

*Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika (igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár) Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Járay Jenő dr., egyetemi tanár)**

Melanoma előfordulása vesetranszplantált betegeken Melanomas in renal transplant recipients

SOMLAI BEÁTA DR., HÁRSING JUDIT DR., BOTTLIK GYULA DR.,
REMPORT ÁDÁM DR.*, TÖRÖK SZILÁRD DR.*, FÖLDES KATALIN DR.*,
PERNER FERENC DR.* ÉS KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A hosszantartó immunszuppresszióban részesülő vesetranszplantált betegek esetében nagy a különböző malignus tumorok kialakulásának rizikója.

1973 és 2009 között 3141 vesetranszplantált beteg közül hétnél alakult ki összesen 12 melanoma. A transzplantáció és a melanoma kialakulása közötti idő 68,7 hónap (min. 25-max.132). A hét beteg közül 1-5 éven belül 5 meghalt. Egy betegnél a primer tumor komplett regresszója mellett metastasisokat, egy másikinál 6 primer melanomát észleltünk. 23 éves betegünknel két évvel a transzplantációt követően, detektált primer tumor nélkül, metastasis alakult ki a graftban és a tüdőben. A graftektomia és az immunszuppresszió megszüntetése után, DTIC mellett gyorsan tünetmentesedett. 8 éves remisszió után ismételt transzplantáció történt. A klinikai lefolyás alapján felmerül a melanoma donor eredete.

Mivel a vesetranszplantáltak körében számítani lehet melanoma kialakulására, ezért a transzplantáció előtt és után javasolt a dermatoonkológiai szűrés, valamint a bőr önvizsgálatának oktatása. Fontos a vesetranszplantáltakat gondozó orvosok onkológiai ébersége, és lényeges a donorok melanómára vonatkozó anamnézisének ismerete.

Kulcsszavak:
vesetranszplantáció - melanoma

SUMMARY

Renal transplant patients treated with immunosuppression for a long term interval are at a higher risk for development of a malignant tumors.

Seven out of the 3141 patients who underwent renal transplantation between 1973 and 2009 developed 12 melanomas. Interval between transplantation and melanoma was 68,7 months (range 25 - 132 months). Five out of the seven patients died due to tumor progression within 1-5 years. The primary tumor completely regressed in one patient. In another patient 6 multiple melanomas were detected. In a 23 yr-old patient melanoma metastasis was detected in the graft two years after the transplantation, together with multiple lung metastases. After graftectomy and withdrawal of the immunosuppressive therapy DTIC treatment was administered with complete remission. After 8 years of remission a second transplantation was performed. According to the clinical follow up the donor origin of the melanoma is suspected.

As melanoma developed frequently in renal transplant recipients regular dermatooncological check up should be carried out. Patients should be educated for self-examination of the entire body surface. Physicians, who are responsible for renal transplant recipients, should also be trained and vigilant in melanoma screening. Organ donors should be also carefully checked for melanoma.

Key words:
renal transplantation - melanoma

A transzplantológia fejlődésével, az újabb immunszuppresszív szerek megjelenésével a szervátültetés egyre sikeresebb és a várható élettartam egyre hosszabb. Az éveken keresztül adott immunszuppresszív kezelés azonban kétélű fegyver.

Egyrészt elengedhetetlenül szükséges a graft kilökődésének megakadályozásához, másrészt alkalmazása cardiovascularis szövödményekhez, illetve súlyos bakteriális és vírusfertőzésekhez vezet. Ezekkel szemben egyre eredményesebben lehet fellépni, mely a túlélést tovább javítja.

Ezzel párhuzamosan azonban nő a malignus tumorok kialakulásának rizikója.

10 éves immunszuppresszió kb. 20%-kal növeli a malignomák kialakulásának esélyét (2). Az immunszuppresszív szerek károsítják a sejt DNS állományát, interferálnak olyan DNS repair mechanizmusokkal, melyek normál esetben meggátolják a malignomák kialakulását és növekedését.

Bár a tumorok keletkezésének elsődleges oka az immunszuppresszió, nem elhanyagolható az onkogén víru-

sok és a különböző környezeti onkogén hatások szerepe sem Az Epstein-Barr vírus posztranszplantációs lymphoproliferatív betegséget (PTLD), a hepatitis B/C hepatocellularis carcinomát indukálhat. A HPV különböző típusai szerepet játszanak a laphámrák, a nyelv, a tonsillák, a cervix, az uterus, a perineum és az anus daganatainak kialakulásában. A HHV-8 Kaposi sarcomat és különböző lymphomákat okozhat.

A tumorok között gyakoriságban első helyen állnak a bőr nem-melanoma típusú daganatai. Ellentétben a normál populációban ismert arányokkal, a transzplantáltak körében dominál a laphámrák. A laphámrák kialakulásának rizikóját az UV sugárzás, mint környezeti tényező, valamint a humán papilloma vírus okozta fertőzés egyaránt növeli. Az utóbbi késlelteti a sejt apoptosist, ezzel fokozza a laphámrák kialakulásának esélyét.

A *Wimmer és mtsai* által (10) vizsgált 25 éves időtartam alatt kialakult daganatok között a leggyakoribbnak a nem-melanoma típusú bőrdaganatok bizonyultak (20,5%), míg a vesedaganat 12%, illetve a szájüregi és gégegrák 8,2%-ban szerepelt.

A *Kasiske és mtsai* (4) által vizsgált 35.000 transzplantált betegnél a nem-melanoma bőrdaganatok 2,6-szor, a melanoma 2,2-szer gyakrabban fordult elő, mint a normál populációban. *Lutz és Heemann* (6) több centrum anyagát elemezve azt találta, hogy a vesetranszplantáltaknál kialakult tumorok több mint 50%-a bőrdaganat, ezt követi az uterus carcinoma, lymphomák, hepatobiliaris és anogenitalis carcinoma.

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján vesetranszplantáltak körében 188 recipiensnél (7,6%) észleltek malignus tumort. A daganatok 1/5-e a transzplantáció utáni első évben alakult ki. A tumorok 26,4%-a nem-melanoma bőrdaganat, 13,5%-a saját vese tumora, 7,7%-a tüdődaganat, 6,2% Kaposi sc. volt. Melanomát a daganatok 3,1%-ában észleltek (9).

Az irodalmi adatok egységesek a nem-melanoma típusú bőrdaganatok, elsősorban a laphámrák vesetranszplantációt követő halmozott előfordulásában, ugyanakkor a melanoma gyakoribbá válásáról megoszlanak a vélemények.

Hollenbeak és mtsai. 89.786 vesetranszplantált adatait elemezve, arra a következtetésre jutottak, hogy a transzplantáltak körében a melanoma gyakorisága 3,6-szor magasabb, mint a normal populációban (3). Adataik szerint a melanoma kialakulásának rizikója a transzplantáció után évente 5%-kal nő, férfiaknál magasabb, és gyakorisága az életkor előrehaladtával fokozódik.

Holland szerzők 1125 transzplantált betegük adatai alapján nem tudták megerősíteni a fokozott rizikó tényét (1).

Le Mire és mtsai 1874 vesetranszplantált beteg közül 10 betegnél észleltek melanomát, mely az összes malignus tumor 37%-át jelentette (5).

Ez a normál populációban jelentkező melanomákhoz képest 8-szoros gyakoriságot jelent, mely az irodalomban közölt legmagasabb szám. Korábban ugyanez a munkacsoport csak 3-szoros gyakoriságot talált és a jelentős

emelkedést részben az újonnan alkalmazott immunszuppresszív szerekkel magyarázta. Nem zárták ki annak a lehetőségét sem, hogy a magasabb betegszám oka a fokozott onkológiai éberség, melynek lényeges eleme a transzplantáltak dermatoonkológiai szűrése. Valószínűleg a rendszeres szűrés eredménye az is, hogy az általuk észlelt melanomák nagyobb része a diagnózis felállításakor 1 mm-nél vékonyabb volt.

Beteganyag

1973 és 2009 között 3141 vesetranszplantáció történt a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján. Közülük hét betegnél (5 férfi, 2 nő) alakult ki összesen 12 melanoma. A betegek legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázat mutatja.

A transzplantáció és a melanoma kialakulása között eltelt idő 68,7 hónap (min. 25 max. 132). A melanomák többsége SSM. A tumorvastagság 6 esetben <1mm, 3 esetben 1-4 mm, és egy esetben >4 mm. 5 beteg a melanoma disszeminációja következtében 1-5 éven belül meghalt. A betegek különböző immunszuppresszív kezelésben részesültek.

Az 1. beteg alacsony rizikójú melanomája ellenére progrediált, majd exitált.

A 2. számú betegnél a melanomát követően emlőrák is kialakult, de halálát a melanoma agyi áttéte okozta.

A 3. számú, fiatal betegnél 2 évvel a transzplantációt követően a grafitban keletkezett melanoma metastasis, mint a tumor első jele. Egyidejűleg multiplex tüdőáttétek is megjelentek. A grafrectomia és az immunszuppresszió megszüntetése, valamint Dacarbazin monoterápia mellett 2 hónapon belül komplett remisszióba került, mely 8 éven át tartott. 2008-ban ismételt vesetranszplantáció történt. Egy évvel a 2. transzplantációt követően tünetmentes.

A 4. számú beteg a primer tumor sebészi eltávolítását elutasította. 3 évvel később a primer tumor teljes regressziója (1. ábra) mellett regionalis nyirokcsomó áttét alakult ki. Folyamata gyorsan progrediált, észlelését követően hamarosan exitált.

Az 5. számú beteg extrém vastagságú, szatellitákkal övezett nodularis melanomával észleltük, mely exitushoz vezetett (2. ábra).

A 6. számú betegnél 5 év alatt összesen 6 primer melanoma alakult ki. A számos, nagyrészt alacsony rizikójú melanoma közül a homlokon kialakult regressziós tumor által okozott azonos oldali praeauricularis nyirokcsomó áttét jelezte a folyamat progresszióját. Ezt követően folyamata disszeminálódott.

A 7. beteg igen vékony melanomával került felismerésre. Három éve tünetmentes.

Egyéb észlelt tumorok: a 2. betegnél emlőcarcinoma, a 6. betegnél multiplex basalioma, a 7. betegnél két laphámrák és M. Bowen alakult ki.

Megbeszélés

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1973 és 2009 között 3141 vesetranszplantáció történt. Ebben a betegcsoportban 7 betegnél összesen 12 melanoma alakult ki.

Az irodalomban a melanoma előfordulását a transzplantáltak körében a szerzők többsége gyakoribbnak tartja, mint a normál populációban. A viszonylag kis esetszám miatt az általunk vizsgált betegcsoport esetében ebben a kérdésben nem lehet egyértelműen állást foglalni.

Ugyancsak a kis esetszám miatt nem lehet értékelni az évek során változó immunszuppresszív szerek melanoma kialakulására vonatkozó hatását.

Betegeink körlefolysa kedvezőtlen. 7 beteg közül 5 exitált. A meghaltak között alacsony rizikójú, mindössze 0,9 mm vastag LMM is volt. A várható 5 éves túlélés ilyen da-

No	Életkor a transzplantációkor, nem	A transzplantáció dátuma	A melanoma diagnózisának éve, szövettani típusa, vastagsága	Immunszuppresszió
1	57 év ffi	1988	1993 LMM 0,92 mm	Prednisolon + AZA 1993 óta Prednisolon + CSA
2	35 év nő	1989	1995 SSM 3,2 mm	Prednisolon + CSA 2001 óta Prednisolon + SRL
3	25 év ffi	1. transzplantáció 1997 2. transzplantáció 2008	1999 Metastasis a graftban Tünetmentes 2009	Prednisolon + CSA + MMF Prednisolon + MMF + SRL
4	43 év ffi	1992	2003 Melanoma a háton. Műtétet elutasította. 2005 A melanoma komplett regressziójával, valamint regionalis nyirokcsomó áttétellel jelentkezett.	Prednisolon + CSA SRL 2005 Prednisolon + EVE
5	51 év ffi	1998	2005 NM 22,0 mm + szatellita	Prednisolon + CSA MMF 2001 óta Prednisolon +SRL +MMF
6	59 év nő	2000	2003-2007 Multiplex melanoma 6x SSM 0,4 – 1,8 mm	Prednisolon + MMF+EVE
7	62 év ffi	2000	2006 SSM 0,3 mm	MMF+TAC
Rövidítések: AZA: azathioprin CSA: cyclosporin, MMF: mycophenolat-mofetil, TAC: tacrolimus, SRL: sirolimus, EVE: everolimus				

1. táblázat
Vesetranszplantált betegeken kialakult melanomák

ganatvastagság mellett 95%. Ismert, hogy a transzplantációt követően keletkező tumorok feltűnően rossz prognózisúak, terápiarezisztensek, gyorsan progrediálnak.

Az immunszuppresszió megvonása ugyanakkor csökkenti a tumor progresszióját.

Eseteink klinikailag igen változatosak és a melanomára jellemző, de viszonylag ritkán előforduló sajátosságokat mutattak, pl. spontán regressziót, a multiplex primer tumor jelenségét.

A komplett spontán regressziót mutató esetben előzetesen észleltük a beteg primer tumorát is, melynek ellátását azonban elutasította. Három évvel később, amikor az axillaris régióban kialakult nyirokcsomó metastasisal ismételtelen jelentkezett, a tumor helyén már csak hypopigmentált foltot találtunk.

A legérdekesebb eset a 3. számú, 23 éves beteg, akinek a tumor a graftban, és egyidejűleg a tüdőben is megjelent. A graftectomia után az immunszuppresszió megszüntetése



1. ábra

A melanoma komplett regressziója a háton



2. ábra

Extrém vastag, exulcerált melanoma a háton

már önmagában a pulmonális áttétek regressziójának megindulását eredményezte. A megkezdett Dacarbazin kezelés mellett gyorsan tünetmentesedett. A 8 évig fennálló remissziót követően a beteget ismételt transzplantáltak. Jelenleg mTOR inhibitor (sirolimus) immunszuppresszióban részesül, mely bizonyítottan rendelkezik daganatellenes hatással. A 2. transzplantáció óta eltelt egy év alatt tünetmentes maradt. Kérdés, hogy a beteg a donortól kapta-e a melanomát, vagy a saját tumora volt?

A fiatal betegnek, akinek a bőrén elvétve észlelhető egy-egy anyajegy, előzetesen nem volt melanomája. A donorról ugyancsak nem ismert melanomára vonatkozó anamnesztikus adat. Betegünk vesepárja időközben CMV pneumóniához társuló cardiovascularis szövődésben exitált.

A klinikai adatok (negatív anamnézis, fiatal életkor, valamint a 8 éves tünetmentesség) felvetik annak lehetőségét, hogy betegünk a donor vesével kapta a melanomát, bár vesepárjának haláláig nem volt melanomára utaló elterése.

Transzplantáltak esetében három különböző úton keletkezhetnek tumorok: 1. a tumor a donor szervvel kerül a recipiensbe, 2. a transzplantációt követően kiújul a recipiens régi, ismert tumora 3. de novo keletkezik daganat.

Penn a fenti csoportosítás szerint elemzett egy nagyobb melanomás beteganyagot. Adatai szerint melanoma esetében gyakori, hogy a donor halálát agyvérzésnek minősítik és csak később derül ki, hogy valójában melanoma agyi áttéte okozta vérzés volt a halálok. Ebben a közleményben olyan donorok is előfordultak, akiknél évekkel korábban melanomát diagnosztizáltak, de a transzplantációkor ezt az adatot nem ismerték, és csak a recipiensnél kialakult áttétek kapcsán retrospektíve tisztázták a donorok ezirányú anamnézisének (7).

Olyan esetet is közöltek, amikor ugyanazon donortól több recipiensbe is kerültek szervek, de nem mindegyiküknél manifesztálódott a melanoma, meglehetősen szűrt követési idővel (4, 44 és 198 hónap).

Rona M. MacKie (8) közölt két olyan esetet, ahol vesepárban alakult ki melanoma metastasis az egyik recipiensnél a

graft feletti területen subcutan és az emlőben, a másik recipiensnél szintén a graft felett. A közös donor a klinikai diagnózis szerint subarachnoidalis vérzésben exitált. Célzottan keresve a donort a rendelkezésre álló regiszterben, igazolódott, hogy 16 évvel korábban 2,6mm vastag melanoma miatt operálták. A donor onkológiai anamnézisének ismerete elkerülhetővé teszi a tumor véletlen transzplantálását.

A 6. számú betegnél észlelt multiplex primer melanoma sem gyakori klinikai jelenség, előfordulása 0,2-8,6%. Klinikánk melanomás beteganyagában 2,1%-os gyakorisággal észleltük. A melanomás beteg veszélyeztetettebb 2. vagy 3. melanoma kialakulására, mint az átlagpopuláció az első melanomára, de esetünkben a hat primer tumor kialakulásában az immunszuppresszióknak is minden bizonnyal jelentős szerepe volt.

Véleményünk szerint a transzplantált betegek melanomáinak elemzéséből levonható legfontosabb gyakorlati következtetés az, hogy ezen betegek onkodermatológiai szűrése a transzplantáció előtt és azt követően folyamatosan indokolt, valamint célszerű a bőr önvizsgálatának oktatása és a melanoma rizikóról való felvilágosítás.

A véletlen daganattranzsplantáció kivédését segítené a donor hozzátartozóitól történő célzott anamnéziszelfevétel, és a donor bőrének alapos vizsgálata. Nem kevésbé fontos a transzplantáltak gondozását végző orvosok lankadatlan onkológiai ébersége.

IRODALOM

1. *Bastiaannet E., Homan-van der Heide J. J. Ploeg R. J. és mtsai.*: No increase of melanoma after kidney transplantation in the northern part of The Netherlands Melanoma Research (2007) 17(6), 349-353.
2. *Buell J., Gross T., Beebe T. és mtsai.*: Cancer after renal transplantation In Transplantation (2005) 80(25), 5254-5264.
3. *Hollenbeack C. S., Todd M. M., Billingsley E. M. és mtsai.*: Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients Cancer (2005) 104 (9), 1962-7.
4. *Kasiske B. L., Snyder J. J., Gilbertson D. T. és mtsai.*: Cancer after kidney transplantation in the United States Am J Transplant (2004) 4(6), 905-913.
5. *Le Mire és mtsai.*: Melanomas in renal transplant recipients Br J Dermatol (2006) 154, 472-477.

6. *Lutz J. and Heemann U.*: Tumours after kidney transplantation *Curr Opin Urol* (2003) *13*, 105-109.
7. *Penn I.*: Malignant melanoma in organ allograft recipients *Transplantation* (1966) *61*, 274-278.
8. *MacKie R. M., Reid R.*: Fatal Melanoma Transferred in a Donated Kidney 16 Years after Melanoma Surgery *N Engl J Med* (2003) *348* (6), 567-568.
9. *Végső Gy., Tóth M., Hídvégi M. és mtsai.*: Malignancies after Renal Transplantation during 33 years at a Single Center *Pathology Oncology Research* (2007) *13*(1), 63-69.
10. *Wimmer C. D., Rentsch M., Crispin A. és mtsai.*: The janus face of immunosuppression – de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich <http://www.kidney-international.org> (2007) *71*, 1271-1278.