

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA SİKLOSPORİN A KULLANIMININ MEME HASTALIĞI GELİŞME RİSKİNE ETKİSİ

THE RISK OF BREAST DISEASE IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS RECEIVING CYCLOSPORIN A

İbrahim Berber, Çağatay Aydın, Bülent Yiğit, İzzet Titiz, Gülüm Altaca

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

ÖZET

İmmünesupresif tedavi gören hastalarda memede lezyon gelişme riski tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı böbrek nakli yapılan kadınlarda meme hastalığı riskini araştırmaktır.

Böbrek nakli yapılan ve grefti çalışır durumda olan 22 kadına meme muayenesi, meme ultrasonografisi ve 35 yaş üstü hastalara ek olarak mamografi yapıldı. Serum estradiol, progesteron ve prolaktin düzeyleri ölçüldü. İmmünesupresif tedavi protokolü canlı nakillerde steroid, siklosporin A (CsA), mikofenolat mofetil veya azatiopürinden oluşmaktaydı; kadavra nakillerde ek olarak indüksiyonda ATG kullanılmıştı.

Hastaların ortalama takip süresi 66.8+ 49.5 ay (aralık: 12-199 ay), yaşı 30.8 ± 11.4 yaş (aralık: 15 - 60 yaş) idi. altı hastada (% 27.3) benign meme lezyonu tespit edildi Prolaktin kan düzeyi altı hastada yüksek bulundu. Meme patolojisi ile hormon düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Hiçbir hastada meme kanseri tespit edilmedi.

Literatürle karşılaştırıldığında böbrek nakli yapılan hastalarımızda normal popülasyona göre benign ve malign meme patolojisi insidansı daha düşük bulunmuştur. Hasta sayısı az olduğundan hormonlarla meme hastalıkları ve CsA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. CsA kullanımının meme hastalıkları üzerine etkisini belirleyebilmek için daha geniş hasta popülasyonlarında daha ileri karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, meme hastalığı, siklosporin A,

SUMMARY

The risk of breast lesion development in patients under immunosuppressive therapy is controversial. The aim of this study was to assess the risk of breast disease in female renal transplant recipients

Twenty-two female renal transplant recipients with a functioning graft are included in the study. Physical examination, breast ultrasound and mammography in patients over 35 years were done. The levels of serum measured, progesteron and prolactin were estimated. In all of the patients, triple immunosuppressive therapy consisted of cyclosporin (CsA), steroids and mycophenolate mofetil or azathioprine was given, ATG was used for induction in cadaveric renal transplantation.

The mean age of the patients was 30,8+11,4 years (range: 15-60). Mean follow-up time was 66,8+49,5 months (range: 12-199). In six patients (27,3%) benign breast lesions were found. Prolactin level was high in six patients. There was no correlation between hormone levels and breast lesions. Carcinoma was not found in any patient.

The incidence of benign or malignant breast disease in our patients was found to be lower when compared with normal population. The number of patients was not enough to make any significant comparison between hormone levels and CsA and the breast lesions. Larger series of patients need to demonstrate the effect of CsA therapy over breast diseases.

Key-words: breast disease, cyclosporin A, renal transplantation

GİRİŞ

Organ transplantasyonu sayısındaki artışa bağlı olarak immunsupresyona bağlı çeşitli organlarda gelişebilecek yan etkiler günümüzde sıkça araştırılmaktadır. Transplantasyon nedeniyle kronik immunsupresif tedavi alan kadınlarda memede görülen malign ve benign hastalıklarla ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınların bazılarında kronik immunsupresif tedavi gören kadınlarda de novo meme kanseri gelişme riski normal popülasyona göre daha düşük bulunmuştur(1). Bazı çalışmalarda ise siklosporin kullanımına bağlı olarak gigantomasti ve multiple bilateral fibroadenoma görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir(2,3,4). Bununla birlikte, transplantasyon sonrası kronik immunsupresyona bağlı meme hastalığı gelişme riskinin normal popülasyona göre bir artış göstermediğini belirten yazarlar da vardır (5,6).

Bu çalışmada, normal popülasyonda oldukça sık görülen malign ve benign meme hastalıklarının, kliniğimizde böbrek transplantasyonu nedeniyle kronik immunsupresif tedavi alan hastalarda görülme sıklığının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

En az bir yılını doldurmuş grefti çalışır durumda olan 22 renal transplantasyonlu kadın hasta çalışmaya alındı. Transplantasyon öncesi herhangi bir yöntemle memede patoloji saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara meme muayenesi, meme ultrasonografisi ve 35 yaş üstü hastalara ek olarak mammografi yapıldı. Serum estradiol, progesteron ve prolaktin düzeyleri ölçüldü. İmmunsupresif tedavi protokolü canlı nakillerde steroid, siklosporin A (CsA), mikofenolat mofetil veya azatiopürinden oluşmaktaydı; kadavra nakillerde ek olarak indüksiyonda ATG kullanılmıştı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 30.8 ± 11.4 yaş (aralık: 15 - 60 yaş). Kadavra/Canlı nakil oranı: 0.57 Ortalama takip süresi 66.8 ± 49.5 ay (aralık: 12-199 ay). Altı hastada (% 27.3) benign meme lezyonu tespit edildi. Bunların ikisinde fibrokistik hastalık, ikisinde memede ağrı, birinde fibroglandüler yapı, birinde de soliter kist tespit edildi. Hastaların üçünde estradiol kan düzeyi yüksek bulundu. Progesteron kan düzeyi dört hastada düşük, iki hastada yüksek bulundu. Prolaktin kan düzeyi altı hastada yüksek bulundu. Meme patolojisi ile hormon kan düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Hiçbir hastada meme kanseri tesbit edilmedi.

TARTIŞMA

Yayınlar, immunsupresyonun, özellikle siklosporin A'nın benign ve malign meme hastalıkları üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı yayınlarda

CsA'nın meme fibroblastlarına etki ederek fibroadenom gelişme riskini arttırdığı(3), bazılarında ise kısa dönemde meme kanserini önleyebileceği öne sürülmektedir(1). Bazı yayınlarda da CsA ve prolaktinin prolaktin reseptörlerine bağlanmada yarışma halinde bulunduğu gösterilmiştir(7,8). Fibroadenom memenin en sık görülen benign tümörüdür, bununla birlikte multiple fibroadenom ve bilateral dev fibroadenom nadir görülen meme tümörleridir. Muttarak ve ark. renal transplantasyonlu CsA kullanılan bir hastada bilateral dev multiple fibroadenom geliştiğini ve bunun CsA kullanımı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (4). Baıldam ve ark. 29 renal transplantlı ve CsA kullanılan hastanın 13'ünde (10 hastada multiple ve 3 hastada bilateral) fibroadenom tespit etmişler. Aynı yazarlar, fibroadenomlu hastalarda serum estradiol düzeyini yüksek, FSH düzeyini ise meme patolojisi olmayanlara göre düşük bulmuşlar ve CsA'nın meme fibroblastlarını direkt veya hormonal mekanizmalarla etkileyerek fibroadenom riskini arttırdığını ifade etmişlerdir(3). Celina ve ark., immunsupresif tedavi gören hastalarda hızlı büyüyen fibroadenom varlığı ile Epstein-Bar virus enfeksiyonu arasında ilişki saptamışlar ve enfeksiyonun özellikle epitel hücrelerine lokalize olduğunu göstermişlerdir(9). Cervelli'nin çalışmasında ise renal transplantlı bir hastada gigantomastia görülmüştür(2).

Natural Killer (NK) aktivitesi meme kanseri nedeniyle tedavi edilen hastalarda normal kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu hücrelerin stimülasyonu meme adenokarsinomlarının ilerlemesini hızlandırır ve sıklığını artırır. Buna karşılık çeşitli immunsupresif manevralar (neonatal timektomi, antilimfositik globulin verilmesi gibi) NK hücrelerini baskılayarak tümör insidansını azaltır (1). Buna ek olarak BRCA1, meme ve over kanserlerinde suçlanan onkogenlerden biridir. Prolaktin (PRL) insan meme kanser hücre kültürlerinde BRCA1 proteinini aktive etmesine rağmen, normal meme hücre kültürlerinde etki yapmaz. CsA ise PRL reseptörlerini lenfosit ve tümör hücreleri üzerinde bloke ederek BRCA1 onkogeninin aktivasyonunu inhibe eder (7-8). Bu bulgular, meme kanseri insidansının CsA kullanan organ transplant hastalarında daha düşük çıkmasını açıklayabilir.

Campbell ve ark. 87 hastada yaptıkları bir retrospektif çalışmada, premenapozal kadınlarda transplantasyon sonrası erken dönemde benign ve malign meme lezyonu gelişme riskinin artmadığını tespit etmişlerdir. Buna dayanarak renal transplantasyon yapılan hastaların meme hastalıkları yönünden takibinin immunsupresif tedavi almayanlar gibi yaşına uygun olarak fizik muayene, ultrasonografi ve mammografi ile yapılabileceğini ifade etmişlerdir (5). Aynı şekilde diğer bir çalışmada böbrek

transplantasyonu yapılan hastalarda normal popülasyona göre meme patolojisi görülme sıklığı farklılık göstermemiştir (6).

Literatürle karşılaştırıldığında CsA kullanan böbrek nakilli hastalarımızda normal popülasyona göre benign ve malign meme patolojisi insidansı daha düşük bulunmuştur. Hasta sayısı az olduğundan hormonlarla meme hastalıkları ve CsA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. CsA kullanımının meme hastalıkları üzerine etkisini belirleyebilmek için daha geniş hasta popülasyonlarında daha ileri karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stewart T, Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995;346(suppl 8978):796-798.
2. Cervelli V, Orlando G, Giudicearidrea F, et al. Gigantomastia and breast lumps in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 1999;31:3224-3225.
3. Baildam AD, Higgins RM, Hurley E, et al. Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast. *Br J Surg* 1996;83(suppl 12): 1755-1757.
4. Muttarak M, Peh WC, Chaiwun B, Lumlertgul D. Multiple bilateral giant fibroadenomas associated with cyclosporine A therapy in a renal transplant recipient. *Australas Radiol* 2001;45(suppl 4):517-519.
5. Campbell A, Moazami N, Ditkoff BA, Kurtz E, Estabrook A, Schnabel F. Short-term outcome of chronic immunosuppression on the development of breast lesions in premenopausal heart and lung transplant patients. *J Surg Res* 1998;78(suppl 1):27-30.
6. N'zi K, Asquier E, Fauchier F, et al. Does renal transplantation increase the risk of breast diseases? *J Radiol* 2001;82(suppl 4):469- 472.
7. Bernard DJ, Maurizis JC, Sauvezie B, et al. Antagonism of prolactin binding by cyclosporine A on MCF7 breast tumor cell line. *Anticancer Res* 1991;11(suppl 6):2147-2151.
8. Favy DA, Rio PG, Vissac C, Maurizis JC, Bignon YJ, Bernard-Gallon DJ. Cyclosporine A inhibition of prolactin-dependent up-regulation of BRCA1 protein expression in human breast cell lines. *Anticancer Res* 2000;20(suppl 3A): 1703-1704.
9. Kleer CG, Tseng MD, Gutsch DE, et al. Detection of Epstein-Barr virus in rapidly growing fibroadenomas of the breast in immunosuppressed hosts. *Mod Pathol* 2002;15(suppl7):759-764.