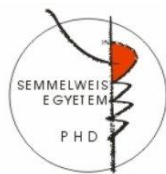


A vesetranszplantált betegek tumoros rizikófaktorainak
felmérése, a nem működő, sajátvese-daganatok
szűrésének problematikája

Tézisfüzet

Dr. Kiss Gergely

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Végső Gyula PhD, egyetemi adjunktus
Hivatalos bírálók: Dr. Unger Zsuzsanna PhD, adjunktus
Dr. Rókus 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

I. Bevezetés

A szervtranszplantáltak körében előforduló tumorgyakoriság összességében 2–4-szeres a nem transzplantált populációhoz képest. Ennek hátterében az immunrendszer csökkent antitumorális és antivirális védekezőképessége áll, valamint az urémiás állapot is fokozza a daganatok kialakulásának veszélyét. 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.

Vesetranszplantáltaknál a daganattípusok megoszlása különbözik az átlagpopulációhoz képest. A leggyakoribb szervátültetést követően kialakuló malignus betegségek a bőrdaganatok, a limfómák, a Kaposi szarkóma, a veserák, az anogenitális tumorok, valamint a hepatocelluláris karcinóma. A poszttranszplantációs tumorok jellemzően fiatalabb életkorban jelentkeznek és általánosságban

kedvezőtlenebb prognózist jelentenek. A hatékony nefrológiai gondozásnak köszönhetően a veseátültetést követően egyre hosszabb a vesetranszplantáltak várható élettartama, ezen kívül az egyre idősebb korban végzett szervátültetések száma, és a potensebb immunszuppresszió miatt ezen betegek átlagos életkora növekvő tendenciát mutat. Ennek következményeként a lakosság körében jellemző tumorok, mint például a tüdőrák, a vastagbél-daganat, az emlőrák, a prosztatatumor, a hasnyálmirigyrák és a gyomorrák fokozott előfordulására is lehet számítani körükben. A képalkotó eljárásokkal szűrhető leggyakoribb poszttranszplantációs daganat a károsodott zsugorvesében kialakuló vesesejtes rák, melynek előfordulása a lakosságban előforduló formához képest 5-15-szörös is lehet. Ez a betegség felel a vesetranszplantáltak daganatos halálzásának 10%-áért. A károsodott saját vesékben kialakuló daganatok szűrésére vonatkozó nemzetközi ajánlások ugyanakkor nem egységesek. Nem javasolja a sajátvese-daganatok szűrését a Kidney Disease: Improving Global Outcomes, az American Society of Transplantation, illetve az Egyesült Királyságban működő

The Renal Association sem. Csak fokozott rizikó esetén javasol szűrést az ausztrál Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal Impairment. Ezzel szemben az European Association of Urology évenkénti ultrahangvizsgálatot javasol ennek a betegcsoportnak. Ami a nemzetközi guideline-okat áttekintve a közös pontnak tekinthető: az onkológiai szűrővizsgálatok tekintetében törekedni kell a kockázati tényezőkön alapuló egyéni megközelítésre.

II. Célkitűzés

- 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?

III. Módszerek

III. 1. Vesetranszplantáltak onkológiai rizikófaktorainak kérdőíves felmérése

2013 októbere és 2014 júliusa között kérdőíves vizsgálatot végeztem a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának nefrológiai ambulanciáján a legfontosabb rizikófaktorok felmérésére. Felmérésünkhöz saját szerkesztésű kérdőívet használtunk. A kérdések többek között a betegek alapvető antropometriai paramétereire, az onkológiai rizikófaktorokra, illetve a tumoros anamnézisre vonatkoztak. Összesen 530 teljesen kitöltött kérdőívet dolgoztam fel.

III. 2. Vesetranszplantáltak ultrahanggal végzett szűrővizsgálatainak feldolgoása

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 2012. 01. 01-jétől 2016. 12. 31-ig terjedő időszak alatt hasi ultrahangvizsgálaton megjelent vesetranszplantáltak eredményeit dolgoztam fel retrospektív módon, a MedSol kórházi informatikai rendszer adatbázisa alapján. A vizsgálatok Toshiba Aplio

XV és Toshiba Xario 50 ultrahangkészülékkel (Toshiba Medical Systems, Japán) konvex vizsgálófej (1–5 MHz) használatával 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 szűrővizsgálatokat a panaszok kapcsán, illetve a transzplantációt követő záróvizsgálatok részeként végzett ultrahangvizsgálatok eredményeit is. Szűrésnek azokat a vizsgálatokat tekintettem, amelyeket évi rendszerességgel tünet- és panaszmentes egyéneken végeztek.

Statisztikai számításaimhoz kétmintás t-próbát, Mann–Whitney U-próbát, Welch-féle d-próbát, varianciaanalízist, Kruskal–Wallis-tesztet, valamint Kínégyzet-tesztet végeztem. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket fogadtam el.

IV. Eredmények

IV.1 A kérdőíves felmérés eredményei

A poszttranszplantációs tumorerő szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő férfiakban ($p=0,04$). A kérdőív kitöltése során a transzplantáció után kialakuló tumort említő válaszadók 67,8%-a volt férfi. Az életkor előre haladtával a daganatok száma és aránya egyaránt szignifikánsan ($p<0,01$) növekvő tendenciát mutatott. A WHO szerinti beosztás alapján normál testtömegindex értéktartományba (BMI: 18,5–24,99) a megkérdezettek 38,3 százaléka tartozott. A leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszáns gyógyszerkombináció a kalcineurin-inhibitor és antimetabolit együttes alkalmazása volt, melyben a vizsgálatban résztvevők 62%-a részesült. 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 tumorerő előfordulása, valamint relatív aránya is szignifikánsan ($p<0,01$) növekedett az átültetés óta eltelt idővel párhuzamosan. A megkérdezettek 51,8%-

a dohányzik vagy dohányzott korábban (11,5% aktív dohányos, illetve 40,3% tartósan dohányzott korábban). A megkérdezettek 4%-át (n=22) érintette tumoros betegség a transzplantációt megelőzően. Ezek közül a leggyakoribb a veserák volt (n=5). A kérdőívet kitöltő veserecipiensek 10,4%-ánál (n=55) alakult ki poszttranszplantációs daganat. A leggyakoribbak a bőr nem melanómás daganatai voltak, ezek a daganatos betegségek 38%-át (n=21) jelentették. Második leggyakoribb a zsugorvese-daganat volt, melyről a tumoros betegek 18%-a (n=10) számolt be. Hasi ultrahangvizsgálaton onkológiai szűrés céljából 83,8% (n=440) jelent meg egy éven belül. Méhnyakrák-szűrésen a 18 év feletti nők 83,5%-a (n=193) szokott évente részt venni. Az ide vonatkozó rizikófaktorok közül kiemelendő, hogy 28,6% (n=66) dohányzott valaha, vagy dohányzik jelenleg is. Dermatológiai szűrésen a betegek 29,9%-a (n=159) vesz részt. Mammográfiás szűrésen a 45 évet betöltött nők 23%-a (n=46) vesz részt két évente. Az emlőrák szempontjából kiemelendő rizikófaktorok: az említett korosztályba tartozó nők 30,2%-a (n=61) diabéteszes, 53,7%-a (n=81) túlsúlyos vagy elhízott.

IV.2. Hasi és kismedencei ultrahangvizsgálatok eredményeinek feldolgoása

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 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 transzplantáció és a tumor felismerése között átlagosan $8,04 \pm 6,19$ (min.: 0, max.: 20) év telt el. A daganatgyanút felvető ultrahangvizsgálatot megelőzően átlagosan $27,8 \pm 23,89$ (min.: 7, max.: 77) hónappal vettek részt hasi és kismedencei ultrahangvizsgálaton. Egy éven belül ultrahang vizsgálaton megjelentek aránya 28,6% volt. Az egyéb indikációval végzett ultrahang vizsgálatok

eredményeit feldolgozva összesen 9 daganatot lehetett igazolni, melyek közül 6 volt zsugorvese-daganat.

Az ultrahanggal felismert összesen 18 sajátvese-tumorról diagnosztizált beteg kapcsán az alábbi megállapításokat lehet tenni: az átlagos életkor $52,8 \pm 12,46$ (min.: 25, max.: 74) év volt. A férfi-nő arány 5:1 ($p=0,029$). A vesegraft 15 esetben (83%) kadáver, 3 (17%) betegnél élődonoros donációból származott. Szövettani típus: 10 papilláris 4 világossejtes, 2 világossejtes és papilláris elemeket is tartalmazó tumor, 1 kromofób veserák, 1 betegnél szinkron papilláris és kromofób renocellularis karcinóma igazolódott. Az átlagos tumorméret: $25,83 \pm 11,9$ mm (min.: 10 mm, max.: 55 mm) volt. 17 esetben I-es és egy páciensnél IV-es stádiumú betegség igazolódott. Minden daganat jól differenciált volt: 8 tumor volt Fuhrman grade I-es, 10 pedig grade II-es típusú. A dialízisen töltött átlagos idő $37,73 \pm 24,37$ (min.: 3, max.: 84) hónap volt. A szerzett cisztás vesebetegség (ACKD) a betegek 33%-ánál ($n=6$) volt igazolható. A transzplantáció és a tumor felismerése között eltelt idő átlagosan $7,9 \pm 6,29$ (min.: 0, max.: 20) év volt. Akut rejekció miatt 1 pácienszt kezeltek. A leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszív kezelés

a kalcineurininhibitor, antimetabolit-terápia és szteroid kombinációja volt, melyet 12 beteg (66%) kapott.

A szűrésen felfedezett, illetve az egyéb indikációval végzett ultrahangvizsgálatok során azonosított vesetumoros betegek adatait összehasonlítva nem volt szignifikáns különbség a tumorméret ($p=0,815$), az utolsó két ultrahangvizsgálat között eltelt idő ($p=0,274$), a dialíziskezelés hossza ($p=0,882$), a művesekezelés fajtája ($p=0,433$), a donáció típusa ($p=0,838$), és az öt éves túlélés ($p=0,065$) tekintetében sem. A vesetumorral diagnosztizált betegek Kaplan–Meier szerinti egyéves kumulatív túlélése 94,5%, a hároméves túlélés 83,4%, míg az ötéves kumulatív túlélés 66,6% volt. Az átlagos megfigyelési idő $63,83 \pm 28,91$ hónap volt. 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.

V. Következtetések

1. Magyarországon elsőként végeztem kérdőíves felmérést a vesetranszplantált betegek onkológiai rizikófaktorainak felmérésére. 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 mammográfias szűrésen való alacsony részvétel.

2. Munkám során elsőként mértem fel a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján érvényben lévő, a vesetranszplantáltak éves hasi és kismedencei ultrahangvizsgálattal történő szűrőprogramjának eredményeit. Ezerhatszáznyolcvanhét 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 vesetumorok 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 kétévente végzett szűrés biztonságosnak tekinthető, azonban a zsugorvese daganatának rizikófaktorai által érintett betegek szorosabb, évenkénti követése szükséges.

VI. Saját publikációk jegyzéke

VI.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.

VI.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.