

EBV-negatywny poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny u chorej po transplantacji wątroby

Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient after liver transplantation

Anna Szulgo¹, Wioletta Starzec¹, Bogdan Małkowski², Jan Maciej Zaucha³

¹Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

³Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Szpital Morski, Gdynia

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 60-letniej chorej z EBV-negatywnym potransplantacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym (PTLD), zlokalizowanym w jelicie grubym, który zdiagnozowano 5 lat po przeszczepieniu wątroby, wykonanym z powodu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B. Diagnostykę i leczenie PTLD prowadzono zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Początkowo zmniejszono dawkę leków immunosupresyjnych, a następnie chora otrzymywała rytuksymab w dawce 375 mg/m² dożylnie co 7 dni przez 4 tygodnie. Z powodu braku odpowiedzi do rytuksymabu dołączono chemioterapię według schematu CHOP. Po 4 cyklach uzyskano całkowitą remisję (CR), potwierdzoną w badaniach obrazowych. Niestety, chora nagle zmarła, pozostając w CR, najprawdopodobniej z powodu zatorowości płucnej.

Słowa kluczowe: poprzyszczepowe zespoły limfoproliferacyjne, wirus Epsteina-Barr, rytuksymab, chemioterapia, przeszczepienie wątroby

Hematologia 2012; 3, 2: 181–185

Abstract

We present a case of 60-years-old woman with post-transplant lymphoproliferative disorder, EBV-negative, that was diagnosed in the large intestine 5 years after liver transplantation due to hepatitis B virus infection. The diagnostic procedures and treatment were guided by the recommendations of the Polish Lymphoma Research Group. Firstly, reduction of immunosuppression was initiated followed by rituximab at a dose of 375 mg/m² intravenous every 7 days for 4 weeks. No response was observed and CHOP chemotherapy was added for subsequent 4 cycles. The patient achieved complete remission (CR) confirmed by a computed tomography. Unfortunately the patient died being in CR probably due to pulmonary embolism.

Key words: post-transplant lymphoproliferative disorder, Epstein-Barr virus, rituximab, chemotherapy, liver transplantation

Hematologia 2012; 3, 2: 181–185

Wprowadzenie

Potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) są rzadkimi, ale poważnymi, bo obciążonymi 50-procentową śmiertelnością, schorzeniami będącymi powikłaniami po przeszczepieniach narządów litych lub krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [1–8]. Częstość występowania PTLD po transplantacji narządów mięszszowych szacuje się na 1–20% [4, 9]. Wyróżnia się wczesne i późne postacie PTLD [1, 3, 5, 9–12]. Najczęściej zespoły te rozwijają się w pierwszym roku po transplantacji (postacie wczesne), zajmując przeszczepiony narząd [1–3, 5, 6, 8, 11, 12]. Postacie wczesne to przede wszystkim zmiany związane z niekontrolowaną proliferacją zainfekowanych wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) limfocytów B, spowodowaną zahamowaniem kontrolnych mechanizmów immunologicznych przez leki immunosupresyjne [1–3, 5, 6, 9, 13, 14]. Postacie późne (później niż rok po przeszczepieniu) występują rzadziej, częściej objawiają się w postaci guza pozawęzłowego i w większości zmian nie stwierdza się obecności genomu EBV [1, 5, 8, 11, 12, 15].

Rokowanie w przypadku PTLD zależy od klinicznych objawów choroby, od tego, kiedy rozpoczęto leczenie, i od jego rodzaju [16]. Wyodrębniono wiele prognostycznych czynników ryzyka, negatywnie wpływających na rokowanie u pacjentów z PTLD, takich jak zły stan ogólny chorego, guzy EBV-negatywne oraz zajęcie narządu przeszczepionego, a według *Mayo Clinic* niekorzystnym parametrem jest również monomorficzna postać PTLD [17, 18]. Udowodniono, że u pacjentów z dwoma lub większą liczbą czynników ryzyka prawdopodobieństwo zgonu z powodu PTLD jest 5-krotnie większe niż u chorych nieobciążonych czynnikami ryzyka lub obciążonych tylko jednym takim czynnikiem [17–19]. Późne postacie PTLD, które najczęściej są EBV-negatywne i histopatologicznie mają postać monomorficzną, charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym i szczególnie złym rokowaniem [1, 8, 11–14, 18].

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorej z rozpoznaniem późnej postaci EBV-negatywnego PTLD, który rozwinął się po transplantacji wątroby. U pacjentki uzyskano całkowitą remisję (CR, *complete remission*) choroby po zastosowaniu leczenia zgodnie z protokołem rekomendowanym przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*), opartym na leczeniu rytuksymabem w monoterapii lub w połączeniu

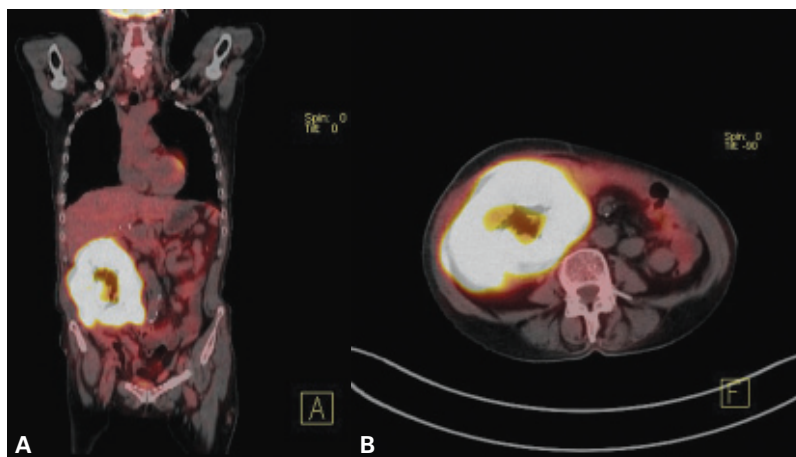
z chemioterapią według schematu CHOP (cyklofosfamid, adriblastyna, winkrystyna, prednizon).

Opis przypadku

W październiku 2009 roku na Oddział Chemioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy przyjęto 60-letnią chorą z rozpoznaniem chłoniaka z komórek B o wysokim wskaźniku proliferacyjnym Ki-67(+) 70%, dokonanym na podstawie biopsji guza kątnicy. U pacjentki, z powodu marskości wątroby w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), we wrześniu 2004 roku przeszczepiono ten narząd. Od tego czasu chora przyjmowała leki immunosupresyjne — takrolimus (FK 506, *Prograf*[®]) od 2004 roku w stopniowo zmniejszanych dawkach oraz prednizon od września 2004 do listopada 2006 roku.

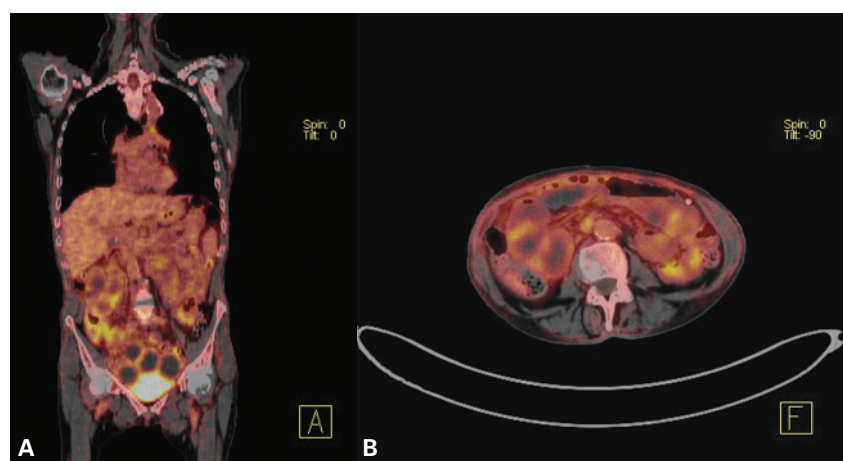
Przy przyjęciu do szpitala stan ogólny chorej oceniono na 2 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Spośród objawów ogólnych pacjentka zgłaszała zmniejszenie masy ciała o około 16 kg w ciągu pół roku oraz zlewne, nocne poty. W badaniu przedmiotowym stwierdzono w podbrzuszu patologiczny opór o średnicy 14 cm. W badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej w skojarzeniu z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) w obrębie jamy brzusznej uwidoczniło ognisko patologicznego metabolizmu glukozy o średnicy 124 × 113 × 142 mm, odpowiadające okolicy kątnicy i wstępnicy (ryc. 1A, B). Zmianę zobrazowano również ultrasonograficznie jako guz kątnicy o średnicy 130 × 84 × 76 mm. W wykonanej kolonoskopii uwidoczniło we wstępnicy guz, zajmujący prawie całe światło jelita grubego, miejscami owrzodziały, uniemożliwiający ocenę kątnicy.

Chorej zaproponowano postępowanie zgodne z protokołem rekomendowanym przez PLRG. W Zakładzie Patologii Centrum Onkologii w Warszawie potwierdzono rozpoznanie histopatologicznie monomorficznej postaci PTLD z CD20(+) i Ki-67(+++) w 100% komórek oraz LMP1(-). Przed rozpoczęciem leczenia wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) głowy, wykluczając zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, w której nie stwierdzono zajęcia szpiku przez proces nowotworowy, badania serologiczne w kierunku HBV i wirusowego zapalenia wątroby typu C (HBV, *hepatitis C virus*), badania na nosicielstwo ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), badania krwi w kierunku obecności wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i EBV



Rycina 1A, B. Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej w skojarzeniu z tomografią komputerową z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG PET-CT) przed leczeniem. Masa miękkotkankowa z cechami rozpadu w części środkowej, o wymiarach 124 × 113 × 142 mm, zajmująca prawie całą objętość jamy brzusznej po prawej stronie, ze znacznie nasilonym metabolizmem FDG SUV 39,2

Figure 1A, B. Positron emission tomography combined with computed tomography using 18F-fluorodeoxyglucose (FDG PET-CT) initial staging. Soft-tissue mass in the right abdomen 124 × 113 × 142 mm, with central necrosis with high FDG uptake, SUV 39.2



Rycina 2A, B. Policykliczna masa miękkotkankowa o objętości mniejszej niż w badaniach wstępnych, bez patologicznego metabolizmu 18F-fluorodeoksyglukozy

Figure 2A, B. Polycyclic soft-tissue mass in the abdomen. Persistent volume smaller than in initial examination, without pathological 18F-fluorodeoxyglucose uptake

metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz cytometrię przepływową (FCM, *flow cytometry*). Na podstawie badań obrazowych (CT jamy brzusznej, klatki piersiowej i miednicy oraz PET-CT) ustalono stopień zaawansowania na I XEB. W badaniach laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia spośród odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono stężenie hemoglobiny równe 9,3 g/dl, aktywność (dehydrogenazy mleczkowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynoszącą 1696 U/l

(norma 240–480 U/l) oraz obecność białka monoklonalnego klasy IgM typu kappa. Wykluczono zakażenie HBV, HCV i nosicielstwo HIV. Metodą PCR w czasie rzeczywistym nie wykryto DNA EBV ani CMV w krwi pełnej. Chorą zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka w ocenie wskaźnika prognostycznego odpowiedzi na leczenie rytuksymabem według Choqueta (> 1 czynnik ryzyka) [17, 20].

Od 7 do 26 września 2009 roku pacjentka była hospitalizowana w Instytucie Transplantologii Aka-

demii Medycznej w Warszawie, gdzie po wysunięciu podejrzenia PTLD podjęto decyzję o zmniejszeniu dawki leków immunosupresyjnych (takrolimus z dawki 2 mg–1,5 mg–0 do 1,5 mg–1,5 mg–0). Po objęciu opieki nad chora przez Centrum Onkologii w Bydgoszczy zmniejszoną dawkę takrolimusu (1,5 mg 2 razy/d.), w porozumieniu z prowadzącym pacjentkę transplantologiem z Instytutu Transplantologii, utrzymywano przez 6 tygodni, jednocześnie monitorując wymagane minimalne stężenie terapeutyczne leku we krwi. Mimo ograniczenia leczenia immunosupresyjnego nie uzyskano odpowiedzi klinicznej, dlatego — zgodnie z protokołem PLRG — pacjentka rozpoczęła leczenie rytuksymabem w monoterapii w dawce 375 mg/m² dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) w cyklach co 7 dni przez 4 tygodnie (w dniach 1., 8., 15., 22.). Po 4 dawkach rytuksymabu w badaniach obrazowych stwierdzono jedynie stabilizację choroby. Zgodnie z protokołem leczenia u chorych, u których nie uzyska się CR po 4 dawkach rytuksymabu, rozpoczyna się leczenie według schemat CHOP w dawkach typowych, w połączeniu z rytuksymabem (R-CHOP) co 21 dni. Zakłada się podanie 4 cykli, przy czym każdy jest wspomagany czynnikami wzrostu. Powyższe leczenie było powikłane wystąpieniem u chorej po 1 serii immunochemioterapii neutropenii 4. stopnia i małopłytkowości 3. stopnia według CTC (*Common Toxicity Criteria*). Po 4 cyklach R-CHOP uzyskano CR, a na podstawie badań CT i PET-CT odpowiedź na leczenie określono jako CR według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (ryc. 2A, B). Oznaczane metodą PCR EBV-DNA nadal było niewykrywalne. W kontrolnych badaniach obrazowych, po 4. tygodniach i po 3. miesiącach od zakończenia terapii, nadal utrzymywała się CR.

Pacjentka zmarła nagle w domu, 3 lipca 2010 roku. Przyczyna śmierci nie jest do końca znana. Klinicznie najbardziej odpowiadała zatorowości płucnej.

Dyskusja

W ciągu ostatnich 20 lat operacje przeszczepienia wątroby stały się częścią codziennej praktyki klinicznej. Wraz ze wzrostem liczby transplantacji wątroby i postępem w dziedzinie immunosupresji, przekładającym się na wydłużenie życia chorych, w ostatnich latach obserwuje się w Polsce zwiększającą się liczbę PTLD. Częstość występowania tego zepołu po przeszczepieniu wątroby ocenia się na 2–4% [8, 9, 21]. Z definicji każda niekontrolowana limfoproliferacja u chorych po przeszczepieniu narządowym jest formą PTLD. Większość PTLD to chłoniaki B-komórkowe, najczęściej z obecnością geno-

mu EBV [2]. Około 20% rozpoznanych przypadków PTLD to chłoniaki B-komórkowe EBV-negatywne [1, 8, 12, 21]. W przypadku PTLD rozwijającego się po przeszczepieniu wątroby dodatkowymi czynnikami obciążającymi są przeszczepienie spowodowane marskością na podłożu HCV, marskość poalkoholowa, jak również wiek chorych kwalifikowanych do transplantacji (> 50. rż.). Wśród chorych zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka zastosowanie przeciwciał antylimfocytowych (ATG i OKT3) uznaje się za niezależny czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na PTLD [7]. U opisanej chorej rozpoznano monomorficzny typ PTLD pod postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Do rozwoju PTLD u chorej predysponowały: wiek przekraczający 50 lat, zakażenie CMV w chwili przyjmowania przeszczepu wątroby oraz stosowanie takrolimusu przez 6 lat.

Leczenie PTLD w Polsce, jak również na świecie stanowi duże wyzwanie terapeutyczne, ponieważ nie ma obowiązującego standardu postępowania. Zazwyczaj rozpoczyna się je od ograniczenia immunosupresji, o ile jest taka możliwość, rzadko jednak powoduje to ustąpienie PTLD [15]. Redukcja immunosupresji u opisanej chorej nie była skuteczna, ale szansa uzyskania odpowiedzi u chorych z PTLD EBV-negatywnym, postacią monomorficzną i z wysoką aktywnością LDH nie jest duża [1, 14, 17].

Zastosowanie chemioterapii od samego początku leczenia jest obciążone znaczną toksycznością. Zwiększona toksyczność klasycznej chemioterapii wynika z nałożenia się działań niepożądanych chemioterapii i leków immunosupresyjnych w stosunku do układu krwiotwórczego oraz zwiększonej podatności chorych na zakażenia, związanej z upośledzonym funkcjonowaniem układu odpornościowego [15]. Z kolei monoterapia rytuksymabem nie jest wystarczająca u wielu chorych i również u opisanej chorej nie pozwoliła na uzyskanie CR, choć wiązała się z nieznaczną toksycznością [17]. Z tego względu rekomendowany przez PLRG, a opracowany przez Europejską Grupę Roboczą ds. Leczenia PTLD, protokół leczenia, łączy sekwencyjnie oba sposoby leczenia i z tego powodu wydaje się interesujący. Jego podstawą jest zastosowanie w pierwszej kolejności rytuksymabu w monoterapii. Chorzy, którzy uzyskają CR, kontynuują leczenie rytuksymabem do 8 cykli, zaś u pozostałych chorych do rytuksymabu dołącza się 4 cykle chemioterapii według schematu CHOP. Po pierwsze, taki sposób postępowania wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia według CTC na początku leczenia u chorych obciążo-

nych długotrwałą immunosupresją. Po drugie, zmniejsza się toksyczność cytostatyków po wstępnym leczeniu rytuksymabem z powodu mniejszej masy nowotworu. Po trzecie, leczenie cytostatykami jest ograniczone tylko do 4 cykli i dotyczy wyłącznie tych chorych, którzy nie uzyskali CR. Zapobiega to ciężkiej, a nawet śmiertelnej toksyczności, często obserwowanej w przypadku pacjentów z PTLD poddawanych cytotoksycznej chemioterapii.

Przebieg leczenia u opisywanej chorej potwierdza trafność wybranego sposobu leczenia. Biorąc pod uwagę związek między wielkością masy guza a toksycznością leczenia, należy podkreślić istotne znaczenie wczesnego wykrywania PTLD oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie. Wykorzystanie do tego celu badania PET-CT wydaje się metodą z wyboru [1, 17], co potwierdza przebieg leczenia u opisywanej chorej. Przyczyna jej niespodziewanego zgonu nie jest jasna, ale na pewno nie wynikała z progresji PTLD.

Istnieje potrzeba kontynuacji prospektywnych badań, które pozwolą lepiej zdefiniować populację pacjentów z PTLD, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania poszczególnych metod leczenia. Podstawą w wyborze leczenia powinna być stratyfikacja chorych, a u pacjentów z dobrym rokowaniem można odstąpić od stosowania intensywnej, toksycznej chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Vegso G., Hajdu M., Sebestyen A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation—classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol. Oncol. Res.* 2011; 17: 443–454.
2. Taylor A.L., Marcus R., Bradley J.A. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 56: 155–167.
3. Domingo Domenech E., De San Jose S., Gonzales-Barca E. i wsp. Post-transplant lymphomas: a 20 year epidemiologic, clinical and pathologic study in a single center. *Haematologica* 2001; 86: 715–721.
4. Blaes A.H., Peterson B., Barlett N., Dunn D., Morrison V. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation. *Cancer* 2005; 104: 1661–1667.
5. Caillard S., Lelong C., Pessione F., Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French Registry. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 2735–2742.
6. Gottschalk S., Rooney C., Cliona M. Rooney. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu. Rev. Med.* 2005; 56: 29–44.
7. Duvoux C., Pageaux G.P., Vanlemmens C. i wsp. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002; 74: 1103–1109.
8. Tsao L., Hsi E.D. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 131: 1209–1218.
9. Avolio A.W., Agnes S., Barbarino R. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders after liver transplantation: analysis of early and late cases in a 255 patient series. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 1956–1960.
10. Khedmat H., Taheri S. Early onset post transplantation lymphoproliferative disorders: analysis of international data from 5 studies. *Ann. Transplant.* 2009; 14: 74–77.
11. Khedmat H., Taheri S. Late onset post transplantation lymphoproliferative disorders: analysis of international data from 5 studies. *Ann. Transplant.* 2009; 14: 80–85.
12. Nelson B., Nalesnik M., Bahler D.W. i wsp. Epstein-Barr virus negative post-transplant lymphoproliferative disorders a distinct entity? *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 375–385.
13. Elstrom R.L., Andreadis C., Aqui V.N. i wsp. Treatment of PTLD with Rituxymab or Chemotherapy. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 569–576.
14. Opelz G., Dohler B. Lymphoma after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.* 2003; 4: 222–230.
15. Protokół Leczenia Pacjentów z Potransplantacyjnymi Zespołami Limfoproliferacyjnymi (PTLD), przeciwciałem Anti-CD20 Rytuksymabem, a następnie chemioterapią według schematu R-CHOP z uzupełniającym podaniem GCSF (zgodny z protokołem leczenia Europejskiej Grupy ds. Leczenia PTLD), www.plrg.pl.
16. Krenska A., Styczyński J., Dębski R., Pogorzala M., Małkowski B., Wysocki M., Skuteczna terapia zespołu limfoproliferacyjnego po przeszczepieniu allogenicznym komórek hematopoetycznych z powodu odpornej choroby Hodgkina. *Współ. Onkol.* 2009; 13: 85–89.
17. Parker A., Bowles K., Bradley A.J. i wsp. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients — BCSH and BTS Guidelines. *Br. J. Hematol.* 2010; 149: 693–705.
18. Leblond V., Dhedin N., Mamzer Brunnel M.F. i wsp. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 772–778.
19. 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.
20. Choquet S., Leblond V., Herbrecht R. i wsp. Efficacy and safety of rituxymab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053–3057.
21. Shimoda M., Kita J., Masato K., Sawada T., Kubota K. Epstein-Barr virus-negative lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *The Open Transplantation Journal* 2008; 2: 73–76.