

# Organ Transplantasyonu Sonrası Gelişen Maligniteler ve Tedavileri

## POSTTRANSPLANTATION MALIGNANCIES AND TREATMENTS

Dr.Erhan AKGÜN, Dr.Mustafa TERCAN, Dr.Yaman TOKAT, Dr.Sinan ERSİN, Dr.Hasan KAPLAN,  
Dr.Özdemir YARARBAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi ABD , İZMİR

### ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizde uygulanmış olan karaciğer ve böbrek transplantasyonu vakalarında, izlem süresince ortaya çıkan maligniteler ve tedavilerini incelemek

**Durum Değerlendirmesi:** Organ transplantasyonunu takiben uygulanan immunosupresif tedavi, başta cilt maligniteleri olmak üzere birçok malignitenin gelişme riskini artırmaktadır.

**Yöntem:** 1985-1998 yılları arasında EÜTF Genel Cerrahi Kliniği Transplantasyon Ünitesi'nde uygulanan 347 renal, 24 karaciğer nakli vakası retrospektif olarak değerlendirildi.

**Çıkarımlar:** İzlem sürecinde renal transplantlar arasında 15(%3.36), karaciğer transplantlar arasında da bir olguda (%3.84) maligniteye rastlandı. Kaposi sarkomları immunosupresyonun azaltılması ile, epidermoid karsinoma insitu ve bazosellüler karsinomlar lokal eksizyon ile, lenfomalar kemoterapi ile, serviks karsinoma insitu konizasyon ile, meme kanseri modifiye radikal mastektomi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edildiler. Mortalite oranı %18.7 idi ( 3 olgu).

**Sonuçlar:** Malignitelerin çoğunluğunu cilt patolojileri oluşturmakta ve erken tanı konulabilirse kür sağlanabilmektedir. Normal popülasyona göre malignite riski daha fazla olması sebebi ile, organ nakilli hastalara yıllık mammografi, jinekolojik muayene, gaitada gizli kan ile rektosigmoidoskopi ve tüm deri lezyonlarının biopsi ile araştırılmasını önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Malignite, tedavi , transplantasyon

### SUMMARY

Long term immunosuppressive therapy following organ transplantation increases the risk of de novo malignant diseases development. Between 1985 through 1998, a total of 347 renal and 25 liver transplantations performed in Ege University Medical School Hospital, Department of General and Transplantation Surgery were studied retrospectively. During the follow up period, 15 patients with renal transplants and one with liver transplant have developed malignancy. In the management of the malignant diseases; reduction in the immunosuppression regimen for Kaposi's sarcoma, excision for epidermoid carcinoma in situ and basocellular carcinoma in situ, chemotherapy for lymphoma, conisation for cervix carcinoma in situ and modified radical mastectomy and adjuvant chemotherapy for breast carcinoma were performed. Mortality rate was %18.7(3 patients). Most of the malignancies after transplantation are skin related lesion and if they are diagnosed early are curable without organ loss. We suggest to screen all the patients for malignancy closer than the normal population, yearly mammograms, gynecologic examinations, occult blood and rektosigmoidoscopy and biopsy all skin lesion.

**Keywords:** Malignancy, transplantation, treatment

Organ nakli ile ilgili tarihi bilgiler gözardı edildiğinde, ilk nakillerin 20. yüzyıl başlarında deney hayvanları üzerinde uygulandığını görmekteyiz. Teknik olarak herhangi bir sorun yaşanmazken, erken dönemde fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmıştır. İnsanda ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında gerçekleştirilmiştir. İlk başarılı karaciğer nakli ise 1963 yılında Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir. 1950'li yıllardan itibaren tek yumurta ikizleri arasında başarılı organ transplantasyonu uygulanmasının ardından immun sistemi baskılayan ilaçların devreye girmesiyle akraba olmayan kişiler arasında da başarılı organ transplantasyonu uygulanabilmiştir. 1970'li yıllardan itibaren perfüzyon solusyonlarının geliştirilmesiyle kadavradan organ nakli gündeme gelmiştir (1).

İmmunosupresif ajan olarak ilk 6-merkaptopürin ve ardından azathiopirin uygulama alanına girmiştir. Önceleri yalnız başına kullanılırken daha sonra kortikosteroidlerle kombine edilmiştir. 1980'li yıllardan itibaren Cyclosporin A bu ajanların arasına katılmıştır. İlaçların kombine kullanımı her ilacın düşük doz kullanımına, dolayısıyla yan etki spektrumunun azalmasına neden olmuştur. Ancak herkes tarafından kabul edildiği üzere organ transplantasyonunu takiben uygulanan uzun süreli immunosupresif tedavi deri kanserleri başta olmak üzere birçok malignitenin gelişme riskini artırmaktadır (2). Bu konudaki yaklaşımımızı literatür eşliğinde aktarmayı uygun gördük.

## MATERYAL VE METOD

1985-1998 yılları arasında kliniğimizde uygulanan 347 renal, 24 karaciğer transplantasyonu vakası retrospektif olarak değerlendirildi. Transplantasyonu takiben tüm hastalara 2mg/kg Azathiopirin, 5mg/kg Cyclosporin A ve 1-1.5mg/kg Prednisolondan oluşan üçlü immunosupresif tedavi uygulandı (Malignite saptanan hastalardaki doz ile malignite saptanmayan diğer hastalardaki doz arasında fark yoktur). Azathiopirin dozu kanda lökosit sayısı 3000'in altında olan vakalarda azaltılarak idamesi sağlanırken, Cyclosporin A dozu günlük düzey takibi ile ayarlandı. Prednisolon dozu günlük 10mg azaltılarak 20mg/gün'e, daha sonraki aylarda ise 10mg/gün'e kadar indirilerek idamesi sağlandı. Rejeksiyon vakalarında ilk olarak "pulse" steroid tedavisi, steroida rezistan vakalarda ise ATG (anti timositik globulin), ALG (anti lenfositik globulin), OKT3,

haftalık plazmaferez gibi protokoller uygulandı.

Hastalar taburcu edildikten sonra karaciğer transplantlı hastalar haftada bir, böbrek transplantlı hastalar ise iki haftada bir kontrole çağırıldılar. Kontrollerde yakınması olmasa da tüm hastalara rutin sistemik muayene ile birlikte hemogram, elektrolit, Cyclosporin A düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri uygulandı. Graft fonksiyon bozukluklarında klinik ve histopatolojik korelasyon sağlanmaya çalışıldı. Yeni ortaya çıkmış veya görünümünde değişiklik olmuş tüm cilt lezyonlarına eksizyonel biopsi uygulandı. Vajinal kanaması olan hastalara vaginal smear, probe-fraksiyone küretaj, memede kitle yakınması olan hastalara mammografi, ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biopsisi ve gereğinde eksizyonel biopsi, hematolojik profili bozuk olan hastalara ise periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi uygulandı. Yakınması olmayan hastalara da yıllık mammografi, jinekolojik taramalar, gaitada gizli kan, rektosigmoidoskopi uygulanmıştır. İlave olarak cilt kaposi sarkomu tanısı alan hastalara viseral tutulum açısından üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi ve bronkoskopi uygulanmıştır.

## SONUÇLAR

13 yıllık izlem sürecinde renal transplantlılar arasında 15(%3.36), karaciğer transplantlılar arasında 1(%3.84) maligniteye rastlandı. Malignite saptanan hastaların 11'i (% 68.7) erkek, 5'i (% 31.3) kadın idi. Transplantasyon sırasındaki ortalama yaş 34.8 ( 24-74) idi.

Transplantasyon sonrası hastaların tümüne standart üçlü immunosupresyon uygulanmıştır. Malignite saptanan hastalarda uygulanan idame dozlar ile malignite saptanmayan hastalarda uygulanan idame dozlar arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo1).

Gelişen 16 malignitenin dağılımına baktığımızda; renal transplantlar arasındaki malignitelerin yedisi (% 46.6) Kaposi sarkomu, üçü (% 20) cilt epidermoid karsinoma insitu, ikisi (% 13.6) bazosellüler karsinom, ikisi (% 13.6) diffüz büyük hücreli nonhodgkin lenfoma, biri (% 6.3) serviks karsinoma insitu idi. Karaciğer transplantlılar arasında görülen tek malignite de memenin invaziv duktal karsinomu idi (Tablo 2).

Organ nakli yapıldıktan sonra takibe alınan hastalarımızda en erken 4 ay, en geç 92 ay olmak üzere ortalama 30.6 ay süre zarfında malignite geliştiği tespit edildi (malignite gelişme süresi).

**TABLO 1: TRANSPLANTASYON BAŞLANGICINDA VE MALİGNİTE TESPİT EDİLDİĞİ ANDAKİ DOZ ŞEMASI**

	Başlangıç dozu mg (Pred-Azo-Cyc)	Malignite saptandığı andaki doz mg (Pred-Azo-Cyc)
Kaposi 1	1000-125-125	15-75-250
Kaposi 2	1000-80-80	10-100-125
Kaposi 3	1000-120-120	20-150-250
Kaposi 4	1000-100-100-	15-75-300
Kaposi 5	1000-100-100	10-50-200
Kaposi 6	750-100-100	10-125-150
Kaposi 7	1000-160-160	10-125-250
Epidermo 1	1000-125-125	0-100-200
Epidermo 2	1000-150-150	10-150-175
Epidermo 3	1000-120-120	10-0-150
Bazosel 1	1000-150-150	5-150-200
Bazosel 2	1000-150-150	10-100-200
Lenfoma 1	1000-140-140	7.5-75-250
Lenfoma 2	1000-175-175	10-75-200
Serviks ca	1000-125-125	10-0-200
Meme ca	160-100-100	15-75-200

Kaposi sarkomu için bu süre ortalama 13.2 ay, epidermoid karsinoma insitu ve bazosellüler karsinom için ortalama 51.4 ay, serviks karsinoma insitu için 14 ay, meme karsinomu için 8 ay ve lenfomalar için ortalama 39.5 ay olarak saptanmıştır.

**TABLO 2: RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA MALİGNİTELERİN ORANSAL DAĞILIMI**

Malignite	%
Kaposi sarkomu	46.6
Epidermoid karsinoma in situ	20
Bazosellüler karsinom	13.6
Lenfoma	13.6
Serviks karsinoma in situ	6.3

Kaposi sarkomları immunosupresyonun azaltılması ile tedavi edildi. Bu işlem Azothiopirin dozunun yarıya indirilip, Cyclosporin A'nın kesilmesi şeklinde yapıldı, herhangi bir ilave tedavi uygulanmadı. Kaposi sarkomlu hastaların tümünde ortalama 8.6 aylık (4-12 ay) bir sürede tam remisyon görüldü. Remisyon sonrası immunosupresyonda başlangıç dozuna dönüldü ve hiç nükse rastlanmadı. Bir vakada immunosupresyonun azaltılmasına bağlı olduğu düşünülen kronik rejeksiyon saptandı. Diğer malignite

saptanan hastalarda immunosupresyon aynı dozda devam ederken, epidermoid karsinoma insitu ve bazosellüler karsinomlar lokal ekzisyon ile, serviks karsinoma insitu konizasyon ile, lenfomalar Siklofosamid, Doxorubicin, Vinkristin ve Prednisolon'dan oluşan kemoterapi ile, meme kanseri ise modifiye radikal mastektomi ve Siklofosamid, Epirubicin ve 5-florourasil'den oluşan adjuvan kemoterapi ile tedavi edildi (Tablo 3).

Lenfoma tanısı alan iki hasta da tanı konulduktan kısa bir süre sonra ve bazosellüler karsinom tanısı alan diğer bir hastamız tanı konulduktan 7 ay sonra kaybedildi (mortalite % 18.7). Malignite tanısı aldıktan sonra hastalar en kısa 26 ay, en uzun 84 ay olmak üzere ortalama 48.4 ay takip edildi. Bu süre içinde başka maligniteye rastlanmadı (Transplant hastası toplam takip süresi 13 yıl). Transplantasyonu sonrası malignitelerin tespit edildiği ortalama süre 30.6 ay (4-92 ay). Malignite tespit edildikten sonraki günümüze kadar olan takip süresi ortalama 48.4 ay (26-84 ay)dır.

## TARTIŞMA

Başlangıçta sadece tek yumurta ikizleri arasında uygulanabilen organ transplantasyonu, daha sonraları akrabalar arasında, immunosupresif ajanların uygulamaya girmesiyle akraba olmayan insanlar arasında da başarı ile uygulan-

bilmiştir. Önceleri Azathiopirin tek immunosupresif ajan olarak kullanılırken kısa bir süre sonra Prednisolonla, 1980'den itibaren de Cyclosporin A ile birlikte kombine olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kombine kullanım ile doz azaltılması, böylelikle de yan etki spektrumunun daraltılması sağlanmıştır. Bunlara rağmen uzun süre kullanılmaları özellikle cilt maligniteleri başta olmak üzere pek çok malignitenin gelişme riskini artırmaktadır (3,4).

**TABLO 2: MALİGN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ**

Malignite	Tedavi
Kaposi sarkomu	İmmun supresyonun azaltılması
Epidermoid karsinoma in situ	Lokal eksizyon
Bazoselluler karsinom	Lokal eksizyon
Lenfoma	Kemoterapi
Serviks karsinoma in situ	Konizasyon
Meme karsinomu	Modifiye radikal mastektomi ve adjuvan kemoterapi

Merkezimizde uygulanan transplantasyon vakalarının tümüne transplantasyonu takiben 2mg/kg Azathiopirin, 5mg/kg Cyclosporin A ve 1-1.5mg/kg Prednisolondan oluşan standart üçlü immunosupresif tedavi uygulandı. Azathiopirin dozu kanda lökosit sayısı 3000'in altında olan vakalarda azaltılarak idamesi sağlanırken, Cyclosporin A dozu günlük düzey takibi ile ayarlanmıştır. Prednisolon dozu günlük 10mg azaltılarak 20mg/gün'e, daha sonraki aylarda ise 10mg/gün'e kadar indirilerek idamesi sağlanmıştır.

Serimizde malignite tespit edilen hastaların erkek/kadın oranı 2/1 olarak bulunmuştur. London ve arkadaşları bu oranı birbirine eşit olarak bildirmişlerdir (5). Serimizdeki transplant vakalarının erkek/kadın dağılımı kabaca 2/1'e karşılık geldiğinden her grubun kendi içinde malignite oranları yaklaşık olarak birbirine eşittir.

Transplantasyon uygulanan hastalarımızın

ortalama yaşı 34.8 (24-74) olarak bulunmuştur. Farklı olarak lenfoma görülen iki hasta altıncı dekatta yer almakta idi. Literatürde ileri yaş ile lenfomaların birlikteliği arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır (6).

Serimizdeki renal transplantlı hastalarımız arasında gelişen malignitelerin sıklık sırasına göre dağılımına baktığımızda %46 kaposi sarkomu, %20 cilt epidermoid karsinoma insitu, %13 bazosellüler karsinom, %13 lenfoma, %6 serviks karsinoma insitu şeklinde sıralanmaktadır. Karaciğer transplantlı hastalarımız arasında görülen tek malignite ise meme kanseridir. Karaciğer transplantasyonu 1994'den itibaren kliniğimizde yapılmaya başlandığından takip süresinin kısa olması sebebi ile malignite daha az tespit edilmiştir. Malignitelerin çoğunu (%79) cilt maligniteleri oluşturmaktadır. İngilterede Gaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da cilt kanserleri bu kadar sık görülmemekle birlikte sıklık sırasında en başta yer almaktadır (7). Cilt malignitelerinin bizde daha fazla görülmesinin nedeni ülkemiz iklim şartlarına bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda transplantasyon sonrası malignite gelişme süresi ortalama 30.6 ay (4-92 ay) olarak bulunmuştur. Serimizde en erken ortaya çıkan malignite, transplantasyondan 4 ay sonra görülen kaposi sarkomudur. Organ transplantasyonunu takiben gelişen Kaposi sarkomunun görülme zamanı ortalama 16 ay(4-53 ay) olarak belirtilmektedir (8). Bizim vakalarımızdan birinde de 4 ay sonra Kaposi sarkomu ortaya çıkışı bu durumu desteklemektedir. Ancak yine de transplantasyon yapıldığı zamanda var olabileceği, klinik bulgu vermediği de düşünülebilir. Literatürde takip süresi arttıkça malignite görülme olasılığı da artmaktadır (9). Ancak bizim verilerimize göre malignite tespit edilen hastalar sıklıkla transplantasyondan sonra ilk 40 aylık dönemde yer almaktadır.

Renal transplantlar arasında %3.36, karaciğer transplantlar arasında %3.84 oranında maligniteye rastlanmıştır. Literatürde normal popülasyondaki kanser görülme oranı ve tümör tipleri göz önüne alındığında, immunosupresif tedavi gören renal transplantlı hastalarda malignite gelişme riski normal popülasyona göre yaklaşık yüz misli artmıştır (10)

Kaposi sarkomunun tedavisinde birçok alternatif mevcuttur. Sadece immunosupresyonun azaltılması veya kasılması yeterli olabileceği gibi cerrahi eksizyon, radyoterapi, kemoterapi gibi birçok seçenek söz konusudur (8). Biz ilk planda

sadece immunosupresif tedavinin azaltılması ile tedavi etmeyi uygun gördük. Burada Azothio-pirin dozunun yarıya indirilip, Cyclosporin A'nın kesilmesi şeklinde uyguladık ve tatminkar bir sonuç aldık. Kaposi sarkomlu hastaların tümünde ortalama 8.6 aylık (4-12 ay) bir sürede tam remisyona görülmüştür. Remisyon sonrası immunosupresyonda başlangıç dozuna dönülmüş ve hiç nükse rastlanmamıştır. Bir vakada immunosupresyonun azaltılmasına bağlı olduğu düşünülen kronik rejeksiyon saptanmıştır. Epidermoid karsinoma insitu ve bazosellüler karsinomlar lokal eksizyon ile, serviks karsinoma insitu konizasyon ile, lenfomalar Siklofosamid, Doxorubicin, Vinkristin ve Prednisolon'dan oluşan kemoterapi ile, meme kanseri ise modifiye radikal mastektomi ve Siklofosamid, Epirubicin ve 5-florourasil'den oluşan adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmiştir.

Malign hastalıklarda erken tanı ve tedavinin yararı aşikardır. İmmunosupresif tedavi alan transplantasyon hastaları normal populasyona göre risk altında bulunduğu için dolayı takip sürecindeki tüm yakınmaları aksi kanıtlanana kadar bir malign hastalık belirtisi olarak kabul edilip, detaylı olarak tetkik edilmelidir. Yakınması olmayan hastalarda sistemik fizik muayene ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Meme muayenesi ve rektal tuşe ihmal edilmemelidir. Meme muayenesi normal olsa bile yıllık mammografik inceleme yapılması, palpe edilemeyen oluşumların veya malign özellikteki kalsifikasyonların saptanmasına olanak sağlar. Rutin kontrollerde jinekolojik kontrollerin de yapılması, bu kontroller normal olsa bile periyodik vaginal smear uygulanmalıdır. Normal populasyondan farklı olarak gaitada gizli kan, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi yıllık periyodlarla tekrarlanmalıdır.

Malignitelerin çoğunu cilt lezyonları oluşturduğundan, yeni ortaya çıkmış veya görünümünde değişiklik saptanan tüm cilt lezyonları için histopatolojik inceleme yapılmalıdır (11). Cilt biyopsisi ile kaposi sarkomu tanısı alan hastalara visseral tutulum açısından üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi ile bronkoskopi yapılmalıdır. Serimizde yeralan yedi kaposi sarkomu vakasının ikisinde visseral tutulum saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Sayek İ: Temel Cerrahi. In: Kansu E, Haberal M, Gülay H, Kaynaroğlu V, Sayek İ. *Transplantasyon. Ankara Güneş Kitabevi Ltd Şti.* 1991:379-421
2. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I: *Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. Cancer* 1993; 72: 2186-2189
3. Penn I: *Tumours after renal and cardiac transplantation. Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 431-445.
4. Sheil AG, Disney AP, Mathew TG, Amiss N, Excell L: *Malignancy following renal transplantation. Transplant Proc* 1992; 24:1946-1947.
5. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP: *Risk of neoplasia in renal transplant patients. Lancet* 1995; 346: 403-406 .
6. Frei U, Bode U, Repp H, Schindler R, Brunkhorst R, Vogt P, et al: *Malignancies under cyclosporine after kidney transplantation: analysis of a 10-year period. Transplant Proc* 1993; 25:1394-1396.
7. Gaya SB, Ress AJ, Lechler RI, Williams C, Mason PD: *Malignant disease in patients with long-term renal transplants. Transplantation* 1995; 59: 1705-1709.
8. Penn I: *Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. Transplantation* 1981; 27:8-11
9. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B, et al: *Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. Int J Cancer* 1995; 60:183-189.
10. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, Larue JR, Goupy C, Neyrat N, et al: *Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed a 25-year period. Transplant Proc* 1997; 29:831-833.
11. Smith MW, Rose SK, Lal SM, Ross G Jr: *De novo malignancy after renal transplantation. Mo Med* 1995; 92: 90-94.

## YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Erhan AKGÜN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
Bornova, İZMİR