association Francaise dU, Comite de Transplantation de l'Association Francaise dU. (2012) Renal cell carcinoma (RCC) arising in native kidneys of dialyzed and transplant patients: are they different entities? *BJU Int*, 110: E570-573.
132. Zavos G, Moris D, Vernadakis S, Bokos J, Lionaki S, Mamarelis G, Panagiotellis K, Zavvos V, Boletis I. (2014) Incidence and management of Kaposi sarcoma in renal transplant recipients: the Greek experience. *Transplant Proc*, 46: 3199-3202.
133. Marcen R. (2009) Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*, 69: 2227-2243.
134. Wong G, Chapman JR. (2008) Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 22: 141-149.

135. Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, le Cessie S, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. (2011) Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol*, 35: 105-111.
136. Merchea A, Abdelsattar ZM, Taner T, Dean PG, Colibaseanu DT, Larson DW, Dozois EJ. (2014) Outcomes of colorectal cancer arising in solid organ transplant recipients. *J Gastrointest Surg*, 18: 599-604.
137. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, Calonge N. (2011) Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive services task force. *Epidemiol Rev*, 33: 20-35.
138. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. (2008) Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*, 86: 317-319.
139. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-Zero>
140. Dantal J, Campone M. (2016) Daunting but Worthy Goal: Reducing the De Novo Cancer Incidence After Transplantation. *Transplantation*, 100: 2569-2583.
141. Asch WS, Bia MJ. (2014) Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis*, 21: 106-113.
142. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. (2014) Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*, 85: 1395-1403.
143. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371: 569-578.
144. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. (2002) Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, 21: 7435-7451.
145. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. (2004) Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*, 45 Suppl 2: S3-9.

146. Williams NC, Tong A, Howard K, Chapman JR, Craig JC, Wong G. (2012) Knowledge, beliefs and attitudes of kidney transplant recipients regarding their risk of cancer. *Nephrology (Carlton)*, 17: 300-306.
147. Kleine-Dopke D, Oelke M, Schwarz A, Schwager Y, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. (2018) Renal cell cancer after kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg*, 403: 631-641.
148. Fenton JJ, Weiss NS. (2004) Screening computed tomography: will it result in overdiagnosis of renal carcinoma? *Cancer*, 100: 986-990.
149. Grebe SK, Erickson LA. (2010) Screening for kidney cancer: is there a role for aquaporin-1 and adipophilin? *Mayo Clin Proc*, 85: 410-412.
150. Tsivian M, Caso JR, Kimura M, Polascik TJ. (2013) Renal tumors in solid organ recipients: clinical and pathologic features. *Urol Oncol*, 31: 255-258.
151. Klatter T, Seitz C, Waldert M, de Martino M, Kikic Z, Bohmig GA, Haitel A, Schmidbauer J, Marberger M, Remzi M. (2010) Features and outcomes of renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int*, 105: 1260-1265.
152. Tollefson MK, Krambeck AE, Leibovich BC, Blute ML, Chow GK. (2010) Surgical treatment of renal cell carcinoma in the immunocompromised transplant patient. *Urology*, 75: 1373-1377.
153. Bertolotto M, Bucci S, Valentino M, Curro F, Sachs C, Cova MA. (2018) Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses. *Eur J Radiol*, 105: 41-48.
154. Paudice N, Zanazzi M, Agostini S, Bertelli E, Caroti L, Carta P, Moscarelli L, Tsalouchos A, Salvadori M, Bertoni E. (2012) Contrast-enhanced ultrasound assessment of complex cystic lesions in renal transplant recipients with acquired cystic kidney disease: preliminary experience. *Transplant Proc*, 44: 1928-1929.
155. Guberina N, Gackler A, Grueneisen J, Wetter A, Witzke O, Herrmann K, Rischpler C, Fendler W, Umutlu L, Sawicki LM, Forsting M, Rohn H. (2020) Assessment of Suspected Malignancy or Infection in Immunocompromised Patients After Solid Organ Transplantation by [(18)F]FDG PET/CT and [(18)F]FDG PET/MRI. *Nucl Med Mol Imaging*, 54: 183-191.
156. Elkentaoui H, Robert G, Pasticier G, Bernhard JC, Couzi L, Merville P, Ravaud A, Ballanger P, Ferriere JM, Wallerand H. (2010) Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the French

Department of Urology and Kidney Transplantation from Bordeaux. *Urology*, 75: 126-132.

157. Vegso G, Toronyi E, Hajdu M, Piros L, Gorog D, Deak PA, Doros A, Peter A, Langer RM. (2011) Renal cell carcinoma of the native kidney: a frequent tumor after kidney transplantation with favorable prognosis in case of early diagnosis. *Transplant Proc*, 43: 1261-1263.

XI. Saját publikációk jegyzéke

XI.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Kiss G, Szalontai L, Wagner L, Mathe Z, Vegso G. (2015) Survey About the Cancer Risk of Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*, 47: 2196-2197.
2. Kiss G, Korda D, Szabo G, Juhasz R, Wagner L, Mathe Z, Doros A, Vegso G. (2019) Oncological Screening of Kidney Transplant Patients: The Role of Ultrasound Examination. *Transplant Proc*, 51: 1231-1233.
3. Korda D, Deak PA, Kozma V, Kiss G, Doros A. (2016) Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Follow-up of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc*, 48: 2544-2547.
4. Farkas AZ, Torok S, Kovacs JB, Piros L, Vegso G, Kiss G, Korda D, Bibok A, Hartmann E, Deak AP, Doros A. (2019) Diagnosis and Management of a De Novo Urothelial Carcinoma in a Kidney Allograft: A Case Report. *Transplant Proc*, 51: 1281-1285.

XI.2. Disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk

5. Korda D, Deak PA, Kiss G, Gerlei Z, Kobori L, Gorog D, Fehervari I, Piros L, Mathe Z, Doros A. (2017) Management of Portal Hypertension After Liver Transplantation. *Transplant Proc*, 49: 1530-1534.
6. Nagy G, Dezső K, Kiss G, Gerlei Zs, Nagy P, Kóbori L (2018) A jóindulatú májdaganatok korszerű diagnosztikája és kezelési elvei. *Magyar Onkológia* 62:5-13
7. Pásti K, Kiss G, Tóth R, Szabó A. (2010). Gyermekkori alvászavarok I. rész. *Medicina Thoracalis*, LXIII. 5.336-343.
8. Pásti K, Kiss G, Tóth R, Szabó A. (2010). Gyermekkori alvászavarok II. rész *Medicina Thoracalis*, LXIII. 6. 397-402.

XII. Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom témavezetőmnek, **Dr. Végső Gyulának** az iránymutatásért és kitartó támogatásáért. Az adatgyűjtésben nyújtott segítségért szeretném köszönetemet kifejezni a **Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika Nefrológiai Ambulanciája és Radiológiai Osztályának minden dolgozója**, továbbá **Mérey Mária** felé. Köszönet illeti **Dr. Doros Attilát**, valamint **Dr. Langer Róbert**, **Dr. Máthé Zoltán** és **Dr. Kóbori László professzor Urakat**, amiért biztosították kutatómunkám feltételeit. Hálával tartozom még **dr. Szalontay Lászlónak** a kérdőívekből származó adatok bevitelében nyújtott segítségéért, **Dr. Takács Szabolcsnak** és **dr. Szabó Gergelynek** a statisztikai számításokban nyújtott önzetlen segítségükért, **Dr. Földes-Lénárd Zsuzsannának** és **Parti Gábornak** pedig hasznos tanácsaikat szeretném megköszönni. Köszönöm továbbá **feleségem és kislányom** kitartását és szüntelen támogatását.