

بررسی بروز بدخیمی های جدید پس از پیوند کلیه

دکتر حشمت اله شهبازیان*

خلاصه:

گیرندگان پیوند کلیه استعداد بیشتری برای بروز بدخیمی نسبت به جمعیت عمومی دارند که این بدخیمی ها یکی از علل مهم مرگ و میر در این بیماران میباشد. هدف این مطالعه تعیین میزان بروز و نوع بدخیمی های پس از پیوند کلیه و مقایسه میزان بروز و نوع بدخیمی با سایر مراکز میباشد. در این مطالعه آینده نگر تعداد ۲۱۰ بیمار پیوند شده بمدت ۱ تا ۸ سال پیگیری و ارزیابی شده‌اند (میانگین پیگیری ۳۲ ماه).

از بین ۲۱۰ بیمار بررسی شده ۷ مورد ابتلاء به بدخیمی وجود دارد (۳/۳٪)، که ۶/۵٪ علل مرگ و میر بیماران را تشکیل میداده است. شایعترین بدخیمی ایجاد شده سارکوم کاپوزی^۱ میباشد (۵۷٪) و به دنبال آن لمفوما ۲۹٪ و بدخیمی پوستی (۱۴٪) قرار دارد. تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بروز کلی نسبت به سایر مطالعات خارجی وجود دارد (۳/۳٪ در مقابل ۶٪). همچنین نوع بدخیمی ایجاد شده با سایر مطالعات خارجی متفاوت میباشد به نحوی که سارکوم کاپوزی بیشتر و بدخیمی های پوستی کمتر میباشد کوتاه بودن دوره پیگیری بیماران ما میتواند توجه کننده کاهش بروز باشد. تفاوت در نوع بدخیمی هم میتواند بدلیل دوره کوتاه پیگیری و عوامل متعدد ارثی، فامیلی، محیطی و عوامل ناشناخته دیگر باشد.

واژه‌های کلیدی: پیوند کلیه، بدخیمی بدنال پیوند کلیه، سارکوم کاپوزی، لنفوما

مقدمه:

گردن رحم ۱۴ تا ۱۶ برابر جمعیت عمومی میباشد(۱). در مطالعاتی که در کشورهای استرالیا و آمریکا انجام یافته بروز بدخیمی بعد از پیوند ۶٪ بوده که اعتقاد داشته اند که این درصد کمتر از میزان واقعی میباشد و بدلیل طول عمر کوتاه مدت این بیماران و مدت زمان پیگیری ناکافی می باشد (۲).

در افراد عادی پس از تماس با مواد سرطان زا، یک فاصله زمانی ۵ تا ۲۰ سال و حتی بیشتر برای

گیرندگان پیوند کلیه استعداد بیشتری برای ابتلا به بدخیمی ها نسبت به جمعیت عمومی دارند که یکی از علل مهم مرگ و میر در این بیماران میباشد. بطوری که بروز کلی بدخیمی ها پس از پیوند ۱۰۰ برابر جمعیت عمومی میباشد. سارکوم کاپوزی ۴۰۰ تا ۵۰۰ برابر، کارسینوم مقعد ۱۰۰ برابر، لمفوم ۲۹ تا ۴۶ برابر، بدخیمی کبد و کیسه صفرا ۳۰ برابر، بدخیمی لب ۲۹ برابر و بدخیمی

* استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

1- Kaposi Sarcoma

دریافت مقاله: ۷۹/۱۰/۲۶ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۱/۲/۱۰ اعلام قبولی: ۸۱/۲/۱۷

پیوند شده از سال ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۷ در مرکز پیوند کلیه بیمارستان گلستان اهواز میباشد.

روش کار:

ما در طی یک دوره ۸ ساله (از سال ۱۳۷۰ الی ۱۳۷۷) ۲۱۰ بیمار پیوندی را بطور آینده گر مورد پیگیری و مطالعه قرار دادیم. میانگین دوره پیگیری ۳۲ ماه بوده است (از ۱۳ ماه تا ۹۶ ماه) از بیماران در زمان مراجعه ماهانه خود شرح حال و معاینات فیزیکی کامل با تأکید بر روی پوست و مخاط و لبها انجام میشد. از ضایعات مشکوک نمونه برداری انجام شده و برای بررسی پاتولوژی ارسال می شده است. در هر ماه آزمایشات شمارش گلبولها، اوره، کراتی نین، سدیم، پتاسیم، تری گلیسرید، کلسترول، اسید اوریک، آنزیم های کبدی و بیلی روبین و تجزیه و کشت ادرار انجام شده است.

پروتکل درمانی سرکوب ایمنی در اکثر بیماران بصورت ۳ تایی بوده است (سیکلوسپورین ۷-۵ میلی گرم / کیلوگرم، آزاتیوپرین ۲/۵ - ۲ میلی گرم / کیلوگرم و پردنیزولون با دوز ۲ میلی گرم / کیلوگرم در شروع و بعد از ۲ تا ۳ ماه با دوز ۱۵-۱۰ میلی گرم / کیلوگرم روزانه). ۱۰ بیمار که پیوند زنده خویشاوند با HLA کاملاً یکسان داشته روی آزاتیوپرین و پردنیزولون با دوز کمتر بوده اند. ۲۵٪ بیماران در طی مدت پی گیری با تشخیص دفع حاد تحت پالس تراپی متیل پردنیزولون قرار گرفته و ۵٪ این بیماران پالس آنتی تیموسیت گلوبولین هم گرفته اند.

ابتلاء به بدخیمی لازم است ولی در بیماران پیوندی بدلیل اختلال در شناخت آنتی ژن بسیاری از بدخیمی ها در مدت زمان کوتاهی پس از پیوند رخ میدهد (۳).

در مطالعات خارجی سارکوم کاپوزی اولین بدخیمی است که پس از پیوند بیمار را درگیر میکند و بطور متوسط ۲۱ ماه پس از پیوند رخ میدهد. بدنبال آن لمفوما ۳۲ ماه و بدخیمی های پوستی ۶۹ ماه بعد از پیوند بیمار را درگیر میکنند. سرطان ولو^۱ و پرینئوم^۲ در طولانی ترین زمان یعنی ۱۱۲ ماه رخ میدهد (۴). بروز بدخیمی با افزایش مدت زمان پی گیری بعد از پیوند افزایش می یابد. در یک مطالعه که در استرالیا انجام شده، نشان داده شده که با گذشت ۲۰ سال از پیوند احتمال ایجاد بدخیمی پوستی ۵۴٪ و بدخیمی های غیر پوستی ۲۱٪ بوده است (۵). در مطالعه ای که در مراکز امریکا انجام شده (CTTR)^۳ شایعترین بدخیمی پس از پیوند بدخیمی پوست و لب بوده که ۳۹٪ موارد را بخسود اختصاص داده است. لمفوم ۲۱٪ و سارکوم کاپوزی ۴٪ موارد را تشکیل می داده است (۶). بدخیمی های شایعی که در جمعیت عمومی مشاهده میشود (مثل سرطان پستان، ریه، پروستات و ...^۴) نه تنها در بیماران پیوندی افزایش بروز را از خود نشان نمی دهد بلکه در بعضی از موارد کاهش بروز مشاهده شده است (۷). هدف از این مطالعه تعیین میزان بروز و نوع بدخیمی های پس از پیوند کلیه در بیماران

1- Vulva Cancer

2- Perineum

3- Cincinnati Transplant Tumor Registry

4 - Human Leukocyte Antigen

نتایج :

از ۲۱۰ بیمار بررسی شده ۱۸۰ نفر مرد و ۳۰ نفر زن بودند . ۳۰٪ این پیوندها با دهنده زنده خویشاوند (غیر از همسر) انجام شده و ۷۰٪ از دهنده غریبه بوده است . دهنده کاداوریک وجود نداشته است. از حدود ۶۴ پیوند با دهنده زنده خویشاوند ۱۰ بیمار HLA کاملاً یکسان با دهنده خود داشته است.

در مجموع ۷ مورد ابتلا به بدخیمی وجود داشته است (۳/۳٪). شایعترین بدخیمی ایجاد شده سارکوم کاپوزی بوده است (۴ مورد - ۵۷٪). لمفوم (۲ مورد - ۲۹٪) و بدخیمی پوستی (۱ مورد - ۱۴٪) سایر موارد را تشکیل می‌داده است. نوع دیگر بدخیمی مشاهده نشد. از ۴ مورد سارکوم کاپوزی ۳ مورد پوستی و یک مورد مربوط به دستگاه گوارش (معهده و روده) بوده است .

سارکوم کاپوزی پوستی بصورت ماکول و پاپولهای آبی متمایل به قرمز و سارکوم کاپوزی دستگاه گوارش در معده و کولون بصورت ندولهای زیر مخاطی عروقی قرمز رنگ بروز کرده است . لمفوم دیده شده از نوع غیر هوچکین و مغزی بوده و کانسر پوستی از نوع اسکواموس^۱ بوده است . بطور متوسط در این مطالعه سارکوم کاپوزی ۲۰ ماه و لمفوم ۳۰ ماه و کانسر پوستی ۶۰ ماه بعد از پیوند مشاهده شده است .

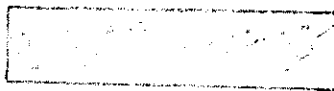
بحث :

میزان بروز بدخیمی در مطالعه ما ۳/۳٪ و در مطالعات خارجی ۶٪ بوده است . کم بودن میزان

بروز بدخیمی را میتوان به کوتاه بودن دوره پیگیری بیماران (۳۲ ماه) ربط داد . در بررسی مطالعات انجام شده دیگر بر نقش پیگیری طولانی مدت روی افزایش بروز بدخیمی ها تأکید شده است . گر چه ۳۰٪ بیماران پیوند شده در مرکز ما پیوند خویشاوند داشته‌اند ولی فقط ۱۰ بیمار با HLA یکسان با دهنده خود داروهای کمتر و با دوز کمتر دریافت کرده‌اند که بنظر نمی‌رسد در کاهش بروز بدخیمی نقش مهمی ایفاء نماید .

پروتکل درمانی در مطالعه ما با مطالعات ذکر شده تقریباً یکسان بوده و اکثراً بصورت ۳ تائی بوده است و دوزهای تجویز شده هم تقریباً مشابه میباشد و نمی‌تواند تفاوت میزان بروز را توجیه کند. موارد دفع حاد درمان شده در مطالعه ما ۲۵٪ میباشد که با موارد دفع در مطالعات ذکر شده تفاوت زیادی ندارد (۲۰ تا ۳۰٪). در نوع درمان رجکشن هم تفاوتی دیده نمیشود که لذا این موضوع هم توجیه کننده تفاوت میزان بروز نمی‌باشد.

عوامل متعدد دیگری مثل عوامل محیطی، نژادی و ژنتیک ممکن است در این تفاوت بروز دخیل باشند(۷). در مطالعه ما شایعترین بدخیمی سارکوم کاپوزی در نوع پوستی میباشد که میزان آن ۱۰ برابر بیشتر از سایر آمارها است . بر خلاف آمار مراکز دیگر کمترین نوع بدخیمی را بدخیمی پوستی تشکیل میدهد. علت این تفاوت بیشتر به کوتاه بودن دوره پیگیری بیماران برمیگردد . از طرف دیگر از نظر زمانی اولین بدخیمی که بعد از پیوند ایجاد شده سارکوم کاپوزی و در مراحل بعد لنوم و بدخیمی پوستی میباشد. در مطالعه ما فاصله زمانی لازم جهت ایجاد بدخیمی پوستی ۶۰



جلوگیری از کوندیلوما و زگیل ، بررسی کامل هر گونه ضایعه پوستی و مخاطی و واکسیناسیون هیپاتیت B در بیماران دیالیزی و پیوندی توصیه میگردد.

منابع:

- 1-London Nj , Farmry SM . Risk of Neoplasia in Renal Transplant patients . Lancet . 1993. ;346: 403 .
- 2-Kinlen Lj. incidence of cancer in RA. And other disorders after immunosuppressive treatment . Am j med . 1985; 98 (1 A): 44-49 .
- 3-Penn I. cancer complicating organ trans + plantation . N Engl J Med . 1998; 328 : 1267 – 1289.
- 4-Penn I. Tumors after renal and cardiac Transplantation . Hemato I oncol clin North Am . 1993; 7: 431- 445.
- 5-Sheil AGR, Disney APS , Mathew TH : cancer development in cadaveric donor renal recipients treated with AZA/ CYA . transplant proc . 1991; 23 : 1111-1112 .
- 6-Nalesnik MA , Locker J. , jaff R : Experience with post transplant Malignancies in solid organ transplant recipients . clin transplantation . 1992; 6(3): 252
- 7-Penn I. The changing patterns of post transplant Malignancies . Transplant proc. 1991-; 23: 1101 – 1103.

ماه و لنفوم ۳۰ ماه و سارکوم کاپوزی ۲۰ ماه بوده است که با مطالعات سایر مراکز مطابقت دارد و خود این مطلب میتواند توجه کننده کاهش درصد بدخیمی پوستی و افزایش درصد سارکوم کاپوزی باشد.

با توجه به تفاوت آشکار در میزان بروز و نوع بدخیمی توصیه میشود جهت ارزیابی درست تر دوره پیگیری بیماران طولانی تر گردد. همچنین نقش عوامل محیطی ، نژادی، ژنتیک و عوامل ناشناخته دیگر مد نظر باشد. در پیگیری بیماران پیوندی بایستی به فکر علائم هشدار دهنده بدخیمی ها شامل وجود هر گونه زگیل ، هرپس ژنتالی و کوندیلومای مقعدی و علائمی مثل تب و عروق شبانه ، کاهش وزن ، اسهال، درد شکم ، سردرد مداوم و لنف آدنوپاتی بود. جهت کاهش بروز بدخیمی پس از پیوند

خودداری از قرار گرفتن زیاد در معرض نور خورشید، استفاده از پوشش و پمادهای محافظت کننده ، معاینات دوره ای لگنی در خانم ها جهت تشخیص زودرس ضایعات سرویکس و ولوو و انجام پاپ اسمیر ، استفاده از کاندوم جهت