

LINFOMI NEL TRAPIANTO RENALE

Silvio Sandrini¹, Francesca Valerio¹, Monica Insalaco²

¹Cattedra e Divisione di Nefrologia, A.O. Spedali Civili ed Università, Brescia

²Nefrologia, A.O. e Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Kidney transplantation and lymphomas

Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) accounts for 30% of non-skin cancers after kidney transplants. Diffuse large B-cell lymphoma is the most frequent form of PTLD. The incidence of PTLD increases over time: from 1.2% at 5 years to 6.8% at 20 years. Its late occurrence is therefore not unusual. Moreover, not only is it more frequent but also more serious than the early type because of the lower responsiveness to therapy. Epstein-Barr virus (EBV) infection is one of the most important risk factors for this disease, along with the use of antilymphocyte agents, which should be avoided in EBV-negative patients. During the first year after transplant, EBV-PCR monitoring can be helpful for the early diagnosis of EBV-associated PTLD, especially in children. No effective strategy has yet been reported for the prevention of late PTLD. Interruption of immunosuppression is the first step of therapy, but it is rarely effective by itself. Rituximab (4-8 doses) is widely used and is successful in about 50% of cases. Chemotherapy becomes essential in relapsed or refractory disease, but it significantly increases the risk of life-threatening infections. The mortality rate is around 50% 12 months after diagnosis, often due to the side effects of chemotherapy.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Epstein-Barr
Virus infection,
Lymphoma,
Lymphoproliferative disease,
Immunosuppressive therapy,
Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Infezione da
Epstein-Barr
Virus,
Linfoma,
Malattia linfoproliferativa,
Terapia immunosoppressiva,
Trapianto di rene

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Sandrini
U.O. di Nefrologia
A.O. Spedali Civili
25123 Brescia
e-mail: sandrini.silvio@libero.it

INTRODUZIONE

Il decesso del paziente rappresenta la seconda causa di fallimento del trapianto di rene. In una recente casistica Statunitense riferita a 1317 pazienti con un periodo medio di osservazione di 50±33 mesi, la morte del paziente ha rappresentato il 42% dei fallimenti (1). Nella nostra esperienza, riferita a 1138 pazienti con trapianto funzionante per un periodo medio di 106±80 mesi, il decesso del paziente ha rappresentato il 29% delle cause di fallimento.

Nell'ambito delle cause di decesso, la malattia cardiovascolare è sempre stata riferita come causa principale degli eventi (2), seguita dalle infezioni e dalle neoplasie. Nella nostra esperienza la neoplasia ha purtroppo eguagliato la malattia cardiovascolare, rappresentando oggi il 32% delle cause di morte, rispetto al 28% riferibili a cause cardiovascolari. Il 32% delle neoplasie che hanno causato la morte del paziente sono linfomi.

Il linfoma post-trapianto rientra in un gruppo di malattie linfoproliferative morfologicamente molto diverse fra loro definite "Post Transplant Lymphoprolifera-

tive Disorder (PTLD)". Nell'ambito di questo gruppo, sono presenti: forme assolutamente benigne, come le iperplastiche reattive, simil-mono-nucleosiche; forme di severità intermedia, quali le polimorfiche, mono o policlonali; forme neoplastiche, monomorfiche in cui troviamo i linfomi a grandi cellule B (caratteristici della popolazione con trapianto), il linfoma di Burkitt, il mieloma, linfomi a cellule T ed altri (3).

L'incidenza di PTLD è variabile nell'ambito delle varie casistiche a causa soprattutto del diverso *follow-up*. In un recente report del Registro Francese, la probabilità di sviluppare una PTLD è risultata dell'1.18% dopo 5 anni di trapianto, con un massimo rischio nel primo anno (0.46%), seguito da incrementi dello 0.2% annuo (4). Nella nostra esperienza abbiamo osservato 22 casi di PTLD. A 5 anni, la probabilità di malattia è risultata sovrapponibile a quella Francese, ma proseguendo con l'osservazione abbiamo assistito ad un ulteriore incremento della probabilità di malattia risultata del 2.5% a 10 anni, e, sorprendentemente, del 6.8% a 20 anni. Il progressivo incremento del rischio di malattia dimostra che la PTLD non è una complicanza relegata solo al primo periodo di trapianto, come spesso erroneamente

segnalato, ma una complicanza che può manifestarsi per tutta la durata del trapianto. Valutando la curva di distribuzione dei nostri eventi (Fig. 1), si osservano tre fasi: la prima compresa tra il trapianto e il 4° anno, la seconda tra il 4° e l'8° anno, la terza dal 12° anno in poi. Possiamo quindi distinguere forme precoci, intermedie e tardive. Un andamento prevalentemente bifasico è stato invece riportato dal registro Australiano e Neozelandese. In questo caso si osserva una prima fase che comprende i primi due anni ed una seconda fase compresa tra il 4° ed il 14° anno, a cui seguono episodi sporadici (5). Comunque, un dato da tenere sempre in considerazione, è che, dopo trapianto, non esiste un "tempo" per la PTLD, ma tutto il periodo di *follow-up* è esposto a questa complicanza.

FATTORI DI RISCHIO

Dopo trapianto, il rischio di sviluppare un linfoma è circa 12 volte superiore a quello della popolazione generale (6) e circa 2 volte rispetto alla popolazione dializzata (7). Il rischio non sembra aumentare ulteriormente nei pazienti con secondo trapianto (6), e all'interno della popolazione emodializzata, non sembra esserci differenza tra pazienti con o senza pregresso trapianto (8). Questo significa che il maggiore rischio di linfoma, osservato nei pazienti trapiantati, scompare quando la terapia immunosoppressiva viene sospesa alla ripresa della terapia dialitica.

Stabilito il maggior rischio di linfoma dopo trapianto, si è cercato di individuare quali siano le condizioni cliniche responsabili del maggiore rischio di malattia. Su questo aspetto non c'è purtroppo una omogeneità di giudizio, a causa dei numerosi fattori che possono influenzare i risultati, quali: tipo di popolazione in studio, area geografica di appartenenza, tipo di studio, durata di osservazione, ecc. Analizzando i risultati di quattro studi di registro (due Statunitensi, uno Europeo ed uno Francese), si osserva che i fattori favorevoli indicati da almeno due dei quattro studi sono: l'età giovane del paziente (<18 anni), la sieronegatività al trapianto per l'Ebstein-Barr Virus (EBV), impiego di Tacrolimus rispetto alla Ciclosporina, episodi di rigetto acuto, impiego di una terapia di induzione con farmaci linfocitotossici (4, 6, 9, 10).

Poiché l'assenza di anticorpi verso l'EBV e l'uso di Tymoglobuline a scopo d'induzione sono risultati i due principali fattori di rischio, per evitare il sommarsi di entrambi, viene sconsigliato l'uso di una terapia di induzione con farmaci linfocitotossici in presenza di pazienti EBV negativi (11). Secondo Opelz (6), l'effetto pro-linfoma di questi farmaci si manifesta solo durante il primo anno di trapianto, e quindi non dovrebbero avere alcun ruolo sulla comparsa delle forme più tardive di linfo-

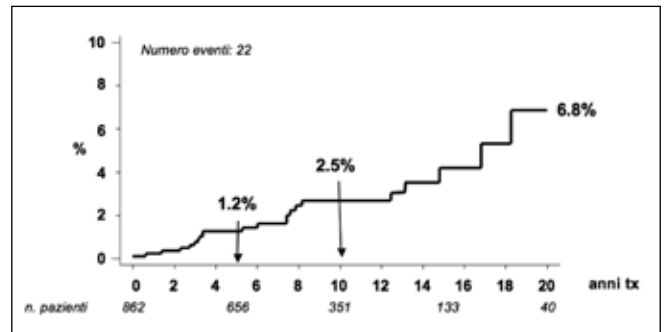


Fig. 1 - Probabilità di sviluppare una Malattia Linfoproliferativa (PTLD) a 5, 10 e 20 anni di trapianto di rene presso il Centro di Brescia.

ma, che, come già abbiamo visto, possono comparire nel corso dell'intera durata del trapianto. Purtroppo, la comparsa di PTLD è spesso indipendente dall'uso di farmaci linfocitotossici. Nella nostra esperienza su 22 casi di PTLD osservati, solo il 14% interessavano pazienti trattati con farmaci antilinfocitari, nel nostro caso, monoclonali anti OKT3, per rigetti acuti severi.

Per quanto riguarda la relazione terapia del rigetto acuto e rischio di linfoma, Opelz ha documentato che il trattamento antirigetto con steroide non incide sul rischio di malattia. Diversamente, l'uso di farmaci antilinfocitari si conferma una condizione favorevole, che diventa particolarmente rilevante qualora il paziente abbia ricevuto anche una terapia di induzione. In questi casi, il trattamento antirigetto può aumentare il rischio di linfoma di ben 30 volte rispetto alla sola induzione (6). Opelz segnala che l'effetto pro-linfoma dei farmaci antilinfocitari aumenta con l'aumentare della dose cumulativa del farmaco. Questo aspetto deve essere tenuto sempre in considerazione, specie nei pazienti ad alto rischio immunologico, oggi sempre più frequenti. In questi pazienti, la terapia di induzione prevede quasi sempre l'uso di farmaci antilinfocitari, ma purtroppo, la loro condizione immunologica li espone al rischio di rigetto acuto umorale, il cui trattamento prevede l'uso di Tymoglobuline. Si realizza in questo modo la condizione di massimo rischio di linfoma.

PREVENZIONE

Vista la gravità della PTLD, si è cercato di individuare strategie capaci di ridurre il rischio di malattia oppure di permetterne una diagnosi precoce. A questo scopo è stata valutata l'utilità del monitoraggio dell'infezione da EBV. Un tempo effettuata con il solo dosaggio del titolo anticorpale, oggi può essere eseguita con la tecnica della Reazione a Catena della Polimerasi (PCR) che permette di identificare la presenza e la quantità del genoma dell'EBV nel sangue (viremia). Tale mo-

monitoraggio è risultato particolarmente utile in campo pediatrico ad identificare i pazienti che sviluppavano una infezione primaria o secondaria, e quindi a maggior rischio di malattia (12, 13). Ricordo che più del 50% dei ragazzi di età compresa tra i 5 e 9 anni risultano EBV negativi rispetto al 20% dei soggetti con più di 20 anni (5). Il monitoraggio della viremia da EBV dovrebbe essere eseguito durante il primo anno di trapianto ed ogniqualvolta il paziente presenti un quadro clinico sospetto per malattia linfoproliferativa.

Altra strategia proposta per prevenire o ridurre la probabilità di PTLD è l'uso di una profilassi con farmaci antivirali durante i primi 6-12 mesi di trapianto. Una recente analisi di Opelz esclude che questo approccio sia realmente utile ed efficace (14). Diversamente, Funch et al. (15) hanno osservato un effetto positivo del Ganciclovir, più che dell'Acyclovir, nel ridurre la probabilità di malattia nel primo anno di trapianto. Nessuna efficacia è stata invece osservata sulle forme tardive per entrambi i farmaci. Il problema di come prevenire la comparsa della PTLD rimane quindi aperto, specie per le forme precoci. Sembra, infatti, accettata l'impossibilità di attuare una prevenzione delle forme tardive. Tra le varie strategie proposte per le forme precoci, il monitoraggio dell'infezione da EBV sembra poter offrire reali vantaggi, specie nei soggetti EBV negativi.

LOCALIZZAZIONE DELLA MALATTIA

La PTLD può interessare un solo organo, in circa il 58% dei casi, o più organi contemporaneamente, ed in questo caso la prognosi della malattia risulta spesso più severa (4). Un interessamento del rene trapiantato viene segnalato nel 20% dei casi. La localizzazione cerebrale, solitamente rara nella popolazione generale, viene descritta nel 13% dei pazienti. Frequente anche l'interessamento gastrointestinale (22%) e linfonodale (23%). Spesso la malattia si manifesta con una linfo-adenopatia del distretto laterocervicale o ascellare, oppure con una sintomatologia gastrointestinale. Localizzazioni atipiche sono segnalate a carico del distretto maxillo-facciale (lingua, gengiva, palato) (16). Anche una localizzazione cutanea, seppure rara, è possibile.

FATTORI PROGNOSTICI

Il decorso clinico di una PTLD può essere molto diverso da caso a caso. Accanto a forme responsive alla terapia, ne esistono altre a rapida progressione, che possono causare decesso del paziente in pochi mesi. Sono state identificate delle condizioni cliniche che si associano ad una maggiore probabilità di progressione

della malattia, e quindi ad una prognosi peggiore. Tra queste, l'età avanzata del paziente, le forme ad insorgenza tardiva, una localizzazione di malattia multi distrettuale, un interessamento cerebrale, lo stadio 3-4 di malattia e la presenza di epatite, rappresentano fattori prognostici significativamente negativi (4). In molti di questi casi, la mortalità del paziente può raggiungere la probabilità del 50% dopo solo uno o due anni dalla diagnosi. Nella nostra esperienza, la mortalità dopo diagnosi di PTLD è risultata molto elevata, pari al 50% nei primi 12 mesi ed al 61% dopo 5 anni.

TERAPIA

Vista la prognosi spesso infausta della malattia, risulta particolarmente importante individuare una strategia terapeutica efficace e sicura. A causa delle diverse forme cliniche, i protocolli terapeutici utilizzati sono spesso molto diversi tra loro, rendendo difficile qualsiasi analisi di efficacia e sicurezza (4). Purtroppo, molti protocolli terapeutici, efficaci nella popolazione generale, quando applicati al paziente trapiantato, causano un'alta incidenza di complicanze infettive, anche mortali. Questo dato, che spiega in parte l'alta mortalità del primo anno di malattia, dipende in gran parte dal sommarsi della tossicità della chemioterapia allo stato di immunosoppressione, proprio dei pazienti trapiantati.

La riduzione dell'immunosoppressione rappresenta l'approccio terapeutico condiviso da tutti gli Autori e divenuto parte fondamentale del trattamento. Il primo a documentarne l'efficacia fu Starzl (17), nel lontano 1984. L'Autore segnalò, in 17 pazienti con PTLD, una guarigione nell'83% dei casi dopo semplice sospensione o riduzione della dose di Ciclosporina. Si trattava però di forme precoci che si manifestavano tutte nei primi 6 mesi di trapianto. Riconosciuta l'importanza di una riduzione dell'immunosoppressione, rimane da chiarire come procedere. Tutti concordano sulla necessità di ridurre o sospendere inizialmente l'ICN (Ciclosporina o Tacrolimus), mantenere la terapia steroidea, e ridurre o sospendere il farmaco di associazione. Questa procedura, sebbene necessaria, può purtroppo indurre un rigetto acuto (18). Questa eventualità può essere particolarmente grave in presenza di trapianti di organi salva vita come il cuore, il polmone ed il fegato. Con questa semplice strategia è stata segnalata una risposta completa o parziale nel 63% dei pazienti con trapianto di organo solido (rene, fegato, polmone o cuore), seguita però da un'incidenza di rigetto acuto del 39% e di decesso per recidive del 50%.

Oggi, nella pratica clinica, sta diventando sempre più diffusa la strategia di utilizzare, in questa condizione, la Rapamicina o l'Everolims come unici farmaci im-

munosoppressori associati allo steroide. Questa scelta è stata suggerita sia da studi sperimentali su topi (19), sia da esperienze cliniche che hanno documentato una minore incidenza di neoplasie e linfomi nei pazienti trattati con inibitori dell'mTOR (20). Sebbene ci siano alcune recenti segnalazioni di guarigione della PTLD con l'aggiunta di Rapamicina (21) alla sospensione degli ICN, non ci sono ancora dati che documentino se questa decisione sia realmente utile e sicura.

In un recente studio prospettico che prevedeva tre successive fasi terapeutiche: riduzione della immunosoppressione, seguita, nei casi non responsivi, dall'interferone- α e, quando necessario, dalla chemioterapia, la riduzione della immunosoppressione ha comportato un 38% di rigetti acuti e nessun caso di remissione completa. Lo "step" con maggiore efficacia terapeutica è risultato quello con la chemioterapia (22).

In questa ultima decade, la più importante novità introdotta per il trattamento della PTLD è rappresentata dall'uso del Rituximab (23). Approvato prima dalla FDA nel 1997 e poi dalla EMEA nel 1998, per il trattamento delle recidive di linfoma non Hodgkin follicolare, a cellule B (24), a partire dall'inizio degli anni 2000, è stato utilizzato, dapprima in casi sporadici, e poi con sempre maggiore frequenza, anche per la terapia delle PTLD. Oggi il Rituximab rappresenta una "pietra angolare" della terapia della PTLD. Viene utilizzato da solo, in concomitanza o dopo la riduzione della immunosoppressione, o in associazione alla chemioterapia. In questo campo, mancano per ora protocolli condivisi ma solo Linee Guida di carattere generale. Pertanto, la decisione di ricorrere al Rituximab e la modalità di utilizzo dipendono da molti fattori, non ultimo l'orientamento e le convinzioni dell'oncologo. Il Rituximab, utilizzato da solo, alla dose *standard* di 375 mg/m² settimana per 4-6 settimane, sembra poter garantire una risposta completa in circa il 50% dei casi, una risposta parziale in circa il 10% dei casi, ma con una mortalità che rimane comunque sempre elevata, compresa tra il 40-60% (25-28). In questi casi, l'alto tasso di mortalità non sembra legato alla progressione della malattia neoplastica, bensì a gravi complicanze infettive (28). L'insorgenza precoce della malattia e la presenza di un'infezione da EBV sono stati segnalati tra i favorevoli a una migliore risposta al Rituximab (25-27). Purtroppo, circa il 25% dei pazienti con risposta parziale o completa, presentano una recidiva di malattia entro i primi 12 mesi dalla fine del trattamento, ed in questi casi c'è assoluta concordanza nel ricorrere alla chemioterapia (25). Gli schemi chemioterapici proposti sono tra i più diversi, e spesso condizionati da un alto rischio di morte per effetti collaterali, nella maggior parte infettivi (29). Nell'ambito dei vari protocolli proposti, quello di Trappe et al. (30), è probabilmente tra i più interessanti. Si tratta di un protocollo multicentrico che prevede

l'uso di Rituximab (4 dosi *standard*, più altre 4 dosi in caso di risposta completa) seguito da 4 cicli di CHOP in caso di risposta parziale o assente. Dopo 12 mesi, gli Autori riportano una risposta parziale o completa nel 90% dei casi ed una mortalità di solo il 15%, a fronte del 40-50% segnalato in altre esperienze.

In conclusione, la PTLD rappresenta una severa complicanza del post-trapianto. Ha caratteristiche diverse tra paziente adulto e pediatrico, ma anche nell'ambito di queste due condizioni presenta diversità cliniche molto rilevanti. Le forme tardive sono purtroppo le più severe e stanno diventando sempre più frequenti. In questi casi diventa importante la diagnosi precoce e la conseguente terapia. Per migliorare i risultati e ridurre il rischio morbilità e mortalità è necessaria una stretta collaborazione tra nefrologo ed oncologo nella gestione clinica del paziente. Non solo, è altresì indispensabile che l'oncologo abbia una competenza specifica che gli permetta di "coniugare" la tossicità della polichemioterapia con l'alto rischio di complicanze infettive, proprie del paziente trapiantato.

RIASSUNTO

La malattia linfoproliferativa (PTLD) rappresenta circa il 30% delle neoplasie non cutanee osservate dopo trapianto. Il linfoma a grandi cellule B rappresenta la forma istologica più frequente e caratteristica delle PTLD. La probabilità di malattia aumenta con il trascorrere degli anni passando dal 1,2% dopo 5 anni al 6,8% dopo 20 anni. Questo progressivo incremento documenta la maggiore importanza delle forme tardive rispetto alle precoci, peraltro meno responsive alla terapia e quindi clinicamente più severe.

L'infezione da EBV rappresenta uno dei principali fattori di rischio insieme alla terapia con farmaci antinfettivi. Pertanto, questi dovrebbero essere sconsigliati in pazienti EBV negativi. Il monitoraggio dell'infezione da EBV mediante test in PCR è risultata utile, ma soprattutto per la prevenzione delle forme precoci, e più nei bambini che negli adulti.

Una rilevante riduzione dell'immunosoppressione rappresenta da sempre il primo "step" terapeutico, che da alcuni anni viene spesso associato al Rituximab (4-8 dosi settimanali). In assenza di una risposta completa, diventa indispensabile il ricorso alla chemioterapia. In questi casi, il rischio di complicanze infettive diventa elevato. Purtroppo, circa il 50% dei pazienti muore nei primi 12 mesi di malattia, spesso più per complicanze infettive che per progressione della malattia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9: 527-35.
2. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (2): 209-16.
3. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 1): i27-35.
4. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. French PTLD 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.
5. Faull RJ, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2005; 80: 193-7.
6. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 222-30.
7. 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 (2): 175-80.
8. van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, et al. Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood* 2009; 114: 630-7.
9. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in the era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005; 80: 1233-43.
10. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1289-93.
11. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant* 2007; 7: 2619-25.
12. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 2001; 97: 1165-71.
13. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008; 8: 1016-24.
14. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 212-8.
15. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2894-900.
16. Ojha J, Islam N, Cohen DM, Marshal D, Reavis MR, Bhat-tacharyya I. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 589-96.
17. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1 (8377): 583-7.
18. 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 adults patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076-88.
19. Majewski M, Korecka M, Kossev P, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (8): 4285-90.
20. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-9.
21. Boratynska M, Watorek E, Smolska D, Patrzalek D, Klinger M. Anticancer effect of sirolimus in renal allograft recipients with de novo malignancies. *Transplant Proc* 2007; 39: 2736-9.
22. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008; 86: 215-22.
23. Salama AD, Pursey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 221-30.
24. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol* 2000; 1 (1): 1-9.
25. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86 (8): 599-607.
26. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005; 5 (12): 2901-6.
27. Elstrom RL, Andreadis C, Aquino NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6 (3): 569-76.
28. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104 (8): 1661-7.
29. Choquet S, Trappe R, LeBlond V, Jäger U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007; 92 (2): 273-4.
30. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2331-7.