



# BÖBREK TRANSPLANTASYONU VE MALİGNİTE

Dr. İsmail DURSUN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Çocuk Nefroloji Kliniği

ÇOCUKLARDA BÖBREK NAKLİ KURSU  
21-22 ARALIK 2018 BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA

# ME , 13y , Erkek, transplant sonrası 5.yıl

- **Şikayet:**

- Karın ağrısı , kusma , karında şişlik

- **Hikaye:**

- Obstrüktif üropatiye sekonder SDBY nedeniyle 2012 yılında renal transplantasyon yapılan hastanın iki gündür devam eden kusma, karın ağrısı ve karında şişlik şikayeti

- **Sistem sorgusu**

- Kusma; 5-6 defa safralı, 2 gündür gaita çıkışı yok
- Karın ağrısı, halsizlik mevcut

- **Özgeçmiş**

- 2012 yılında anneden Tx
- 2013 CMV pnömonisi nedeni ile 10 gün gansiklovir tedavisi

# Hastanın immunosüpresif tedavileri

- **İndüksiyon:** Pulse MP, basiliksimab, oral prednizolon
- **İdame:** oral prednizolon, MMF ve takrolimus
- 2.yıl sonu rejeksiyon yok, steroid düşük doz gün aşırı doza düşüldü, daha sonra kesildi, MMF ve takrolimus devam edildi

# Özgeçmiş

## **Mart 2017**

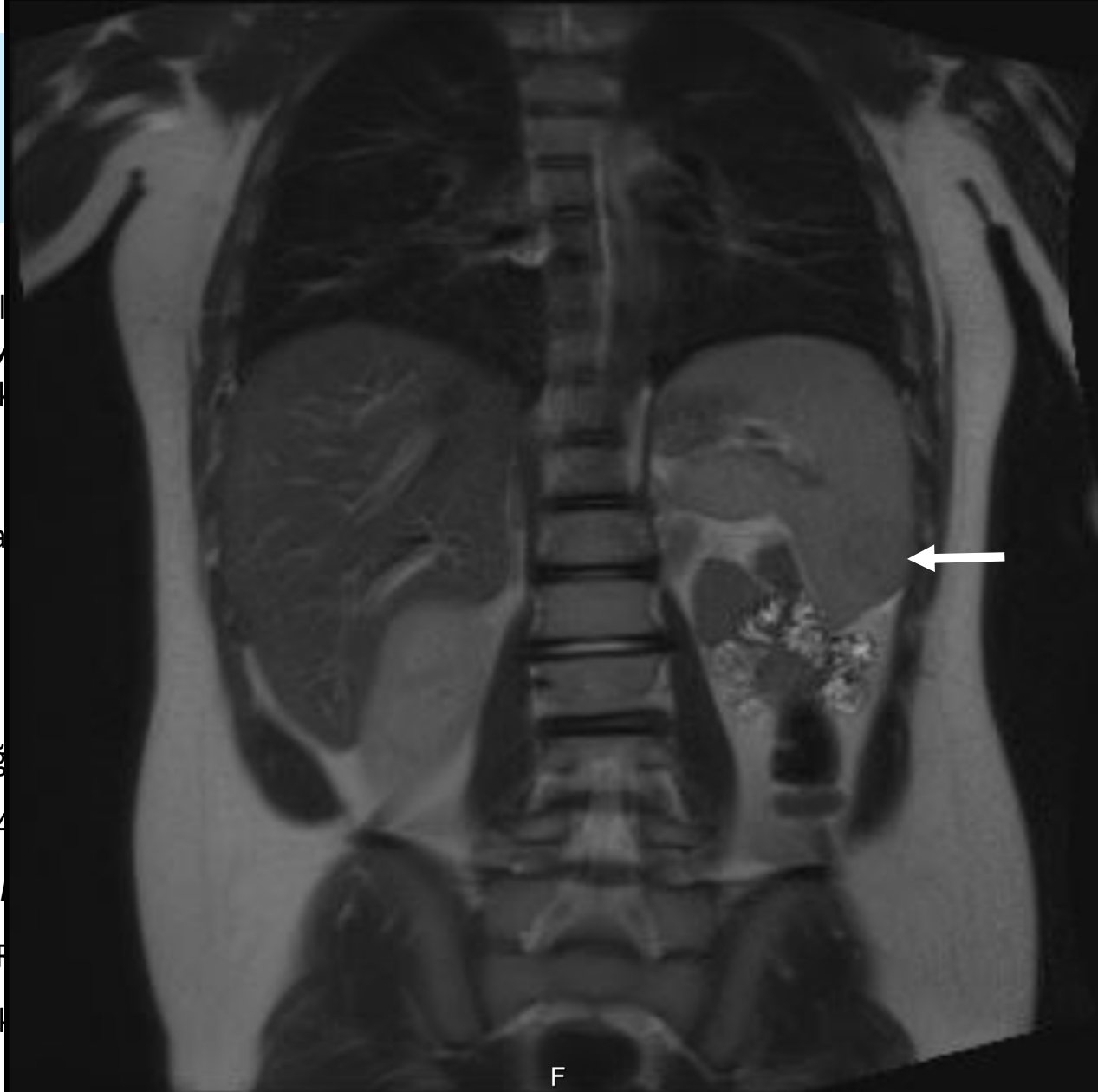
- **Batın USG:** Dalak büyümesi
- **Üst Abdomen MR:** Dalak büyümesi
- **EBV PCR:** <316 IU/ml

## **Mayıs 2017**

- **Batın USG:** Dalak büyümesi

## **Temmuz 2017**

- **FM'de** boyunda lezyon
- **Boyun USG:** Sağ tarafta lezyon
- **Batın USG:** 32x4 cm boyutunda lezyon
- **Tüm Vücut MR:** Boyunda lezyon
- **Boyun LAP Bx:** Pnömoni
- **EBV PCR:** 1070 IU/ml



cut

österen lezyon

syonu olan lezyon

m'lik lezyon

# ME , 13y , Erkek

- **Temmuz 2018**

- **FM**

- Vital bulguları normal, KC MKH'da 2 cm, batın hafif bombe, sağ alt kadranda minimal hassasiyet

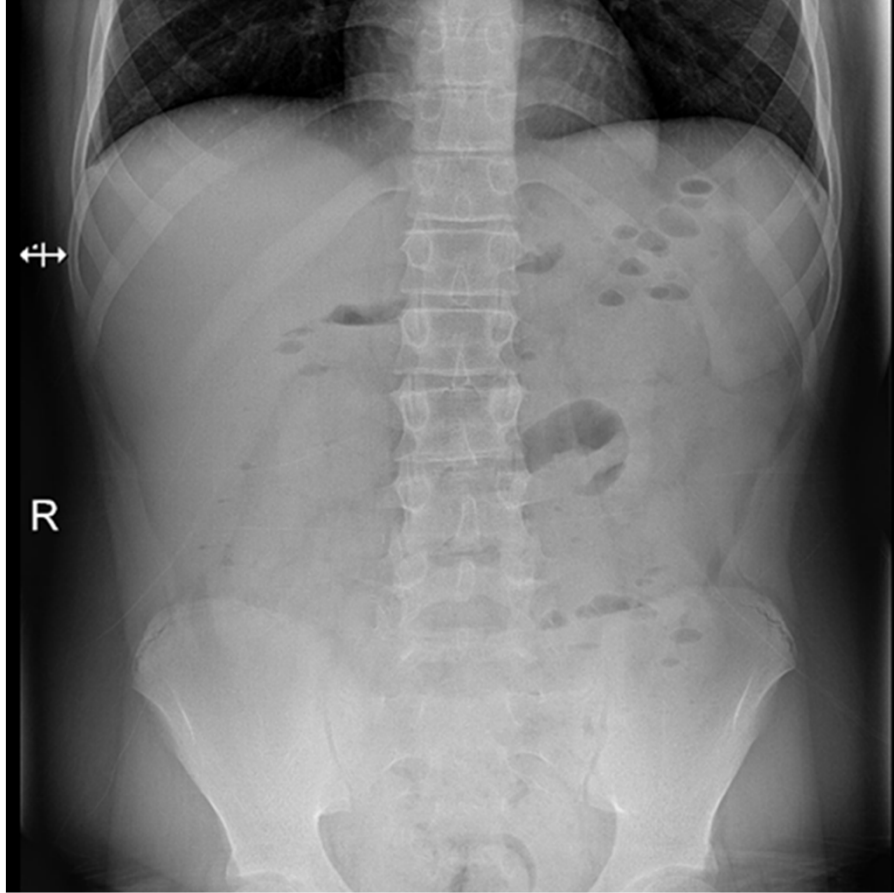
- **Laboratuvar**

Hb(g/dL)	WBC	Plt	MCV	RBC	Htc
6,4	5800	571000	69	3,39	23,4

- Böbrek fonksiyon testleri normal, **LDH 380 U/L**

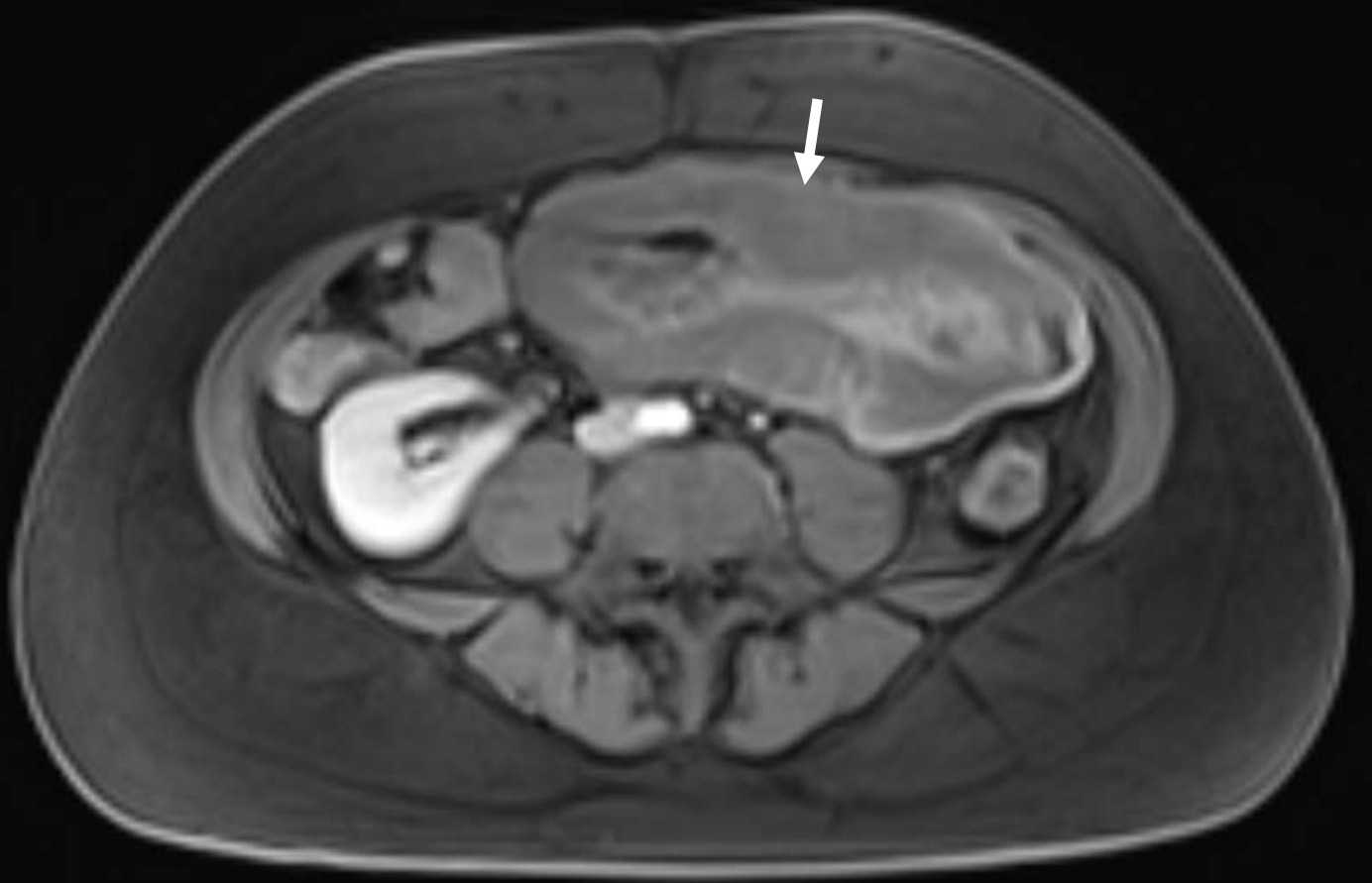
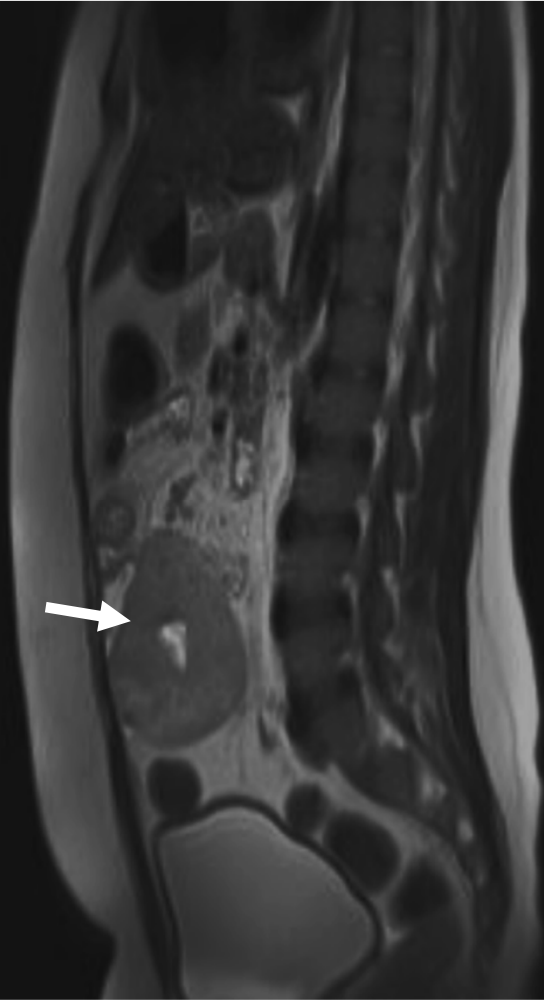
- Serum Fe: 14 µg/dL Demir Bağlama kapasitesi: 364 µg/dL Transferrin Sat: %3,8 Ferritin : 4,04 ng/mL

- GGK pozitif



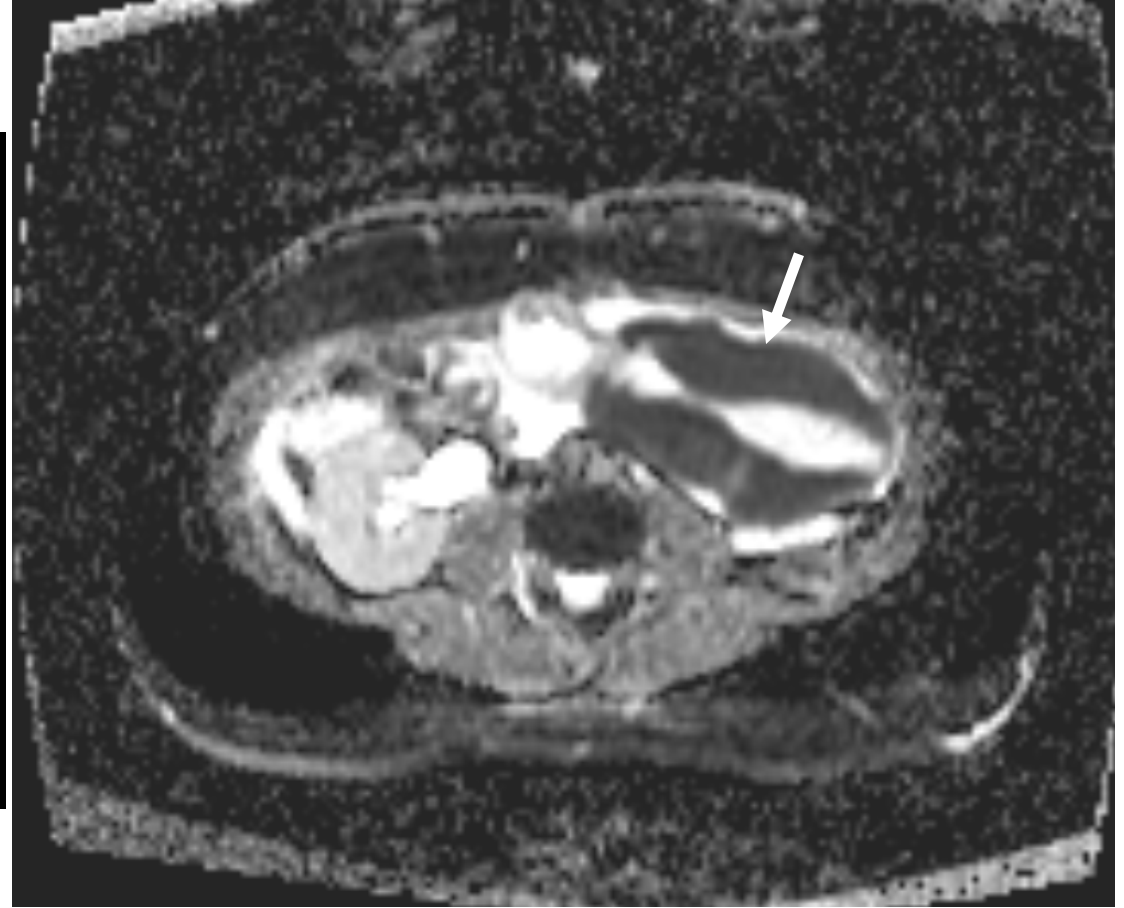
#### USG

- Terminal ileuma yakın lokalizasyonda ince barsak anslarında 15 cm'lik segmentte 3 cm'ye ulaşan duvar kalınlaşması izlenmiştir (lenfoma?)
- Dalak alt polde en geniş yerinde 2,5 cm ölçüsünde etrafında kalsifikasyonlar bulunan hipoekoik görünüm mevcuttur



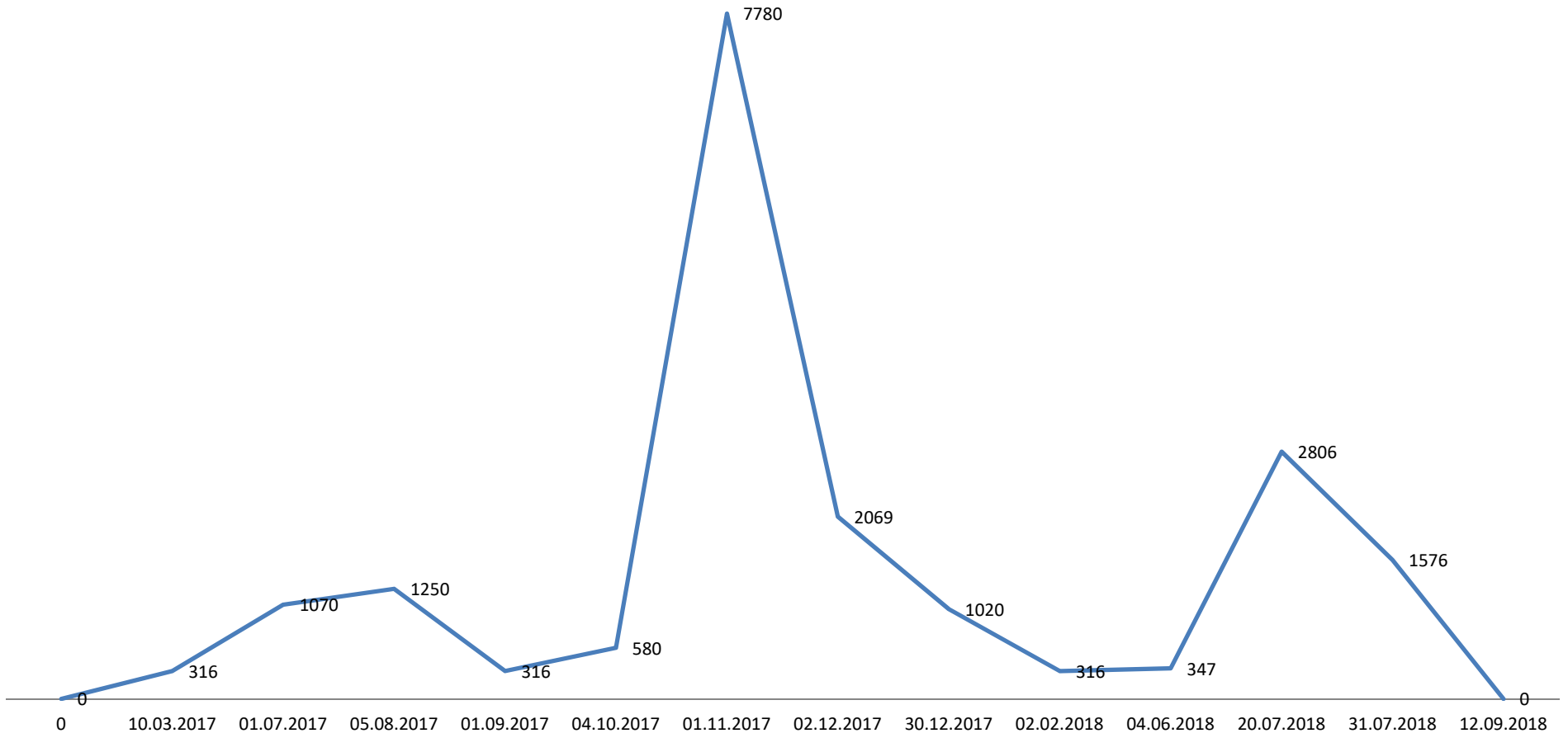
TANI ANI: 14.07.2018

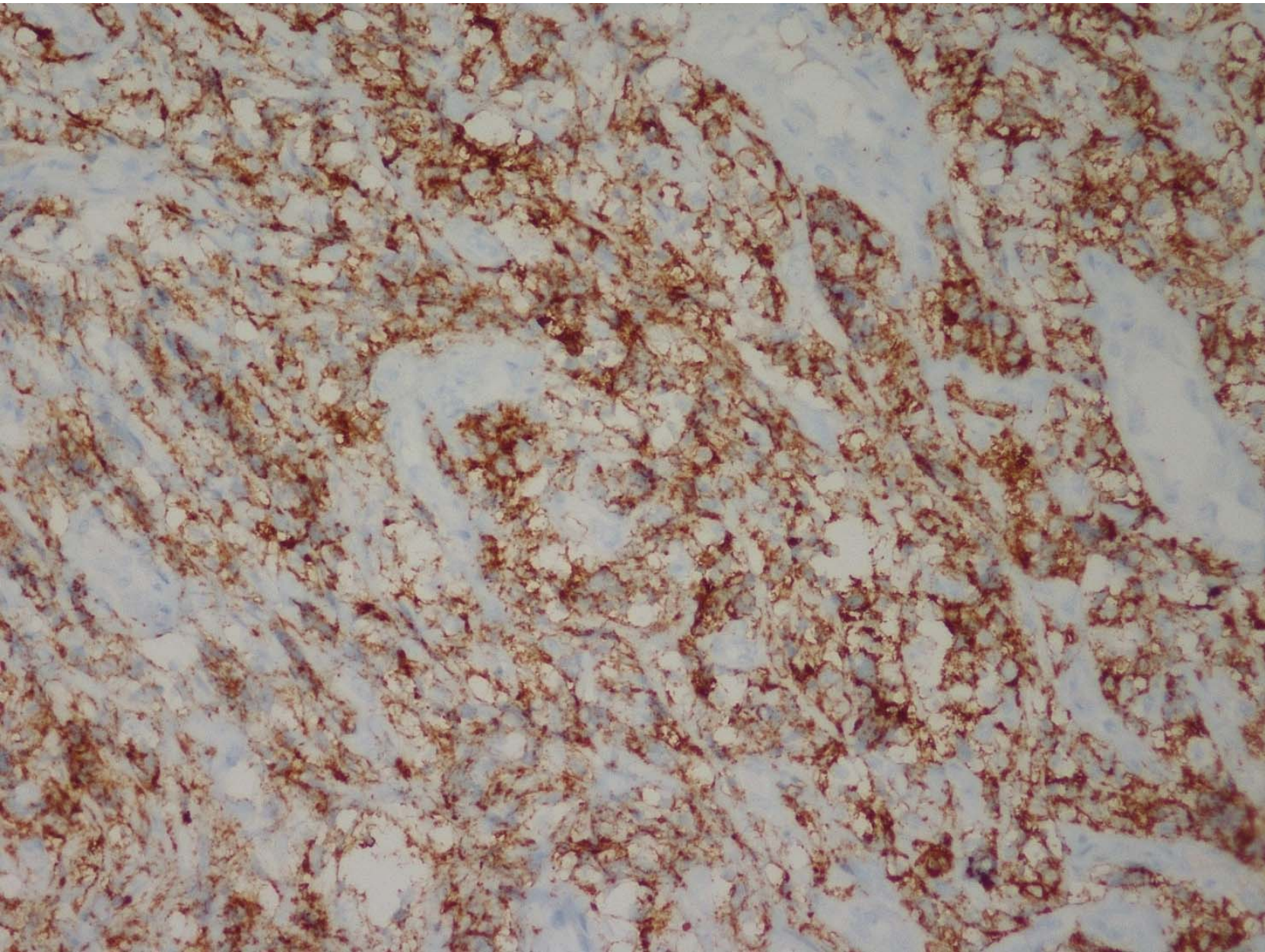
# TANI ANINDA MR GÖRÜNTÜLERİ

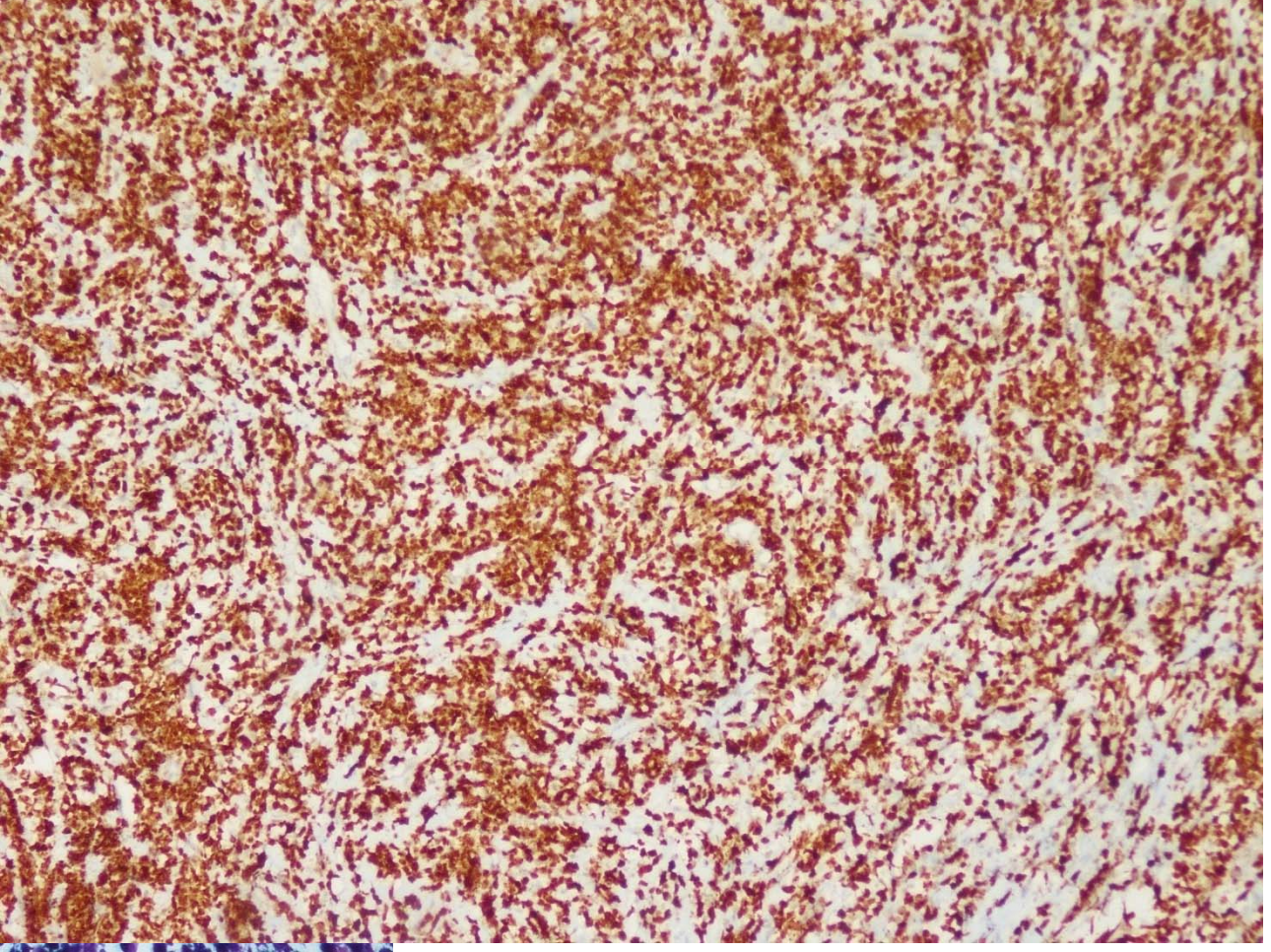
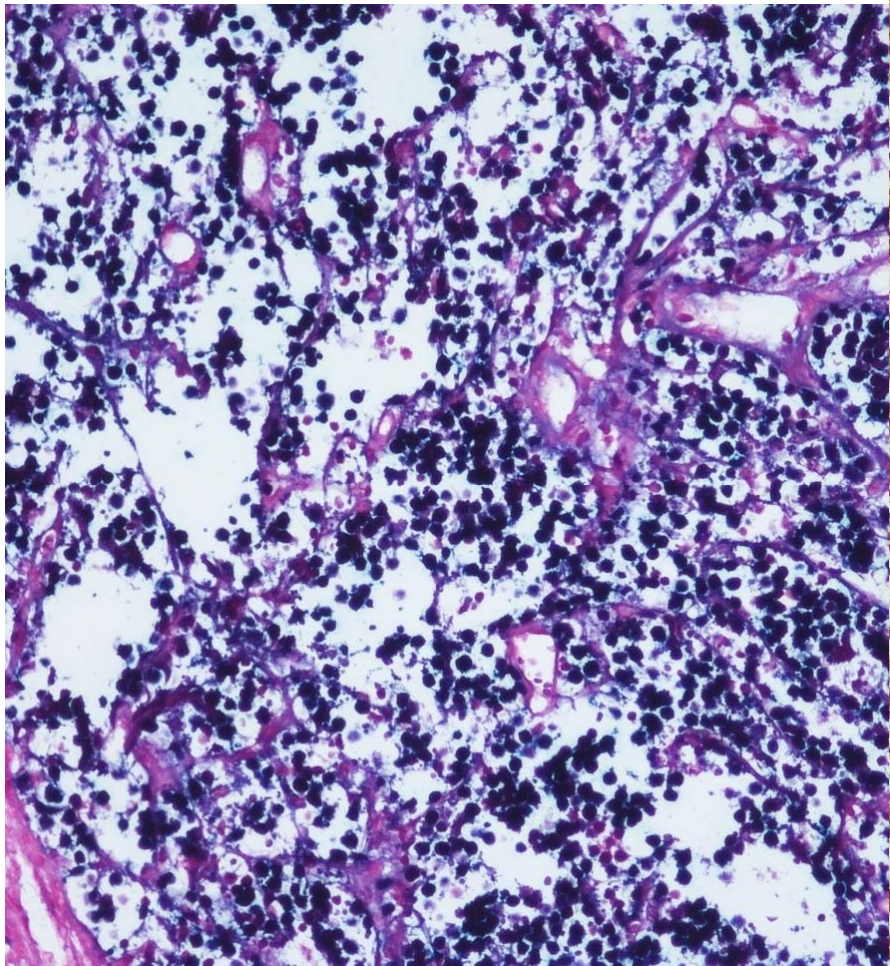


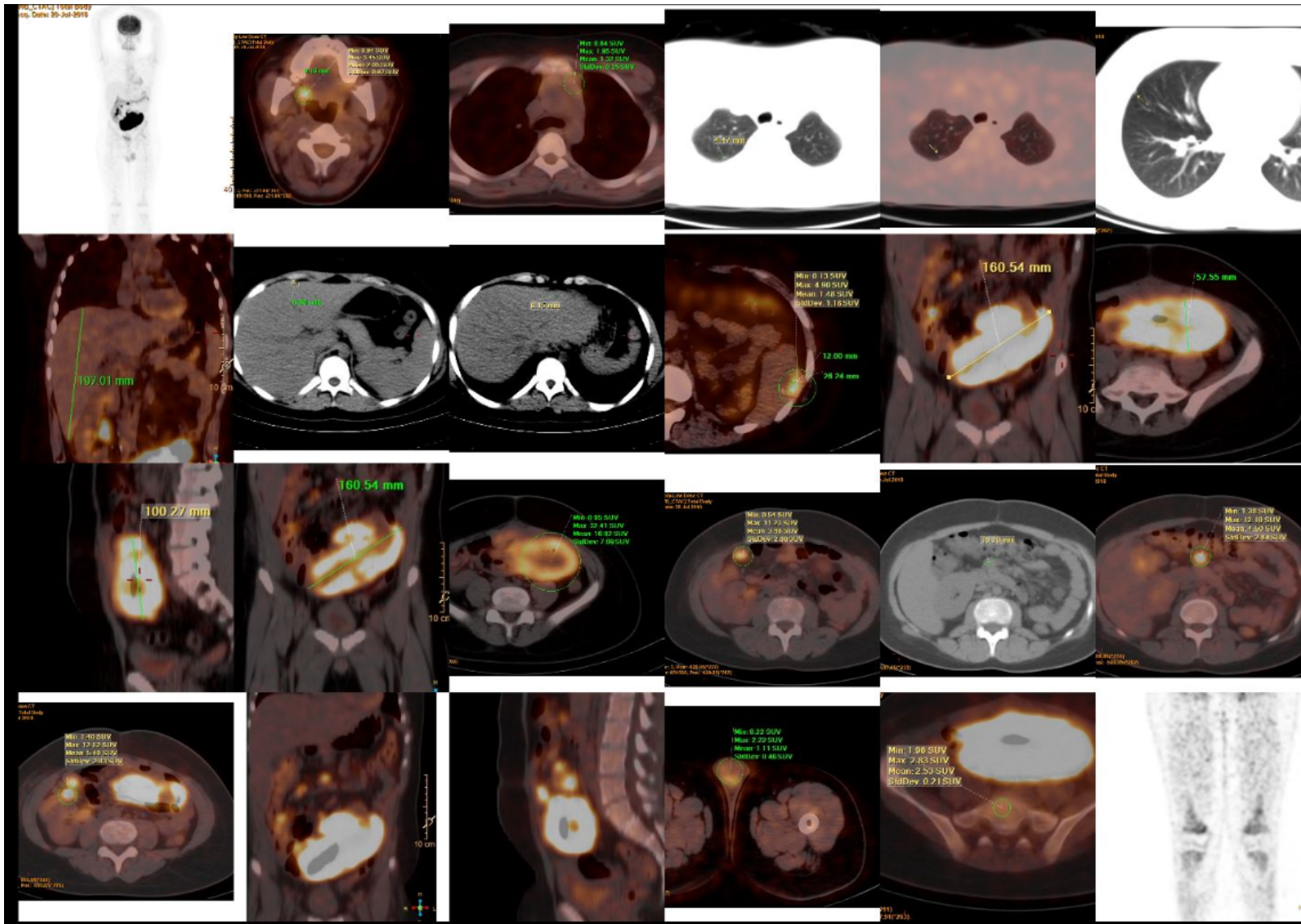


## EBV PCR TAKİBİ









*Ki biyopsisi: Normal*

# TANILAR

- Böbrek transplantasyonu
- Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (barsak tutulumu)

Saudi J Kidney Dis Transpl 2013;24(3):487-494  
© 2013 Saudi Center for Organ Transplantation

**Saudi Journal  
of Kidney Diseases  
and Transplantation**

***Original Article***

**Small Intestinal Involvement by Lymphoproliferative Disorders Post-Renal Transplantation: A Report from the Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder International Survey**

→ Sağ kalım 1 yıl: %57, 5 yıl %37

Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25(3):621-624  
© 2014 Saudi Center for Organ Transplantation

**Saudi Journal  
of Kidney Diseases  
and Transplantation**

***Case Report***

**Post-Kidney Transplant Large Bowel Lymphoproliferative Disorder**

**Oncology  
Research and  
Treatment**

**Novel Insights from Clinical Practice**

Oncol Res Treat 2016;39:817-821  
DOI: 10.1159/000453021

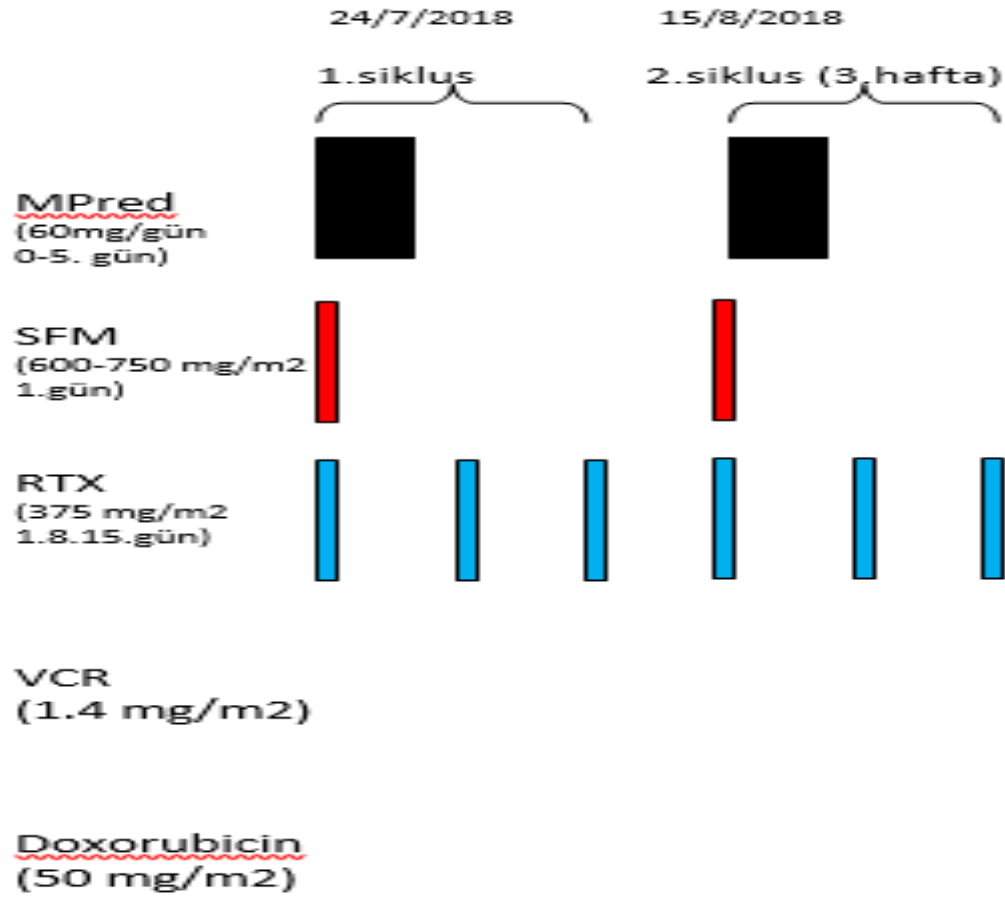
Received: July 19, 2016  
Accepted: October 20, 2016  
Published online: November 18, 2016

**Primary Intestinal Hodgkin Lymphoma Mimicking Intraabdominal Abscess in a Renal Transplant Recipient: A Case Report**

# TEDAVİ PLANI

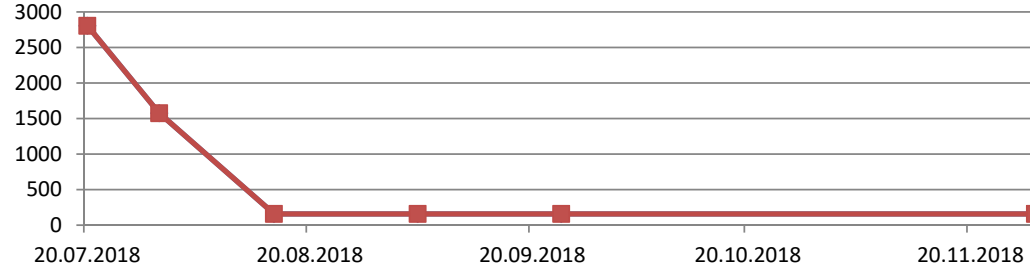
- EBV PCR 2906 kopya/ml
- Takrolimus kesildi, everolimus başlandı
- MMF doz azaltıldı
- Rituximab içeren kemoterapi protokolü başlandı

# Tedavi protokolü

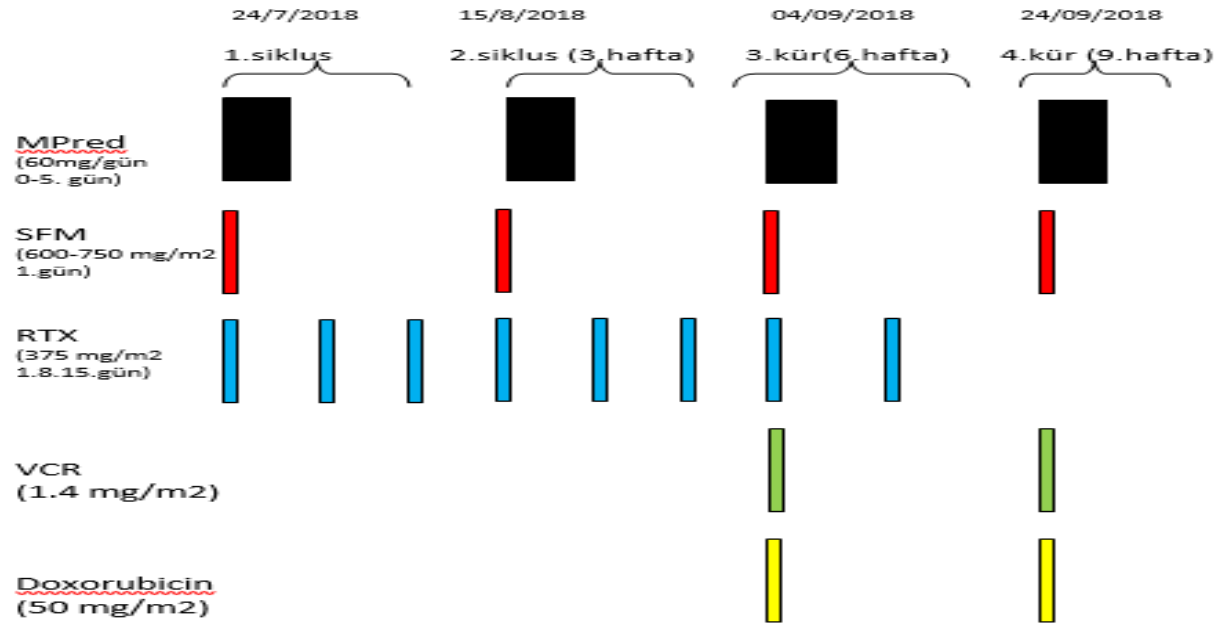




# Protokol ve tedavi yanıtları



Kreatinin 0.74 0.66 0.76 0.74 0.72





TANI ANI: 14.07.2018



2 SIKLUS KEMOTERAPİ SONRASI:  
28.8.2018

# PROTOKOL

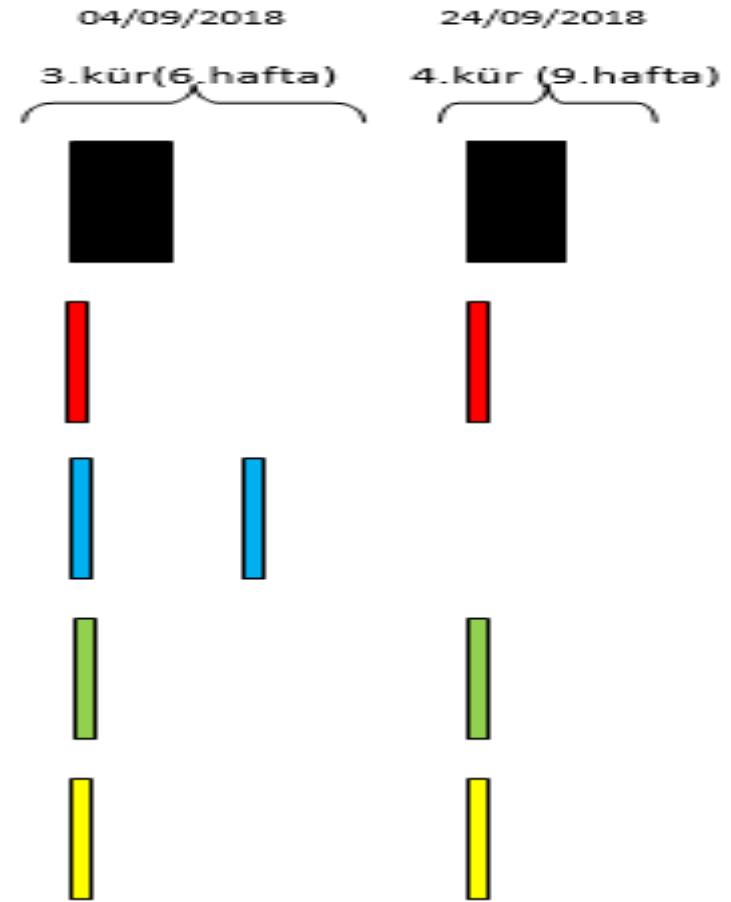
MPred  
(60mg/gün  
0-5. gün)

SFM  
(600-750 mg/m<sup>2</sup>  
1.gün)

RTX  
(375 mg/m<sup>2</sup>  
1.8.15.gün)

VCR  
(1.4 mg/m<sup>2</sup>)

Doxorubicin  
(50 mg/m<sup>2</sup>)



# TEDAVİDEN 2.5 AY SONRA

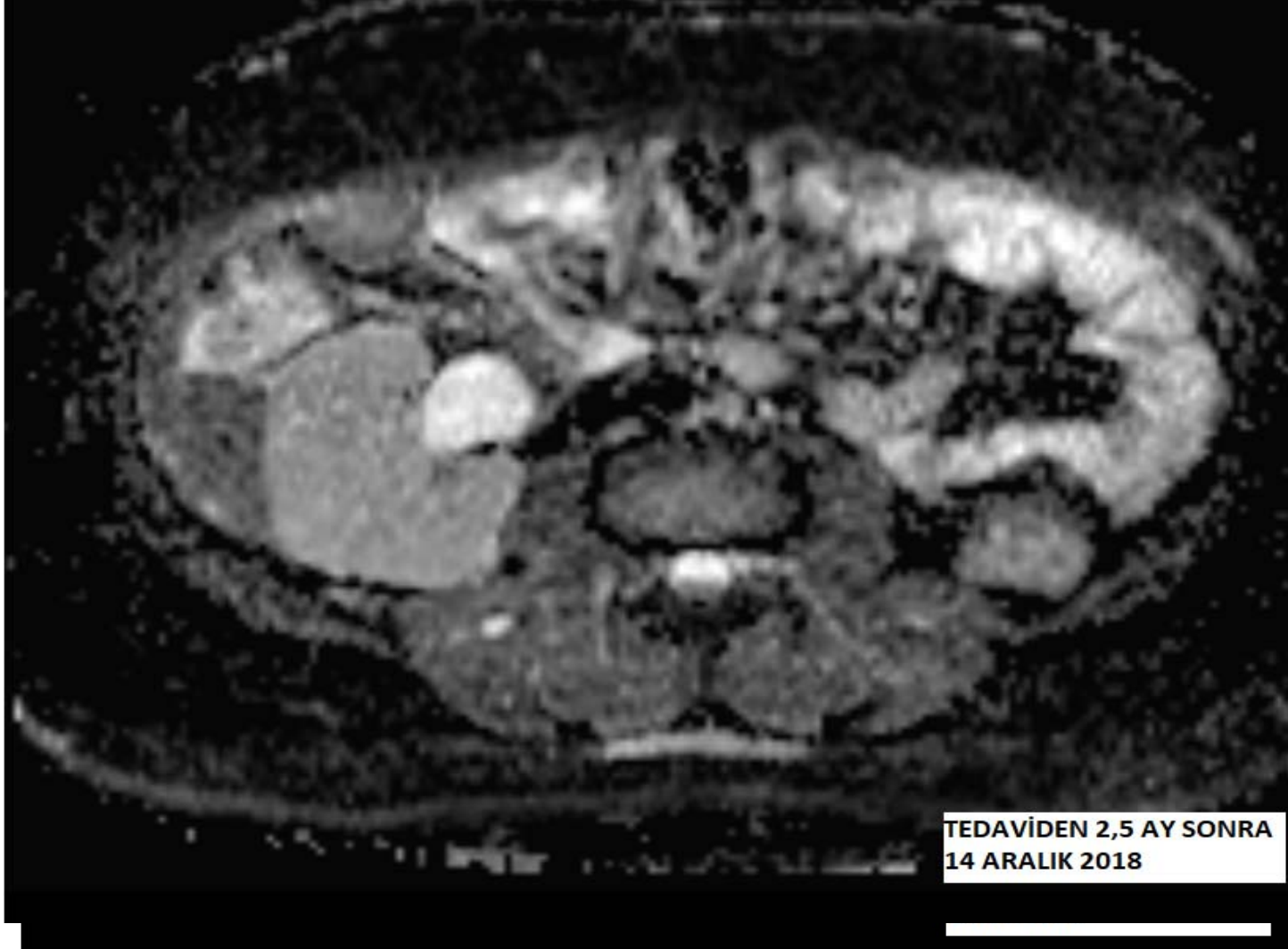


FIG. 2



TEDAVİDEN 2.5 AY SONRA:  
14.12.2018

# ORGAN NAKLİ VE MALİGNİTE GELİŞİMİ

- En ideal tedavi
- Yaşla ve nakil sonrası süreye göre artan kanser riski
- Önleme ve erken tanı önemli
- 400'ü böbrek nakilli 951 hastada 30 kat artmış kanser riski mevcut (*Kitchlu A ve ark. Transplantation 2018*)
- Nakil sonrası tüm ölümlerin %11'i kanser ilişkili (*Pediatric Transp 2013*)
- Çoğunlukla PTLD neden
- Enfeksiyon ilişkili
- Enfeksiyon dışı nedenler

# NAKİL HASTALARINDA GÖRÜLEN KANSER TÜRLERİ

## Enfeksiyon ilişkili

- PTLD (EBV)
- Melanoma dışı deri kanseri
- Düz kas tm (EBV)
- Kaposi sarkomu (Herpes virüs)
- KC kanseri (hepatit virüsler)
- Mide kanseri (EBV)

## Enfeksiyon dışı

- Böbrek kanseri
- Akciğer kanseri
- Kanser rekürrensi
  - Wilm's tm
  - WT1 mutasyonu olan olgularda nefroblastom veya gonadal tm

# De Novo Malignancy in Pediatric Organ Transplant Recipients

By Israel Penn  
Cincinnati, Ohio

**Table 4. Comparison of the Most Common Cancers in Pediatric and Adult Organ Allograft Recipients**

Tumor	Pediatric Patients		Adult Patients	
	No.	%	No.	%
Lymphoma	167	50	1,032	15
Skin and lip cancer	68	20	2,671	38
Carcinoma of the vulva/perineum	13	4	181	3
Sarcoma (excluding Kaposi's sarcoma)	11	3	75	1
Primary liver tumor	10	3	117	2
Carcinoma of the thyroid gland	9	3	88	1
Kaposi's sarcoma	8	2	291	4
Carcinoma of uterine cervix	6	2	263	4
Carcinoma of the lung	—	—	408	6
Carcinoma of the colorectum	—	—	266	4
Carcinoma of the kidney	5	1	241	3
Carcinoma of the breast	2	<1	232	3

NOTE. There were 334 tumors in 326 pediatric patients; there were 7,059 tumors in 6,608 adult patients.

**Table 5. Appearance of Cancer During Childhood**

Type of Tumor	No. of Patients	% Arising During Childhood
Lymphoma	142	85
Skin and lip cancer	11	16
Sarcoma	10	91
Kaposi's sarcoma	6	75
Brain tumor	5	100
Liver tumor	4	40
Carcinoma of the kidney	4	80
Ovarian cancer	3	60
Leukemia	2	33
Miscellaneous	5	19
Total	192	



---

## Skin Cancers Following Pediatric Organ Transplantation

SYLVIE EUVRARD, MD, JEAN KANITAKIS, MD, PIERRE COCHAT, MD,\* AND ALAIN CLAUDY, MD

*Dermatology Department, and \*Department of Pediatrics, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France*

---

**Table 1.** Number of Patients With Skin Cancers Observed Following Pediatric Solid-Organ Transplantation

Type of Cancer	Study (organ)					Total
	Penn <sup>4</sup> (All)	Gruber et al. <sup>13</sup> (Kidney)	Coutinho et al. <sup>10</sup> (Kidney)	Berstein et al. <sup>16</sup> (Heart)	Ozen et al. <sup>30</sup> (Kidney)	
SCC	54	4	7	1		66
BCC	19		3			22
SCC + BCC	16					16
Melanoma	12		2			14
Anogenital	19	1				20
Kaposi's sarcoma	3				1	4
Total	123	5	12	1	1	142

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma.

- En sık görülen cilt kanseri [skuamöz hücreli karsinom](#)

## **Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case–control study**

C. Ulrich,\* J.S. Jürgensen,† A. Degen,\* M. Hackethal,\* M. Ulrich,\* M.J. Patel,‡ J. Eberle,\* D. Terhorst,\* W. Sterry\* and E. Stockfleth\*

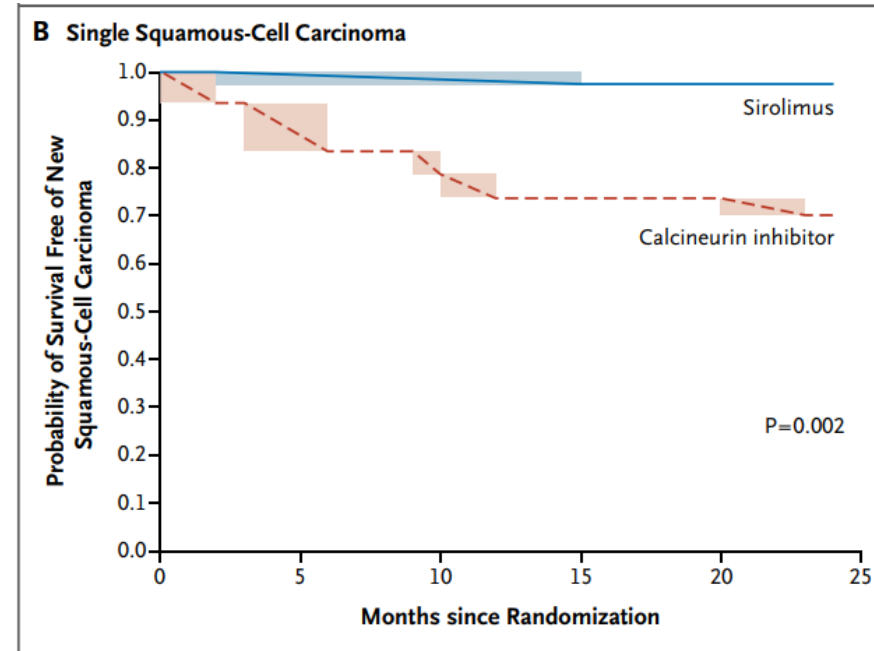
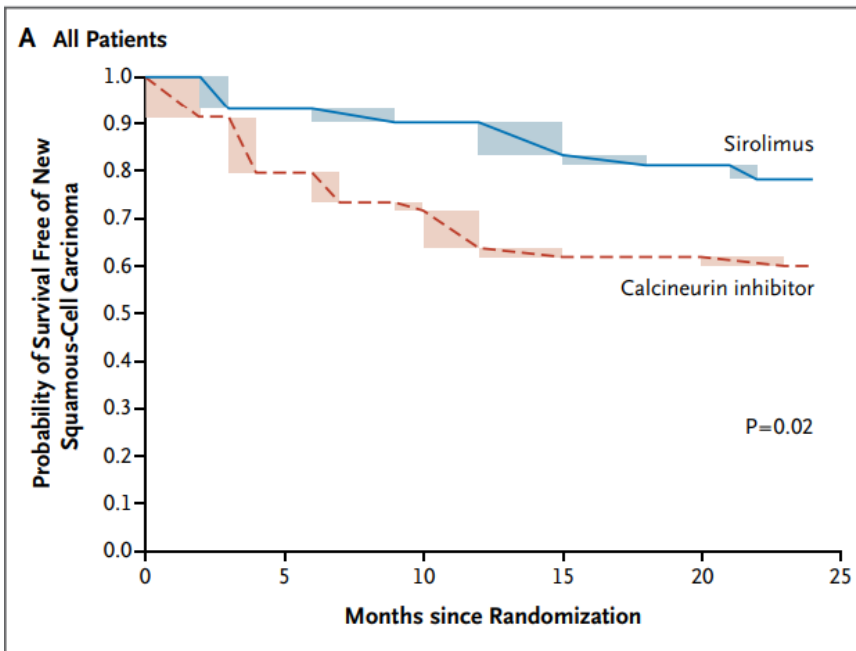
- 12.00-14.00 arası güneşe çıkılmamalı
- >50 faktörlü güneş kremi
- Güneş geçirmeyen giyecekler
- Şapka takılmalı
- En az yılda bir dikkatli cilt muayenesi
- Siğil sayısı ve yaygınlığı cilt kanseri için risk faktörü

# CİLT KANSERİ TEDAVİ

- Cerrahi
- Kriyoterapi
- Radyoterapi/kemoterapi
- Hastalık tekrarını önlemek için
  - İmmunosupresif azaltılması
  - mTOR inhibitörü verilmesi

ORIGINAL ARTICLE

## Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation



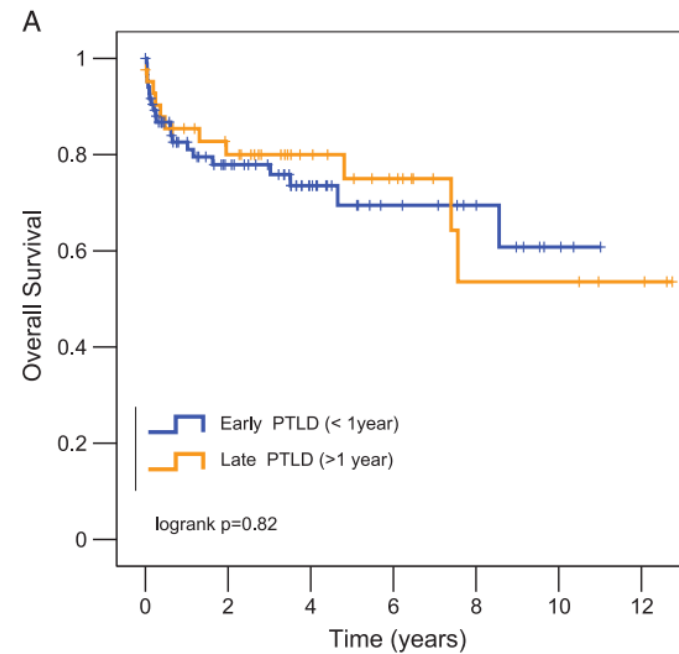
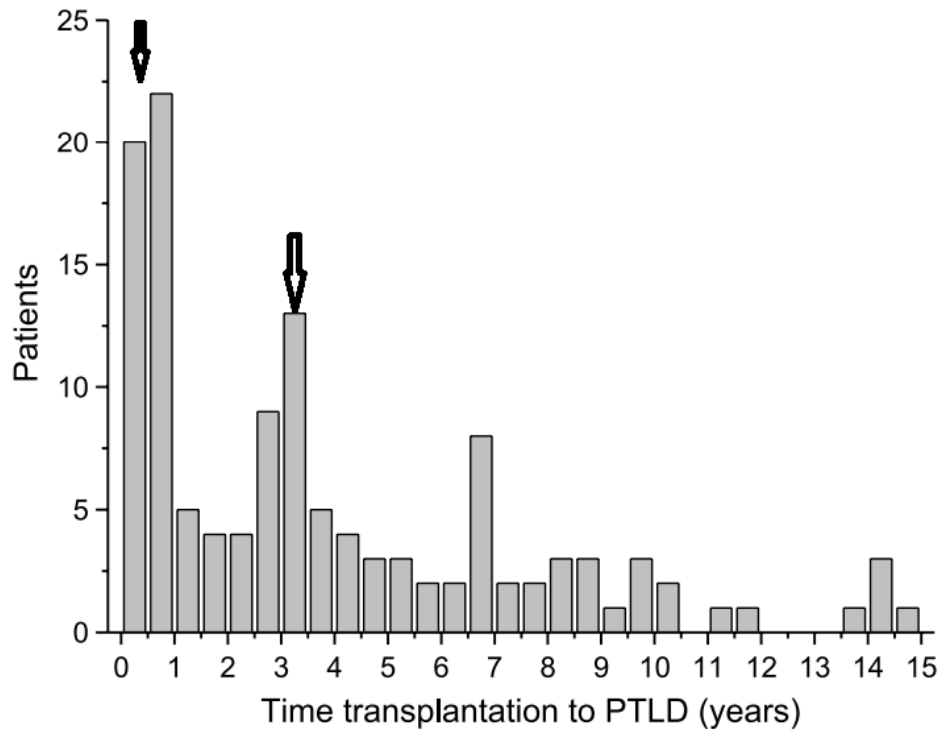
Nakil öncesi cilt kanseri olan alıcılarda mTOR temelli immunsupresyon cilt kanseri rekürrensinden koruyor

# POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK (PTLD)

- Organ nakillerinden sonra ortaya çıkan lenfosit/plazma hücre çoğalması
- İmmun süpresyon en önemli risk faktörü
- Böbrek naklinin en ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonları arasında
- EBV ile ilişkili (çoğunlukla)
- Virüs spesifik sitotoksik T lenfosit azlığı ve fonksiyon bozukluğu sonucu EBV ile enfekte B hücrelerinde ortaya çıkan kontrolsüz çoğalma
- %1-3 olguda görülür

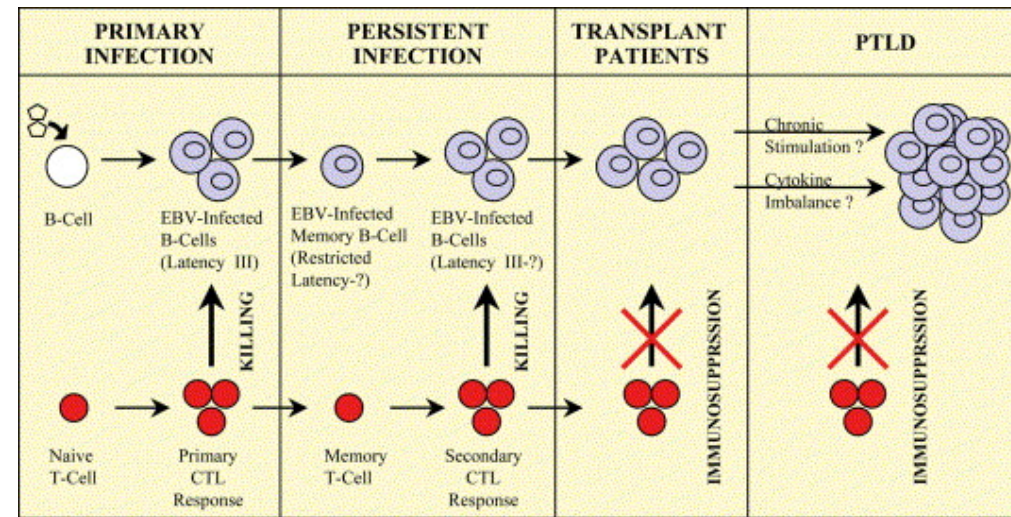
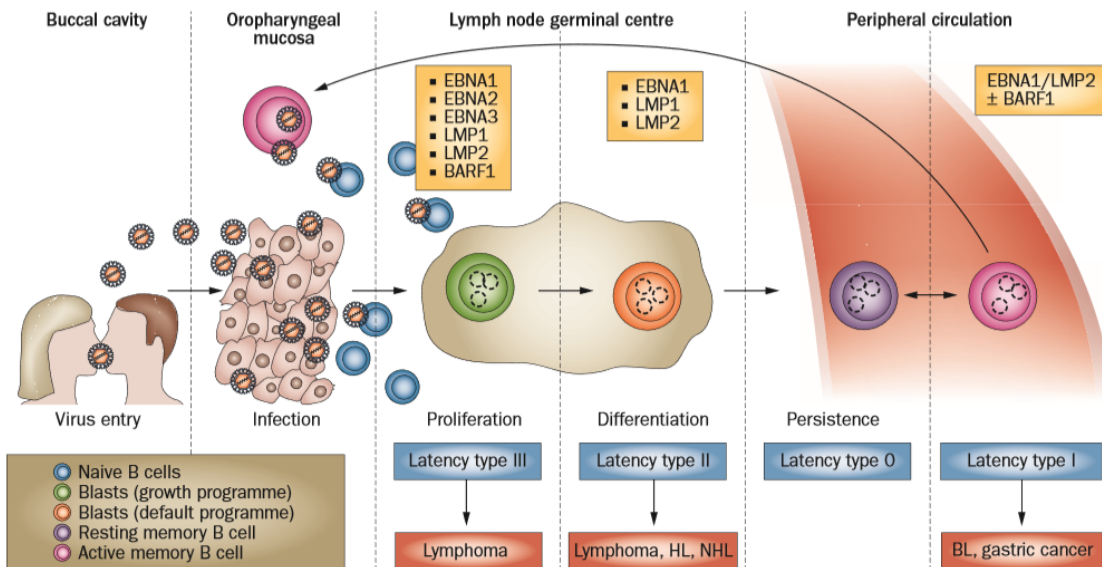
## Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients

Transplantation 2013;95: 240-246



Erken PTLD öncesinde ortaya çıkan akut rejeksiyon ile ilişkili

# FIZYOPATOLOJİ



Nat. Rev. Clin. Oncol 2012; 9:510–519

## PTLD GELİŞMESİNİ KOLAYLAŞTIRAN RİSK FAKTÖRLERİ VE PROGNOTİK FAKTÖRLER

### Risk faktörleri

- Yaş
- Nakledilen organ
- EBV durumu
- CMV durumu
- İmmunosüpresyon
- Transplant sonrası geçen süre

- ✓ Küçük yaş
- ✓ Barsak>akciğer>karaciğer>kalp>böbrek (%1-3)
- ✓ Seronegatif alıcı
- ✓ Seronegatif alıcı
- ✓ ?
- ✓ Transplant sonrası 1. ve 3. yıl sık

### Prognostik faktörler

- Yaş
- Tümör lokalizasyonu
- Histoloji
- Transplant sonrası geçen süre
- Laboratuvar göstergeleri
- Tedavi yanıtı

- ✓ Küçük yaş iyi prognoz
- ✓ Kemik iliği ve SSS tutulumu kötü prognoz
- ✓ İyi prognoz: CD 20 pozitifliği
- ✓ Kötü prognoz: Monomorfik, T-hücreli PTLD, Burkitt PTLD
- ✓ >1 yıl....kötü prognoz ?
- ✓ Yüksek LDH (eşik değer yok)
- ✓ 1. basamak tedaviye yanıtın olgular .....kötü prognoz



# PTLD

- Erken lezyon (EMN benzeri, malign transformasyon yok, poliklonal B hücre proliferasyonu)
- Polimorfik PTLD (Poliklonal veya monoklonal lenfosit infiltrasyonu, B/T hücre lenfomasına benzemiyor)
- Monomorfik PTLD (Monoklonal lenfosit infiltrasyonu, B/ T hücre lenfomasına benzer histopatoloji)
- Klasik HL tip PTLD

<b>Early lesions<sup>1</sup></b>	9971/1
Plasmacytic hyperplasia	
Infectious mononucleosis-like PTLD	
<b>Polymorphic PTLD</b>	9971/3
<b>Monomorphic PTLD<sup>2</sup></b> (classify according to lymphoma they resemble)	
<i>B-cell neoplasms</i>	
Diffuse large B-cell lymphoma	
Burkitt lymphoma	
Plasma cell myeloma	
Plasmacytoma-like lesion	
Other <sup>3</sup>	
<i>T-cell neoplasms</i>	
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	
Hepatosplenic T-cell lymphoma	
Other	
<b>Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD<sup>2</sup></b>	

WHO 2008

# ***KLİNİK***

- Klinik nonspesifik
- Ateş (en sık semptom)
- LAP/SM (%33)
- Abdominal semptomlar (%29) (KC en sık etkilenen organ)
- Allograft disfonksiyonu ( %11)
- SSS tutulumu (%11)
- Akciğer tutulumu

# ***LABORATUVAR***

- CBC, PY, BK (Sitopeniler, LDH ↑, Hiperürisemi, Hiperkalsemi)
- CMV –DNA
- EBV serolojisi
  - En önemli olduğu dönem tx öncesi
- Dokuda EBV nükleik asit ve proteinlerinin saptanması
  - EBER: EBV encoded small nuclear RNA
- Viral yük
  - Uluslararası bir standart yok
  - PTLD'de >10.000 kopya/mL
  - Duyarlı ama EBV hastalığı ve PTLD için özgül değildir
  - Yüksek DNA her zaman PTLD ile ilgili olmayabilir, persistan yüksek değerler veya giderek artan değerler faydalı

# EBV PCR TAKİBİ İÇİN ÖNERİ

- Yüksek riskli RT alıcıları (donör EBV +, alıcı EBV -) EBV nükleik asit testi (NAT) ile monitorize edilmelidir:
  - Transplantasyondan sonra ilk hafta bir kez
  - İlk 3-6 ay, ayda bir kez
  - Daha sonra birinci yılın sonuna dek 3 ayda bir
  - Ayrıca akut rejeksiyon tedavisi yapıldıktan sonra

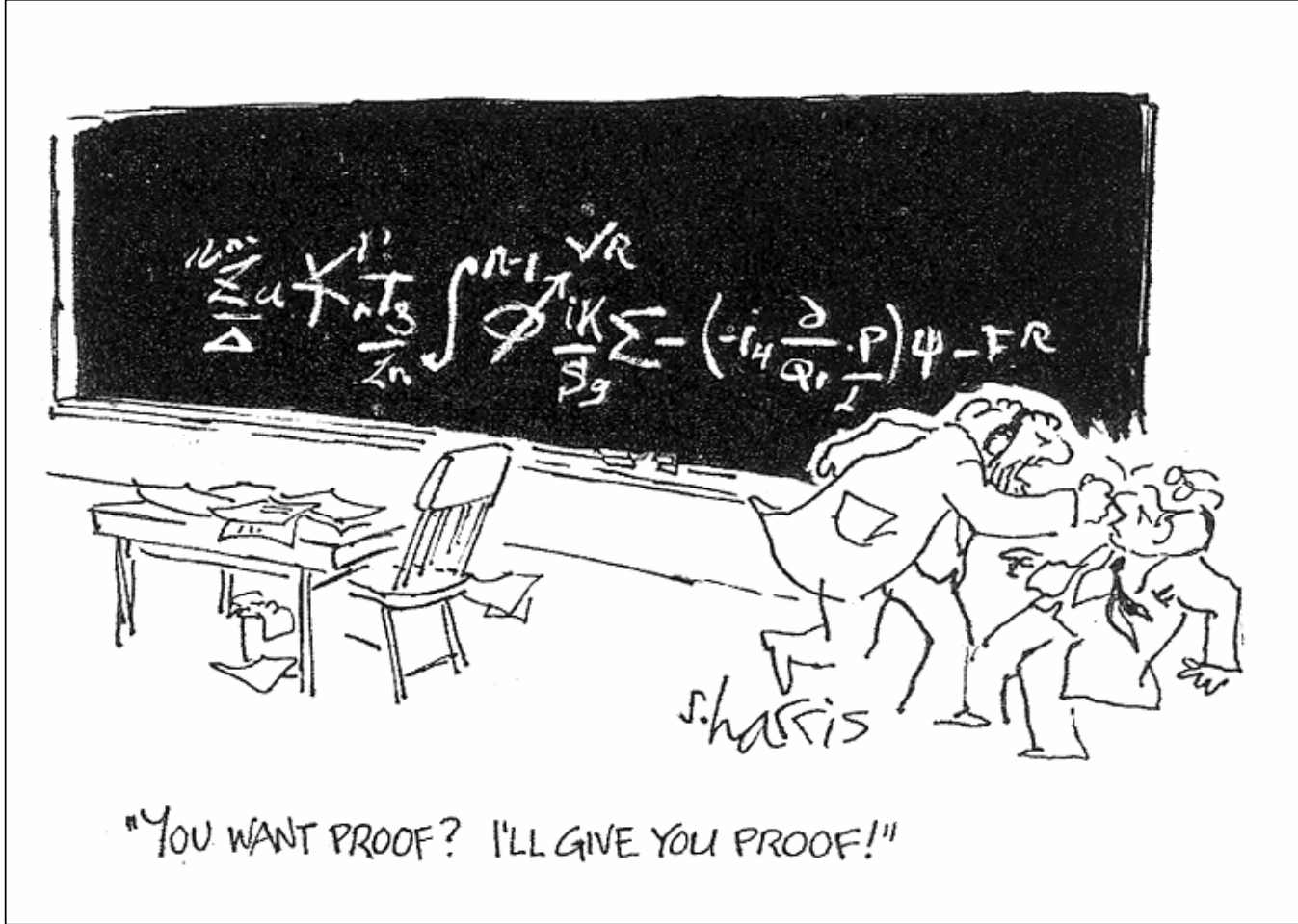
# ***RADYOLOJİ VE PATOLOJİ***

- **Radyolojik değerlendirme**
  - Renal-abdominal US
  - Boyun, göğüs, batın, pelvis BT/MR
  - Beyin BT/MR (nörolojik semptom, baş ağrısı)
  - PET (evreleme ve ektranodal bölgelerin belirlenmesi)
- **Histopatoloji**
  - Altın standart
  - Rutin morfoloji, immün fenotipleme, EBER in situ hibridizasyon yapılı

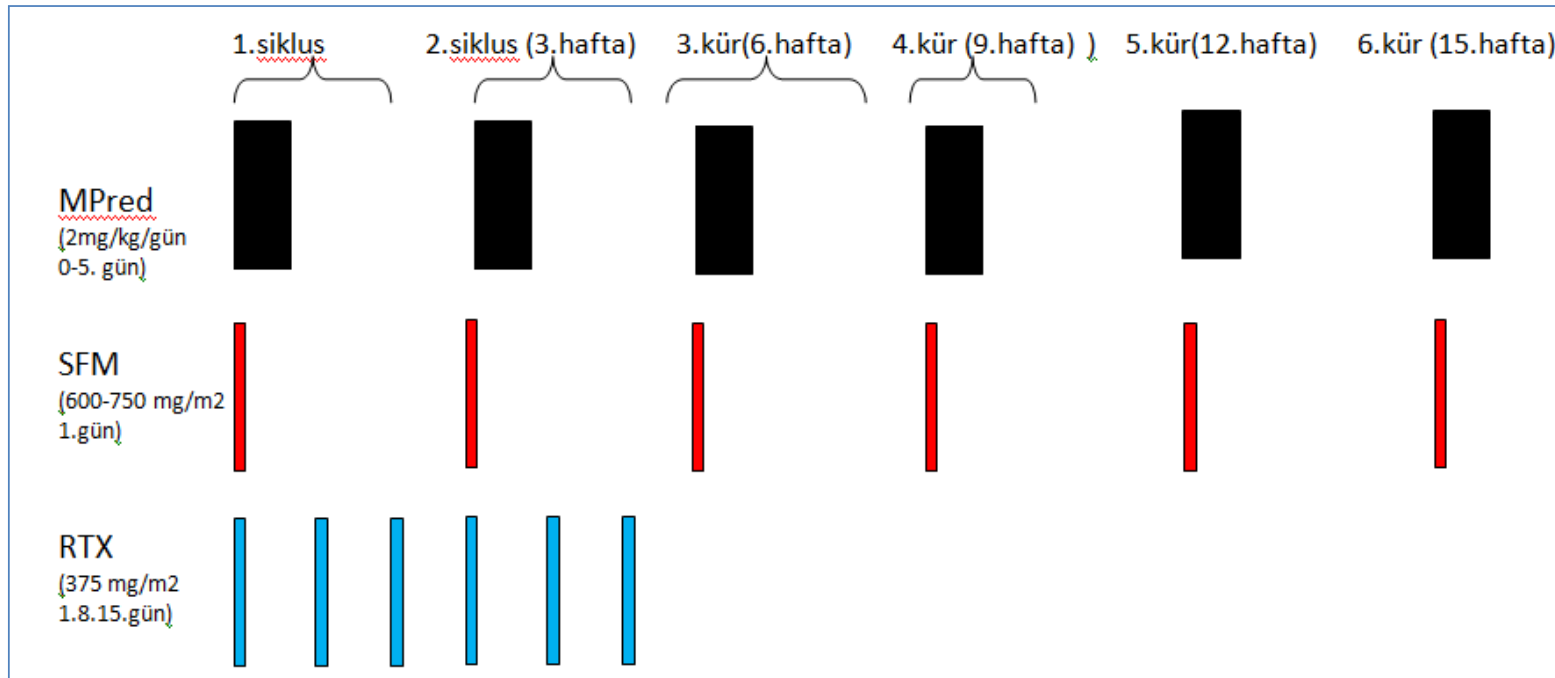
# ***TEDAVİ YAKLAŞIMLARI***

- İmmünsupresyonun azaltılması
  - Tüm hastalarda mümkünse en düşük tolere edilebilen doza getirilmeli (bazalin %25-50'si)
- m-TOR inhibitörleri ( Rapamisin, Sirolimus, Everolimus)
  - Antiproliferatif etki
- Kemoterapi
- T-hücre tedavisi

Tedavi için kanıta dayalı öneri immunosüpresyon azaltılması dışında yok



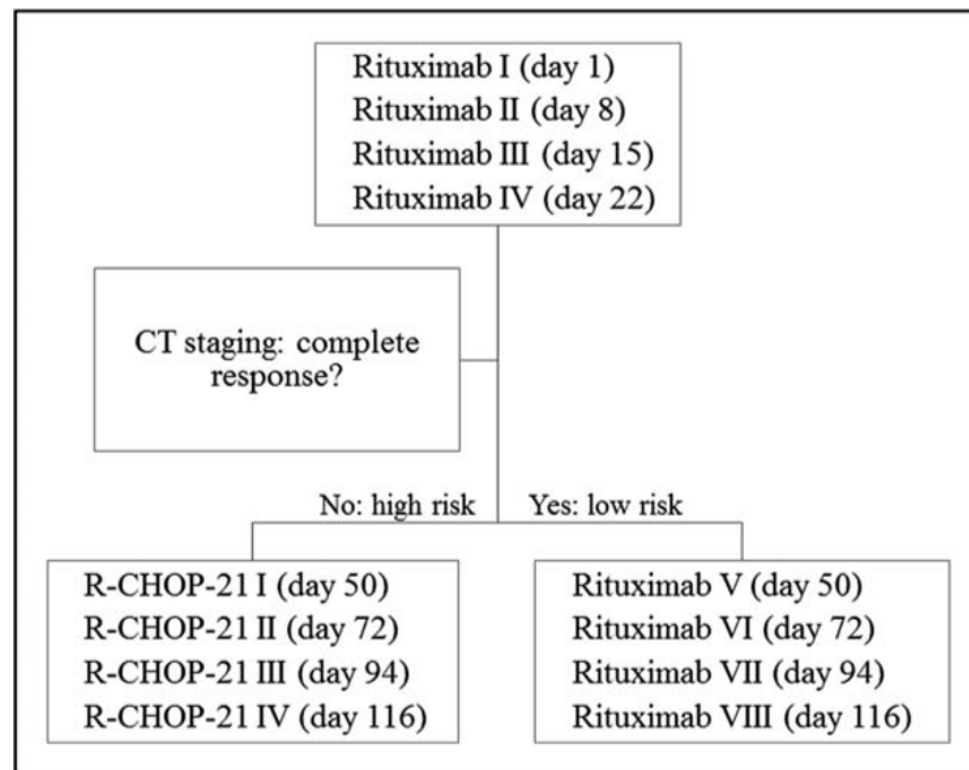
# Low-Dose Chemotherapy and Rituximab for Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): A Children's Oncology Group Report



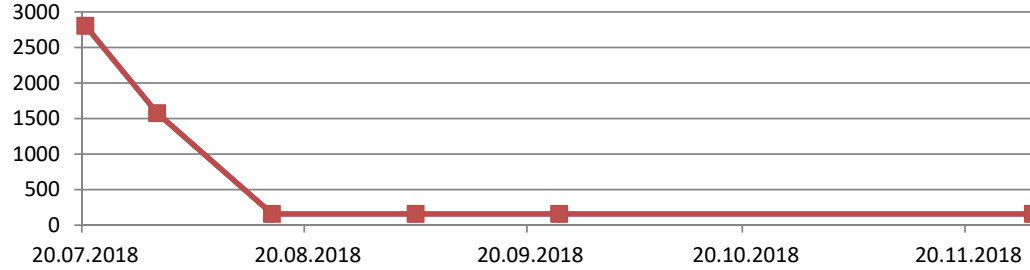


Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial

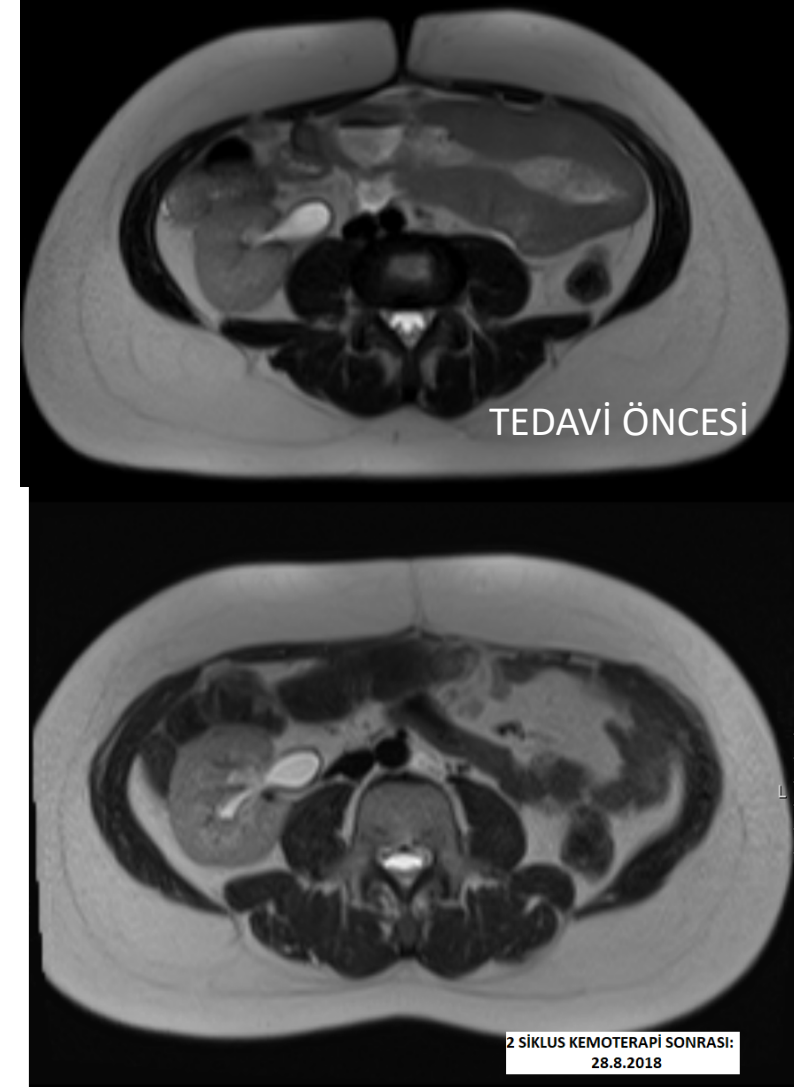
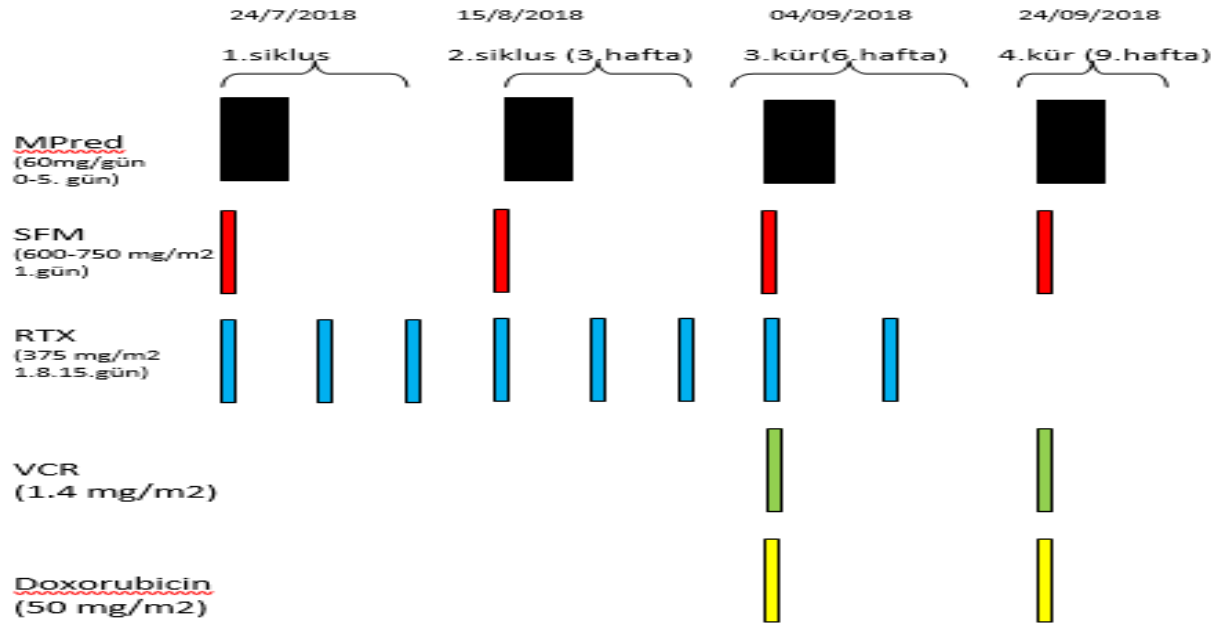
Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>  
Siklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> IV  
Doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV,  
Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV  
prednisone 50 mg/m<sup>2</sup>



# Bizim olgumuza uygulanan protokol ve yanıt



Kreatinin 0.74 0.66 0.76 0.74 0.72



# Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children

- Kan bankasından HLA uyumlu donörler kaynak olarak kullanılmış (allojenik)
- Haftalık doz (maksimum 4 defa)
- Birincil çıkarım: Tam/kısmi/yanıtsızlık tespiti

**TABLE 1** Patient demographics at the time of diagnosis of PTLD

Characteristics	Data (N=11)
Female gender	7 (63.6%)
Transplanted graft	
Isolated liver	5 (45.5%)
Combined liver and small bowel	5 (45.5%)
Combined liver and kidney	1 (9.0%)
Median age at transplantation	11 mo (range: 9-135 mo)
Median age at PTLD diagnosis	40 mo (range: 12-144 mo)
Median interval from transplant to PTLD diagnosis	8 mo (range: 2-107 mo)
Early PTLD (<1 y post-transplant)	5 (45.5%)
Recipient EBV seronegative	11 (100%)
Donor EBV seropositive	4 (7 had unavailable status)
Median EBV viral load at PTLD diagnosis	64 397 copies/mL (IQR25-75: 17 202-153 167)
History of acute graft rejection	8 (72.7%)
History of septicemia	6 (54.5%)
Median duration of follow-up	14 y (range: 1-17 y)
Survival at 2 y	88.9%
Survival at 5 y	85.7%

# Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children

TABLE 3 Comparison of clinical features and characteristics between patients who achieved CR and those who achieved PR or NR with EBV-CTL therapy

Characteristics	CR (N=7)	PR/NR (N=3)	P value
Median age (mo)	31 (12-144)	78 (40-135)	.210
Female gender	5 (71.4%)	1 (33.3%)	.500
Transplanted graft			
Isolated liver	4 (57.1%)	1 (33.3%)	.490
Combined liver and kidney	1 (14.3%)	0	
Combined liver and small bowel	2 (28.6%)	2 (66.7%)	
History of rejection	6 (85.7%)	2 (66.7%)	.490
History of septicemia	6 (85.7%)	2 (66.7%)	.490
PTLD presentation			
Late (>1 y)	2 (28.6%)	3 (100%)	.038*
Median interval from transplantation (mo)	8 (3-42)	46 (21-107)	.029*
PTLD site			
GI	6 (85.7%)	2 (66.7%)	.490
LN	5 (71.4%)	1 (33.3%)	.260
Liver	2 (28.6%)	0	.301
PTLD classification			
Polymorphic	1 (14.3%)	1 (33.3%)	.171
Monomorphic	6 (85.7%)	1 (33.3%)	
Hodgkin's lymphoma	0	1 (33.3%)	
>50% HLA match	1 (14.3%)	1 (33.3%)	.490

TABLE 2 Disease characteristics and response of child

No.	Age	Primary disease
1	11 y	Alpha-1 antitrypsin deficiency
2	4 y	BA
3	17 mo	Hirschsprung disease
4	2 y	Congenital intestinal pseudo-obstruction
5	12 y	CF-related liver disease
6	12 mo	BA
7	14 mo	BA
8	4 y	ARPKD and polycystic liver disease
9	6 y	Malrotation, volvulus
10	21 mo	NEC
11	13 mo	Congenital intestinal pseudo-obstruction

Classification	Prior treatment	No. of EBV-CTL infusions	HLA match between recipient and donor CTL <sup>a</sup>	Response to EBV-CTL
Polymorphic	RIS, IG, antiviral	4	3 of 6	NR
Polymorphic	RIS, antiviral	2	3 of 6	CR
Polymorphic	RIS, IG, antiviral	1	2 of 6	CR
Polymorphic	RIS	4	3 of 6	CR
Polymorphic	RIS, antiviral	4	3 of 6	CR
Polymorphic	RIS, antiviral	4	5 of 6	CR
Polymorphic	RIS, rituximab	4	5 of 10	CR
Polymorphic	RIS, rituximab, IG	4	5 of 10	CR
Polymorphic	RIS, rituximab	4	7 of 10	PR
Polymorphic	RIS	4	3 of 6	NR
	RIS, rituximab	1	3 of 6	Excluded from analysis

<sup>a</sup>HLA match was based on HLA-A, B, and DR prior to 2005, and on HLA-A, B, C, DR, and DQ after 2005.

# Transplant hastalarında kanserle mücadele

- **Önleme**

- Thymoglobulin kullanımı azaltılmalı
- mTOR başlanması
- Aşılama (HBV, HPV, CMV profilaksisi için CMV Ig kullanımı, EBV aşısı?)
- Altta yatan enfeksiyon tedavisi (H.Pylori, hepatitler)
- Yaşam şeklini değiştirme (UV ışıktan korunma, sigara, obezite ve alkol)

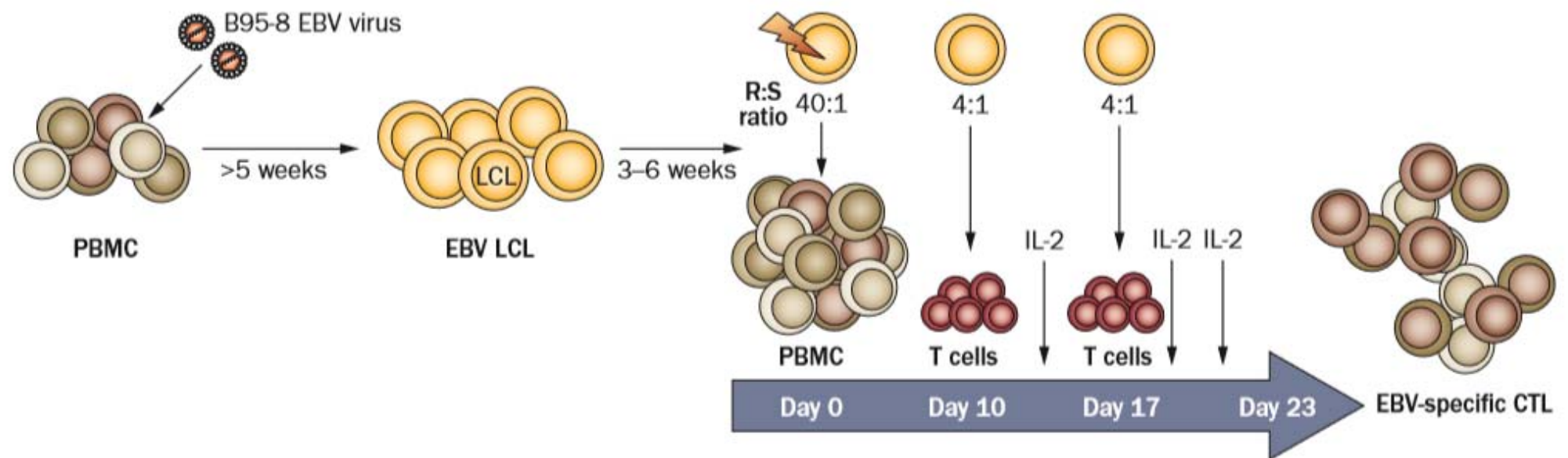
- **Tarama ve erken tanı**

- EBV PCR (PTLD oluşturacak titre belli değil?)
- Düşük EBV özgül T lenfosit varlığı ?
- Fizik muayene (düzenli cilt muayenesi)
- 18 yaşından sonra servikal smear örnekleme

# Sonuç

- Böbrek nakilli hastalar özellikle enfeksiyon ilişkili kanser gelişimi açısından risk altındadırlar
- En sık EBV ilişkili PTLD görülür
- Kanser gelişiminde önleyici ve erken tanıma yönelik bilgilendirme yapılmalı
- EBV IgG pozitif verici ve negatif alıcı arasındaki nakillerde açıklanamayan yakınma/bulgusu olanlarda PTLD araştır
- Düzenli cilt muayenesi

**SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM**



**Figure 2 | EBV-specific CTL production.** EBV-transformed B-cell LCLs are prepared from the CTL donor by infection of PBMCs with a clinical-grade laboratory strain of EBV (B95-8) in the presence of cyclosporin A. Once the LCL is established (about 6 weeks), it is irradiated and used to stimulate PBMCs from the same donor at a 40:1 ratio of PBMC to LCL. From 9 to 12 days later and weekly thereafter, the T cells are re-stimulated with the LCL at a 4:1 ratio. IL-2 is added 3 days after the second stimulation and twice weekly thereafter. The CTLs should kill autologous LCLs but not autologous PHA blasts. Their specificity is donor dependent and they may have specificity for any of the 10 latency associated antigens and/or for early lytic cycle proteins that are expressed by a small fraction of the LCLs, which are grown in acyclovir to prevent the production of infectious virus by blocking the viral thymidine kinase. Abbreviations: CTL, cytotoxic T lymphocyte; EBV, Epstein-Barr virus; IL, interleukin; LCL, lymphoblastoid cell lines; PHA, phytohaemagglutinin; PBMC, peripheral blood mononuclear cell.