

Kadaverik ortotopik karaciğer nakli sonrası gelişen primer (de novo) serviks kanseri olgusu

A case of primary (de novo) carcinoma of the uterine cervix after cadaveric orthotopic liver transplantation

Zafer Teke*, Erdal Birol Bostancı*, Murat Ulaş*, Musa Akoğlu*

Organ nakli alıcıları, primer (de novo) malignensi gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır. Karaciğer nakli yapılan alıcılarda, yineleyen ya da primer (de novo) malignensiler, enfeksiyöz komplikasyonlardan sonra geç dönemde görülen ölümlerin ikinci sıradaki nedenidir. Solid organ nakilleri sonrası yüksek insidanda lenfoproliferatif hastalık, cilt kanserleri, Kaposi sarkomu ve servikal displazi gibi malignansi durumlarının geliştiği bildirilmiştir. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu tanısıyla kadaverik ortotopik karaciğer nakli yapılan 46 yaşındaki kadın hastamıza, organ naklinden 19 ay sonraki rutin jinekolojik muayenesi sırasında alınan Pap-smear testinde şiddetli servikal displazi saptanması ve serviksten alınan kolposkopik biyopsi sonucunun skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edilmesi üzerine, jinekolojik onkoloji kliniği tarafından radikal histerektomi ameliyatı (Wertheim prosedürü) yapıldı. Radikal histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde, büyük hücreli keratinize tipte skuamöz hücreli serviks karsinomu olduğu bildirildi. Hastalık evresi IIIb idi. Bunun üzerine, hastamıza, adjuvan tedavi olarak sisplatin ile kemoterapi başlandı ve pelvise eksternal radyoterapi ile vajinal intrakaviter brakiterapi uygulandı. Hastamız, tedaviye alınan yanıt açısından tedavi sonrasında her 3 ayda bir tekrarlanan jinekolojik muayene ile değerlendirildi ve tam yanıt elde edildiği görüldü. Hastamızın tüm vücut 18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinde herhangi bir patolojik tutulumu rastlanmadı. Karaciğer nakli sonrası 33'üncü ayını ve radikal jinekolojik cerrahi sonrası 14'üncü ayını tamamlayan hastamızın herhangi bir yakınması bulunmamaktadır. Karaciğer nakli uygulanan kadın hastaların, serviks kanseri açısından yıllık Pap-smear testi ve pelvik muayene ile taranması gerekmektedir. Jinekolojik malignite gelişimi açısından yüksek risk taşıyan karaciğer alıcılarına (özgeçmişinde kanser öyküsü olanlar veya altta malignansiye yatkınlık gösteren bir hastalığı olanlar), kolposkopi dahil olmak üzere çok yakın takip uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, serviks kanseri, takrolimus, servikal smear

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Dr. Zafer Teke
E-posta: zteke_md@hotmail.com

Makale Geliş Tarihi: 27.06.2010
Makale Kabul Tarihi: 03.09.2010

GİRİŞ

Karaciğer naklinin, akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda hayat kurtarıcı bir ameliyat olduğu iyi bilinmektedir. Karaciğer nakli sonrası alınan sonuçlar son 20 yılda önemli derecede iyileşme göstermiştir (1). Günümüzde, pek çok nakil merkezinde, ilk yılda %90'ın üzerinde hasta ve greft sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır (2). Ancak, nakil sonrası gerek erken gerekse geç dönemde pek çok hasta enfeksiyon, kalp-damar hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, akut ya da kronik rejeksiyon ve malignensi gibi nedenlerle kaybedilmektedir (3).

Karaciğer naklinden sonra gelişen primer (de novo) malignensi, başarılı bir ameliyatın talihsiz bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Bu tür

malignensilerin gelişmesine, maligniteye bireysel ve bölgesel yatkınlıklar, nakil öncesi hastalık durumları, alıcının viral durumu ve grefti korumak üzere çeşitli immunsupresif ilaçların kullanılması ve dozlarının yüksek olması gibi değişik faktörler neden olabilmektedir.

Solid organların naklinden sonra gelişen primer (de novo) maligniteler ile ilgili bilgilerin büyük çoğunluğu, böbrek ve kalp nakli serilerinden elde edilmiştir. Bu hasta gruplarında, organ nakli sonrası yüksek insidanda lenfoproliferatif hastalık, cilt kanserleri, Kaposi sarkomu ve servikal displazi gibi malignensi durumlarının geliştiği bildirilmiştir (4,5). Bununla birlikte, son zamanlarda yayınlanan çalışmalar, karaciğer nakli yapılan alıcılarda lenfoid doku dışında gelişen primer (de

novo) solid organ tümörlerinin geç dönemde görülen morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir (6-8). Malignite gelişme riski nakil sonrası geçen süre uzadıkça artmakta ve insidans oranlarının %3 ile %26 arasında değiştiği bildirilmektedir (9). Bu oranların, normal toplumda rastlanan malignite insidansının en az iki ile üç katı olduğu görülmektedir (7,10).

Haziran 1999 - Haziran 2010 tarihleri arasında kliniğimizin karaciğer nakil ünitesinde toplam 43 hastaya kadaverik ve 3 hastaya canlı vericili ortotopik karaciğer nakli yapıldı. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu tanısı ile karaciğer nakli yapılan bir bayan hastamıza, organ naklinden 19 ay sonra primer (de novo) skuamöz hücreli serviks karsinomu teşhisi konuldu. Bunun üzerine, hastamız, jinekolojik onkoloji kliniği tarafından ameliyat edildi ve adjuvan kemoradyoterapi uygulandı. Biz, burada, karaciğer nakli sonrası primer (de novo) serviks kanseri tanısıyla cerrahi ve adjuvan kemoradyoterapiyle başarılı bir şekilde tedavi edilen ve karaciğer nakli sonrası 33. ayını ve jinekoloji ameliyatı sonrası 14. ayını tamamlayan bir hastamıza ile ilgili ilk deneyimimizi sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Kronik karaciğer hastalığı tanısıyla karaciğer nakil listesinde bekleyen 46 yaşındaki bayan hastamızın özgeçmiş sorgulamasında, 2001 yılında başka bir merkezde kronik hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı konulduğu ve 2005 yılından itibaren karaciğer sirozu tanısıyla hastanemizin hepatoloji polikliniğinde takip ve tedavisine başlandığı öğrenilmişti. Yine, 2005 yılında özofagus varis kanaması geçiren olgu, hastanemizin gastroenteroloji kliniğine yatırılmış ve özofagus varislerine band ligasyonu uygulanmıştı. Daha sonra, hastamız, Child-Pugh evre C karaciğer sirozu tanısıyla hastanemizin gastroenteroloji ve karaciğer transplantasyon polikliniğinden karaciğer nakli bekleme listesine alınmıştı. Karaciğer nakli öncesi, hazırlık aşamasında, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinin konsültasyonu sonrası, hastanın jinekolojik muayenesinin, tahlil ve tetkiklerinin normal olduğu bildirilmişti.

11.09.2007 tarihinde, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Merkezi tarafından organ nakli ünitemize karaciğer vericisi olduğu konusunda bilgi verildi. Organ vericisi, 51 yaşında erkek idi ve kafa travması sonrası

beyin ölümü gerçekleşmişti. Karaciğer, organ nakli ünitemiz tarafından kabul edildi ve uygun alıcı olarak tespit edilen bayan hastamıza 20.09.2007 tarihinde 12 saatlik soğuk iskemi süresi sonrası nakledildi.

Hastaya, karaciğer nakli sonrası immun-supresif ajan olarak kalsinörin inhibitörü (takrolimus) ve kortikosteroid (prednizon) tedavisi başlandı. Kortikosteroid tedavisi, ilaç dozu azaltılarak kesildi. Hasta postoperatif dönemde 1. ayın sonunda sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Hastamızda, rejeksiyon atağı ya da karaciğer yetmezlik tablosu gelişmedi. Karaciğer naklinden 19 ay sonra, olgunun rutin jinekolojik muayenesi sırasında Pap-smear testinde şiddetli servikal displazi (servikal intraepitelyal neoplazi III - CIN III) ve serviks'ten alınan kolposkopik biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edildi. Bunun üzerine, hastaya, 27.04.2009 tarihinde jinekolojik onkoloji kliniği tarafından total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu (Wertheim prosedürü) yapıldı. Hasta, postoperatif dönemde 16. günde sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Radikal histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde, büyük hücreli keratinize tipde skuamöz hücreli serviks karsinomu olduğu bildirildi. Tümörün klinik evresi T₁b₁N₁M₀ ve hastalık evresi IIIB idi. Hasta, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi klinikleri tarafından konsülte edildikten sonra kemoterapi ve radyoterapi almasına karar verildi. Sisplatin ile kemoterapi, haftalık 40 mg/m² dozunda ve toplam 5 kür olacak şekilde düzenlendi. Ancak, 4. kür kemoterapi sonrası hastanın lökosit değeri 2500/mm³ altında olduğu ve kontrollerinde yükselme göstermediği için kemoterapi uygulaması sonlandırıldı. Pelvise eksternal radyoterapi günlük 2 Gy'lik fraksiyonlarda ve toplam 46 Gy dozda uygulandı ve vajinal intrakaviter brakiterapi günlük 2 Gy'lik fraksiyonlarda ve toplam 14 Gy dozda olacak şekilde gerçekleştirildi. Hasta, tedavi sonrasında her 3 ayda bir tekrarlanan jinekolojik muayene ile tedaviye alınan yanıt açısından değerlendirildi ve tam yanıt elde edildiği görüldü. Hastanın tüm vücut ¹⁸F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinde (¹⁸F-FDG PET) herhangi bir patolojik tutulumu rastlanmadı. Karaciğer nakli sonrası 33. ayını ve jinekoloji ameliyatı sonrası 14. ayını tamamlayan hastamızın takipleri halen devam etmektedir.

TARTIŞMA

Serviks kanseri, düşük gelir düzeyi olan ülkelerde önemli bir sağlık problemidir. Dünya genelinde yıllık ortalama 493.000 yeni serviks kanseri olgusuna teşhis konulmakta ve her yıl serviks kanserine bağlı olarak 274.000 kişi hayatını kaybetmektedir. Bu olguların yaklaşık %85'i gelir düzeyi düşük ülkelerde görülmekte ve kadınlarda görülen tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır (11-13). T.C. Sağlık Bakanlığının istatistiklerine göre Türkiye'de serviks kanseri insidansı 100.000'de 4.5 (13-15), Türk Serviks Kanseri ve Serviks Sitolojisi Araştırma Grubu verilerine göre 100.000'de 63 olarak bildirilmektedir (16). Serviks kanseri, Türkiye'de kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 9. sırada ve kansere bağlı ölümler arasında 13. sırada yer almaktadır. GLOBOCAN veritabanına göre, Türkiye'de her yıl serviks kanseri teşhisi konulan 1364 kadın hastanın yarısından fazlasının hastalığa bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmiştir (13).

Organ naklinin dünya genelinde yaygınlaşmasının ardından hücre ve solid organ nakli yapılan alıcılarda, yüksek insidansla lenfoma ve özellikle cilt kanserleri başta olmak üzere lenfoid doku dışı maligniteler görülmeye başlanmıştır (17). Malignensi riskinin her geçen gün artan bir şekilde farkına varılması, en az iki önemli değişkenin etkisini yansıtmaktadır. Birincisi, greft ve hasta sağkalımının artması, immunsuprese organ alıcılarının doğal yaşam öyküsü için gözlem sürecini uzatmıştır. İkincisi, alıcıların ortalama yaşı, geçen 10 yıllık sürede ortalama 10 yıl uzamıştır (18). Bununla birlikte, ileri yaş, malignensi riskinde artış açısından önemli bir değişkendir. Önümüzdeki 20 yıl içerisinde, organ nakli alıcıları arasında malignensiye bağlı mortalitenin kalp-damar hastalıklarına bağlı mortaliteyi geçeceği tahmin edilmektedir. Organ nakli alıcısının kronik immunsupresyona bağlı olarak 3 ile 4 misli bir oranda malignensi riskine maruz kaldıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte, genel toplum ile karşılaştırıldığında, belirli kanserler için rölatif risk 100 kat artmaktadır (17). 10 yıllık kronik immunsupresyon sonrası malignensi riskinin %20 olduğu tahmin edilmektedir (19).

Malignite gelişimiyle ilgili muhtemel mekanizmalar arasında onkojenik virüslerin replikasyonu [Epstein-Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Herpes simplex virüsü (HSV Tip 1 ve 2) ve Human papilloma virüsleri (HPV)], immünite bozuk-

lukları (doğal öldürücü (natural killer) hücre aktivitesinin baskılanması, immüregülasyonun bozulması, kan ve kan ürünlerinin verilmesi, interferonların üretiminde azalma) ve immüsupresif tedavinin direkt karsinojenik etkisi yer almaktadır (20). Serviks kanserinin gelişmesinde en önemli risk faktörü, yüksek riskli HPV suşlarıyla gelişen enfeksiyondur (21). Human papilloma virüsünün 200'ün üzerinde alt tipi tanımlanmıştır. Günümüzde, serviks kanseri olgularının yaklaşık %70'ine HPV Tip 16 ve 18'in neden olduğu ve HPV Tip 31 ile birlikte bu 3 suşun serviks kanserinde başlıca risk faktörü olduğu bildirilmiştir (22).

Kronik immüsupresyonun malignite riskinde artışla ilişkili olduğu (4) ve karaciğer nakli yapılan hastalarda malignite insidansının nakil sonrası immüsupresif ajanlara maruziyet süresindeki uzamayla arttığını bildiren kanıtlar mevcuttur (5). Karaciğer alıcılarına uygulanan ağır immüsupresif tedaviler, böbrek alıcılarıyla karşılaştırıldığında, lenfoid doku dışı solid organ tümörlerinde görülen daha kısa indüksiyon süresini açıklayabilir (23). Ayrıca, kronik immüsupresyon bazı tümörlerin daha saldırgan davranış göstermesine neden olabilir ve bu durumla uyumlu olarak Polson ve arkadaşları, karaciğer alıcılarında 7 misli daha yüksek oranda kansere bağlı ölüm bildirmiştir (24). Daha güçlü immüsupresif ajanların geliştirilmesiyle birlikte, organ nakli yapan merkezlerin karaciğer nakli yapılan hastalarda gelişen kanserler ile ilgili tecrübelerini bildirmesi önem arz etmektedir.

Böbrek ve karaciğer nakli yapılan kadın hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, servikal neoplazi (genellikle *in situ*) gelişme riskinin 14 kat fazla olduğu belirtilmiştir (25). Chapman ve Webster, 1980-2003 yılları arasında Avustralya ve Yeni Zelanda'da böbrek nakli yapılan 13077 hastadan 46'sına (%6.6) serviks kanseri teşhisi konulduğunu bildirmiştir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde Kaliforniya Üniversitesi'nde 1988-2000 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 1043 hasta arasında, primer (de novo) malignensi gelişen 24 kadın hastadan birisinde karaciğer nakli sonrası 7. ayda servikste skuamöz hücreli karsinom tespit edildiği belirtilmiştir (27). Saigal ve arkadaşları, İngiltere King's College Hastanesi'nde 1988-1999 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 1140 hasta arasında, lenfoid doku dışı primer (de novo) malignensi gelişen 8 kadın hastadan birisine karaciğer naklinden 41 ay sonra hem servikste

hem de vulvada intraepitelyal neoplazi tanısı konulduğunu, loop diyatermi ve cerrahi eksizyon uygulanarak tedavi edildiğini ve tümör tanısı konulduktan 55 ay sonra hastanın halen hayatta olduğunu bildirmiştir (9).

Türkiye'de organ nakli sonrası primer (de novo) malignite gelişme insidansının böbrek nakli alıcılarında %2.92 ile %3.36 ve karaciğer nakli alıcılarında %3.53 ile %3.84 arasında değiştiği görülmektedir (28,29). Haberal ve arkadaşları, 1975-2001 yılları arasında Başkent Üniversitesi, Organ Nakli Merkezi'nde 1359 böbrek nakli yapıldığını, 50 hastada organ nakli sonrası 52 malign tümör geliştiğini, organ nakli alıcıları arasında malignite gelişme insidansının %3.7 olduğunu, 47 yaşındaki bir bayan hastaya böbrek naklinden 4 ay sonra serviks kanseri teşhisi konulduğunu ve jinekolojik malignite görülme sıklığının %2 olduğunu bildirmiştir (30). Akgün ve arkadaşları, 1985-1998 yılları arasında Ege Üniversitesi, Organ Nakli Merkezi'nde 347 böbrek ve 24 karaciğer nakli yapıldığını, 13 yıllık izlem sürecinde 15 böbrek nakli hastası (%3.36) ile 1 karaciğer nakli hastasında (%3.84) malignite geliştiğini, bir bayan hastaya böbrek naklinden 4 ay sonra servikste *karsinoma in situ* teşhisi konulduğunu ve konizasyon ile tedavi edildiğini bildirmiştir (29). Bizim kliniğimizde, 1999-2009 yılları arasında 8'i kadaverik ve 2'si canlı vericili olmak üzere toplam 10 kadın hastaya karaciğer nakli yapıldı ve takrolimus ile immüsupresif tedavi gören bir kadın hastaya kadaverik karaciğer naklinden 19 ay sonra servikste skuamöz hücreli karsinom teşhisi konuldu. Jinekolojik onkoloji kliniğince ameliyat edilen ve adjuvan kemoradyoterapi tedavisi gören hastamız, karaciğer nakli sonrası 33. ayını ve jinekoloji ameliyatı sonrası 14. ayını tamamlamış olup takip-leri halen devam etmektedir.

Karaciğer nakli sonrası jinekolojik malignite gelişme riskinde artış görülmediği ve bilakis genel toplum ile karşılaştırıldığında jinekolojik tümörlerin rölatif frekansının azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Frezza ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde Pittsburgh Üniversitesi'nde 1982-1992 yılları arasında karaciğer nakli yapıp aktif olarak takip edilen 1657 hasta arasında, lenfoid doku dışı primer (de novo) malignensi gelişen 13 kadın hastanın birisine karaciğer naklinden 795 gün sonra ve diğerine karaciğer naklinden 1800 gün sonra servikal displazi (CIN-III) tanısı konulduğunu, normal toplum ve karaciğer dışı organ

nakli yapılan hasta grubuyla karşılaştırıldığında (%2 ve %6), servikal kanser insidansının çok düşük olduğunu (%0.06) belirtmiştir (31). İngiltere Birmingham Queen Elizabeth Hastanesi'nde 1982-2004 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 1778 hasta arasında, lenfoid doku dışı primer (de novo) malignensi gelişen 78 kadın hastadan birisinde serviks kanseri tespit edildiği, serviks kanseri açısından beklenen kanser insidansının %0.79 olduğu ve meme ve serviks kanserinde risk artışı görülmediği bildirilmiştir (32). Fung ve arkadaşları, organ nakli yapılan kadınlarda jinekolojik malignitelerin (meme, over, uterus ve serviks), normal topluma göre 1.9 kat daha az görüldüğünü bildirmiş ve bu durumun karaciğer nakli öncesi ve sonrasında yapılan aktif mamografik ve jinekolojik inceleme politikasına bağlı olduğu sonucuna varmıştır (8).

Karaciğer nakli yapılan hastalarda gelişen primer (de novo) malignensilerin tedavisi, nakil yapılmamış normal toplumdaki hastalarla aynıdır. Ancak, bu hastalarda immüsupresyon dozu, tümör tanısı konulduktan hemen sonra mümkün olan en düşük düzeye indirilmelidir. Malignite riskinin, kalsinörin inhibitörlerinin plazma seviyelerindeki artışla yükselmesine ve immüsupresif ajanlara maruziyet süresinin uzamasıyla artışına karşın, siklosporin bazlı immüsupresif ajanlar ile takrolimus bazlı immüsupresif ajanlar arasında tümör riski açısından bildirilmiş bariz bir fark yoktur (9).

Sonuç olarak, biz, burada, kadaverik ortotopik karaciğer nakli yapıldıktan sonra intravaziv serviks karsinom gelişen ve radikal histerektomi (Wertheim prosedürü) ve adjuvan kemoradyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu ile ilgili ilk deneyimimizi sunduk. Organ nakli alıcılarında gelişen bir malignensiye en kısa sürede tanı konulması ve evrelendirilmesi çok önemlidir. Bu lezyonlar, *in situ* ya da düşük dereceli malignite olarak saptandığında, onkolojik sonuçlar hiç şüphesiz daha iyi olmaktadır. Karaciğer nakli uygulanan kadın hastaların, serviks kanseri açısından yıllık Pap-smear testi ve pelvik muayene ile taranması gerekmektedir. Ardışık olarak 3 kez yapılan Pap-smear testi negatif olduğu takdirde 2-3 yılda bir yapılmaya devam edilmelidir (33). Malignite açısından yüksek risk taşıyan karaciğer alıcılarına (özgeçmişinde kanser öyküsü olanlar veya altta malignensiye yatkınlık gösteren bir hastalığı olanlar), kolposkopi dahil olmak üzere çok yakın takip uygulanmalıdır.

SUMMARY

A case of primary (de novo) carcinoma of the uterine cervix after cadaveric orthotopic liver transplantation

Organ transplant recipients carry a greater risk for developing de novo malignancies. Recurrent or de novo malignancies are the second leading causes of late death in liver transplant recipients, following infectious complications. A high incidence of posttransplantation lymphoproliferative disease, skin carcinomas, Kaposi's sarcoma, and uterine cervical dysplasia has been reported after solid organ transplantations. A 46-year-old female had undergone cadaveric orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B-induced liver cirrhosis. During a routine gynaecological examination 19 months posttransplantation, she received a Pap smear which was positive for a high-grade squamous intraepithelial lesion, and then she underwent colposcopic cervical biopsy which was positive for squamous cell carcinoma. Subsequently, a radical hysterectomy (Wertheim's procedure) was performed by the gynaecological oncology clinic. Histopathological examination of the resected speci-

men showed the uterus to be positive for large-cell keratinizing squamous cell carcinoma of the cervix. The disease stage was IIIb. Thereafter, she underwent adjuvant chemotherapy with cisplatin, and received external-beam radiation to the pelvis and intracavitary brachytherapy to the vaginal cuff. The patient was then evaluated at every 3 months, with gynaecological examinations in terms of the response to treatment, and a complete pathological response was achieved. The whole-body positron emission tomography was conducted with 18F-fluorodeoxyglucose, and there was no increased uptake at any site. The patient was all doing well at 33 months posttransplantation and 14 months after radical gynaecological surgery. Female patients with liver transplantation need continuous surveillance for cervical cancer with annual screening Pap smears and pelvic exam. In high-risk liver transplant recipients for developing gynaecological malignancies (those with prior malignancy or predisposing underlying disease), aggressive surveillance including colposcopy should be employed.

Key Words: Liver transplantation, cancer of the uterine cervix, tacrolimus, cervical smear

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Zafer Teke, Erdal Birol Bostancı

Verilerin elde edilmesi:

Zafer Teke, Erdal Birol Bostancı, Murat Ulaş, Musa Akoğlu

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Zafer Teke, Erdal Birol Bostancı, Murat Ulaş, Musa Akoğlu

Yazının kaleme alınması:

Zafer Teke, Erdal Birol Bostancı, Murat Ulaş, Musa Akoğlu

İstatistiksel değerlendirme:

Zafer Teke

KAYNAKLAR

1. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-636.
2. Yao FYK, Bass NM. Liver transplantation. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 2468-2490.
3. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc* 2001; 33: 1482-1483.
4. Penn I. Why do immunosuppressed patients develop cancer? *Crit Rev Oncol* 1989; 1: 27-52.
5. Penn I. The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transplant Sci* 1994; 4: 23-32.
6. Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer* 1998; 83: 1237-1243.
7. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, Zak M, Rakela J, Irish W, Fung JJ. Comparative incidence of de novo malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998; 66: 1193-1200.
8. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001; 7: 109-118.
9. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 482-487.
10. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klomp-maker IJ, Slooff MJ, Jansen PL. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001; 34: 84-91.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2006*. Atlanta, Georgia, USA. (www.cancer.org/downloads/stt/caff-2006pwsecured.pdf)
13. International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. (www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm)
14. Ozgul N. *The State of Cervical Cancer in Turkey and Cervical Cancer Screening Studies*. (www.ukdk.org/pdf/kitap/en/30.pdf)
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı Sunumu. 6. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 14-18 Mayıs 2008, Antalya, Türkiye.
16. Turkish Cervical Cancer and Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106: 206-209.
17. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical Transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 1998: 147-158.
18. Gaston RS, Alveranga DY, Becker BN, Distant DA, Held PJ, Bragg-Gresham JL, Humar A, Ting A, Wynn JJ, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 64-77.
19. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 254-264.
20. Gruber SA, Matas AJ. Etiology and pathogenesis of tumors occurring after organ transplantation. *Transplant Sci* 1994; 4: 87-104.
21. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, Schwartz SM, Beckmann AM, Hagensee ME, Mandelson MT, Galloway DA. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 541-548.
22. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM,

- Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
23. Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 52-59.
24. Polson RJ, Neuberger J, Forman D, Calne R, Williams R. De novo malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20: 94-97.
25. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant Proc* 1991; 23: 1771-1772.
26. Chapman JR, Webster AC. Cancer report. ANZ-DATA Registry 2004 Report, Chapter 10. 2004, 99-103.
27. Yao FY, Gautam M, Palese C, Rebres R, Terrault N, Roberts JP, Peters MG. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant* 2006; 20: 617-623.
28. Haberal AN, Süren D, Demirhan B, Bilezikçi B, Celasun B, Haberal M. Evaluation of posttransplantation malignancies compared with de novo tumors. *Transplant Proc* 2007; 39: 1057-1062.
29. Akgün E, Tercan M, Tokat Y, Ersin S, Kaplan H, Yazarbaş Ö. Organ transplantasyonu sonrası gelişen maligniteler ve tedavileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1999; 15: 101-105.
30. Haberal M, Karakayali H, Emiroğlu R, Başaran O, Moray G, Bilgin N. Malignant tumors after renal transplantation. *Artif Organs* 2002; 26: 778-781.
31. Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1172-1181.
32. Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation* 2005; 80: 759-764.
33. Tan-Shalaby J, Tempero M. Malignancies after liver transplantation: a comparative review. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 156-164.