

بدخیمی بعد از پیوند کلیه

چکیده

زمینه و هدف: در این تحقیق میزان بروز کانسر در بیماران پیوند کلیه و رابطه آن با برخی عوامل بررسی شده است.

روش بررسی: در این مطالعه گذشته‌نگر ۳۵۰ بیمار که حداقل یک‌سال از عمر کلیه پیوندی آنها می‌گذرد از نظر سن، جنس، بروز کانسر، داروهای ایمنوساپرسیو، نوع پیوند، مدت زمان دیالیز قبل از پیوند بررسی شدند. از این تعداد ۲۸۹ نفر معیارهای ورود به مطالعه را داشتند.

روش بررسی: از ۲۸۹ بیمار ۱۸۶ نفر مرد، ۱۰۳ نفر زن، میانگین سنی آنها $۴۲/۱۷ \pm ۱۳/۹$ سال و متوسط پی‌گیری بیماران $۵۱/۷۱ \pm ۳۳/۲۴$ ماه بود. شش مورد کانسر در شش بیمار تشخیص داده شده بود. میانگین سنی $۵۱/۷۱ \pm ۱۴/۷$ (۶۸-۲۶ سال) و میانگین مدت زمان بروز کانسر بعد از پیوند $۵۰/۸ \pm ۲۶/۱$ (بین ۱۵ تا ۸۲ ماه) بود. دو بیمار مبتلا به اسکواموس سل کارسینوما، دو بیمار مبتلا به بازال سل کارسینوما و دو بیمار مبتلا به لنفوم بودند، و دو نفر از شش بیمار فوق فوت کردند.

نتیجه‌گیری: سن، جنس، مدت زمان دیالیز قبل از پیوند، مصرف داروهای ایمنوساپرسیو و داروهای ضد رد پیوند با بروز کانسر ارتباطی نداشتند. میزان بروز کانسر، کمتر از آمار ارائه شده از سایر مراکز بود که می‌توان کوتاه بودن زمان پی‌گیری و کم بودن شیوع کانسر در جمعیت عادی شهر را در آن دخیل دانست. بروز بدخیمی ۲۸ برابر جمعیت عادی شهر بود. مرگ و میر در بیماران پیوندی دچار کانسر نسبت به بیماران پیوندی بدون کانسر افزایش می‌یابد که لزوم بررسی‌های روتین بیماران چه قبل و چه بعد از پیوند را تأیید می‌کند.

کلمات کلیدی: کانسر، پیوند کلیه، داروهای ایمنوساپرسیو، بازوسلولر کارسینوما، اسکواموس سل کارسینوما، لنفوم.

شهرزاد شهیدی^{۱*}

شیوا صیرفیان^۱

بهنام شایگان‌نیا^۲

هایده عدیلی پور^۳

۱. گروه نفرولوژی

۲. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳. گروه داخلی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان استانداری، بیمارستان نور

وعلی‌اصغر

تلفن تماس: ۰۳۱۱-۲۲۲۲۱۲۷

پست الکترونیک: shahidi@med.mui.ac.ir

مقدمه

شیوع و انواع کانسر بر روی دریافت کنندگان پیوند کلیه و مقایسه آن با جمعیت عادی، کانسره‌های غیرملائنومی پوست، کاپوزی سارکوما و هوچکین لنفوما ۲۰ برابر جمعیت عادی، رنال سل کارسینوما ۱۵ برابر و ملانوما، لوسمی، کانسره‌های هپاتوبیلیاری و ولو-واژینال پنج برابر و کانسره‌های مثانه و بیضه سه برابر و کانسر ریه، کولون، پروستات، معده، پانکراس، تخمدان و پستان دو برابر جمعیت عادی بوده‌اند.^{۱۲} در ایران اطلاعاتی در خصوص شیوع کانسر بعد از پیوند کلیه ارائه نشده است و برای رسیدن به اطلاعات لازم در خصوص شیوع و نوع کانسر و شناسائی ریسک فاکتورها مطالعه فعلی انجام گردید.

روش بررسی

مطالعه فعلی یک مطالعه توصیفی تحلیلی گذشته‌نگر می‌باشد. معیار ورود به مطالعه بیمارانی می‌باشند که حداقل یک‌سال از پیوند کلیه آنها گذشته باشد و نیاز به دیالیز پیدا نکرده باشند. این مطالعه از طریق سرشماری پرونده‌های بیماران در کلینیک‌های خصوصی صورت گرفت و اطلاعات پرونده‌ها از نظر جنس، سن، علت نارسائی کلیه، مدت زمان دیالیز قبل از پیوند، مدت زمان پیوند، نوبت پیوند، مصرف داروهای ایمنوساپرسیو، بروز کانسر و نوع آن، سابقه بدخیمی قبل از پیوند، فاصله زمانی پیوند تا بروز بدخیمی و وضعیت فعلی بیماران در فرم‌های مربوطه ثبت گردید و بعد از تکمیل اطلاعات آنالیز آماری توسط نرم افزار spss انجام شد و برای مقایسه نتایج از روش آماری t-test و Chi-square استفاده شد.

یافته‌ها

از ۳۵۰ بیمار که در کلینیک‌های خصوصی پرونده داشتند، ۲۸۹ بیمار معیار ورود به مطالعه داشتند و از ابتدای پیوند تا زمان انجام مطالعه پی‌گیری شده بودند. از ۲۸۹ بیمار (۳۴٪)

یکی از مهمترین درمان‌ها در بسیاری از بیماران End stage پیوند ارگان می‌باشد.^۱ با استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو مثل آزاتیوپرین، کورتیکواستروئید، سیکلوسپورین و تاکرولیموس شانس پس زدن پیوند به‌طور حاد کاهش می‌یابد^۲ ولی با مصرف مزمن داروهای ایمنوساپرسیو جهت جلوگیری از پس زدن پیوند شانس ایجاد سرطان در طولانی مدت در این افراد افزایش می‌یابد.^۳ بیماران End Stage Renal Disease (ESRD) در ریسک بالاتری برای بدخیمی نسبت به افراد عادی اجتماع قرار دارند و بعد از پیوند به علت دریافت داروهای ایمنوساپرسیو و ضعف ایمنی شانس ایجاد کانسر در این افراد بیشتر می‌شود.^۴ دلایل افزایش بروز کانسر بعد از پیوند کلیه به دلیل اثر سرطان‌زایی بعضی از ویروس‌ها (HPV, HHV-8, EBV)،^۵ تاثیر داروهای ایمنوساپرسیو بر تولید TGF- β ،^۵ ضعف سیستم ایمنی بدن برای جلوگیری از افزایش سلول‌های نوپلاستیک^۵ و در موارد نادر انتقال سلول‌های بدخیم از فرددهنده پیوند^۶ می‌باشد. شایع‌ترین کانسرها در بیماران پیوند کلیه شامل اسکواموس سل کارسینوما، بازال سل کارسینوما و ملانوما می‌باشد.^۵ کانسر آنورثینال،^۵ کاپوزی سارکوما،^۷ لنفوم،^۸ رنال سل کارسینوما^۹ موارد دیگری از کانسر است که بعد از پیوند کلیه دیده می‌شود. برای پیشگیری و تشخیص زود هنگام بدخیمی‌ها بیماران پیوند شده نیاز به معاینات دوره‌ای دارند.^۵ شانس بروز مجدد تومور در بیمارانی که سابقه بدخیمی داشته‌اند برای انواع مختلف آن متفاوت است.^{۱۰} در پیوند کلیه برای تومورهای با ریسک پائین مثل Low grade bladder cancer و in situ carcinoma نیاز به تاخیر انداختن پیوند نیست^{۱۱} برای تومورهای با ریسک بالا مثل ملانوما، پستان و کولورکتال حداقل باید پیوند را پنج سال به تاخیر انداخت،^۶ برای سایر تومورها نیز پیوند باید دو سال به تاخیر بیفتد.^{۱۱} در بزرگترین تحقیق صورت گرفته در مورد

دریافت کرده بودند. از ۲۸۹ بیمار، دو بیمار مبتلا به BCC (Basal Cell Carcinoma)، دو بیمار مبتلا به SCC (Squamous Cell Carcinoma) و دو بیمار مبتلا به لنفوم شده بودند. کلیه موارد بروز کانسر در افراد مذکر و با سن ۲۶ تا ۶۸ سال بود. همه موارد نوبت اول پیوند بودند و فاصله زمانی بین بروز کانسر تا زمان پیوند بین ۱۵ تا ۸۲ ماه بود. در پنج مورد در افراد با کانسر، پیوند از دهنده زنده غیرخویشاوند و یک مورد دهنده مادر بیمار بود. دو مورد سابقه بدخیمی قبل از پیوند داشتند. مقایسه ارتباط متغیرها شامل سن، جنس، مدت زمان دیالیز قبل از پیوند، مصرف ایمونوساپرسیو، مصرف ضد رد پیوند بین بیماران پیوند شده با کانسر و بیماران پیوند شده بدون کانسر معنی‌دار نبود. دو نفر از بیمارانی که دچار کانسر شده بودند به علت کانسر فوت کردند. مقایسه ارتباط متغیرها با ایجاد کانسر در بیماران در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول ۱- گستره سنی افراد مورد مطالعه

| سن (سال) | فراوانی (درصد) |
|----------|----------------|
| ۱۶-۲۵ | ۳۱ (۱۰/۷٪) |
| ۲۶-۳۵ | ۷۱ (۲۴/۶٪) |
| ۳۶-۴۵ | ۷۱ (۲۴/۶٪) |
| ۴۶-۵۵ | ۶۱ (۲۱/۱٪) |
| ۵۶-۶۵ | ۴۱ (۱۴/۲٪) |
| ۶۶-۷۵ | ۱۴ (۴/۸٪) |

۱۰۳ نفر زن و ۱۸۶ نفر مرد بودند. گستره سنی افراد مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. از ۲۸۹ بیمار، ۲۷۶ نفر نوبت اول پیوند و ۱۳ نفر نوبت دوم پیوند بودند. در ۱۰۸ بیمار علت ESRD آنها نامشخص بود و علت ESRD در ۶۵ نفر گلوامرولونفریت، در ۴۳ نفر دیابت ملیتوس، در ۴۰ نفر فشار خون بالا، در ۱۳ نفر کلیه پلی کیستیک و در ۲۰ نفر مشکل اورولوژیک بود. در ۲۵۰ بیمار پیوند از دهنده زنده غیرخویشاوند انجام شده بود و در ۱۵ بیمار پیوند از دهنده زنده خویشاوند، ۱۷ مورد از جسد و ۷ مورد از همسر پیوند انجام شده بود. مدت زمانی که بیماران کلیه پیوندی فانکشنال داشتند و نیاز به دیالیز پیدا نکرده بودند ۵۲/۴۶±۳۳/۲۴ ماه بود، که کمترین زمان ۱۲ ماه (یک سال) در ۱۱۵ بیمار و بیشترین زمان ۲۵۹ ماه (۲۱/۵۸ سال) در یک بیمار بود. کلیه بیماران در طول درمان از پردنیزولون استفاده کرده بودند. همه آنها بجز یک نفر سیکلوسپورین مصرف کرده بودند. ۱۴۴ بیمار (۲۹/۸٪) در طول درمان آزاتیوپرین مصرف کرده‌اند و در نیمی از آنها بعد از قطع آزاتیوپرین cellcept شروع شده بود. (۷۴/۴٪) ۲۱۵ بیمار در طول درمان cellcept دریافت کرده بودند. (۲۵/۶٪) ۷۴ بیمار بعد از پیوند درمان ضد رد پیوند (شامل متیل پردنیزولون، ALG یا ATG)

جدول ۲- مقایسه ارتباط متغیرها با ایجاد کانسر در بیماران

| متغیر | در افراد بدون کانسر | در افراد با کانسر | P-value |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| میانگین سن | ۴۲/۱۷±۱۳/۰۹ | ۵۱/۱۷±۱۴/۷ | Non significant |
| جنس / مرد / زن | ۱۸۰/۱۳۰ | ۶ | Non significant |
| میانگین مدت زمان دیالیز قبل از پیوند | ۱۵/۱۹±۱۴/۸ | ۱۲/۸±۱۱ | Non significant |
| مصرف آزاتیوپرین | ۱۳۹ | ۵ | Non significant |
| مصرف (MMF) | ۲۱۳ | ۲ | P=۰/۰۳ |
| درمان ضد Reject | ۷۲ | ۲ | Non significant |
| مصرف پردنیزولون | ۲۸۹ | ۶ | Non significant |
| مصرف سیکلوسپورین Neoral | ۲۸۸ | ۶ | Non significant |

بحث

و شیوع کانسر پوست در جمعیت عادی شهر نیز در مردان (۲۸/۱٪) بیشتر از زنان (۲۰/۲٪) بوده است که این امر می‌تواند به علت نوع پوشش خانم‌ها، استفاده بهتر از ضد آفتاب‌ها و تماس کمتر با نور خورشید باشد. کلیه بیماران ما بعد از پیوند، سیکلوسپورین مصرف می‌کرده‌اند و سطح خونی دارو مرتب چک می‌شده است و از نظر مصرف سیکلوسپورین در شرایط برابری قرار داشته‌اند. Mycophenolate Mofetil (MMF) داروی جدیدی است که بیماران از سال ۱۳۸۱ تحت درمان با آن هستند. این زمان کوتاه است و بیماران دچار کانسر ما چند سال قبل از ورود MMF پیوند شده‌اند. داروهایی مانند Tacrolimus که در افزایش بروز کانسر به‌خصوص لنفوم نقش مهمی ایفا می‌کنند^{۱۴} در بین بیماران ما استفاده نمی‌شود. از بین چهار بیمار مبتلا به کانسر پوست، یک بیمار مبتلا به SCC علی‌رغم سفارش پزشک معالج بر کاهش دوز داروهای ایمنوساپرسیو و عدم همکاری لازم برای درمان، فوت کرد. از دو بیمار مبتلا به لنفوم یک بیمار فوت کرده است و بیمار دیگر با کاهش دوز داروهای ایمنوساپرسیو تقریباً دو سال بعد از تشخیص لنفوم در قید حیات است. با توجه به مرگ دو بیمار (۳۴٪) از بیماران کانسری در مقایسه با مرگ ۱۴ بیمار (۷٪) در بیماران پیوند شده بدون کانسر، مرگ و میر در بیماران پیوندی بدون کانسر افزایش یافته است.

توصیه می‌شود این مطالعه هر پنج سال یکبار تکرار شود و عوامل موثر در بروز کانسر بعد از پیوند کلیه و چگونگی تغییر شیوع کانسر با افزایش طول عمر کلیه پیوندی بررسی شود و بقاء و تأثیر درمان در بیماران کانسری پی‌گیری شود. میزان استفاده بیماران از کرم‌های ضد آفتاب و بقیه وسایل حفاظتی مثل کلاه در بروز کانسر و تأثیر انواع داروهای ایمنوساپرسیو از جمله MMF و آزاتیوپرین بر کانسر بررسی گردد.

در این مطالعه با بررسی بیماران پیوند کلیه و پی‌گیری آنها ضمن بررسی بروز کانسر، آنها را از نظر متغیرهای جنس، سن، نوع درمان، مدت دیالیز قبل از پیوند مورد بررسی قرار داده‌ایم تا بتوانیم ضمن مقایسه نتایج طرح با سایر کشورها به علت‌یابی آن پردازیم و نهایتاً از آمار مرگ و میر بکاهیم. در مطالعات مختلف، آمار متفاوتی از شیوع کانسر (۱۲/۲٪-۲/۳٪) گزارش کرده‌اند. میزان بروز کانسر در بین بیماران ما ضمن نزدیکی با آمار برخی از مراکز، از آمار بسیاری از مراکز دنیا کمتر است.^{۱۲} در آخرین آمار ارائه شده از کانسره‌های موجود در شهر اصفهان که در معاونت بهداشتی شهر اصفهان موجود است شیوع (۷۵ در صد هزار) را برای کلیه کانسرها گزارش کرده‌اند و شیوع کانسر در بین بیماران ما ۲۸ برابر جمعیت عادی شهر اصفهان است. در این مطالعه نیز تقریباً مشابه سایر تحقیقات، کانسره‌های غیرملانومی شایع‌ترین بوده‌اند که در مقایسه با شیوع کانسره‌های پوست در شهر اصفهان (۱۸ در صد هزار)، حدود ۷۷ برابر است. شیوع لنفوم در این بیماران ۲۰۰ برابر شیوع لنفوم در شهر اصفهان (۳/۵ در صد هزار) می‌باشد.^{۱۳} مدت زمان متوسط بروز کانسر ۵۱ ماه بود و همان‌طور که انتظار می‌رود لنفوم‌ها با فاصله زمانی کوتاه‌تری از پیوند بروز کرده‌اند. کانسره‌های پوست بجز یک مورد که بیمار قبل از پیوند سابقه بدخیمی داشته است و با فاصله کوتاهی بعد از پیوند دچار کانسر شده است، بقیه موارد بعد از پنج سال ابتدای پیوند دچار کانسر شده‌اند. هر چه از زمان پیوند می‌گذرد شانس بروز کانسر افزایش می‌یابد و از آنجایی که بیش از ۶۰٪ بیماران ما در پنج سال ابتدای پیوند هستند، کوتاه بودن زمان پی‌گیری می‌تواند دلیلی بر پائین بودن بروز کانسر در بیماران ما باشد. شیوع کانسر مشابه سایر مطالعات در مردان بیش از زنان است

References

1. Patel R, Paya CV. Infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86-124.
2. Chandraker A, Perkins DL, Carpenter CB. Transplantation Immunobiology. In: Brenner BM. Brenner and Rectors the kidney. Philadelphia: Saunders; 2004: p. 2759.
3. Francine T, Myriam F, Fadi H, Michel DE, Sarkis M. Malignancy after renal transplantation: Incidence and role of type immunosuppressant. *Annals of surgical oncology* 2001; 9: 785-88.
4. McKay DB, Brenner and Rectors. The kidney. Philadelphia: Saunders: 2004.
5. Magee CC, Milford E. Clinical Aspects of Renal Transplantation. In: Brenner BM. Brenner and Rectors the kidney. Philadelphia: Saunders: 2004; p. 2759.
6. Penn I. Malignant Melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 6: 274-8.
7. Fenig E, Brenner B, Rakowsky E, Lapidoth M, Katz A, Sulkes A. Classic Kaposi Sarcoma: experience at Rabin Medical center in Israel. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 498-500.
8. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Post transplant Lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1997-2004.
9. 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 during a 25-year period. *Transplant proc* 1997; 29: 831-3.
10. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742-7.
11. Morath C, Muller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-8.
12. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J transplant* 2004; 4: 905-13.
۱۳. نظام ثبت سرطان. گروه مبارزه با بیماریها. مرکز بهداشت استان اصفهان ۱۳۸۵.
14. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J transplant* 2004; 4: 153-4.

Malignancy after renal transplantation: a case series study from Isfahan University

Sh. Shahidi^{1*}
Sh. Seirafian¹
B. Shayegan Nia²
H. Adilipoor³

1. Department of Nephrology
2. Isfahan University of
Medical Science
3. Department of Internal
Medicine

Isfahan University of
Medical Science

Abstract

Background: Long term use of immunosuppressive therapy in transplant recipients in order to prevent acute and chronic rejection increases the long term risk of cancer. This study evaluates the incidence of different organs' cancer after renal transplantation and immunosuppressive therapy.

Methods: This is a retrospective analysis of malignant tumors in renal graft recipients with more than one year graft survival. Patients were assessed according to their age, sex, diagnosis of cancer, immunosuppressive drugs, donors and period of dialysis before transplantation.

Results: Evaluating all existing files in selected private clinics in Isfahan 350 patients were reviewed and 289 of them had entrance criteria. A total of 186 men and 103 women (mean age: 42.17±13.09 years) were included. They were followed up over a mean period of 52.46±33.24 months. A total of six cases (2.1%) of cancer were diagnosed in six recipients: All patients with cancer were male with a mean age of 51.17±14.7 years (range: 26-68 years). Tumor presented at a mean time of 51 months (rang: 15-82 months) after transplantation. There were two patients with BCC, two patients with SCC and two patients with lymphoma. Two patients died of progressive malignant disease. Age, period of dialysis before transplantation, and using immunosuppressive and anti-rejection drugs had no significant impact on development of post transplant malignancy.

Conclusion: The frequency of tumors in these patients is lower than what reported by other centers, probably due to short period of follow up and low incidence of cancer in our general population. The risk of malignancy was 28 fold higher among transplant recipients than in general population. High risk of cancer in this group, confirms the necessity of routine examination for organ transplant recipients both before and after transplantation.

Keywords: Cancer, renal transplant, immunosuppressive drugs, BCC, SCC, lymphoma.

* Noor Hospital, Ostandari Ave,
Isfahan
Tel: +98-311-2222127
Email: shahidi@med.mui.ac.ir