

Nakil Sonrası Kanser Tanısı Alan Böbrek Nakli Alıcılarının Klinik Özellikleri ve Sağkalımı

Clinical Characteristics and Survival of Kidney Transplant Recipients with Posttransplant Malignancy

© Gizem Kumru, © Merve Aktar, © Şayeste Akkan Eren, © Sule Şengül, © Kenan Keven

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Böbrek nakli alıcıları, genel popülasyona kıyasla yüksek kanser riski altındadır. Nakil sonrası kanserin prognozu kötüdür ve immünoşüpresyonun nasıl yönetileceğine dair veriler azdır. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen böbrek nakli alıcılarında kanser gelişimi insidansı ve kanser türlerinin greft ve hasta sağkalımına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2000 ve 2019 yılları arasında böbrek nakli yapılan 628 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve nakil sonrası kanser tanısı alan 33 hastanın (%5,26) demografik verileri, nakil ve kanser özellikleri, greft ve hasta sağkalımları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortalama kanser tanı yaşı 48 idi. Kanser dağılımı sırasıyla solid organ tümörleri (%57,6), melanom dışı deri kanserleri (%24,2) ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık (%18,2) şeklindeydi. Nakil sonrası kanser tanısına kadar geçen süre 66 aydı. Hastaların %45,5'inde kanser tanısı sonrası immünoşüpresif tedavi azaltımı ve %54,5'inde mTOR (Rapamisin memeli hedefi) inhibitörlerine geçiş yapılmıştı. Tanı sonrası immünoşüpresif tedavi redüksiyonu posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta hastalarının tamamı kemoterapi almıştı ve %83,3'ünde immünoşüpresyon azaltılmıştı. Diğer kanser türlerinde bu oranlar anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla, $p=0,010$ ve $p=0,032$). Hastaların 4'ünde (%12,1) greft kaybı, 13'ünde (%39,4) ölüm izlendi. İmmünoşüpresyon azaltımı greft sağkalımı ile ilişkili değildi. Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta kanser teşhisi sonrası ölüm oranı diğer kanserlere göre daha yüksek ($p=0,049$) ve hasta sağkalım süresi daha kısaydı ($p=0,006$).

Sonuç: Böbrek nakli alıcılarında kanser önemli bir mortalite sebebidir ve çalışmamızda posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta hasta sağkalımı diğer kanser türlerine göre daha düşüktür. Hastaların nakil sonrası kanser gelişimi açısından yaşı ve risk faktörlerine uygun kanser taramalarının düzenli yapılması önemlidir. İmmünoşüpresif tedavilerin yönetimi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, kanser, sağkalım

Abstract

Objectives: Kidney transplant recipients are at increased risk of malignancy compared to the general population. The prognosis of posttransplant malignancy is poor, and data on how to manage immunosuppression are scarce. This study aimed to evaluate posttransplant malignancy incidence and its effects on graft and patient survival in kidney transplant recipients.

Materials and Methods: Six hundred and twenty-eight patients who underwent kidney transplantation between 2000 and 2019 were retrospectively examined. Demographic data, transplant and cancer characteristics, graft and patient survival of 33 patients (5.26%) diagnosed posttransplant malignancy were evaluated.

Results: The average age at malignancy diagnosis was 48 years. Malignancy distribution was as follows: solid organ tumors (57.6%), non-melanoma skin cancers (24.2%) and posttransplant lymphoproliferative disease (18.2%). The time from transplantation to malignancy diagnosis was 66 months. Immunosuppression was reduced in 45.5% of the patients and 54.5% had switched to mammalian target of rapamycin inhibitors. In posttransplant lymphoproliferative disease, all patients received chemotherapy and immunosuppression was reduced in 83.3%. These rates were significantly lower

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gizem Kumru, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 21 68 E-posta: gizemkumru@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7529-3010

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2023



in other malignancies ($p=0.010$ and $p=0.032$, respectively). Graft loss was observed in 4 patients (12.1%) and death was observed in 13 patients (39.4%). Immunosuppression reduction was not associated with graft survival. Posttransplant lymphoproliferative disease had higher mortality ($p=0.049$) and shorter patient survival ($p=0.006$) compared with others.

Conclusion: Cancer is an important cause of mortality in kidney transplant recipients. We showed that patient survival in posttransplant lymphoproliferative disease is lower than other malignancies. It is important for patients to undergo regular cancer screening appropriate to their age and other risk factors after transplantation. Randomized controlled studies are needed for the management of immunosuppressive treatments.

Key Words: Kidney transplantation, malignancy, survival

Giriş

Kanser, böbrek nakli alıcılarında kardiyovasküler hastalıktan sonra ikinci en yaygın morbidite ve mortalite nedenidir (1). Böbrek nakli alıcılarının kansere yakalanma veya kanserden ölmek riski genel popülasyona göre en az iki kat daha fazladır. Nakil alıcılarında *de novo* ve tekrarlayan kanser riskindeki artış çok faktörlüdür ve immünoşüpresyona, T-hücre immünitesindeki değişikliklere ve onkogenik virüslere bağlanmaktadır (2). İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara içme ve uzun süre güneşe maruz kalma gibi bazı risk faktörleri genel popülasyon ile ortak iken; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) etiyojisi, uzun nakil öncesi diyaliz süresi, immünoşüpresyon kullanımı, akut rejeksiyon ve artmış duyarlılaşma gibi diğer risk faktörleri ise kronik böbrek hastalığı ve nakil popülasyonlarına özgüdür (3-6). Çalışmamızda, nakil sonrası kanser gelişen böbrek nakli alıcılarının klinik özelliklerinin, greft ve hasta sağkalımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Transplantasyon Ünitesi'nde 1 Ocak 2000 ve 31 Aralık 2019 yılları arasında böbrek nakli yapılan 628 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Nakil sonrası başka merkezde takip edilen hastalar, 18 yaşından önce böbrek nakli yapılan hastalar ve nakil öncesi verici veya alıcıda kanser öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Nakil sonrası kanser tanısı alan 33 hasta, melanom dışı deri kanserleri (MDCK), solid organ tümörleri (SOT) ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) gelişimine göre gruplandırılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, SDBY etiyojisi, nakil öncesi diyalize girip girmediği ve girdiyse diyaliz süresi, nakil tipi ve immünolojik özellikleri, immünoşüpresif tedavileri, kanser tanısı sonrası aldıkları tedavi, greft ve hasta sağkalımı ile greft ve hasta kaybı nedenleri kaydedilmiştir. Bu parametreler üç gruptaki hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 yazılım programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı

istatistikler yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılımı tespit etmek üzere Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı, normal dağılıma uygun sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. P-değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Böbrek nakli alıcılarında kanser gelişme oranı %5,26 idi. Kanser gelişen 33 hastaların kanser türüne göre dağılımı %57,6'sında ($n=19$) SOT, %24,2'sinde ($n=8$) MDCK ve %18,2'sinde ($n=6$) PTLD şeklindeydi. Kaposi sarkomu ($n=5$, %15,2) en sık görülen SOT iken, üroepitelyal ($n=4$), kolon ($n=3$), akciğer ($n=2$), larinks ($n=2$), meme ($n=1$), over ($n=1$), kolanjiyoselüler ($n=1$) kanserler bu grupta izlendi. Erkek:Kadın oranı 1,5 iken, ortalama nakil yaşı 43 idi (Tablo 1). Hastaların %85'i nakil öncesi hemodiyaliz tedavisi almaktaydı ve nakil öncesi ortanca diyaliz süresi 43 aydı. Kadavra vericiden nakil olan (%60,6) ve indüksiyon tedavisi alan hastalar (%66,7) çoğunlukta idi. Akut rejeksiyon kanser tanısı öncesi hastaların %18,2'sinde görülmüştür. Hastaların tamamı kanser tanısı sırasında takrolimus, mikofenolat ve kortikosteroid ile üçlü standart idame immünoşüpresif tedavi almaktaydı. Kanser türleri ile hastaların demografik ve nakil özellikleri arasında ilişki saptanmadı.

Hastaların ortalama kanser tanı yaşı 48 idi (Tablo 2). Nakil sonrası kanser tanısına kadar geçen süre 66 aydı ve tanı süresi MDCK'de diğer kanser türlerine göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,013$). Hastaların 15'inde (%45,5) kanser tanısı sonrası immünoşüpresif tedavi azaltımı yapılmış ve 18'inde (%54,5) Rapamisin'in memeli hedefi inhibitörlerine (mTORi) geçiş yapılmıştı. Tanı sonrası immünoşüpresif tedavi azaltımı PTLD hastalarının neredeyse tamamında uygulanmıştı, ancak SOT ve MDCK'de bu oran anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla %83,3, %47,4 ve %12,5; $p=0,032$). MDCK'lerin tamamı sadece

cerrahi eksizyon ile tedavi edilmişken, PTLD hastalarının tamamı kemoterapi almıştı ($p=0,010$). PTLD gelişen alıcılarda kemoterapi kullanımı diğer kanser türlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Hastaların 4'ünde (%12,1) greft kaybı izlendi. MDCK hariç tutulduğunda bu oran %16'ya yükseldi. Kanser tanısı sonrası ortanca greft sağkalım süresi 30 aydı ve bu süre PTLD hastalarında anlamlı olarak diğer kanser türlerine göre daha kısaydı (ortanca 10 ay, $p=0,013$). İmmünoşüpresif tedavi azaltımı ile greft kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların 11'inde (%33,3) fonksiyonel greft ile ölüm izlendi ve MDCK dışı kanserlerde bu oran %44'e yükseldi. Kanser teşhisinden sonra ölüm oranı %39,4 ($n=13$) ve ortanca hasta sağkalım süresi 31 aydı. Ölüm nedeni hastaların yarısında kanserdi. Hasta kaybı görülen 13 alıcının 9'unda (%69,2), yaşayanların 6'sında (%30,0) immünoşüpresif tedavi azaltımı yapılmıştı ($p=0,038$). PTLD hastalarında kanser teşhisi sonrası ölüm oranı daha yüksek (%83,3, $p=0,049$) ve ortanca hasta sağkalım süresi daha kısaydı (ortanca 10 ay, $p=0,006$). Tek değişkenli analizde immünoşüpresif tedavi azaltımı ($p=0,038$), PTLD gelişimi ($p=0,010$), hastanın kemoterapi alması ($p=0,027$) ve hastanede yatış süresi ($p=0,05$) artan mortalite ile ilişkili iken, çok değişkenli modelde anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada, nakil ünitemizde takip edilen böbrek nakli alıcılarının yaklaşık %5'inde nakil sonrası kanser görüldüğü ve PTLD gelişiminin diğer kanser türlerine göre hasta sağkalımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında genel kanser riski, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonra genel popülasyona göre yaklaşık 2-4 kat daha fazladır (3). Kanser riskindeki artış kanser türlerine göre değişmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında en büyük risk artışı Kaposi sarkomu (300 kat), MDCK (2-40 kat), böbrek kanseri (4-15 kat), dudak kanserleri (>10 kat), PTLD (2-16 kat) ve anogenital kanserlerde (10-15 kat) görülür (7,8). Solid organ kanserinin kümülatif insidansı, nakilden 5 yıl sonra %4-5'ten, 15 yıl sonra %10-15'e çıkmaktadır (9). Deri kanserleri için kümülatif insidans Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da %60'a ulaşmaktadır. Bizim çalışmamızda kanser gelişim oranı daha düşük bulunmakla birlikte, izlem süresinin uzamasının bu oranı artıracağı göz ardı edilmemelidir.

Böbrek nakli alıcılarında kanser gelişimi sonrası ölüm riski yüksektir. Çoğu batı ülkesindeki gözlemsel veriler, tüm kanser türleri için standart ölüm oranlarının, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş genel nüfusa kıyasla en az 1,7-1,9 kat daha yüksek

Tablo 1: Kanser türüne göre hastaların klinik ve immünolojik özellikleri

Parametreler	MDCK (n=8, %24,2)	SOT (n=19, %57,6)	PTLD (n=6, %18,2)	p-değeri	Toplam (n=33, %100)
Cinsiyet, n (%)				>0,05	
Kadın	1 (12,5)	10 (52,6)	2 (33,3)		13 (39,4)
Erkek	7 (87,5)	9 (47,4)	4 (66,7)		20 (60,6)
SDBY etiolojisi, n (%)				>0,05	
Kronik GN	2 (25,0)	4 (21,1)	2 (33,3)		8 (24,2)
Diabetes mellitus	1 (12,5)	1 (5,3)	1 (16,7)		3 (9,1)
Hipertansiyon	2 (25,0)	2 (10,5)	0 (0,0)		4 (12,1)
VUR/Piyelonefrit	1 (12,5)	4 (21,1)	0 (0,0)		5 (15,2)
Diğer/Bilinmeyen	2 (25,0)	8 (42,2)	3 (50,0)		13 (39,4)
Nakil sırasında yaş (yıl), ort ± SS	41±11	44±10	41±19	>0,05	43±12
Nakil öncesi KRT, n (%)				>0,05	
Preemptif	1 (12,5)	2 (10,5)	1 (16,7)		4 (12,1)
Hemodiyaliz	7 (87,5)	16 (84,2)	5 (83,3)		28 (84,8)
Periton diyalizi	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
Nakil tipi				>0,05	
Canlı, n (%)	2 (25,0)	9 (47,4)	2 (33,3)		13 (39,4)
Kadavra, n (%)	6 (75,0)	10 (52,6)	4 (66,7)		20 (60,6)
HLA uyumsuzluğu, ortanca (min.-maks.)	3 (2-6)	3 (0-6)	2 (0-4)	>0,05	3 (0-6)
İndüksiyon tedavisi, n (%)				>0,05	
Yok	4 (50,0)	4 (21,1)	3 (50,0)		11 (33,3)
Anti-IL2	4 (50,0)	13 (68,4)	3 (50,0)		20 (60,6)
ATG	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)		2 (6,1)
Akut rejeksiyon öyküsü, n (%)	1 (12,5)	4 (21,1)	1 (16,7)	>0,05	6 (18,2)

ATG: Anti-timosit globülin, Anti-IL2, İnterlökin-2 reseptör antagonisti, GN: Glomerülonefrit, HLA: İnsan lökosit antijeni, KRT: Böbrek yerine koyma tedavisi, MDCK: Melanom dışı deri kanserleri, ort: Ortalama, PTLD: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, SOT: Solid organ tümörleri, SS: Standart sapma, VUR: veziköüretal reflü, min.-maks.: Minimum-maksimum

Tablo 2: Kanser türüne göre hastaların kanser tanısı sonrası klinik özellikleri

Parametreler	MDCK (n=8, %24,2)	SOT (n=19, %57,6)	PTLD (n=6, %18,2)	p-değeri	Toplam (n=33, %100)
Kanser tanı yaşı (yıl), ort ± SS	50±12	48±11	46±17	>0,05	48±12
Kanser tanısına kadar geçen süre (ay), ortanca (min.-maks.)	120 (84-240)	38 (3-118)	57 (12-88)	0,013	66 (3-240)
Kanser tanısında sKr (mg/dL), ortanca (min.-maks.)	1,25 (0,93-2,26)	1,05 (0,73-13,5)	1,5 (1,0-2,18)	>0,05	1,18 (0,73-13,5)
İmmünoşüpresif azaltımı, n (%)	1 (12,5)	9 (47,4)	5 (83,3)	0,032	15 (45,5)
mTORi geçiş, n (%)	2 (25,0)	12 (63,2)	4 (66,7)	>0,05	18 (54,5)
Kanser tedavisi, n (%)				0,010	
Tedavisiz izlem	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
Sadece cerrahi	8 (100,0)	9 (47,4)	0 (0,0)		17 (51,5)
Sadece KT	0 (0,0)	1 (5,3)	4 (66,7)		5 (15,2)
Sadece RT	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
Cerrahi+KT	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (16,7)		2 (6,1)
Cerrahi+RT	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)		2 (6,1)
KT+RT	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (16,7)		4 (12,1)
Cerrahi+KT+RT	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
KT kullanımı, n (%)	0 (0,0)	6 (31,6)	6 (100,0)	<0,001	12 (36,4)
Toplam yatış süresi (gün), ortanca (min.-maks.)	42 (20-85)	50 (9-209)	48 (37-195)	>0,05	47 (9-209)
Greft kaybı, n (%)	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (16,7)	>0,05	4 (12,1)
Greft kaybı nedeni, n (%) (n=4)	n=0	n=3	n=1		n=4
Rejeksiyon	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)		1 (25,0)
Enfeksiyon	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)		1 (25,0)
Kanser	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)		1 (25,0)
Diğer	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)		1 (25,0)
Greft sağkalım süresi (ay), ortanca (min.-maks.)	48 (6-160)	29 (0-167)	10 (2-31)	0,013	30 (0-167)
Ölüm, n (%)	2 (25,0)	6 (31,6)	5 (83,3)	0,049	13 (39,4)
Ölüm nedeni, n (%) (n=13)	n=2	n=6	n=5	>0,05	n=13
Kanser	0 (0,0)	4 (66,7)	3 (60,0)		7 (53,8)
Enfeksiyon	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (20,0)		3 (23,1)
Serebrovasküler	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (7,7)
Diğer	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)		2 (15,4)
Fonksiyonel greft ile ölüm	2 (25,0)	5 (26,4)	4 (66,7)	>0,05	11 (33,3)
Hasta sağkalım süresi (ay), ortanca (min.-maks.)	48 (6-160)	31 (3-167)	10 (2-31)	0,006	31 (2-167)

KT: Kemoterapi, MDCK: Melanom dışı deri kanserleri, mTORi: Rapamisinin memeli hedefi inhibitörü, ort: Ortalama, PTLD: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık, RT: Radyoterapi, sKr: Serum kreatinin, SOT: Solid organ tümörleri, SS: Standart sapma, min.-maks.: Minimum-maksimum

olduğunu göstermiştir (10). Küratif tedavi alan lokal kanseri olan hastalarda dahi mortalite nakil olmayan hastalara göre artmıştır (11). Merkezimizde 2009 ve 2020 yılları arasında böbrek nakli yapılan 457 hastanın retrospektif incelemesinde 1, 3 ve 5 yıllık greft sağkalımı oranları kadavra nakillerde sırasıyla %92,0, %88,3 ve %82,4; canlı nakillerde sırasıyla %99,5, %96,7 ve %93,7 bulunmuştur (12). Hasta sağkalım oranları ise 1, 3 ve 5 yılda kadavra nakillerde sırasıyla %99,4, %90,9 ve %84,1 iken; canlı nakillerde sırasıyla %99,5, %98,8 ve %95,4'tür. Bu çalışmada kanser gelişimi greft kaybı için değil; ancak literatür ile uyumlu olarak hasta kaybı için bir risk faktörüdür.

Kansere bağlı ölüm riski kanser türüne göre de değişkenlik göstermektedir ve en yüksek olduğu malign melanom, ürogenital kanserler ve non-Hodgkin lenfomada, böbrek nakli olmayanlara göre ölüm riski 5-10 kat fazladır (13). Çalışmamızda da PTLD

gelişen hastalarda hasta sağkalımı anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. Literatürde daha yüksek ölüm riskinin nedenleri belirsizdir, ancak uzun süreli immünoşüpresyona bağlı nakil alıcılarında tümör biyolojisindeki potansiyel değişiklikler, ilişkili komorbiditeler ve önerilen önleme ve tarama stratejilerinin uygulanmaması nedeniyle ileri evrede tanı konulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yang ve ark. (14), 1990-2018 yılları arasında böbrek nakli sonrası kanser tanısı alan 110 hastanın %16,4'ünde greft, %46,4'ünde hasta kaybı bildirmiştir. Kanser sırasında serum kreatinin düzeyi, hematolojik kanser tanısı ve rejeksiyon öyküsü greft kaybı için, ileri yaş, erkek cinsiyet, immünoşüpresyon azaltımı ve kemoterapi öyküsü ise hasta kaybı için risk faktörüdür. Mortalite için tek bağımsız risk faktörü kemoterapi öyküsüdür. Bizim çalışmamızda ise greft kaybı %12,1 ve hasta

kayı %39,4 bulunmuştur. İmmünoşüpresyon azaltımı greft kaybı ile ilişkili bulunmamıştır ve bu hastalarda akut rejeksiyon gözlenmemiştir. İmmünoşüpresif tedavi azaltımı, PTLD tanısı, hastanın kemoterapi alması ve hastanede yatış süresi artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur, ancak çok değişkenli modelde risk faktörü saptanmamıştır. İmmünoşüpresif tedavi azaltılan ve kemoterapi alan hastalarda hasta kaybının daha fazla olması, bu hastaların daha agresif ve ileri evre kanser tanısı alan hastalar olmasından kaynaklı olabilir.

Böbrek nakli sonrası kanser gelişen hastalarda tedavi yönetimi oldukça karmaşıktır. İmmünoşüpresyonun tümör sürveyansını azaltma ve kanser progresyonundaki potansiyel rolü göz önüne alındığında, kanser teşhisinden sonra immünoşüpresyonun azaltılması konusunda uzman görüşü olmakla birlikte, PTLD dışında bu yaklaşımın kanser tedavisinde etkin olduğuna dair çalışmalar sınırlıdır (15). Günümüzde kullanılan standart üçlü idame immünoşüpresif tedavi rejimindeki mikofenolat ve steroidlerin kanser gelişimi ile ilişkisinin saptanmaması nedeniyle, kesilmesi ilk planlanan ajanlar gösterilen karsinojenik etkileri yüzünden kalsinörin inhibitörleridir (KNİ). Ancak KNİ kesiminin akut rejeksiyon riskini artırdığı göz ardı edilmemelidir. mTORi ise eş zamanlı immünoşüpresif ve anti-kanser etkileri nedeniyle, nakil sonrası kanserlerin yönetiminde umut verici bir role sahip olabilir. KNİ'den mTORi'ye geçişin MDCK nüks riskini azalttığı ya da engellediği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (16). Ancak diğer kanser türlerinde bu faydanın saptanmamasının yanı sıra, sirolimus ile yan etki, ilaç kesimi ve rejeksiyonun arttığı ve sağkalım avantajı sağlamadığı gözlenmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda hastaların neredeyse yarısında, PTLD tanılı hastaların çoğunluğunda immünoşüpresif tedavi azaltılmış ve mTORi'ye geçilmiştir. Literatürde böbrek nakli alıcılarında kanser gelişimi sonrası immünoşüpresif tedavinin yönlendirilmesine yönelik direk kanıtlar oldukça sınırlıdır ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Akut rejeksiyon riskini dengeleyerek immünoşüpresyonun azaltılması kanser türü, evresi ve prognozuna göre hasta bazlı değerlendirilmelidir (19).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif özellikte olması ve az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi önemli kısıtlılıklardır. Kanser tanısının heterojenliği nedeniyle kanser evrelemesi ve kullanılan kemoterapi ajanları çalışmada ayrıca incelenmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, kanser böbrek nakli alıcılarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Nakil öncesi alıcı ve verici adayları ayrıntılı değerlendirilmeli, nakil sonrası alıcıların risk faktörleri göz önünde bulundurularak kanser önleme ve tarama programlarında takibi sağlanmalıdır. Nakil öncesi ve

sonrası hastaların yönetimi ile ilgili çoğu önerinin kanıt düzeyi düşüktür ve uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu nedenle kötü prognoza sahip PTLD başta olmak üzere, böbrek nakli alıcılarının kanser tedavi ve uzun dönem immünoşüpresyonun düzenlenmesi için geniş kapsamlı çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç vardır.

Bilimsel Toplantıda Sunum

Kumru Şahin G, Aktar M, Akkan Eren Ş, Şengül Ş, Keven K. Böbrek Nakli Alıcılarında Nakil Sonrası Malignite Tanısı Alan Hastaların Klinik Özellikleri, Greft ve Hasta Sağkalımı. 8. Ulusal Transplantasyon İmmünolojisi ve Genetiği Kongresi, SS-9 (2022).

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar tarihi: 02/11/2023, karar no: İ09-653-23).

Hasta Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı hasta onayı alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.K., M.A., Ş.A.E., Ş.Ş., K.K., Konsept: G.K.Ş., Ş.Ş., K.K., Dizayn: G.K., Ş.Ş., K.K., Veri Toplama veya İşleme: G.K., M.A., Ş.A.E., Analiz veya Yorumlama: G.K., Literatür Arama: G.K., Yazan: G.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:508-520.
2. Kumru G. Böbrek Nakli ve Kanser. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Temiz G, editörler. *Onko-Nefroloji.* Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2023; s.127-137.
3. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2140-2151.
4. Wong G, Turner RM, Chapman JR, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95:114-121.
5. Acuna SA, Huang JW, Daly C, et al. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2017;101:471-481.
6. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, et al. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J.* 2018;11:315-329.
7. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013;49:336-344.
8. Benoni H, Eloranta S, Dahle DO, et al. Relative and absolute cancer risks among Nordic kidney transplant recipients—a population-based study. *Transpl Int.* 2020;33:1700-1710.
9. Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, et al. *De Novo* Malignancies after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:434-443.

10. Vogelzang JL, Van Stralen KJ, Noordzij M, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1028-1037.
11. D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019;125:933-942.
12. Güngör M, Kumru G, Eren Sadioğlu R, et al. Relationship Between Posttransplant Proteinuria and Renal Graft Outcomes: A Single Center Experience. 17. BANTAO Congress; 10-13 November, 2022; Antalya, Turkey. s. 30. OP-27.
13. Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:471-480.
14. Yang D, Thamcharoen N, Cardarelli F. Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients Who Develop Malignancy. *J Clin Med*. 2019;8:2189.
15. Hellems R, Pengel LHM, Choquet S, et al. Managing immunosuppressive therapy in potentially cured post-kidney transplant cancer (excluding non-melanoma skin cancer): an overview of the available evidence and guidance for shared decision-making. *Transpl Int*. 2021;34:1789-1800.
16. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
17. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4:1448-1459.
18. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, et al. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1360-1367.
19. Romagnoli J, Tagliaferri L, Acampora A, et al. Management of the kidney transplant patient with Cancer: Report from a Multidisciplinary Consensus Conference. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35:100636.