

Kalp Transplantasyonu Sonrasındaki Neoplastik Hastalıklar: Klinik Deneyim ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Y. Doç. Dr. Tahir YAĞDI, Op. Dr. Çağatay ENGİN, Doç. Dr. Sanem NALBANTGİL*,
Uz. Dr. Deniz NART**, Prof. Dr. Ahmet HAMULU, Prof. Dr. İsa DURMAZ,
Prof. Dr. Mustafa ÖZBARAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji* ve Patoloji** Anabilim Dalları, İzmir

Özet

Artmış malignite riski kalp transplantasyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur. Bu yazıda post-transplant malignite insidansı ve klinik görünümü değerlendirilmektedir.

Şubat 1998 ile Mart 2003 arasında 27 olguya kalp transplantasyonu uygulanmıştır. Operasyon sonrası 2 aydan daha uzun takip uygulanan olgular neoplastik hastalık gelişimi açısından araştırılmışlardır. Transplantasyon sonrasında 2 aydan daha uzun süre takip edilen 22 olgunun üç tanesinde (%13.6) neoplastik hastalık gelişmiştir. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık ve Kaposi sarkomu sırasıyla malinyitelerin %67'si (iki olgu) ve %33'ünü (bir olgu) oluşturmaktadır. Transplantasyon sırasındaki ortalama yaş 51'dir. Transplantasyon ile malignite gelişimi arasındaki ortalama süre 14 aydır (2-30 ay). Allograftın lenfoma tarafından makroskopik tutulumu bir olguda gözlenmiştir. Bu olguda tanı postmortem incelemede konulmuştur. Diğer iki olguda tedavi sonrası takip döneminde tümör rekürrensi gelişmemiştir.

Post-transplant neoplastik hastalıkların büyük bölümü uzun takip dönemi sonrasında gözlenmekle birlikte, bazı maligniteler, özellikle lenfoproliferatif hastalık erken postoperatif dönemde ortaya çıkabilmektedir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 208-214)

Anahtar kelimeler: Kalp cerrahisi, kalp transplantasyonu, posttransplant malinyite, son dönem kalp yetersizliği

Summary

Neoplastic Diseases After Heart Transplantation: Clinical Experience and Review of the Literature

Increased risk of malignancy is a well-known complication of heart transplantation. In this report the incidence and the clinical presentation of post-transplant malignancy were evaluated.

Between February 1998 and March 2003, 27 patients underwent heart transplantation. Heart transplantation recipients with more than 2 months follow-up were investigated for neoplastic disorders. Neoplastic diseases developed in three of 22 patients (13.6%) who survived more than 2 months. Post-transplant lymphoproliferative disease in 2 patients and Kaposi's sarcoma in 1 patient were the underlying malignancies. Mean age at transplantation was 51 years. The median time between transplantation and detection of a malignancy was 14 months with a range of 2 to 30 months. Macroscopic involvement of the allograft by lymphoma occurred in one patient. The diagnosis was made at postmortem examination in this patient. The other two patients have no evidence of tumor recurrence after treatment at follow-up.

Although the majority of post-transplant tumours occur after a relatively long period of follow-up, some malignancies, especially lymphoproliferative disorders, may appear in the early post-transplant period. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 208-214)

Key words: Cardiac surgery, cardiac transplantation, end-stage cardiac failure, post-transplant malignancy

Son yıllarda özellikle immunosüpresif tedavideki ilerlemelere bağlı olarak kalp transplantasyonu sonrası uzun dönem sağ kalım oranları düzelmiş ve bu olgularda immunosüpresif ilaçların uzun süre kullanımına bağlı gelişen çeşitli yan etkilerde artış gözlenmiştir. Buna paralel olarak malignite riski artmaktadır ⁽¹⁻³⁾. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) ve deri tümörleri en fazla görülen maligniteler olmakla birlikte solid organ tümörleri de son dönemlerde artan sıklıkta bildirilmektedir ⁽⁴⁻⁶⁾. Genel kanı takip süresi uzadıkça malignite insidansının arttığı yönünde olmakla birlikte özellikle PTLH erken dönemde de gelişebilmektedir. Bu yazıda kliniğimizde yaklaşık 5 yıllık dönemde uyguladığımız kalp transplantasyonu olgularında gözlenen maligniteler ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

HASTA ve YÖNTEMLER

Kliniğimizde Şubat 1998 ve Mart 2003 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde kalp transplantasyonu uygulanan 27 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Postoperatif takip süresi 2 ay veya üstü olan 22 olgu malignite gelişimi açısından riskli grupta kabul edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olgularda takip oranı %100'dür. Olguların 4'ü kadın 18'i erkek olup yaş ortalaması 43±13'dür (20-63 yaş). Olgularda standart ortotopik transplantasyon tekniği uygulanmıştır.

İmmünsüpresyon: Tüm olgularda operasyon ile birlikte siklosporin veya FK 506, azatiopirin veya mikofenolat mofetil ve kortikosteroid'den oluşan üçlü immunosüpresif tedavi protokolü uygulanmıştır. Siklosporinin dozu kan değerine göre ayarlanmakta olup ilk aylarda 250-350 µg/L, 3ve 12. ay arasında yaklaşık 200-300 µg/L ve daha sonra 100- 200 µg/L düzeyinde tutulmaya çalışılmaktadır. Bazı olgularda siklosporin yerine FK 506 kullanılmıştır. FK 506 için kan düzeyi ilk 2 ay 15-20 ng/ml, 2. ve 6. aylarda 10-15 ng/dl ve sonrasında 8-10 ng/dl olacak şekilde ayarlanmaktadır. Azatioprin dozu ise kan beyaz hücre sayısı 4-6 bin arasında olacak şekilde yaklaşık 1-2 mg/kg/gün olarak uygulanmaktadır. Azatioprin'e alternatif olarak kullanılan mikofenolat mofetil ise günde iki kez 1000 mg verilmektedir. Kortikosteroid olarak ilk 24 saatte intravenöz metil prednisolon kul-

lanılırken, postoperatif birinci günde 1mg/kg olan günlük oral kortikosteroid (prednison) dozu ilk 3 ay içinde 0.2 mg/kg/gün düzeyine kadar düşülerek yaklaşık 6. aydan sonra 0.1 mg/kg/gün olarak verilmektedir. Rejeksiyon epizodu görülmeyen yaşlı, diabetik, hipertansif ve osteoporotik olgularda veya kortikosteroide bağlı yan etkilerin fazla olduğu olgularda 2. yıl içinde steroid kesilmektedir. Postoperatif erken dönemde renal fonksiyonları bozuk olan olgularda induksiyon tedavisinde veya dirençli rejeksiyon tedavisinde kısa süreli "rabbit antithymocyte globuline" (RATG) kullanılmıştır.

Takip ve rejeksiyon kontrolü: Kliniğimizde kalp transplantasyonu sonrasında tüm olgulara postoperatif dönemde klinik protokolüne uygun olarak periyodik endomiyokardiyal biyopsi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi tetkikleri uygulanmıştır. Bu programda kontrollerin rutin biyopsi protokolü ile uyum göstermesi amaçlanmıştır. Buna göre postoperatif dönemde ilk ay her hafta biyopsi uygulanmaktadır. Herhangi bir sorunla karşılaşmayan ve taburcu edilen olgularda 3. aya kadar 15 günde bir, 3. ay ile 6. ay arasında ayda bir, 6. aydan sonra ise 3 ayda bir rutin biyopsi ve kontroller yapılmaktadır. İkinci yıldan sonra rejeksiyon epizodu görülmeyen olgularda biyopsi aralıkları 6 aya çıkarılabilmektedir. Karşılaşılan sorunlara yönelik olarak olguya spesifik ek kontrol, tetkik veya hospitalizasyon gereksinimleri ayrıca belirlenmektedir.

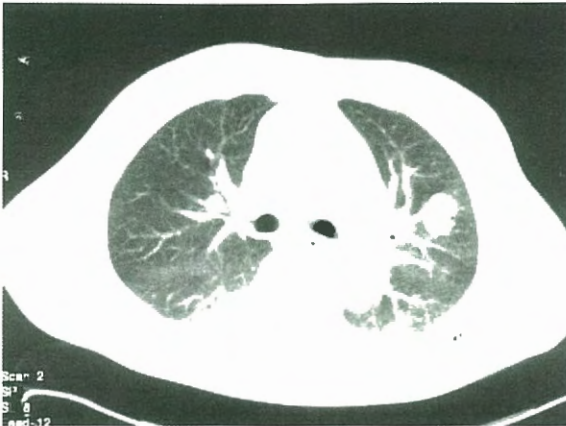
BULGULAR

Transplantasyon sonrasında bir aydan daha uzun süre takip edilen 22 olgunun üçünde (%13.6) malignite gelişmiştir. Malinyite saptanan olguların ikisi erkek ve ortalama yaşları 51'dir. Bayan olgu dilate kardiyomiopati, erkek olguların biri valvüler nedenli kardiyomiopati, diğer olgu ise iskemik kardiyomiopati nedeniyle opere edilmiştir. Transplantasyon ile malignite gelişimi arasında geçen ortalama takip süresi 14 aydır (2-30 ay).

Malinyiteler

İki erkek olguda 2. ve 14. ayda olmak üzere PTLH gelişirken bayan olguda 30. ayda Kaposi sarkomu gözlenmiştir.

Kırk sekiz yaşındaki erkek olguda postoperatif 2. ayda akciğer grafisinde solda orta zonda 2-3 cm çapında kitle dansitesi tespit edilmiştir. Bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde 2-3 mm ile 2 cm arasında büyüklüğü olan multipl nodüller belirlenmiştir (Şekil 1). Mevcut lezyonlar akciğerin lenfoproliferatif hastalığı olarak değerlendirilip azatioprine kesilmiş ve siklosporin dozu azaltılmıştır. Olguda postoperatif altıncı ayda yapılan bilgisayarlı tomografide lezyonların gerilediği gözlenmiştir. Halen postoperatif 20. ayda olan olgu remisyonundadır. Transplantasyon sonrası 14. aydaki 50 yaşındaki erkek olgu genel durum bozukluğu ve karın ağrısı yakınmasıyla başvurmuştur. Olguda hızlı bir seyirle akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve ardından hemofagositik sendrom gelişmiş, olgu kaybedilmiştir. Yapılan postmortem incelemede mediastende sağ atriyum ve ventriküle kısmen ve diyafragmatik seviyede vena kava inferiora invaze kitle gözlenmiştir (Şekil 2). Mikroskopik olarak kitlede geniş nekroz alanları yanısıra veziküle kromatin paterni gösteren, bir veya daha fazla, belirgin nükleol yapısı içeren büyük transforme lenfoid hücreler izlenmiştir (Şekil 3). İmmunohistokimyasal olarak CD3, CD15, CD30, sitokeratin, Bcl-2, EBV negatif, vimentin fokal pozitif, CD20 diffüz pozitif olarak saptanmıştır. Olguya PTLH (diffüz, büyük hücreli, B hücreli lenfoma) tanısı konmuştur.

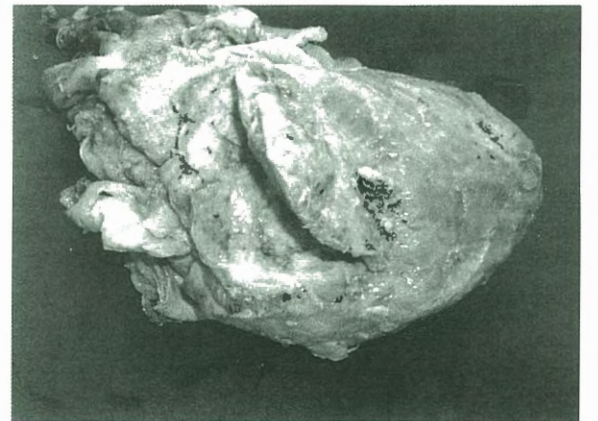


Şekil 1. Akciğer parankiminde multipl nodüllerin bilgisayarlı tomografi görüntüsü. Olguda akciğer PTLH saptanmıştır.

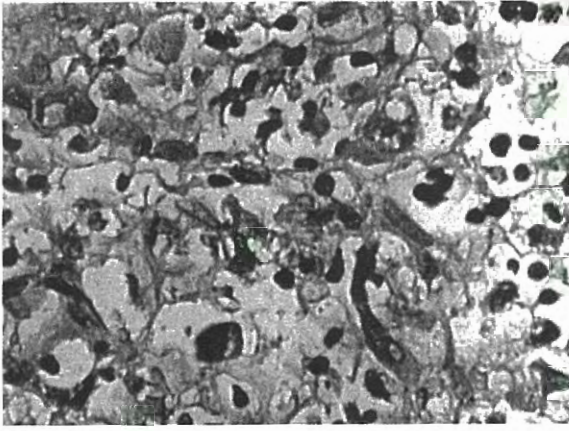
Post-transplant üçüncü yılda 54 yaşındaki bayan olguda ayak parmağında Kaposi sarkomu gelişmiştir (4). Yapılan tetkiklerde iç organ tutulumu saptanmamıştır. Parmak ampute edilerek radyoterapi uygulanmıştır. Olgu postoperatif 50. ayında olup halen remisyonundadır.

TARTIŞMA

Son yıllarda kalp transplantasyonu uygulanan olguların seçiminde, operatif tekniklerde ve postoperatif takipte elde edilen önemli ilerlemeler sonucunda bu olguların sağ kalım oranları artmıştır. Hasta sağ kalım oranlarındaki düzelleme malignite gibi immünsüpresif tedavinin bilinen komplikasyonlarında da bir artışa neden olmuştur. İmmünsüpresyon ile malignite ilişkisi iyi bilindiği halde kesin neden hakkındaki bilgiler henüz yeterli değildir. İlk olarak immünitinin azalmasıyla birlikte neoplastik mutant hücrelerin uyarıldığı, doğal seyirlerinin değiştiği düşünülmüştür (1,2). Direkt onkojenik etkisi gösterilememiş olmakla birlikte azatioprin gibi immünosüpresif ajanların hayvan ve insanlarda kromozom kırıklarına ve nükleus değişikliklerine neden olduğu ve böylece onkojenik etki potansiyeline sahip bulunduğu bilinmektedir (3). Birçok araştırmacının odaklandığı bir diğer etiopatoloji immünosüpresyonun zemin hazırladığı viral enfeksiyonlardır. Epstein-Barr (Hodgkin lenfoma, leiomyosarkom), human papilloma



Şekil 2. Postmortem tümör görüntüsü (PTLH).



Şekil 3. B büyük hücreli nonhodgking lenfomada pleomorfik, nükleol belirginliği gösteren atipik lenfoid hücreler (hematoksilen eozin, 400x)



Şekil 4. Dermisin altında proliferere, ince damar yapılarının oluşturduğu kaposi sarkomu mikroskopik görüntüsü (40x, hematoksilen eozin).

virüs (serviks, anogenital, deri ve dudak kanserleri), hepatit B ve C (hepatoma), human herpes virüs 8 (Kaposi sarkomu) gibi birçok viral enfeksiyon ajanının malignite ile ilişkisi iyi bilinmektedir (4-7). Ayrıca günümüzde tespit edilemeyen birçok viral enfeksiyonun varlığı ve bunların da bir kısmının onkojenik etkili olması zayıf bir olasılık değildir. "Cincinnati Transplant Tumour Registry (CTTR)" transplantasyonu sonrasında özellikle viral etiyopatolojinin etkili olduğu malignite tiplerinin dominansından söz etmektedir. Bununla birlikte Nordic Renal Transplant Registry (253 olgu) ve Australian-New Zealand Transplant Registry (668 olgu) tüm malignite tiplerinde total bir artıştan bahsetmektedir. Bu nedenle kanser etiyolojisinde öncelikle immun sistemdeki değişikliğin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (8-11). Bu çalışmalar arasındaki önemli farklılığın nedeninin CTTR'nin çok uluslu diğer çalışmaların ise daha lokal ve etnik üniformizmin egemen olduğu çalışmalar olması kuvvetli bir olasılıktır. Kanser epidemiyolojisinde etnik topluluklara göre olan değişkenlik iyi bilinen bir durumdur.

Yapılan uzun dönem çalışmalarında takip süresinin artmasıyla malign hastalık gelişimi oranının arttığı gösterilmiştir (12,18). Bu nedenle bu hastalıkların gelişimindeki risk faktörleri ve bulguları iyi bilinmeli, gerekli önlem ve tedavi-

ler bir an önce uygulanmalıdır. Bizim serimizde en uzun takip süresi 5 yıl olmasına karşın olguların %13.6'sında neoplastik hastalık gelişmiştir. "Cincinnati Transplant Tumour Registry" post-transplant malign hastalıkların epidemiyolojisi hakkında da değerli bilgiler vermiştir (12). Buna göre transplant alıcılarında en sık görülen maligniteler deri kanserleridir. Skuamöz hücreli kanser başta olmak üzere bazoselüler karsinom ve Bowen hastalığı bu olgularda gelişen başlıca tümörlerdir. Bizim olgularımızda henüz bu tümörler tespit edilmemiştir. Bunun nedeni deri tümörlerinin genel olarak daha uzun takip dönemleri sonunda artış göstermesi olabilir. Yapılan çalışmalarda deri tümörlerinin gelişmesi için geçen ortalama süre yaklaşık 3-6 yıl olarak belirlenmiştir (19,20). Genel popülasyonda izlenen kanser dağılımı ile transplantasyonu olgularındaki dağılım arasındaki fark dikkati çeken bir bulgudur (12). Buna göre akciğer, meme, prostat, kolon ve servikal karsinom gibi sık görülen kanser tipleri transplant olgularında aynı oranda artış göstermemektedir. Buna karşın lenfoma ve Kaposi sarkomu gibi tümörler transplantasyonu olgularında genel popülasyonda görülenden çok daha yüksek oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Kalp transplantasyonu uygulanan olgularda non-hodgkin lenfoma gelişme riski normal popülasyona göre yaklaşık 120 kat yüksek olduğu bildirilmektedir (15). Bir başka epidemiyolojik

çalışmada ise Kaposi sarkomu insidansının transplantasyon olgularında normal populusyona göre 400-500 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Benzer olarak bizim serimizde de gözlenen maligniteler lenfoma ve Kaposi sarkomudur.

Post-transplant malignite tipi ve insidansı ile ilgili yapılan çalışmaların pek çoğunda böbrek nakli uygulanan olgular incelenmiştir. Kalp transplantasyonu sonrasında lenfoma görülme insidansı ise böbrek nakli olgularına göre daha fazladır (22). Bunun başlıca nedeni kalp transplantasyonu sonrasında rejeksiyon profilaksi ve tedavisinde uygulanan yoğun immünsüpresyondur (12). PTLH gelişiminde Epstein Barr Virüs primer enfeksiyonu veya reaktivasyonunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (23,24). İmmünoşüpresif tedavi bu virüsün primer enfeksiyon veya reaktivasyonunu kolaylaştırarak B-hücre proliferasyonuna ve lenfoma gelişimine zemin hazırlayabilir. Serimizde PTLH gelişen olgularda Epstein Barr Virüs ilgisi tespit edilememiştir. İndüksiyon amaçlı immünsüpresyonda monoklonal antilimfosit globulin (OKT3) kullanımının PTLH gelişimini arttırdığına dair iddialar olmakla birlikte (15,25) polklonal antititik globulin (ATG) kullanımının etkisi tartışmalıdır (26,27). Bizim PTLH'lı olgularımızda OKT3 veya ATG kullanımı gereksinimi olmamıştır. PTLH diğer malignitelerin aksine transplantasyon sonrası ilk yılda oldukça sık görülmektedir. İzole lenfadenopati veya viral enfeksiyon benzeri ateş, miyalji ve halsizlik gibi bulgular bu hastalığı akla getirmelidir. Transplant olgularında ektranodal tutulum veya allogreft'in tutulumu gözlenebilmektedir. Bizim serimizde PTLH iki olguda da yaklaşık olarak 1. yıl içinde gözlenmiş ve birinde kardiyak tutulum olmuştur. PTLH tedavisinde üniform bir yaklaşım bulunmamaktadır. Starzl ve arkadaşları immünsüpresyonun azaltılmasıyla tümörün gerileyebileceğini bildirmiştir (28). Bununla birlikte bu cevabın malignitenin transplantasyon sonrası hangi dönemde ortaya çıktığı ile ilişkili

olduğu düşünülmektedir. Pittsburgh'daki seride ilk yıl içinde gelişen PTLH olgularının immünoşüpresyonun azaltılmasına iyi cevap verdiği ancak 1. yıldan sonra gelişen tümörlerin cevabının kötü olduğu belirtilmektedir (29). Bir başka faktör de patolojinin evresi olabilir. Lokal formlarda cerrahi rezeksiyon ve bazı tümörlerin radyosensitif olması nedeniyle radyoterapi ve üzerinde çalışmalara devam edilen alfa interferon diğer tedavi seçenekleridir. İmmünoşüpresyonun azaltılması ilk basamak tedavisi olarak mantıklı bir seçim olarak görünmektedir. Anti-CD20 monoklonal antikor-rituximab ile uygulanan antikor tedavileri ümit verici görünmektedir (30). PTLH'in önlenmesi amacıyla rutin antiviral tedavi uygulanımı ise yeterli bilgi içermediğinden henüz tartışmalıdır.

Olgularımızdan birinde (1. yıldan önce PTLH gelişmiş) immünsüpresif tedavi dozunun düşürülmesi iyi sonuç vermiş ancak diğer olguda klinik tablo çok hızlı ilerlemiş ve hasta kaybedilmiştir.

Kronik immünsüpresyon ile Kaposi sarkomu gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (31). Kaposi sarkomu insidansının yüksek olarak bildirildiği çalışmalarda olguların etnik orijinlerine dikkat çekilmiştir. Özellikle Afrika, Arap Yarımadası ve Akdeniz havzasında yaşayan olgularda Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli olgulara göre daha yüksek insidans mevcuttur (32). Ülkemiz Akdeniz havzasında bulunduğu için çalışmamızdaki olgular riskli grupta yer almaktadır. Bizim çalışmamızdaki olgu sayısı henüz 22 olmasına karşın bir olguda Kaposi sarkomu gelişmiştir. Genel populusyonda Kaposi sarkomu erkeklerde çok daha fazla görülmekle birlikte (yaklaşık 17:1) transplantasyon olgularında erkek/ kadın oranı yaklaşık 3:1'dir (33). Çalışmamızda Kaposi sarkomu gelişen tek olgu bayandır. Post-transplant malignite gelişen olguların ortalama yaşı 51 iken diğer olguların ortalama yaşı 42'dir. İleri yaş daha önceki çalışmalarda da malignite gelişimi açısından bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (13,16). Transplantasyon son-

rasında görülen Kaposi sarkomunda birçok tedavi şekli tanımlanmakla birlikte bir görüş birliğine varılamamıştır. Cerrahi eksizyon, radyoterapi, bleomisin gibi kemoterapötik ajanların lezyon içine enjeksiyonu, immunosüpresyonun azaltılması, alfa interferon veya sistemik kemoterapötik kullanımı bunlardan bazılarıdır.

Kalp transplantasyonu sonrası malignite gelişme riski zamanla artmaktadır. İmmunosüpresif tedavinin yoğunluğu ve süresi bu riskin derecesini belirleyen önemli bir faktör olarak görünmektedir. Olgu sayısı ve takip süresi arttıkça kümülatif malignite insidansı da artmaktadır. Bu nedenle son yıllarda bildirilen malignite insidansları eski serilere göre daha fazladır (13,34-36). Bununla birlikte özellikle PTLH diğer malign tümörlerden farklı olarak post-transplant ilk yılda da görülebilmekte ve değişik klinik bulgular oluşturmaktadır. Bazı olgularda immunosüpresyon düzeyinin azaltılması (azatioprine'in kesilmesi, siklosporin dozunun yarıya düşürülmesi) regresyon sağlamada yeterli olurken, klinik tablonun çok hızlı ilerlediği olgular kısa sürede kaybedilebilmektedir.

Transplantasyon sonrasında rutin kontrollerde fizik muayene, basit radyolojik ve biyokimyasal tetkikler ve nonspesifik şikayetlerin iyi değerlendirilmesinin malignite tedavisinde en kritik nokta olan erken tanı için basit ancak oldukça önemli tedbirler olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Burnet FM: Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1967;1:1171-4
2. Keast D: İmmunosurveillance and cancer. *Lancet* 1970; 2:710-12
3. Jensen MK: Chromosome studies in patients treated with azathioprine and amethopterin. *Acta Med Scand* 1967;182:445-55
4. Penn I: Cancer in immunosuppressed patients. *Transplant Proc* 1984;16:492-4
5. Penn I: CRC Critical Reviews in Oncogenesis Boca Raton. Pimentel E (ed), CRC Press; 1989. p. 27
6. Penn I: The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transpl Sci* 1994;4:23-32
7. Penn I: De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatric Transplant* 1998;2:56-63
8. Birkeland SA, Storm HH, Lamn LU, et al: Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995;60:183-9
9. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N: De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25: 1383-4
10. Sheil AGR: Kidney Transplantation. Principles and Practice: Morris PJ (ed). Philadelphia, Penn. Saunders; 1994;390
11. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Livingston BE, Keogh AM: Lymphoma incidence, cyclosporine, and the evolution and major impact of malignancy following organ transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29:825-7
12. Penn I: Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:328-S36
13. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM, et al: Neoplastic disease after heart transplantation: single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:696-701
14. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V: Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single centre. *Clin Transplant* 1996;10:248-55
15. Opelz G, Henderson R: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514-16
16. Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, et al: Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000; 102:222-7
17. Goldstein DJ, Williams DL, Oz MC, Weinberg AD, Rose EA, Michler RE: De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1783-9
18. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N, Excell L: Cancer development in cadaveric donor renal allograft recipients treated with azathioprine (AZA) or cyclosporine (CYA) or AZA/CYA. *Transplant Proc* 1991;23:1111-2
19. Lampros TD, Cobanoglu A, Parker F, Ratkovec R, Norman DJ, Hershberger R: Squamous and basal cell carcinoma in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:586-91
20. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, et al: Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:249-55
21. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL, et al: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67:759-65
22. Nalesnik MA, Makowka L, Starzl TE: The diagnosis and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988;25:367-72
23. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions develop-

- ping under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1: 583-7
24. Darenkov IA, Marcarelli MA, Basadonna GP, et al: Reduced incidence of Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation* 1997;64:848-52
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: 1723-28
26. Dresdale AR, Lutz S, Drost C, et al: Prospective evaluation of malignant neoplasms in cardiac transplant recipients uniformly treated with prophylactic antilymphocyte globulin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1202-7
27. Curtil A, Robin J, Tronc F, Ninet J, Boissonnat P, Champsaur G: Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:101-06
28. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 1984;1:583-7
29. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, et al: Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transpl* 1991;10:877-86
30. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al: Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000;11(suppl1):113-6
31. Penn I: Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*. 1997;64:669-73
32. Farge D: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. *Eur J Med* 1993;2:339-43
33. Ziegler JL, Dorfman RF: Overview of Kaposi's sarcoma: history, epidemiology, and biomedical features. In: Ziegler JL, Dorfman RF, eds. *Kaposi's sarcoma: pathophysiology and clinical management*. New York: Marcel Dekker, 1988. p:112.
34. Cardillo M, Rossini G, Scalamogna M, et al: Tumour incidence in heart transplant patients: report of the North Italy Transplant Program Registry. *Transplant Proc* 2001;33:1840-43
35. Couetil GP, McGoldrick JP, Wallwork J, English TAH: Malignant tumours after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:622-6
36. Olivari MT, Diekmann RA, Kubo SH, Braunlin E, Jamieson SW, Ring WS: Low incidence of neoplasia in heart and heart-lung transplant recipients receiving triple-drug immunosuppression. *J Heart Transplant* 1990;9:618-21