



Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalıklar: Tek Merkez Deneyimi

Eren Arslan Davulcu¹, Hale Bülbül², Yusuf Ulusoy³, Nur Akad Soyer⁴, Derya Demir⁵, Nazan Özsan⁶, Güneş Ak⁷, Fahri Şahin⁸, Mahmut Töbü⁹, Murat Tombuloğlu¹⁰, Filiz Vural¹¹, Güray Saydam¹²

- 1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-9262-2883
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-5333-8679
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0002-4408-3544
4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0002-7722-506X
5 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0002-6333-8856
6 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-7844-972X
7 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-6780-1812
8 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-9315-8891
9 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-5939-4989
10 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0002-8340-7476
11 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0003-3489-296X
12 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye ORCID: 0000-0001-8646-1673

Geliş: 19.06.2019; Revizyon: 31.07.2019; Kabul Tarihi: 07.08.2019

Öz

Amaç: Kliniğimizde solid organ transplantasyonu sonrası post-transplant lenfoproliferatif hastalık tanısı almış hastaların klinik bulgularını, laboratuvar özelliklerini, genel ve progresyonsuz sağ kalımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Ocak 2000- Aralık 2018 yılları arasında solid organ transplantasyonu sonrası post-transplant lenfoproliferatif hastalık tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, transplantasyon oldukları yaş, lenfoproliferatif hastalık tanı yaşı, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık tanısına kadar geçen süre, lenfoproliferatif hastalık için klinik prezentasyonları, tümör karakteristikleri, tanı anındaki laktat dehidrogenaz düzeyleri, immunsupresif tedavileri, lenfoproliferatif hastalık için aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları, toplam ve olaysız sağ kalım değerlendirildi.

DOI: 10.5798/dicletip.661282

Yazışma Adresi / Correspondence: Eren Arslan Davulcu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Türkiye
e-mail: erenarslan85@yahoo.com

Bulgular: On hastaya post-transplant lenfoproliferatif hastalık tanısı konmuştur. Hastaların 8'i böbrek, 2'si karaciğer transplantasyonu sonrası lenfoproliferatif hastalık tanısı almışlardır. 8 hastaya diffüz büyük B hücreli lenfoma, 2 hastaya toplam 3 kere Hodgkin lenfoma (1 hasta nüks etmiştir) tanısı konmuştur. 5 yıllık sağ kalım %90±9 ve olaysız sağ kalım 150,76±13,28 ay bulunmuştur.

Sonuç: Erken dönemde septik nedenlerle kaybedilen bir hasta dışındaki hastalar hayatta ve remisyondadır. Çalışmamızın 5 yıllık sağ kalım oranının literatürde bildirilen birçok çalışmadan daha uzun olması tedavi başarısını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Organ transplantasyonu, lenfoma non-Hodgkin, Hodgkin hastalığı, tedavi

Post-Transplant Lymphoproliferative Diseases After Solid Organ Transplantation: Single Center Experience

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the clinical findings, laboratory features, general and progression free survival of the patients diagnosed with post-transplant lymphoproliferative disease in our clinic.

Method: Patients who were diagnosed with post-transplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation between January 2000 and December 2018 were retrospectively analysed. Age of patients, age of transplantation, age of diagnosis of lymphoproliferative disease, time until diagnosis of lymphoproliferative disease after transplantation, clinical presentations for lymphoproliferative disease, tumor characteristics, lactate dehydrogenase levels at diagnosis, immunosuppressive therapies, treatments for lymphoproliferative disease and their responses to these therapies, overall and progression free survival were evaluated.

Results: 10 patients were diagnosed with post-transplant lymphoproliferative disease in our clinic. Eight of the patients were diagnosed as lymphoproliferative disease after kidney transplantation and 2 patients after liver transplantation. 8 patients were diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, 2 patients were diagnosed with Hodgkin's lymphoma 3 times (1 patient relapsed). 5-year survival was 90 ± 9% and event-free survival was 150.76 ± 13.28 months.

Conclusion: Patients are in remission and alive except one patient who died because of septic complications in early transplant period. The 5-year survival rate of our study is longer than the many studies reported in the literature and it shows the success of the treatment.

Keywords: Organ transplantation, lymphoma non-Hodgkin, Hodgkin disease, treatment.

GİRİŞ

Post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH) solid organ ya da hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası görülen lenfoid ya da plazmasitik proliferasyonlardır. PTLH, solid organ transplantasyonu (SOT) sonrasında non-melanom cilt kanseri ve insitu servikal kanserin dışında en sık görülen malignitedir¹. Sıklığı çeşitli faktörlere ve SOT'un yapıldığı merkezlerin verilerine göre değişmekle birlikte ince barsak ve çoklu organ alıcılarında %5-20, akciğer ve kalp alıcılarında %2-10, böbrek ve

karaciğer alıcılarında ise %1-5'tir². Başlıca risk faktörleri arasında transplantasyonun şekli, hastanın yaşı, immunsupresif tedavisi ve süresi, Epstein-Barr virüs (EBV) serolojisi yer almaktadır³. Çocuklar PTLH gelişim için risk altındadır çünkü genellikle EBV açısından seronegatifler. Anti timosit globulin (ATG), OKT3 gibi T hücre fonksiyonunu baskılayan ilaçlar, özellikle diğer immunsupresiflerle kombinasyon halinde ve uzun süre kullanıldığında PTLH riskini arttırır⁴. EBV naiv hastalar, EBV enfeksiyonunu seropozitif

donörden alırlar ve transplantasyon sonrasında EBV'ye özel sitotoksik T lenfosit yanıtını başlatamadıkları için PTLH açısından yüksek risk altındadırlar^{5,6}. Transplant öncesi EBV ile karşılaşmamış olmak, hala en önemli risk faktörüdür. PTLH, SOT sonrası herhangi bir dönemde görülebilmektedir.

PTLH'nin güncel sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yayımladığı Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörlerin Sınıflandırılmasına dayanmaktadır⁷. Buna göre bir spektrum şeklinde de değerlendirilebilen hastalık destrüktif olmayan PTLH, polimorfik PTLH, monomorfik PTLH ve Hodgkin lenfoma tipi PTLH olarak 4 ana başlığa ayrılır. Destrüktif olmayan PTLH'nin plazmasitik hiperplazi, enfeksiyöz mononükleoz benzeri lezyonlar ve florid foliküler hiperplaziden oluşan üç türü vardır. Spektrumun bir ucudur. Bu lezyonlar spontan olarak veya immünsupressif tedavinin azaltılması ile düzelebilmektedir³. Polimorfik PTLH'de, B hücreli ya da T/NK hücreli lenfomaların tüm kriterlerini karşılamamakla birlikte malign transformasyonu destekleyen poliklonal ya da monoklonal lenfoid infiltratlar izlenmektedir. Monomorfik PTLH, lenfomalar gibi sınıflandırılır. Hem B hem de T lenfositlerden kaynaklanmakta, dokunun yapısı bozulmakta ve diğer organlara yayılım göstermektedir. Küçük B hücreli lenfomalar (foliküler lenfoma, küçük lenfositik lenfoma) ve marjinal zon lenfomalar bu gruba girmez⁴. Hodgkin lenfoma tipi PTLH en nadir görülen türüdür.

Tedavi transplantın çeşidine, PTLH'nin tipine ve hastanın takip edildiği merkeze göre değişmektedir. Erken lezyonlarda immünsupresyonun azaltılması ya da kesilmesi etkili oluyor iken, polimorfik ve monomorfik PTLH'de hastalığın özelliğine göre immünsupresyonun azaltılmasına ek olarak tek başına rituksimab (CD 20 pozitif ise), CHOP benzeri kemoterapiler ve radyoterapi yapılabilmektedir. Hodgkin lenfoma tipinde ise

immünsupresyonda azaltmaya ek olarak bu lenfomaya özel tedavi ajanları kullanılabilir⁸⁻¹⁰.

Genel sağ kalım oranları PTLH'nin tipi, yaygınlığı, tedavi ve çalışmanın yapıldığı zaman (rituksimab öncesi/sonrası) gibi başlıca faktörlerden etkilenmekle birlikte 3 yıllık ortalama %49- 62^{11,12}, 5 yıllık ortalama %42 civarındadır¹³. Güncel 37 hastalık seriyi içeren bir çalışmada ise erken başlangıçlı PTLH'lerin 2 yıllık sağ kalımları %100 ve geç başlangıçlı PTLH'lerin 1 ve 2 yıllık sağ kalımları sırası ile %71,4 ve %67,9 bulunmuştur. Erken başlangıç, renal transplant sonrası ilk bir yıl içinde ortaya çıkan hastalık olarak tanımlanmış, diğerleri geç başlangıçlı olarak değerlendirilmiştir¹⁴.

AMAÇ

Çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde Ocak 2000 ve Aralık 2018 yılları arasında PTLH tanısı almış hastaların klinik, patolojik ve laboratuvar özelliklerini incelemek, aldıkları tedavi yöntemlerini, bu tedavilere yanıtlarını, varsa yan etkilerini değerlendirmek, genel ve olaysız sağ kalımı hesaplamaktır.

YÖNTEMLER

Ege Üniversitesi Hematoloji kliniğinde Ocak 2000- Aralık 2018 yılları arasında SOT sonrası PTLH tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, SOT oldukları yaş, PTLH tanı yaşı, SOT sonrası PTLH tanısına kadar geçen süre, PTLH için klinik prezentasyonları, tümör karakteristikleri, tanı anındaki laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, immünsupresif tedavileri, PTLH için aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları, toplam ve olaysız sağ kalım değerlendirildi. PTLH tedavisi için yanıt değerlendirilmesi tedavi bitiminden sonra çekilen PET-BT ve bunu izleyen takiplerindeki fizik muayene, laboratuvar, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi bulgularına göre yapıldı. Tam yanıt tümöre ait bulguların tamamen kaybolduğu, parsiyel yanıt tümör boyutunda en az %50 azalmanın olduğu, stabil hastalık tümör boyutlarının değişmediği

ve progresif hastalık ise tümör boyutlarının arttığı ya da yeni lezyonların ortaya çıktığı durum olarak değerlendirildi¹⁵.

Toplam sağ kalım, tanı anından hastanın son görüldüğü tarihe kadar geçen zaman olarak alındı. Olaysız sağ kalım hesaplanırken ölüm ve hastalık nüksü olay olarak kabul edildi. Toplam ve olaysız sağ kalım Kaplan-Meier analizi ile hesaplandı.

Çalışmamız Ege Üniversitesi tıbbi araştırmalar etik kurulu tarafından 02.05.2019 tarihinde ve 19-5T/39 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygundur ve hastalardan (bir hasta için hastanın birinci derece yakınından) bilgilendirilmiş olur (rıza) formu alınmıştır.

BULGULAR

On sekiz yıl içinde, kliniğimizde 10 hastaya, toplam 11 adet PTLH tanısı kondu. Hastalardan biri SOT sonrası 120. ayda Hodgkin lenfoma nodüler sklerozan tip tanısı aldı. Aynı hasta 252. ayda nüks ettiği için bu PTLH'ler iki ayrı olay olarak değerlendirildi.

Hastaların SOT sırasında medyan yaşı 27 (9-58 yaş), PTLH tanısı anında ise 30 bulundu (17-62 yaş).

Hastaların 8'inde (%72,7) monomorfik PTLH (hepsi diffüz büyük B hücreli lenfoma [DBBHL] tipinde), 3'ünde (%27,3) Hodgkin lenfoma (HL) nodüler sklerozan tip PTLH (1 hastada 2 kere) saptandı. Böbrek transplantasyonu olan 8 hastanın 7'sinde DBBHL, 1'inde HL; karaciğer transplantasyonu olan 2 hastanın 1'inde DBBHL, 1'inde HL saptandı.

Transplantasyon sonrası medyan PTLH ortaya çıkma süresi 48 aydı (12-252 ay).

PTLH zamanlaması açısından değerlendirildiğinde erken başlangıç (<1 yıl) hiçbir hastada görülmez iken, geç (>1 yıl) 7 hastada, çok geç (>10 yıl) 4 hastada görüldü.

Hastaların hepsi farklı dozlar ve kombinasyonlar halinde immunsupresif

tedaviler almaktaydı. İmmunsupresif ilaçlar arasında prednizolon, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus, everolimus ve sirolimus vardı. Patoloji preparatlarına ulaşılabilen 7 hastada EBER (Epstein-Barr Virus-Encoded Small RNAs) bakılmış, HL tanılı her 2 hastada da negatif, DBBHL tanılı 5 hastanın 4'ünde pozitif bulunmuştu. Sadece iki hastanın EBV serolojisine ulaşılabilirdi. Bu iki hastada da EBV VCA IgG ve anti EBNA pozitif bulundu.

Ekstranodal hastalık ile 5 DBBHL hastasında karşılaşıldı (%50). Bunların ikisi intrakranial tutulum, biri transplante böbrek, biri tiroid ve bir diğeri de akciğer tutulumuydu. Hastaların klinik özellikleri tablo I'de özetlenmiştir.

PTLH tanısı alan hastaların tedavisinde ilk adım immunsupresif tedaviyi azaltmak, mümkünse kesmek oldu. DBBHL tanılı hastaların hepsi 6-8 kür arasında rituksimab tedavisi aldı. Hastalık evresi, hastanın performans durumu ve komorbiditeleri göz önüne alınarak bazı hastalara CHOP kemoterapisi eklendi. İntrakranial DBBHL'si olan bir hastaya 6 kür rituksimab sonrası konsolidatif amaçlı kranial radyoterapi yapıldı. İntrakranial DBBHL tanılı bir diğer hasta ise R-İDARAM kemoterapisinin 20. gününde nötropenik ateşi takip eden sepsis nedeniyle kaybedildi. HL tanılı 2 hasta ABVD kemoterapisi aldı. Evre 2B olan hastaya ABVD sonrası mediastinal düşük FDG tutulumlu lenf nodu kalması nedeniyle ayrıca mediastinal radyoterapi de yapıldı.

Kliniğimizde PTLH tanısıyla takipli hastaların %90'ı hayatta ve tam yanıtı olarak izlenmektedir. Tedavi sonrası medyan takip süresi 44 aydır (14-157 ay). Genel sağ kalıma ulaşamadı. 5 yıllık sağ kalım %90±9 ve olaysız sağ kalım ortalama 150,76±13,28 ay bulundu. Kaybedilen tek hasta, takip periyodunun erken döneminde öldüğü için sağ kalım grafiği elde edilemedi.

Tablo I: Hastaların klinik özellikleri

Hasta	Cinsiyet	PTLH tanı yaşı	PTLH türü	Tutulmuş yeri/yerleri	LDH (U/L) (Ref.)	Evre	Transplante organ	Transplant-PTLH arası süre (ay)	Tedavisi ve kür sayısı	Tedaviye yanıt
1	E	43	DBBHL	Akciğer	252 (135-225)	1E	Böbrek	156	RCHOPx6+ Rx2	TY
2	E	36	DBBHL	Servikal ve aksiller lenf nodu	899 (240-480)	2A	Böbrek	22	Rx8	TY
3	E	17	DBBHL	Transplante böbrek	773 (230-460)	1E	Böbrek	24	R-CHOPx6	TY
4	E	38	DBBHL	Toraks ve batında lenf nodu	642 (240-480)	3B	Karaciğer	120	Rx8	TY
5	K	26	DBBHL	Batın içi lenf nodu	565 (240-480)	1A	Böbrek	24	Rx7	TY
6	E	18	DBBHL	İntrakranial	375 (240-480)	1E	Böbrek	12	Rx6+ RT	TY
7	K	62	DBBHL	Tiroid, mediasten	287 (135-225)	4B	Böbrek	48	R-CHOPx6	TY
8	E	43	DBBHL	İntrakranial	287 (135-225)	1E	Böbrek	60	R-İDARAMx1	-
9	E	28	HL, NS	Servikal, aksiller, mediastinel LAP	343 (135-225)	2B	Böbrek	24	ABVDx4+ RT	TY
10	K	19, 30	HL, NS	Aksilla, boyun	205 (135-225)	2A	Karaciğer	120, 252	İlk tedavi bilinmiyor ABVDx3	TY TY

K: Kadın, E: Erkek, DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, NS: nodüler sklerozan, LDH: Laktat dehidrogenaz, ref.: Referans aralığı, PTLH: Post-transplant lenfoproliferatif hastalık, R: Ritüksimab, CHOP: siklofosamid- doksosubisin-vinkristin-metilprednizolon, R-İDARAM: Ritüksimab-idarubisin-dekzametazon-sitozin arabinosid-methotreksat, ABVD: Doksosubisin-bleomisin-vinblastin-dakarbazin, RT: Radyoterapi, TY: Tam yanıt

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda, erişkin hematoloji kliniğinde PTLH tanısı alan ve tedavisi yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Kliniğimizin PTLH tanı medyan yaşı olan 30 bazı çalışmalara göre daha genç bir popülasyonu göstermekle birlikte, diğer çalışmalara benzer olarak sıklığı erkek bireylerde daha fazla olmuştur^{12,13}.

Böbrek transplantasyonu sonrası 8 hastada PTLH gelişmiştir. Bunların 7'si DBBHL, 1'i HL türünde olmuştur. PTLH görülme süresi medyan 24 ay olmakla birlikte, erken başlangıçlı hastalık (<1 yıl) 1 hastada (%12,5), geç hastalık (>1 yıl) 7 hastada (%75), çok geç

hastalık (>10 yıl) 1 hastada (%12,5) görülmüştür. Bu dağılım 80 hastalık renal transplantasyon sonrası PTLH serisinin verilerine paralellik göstermektedir¹⁶.

Bir hastada transplante edilen böbrekte, SOT'nin 24. ayında DBBHL (evre 1E) saptanmıştır. Tanı biyopsi ile konduğu için, grafektomiye gerek kalmamıştır. Hasta 6 kür R-CHOP kemoterapisi sonrası remisyonda izlenmektedir. Literatürde de transplante edilen böbrekte gelişen PTLH örnekleri vardır¹⁷⁻¹⁹. Hatta graft PTLH'nin daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Caillard ve ark. bu durumu transplante edilen

organın yakın takibine, dolayısıyla erken teşhise ve cerrahi eksizyon yapmak için organa ulaştırmanın kolay olmasına bağlamaktadır¹⁸.

SOT sonrası primer santral sinir sistemi lenfoması olan 34 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların çoğunun B hücre kökenli olduğu, multipl parankimal lezyon oluşturduğu ve medyan sağ kalım 47 ay olduğu bulunmuştur. SOT-PTLH arası süre medyan 4,4 yıldır. Hastaların yaklaşık yarısı böbrek transplantasyonu sonrası PTLH olmuştur. Tedavi seçimleri değişken olmakla birlikte çoğu hastada sistemik kemoterapiye radyoterapi eklenmiştir²⁰. Hasta grubumuzda ise iki kişide primer santral sinir sistemi lenfoması saptandı ve her ikisi de DBBHL tipindeydi. Bir hastada izole serebellum, diğerinde multipl parankimal tutulum vardı ve SOT-PTLH arası süre sırasıyla 1 ve 5 yıldır. Hastalardan biri 6 kür rituksimab ardından radyoterapi aldıktan sonra remisyonda izlenmektedir. Diğer hastaya R-İDARAM tedavisi başlanmış ancak tedavinin erken döneminde sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

PTLH için standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Hastalığın türü, yaygınlığı ve hastanın performansı belirleyici olmaktadır. Sadece immunsupresif tedavinin azaltılmasıyla remisyona giren olgular vardır²¹. SOT sonrası CD 20+ PTLH gelişen hastalara önce rituksimab (haftalık, toplam 4 hafta) ve 4 hafta sonra 3 kür CHOP tedavisi veren bir araştırma, bu ardışık tedaviyi etkili bulmuştur²². Hastalarımız immunsupresif tedavinin azaltılmasının yanında mutlaka sistemik bir tedavi de almışlardır. CD 20+ olan hastaların hepsi rituksimab alırken, klinik özelliklerine göre 3 hasta eş zamanlı kemoterapi de almıştır. HL hastaları klasik ABVD rejimi ile tedavi edilmiş, hastaların biri konsolidatif radyoterapi de almıştır. Hastaların hepsi ilk basamak tedavi sonrası remisyonda izlendiği için ikinci basamak tedavi alan hasta henüz yoktur.

Hastalarımızın 5 yıllık %90 olan sağ kalımı, literatürde bildirilen birçok çalışmaya göre daha uzundur^{12,13,23}. Araştırmamız sakalım süresi açısından bir Japon çalışması ile benzerlik göstermektedir¹⁷.

Çalışmanın ana kısıtlılık nedeni az sayıdaki hasta ile yapılan, tek merkezli, retrospektif bir çalışma olmasıdır. Hastaların SOT tarihleri geniş bir dağılım sergilemekte, transplant oldukları merkezler farklılık göstermektedir. Bu nedenle primer hastalıkları, donör ile ilgili bilgiler, donör ve hastanın serolojik durumu, SOT sürecinin detayları ve rejeksiyon bilgileri kısıtlıdır.

Çalışmada amacımız, bu heterojen ve komplike hasta grubuna hematolojik olarak yaklaşımımızı değerlendirmektir. PTLH ile baş ederken transplante organı korumak, zaten immunsuprese olan bu hastalara yeni bir kemoterapi vermek zor bir süreç olabilmektedir. Ancak erken dönemde septik nedenlerle kaybedilen bir hasta dışındaki hastalar hayatta ve remisyondadır. Hasta grubumuzun 5 yıllık sağ kalım oranı, literatürde bildirilen birçok çalışmadan daha uzun olması tedavi başarısını göstermektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221.
2. Petrara MR, Giunco S, Serraino D, Dolcetti R, De Rossi A. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer Lett* 2015; 369: 37-44.

3. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol* 2012; 2012: 230173.
4. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 1227.
5. Shahinian VB, Muirhead N, Jevnikar AM, et al. Epstein-Barr virus seronegativity is a risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75: 851.
6. Zangwill SD, Hsu DT, Kichuk MR, et al. Incidence and outcome of primary Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1161.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017, p.453-462.
8. 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.
9. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL-1 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 196-206.
10. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, Evens AM. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 122.
11. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010; 20; 28: 1038-46.
12. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2433-40.
13. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol* 2014; 53: 669-79.
14. Ready E, Chernushkin K, Partovi N, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adults Receiving Kidney Transplantation in British Columbia: A Retrospective Cohort Analysis. *Can J Kidney Health Dis* 2018; 1: 5: 1-12.
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-67.
16. Morton M, Coupes B, Roberts SA, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2013; 15: 95: 470-8.
17. Ishihara H, Shimizu T, Unagami K, et al. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience in Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20: 165-73.
18. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B; French PTL-1 Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006; 6: 2735-42.
19. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 775-80.
20. Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D; International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer* 2010; 15: 116: 863-70.
21. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2433-40.
22. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL-1 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 196-206.
23. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002; 236: 429-37.