

Böbrek Naklinden Sonra Malignite Gelişimi: Tek Merkez Deneyimi

Malignancy After Renal Transplantation: A Single-Center Experience

Aydın Ünal¹, Dilek Ünal², Aysun Aybal³, Halit Karaca⁴, Murat Hayri Sipahioğlu¹,
Bülent Tokgöz¹, Oktay Oymak¹, Cengiz Utaş¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Nefroloji BD, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, Kayseri

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Nefroloji BD, Ankara

⁴ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Medikal Onkoloji BD, Kayseri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 05.05.1994 ile 31.01.2008 tarihleri arasında takip edilen böbrek nakli yapılmış hastalarda malignite gelişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Böbrek nakli yapılmış 123 hasta arasında malignite saptananlar çalışmaya alındı.

Bulgular: Böbrek verici kaynağı 77 (%62.6) olguda canlı, 46 (%37.4) olguda ise kadavraydı. Hastaların yaşları 17 ile 65 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 32.3 ± 7.6 yılı. Nakil sonrası 9 (%7.3) olguda malignite gelişti. Malignite gelişen bu dokuz olgunun dördünde lenfoma, üçünde cilt kanseri, birer hastada ise over ve serviks kanseri saptandı. Lenfoma gelişen olgulara kemoterapi verildi. Cilt, over ve serviks kanseri gözlenen olgular ise opere edildi. Daha sonra bu olguların immunsupresif ilaçlarının dozları azaltıldı ya da başka bir immunsupresif ilaç ile değiştirildi. Nakil sonrası malignite gelişen olgulardan lenfomalı iki hasta enfeksiyona bağlı kaybedilirken, diğer hastalar fonksiyone greft ve tam remisyona ile takip edilmektedir.

Sonuç: Böbrek naklinden sonra malignite gelişimi genel popülasyona göre daha sık olarak gözlenmiştir. Gelişen bu maligniteler ise lenfoma, cilt kanserleri ve jinekolojik kanserler olarak saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: böbrek nakli, cilt kanseri, jinekolojik kanserler, lenfoma, malignite

ABSTRACT

Aim: The aim of present the study was to evaluate development of malignancy in the renal transplant recipients who were followed up from 05.05.1994 to 31.01.2008 in Erciyes University Faculty of Medicine.

Material and Method: The patients with post-transplant malignancy among the 123 renal transplant recipients were included in the study.

Results: The donor source was living donor in 77 (62.6%) and cadaver donor in the rest of them. The mean age was 32.3 ± 7.6 (range 17-65) years. Lymphoma and skin cancer were detected in four and three renal transplant recipients, respectively. Also two female patients developed ovary and cervix carcinoma. All patients with lymphoma received chemotherapy. These patients with skin, ovary, and cervix cancer were operated. In all patients with post-transplant malignancy, the dose of immunosuppressive drugs were reduced or modified after treatment of malignancy. Two patients with lymphoma died due to infection. The other patients with post-transplant malignancy have been followed-up with functional graft and complete remission.

Conclusion: The malignancies developed more frequently than normal population after renal transplantation. The post-transplant malignancies were lymphomas and skin and gynecological cancers.

Keywords: renal transplantation, skin cancer, gynecological cancers, lymphoma, malignancy

2008;17 (3) 113-118

Yazışma adresi: Uz. Dr. Aydın Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi Talas Yolu Üzeri, 38039, Kayseri, Türkiye

Tel: 0 (352) 437 93 49

Faks: 0 (352) 437 58 07

E-posta: aydinunal2003@gmail.com / a.unal@erciyes.edu.tr

Sunum

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında, hemodiyaliz (HD) ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ile karşılaştırıldığında, başarılı bir böbrek nakli çoğu hastada ölüm riskini azaltan ve hayat kalitesini artıran en etkili tedavi seçeneğidir (1, 2). Bununla beraber, greft rejeksiyonunu önlemek için sürekli verilen immunsupresif tedavi nedeniyle, bu hastaların enfeksiyonlara eğilimleri artmıştır (3). Ayrıca toplumun geneliyle karşılaştırıldığında, böbrek nakli yapılan hastalarda immunsupresif tedavi ile ilişkili olarak malignite sıklığı da artmıştır (4). Solid organ nakli yapılan hastalarda sıklığı artan maligniteler arasında ilk sırada cilt kanseri yer alır (5, 6). Böbrek nakli sonrası lenfoproliferatif hastalık insidansı da genel popülasyondan 30-50 kat daha yüksektir (7). Bu çalışmada 05.05.1994 ile 31.01.2008 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen böbrek nakli olgularında, nakil sonrası malignite gelişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Böbrek nakli sonrası merkezimizde takip edilen 123 hastanın dosyaları incelendi. Malignite saptanan olgular çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, böbrek naklinin yapıldığı merkez, böbrek nakli öncesi diyaliz tipi, SDBY nedeni, malignite gelişimi öncesi ve sonrası immunsupresif tedavi protokolü, böbrek verici kaynağı, malignitenin tipi ve tedavisi, nakilden sonra geçen süreyi içeren hasta verileri kaydedildi. Malignite tedavisi sonrası hastanın hayatta kalıp kalmadığı, eğer hasta hayatta ise böbrek fonksiyonlarının durumu değerlendirildi. Ayrıca eğer hasta hayatta değilse ölüm nedeni kaydedildi.

Bulgular

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 05. 05. 1995 ile 31.12.2006 tarihleri arasında böbrek nakli ile takip edilen toplam 123 hasta vardı. Bu hastaların 79'una (%64.2) merkezimizde, 44'üne (%35.8) ise başka bir merkezde böbrek nakli yapılmıştı. 83 (%67.5) hasta erkek, 40 (%32.5) hasta kadındı. Hastaların yaşı 17 ile 65 yıl (ortalama yaş 32.3 ± 7.6 yıl) arasındaydı. Böbrek verici kaynağı 77 (%62.6) olguda canlı, 46 (%37.4) olguda kadavraydı. SDBY'nin nedeni; 16 olguda obstrüktif üropati/kronik pyelonefrit, 14 olguda kronik glomerülonefrit, 6 olguda hipertansif nefroskleroz, 4 olguda polikistik böbrek hastalığı, 5 olguda amiloidoz, 2 olguda Alport sendromu, 1 olguda diyabetik nefropati idi. 75 olguda ise neden bilinmiyordu. Renal replasman tedavisi olarak 90 (%73.2) hasta HD, 33 (%26.8) hasta SAPD tedavisi almaktaydı.

Böbrek nakli sonrası takip edilen 3 hastada cilt kanseri, 4 hastada lenfoma, 1 hastada serviks kanseri, 1 hastada ise over kanseri gelişti. Cilt kanseri gelişen hastaların ikisinde epidermoid karsinom, birinde bazal hücreli karsinom gözlenirken, lenfoma gelişen hastaların üçünde non-Hodgkin lenfoma (NHL), bir hastada ise Hodgkin lenfoma (HL) gözlemlendi.

Transplantasyon sonrası cilt kanseri gelişen hastaların özellikleri Tablo I'de görülmektedir. Bu üç olgunun yaşları sırasıyla 60, 43 ve 71 idi. Böbrek nakli yapıma zamanı ile kanser gelişimi arasındaki süre, epidermoid karsinom tespit edilen iki hastada da 12 yıl iken, bazal hücreli cilt karsinomu tanısı konulan hastada 2 yıl idi. Cilt kanseri gelişen hastaların hepsine böbrek nakli öncesi renal replasman tedavisi olarak HD uygulanmaktaydı. Böbrek verici

Tablo I. Böbrek nakli sonrası cilt kanseri gelişen hastaların özellikleri

Cilt kanseri tipi	Malignite öncesi			Verici kaynağı	Malignite öncesi immunsupresif tedavi	Postoperatif immunsupresif tedavi	Kreatinin (mg/dl)	Sonuç	
	Yaş	Süre	RRT						
Epidermoid	60	12 yıl	HD	Canlı	Cs-A, Azt, KS	TE	Yarı dozda Cs-A, Azt, KS	1.2	TR
Epidermoid	43	12 yıl	HD	Kadavra	Cs-A, Azt, KS	TE	Yarı dozda Cs-A, Azt, KS	1.3	TR
Bazal hücreli	71	2 yıl	HD	Kadavra	Cs-A, Azt, KS	TE	MMF, KS	1.7	TR

RRT: renal replasman tedavisi, HD: hemodiyaliz, Cs-A: siklosporin, Azt: azatiyoprin, KS: kortikosteroid, TE: total eksizyon, TR: tam remisyon, MMF: mikofenolat mofetil

kaynağı iki hastada kadavra iken, bir hastada canlı vericiydi. Malignite gelişimi öncesi her üç hasta da immunsupresif tedavi olarak siklosporin, azatiyoprin, kortikosteroid kombinasyonu alıyordu. Malignite geliştikten sonra epidermoid cilt karsinomu gelişen iki hastadan birine rapamisin ve kortikosteroid tedavisi başlandı, ancak hasta rapamisini tolere edemediği için immunsupresif tedaviye, malignite gelişimi öncesi verilen dozun yarısı bir dozda siklosporin, azatiyoprin, kortikosteroid kombinasyonu ile devam edildi. Diğer hastaya da immunsupresif tedaviye yine malignite gelişimi öncesi verilen dozun yarısı bir dozda siklosporin, azatiyoprin, kortikosteroid kombinasyonu ile devam edildi. Bazal hücreli cilt karsinomu gelişen hastaya ise mikofenolat mofetil ve kortikosteroid kombinasyonu başlanmıştı. Her üç hasta malignite nedeniyle opere edilmişti. Operasyon sonrası takiplerinde nüks gözlenmedi. Hastaların en son kreatinin değerleri sırasıyla 1.2, 1.3, 1.7 mg/dl idi.

Böbrek nakli sonrası lenfoma gelişen hastaların özellikleri Tablo II'de görülmektedir. Nakil sonrası NHL gelişen hastalarda, böbrek nakli zamanı ile malignite saptanması arasında geçen süre sırasıyla 16, 5 ve 4 yıl idi. HL gelişen bir hastada ise bu süre 3.5 yıldır. Nakil öncesi bu hastaların üçü HD, biri SAPD programındaydı. İki hastanın böbrek verici kaynağı canlı, iki hastanınki ise kadavraydı. NHL gelişen hastaların iki tanesine R-CHOP (Ritüksimab-Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon) kemoterapisi verildi. Bir tanesine ise CHOP kemoterapisi verildi. HL gelişen hastaya ise ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) verildi. Kemoterapi sonrası, R-CHOP alan iki hastada tam remisyona elde edilirken, diğer

iki hasta ise nötropenik ateş-sepsis nedeniyle kaybedildi. Bu hastaların tümü nakil sonrası immunsupresif tedavi olarak siklosporin, azatiyoprin, steroid kombinasyonu almaktaydı. Kemoterapi sonrası tam remisyona elde edilen hastalardan birinde sadece steroid tedavisine, diğerinde ise rapamisin, steroid kombinasyon tedavisine geçildi. Hastaların en son kreatinin değerleri sırasıyla 1.7, 2.1 mg/dl tespit edildi.

Over kanseri gelişen 31 yaşındaki hastada, böbrek nakli zamanı ile malignite saptanması arasında geçen süre 8 yıldır. Nakil öncesi 10 ay SAPD uygulanan hastanın verici kaynağı annesiydi. Tedavi olarak over eksizyonu yapılan hasta son olarak tam remisyonda takip edilmektedir. Nakil sonrası takrolimus, mikofenolat mofetil ve steroid alan hastanın immunsupresif tedavisi tümör cerrahisi sonrası doz azaltılarak aynı ilaçların uygulanması şeklinde düzenlenmişti. En son kreatinin düzeyi ise 1.5 mg/dl olarak saptandı.

Serviks epidermoid kanseri gelişen hastanın yaşı 45 idi. Böbrek nakli zamanı ile malignite saptanması arasında geçen süre 10 yıldır. Nakil öncesi 2 ay süreyle HD uygulanan hasta, tümörü için opere edildi. Hasta nakil sonrası immunsupresif tedavi olarak siklosporin, azatiyoprin ve steroid tedavisi almaktaydı. Tümör sonrası aynı ilaçların dozları azaltılarak immunsupresif tedavisi tekrar düzenlendi. Tam remisyonda takip edilen hastanın en son serum kreatinin değeri 2.2 mg/dl idi.

Tartışma

Böbrek nakli yapılan hastalarda, renal allogreft rejeksiyonunu önlemek için immunsupresif ilaçların sürekli olarak kullanılması, malignite gelişme riskini

Tablo II. Böbrek nakli sonrası lenfoma gelişen hastaların özellikleri

Lenfoma tipi	Yaş	Süre	RRT	Verici kaynağı	Malignite öncesi	Postoperatif	Kreatinin	Sonuç	
					immunsupresif tedavi				immunsupresif tedavi
NHL	39	16	HD	Canlı	Cs-A, Azt, KS	R-CHOP	KS	1.7	TR
NHL	33	5	SAPD	Kadavra	Cs-A, Azt, KS	R-CHOP	Rapamisin-KS	2.1	TR
NHL	27	4	HD	Canlı	Cs-A, Azt, KS	CHOP	Ø	Ø	Exitus
HL	35	3.5	HD	Kadavra	Cs-A, Azt, KS	ABVD	Ø	Ø	Exitus

NHL: non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, Cs-A: siklosporin, Azt: azatiyoprin, KS: kortikosteroid, RRT: renal replasman tedavisi, HD: hemodiyaliz, SAPD: sürekli ayaktan periton diyalizi, R-CHOP: Ritüksimab-Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon, ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin, TR: tam remisyona

toplumun geneliyle karşılaştırıldığında belirgin olarak artırır.

Böbrek nakli sonrası en sık görülen malignite cilt kanseridir. Sıklığı artan diğer maligniteler ise lenfoma, Kaposi sarkomu, in situ serviks karsinomu, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve diğer sarkomlardır (5, 6). Genel popülasyonda sık görülen akciğer, kolorektal ve invazif uterus kanseri gibi solid tümörlerin insidansı ise hafifçe artmıştır (8). Merkezimizde takip edilen hastalarda böbrek nakli sonrası cilt kanseri 3 hastada, lenfoma 4 hastada tespit edildi. Birer hastada ise serviks ve over kanserleri saptandı.

Transplantasyon yapılan hastalarda malignite insidansının artması bazı faktörler ile ilişkilidir. Bunlar; immunsupresif tedavinin yoğunluğu ve süresi, viral enfeksiyonlar, güneş ışığına maruziyet, nakil öncesi diyaliz süresi ve hasta ile ilgili faktörlerdir. Bazı nadir vakalarda ise malignite donörden geçer.

İmmunsupresif tedavi yoğunluğu arttıkça malignite riski daha da artar (9). Böbrek nakli yapılan hastalarla karşılaştırıldığında, kalp nakli yapılanlarda malignite gelişme sıklığı 2-4 kat daha fazladır (10). Bunun nedeni kalp nakli sonrası daha yüksek dozda immunsupresif tedaviye ihtiyaç duyulmasıdır (11). Nakilden sonraki birinci yılda akut rejeksiyon ataklarını önlemek için kullanılan yoğun immunsupresif tedavi ile ilişkili olarak malignite gelişme oranı daha fazladır (9).

Malign hücrelerin donörden geçişi sık değildir ama immunsupresif hastalarda metastatik kansere neden olabilir (12). Melanom dışındaki cilt kanserleri ve bazı SSS tümörlerinin geçişi nadirdir (13). Solid organ nakli yapılan hastalarda gözlenen lenfoproliferatif hastalıkların çoğu konak kaynaklıdır (14).

Renal nakli yapılan hastalarda, özellikle nakil öncesi uzun süreli HD uygulananlarda, doğal böbrekte renal hücreli karsinom gelişme riski artmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, ilerlemiş böbrek yetmezliği periyodu boyunca gelişen tubüler hiperplazi, kist oluşumu ve malign dönüşüm ile ilgili olabilir (15).

Böbrek nakli zamanı ile cilt kanseri tanısı arasında geçen süre yaşa bağlıdır. Bu süre, nakil yapılma yaşı 40 olan hastalarda ortalama 8 yıl, 60 olanlarda ortalama 3 yıl olarak tespit edilmiştir (16, 17). Merkezimizde takip edilen ve cilt kanseri gelişen hastalarda da benzer durum görülmüştür. Nakil yapılma anında yaşı 55 olan hastada 2 yıl sonra, 40 ve 31 yaşında hastalarda ise 12 yıl sonra cilt kanseri gelişmiştir.

Böbrek nakli sonrası gelişen cilt kanseri bazı farklılıklar gösterir (18). Normal popülasyonda en

sık görülen cilt kanseri bazal hücreli cilt kanseri iken, böbrek nakli yapılan hastalarda epidermoid cilt kanseri daha siktir (5, 19). Lezyonlar daha genç yaşta ve birden fazla bölgede ortaya çıkar (19). Lezyonlar daha agresiftir ve rezeksiyon sonrası tekrarlama olasılığı yüksektir (20). Bizim nakil sonrası cilt kanseri gelişen hastalarımızda da benzer olarak ikisinde epidermoid, birinde ise bazal hücreli cilt kanseri tespit edildi. Bununla beraber her üç olguda da, cilt kanseri rezeksiyon sonrası agresif seyretmedi. Bu üç olguda da nüks gözlenmedi. Ayrıca tanı anında da tek bölgede lezyon mevcuttu.

Çeşitli hayvan modellerinde sirolimusun (rapamisin) tümör büyümesini engellediği tespit edilmiştir (21). Sirolimus uygulanan hastalarda malignite insidansı daha düşüktür (22). Kaposi sarkomu gelişen böbrek nakilli hastaların tedavisine sirolimus eklendiğinde lezyonlar geriler ya da tamamen kaybolur (23). Bunun nedeni Kaposi sarkomunda, sirolimus için hedef molekül olan mammalian target of rapamisine'in (mTOR) yüksek miktarda bulunmasıdır (24). Bazı solid tümörlerde (prostat ve kolon kanseri gibi) ise inozin monofosfat dehidrogenaz enzimi yüksek düzeydedir. MMF bu enzimi inhibe ederek tümörün büyümesini engeller (25). Bu tür olumlu etkileri bilindiği için epidermoid cilt kanseri gelişen hastalarımızdan birinde rapamisin tedavisine geçilmesine rağmen yan etki nedeniyle bu tedavi kesildi. Diğer hastamız ise bizde takip edilmeye başlandığında operasyon öncesi kullandığı immunsupresif ilaçları yarı dozda alıyordu. Bu hastanın tedavi protokolü değiştirilmedi. Bazal hücreli cilt kanseri olan hastamıza ise MMF tedavisi verilmişti.

Nakil yapılan hastalarda solid organ malignitelerinin tespiti ve önlenmesi için periyodik incelemeler yapılmalıdır. Yoğun immunsupresif veya tekrarlayan antilenfosit ilaçların kullanılması mümkün olduğunca düşük düzeyde tutulmalıdır. Nakil öncesi alıcı ve verici mevcut malignite açısından dikkatlice taranmalıdır. Nakil sonrası gelişen malignitelerin tedavisinde ise immunsupresif ilaçların azaltılması ya da kesilmesi yararlıdır (26, 27). Merkezimizde böbrek nakli sonrası malignite gelişen ve hayatta olan hastalarda immunsupresif ilaçların dozu azaltıldı veya tekrar düzenlendi. Bu hastaların takiplerinde malignite nüksü veya böbrek fonksiyonlarında bozulma tespit edilmedi.

Nakil sonrası gelişen maligniteler arasında cilt kanseri ve in situ serviks kanserinden sonra en sık gözlenen malignite lenfoproliferatif hastalıktır (28).

Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık insidansı %1 olup, bu oran genel popülasyondan 30-50 kat daha yüksektir (7). NHL'ler toplumun genelinde görülen lenfomaların %65'ini, böbrek nakilli hastalarda gelişen lenfomaların ise %93'ünü oluşturur (29). Transplantasyon sonrası gelişen NHL'lerin çoğu B hücre kökenli, büyük hücreli lenfomadır ve ekstranodal tutulum sık gözlenir (30). Santral sinir sistemi tutulumu da daha fazladır. Merkezimizde takip edilen hastaların dördünde (%3.2) lenfoma saptanmış olup, bu oran literatürde bildirilenden daha yüksekti. Bu üç NHL hastanın lenfoma tipi de literatürle uyumlu olarak diffüz büyük B hücreli lenfoma idi ve hepsinde ekstranodal tutulum mevcuttu. Bu üç hastaya CHOP kemoterapisi verilmişti. Ayrıca bu üç hastanın ikisinde B hücre kökenli olduğu için rituksimab tedavisi verilmişti. Bu hastalarda tam remisyona elde edildi ve bu iki hasta fonksiyone greft ile takip edilmektedir. Diğer hastaya ise rutin tedaviye henüz girmediği için rituksimab verilememiştir. Bu hasta kemoterapi sonrası gelişen nötropenik enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Nakil sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalık için risk faktörleri arasında hastanın yaşı, etnik kökeni, Epstein Barr virüs (EBV) pozitifliği, nakilden sonra geçen süre, doku uyumu ve yüksek dozda immunsupresif ilaç uygulanması sayılabilir (31). Yahudilerde ve 25 yaşından küçük olanlarda bu hastalık riski artmıştır (32). Nakilden sonraki ilk yılda lenfoma gelişme riski, uygulanan immunsupresif tedavinin yoğunluğu ile ilişkili olarak, en yüksektir (33). Bu çalışma kapsamında değerlendirilen hastalarda ise nakil sonrası en erken 3.5 yılda lenfoma gelişmiştir. Bir hastada ise böbrek naklinden 16 yıl gibi uzun bir süre sonra lenfoma geliştiği gözlenmiştir. Bu hastaların çoğuna başka bir merkezde nakil yapıldığı için doku uyumu ve EBV serolojisine ait bilgilere ulaşılamadı.

Nakil sonrası indüksiyon tedavisinde poliklonal veya OKT3 gibi monoklonal antikorların kullanılması EBV'nin uyardığı lenfoproliferatif hastalık için predispozandır (34). Hayvan modellerindeki kısıtlı çalışmalar, siklosporinin transforming growth factor-beta (TGF- β) aracılığıyla tümör gelişimini uyardığını göstermiştir. *In vivo* ve *in vitro* değişiklikler anti-TGF- β antikorlarının uygulanması ile önlenbilir (35). Ayrıca siklosporin, interleukin-6 (IL-6) seviyesini artırarak EBV ilişkili B lenfosit büyümesine yardımcı olur (36). Takrolimusun da TGF- β düzeyini artırdığı ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır (36). Yüksek

doz takrolimusa uzun süre maruz kalan hastalarda nakil sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır (37). Poliklonal lenfoproliferatif hastalıkta lezyonların çoğu immunsupresif ilaç dozlarının azaltılmasıyla kaybolur veya anlamlı derecede geriler (38). İmmunsupresif tedavinin azaltılmasına cevap vermeyen hastalar kemoterapi ile tedavi edilir (39, 40). Monoklonal lenfoproliferatif hastalık kemoterapi ile tedavi edilir (40). Lokalize hastalık veya santral sinir sistemi tutulumu olanlara tutulmuş alan radyoterapisi faydalıdır (41). Böbrek veya karaciğer gibi solid organ nakli sonrası gelişen lenfoma tedavisinde rituksimab monoterapisinin faydalı olduğuna dair olgu sunumları da bulunmaktadır (42). Lenfoma gelişen iki hastamıza rituksimab içeren kemoterapi rejimleri verildi. Bu iki hastada da tam remisyona elde edildi. Diğer iki hastamız ise kemoterapi alırken sepsis nedeniyle kaybedildi. Lenfoma gelişen hastalarımızın hepsinde nakil öncesi uygulanan immunsupresif tedavi siklosporin, azatiyoprin, steroid kombinasyonu idi. Kemoterapiyi takiben remisyona elde edilen olgulardan birine immunsupresif tedavi olarak tek başına düşük doz steroid verildi. Diğer hastanın ise siklosporin, azatiyoprin ve steroid tedavisi rapamisin ve steroid ile değiştirildi.

Sonuç olarak; merkezimizde takip edilen böbrek nakli yapılmış hastalarda, nakil sonrası görülen malignite insidansı normal popülasyondan daha sıkı ve görülen maligniteler ise lenfoma, cilt ve jinekolojik kanserlerdir.

Kaynaklar

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Engl J Med 1994;331:365-376.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341:1725-1730.
3. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int 1993;44:221-236.
4. Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, Daller JA, Shahinian VB. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. Kidney Int 2004;66:383-389.
5. Saeian K, Franco J, Komorowski RA, Adams MB. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis: A case series. Liver Transpl Surg 2003;5:46-49.
6. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, et al. Hodgkin's disease after transplantation. Transplantation 1996;61:71-76.
7. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. Arch Intern Med 2003;163:1997-2004.
8. Penn I. Why do immunosuppressed patients develop cancer? In: Pimentel E (Eds), Critical Reviews in Oncogenesis. CRC, Boca Raton 1989; p: 27-29.

9. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1270-1272.
10. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514-1516.
11. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung transplantation: twenty-second official adult heart transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:945-955.
12. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996;61:274-278.
13. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry Donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000;70:1747-1751.
14. Cheung AN, Chan AC, Chung LP, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder of donor origin in a sex-mismatched renal allograft as proven by chromosome in situ hybridization. *Mod Pathol* 1998;11:99-102.
15. Denton MD, Magee CC, Ovuovorie C, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int* 2002;61:2201-2209.
16. Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998;2:56-63.
17. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumors posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997;29: 828-830.
18. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:222-229.
19. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: Results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003;76: 1448-1451.
20. Cooper SM, Wojnarowska F. The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:436-438.
21. Shihab FS, Bennett WM, Isaac J, et al. Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2003; 63:522-533.
22. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004;18:446-449.
23. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77:760-762.
24. Dantal J, Soulillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:1371-1373.
25. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728.
26. Duman S, Toz H, Aşçı G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:892-896.
27. Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, et al. Beneficial effect of low-dose systematic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:714-719.
28. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
29. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:1767-9.
30. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;3:70-78.
31. Smith JM, Rudser K, Gillen D, et al. Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: An analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation* 2006;81:175-180.
32. Aris RM, Maia DM, Neuringer IP, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naive lung transplant recipient. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1712-1717.
33. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM* 2005;98:205-214.
34. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254-264.
35. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004;77: 1777-1782.
36. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-230.
37. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder : Analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001;71:1076-1088.
38. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984;1:583-587.
39. Rees L, Thomas A, Amlot PL. Disappearance of an Epstein-Barr virus-positive post-transplant plasmacytoma with reduction of immunosuppression. *Lancet* 1998;352:78-91.
40. Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, et al. Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 2005;23:6481-6488.
41. Schoch OD, Boehler A, Speich R, Nestle FO. Extracorporeal photochemotherapy for Epstein-Barr virus-associated lymphoma after lung transplantation. *Transplantation* 1999;68:1056-1058.
42. Pham PTT, Wilkinson AH, Gritsch HA, et al. Monotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a kidney transplant recipient with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplant Proc* 2002;34:1178-1181.