

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA POSTTRANSPLANT MALİGNİTELER

POSTTRANSPLANT MALIGNANCIES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Çağatay Aydın, Funda Turkmen, İbrahim Berber, Mustafa Aydın,
Tunç Yaltı, Bülent Yiğit, İzzet Titz

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transplantasyon Ünitesi. İSTANBUL

ÖZET

Transplant hastalarında görülen posttransplant maligniteler, hasta ve greft sürvisini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada Haziran 1991- Kasım 1999 tarihleri arasında ünitemizde takip edilmekte olan 144 hastada, posttransplant maligniteler retrospektif olarak araştırılmıştır. Takip süreleri uzadıkça malignite görülme oranının arttığı dikkati çekmektedir. Serimizde Kaposi sarkomu en sık karşılaşılan posttransplant malignite olmuştur (%50). Bir hastada preoperatif dönemde gözden kaçan gonadal disgenezise bağlı gonadoblastom görülmüştür. Bir hastamızda diyalize döndükten sonra renal hücreli karsinom ortaya çıkmıştır. İmmünespresif tedavinin kesildiği olgularda Kaposi sarkomu gerilemiştir. Olası greft kaybını reddederek immünespresif tedaviye devam eden olgular, malignitehnin ilerlemesi vejeneralize olması ile kaybedilmiştir.

Sonuç olarak, posttransplant malignitesi gelişen hastalarda immünespresif tedaviye devam edilmesinin ciddi sonuçları hastalarla açıkça tartışılmalı, kronik renal yetmezlik tablosu içinde gözden kaçabilecek konjenital anomaliler açısından özellikle çocuk hastalar daha ayrıntılı incelenmeli ve kronik red ile diyalize dönen hastalar da posttransplant malignite yönünden takip edilmeye devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Posttransplant malignite, İmmünespresif Tedavi

GİRİŞ

Renal transplant alıcılarında görülen posttransplant maligniteler (PTM), uzun süren immünespresif tedavinin en ciddi komplikasyonlarından. Önceden var olan tespit edilememiş olgular dışında (primer),

SUMMARY

Posttransplant malignancies, are one of the important factors that affect the patient and graft survival. In this study, posttransplant malignancies are investigated retrospectively in 144 renal transplant patients in our unit between June 1991- November 1999. It is noticed that malignancy incidence is increasing with time in posttransplant period. In our series Kaposi's sarcoma is the most seen malignancy (%50). In one patient, there was gonadoblastoma caused by gonadal dysgenesis which overlooked preoperatively. In another patient, renal cell carcinoma observed after returning to hemodialysis because of chronic rejection. Kaposi's sarcoma relieved after cessation of immunosuppressive therapy. Patients who did not accept expected graft loss and continued immunosuppressive therapy, died of generalized malignant disease.

In conclusion, the severe results of continuing immunosuppressive therapy has to be discussed clearly with the patients who have posttransplant malignancies, especially pediatric patients have to be investigated in detail for congenital anomalies that can be overlooked in the picture of chronic renal failure and the patients returned to hemodialysis with chronic allograft rejection have to be followed strictly for posttransplant malignancy.

Keywords: Posttransplant malignancy,

büyük çoğunluğu de novo (sekonder) olup ayrıca greftle de geçebilirler. Büyük serilerde PTM görülme oranı ortalama % 4 civarındadır ve normal populasyona göre özellikle bazı tip tümörlerin oluşma riski 500 kat artmıştır (1). Bu tümörlerin transplant sonrası ortaya

çıkış süreleri değişmekle birlikte takip süreleri uzadıkça insidans artmaktadır. Bazı hastaların kronik red nedeniyle tedavilerinin kesilip diyalize dönmesinden sonra bile tümör geliştiği gözlenmektedir (2).

Bu çalışmada merkezimizde takip edilmekte olan hastalar PTM yönünden irdelenmiş ve sonuçları tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1991 - Kasım 1999 tarihleri arasında merkezimizde izlenen 144 renal transplantasyonu (39 kadaverik, 105 canlı donör) hasta PTM açısından retrospektif olarak değerlendirildi. İmmunosupresif tedavi olarak kadaverik transplantlarda Antitimositik Globulin (ATG) + Prednizolon(Pred) + Azathioprine (Aza) ile başlanıp, SiklosporinA (CyA) + Pred + Aza'ya geçilen aşamalı protokol; canlı donör transplantlarda CyA+ pred + Aza kullanıldı.

Pretransplant hazırlık döneminde tüm alıcılarda batin ultrasonu (US), Akciğer grafisi, gastroskopi, gaitada gizli kan, ileri yaş erkeklerde prostat US, prostatik spesifik antijen ile birlikte üriner US, kadınlarda pelvik US, Pap smear, mammografi ile birlikte jinekolojik değerlendirme yapılarak primer malignite araştırılması yapıldı. 12 yaşında bir kız çocuğunda pretransplant dönemde tespit edilemeyen 46 XY ile birlikte gonadal disgenezi vardı. Bir hastada nativ böbrekte 2,5 cm. basit kist mevcuttu. Canlı donörlerde akciğer grafisi, intravenöz pyelografi (İVP), batin US, renal sintigrafi, renal anjiyografi, jinekolojik ve ürolojik değerlendirme yapıldı. Kadaverik donörlerde malignite tanısı alan yoktu.

BULGULAR

2 kadın, 7 erkek toplam 9 hastada (4 kadaverik, 5 canlı donör) posttransplant ortalama $40 \pm 21,83$ ayda (6 ay - 80 ay) PTM (% 6,25) saptandı. 8 hastada PTM de novo olup; 1 hastada primer ve de novo PTM birlikteydi. Greftle geçen malignite görülmedi. 2 hasta 1 mismatch, 3 hasta 3 mismatch, 1 hasta 5 mismatch olup; 3 hasta 1 haplotip uyumluuydu. 6 hastada pulse metilprednisolon (MPD) kullanımı vardı.

5 hastada Kaposi sarkomu (KS), 2 hastada nativ böbrekte renal hücreli karsinom, 1 hastada mide adenokarsinomu, 1 hastada endometrium adenokarsinomu saptandı. Gonadal disgenezi olan hastada gonadoblastom + KS saptandı.

KS'ları $23,5 \pm 17,8$ ayda (6 ay - 47 ay) ortaya çıktı. 3 hastada cilt ve oral mukoza tutulumu vardı. Gonadal disgenезisli hastada posttransplant 23. ayda gonadoblastom, 47. ayda sağ subklavyen lenf bezi tutulumu ile KS saptandı. Bir hastada posttransplant 40.

ayda, bir hastada da kronik rejeksiyon ile diyalize dönüşünün 8. ayında (posttransplant 48. ayda) nativ böbrekte renal hücreli karsinom saptandı. Bu ikinci hasta nativ böbreğinde pretransplant dönemde 2,5 cm.lik basit kisti olan hastaydı ve tümör muhtemelen buradan kaynaklanmaktaydı. Mide adenokarsinomu posttransplant 51. ayda, endometrium karsinomu da 80.ayda saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: PTM saptanan hastaların özellikleri

PTM	Hasta Sayısı - %	Post Tx süre
Kaposi Sarkomu	5 - % 50	$23,5 \pm 17,8$ (6-47 ay)
Renal Hücreli Karsinom	2 - % 20	40 ve 48. ay
Mide Adenokarsinom	1 - % 10	51 ay
Endometrium Adenokarsinom	1 - % 10	80 ay
Gonadoblastom (KS ile birlikte)	1 - % 10	23 ve 47. ay

CyA'nın kesildiği cilt ve oral mukoza tutulumu olan KS'ları geriledi. 3 hastada greft fonksiyonları normal kaldı. Birinde akut red gelişti. Gonadoblastomlu hastamızda tanı konulduğu anda metastaz saptanmadı. Oofektomi ile birlikte tümör çıkarıldı. 6 kür kemoterapi (etoposide ve karboplatin 6 ay) uygulandı. KS ortaya çıkınca CyA kesildi. Hastamız immunsupresif olarak sadece prednizolon 5 mg/günaşırı almaya başladı. Bunun sonucunda KS geriledi. Metastaz veya nüks görülmedi, greft fonksiyonları normal seyretti. Mide adenokarsinomlu hastada tanı konulduğunda birlikte karaciğer metastazı mevcuttu. Total gastrektomi yapıldı. Olası greft kaybını reddeden hasta 3'lü immunsupresif tedavi almaya devam etti. Renal hücreli karsinomlu bir hastada tümör kapsül altında sınırlıydı, nefrektomi yapıldı. CyA kesildi. Greft fonksiyonları normal seyretti. Diğer olgu operasyonu reddetti.

Graft kaybını reddeden ve red tedavisi yapılan KS'lu bir olguda OKT3 tedavisini takiben KS jeneralize oldu, multiple organ tutulumu ile hasta kaybedildi. Mide adenokarsinomlu olgu da immunsupresif tedaviye devam etti ve karaciğer metastazı ile kaybedildi. Operasyonu kabul etmeyen Renal hücre karsinomlu hasta da kaybedildi. Gonadoblastom + KS'lu hasta posttransplant 67.ayda tümör dışı bir nedenle (Pulmoner emboli) kaybedildi. PTM tanısı alan 9 hastadan 4'ü posttransplant $50,25 \pm 18,13$ ayda kaybedilmiştir. (Biri tümör dışı neden, üçü tümör nedeniyle). 4 hasta halen fonksiyone greft ile yaşamını sürdürmektedir.

Tablo 2: Hastalarda immüsupresif protokolü ve uygulanan tedavi yöntemleri

PTM	Tedavi	Met.	immüsupresif prof.
KS	-	-	AZA+Pred (1 olgu MMF+Pred.)
Renal Hücreli ca.	Nefrektomi	-	AZA+pred
Endometrium, ca	TAH+BSO	-	Cya+Pred
Mide adeno ca.	Total gastrektomi	KC	CyA+AZA+Pred
Gonadoblastom+KS	oofektomi+kemoterapi		Pred

TARTIŞMA

Transplant hastalarında immüsupresif tedaviye bağlı olarak bağışıklık sisteminin ciddi derecede baskılanması nedeniyle malign hücrelerin eliminasyonu bozulmuş olabilir. Siklosporin ve azatiyoprin gibi bazı ilaçlar hücresel düzeyde direkt olarak DNA yapısını bozarak neoplazmaların oluşumuna yol açabilirler (2). Yabancı antijenler, tekrarlayan enfeksiyonlar, kan ve kan ürünleri transfüzyonları sonunda meydana gelen kronik antijenik uyarımı, kısmen baskılanmış bağışıklık sistemini aşırı uyarabilir ve ayrıca yetersiz geri beslenme mekanizmaları immünojenik reaksiyonların şiddetini kontrol edemeyebilir ve bunun sonucunda maligniteler gelişebilir (3). İmmüsuprese hastalarda bazı onkogenik virüslerin (EBV, papillomavirus, HHV-8, Hepatit B-C gibi) eliminasyonunun yetersizliği de malignite gelişimini tetiklemektedir. Örneğin insan herpes virüsü tip 8'in (HHV-8), Kaposi sarkomu ile ilişkili olduğu söylenmektedir (4). Transplant hastalarında tümörler normal popülasyona göre daha agresif davranmaktadırlar (5). Örneğin Kaposi sarkomu, genel popülasyonun tersine, transplant hastalarında daha sık ortaya çıkmakta ve daha ciddi bir seyir göstermektedir. Transplant alıcılarında PTM olarak en sık lenfoproliferatif hastalıklar görülmektedir (2). Bizim çalışmamızda en sık rastlanan PTM, Kaposi sarkomu olup, cilt, oral mukoza veya lokalize lenf bezi tutulumu gösteren formlarının Cya'nın kesilmesi ile gerilediği görülmüştür. KS'nun prevalansı Akdenizlilerde ve Askenazi Yahudilerinde Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerine oranla bariz olarak daha yüksektir. Harwood ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, Akdenizli renal transplant alıcılarında KS görülme riski aynı bölgede yaşayan Anglo-Sakson kökenlilere oranla 400-500 kat daha fazla bulunmuştur (6). PTM'lerde hastanın greft kaybını reddederek immüsupresif tedaviye devam etmesinin doğuracağı ciddi sonuçlar hasta ile açıkça tartışılmalıdır. Çocuk hastalarda kronik renal yetmezliğin gelişme geriliği tablosu içinde genetik anomaliler gözden kaçırılabilir ve bu hastalarda birincil ve ikincil PTM riski yüksektir. Nativ böbreğinde basit

kisti olan ve CyA alan hastalarda renal hücreli karsinom riski yüksektir (7). 2,5 emden büyük kistleri olan hastaların Doppler ultrasonografik ve tomografik olarak izlenilmesi, şüpheli lezyonlarda biopsi yapılması gerekir. Ayrıca Cincinnati Transplant Turno Registry serisinde nativ böbreğinde karsinom gelişen hastaların %8'inde nedenin analjezik nefropatisi olduğu bildirilmektedir(3). Bizim iki hastamızda da bu yönde bir bulguya rastlanılmadı. Bunların dışında, kronik red sonrası diyalize dönen hastalar da PTM yönünden risk taşımaya devam ederler. Bu nedenle düzenli aralıklarla muayeneleri yapılmalı ve takip edilmelidirler.

Yeni tedavi modalitelerinin gelişmesiyle birlikte transplant sonrası hasta ve greft sürvileri artarak, daha çok hasta de novo malignensi riski taşır hale gelmiştir. Bu nedenle, bu hastaların transplant sonrası zaman aralığı uzadıkça mümkün olan en düşük immüsupresif ilaç dozu ile idamesinin sağlanması ve takiplerinde bu risk gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Haberal M: Malign Hastalıklar. Doku ve Organ Transplantasyonları, Haberal Eğitim Vakfı Yayınları, Ankara, 1993, pp 5-18.
2. Penn I: Malignancy, Surg Clin North Am 74(5): 1247-57, 1994
3. Penn I: Solid organ alıcılarında de novo kötü huylu tümörler, Klin Deney Cerrah 1999;7:121-130.
4. Kedda M-A, Margolius L, Kew MC, et al: Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in Kaposi's occurring in immunosuppressed renal transplant recipients. Clin Transplant 1996; 10:429-431.
5. Barrett WL, First MR, Aran BS: Clinical course of malignancies in renal transplantation recipients, Cancer 72(7):2186-9, 1991.
6. Harwood AR, Osoba D, Goldstein MB, et al: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants, Am J Med 67(5):759-65, 1979
7. Feldman JD, Jacobs SC: Late development of renal carcinoma in allograft kidney, J Urol 148: 395-7,1992.