

Aktualne rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych

Current recommendations of diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders

Anna Szulgo¹, Wioletta Starzec¹, Jan Maciej Zaucha²

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

²Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Oddział Onkologii i Radioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii, Szpital Morski, Gdynia

Streszczenie

Potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne (PTLD) są rzadkie, ale stanowią groźną komplikację po przeszczepieniu narządów lub komórek hematopoetycznych. Zwykle rozwijają się w pierwszym roku po transplantacji, ale częstość ich występowania różni się w zależności od rodzaju przeszczepianego organu, stosowanego leczenia immunosupresyjnego oraz statusu wirusa Epstein-Barr (EBV) u biorcy i dawcy. Większość PTLD należy do chłoniaków wywodzących się z komórek B, EBV-pozytywnych. Za rozwój PTLD odpowiada transformacja limfocytów B, najczęściej poprzez zakażenie EBV, łącznie z brakiem kontroli ze strony limfocytów T. Jednak obecnie notuje się coraz więcej przypadków PTLD EBV-negatywnych. Szacuje się, że częstość występowania PTLD wynosi po przeszczepieniu serca 1,0–6,3%, płuc — 4,2–10%, serca i płuc — 2,4–5,8%, nerek — 1–2,3%, a wątroby — 1–2,8% i aż 20% po przeszczepieniu jelita cienkiego. Leczenie PTLD rozpoczyna się od zmniejszenia dawek leków immunosupresyjnych. W przypadku nieuzyskania odpowiedzi w ciągu 2–4 tygodni należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. W pracy przedstawiono protokół leczenia PTLD rekomendowany przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków, składający się z sekwencyjnego podawania rytuksymabu w monoterapii, a następnie, w przypadku braku odpowiedzi, w skojarzeniu z chemioterapią CHOP.

Słowa kluczowe: potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne, wirus Epstein-Barr, rytuksymab, chemioterapia CHOP

Hematologia 2012; 3, 2: 127–135

Abstract

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are uncommon but a serious complication after solid organ or hematopoietic stem cell transplantation. The incidence is the highest during the first year after transplantation and varies according to the type of transplanted organ, type of immunosuppression and status for Epstein-Barr virus (EBV) infection. The majority of PTLD belongs to high-grade B-cell lymphomas, EBV-positive. The transformation of B lymphocytes usually by EBV infection uncontrolled by T cells is responsible for the

development of PTLD. However, more EBV-negative cases have been noted recently. It is estimated that PTLD occurs after a heart transplant in 1.0–6.3% of patients (pts), lung in 4.2–10% pts, heart and lungs in 2.4–5.8% pts, kidney 1–2.3% pts, liver 1–2.8% pts and as many as in 20% in patients after small bowel transplant. Treatment of PTLD begins with reduction of immunosuppression. If no response is achieved within 2–4 weeks, pharmacological treatment is necessary. Here we present and discuss a protocol of PTLD treatment recommended by the Polish Lymphoma Research Group, consisting of a sequential administration of rituximab in monotherapy and in combination with CHOP chemotherapy.

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

Hematologia 2012; 3, 2: 127–135

Wprowadzenie

W transplantacjach narządowych początkowo istotnym powikłaniem był zespół odrzucania przeszczepu. Wprowadzenie cyklosporyny A w 1979 roku spowodowało radykalne zmniejszenie częstości występowania oraz stopnia nasilenia reakcji odrzucania przeszczepionych narządów. Równoległe z postępowaniem w dziedzinie immunosupresji zaobserwowano jednak zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych w porównaniu z populacją zdrowych osób [1–4]. Wśród tych nowotworów najpoważniej rokowują chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, rak wątroby, płuc i jelit [4, 5]. Po raz pierwszy chłoniaka rozwijającego się po przeszczepieniu opisano w 1968 roku [5–8]. Penn, w swoim pionierskim doniesieniu w 1975 roku, udokumentował 241 przypadków wtórnych nowotworów po przeszczepieniu nerki, z czego chłoniaki stanowiły 26% [5, 9].

Definicja PTLD

Jednostka chorobowa, określona jako potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny (PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder), została zdefiniowana w 1984 roku [8]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) PTLD stanowi heterogenną grupę chorób limfoproliferacyjnych, począwszy od reaktywnego wzrostu (zmiany wczesne), poprzez rozrost polimorficzny (poliklonalny i monoklonalny), a skończywszy na monomorficznym, nie do odróżnienia od pierwotnych chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) [10–13]. W 2008 roku zmodyfikowano klasyfikację PTLD (tab. 1), w której wyróżniono 4 podtypy: zmiany wczesne, polimorficzne, monomorficzne (przypominające NHL B i T-komórkowe) oraz zmiany przypominające klasyczny chłonia-

Tabela 1. Aktualna klasyfikacja potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych (PTLD) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (2008) (źródła: [3, 5, 14])

Table 1. Current World Health Organization (WHO) classification of posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) (2008) (sources: [3, 5, 14])

I. Zmiany wczesne

- Hiperplazja plazmocytoza
- Zespół mononukleozopodobny

II. Polimorficzna postać PTLD

III. Monomorficzna postać PTLD (M-PTLD)

Nowotwory B-komórkowe:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)
- chłoniak Burkitta
- szpiczak plazmocytozy
- zmiany typu plazmocytoza
- inne

Nowotwory T-komórkowe:

- chłoniak T-komórkowy brzeżny, bliżej nieokreślony
- chłoniak wątrobowo-śledzionowy
- inne

IV. Chłoniak Hodgkina, typ PTLD

DLBCL — *diffuse large B-cell lymphoma*

ka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) [5, 14]. W zmianach wczesnych dochodzi do reaktywnej hiperplazji grudek chłonnych, ale bez zaburzenia architektury nacieczonej tkanki. Zmiany polimorficzne obejmują proliferacje różnych komórek układu chłonnego (immunoblastów, plazmocytoz, limfocytów małej i średniej wielkości), które nie spełniają kryteriów rozpoznania jakiegokolwiek chłoniaka. Zmiany monomorficzne są tożsame z rozpoznaniem u chorego po transplantacji chłoniaka, najczęściej

B-komórkowego (zwykle agresywnego, takiego jak chłoniak rozlany z dużych komórek B, typu Burkitta lub z komórek plazmatycznych), rzadziej — T/NK-komórkowego. Jedynym wyjątkiem są chłoniaki z małych limfocytów B, takie jak chłoniak grudkowy czy typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), których nie zalicza się do PTLD, mimo że pojawiają się u biorcy przeszczepu [5].

Epidemiologia

Częstość występowania PTLD po przeszczepieniach narządów litych wynosi od 1% do 20% i różni się w zależności od przeszczepianego narządu, wieku pacjenta, intensywności leczenia immunosupresyjnego oraz statusu immunologicznego wirusa Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [3, 5, 13, 15–20]. Szacuje się, że częstość występowania PTLD wynosi po przeszczepieniu serca 1,0–6,3%, płuc — 4,2–10%, serca i płuc — 2,4–5,8%, nerek — 1–2,3%, —wątroby — 1–2,8% (w niektórych doniesieniach sięga nawet 4%) i aż 20% po przeszczepieniu jelita cienkiego [5, 6, 13, 19, 21, 22].

Zaobserwowano znaczący wzrost zachorowań na PTLD wśród dzieci, sięgający 20% u biorców wątroby, płuc lub serca [5, 13, 19]. Częstość występowania PTLD zależy od czasu, jaki upłynął od transplantacji i jest największa w pierwszym roku po transplantacji [5, 13, 19, 23, 24].

Według 18. corocznego raportu Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, *International Society for Heart and Lung Transplantation*) u 3,5% spośród 30 882 biorców przeszczepów serca doszło do rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu serca, przy czym u 29% z nich wystąpił PTLD. Po 5 latach od transplantacji u 8,8% chorych rozpoznano nowotwór złośliwy, z czego w 12,5% przypadków był to PTLD.

Ponadto u 4,4% spośród 3339 biorców przeszczepu płuc doszło do rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu, przy czym u 53,1% stwierdzono PTLD. Po 5 latach u 5,8% pacjentów rozpoznano nowotwór złośliwy; u 16,7% był to PTLD [3].

Wśród biorców krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) łączna częstość występowania PTLD wynosi 1% w ciągu 10 lat [3, 18, 23].

Rozpoznanie

By dokonać rozpoznania histopatologicznego PTLD, wymagane jest wykazanie procesu limfopro-

liferacyjnego 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 wirusowych. W przypadku aktywnego zakażenia EBV należy wykazać jego obecność w komórkach (DNA, RNA-EBER-EBV, *encoded RNA* lub białka EBV) [10]. W Europie i Stanach Zjednoczonych około 85% przypadków PTLD wywodzi się z limfocytów B [5, 13].

Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

Za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia PTLD uważa się stan immunosupresji oraz zakażenie EBV, stwierdzone w 85% przypadków [3, 5, 13, 15, 18, 19, 22, 24]. Czynnikiem inicjującym powstanie patologicznego rozrostu jest supresja układu odpornościowego, którego konsekwencją jest zmniejszenie liczby cytotoksycznych limfocytów T. To z kolei prowadzi do niekontrolowanej proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych EBV. Ze względu na fakt, że klony te mają przewagę pod względem namnażania się, dochodzi do ich przerosłu, co powoduje dominację kilku linii lub pojedynczej linii limfocytów B zakażonych EBV. Klony te wydają się podatne na dalsze transformacje genetyczne, na przykład strukturalne transformacje onkogenów i przeciwnowotworowych genów supresyjnych. W tych warunkach może dojść do wyodrębnienia w pełni stransformowanej populacji monoklonalnych limfocytów B, co następnie prowadzi do rozwoju chłoniaka, czyli monoklonalnego rozrostu limfocytów [3]. Danych dotyczących roli EBV w etiopatogenezie PTLD dostarczyły badania hybrydyzacji wirusowego DNA [3, 25] oraz stwierdzenie, za pomocą technik immunohistochemicznych, obecności antygeny jądrowego wirusa EBNA (*Epstein-Barr virus nuclear antigen*) u pacjentów z PTLD [26]. Stosując przeciwciała monoklonalne, stwierdzono obecność białek fazy latentnej cyklu EBV — LMP-1 oraz EBNA-2. Białka te charakteryzują się potencjałem onkogennym, co może prowadzić do aktywacji genów wirusowych lub komórkowych [3, 27, 28].

Śród leków immunosupresyjnych, których stosowanie powiązane z wysokim ryzykiem rozwoju PTLD, wyróżnia się przeciwciała OKT3 (przeciwciała przeciw CD3), globulinę antylimfocytarną (ATG, *antithymic globuline*), cyklosporynę oraz takrolimus [5, 13, 18, 15, 22, 29, 30]. Takrolimus

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych (źródło [5])

Table 2. Risk factors of posttransplant lymphoproliferative disorders development (source [5])

Immunosupresja
Rodzaje stosowanych leków: cyklosporyna, takrolimus, OKT3, ATG itd.
Nasilenie immunosupresji
Dawka kumulacyjna leków immunosupresyjnych
EBV
EBV-seronegatywny biorca
Niezgodność między dawcą a biorcą (seronegatywny biorca a seropozytywny dawca)
Infekcja EBV (pierwotna infekcja i reaktywacja EBV)
Inne wirusy: wirus ludzkiej białaczki z komórek T, wirus cytomegalii, wirus opryszczki typ 8, wirus zapalenia wątroby typu C, SV 40
Typ transplantowanego organu: nerki < wątroba < serce < serce/płuco < płuco < jelito cienkie < przeszczepienie wielu organów
Wiek: < 10 lat, > 60 lat
HLA: niektóre podtypy HLA-B, niezgodności w zakresie HLA-DR
Ostry epizod odrzucenia przeszczepu
Polimorfizm genów cytokin: mała produkcja gamma-interferonu
Rearanżacje chromosomalne i mutacje genów: <i>c-MYC</i> , <i>N-RAS</i> , <i>p53</i> , <i>BCL-6</i>

OKT3 (*orthoclone OKT3*; *muronomab CD3*) — mysie przeciwciała monoklonalne przeciw CD3; ATG (*antithymic globuline*) — globuliny antytymocytarne; EBV (*Ebstein-Barr virus*) — wirus Ebstein-Bar; SV 40 — *simian virus 40*; HLA (*human leucocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

uważa się za jeden z najsilniejszych czynników supresorowych aktywności EBV-specyficznych limfocytów cytotoksycznych, zwiększających 2–5-krotnie ryzyko rozwoju PTLD [5, 13]. Dodatkowym czynnikiem w etiopatogenezie PTLD podczas leczenia cyklosporyną A lub takrolimusem jest prawdopodobnie hamowanie wywołanej przez antygeny aktywacji genu IL-2, co prowadzi do hamowania prawidłowej reakcji limfocytów T [3, 31].

Wśród innych czynników ryzyka rozwoju PTLD (tab. 2) wymienia się: wiek biorcy przeszczepu (< 10 lat lub > 60 lat), chorobę nowotworową w wywiadzie, rodzaj transplantowanego organu i stosowanych leków immunosupresyjnych, stopień zgodności w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leucocyte antigens*), status EBV zarówno dawcy, jak i biorcy przeszczepu, zakażenie wirusem ludzkiej białaczki z limfocytów T (HTLV, *human T lymphocyte leukemia virus*),

opryszczki typu 8 (HHV-8, *human herpes virus 8*), cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), SV 40 (*simian virus 40*) i zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), transplantację z powodu autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub pierwotnej marskości żółciowej [5, 18].

Potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny u biorców przeszczepu narządowego w większości przypadków rozwija się z komórek biorcy. Rzadkie przypadki PTLD z komórek dawcy dotyczą przeszczepów wątroby i płuc, i najczęściej dotyczą przeszczepianego narządu. U biorców HSCT PTLD rozwija się najczęściej z komórek dawcy [30]. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju PTLD u tych chorych należą: deplecja limfocytów T dawcy w materiale przeszczepowym, niezgodność genetyczna między dawcą a biorcą oraz nasilenie immunosupresji po transplantacji [24, 30].

Wystąpienie PTLD EBV-pozytywnego najczęściej ma miejsce w pierwszym roku, w przeciwieństwie do przypadków EBV-negatywnych rozpoznawanych nawet wiele lat po przeszczepieniu (tzw. postaci późne, później niż roku od przeszczepieniu) [4, 5, 16, 18, 19, 23, 24, 29, 32–35]. W związku z powyższym część badaczy uważa, że te przypadki należy rozpatrywać jako odrębne jednostki chorobowe [4]. Po raz pierwszy przypadki PTLD EBV-negatywnego zdiagnozowano u pacjentów 3,5–12 lat po przeszczepieniu nerki [35]. Nie ustalono ich jednoznacznej etiopatogenezy. Badacze biorą pod uwagę możliwość wtórnej utraty genomu EBV oraz wpływ innych wirusów, na przykład CMV, SV40 [4, 5, 22]. Przypadki PTLD, w których komórkach nie udało się potwierdzić zakażenia EBV, histopatologicznie najczęściej cechują się postacią monomorficzną o agresywnym przebiegu klinicznym [18, 29, 33].

Aspekty genetyczne

Praktycznie we wszystkich przypadkach monomorficznej postaci PTLD (M-PTLD, monomorphic PTLD) i w większości przypadków polimorficznej PTLD (P-PTLD, polymorphic PTLD), stwierdza się klonalne rearanżacje genów kodujących immunoglobuliny lub receptory limfocytów T. Natomiast w zmianach wczesnych stwierdza się jeszcze poliklonalny układ genów immunoglobulin [3, 36].

Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań dotyczących zmian w genach, o których wiadomo, że mają swój udział w patogenezie chłoniaków. Nieprawidłowości dotyczące *c-MYC*, *N-RAS* i *p53* były rzadkie i stwierdzano je głównie w M-PTLD. Mutacje w odcinku 5' niekodującym genu *BCL6*

występują w większości przypadków M-PTLD, jak również w połowie przypadków P-PTLD i wiążą się z agresywnym przebiegiem klinicznym [3, 37].

Dotychczas opublikowano bardzo niewiele doniesień dotyczących badań cytogenetycznych w PTLD. W przeprowadzonym niedawno badaniu przy użyciu techniki porównawczej analizy genomów 37 pacjentów z PTLD wykazano wartość prognostyczną braku równowagi genomu u pacjentów z PTLD ($p < 0,04$), stwierdzonej zarówno w przypadkach M-PTLD, jak i P-PTLD. Zaobserwowano również, że chromosomalne nie zrównoważenie jest o wiele bardziej złożone (3 nieprawidłowości w porównawczej hybrydyzacji genomu) w EBV-negatywnych przypadkach PTLD, w porównaniu z przypadkami EBV-pozytywnymi ($p < 0,02$) [3, 38].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny PTLD jest niejednorodny. Wyróżniono dwie grupy pacjentów, u których przebieg kliniczny się różni. Pierwszą grupę stanowią młodzi chorzy (średnia wieku 21 lat), u których wystąpiły objawy mononukleozopodobne niedługo po przeszczepieniu lub po reakcji odrzucania przeszczepu, zaś zmiany PTLD częściej pojawiają się w przeszczepionym narządzie w postaci objawów przypominających reakcje odrzucania przeszczepu (postacie wczesne do roku od transplantacji) [3, 18, 23, 32]. Śmiertelność w tej grupie chorych wynosi 50%, mimo pierwotnie dobrej odpowiedzi na leczenie [3]. Drugą grupę stanowią starsi pacjenci (średnia wieku 47 lat), u których często kilka lat po przeszczepieniu rozwija się miejscowo zaawansowany guz pozawęzłowy (postacie późne — więcej niż rok

po transplantacji) [3, 32, 34]. U chorych z późną postacią PTLD zaobserwowano również predylekcję do ośrodkowego układu nerwowego (30% zmian) [5, 13, 39]. Progresja kliniczna nowotworu u tych chorych była często opóźniona, lecz mimo to w większości przypadków prowadziła do zgonu [3].

Leczenie PTLD

Redukcja immunosupresji

Rekomendacje dotyczące leczenia PTLD przedstawiono w tabeli 3. Powszechnie akceptowanym, wstępnym postępowaniem w leczeniu pacjentów, u których istnieje podejrzenie wystąpienia PTLD po przeszczepieniu narządów mięszszowych, jest ograniczenie immunosupresji (RIS, *reduction of immunosuppression*) do poziomu niezbędnego (zwykle o 25–50%) w celu podtrzymywania tolerancji przeszczepionego narządu [3, 5, 6, 13, 20, 24, 30, 35]. Idealna RIS powinna być prowadzona przez kilka miesięcy, ale nie zawsze jest to możliwe — szczególnie w agresywnych przypadkach PTLD. Najczęściej efekty RIS są widoczne po 2–4 tygodniach [5, 13, 20, 24, 40]. To postępowanie terapeutyczne, opisane po raz pierwszy w pracy Starzla z 1984 roku [8], u niektórych chorych prowadzi do trwałej remisji choroby bez potrzeby dalszego leczenia. Mimo obiecujących doniesień retrospektywnych [40] wydaje się oczywistym, że jedynie niewielka część pacjentów ze zmianami wczesnymi lub polimorficznymi odnosi korzyści z RIS. Mimo to, u wszystkich pacjentów z PTLD, z wyjątkiem tych po HSCT, należy zmniejszyć intensywność leczenia immunosupresyjnego. Skuteczność RIS, według oceny Tsai z 2001 roku, zależy od takich czynników,

Tabela 3. Rekomendacje terapii PTLD, opracowane na podstawie klasyfikacji poziomów dowodów i stopni rekomendacji stosowanej przez Amerykańską Agencję Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (źródło [20])

Table 3. Recommendations for PTLD therapy according to classification of evidence levels and grades of recommendations used by US Agency for Healthcare Research and Quality (source [20])

Terapia	Rekomendacje*
Ograniczenie immunosupresji (RIS), jeśli to możliwe	BIII
Przeciwciało anty-CD20 (rytuksymab) po RIS	BIII
Rytuksymab + chemioterapia, jeśli progresja lub brak zadowalającej remisji po zastosowaniu RIS i rituksymabu	BIII
Rytuksymab + chemioterapia w chłoniakach o agresywnym przebiegu i z zajęciem krytycznych narządów	IVC
Leczenie chirurgiczne	IIIC
Radioterapia	IIIC

*rekomendacje wg „Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients — BCSH and BTS Guidelines” [20]; III — dowód uzyskany na podstawie właściwie zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak: badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków; IV — dowód oparty na raportach lub opiniach komisji ekspertów i/lub doświadczeniach klinicznych respektowanych autorytetów; B — wymaga dostępności do dobrze prowadzonego badania klinicznego, bez randomizowanych badań klinicznych na temat rekomendacji (poziomy dowodów IIa, IIb, III); C — wymaga dowodu uzyskanego na podstawie raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub klinicznych doświadczeń respektowanych autorytetów. Wskazuje brak bezpośrednio obowiązujących badań klinicznych o dobrej jakości (poziom dowodów IV); RIS — *reduction of immunosuppression*

jak aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), niewydolność narządowa i zajęcie wielu narządów przez PTLD. W przypadku braku powyższych czynników ryzyka u 90% chorych udaje się uzyskać obiektywne odpowiedzi na stosowanie RIS [20, 40]. Uważa się, że u pacjentów z EBV-pozytywnym PTLD, RIS może być jedyną wystarczającą metodą leczenia, natomiast w przypadku EBV-negatywnych jest to mało prawdopodobne [5, 29, 32, 41].

Immunoterapia

— przeciwciała monoklonalne

W przypadkach PTLD, w których nie uzyskano właściwej odpowiedzi na RIS, można zastosować w monoterapii rytuksymab, czyli monoklonalne przeciwciało wobec antygeny CD20 występującego na powierzchni limfocytów B. Istnieje wiele doniesień potwierdzających skuteczność takiego leczenia u pacjentów z PTLD, zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii. Remisje uzyskuje się u 44–65% chorych przy niewielkiej toksyczności [17, 20, 41, 42]. U około 25% pacjentów monoterapia rytuksymabem nie jest efektywna ze względu na wczesne nawroty choroby. W celu identyfikacji chorych odnoszących największą korzyść ze stosowania rytuksymabu po RIS Choquet zaproponował w 2006 roku zastosowanie wskaźnika prognostycznego uwzględniającego trzy czynniki ryzyka: wiek (> 60. rż.), stan ogólny pacjenta według ECOG 2-4 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) i podwyższoną aktywność LDH [20, 42]. Sugeruje się, że rytuksymab w monoterapii nie jest wystarczająco skuteczny u chorych z grup średniego (1 czynnik) i wysokiego (> 1 czynnik) ryzyka, natomiast w przypadku braku czynników ryzyka (grupa niskiego ryzyka) jest rekomendowanym leczeniem PTLD, jeśli nie uzyskano odpowiedzi na RIS. W grupach chorych obciążonych średnim i wysokim ryzykiem zaleca się rozpoczynanie terapii od rytuksymabu z chemioterapią [20, 42]. W przewidywaniu odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem prawdopodobną rolę może odgrywać status EBV. Oertel i wsp. [43] zaobserwowali, że w EBV-negatywnym PTLD rytuksymab w monoterapii nie umożliwia uzyskania wystarczających odpowiedzi i chorzy wymagają zastosowania chemioterapii w późniejszym okresie leczenia [20, 43], co podkreśla odmienną biologię PTLD EBV-pozytywnych i negatywnych.

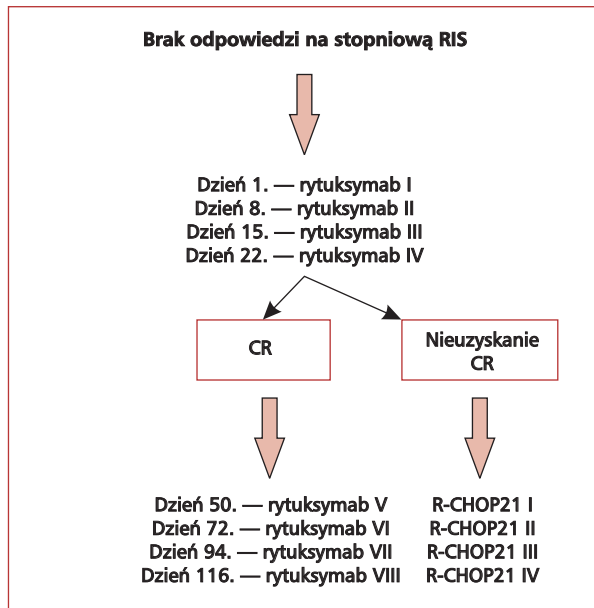
Leczenie skojarzone: immunoterapia z chemioterapią

U chorych, u których nie osiągnięto remisji bądź wystąpiła progresja, mimo stosowania RIS

i rytuksymabu w monoterapii, rekomendowanym leczeniem jest rytuksymab z chemioterapią opartą na antracyklinach [20]. Takie leczenie, poprzedzone RIS, powinno się natychmiast rozważyć u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka o agresywnym klinicznie przebiegu oraz w przypadku zajęcia przez PTLD ważnych narządów [5, 13, 20, 42, 44]. Mamzer-Bruneel i wsp. [45] leczyli 10 chorych z PTLD po przeszczepieniu nerki za pomocą chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Uzyskano 6 całkowitych remisji (CR, *complete remission*) i 2 częściowe remisje (PR, *partial remission*), doszło jednak także do 2 zgonów związanych z leczeniem. Garrett i wsp. [46] opisali 4 chorych, u których osiągnięto CR po leczeniu zgodnie ze schematem CHOP [46]. Uzyskane wyniki sugerują, że zespoły PTLD są wrażliwe na chemioterapię, a działania niepożądane są do zaakceptowania. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie chemioterapii od samego początku leczenia jest obciążone ryzykiem śmiertelnych powikłań [3, 47, 48]. Dołączenie rytuksymabu do chemioterapii CHOP (R-CHOP) pozwoliło na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz osiągnięcie wyższego całkowitego wskaźnika odpowiedzi (65–100%), w tym więcej CR, w porównaniu ze stosowaniem rytuksymabu w monoterapii [20, 49]. Retrospektywna analiza chorych z późną postacią PTLD, przeprowadzona przez Tulpule w 2005 roku, wskazała na poprawę wyników leczenia po zastosowaniu rytuksymabu z chemioterapią [20, 50]. Leczenie skojarzone jest jednak obciążone znacznie większą toksycznością. Należy podkreślić, że w wybranych przypadkach mało zaawansowanej choroby możliwe jest również leczenie wyłącznie chirurgiczne czy radioterapeutyczne [3, 5, 20].

Rekomendacje dotyczące leczenia PTLD w Polsce

Ze względu na brak obowiązującego standardu leczenia chorych na PTLD, wynikający z rzadkości tego schorzenia w Polsce (ok. 10 przypadków/rok), Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) podjęła współpracę z Europejską Grupą ds. leczenia PTLD, która rekomenduje leczenie sekwencyjne dostosowane do odpowiedzi klinicznej (ryc. 1). Zaletą tego protokołu jest sekwencyjne stosowanie dwóch, wysoce skutecznych sposobów leczenia pierwszej linii u chorych na PTLD, tj. rytuksymabu w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią CHOP. Stosowanie rytuksymabu w monoterapii wiąże się z małą częstością występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia według WHO. W momencie rozpoznania PTLD u części pa-



Rycina 1. Schemat leczenia potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych według Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (źródło [3]). RIS — redukcja immunosupresji; CR — całkowita remisja, R-CHOP21 — rytuksymab + CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizon) podawany co 21 dni

Figure 1. The treatment plan of posttransplant lymphoproliferative disorders according to the Polish Lymphoma Research Group (source [3]); RIS — reduction of immunosuppression; CR — complete remission; R-CHOP21 — rituximab + CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) administered every 21 days

pacjentów zastosowanie chemioterapii w pierwszej linii jest nieodpowiednie ze względu na znaczne rozprzestrzenienie choroby, niewydolność narządową lub zmniejszoną sprawność. Jednak czas trwania odpowiedzi u tych chorych zwykle jest krótki, dlatego nieodzowna wydaje się intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie CHOP. Za następowym zastosowaniem chemioterapii przemawia również fakt mniejszej toksyczności cytostatyków po wstępnym leczeniu rytuksymabem ze względu na mniejszą masę nowotworu. Taki sposób postępowania może zapobiec ciężkiej lub nawet śmiertelnej toksyczności, dość często obserwowanej u chorych z PTLD poddawanych chemioterapii cytotoksycznej od początku leczenia. Ponadto liczbę kursów chemioterapii cytotoksycznej według schematu CHOP zmniejszono z klasycznych 6–8 kursów do 4, co niewątpliwie dodatkowo ogranicza jej toksyczność. Zaletą stosowanego protokołu jest również fakt, że u chorych z CR po 4 kursach monoterapii rytuksymabem utrzymane zostaje leczenie samym

rytuksymabem, bez konieczności dołączania chemioterapii CHOP [3]. Dotychczasowa obserwacja sugeruje, że taki sposób leczenia jest optymalny, zarówno pod względem toksyczności, jak i skuteczności. Wyniki wcześniejszej wersji protokołu stosowanego przez Europejską Grupę ds. leczenia PTLD, w której intensyfikację leczenia prowadzono za pomocą CHOP, a nie R-CHOP, wskazują, że chorzy — uzyskawszy CR — mają 74% szans na 5-letnie przeżycia wolne od zdarzeń [51].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę rzadkość występowania PTLD i brak uznanego standardu postępowania, wydaje się rozsądnym zachęcić wszystkich leczących tego typu zespoły do korzystania z protokołu leczenia rekomendowanego przez PLRG w ramach prowadzonego ogólnoeuropejskiego badania obserwacyjnego. Protokół jest dostępny na stronie PLRG: www.plrg.pl. Wstępne wyniki tego badania będą przedstawione na tegorocznej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of the Clinical Oncology*).

Piśmiennictwo

1. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant. Proc.* 1999; 31: 1260–1262.
2. Vasudev B., Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 523–528.
3. Protokół leczenia pacjentów z potransplantacyjnymi zespołami limfoproliferacyjnymi (PTLD) przeciwciałem anti-CD20 rytuksymabem, a następnie chemioterapią według schematu R-CHOP z uzupełniającym podaniem G-CSF (zgodny z protokołem leczenia Europejskiej Grupy ds. leczenia PTLD); www.plrg.pl
4. Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 254–264.
5. 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.
6. Jain A., Nalesnik M., Reyes J. i wsp. posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation. A 20-year experience. *Ann. Surg.* 2005; 236: 429–437.
7. Doak P.B., Montgomerie J.Z., North J.D., Smith F. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br. Med. J.* 1968; 4: 746–748.
8. Starzl T.E., Nalesnik M.A., Porter K.A. i wsp. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1: 583–587.
9. Penn I. The incidence of malignancies in transplant recipients. *Transplant. Proc.* 1975; 7: 323–326.
10. Krenska A., Styczyński J., Dębski R., Pogorzala M., Małkowski B., Wysocki M. Skuteczna terapia zespołu limfoproliferacyjnego po przeszczepieniu allogenicznym komórek hematopoetycznych z powodu opornej choroby Hodgkina. *Współ. Onkol.* 2009; 13: 85–89.

11. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000; 36: 69–86.
12. Harris N.L., Swerdlow S.H., Frizzera G. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders. W: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (red.). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon 2001: 264–269.
13. 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.
14. Swerdlow S.H., Webber S.A., Chadburn A. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD). W: WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon 2008: 343–350.
15. Joh J.W., Park K.C., Choi I.S. i wsp. Three cases of posttransplant lymphoproliferative disorder in recipients of liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2000; 32: 2260–2261.
16. Domingo-Domenech E., De Sanjose 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.
17. Blaes A.H., Peterson B.A., Bartlett N., Dunn D.L., Morrison V.A. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation. *Cancer* 2005; 104: 1661–1667.
18. Tsao L., Hsi E.D. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 131: 1209–1218.
19. 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.
20. 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. Haematol.* 2010; 149: 693–705.
21. Geramizadeh B., Malek-Hosseini S.A., Bahador A. i wsp. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after liver transplantation: report of 5 cases among more than 550 liver transplants in Iran. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13: 417–419.
22. 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.
23. Khedmat H., Taheri S. Early onset post transplantation lymphoproliferative disorders: analysis of international data from 5 studies. *Ann. Transplant.* 2009; 14: 74–77.
24. Gottschalk S., Rooney C.M., Heslop H.E. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev. Med.* 2005; 56: 29–44.
25. Hanto D.W., Sakamoto K., Purtilo D.T. i wsp. The Epstein-Barr virus in the pathogenesis of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Surgery* 1981; 90: 204–213.
26. Crawford D.H., Thomas J.A., Janossy G. i wsp. Epstein-Barr virus nuclear antigen positive lymphoma after cyclosporin A treatment in patient with renal allograft. *Lancet* 1980; 1: 1355–1356.
27. Tosato G., Blaese R.M. Epstein-Barr virus infection and immunoregulation in man. *Adv. Immunol.* 1985; 37: 99–149.
28. Wang D., Liebowitz D., Kieff E. The truncated form of the Epstein-Barr virus latent-infection membrane protein expressed in virus replication does not transform rodent fibroblasts. *J. Virol.* 1988; 62: 2337–2346.
29. Opelz G., Dohler B. Lymphoma after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.* 2003; 4: 222–230.
30. Styczyński J., Gil L., Piątkowska M., Włodarczyk Z. Zespół limfoproliferacyjny EBV-zależny po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych i transplantacjach narządowych: podobieństwa i różnice. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41: 35–44.
31. Granelli-Piperino A., Andrus L., Steinman R.M. Lymphokine and non-lymphokine mRNA levels in stimulated human T cells: kinetics, mitogen requirements and effects of cyclosporine A. *J. Exp. Med.* 1986; 163: 922–937.
32. 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.
33. 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.
34. Khedmat H., Taheri S. Late onset post transplantation lymphoproliferative disorders: analysis of international data from 5 studies. *Ann. Transplant.* 2009; 14: 80–85.
35. Levin K.J. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Pathol. Oncol. Res.* 1997; 3: 177–182.
36. Oertel S.H., Zeidler K., Grefer J. i wsp. Monotherapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with posttransplant lymphoproliferative disease: results of a multicentre phase II study. *Blood* 2002; 100: abstrakt 573.
37. Knowles D.M., Cesarman E., Chadburn A. i wsp. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995; 85: 552–565.
38. Cesarman E., Chadburn A., Liu Y.F. i wsp. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. *Blood* 1998; 92: 2294–2302.
39. Evens A.E., Choquet S., Kroll A. i wsp. Primary central nervous system (PCNS) post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 65 cases in the modern era. *Blood* 2011; 118: abstrakt 879.
40. Tsai D., Hardy C., Cristine L. i wsp. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow UP of 42 adult patient. *Transplantation* 2001; 71: 1076–1088.
41. Dufour J.F., Fey M.F. What is the current treatment of PTLD after liver transplantation? *J. Hepatol.* 2006; 44: 23–26.
42. Choquet S., Leblond V., Herbrecht R. i wsp. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006; 107: 3053–3057.
43. Oertel S.H.K., Verschuuren E., Reinke P. i wsp. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2901–2906.
44. Carbone A., Gloghini A., Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *The Oncologist* 2008; 13: 577–585.
45. Mamzer-Bruneel M.F., Lome C., Morelon E. i wsp. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-

- kidney transplant lymphoproliferation: a report of 16 cases observed in a single center. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3622–3632.
46. Garret T.J., Drusin R.E., Schulman L.L. i wsp. Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone chemotherapy. *Cancer* 1993; 72: 2782–2785.
 47. Oertel S., Riess H. Molecular biology of hematopoiesis and treatment of leukemias and lymphomas. *Acta Haematologica* 1997; 98 (supl. 1): 25.
 48. Choquet S., Trappe R., Leblond V., Jäger U., Frederic Davi F., Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007; 92: 273–274.
 49. Elstrom R.L., Andreadis C., Ahyi V.N. i wsp. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 569–576.
 50. Tulpule S., Mikhael G., Kazmi M. i wsp. Cell post transplant lymphoproliferative disorder complicating solid organ transplantation (B-PTLD): a single centre review reporting 1) results with chemo-immunotherapy(CHOP/R) and 2) the predictive ability of FDG-PET scanning to correlate with long term overall survival. *Blood* 2005; 106: abstrakt 1500.
 51. Trappe R., Oertel S.H.K., Leblond V. i wsp. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicenter phase 2 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 196–206.