

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne

Jan Maciej Zaucha

Definicja

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) stanowią heterogenną grupę chorób, od reaktywnego rozrostu (zmiany wczesne), poprzez rozrost polimorficzny (poliklonalny i monoklonalny), aż po rozrost monomorficzny, nie do odróżnienia od pierwotnych chłoniaków. W 2008 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zmodyfikowała klasyfikację PTLD, w której wyróżniono 4 podtypy: zmiany wczesne, polimorficzne, monomorficzne [przypominające chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) B- i T-komórkowe] oraz zmiany przypominające klasycznego chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*). W zależności od czasu od momentu przeszczepienia do pojawienia się PTLD wyróżnia się postaci wczesne (do roku od przeszczepienia) oraz późne (powyżej roku).

Epidemiologia

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne występują częściej po przeszczepieniach narządów twardych, wymagających większych dawek leków immunosupresyjnych. Najwyższy wskaźnik rozwoju PTLD występuje po przeszczepieniu jelit (6%), płucoserca (5,5%), serca (3,9%), płuca (3,7%), wątroby (0,9%), nerki i trzustki (0,8%), trzustki (0,8%) i nerki (0,6%). Ryzyko rozwoju PTLD u biorców krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) jest niskie (1%), zwłaszcza gdy przeszczepiany materiał nie został pozbawiony komórek T. Przyczyna tego zróżnicowania nie jest jasna i może się wiązać z różną intensywnością immunosupresji, różną liczbą kopii wirusa Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) w przeszczepianym narządzie lub z liczbą limfocytów B przepasażowanych z przeszczepianym narządem.

Etiopatogeneza

Większość PTLD wywodzi się z komórek B, a jedynie 5% pochodzi z komórek T i T/NK. Podtypy rozwijające się z komórek T i T/NK występują najczęściej w postaci monomorficznej PTLD. W przypadku biorców narządów litych większość przypadków PTLD pochodzi z komórek gospodarza. Szacuje się, że 50–70% zachorowań na PTLD wiąże się z zakażeniem EBV. Dotyczy to głównie B-komórkowych PTLD (50–60%), natomiast PTLD z komórek T/NK dotyczą zwykle osób seronegatywnych pod względem EBV (> 90%). Nowsze badania wykazują obecność EBV u 1/3 chorych z T-komórkowymi PTLD. Rolę EBV w rozwoju PTLD tłumaczy się tym, że u osób z zaburzeniami odporności działanie komórek T jest upośledzone, co z kolei może doprowadzić do niekontrolowanej proliferacji limfocytów B zakażonych EBV. Ryzyko wystąpienia PTLD zwiększa się, gdy biorca, który nie jest nosicielem EBV, otrzymuje narząd od dawcy będącego nosicielem tego wirusa. Ryzyko względne wystąpienia PTLD wynosi 4,7 u biorców narządów niebędących nosicielami EBV; wartość tego wskaźnika zwiększa się do 6,1, gdy seronegatywny biorca otrzymuje narząd od seropozytywnego dawcy. Do innych czynników ryzyka rozwoju PTLD należą także młody wiek oraz rasa biała.

W zmianach wczesnych dochodzi do reaktywnej hiperplazji grudek chłonnych, ale bez zaburzenia architektury nacieczonej tkanki. Zmiany te występują pod postacią odczynowego rozrostu plazmocytarnego oraz zespołu mononukleozopodobnego. W przebiegu rozrostu plazmocytarnego struktura węzła chłonnego jest zachowana, ale z obecnością plazmocytów i immunoblastów zlokalizowanych w strefie międzygrudkowej.

Zmiany polimorficzne obejmują proliferacje różnych komórek układu chłonnego (immunoblastów, plazmocytów, limfocytów małej i średniej wielkości), które nie spełniają kryteriów rozpoznania jakiegokolwiek chłoniaka. Postać polimorficzna charakteryzuje się zatarciem struktury węzła chłonnego lub występowaniem naciekowych zmian pozawęzłowych. W jej przebiegu występują populacje małych i średnich limfocytów, plazmocytów i immunoblastów. Do innych cech należą zmiany martwicze, duży indeks mitotyczny oraz obecność EBV w większości zmian. Jest to najczęstsza postać PTLD obserwowana u dzieci; zazwyczaj wiąże się z pierwotnym zakażeniem EBV. Ta postać choroby ma najczęściej charakter monoklonalny.

Zmiany monomorficzne są tożsame z rozpoznaniem u chorego po transplantacji chłoniaka, najczęściej B-komórkowego (zwykle agresywnego), takiego jak chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), typu Burkitta lub z komórek plazmatycznych, rzadziej T/NK-komórkowego. Wyjątkami są chłoniaki z małych limfocytów B, chłoniak grudkowy czy typu MALT, których, nawet jeśli się pojawią u biorcy przeszczepu, nie zalicza się do PTLD.

Postać przypominająca HL jest rzadką postacią PTLD z cechami histologicznymi podobnymi do obserwowanych w przypadku klasycznego HL, najczęściej typu mieszanokomórkowego (MC, *mixed cellularity*), rozwijającą się u osób bez upośledzenia odporności.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny, objawy podmiotowe i przedmiotowe zależą od rodzaju występujących zmian. Zmiany wczesne mogą przebiegać bezobjawowo lub charakteryzować się niewielkimi odchyleniami, na przykład niewielkim powiększeniem węzłów chłonnych czy pogorszeniem czynności przeszczepionego narządu. Stan ogólny chorych jest dobry. W przypadku postaci monomorficznych dochodzi do rozwoju typowych objawów towarzyszących chłoniakom, takich jak: utrata masy ciała, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, gorączka. W przypadku zaję-

cia struktur pozawęzłowych, w tym przewodu pokarmowego, płuc, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), dominują objawy narządowe. Przewód pokarmowy należy do najczęstszych lokalizacji pozawęzłowych PTLD (22–25%), natomiast zajęcie OUN, przebiegające zwykle pod postacią pierwotnego chłoniaka OUN, dotyczy około 10% chorych. U biorców HSCT PTLD przebiega agresywnie, często z zajęciem wielu narządów.

W klasycznych badaniach obrazowych (tomografia komputerowa) zmiany są podobne jak w innych chłoniakach. Większość zmian monomorficznych jest również awidna w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Obraz immunofenotypowy jest taki jak w innych chłoniakach, choć może się nieznacznie różnić. Na przykład rzadki podtyp PTLD pod postacią HL może przebiegać bez antygenu CD15. W większości monomorficznych B-komórkowych typów PTLD stwierdza się genom EBV i klonalną rearanżację genów dla immunoglobulin. Postacie PTLD wywodzące się z komórek T zazwyczaj zawierają klonalną rearanżację receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*).

Do postawienia rozpoznania histopatologicznego PTLD wymagane jest wykazanie procesu limfoproliferacyjnego u biorcy przeszczepu. Dodatkowo w PTLD poli- i monomorficznym należy wykazać zakłócenie architektury komórkowej przez proces limfoproliferacyjny oraz obecność oligoklonalnych lub monoklonalnych populacji komórkowych zidentyfikowanych za pomocą markerów komórkowych, na przykład antygenów różnicowania komórkowego (CD, *cell differentiation*) lub antygenów wirusowych. W przypadku aktywnego zakażenia EBV należy wykazać jego obecność w komórkach (DNA, RNA-EBER, *EBV-encoded RNA*).

Ocena stopnia zaawansowania

W przypadku postaci monomorficznych stopień zaawansowania ocenia się tak jak w chłoniakach — według klasyfikacji z Ann Arbor, za pomocą badania klinicznego i badań obrazowych (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 34).

Czynniki rokownicze

Za najważniejszy czynnik prognostyczny dla całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), potwierdzony w 5 badaniach w analizie jednoczynnikowej i 3 badaniach w analizie wieloczynnikowej, uważa się zły stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Ponadto w co najmniej 2 badaniach w analizie jednoczynnikowej wykazano negatywne znaczenie wieku, zajęcia OUN, wzrostu aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i lokalizacji pozawęzłowej.

Opublikowano kilka modeli prognostycznych dotyczących PTLD. Żaden z nich nie jest powszechnie stosowany, rekomenduje się więc klasyczny indeks rokowniczy dla agresywnych NHL, to jest *International Prognostic Index* (IPI) — okazał się on skuteczny w 3 badaniach (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 35). Doświadczenia Europejskiej Grupy ds. Leczenia PTLD, do której należy między innymi Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*), dowodzą znaczenia 3 obciążających czynników dla przewidywania OS: wieku powyżej 60. roku życia, przeszczepieniu narządów klatki piersiowej (płuco, serce) oraz braku odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w monoterapii. Ryzyko progresji jest również większe u chorych po przeszczepieniu narządów klatki piersiowej oraz u osób nieodpowiadających na leczenie rytuksymabem.

Różnicowanie

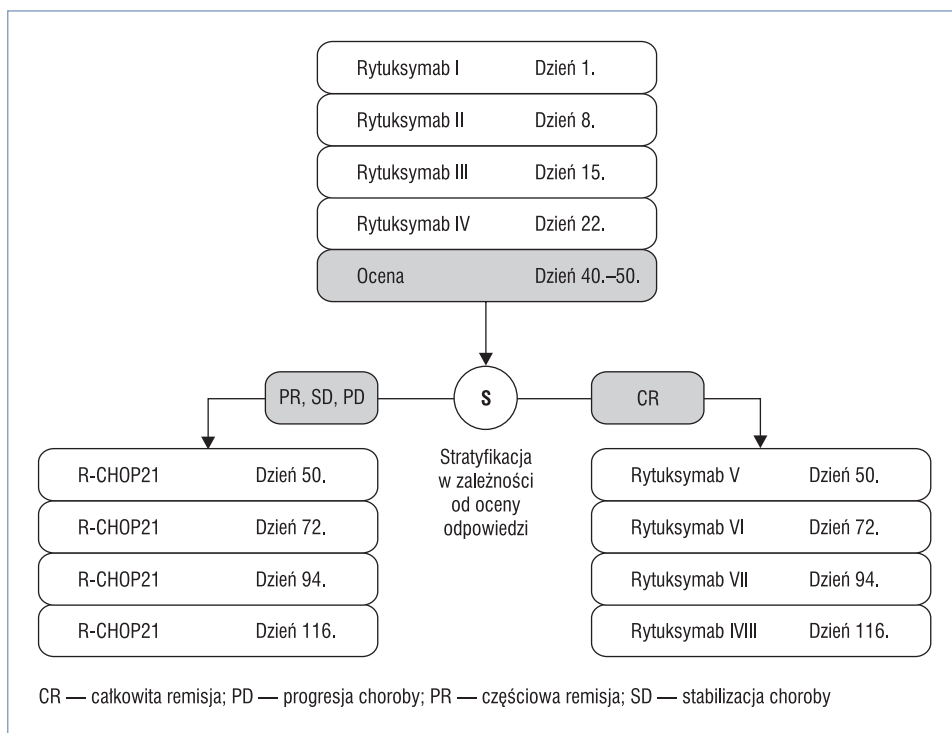
Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne należy różnicować przede wszystkim z procesami infekcyjnymi oraz chłoniakami (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*). Rozpoznanie PTLD u biorców szpiku może sprawiać dodatkowe trudności, ponieważ objawy mogą sugerować inne powikłania potransplantacyjne, takie jak choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, odrzucenie przeszczepu lub zakażenie cytomegalowirusem. Pomocna w ustaleniu rozpoznania jest ocena liczby kopii DNA EBV. Jej wysokie miano przy obecności objawów klinicznych może sugerować rozpoznanie PTLD. Monitorowanie miana EBV-DNA pozwala na identyfikację chorych zagrożonych rozwojem PTLD.

Leczenie

Podstawowym celem terapii jest wyleczenie PTLD przy jednoczesnym zachowaniu funkcji przeszczepionego narządu. Jednak leczenie PTLD stanowi nadal duże wyzwanie dla klinicysty, bowiem dotyczy wyselekcjonowanej grupy chorych obciążonych przewlekłą immunosupresją oraz często powikłaniami związanymi z chorobą, z powodu której doszło do przeszczepienia. Stąd ryzyko powikłań, szczególnie infekcyjnych, jest w tej grupie wysokie.

Obecnie nie ma obowiązującego jednolitego standardu postępowania. Większość ekspertów jednak zgadza się, że w pierwszej kolejności należy podjąć próbę, o ile jest to możliwe, zmniejszenia nasilenia immunosupresji. Zmniejszenie immunosupresji jest najbardziej skuteczne (40–50% chorych) w przypadku rozpoznania zmian wczesnych. Jeżeli nie uzyska się odpowiedzi w pierwszych 2–3 tygodniach, należy rozpocząć leczenie systemowe. Takie leczenie należy też rozpocząć od razu w przypadku pogarszającego się stanu chorego. W leczeniu systemowym rekomenduje się rytuksymab i schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Dotychczasowe doświadczenia wskazują po pierwsze, że toksyczność standardowej chemioterapii CHOP czy R-CHOP (rytuksymab-CHOP) stosowanej od początku w leczeniu najczęstszej monomorficznej postaci PTLD o obrazie DLBCL jest znacznie większa niż u immunokompetentnych biorców, po drugie, że część chorych odpowiada na leczenie rytuksymabem w monoterapii i po trzecie, że samo zmniejszenie immunosupresji bardzo rzadko wystarcza do regresji PTLD.

Na tej podstawie opracowano rekomendacje leczenia PLRG oparte na protokole Europejskiej Grupy ds. Leczenia PTLD, którego istotą jest leczenie sekwencyjne dostosowane do odpowiedzi klinicznej, czyli ze stratyfikacją ryzyka. Zaletą tego protokołu jest sekwencyjne stosowanie 2, wysoce skutecznych sposobów leczenia pierwszej linii u chorych na PTLD, to jest rytuksymabu w monoterapii, a następnie, o ile nie uzyskano całkowitej remisji (CR), rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią CHOP wspomaganą czynnikami wzrostu w profilaktyce pierwotnej. Stosowanie monoterapii rytuksymabem wiąże się z małą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, co jest szczególnie istotne na początku leczenia u chorych ze znacznym zaawansowaniem choroby, niewydolnością narządową lub zmniejszoną sprawnością. Kolejna zaleta tego protokołu wynika z tego, że chorzy uzyskujący CR po 4 cyklach leczenia rytuksymabem kontynuują to leczenie bez dołączania chemioterapii, co dodatkowo zmniejsza ryzyko powikłań. Zmniejszenie masy guza poprawia stan ogólny chorego i ułatwia bezpieczne podanie chemioterapii R-CHOP chorym, którzy tego wymagają, czyli tym, którzy nie uzyskali CR po samym rytuksymabie. Taki sekwencyjny sposób leczenia ze stratyfikacją ryzyka zmniejsza liczbę ciężkich i śmiertelnych powikłań obserwowanych dość często (8–10%) u chorych z PTLD poddawanych cytotoksycznej chemioterapii od



Rycina 14. Schemat protokołu leczenia potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych B-komórkowych

samego początku leczenia. Schemat protokołu przedstawiono na rycinie 14. W trakcie leczenia należy podawać profilaktycznie ciprofloksacynę oraz trimetoprim, a w przypadku zastosowania R-CHOP obowiązkowo zaleca się stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu w profilaktyce pierwotnej.

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne monomorficzne T-komórkowe leczy się tak jak T-komórkowe NHL (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Nie ma rekomendacji dotyczących leczenia opornych postaci PTL. Proponuje się stosowanie chemioterapii podobnych jak w drugiej linii leczenia DLBCL, w skojarzeniu z rytuksymabem lub bez niego, ale brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*, tab. 36).

Kryteria odpowiedzi na leczenie i monitorowanie przebiegu choroby

W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się klasyczne badania i kryteria, takie jak w NHL (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*, *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*). W przedstawionym protokole PLRG ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po 4 cyklach leczenia rytuksymabem. Potwierdzenie uzyskania CR jest istotne, bowiem ci chorzy kontynuują leczenie rytuksymabem w monoterapii przez kolejne 4 cykle, podczas gdy pozostali otrzymują 4 cykle R-CHOP.

Rokowanie

Analiza losów biorców przeszczepów narządowych pozwoliła stwierdzić, że wystąpienie PTLD w tej grupie wiązało się z ryzykiem zgonu wynoszącym 50–70%. Nowsze dane, w szczególności wyniki leczenia sekwencyjnego ze stratyfikacją ryzyka, wskazują na poprawę w tym zakresie. Odpowiedź na leczenie prowadzone według protokołu PLRG uzyskuje się u około 90% chorych na PTLD. Odsetek CR po leczeniu rytuksymabem w monoterapii wynosi około 20% i zwiększa się do 70% po dołączeniu chemioterapii CHOP. W pierwszym roku po zakończeniu leczenia u 90% chorych z CR nie dochodzi do progresji choroby.

Najlepiej rokują chorzy, którzy uzyskali CR po zastosowaniu rytuksymabu w monoterapii. Bardzo źle rokują chorzy bez odpowiedzi po zastosowaniu R-CHOP. W przypadku PTLD T-komórkowych najlepiej rokują chorzy z chłoniakiem z dużych komórek anaplastycznym, pozostali znacznie gorzej.

Szczególne sytuacje kliniczne

Metody leczenia chorych na PTLD, u których zmiany są zlokalizowane w OUN, różnią się od metod stosowanych przy typowych lokalizacjach, bowiem są takie jak u chorych z prawidłową czynnością układu odpornościowego: wykorzystuje się duże dawki metotreksatu w połączeniu z rytuksymabem oraz następnie duże dawki cytarabiny (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*). Podkreśla się znaczenie roli rytuksymabu w poprawie wyników leczenia, które do tej pory były niezadowalające. Zachęcające wyniki uzyskano po zastosowaniu rytuksymabu dokanałowo, w szczególności u dzieci. U chorych niekwalifikujących się do chemioterapii można stosować radioterapię z rytuksymabem w skojarzeniu z dużymi dawkami steroidów. Większość PTLD dotycząca OUN rozwija się w długim czasie po przeszczepieniu (ok. 25% nawet ponad 10 lat po przeszczepieniu).

Wśród biorców HSCT skumulowana częstość występowania PTLD wynosi 1% w ciągu 10 lat. Stwierdza się go u około 1% pacjentów po HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego oraz u 1–12% chorych po transplantacjach wykonanych od dawców niespokrewnionych. U tych chorych PTLD rozwija się najczęściej z komórek dawcy. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju PTLD w tej grupie należą: deplecja limfocytów T dawcy w materiale przeszczepowym, niezgodność genetyczna między dawcą i biorcą oraz nasilenie immunosupresji po transplantacji. W 80% są to PTLD zależne od EBV, zwykle występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu. Przebieg kliniczny PTLD jest cięższy po HSCT niż po przeszczepieniu narządów litych. W terapii stosuje się leczenie przeciwwirusowe, rytuksymab, chemioterapię CHOP, a także immunoterapię adoptywną pod postacią specyficznych limfocytów T dawcy wobec EBV.

Zalecane piśmiennictwo

- Caillard S., Lamy F.X., Quelen C. i wsp. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 682–693.
- Chen D.B., Song Q.J., Chen Y.X., Chen Y.H., Shen D.H. Clinicopathologic spectrum and EBV status of post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2013; 97: 117–124.
- Choquet S., Trappe R., Leblond V., Jager U., Davi F., Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007; 92: 273–274.

- De Pasquale M.D., Mastronuzzi A., De Vito R. i wsp. Unmanipulated donor lymphocytes for EBV-related PTLD after T-cell depleted HLA-haploidentical transplantation. *Pediatrics* 2012; 129: e189–e194.
- Dierickx D., Tousseyn T., Requile A. i wsp. The accuracy of PET in the detection of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *Haematologica* 2012; 12: Epub ahead of print.
- Ghobrial I.M., Habermann T.M., Maurer M.J. i wsp. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7574–7582.
- Herreman A., Dierickx D., Morscio J. i wsp. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single center series of 9 cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk. Lymphoma* 2013; 13: Epub ahead of print.
- Jagadeesh D., Woda B.A., Draper J., Evens A.M. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2012; 13: 122–136.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Szulgo A., Starzec W., Zaucha J.M. Aktualne rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych. *Hematologia* 2012; 3: 127–135.
- Trappe R., Oertel S., Leblond V. i wsp. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multi-centre phase 2 PTL-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 196–206.