

Nowotwory u chorych po transplantacjach narządów

Małgorzata Kowal

W ostatnich latach wraz ze zwiększeniem liczby transplantacji i postępowaniem w leczeniu immunosupresyjnym rośnie częstość występowania nowotworów u biorców narządów. W pracy omówiono nowotwory, które mogą wikłać przebieg po przeszczepie. Przedstawiono najnowsze dane dotyczące poprzyszczepowych limfoproliferacji (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) oraz nowotworów przeszczepionych od dawcy.

PTLD jest powszechnym powikłaniem u chorych po transplantacjach narządów i szpiku. Stanowi 16% wszystkich nowotworów rozpoznawanych u biorców przeszczepów. Ryzyko wystąpienia uzależnione jest od rodzaju przeszczepionego narządu. Ostatnie badania sugerują wpływ różnych wariantów antygenów HLA na ryzyko rozwoju tej limfoproliferacji. PTLD jest zróżnicowaną grupą chorób, charakteryzującą się niekontrolowaną proliferacją limfocytów najczęściej typu B, do której dochodzi w następstwie przewlekłej immunosupresji. W ok. 90% przypadków PTLD stwierdza się w komórkach nowotworowych obecność genomu wirusa Epstein-Barra (EBV), co sugeruje jego udział w proliferacji. Patogeneza guzów PTLD bez udziału EBV jest nieznana. Przypuszcza się, że proliferacja może być wynikiem stałej stymulacji limfocytów, związanej z chimeryzmem potransplantacyjnym i/lub rearanżacją genu c-myc. Występowanie w przeszczepie zarówno komórek dawcy, jaki i biorcy, tłumaczy dwojakie pochodzenie PTLD. Pochodzenie komórek limfoidalnych (od dawcy lub biorcy) determinuje właściwości chłoniaka. Manifestacja kliniczna zależy od lokalizacji zmian, ale opisywane są przypadki bezobjawowe. Pomimo postępu w rozpoznawaniu i leczeniu PTLD charakteryzuje wysoka śmiertelność, która wynosi 40-80% u dorosłych biorców narządów mięszczywych oraz 90% u chorych po allogenicznym transplantacjach szpiku. Późne ujawnienie się choroby i uogólnienie zmian oraz współistnienie zapalenia wirusowego wątroby typu B lub C, zwiększa ryzyko śmierci. Leczenie limfoproliferacji zazwyczaj obejmuje redukcję lub odstawienie immunosupresji. Do leczenia zlokalizowanych guzów w mózgu wykorzystuje się radioterapię. Obiecujące jest wykorzystanie monoklonalnych przeciwciał, skierowanych przeciw proliferującym komórkom B.

U chorych z limfoproliferacją po przeszczepach narządowych są próby stosowania EBV-specyficznych, efektorowych komórek T.

Z praktycznego punktu widzenia, w przypadku stwierdzenia u biorcy nowotworu pochodzącego od dawcy, należy rozważyć możliwość przypadkowego przeniesienia go wraz z przeszczepem. Według danych z ostatnich lat ryzyko niewykrytego nowotworu u dawcy oceniono na 1,3%, a przeszczepienia komórek nowotworowych na 0,2%. Aby zapobiec przypadkowemu przeszczepieniu nowotworu należy: przeprowadzić szczegółowe badanie dawcy, w czasie pobierania narządu dokładnie zbadać pozostałe, wykonać biopsję zmienionych narządów oraz w miarę możliwości przeprowadzić autopsję.

Organ transplant recipients with post-transplantation malignancies

Over the last few years, with the general increase of the number of transplants performed and the progressively wider use of immunosuppressive treatment, transplant-associated malignancy has become more frequent. The reviews malignancies which can complicate the posttransplant period and discusses the prevalence of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) and transmission of tumors from organ donors. PTLD are common after solid organ or bone marrow transplantations and occur in up to 16% of solid organ transplant recipients. The risk of developing PTLD is related to the type of transplanted organ. Recent studies suggest an influence of HLA variants on the risk of developing PTLD. PTLD represents a heterogenous group of abnormal lymphoid proliferations, generally of B cells, that occur in the setting of chronic immunosuppression. Nearly all PTLDs, i.e. some 90% are associated with the presence of Epstein-Barr virus genomes in the tumor cells, suggesting the role of this virus as an agent of proliferation. The origin of EBV-negative PTLDs remains obscure. It suggests constant stimulation of lymphocytes related to the chimeric posttransplantation status and/or the rearrangement of c-myc gene. Allograft recipients harbour both donor or host cells and PTLD could arise from either host or donor lymphocytes. The origin of tumoral cells determines particular features of the lymphoma. Symptoms of PTLD

are related to the site of tumor growth, but asymptomatic diseases were also observed. Despite the progress in diagnosis and treatment of PTLTD the overall mortality is high, about 40-80% in adult recipients of solid organs and approaching 90% in patients after allogenic bone marrow transplants. The late onset, multiple involvement and infection with hepatitis C or B virus associated with PTLTD increase the risk of death. The treatment of PTLTD usually includes reduction or withdrawal of immunosuppression. Radiotherapy has also been used in the treatment of localized tumors in the CNS. A promising therapeutic option to control B cell proliferation is anti-B cell monoclonal antibody therapy. Cellular therapy with EBV-specific cytotoxic T lymphocytes is under investigation in patients with PTLTDs after solid organ transplantation.

On practical grounds, the tumor in the recipient may represent the possibility that occult malignant tumors can accidentally be transmitted from the donor during organ transplantation.

According to the data of recent years the estimated the risk of having a donor with an undetected malignancy is 1.3% and the risk of transmitting cancer is 0.2%. Precautions to prevent cancer transmission include meticulous preoperative screening of donors, careful examination of all organs at the time of harvesting, biopsy of any suspicious lesions, and routine donor autopsy, if possible.

Słowa kluczowe: poprzesczepowa choroba limfoproliferacyjna, nowotwory przeszczepione od dawcy

Key words: posttransplant lymphoproliferative disease, donor transmitted malignancies

W ostatnich trzech dekadach dokonał się ogromny postęp w transplantacjach narządów mięszsowych. Postęp dotyczy zarówno techniki chirurgicznej, jak i postępowania immunosupresyjnego w okresie po przeszczepie. Wraz z wydłużeniem czasu przeżycia biorców narządów, obserwuje się u nich zwiększoną liczbę nowotworowych powikłań. Rocznie rozpoznaje się u biorców 1-2% nowotworów. Ich liczba zwiększa się o 1-2% w kolejnym roku stosowania leków immunosupresyjnych [1]. Przewlekły stan immunosupresji jest główną przyczyną rozwoju nowotworów uwarunkowanych czynnikami zakaźnymi [2]. Następtwem są nowotwory związane patogenetycznie z wirusami brodawczaka ludzkiego, tj. rak podstawnomórkowy skóry oraz nowotwory indukowane wirusem Epstein-Barra, tj. poprzesczepowe limfoproliferacje. Najwyższy wskaźnik rozpoznawania dotyczy nowotworów skóry, nerek oraz proliferacji układu chłonnego i wynosi 5-10%. Wieloletnie leczenie azatiopryną zwiększa ryzyko wystąpienia guzów litych.

U biorców narządów występowanie nowotworów jelita grubego, płuc, gruczołu krokowego, żołądka, przełyku, trzustki, jajnika i nerki jest odpowiednio prawie 2-krotnie oraz 15-krotnie większe w porównaniu z pozostałą populacją [1]. Podobnie u biorców przeszczepów szpiku częstość występowania nowotworów jest 5,13 razy większa niż w pozostałej populacji [3].

Ale przyczyny tego stanu rzeczy są zupełnie inne niż u chorych po przeszczepie narządów litych. Przed przeszczepieniem allogenicznego szpiku, chory otrzymuje wysokodawkową chemioterapię i/lub jest poddawany naświetlaniu całego ciała. Natomiast po przeszczepie leczenie immunosupresyjne prowadzi się do czasu osiągnięcia immunologicznej tolerancji pomiędzy dawcą i biorcą. U tych chorych podstawową przyczyną występowania wtórnych nowotworów jest mutagenne działanie leczenia stosowanego w okresie poprzedzającym przeszczep (chemio- i/lub radioterapia) [2]. W obserwowanej przez 8,5 roku po przeszczepie grupie 557 chorych, u 31 z nich rozpoznano wtórne nowotwory. Najczęściej były to raki płaskokomórkowe skóry i jamy ustnej [3]. Wśród nowotworów układu krwiotwórczego stwierdzono pochodzące

od dawców – ostrą białaczkę nielimfoblastyczną oraz szpiczaka plazmocytoowego.

Poprzesczepowe choroby limfoproliferacyjne

Potencjalnym ryzykiem leczenia immunosupresyjnego u chorych po transplantacji narządów są chłoniaki złośliwe. Do 1981 roku były one określane mianem mięsaków immunoblastycznych (*immunoblastic sarcoma*). Poprzesczepowe choroby limfoproliferacyjne (*posttransplantation lymphoproliferative disorders*, PTLTD) są rozpoznawane od ponad 30 lat. Uważane są za najpoważniejsze powikłania, które mogą pojawić się po transplantacji [4]. Definicja PTLTD obejmuje zarówno łagodne, poliklonalne rozrosty tj. zapalne oraz odczynowe, ale również rozsiane, monoklonalne limfoproliferacje, o agresywnym przebiegu, typu chłoniaka immunoblastycznego [4].

Klasyfikacja PTLTD, opublikowana w 1999 roku, jest wynikiem porozumienia pomiędzy American Society of Hematopathology i World Health Organization [5]. Łącznie z różnorodną grupą (*miscellaneous lesions*) wyróżnia się trzy główne kategorie PTLTD (Tab. I). Według głównego ośrodka rejestrującego występowanie nowotworów w okresie po transplantacji, Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR), PTLTD stanowi 16% wszystkich nowotworów rozpoznawanych u biorców przeszczepów [6].

Ryzyko wystąpienia patologicznej proliferacji limfocytów uzależnione jest między innymi: od rodzaju przeszczepianego narządu, intensywności stosowanej immunosupresji, braku lub obecności zakażenia EBV, a także od wieku chorych.

Zwiększone ryzyko rozwoju PTLTD występuje u najmłodszych i najstarszych biorców. U dzieci poddanych transplantacji nerek obserwuje się dziesięciokrotnie częstsze występowanie PTLTD, aniżeli wśród dorosłych chorych (10,1% vs 1,2%) [7]. Tę różnicę przynajmniej częściowo można wytłumaczyć większą proporcją EBV seroujemnych dziecięcych biorców w porównaniu z dorosłymi. W opublikowanych ostatnio badaniach grupy francuskiej za jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju PTLTD u 230 dorosłych biorców przeszczepów nerek stwierdzono

Tab. I. Klasyfikacja przeszczepowych chorób limfoproliferacyjnych [wg 13]

Kategoria	Charakterystyka
Wczesne zmiany	<ul style="list-style-type: none"> - Poliklonalne - Odczynowa hiperplazja plazmocytoza lub atypowa hiperplazja limfoidalna - Zakażenia mononukleazo-podobne - Zachowanie utkania narządu objętego zmianą (węzeł chłonny lub migdałek) - Młodszy wiek - W ciągu 3 miesięcy po transplantacji - Spontaniczna regresja lub po redukcji dawki immunosupresji
Polimorficzne zmiany	<ul style="list-style-type: none"> - Dojrzałe komórki B - Monoklonalne - Zatarcie utkania narządu objętego zmianą - Brak mutacji onkogenów - Prawidłowe badania cytogenetyczne - Różna odpowiedź na odstawienie immunosupresji
Monomorficzne zmiany	<ul style="list-style-type: none"> - Monoklonalne złośliwe chłoniaki B-komórkowe obejmujące: <ul style="list-style-type: none"> a) rozlane chłoniaki z dużych komórek B (immunoblastyczne, centroblastyczne, anaplastyczne) b) chłoniak t. Burkitta lub podobny do ch. Burkitta c) szpiczak plazmocytowy d) zmiany plazmocytoza-podobne - Rzadko, T- i NK- komórkowe nowotwory - W niektórych nieprawidłowości cytogenetyczne lub mutacja ras lub p53
Różnorodne zmiany (<i>miscellaneous lesions</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Chłoniak Hodgkina - Chłoniak Hodgkino-podobny - Występuje głównie po allogenicznym transplantacjach szpiku

wiek powyżej 60 lat [8]. W porównaniu z ogólną populacją ta grupa chorych jest bardziej podatna na wszelkiego rodzaju proliferacje.

Kluczową rolę w rozwoju PTLD odgrywa stan wirerii EBV, oceniany jako: wczesne RNA EBV, utajone białko błonowe EBV oraz DNA EBV tkanek nowotworowych [8, 9]. U biorców narządów, u których przed transplantacją nie stwierdzano genomu EBV, zapadalność na PTLD oceniano na ok. 10%, w przeciwieństwie do braku występowania limfoproliferacji u chorych serododatnich [9]. Podkreślenia wymaga fakt, że wszyscy początkowo EBV seronegatywni chorzy ulegają serokonwersji po transplantacji.

Pierwotne zakażenie EBV związane jest z 10-krotnie większą częstotliwością występowania PTLD, aniżeli reaktywacja utajonego [10]. Ocenia się, że PTLD w 90% są proliferacjami B-komórkowymi, które w 90-95% przypadków wykazują obecność genomu wirusa Epstein-Barra (EBV) [11]. Jest on głównym onkogenym wirusem, biorącym udział w leukemogenezie, zwłaszcza u chorych z obniżoną odpornością. Białko błonowe latentnej postaci EBV poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego, tzw. czynnika jądrowego kappa limfocytów powoduje transformację limfocytów [12]. Ponadto wirus EBV syntetyzuje wiele białek, między innymi białko LMP1, o właściwościach onkogennych [13]. LMP1 przy współudziale innych białek, chroniąc limfocyty B przed apoptozą, jest odpowiedzialne za proliferację. W prawidłowych warunkach proliferacja jest hamowana przez sprawny układ immunologiczny gospodarza, a zwłaszcza limfocyty T. Immunosupresja w okresie po transplantacji

powoduje utratę nadzoru komórek T nad zwiększającą się liczbą zainfekowanych EBV limfocytów B. Część z nich nie proliferuje aktywnie, ale pełni rolę komórek pamięci. Ta populacja limfocytów B wykazuje obecność latentnej formy wirusa, antygenowo nieaktywnej. Może to tłumaczyć brak reakcji na ich obecność ze strony T-komórkowego nadzoru [13]. Komórki tworzące guzy PTLD wykazują nasiloną proliferację, której mechanizm nie jest do końca poznany. Jest prawdopodobne, że proliferujące limfocyty B hamują układ immunologiczny gospodarza równolegle do supresji limfocytów T, wywołanej np. przez cyklosporynę (CsA) [14]. Okazuje się, że CsA może indukować łagodne, skórne T komórkowe proliferacje, tzw. pseudochłoniaki. Jest możliwe, że CsA powoduje wahania w regulatorowym systemie limfocytów T. W efekcie mogłoby dochodzić do ich niekontrolowanej ekspansji. Powyższe rozważania patogenetyczne mogą przynajmniej częściowo tłumaczyć jednoczesne występowanie chłoniaków B i T komórkowych odpowiednio u 2 biorców nerek, pobranych od jednego dawcy [15].

Patogeneza guzów PTLD bez genomu EBV jest nieznaną. Przypuszcza się, że czasami proliferacja może być wynikiem stałej stymulacji limfocytów związanych z chimerizmem potransplantacyjnym [16]. Niewykluczony jest udział w patogenezie rearanzacji c-myc, która ze zwiększoną częstotliwością występuje w tych przypadkach, co mogłoby przemawiać za odrębnością EBV-ujemnych PTLD [17]. Cechą różniącą PTLD z udziałem EBV i bez, jest fakt ich wcześniejszego pojawiania się od momentu transplantacji, odpowiednio do 6 miesięcy vs powyżej 5 lat [18].

W rejestrze CTTR odnotowano przypadek PTLD bez udziału EBV, który pojawił się po 25 latach od transplantacji [11]. Niemniej największą liczbę zachorowań obserwuje się w pierwszym roku po transplantacji, ze stabilizacją po trzech latach. Po 5 latach kumulatywny wskaźnik występowania PTLD wynosił 1,18%.

Za niezależny czynnik ryzyka rozwoju PTLD uważa się intensywność i rodzaj immunosupresji, prowadzonej w zależności od specyfiki transplantacji [8, 19]. Po przeszczepieniu narządu litego chory otrzymuje immunosupresję do końca życia. Po raz pierwszy Swinnen i wsp [19] donosili o zwiększonej zapadalności na potrasplantacyjne chłoniaki w zależności od kumulacyjnej dawki leków immunosupresyjnych. Użycie monoklonalnego przeciwciała anty CD3 w dawce kumulacyjnej przekraczającej 75 mg wiązało się z 38% prawdopodobieństwem wystąpienia PTLD. Zmniejszeniu dawki anty CD3 towarzyszyło tylko 6% prawdopodobieństwo rozwoju PTLD. Wyniki badań Caillard i wsp. [8] wskazały również na obniżenie wskaźnika przeżycia u chorych otrzymujących azatioprynę. Dość powszechne stosowanie leku przed 1996 rokiem korelowało z późnym początkiem wystąpienia PTLD i rozsiałym charakterem zmian. Analiza wielowariantowa u biorców nerek wykazała, że stosowaniu takrolimusu towarzyszy znamienne mniejsze występowanie guzów litych, w porównaniu z cyklosporyną [1]. Zmniejszenie zapadalności na nowotwory obserwowano u biorców przeszczepów otrzymujących w ramach immunosupresji: sirolimus lub ewerolimus, będące inhibitorami TOR (*target-of-rapamycin*) oraz mykofenolat [1].

Podkreśla się, że na występowanie patologicznej limoproliferacji wpływa również rodzaj przeszczepianego narządu. U biorców wątroby lub nerek częstość wystąpienia PTLD wynosi ok. 1-4% vs 5-9% u chorych po transplantacji serca i płuc [20]. Najwyższe ryzyko PTLD, dochodzące do 19%, występuje po transplantacji jelit [21]. U chorych po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek hematopoetycznych, częstość PTLD jest oceniana w przybliżeniu na 1-2% [22]. Ryzyko jest wielokrotnie wyższe i sięga nawet 24%, jeśli materiał przeszczepowy zostanie pozbawiony limfocytów T, celem zmniejszenia objawów GvHD.

Subklewe i wsp. [23] porównywali allele, haplotypy i 3 *loci* haplotypów między grupą 155 chorych z PTLD, a 1996 chorymi po transplantacjach narządowych. Badania wykazały różnice sugerujące możliwość wpływu ekspresji HLA na rozwój PTLD. Stwierdzono, że ekspresja HLA-A03 i HLA-DR7 działa jak czynnik chroniący przed limfoproliferacją. Natomiast ekspresji HLA-B18 i HLA-B21 towarzyszyło zwiększone występowanie PTLD. Obserwowane skojarzenia, świadczące o podatności do rozwoju PTLD u indywidualnych chorych, prawdopodobnie są związane z czynnością układu immunologicznego, który może ulegać modyfikacji przez zakażenie EBV i/lub prowadzone leczenie immunosupresyjne [23].

Występowanie w przeszczepie zarówno komórek dawcy, jak i biocyty tłumaczy dwojakie pochodzenie PTLD. Po transplantacjach szpiku dominują guzy z limfocytów dawcy [8]. Fakt ten jest oczywisty, biorąc pod

uwagę, że kondycjonująca chemioterapia i napromienianie całego ciała niszczy układ chłonny biocyty. Przeszczerpy narządów mięszsowych, które zawierają względnie małą liczbę limfocytów dawcy, powodują, że większość (ok. 76%) nowotworów wywodzi się z limfocytów biocyty [24]. Pochodzenie komórek limfoidalnych determinuje przebieg choroby (Tab. I). PTLD pochodzące od biocyty pojawiają się później (odpowiednio 12 vs 4 miesiące), są przeważnie rozsiane, częsta jest ich lokalizacja pozawęzłowa i dość powszechne jest zajęcie mózgu [8]. Rzadko są indukowane zakażeniem EBV. Więcej niż 50% chorych umiera z powodu progresji [24]. Chłoniaki, które pochodzą od dawcy, stanowią ok. 24% przypadków PTLD. Przeważnie naciekają przeszczep i sąsiednie tkanki. U większości z nich wykazano ścisły związek z wirusiem EBV oraz prowadzoną immunosupresją [8]. Ich regresję obserwuje się po redukcji leków immunosupresyjnych i związaną z tym poprawą odpowiedzi cytotoksycznej gospodarza, co może tłumaczyć lepsze rokowanie.

Niejasny patogenetycznie jest jednoczesny rozwój klonalnych proliferacji B komórkowych, pochodzących zarówno od dawcy, jak i biocyty, 5 miesięcy po przeszczepie nerki oraz trzustki [25]. Polimorficzne zmiany proliferacyjne, pochodzące od biocyty, obserwowano w obrębie wątroby i układu nerwowego, natomiast w przeszczepionej nerce pochodziły one od dawcy.

W chwili rozpoznania PTLD w ok. 50-80% stwierdza się zajęcie licznych narządów, w pozostałych przypadkach zasięg choroby może być ograniczony do jednego ogniska (np. jednego węzła chłonnego) [26, 27]. Dwie trzecie przypadków PTLD lokalizuje się pozawęzłowo, 1/3 nacieka węzły chłonne, które, obok zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym, należą do najczęściej zajmowanych [11].

W prawie jednej trzeciej przypadków (28%) miejscem naciekania może być przeszczepiany narząd [27]. Do rzadkich przypadków należy występowanie potrasplantacyjnych białaczek. Manifestacja kliniczna zależy od lokalizacji zmian, ale opisywane są również przypadki bezobjawowe, które wykrywa się przypadkowo. Według ostatnio opublikowanego francuskiego rejestru chorób limfoproliferacyjnych, występujących po transplantacjach, pięć lat przeżyło 61% chorych, a przy mózgowej lokalizacji jedynie 53% chorych. Najlepsze rokowanie i 5-letnie przeżycia osiąga grupa 81% chorych w przypadku gdy PTLD jest ograniczony do narządu przeszczepionego [8]. Szczegółowa obserwacja przeszczepu i wczesne wykrycie zmian, które niejednokrotnie można chirurgicznie usunąć, decyduje o dobrym rokowaniu.

PTLD nadal stanowi grupę chorób o dużej śmiertelności, pomimo niewątpliwego postępu w ich rozpoznawaniu i leczeniu. Jest przyczyną zgonu ok. 40-80% dorosłych biorców narządów mięszsowych i 90% chorych po allotransplantacji komórek macierzystych szpiku [28]. Prawie 80% chorych umiera w ciągu pierwszych 6 miesięcy po ustaleniu rozpoznania PTLD [8]. Zwiększona podatność biocyty na niekorzystne czynniki, np. powikłania zapalne, toksyczne leczenie PTLD obciąża rokowniczo. Według Caillard i wsp. [8] u 64% chorych z PTLD

Tab. II. Charakterystyka PTLD w zależności od pochodzenia komórek limfoidalnych [wg 24]

	Guzy pochodzące z limfocytów biorycy	Guzy pochodzące z limfocytów dawcy
Liczba chorych	79	25
Wiek (lata)	1-72, śr 51	14-68, śr 47
Narządy przeszczepiane (liczba chorych)	Nerki – 30	Nerki – 12
	Serce – 35	
	Wątroba – 5	Wątroba – 11
	Serce+płuca – 4	
	Płuca – 7	Płuca – 2
Czas od wykonania przeszczepu do rozpoznania PTLD (miesiące)	1 – 240, śr 12	1 – 9, śr 4
Histologia guza	PH – 6	
	PBCL – 26	PBCL – 9
	MALT – 1	
	PIB – 21	PIB – 11
	MM – 6	MM – 1
	BL – 1	BL – 1
Lokalizacja guza	TL – 2	
	Przeszczep – 7	Przeszczep – 23
	Rozsiany – 52	Szpiczek – 1
	Nieokreślono – 20	Nieokreślono – 1
Przebieg	Bez obj. PTLD – 8 (25%)	Bez obj. PTLD – 19 (80%)
	Z obj. PTLD – 3 (10%)	Nawrót – 1
	Zgon niezw. z PTLD – 3 (10%)	Zgon niezw. z PTLD – 3 (12%)
	Zgon zw. z PTLD – 18 (56%)	Zgon zw. z PTLD – 1 (5%)
	Nieznany – 47	Nieznany – 1

PH – plazmocytowa hiperplazja

PBCL – (*polymorphic B-cell lymphoma*) polimorficzny chłoniak B komórkowy

MALT – chłoniak typu MALT

PIB – (*plasmacytoid immunoblastic lymphoma*) plazmocytoidalny chłoniak immunoblastyczny

MM – (*myeloma multiplex*), szpiczak plazmocytowy

BL – (*Burkitt-like lymphoma*) chłoniak podobny do ch. Burkitta

TL – (*T-cell lymphoma*) chłoniak T komórkowy

przyczyną zgonu było powikłanie infekcyjne w postaci zapalenia wątroby, natomiast u pozostałych 36% śmierć była spowodowana progresją chłoniaka. Za istotny czynnik ryzyka śmierci po raz pierwszy uznano wirusowe zakażenie wątroby typu B i C. Tylko 48% chorych z zakażeniem HBV lub HCV przeżyło rok. W Mayo Clinic po ponad 30-letniej obserwacji 107 chorych z rozpoznaniem PTLD, przy pomocy wielowariantowej analizy, za czynniki rokownicze najbardziej obciążające przeżycie uznano: zły stan ogólny 3^o i 4^o według WHO, monomorficzny typ proliferacji oraz zajęcie organu przeszczepionego [27].

Postępowanie terapeutyczne PTLD jest od ponad 20 lat jednym z największych problemów związanych z transplantacjami narządów. Z dotychczasowych przesłanek patogenetycznych wynika kilka kierunków terapii. Podstawą leczenia jest redukcja dawek lub odstawienie leków immunosupresyjnych, co wiąże się z ryzykiem odrzucenia przeszczepu [12]. Dobrą odpowiedź na ten sposób leczenia wykazują chłoniaki, które pochodzą od dawcy, ponieważ dzięki alloantygenom są bardziej wrażliwe na działanie układu immunologicznego gospodarza [24]. Chłoniaki pochodzące od biorycy wymagają dodatkowo konwencjonalnej chemioterapii (najczęściej CHOP,

cyklofosfamid, daunorubicyna, winkrystyna, prednizon), ponieważ ograniczenie leczenia do redukcji/odstawienia immunosupresji nie przynosi skutków. Podkreśla się, że stosowanie konwencjonalnej chemioterapii w uogólnionych przypadkach budzi wątpliwości, z powodu małej efektywności przy towarzyszącej znacznej śmiertelności [26]. Modyfikacja leczenia polegająca na redukcji dawek immunosupresji, stosowana u 3/4 chorych, tylko w 20% przypadków powoduje długotrwałe remisje [27]. Przy zlokalizowanych procesach, zwłaszcza w centralnym układzie nerwowym, poleca się radioterapię [29]. Ostatnio sugeruje się terapię rapamycyną, która, utrzymując stan immunosupresji pozwalający na zachowanie przeszczepu, byłaby jednocześnie efektywna wobec komórek guza [30]. Najnowocześniejsze metody leczenia obejmują monoklonalne przeciwciała (mp) przeciw komórkom B. Opublikowano obiecujące rezultaty po zastosowaniu mp anty-CD20 [31] oraz skojarzenia mp anty-CD21 i anty-CD24 [32]. Duże nadzieje wiązano z zastosowaniem komórkowej immunoterapii adopcyjnej z użyciem stymulowanych interleukiną-2 aktywowanych komórek LAK (*lymphokine activated killer*) [33]. Użycie tej metody w opornych przypadkach PTLD dało odpowiedź tylko

w 30% przypadków. Innym rodzajem terapii stosowanej w przypadkach PTLD występujących po transplantacjach szpiku jest immunoterapia komórkowa przy użyciu EBV – specyficznych, efektorowych komórek T, uzyskanych od dawcy (35). Biorcom przeszczepów EBV seropozytywnym, z grupy wysokiego ryzyka rozwoju PTLD, w ramach terapii wyprzedzającej proponuje się generowane, autologiczne EBV – specyficzne, cytotoxiczne komórki T (34).

Nowotwory przeszczepione od dawcy

Z praktycznego punktu widzenia w przypadku stwierdzenia u biorcy narządu, nowotworu pochodzącego od dawcy, należy rozważyć możliwość przypadkowego przeniesienia wraz z przeszczepem, co jak się okazuje, nie jest rzadkim zjawiskiem.

Według Danish Cancer Registry [35] ryzyko dawcy z niewykrytym nowotworem oceniane jest na 1,3%, a przeszczepienia komórek nowotworowych na 0,2%. Z ostatnich danych United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network, UNOS/OPTN [36] wynika, że przeszczepienie nowotworu od zmarłych dawców stwierdzono w 0,018% przypadków.

W sprzeczności z tymi danymi pozostaje Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR), według którego nowotwory dawcy przeszczepione wraz z narządami mięszszowymi wykryto aż u 43% biorców [37]. Większość z tych przypadków pochodzi z pierwszych lat transplantacji, kiedy ryzyko przeszczepienia nowotworów nie było znane. Niejednokrotnie narządy z komórkami nowotworowymi od jednego dawcy zostają przeszczepione kilku biorcom [38]. Obserwacja własna dotyczy rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej T komórkowej u biorcy nerki, pochodzącej od młodego dawcy, z autopsyjnie rozpoznaną zlokalizowaną postacią limfoblastycznego chłoniaka T komórkowego (dane niepublikowane). Chory podjął świadomą decyzję utrzymania przeszczepionej nerki. Próba zastosowania zredukowanej immunosupresji wraz z konwencjonalną chemioterapią, zgodnie z protokołem leczenia ostrych białaczek, zakończyła się niepowodzeniem. Według posiadanych informacji z innych ośrodków u dwóch biorców, którzy otrzymali organy od tego samego dawcy również stwierdzono ten sam rodzaj ostrej hemocytoblastozę.

Według CTTR wśród 163 zmarłych dawców, od których pobrano 237 narządów, stwierdzono 167 różnych typów rozrostów [37]. W kolejności najczęściej rozpoznawane były pierwotne guzy mózgu, raki nerek i płuc, czerniak złośliwy, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, raki wątrobowo-żółciowe oraz raki klatki piersiowej. Z wyjątkiem 9 pierwotnych raków nerki, które stwierdzono w czasie pobierania narządów, wszystkie przeszczepione narządy były prawidłowe i nie wykazywały objawów proliferacji [37]. U 38% dawców nowotwory były ograniczone do narządu objętego transplantacją. Najczęściej były to: rak nerki i złośliwy nabłoniak kosmówkowy. W części przypadków zmianom rozrostowym, zlokalizowanym

w przeszczepionym narządzie, towarzyszył naciek w tkankach otaczających [37].

U 56% biorców przeszczepione zmiany nowotworowe typu czerniaka, raków nerki i oskrzeli miały charakter uogólniony. U 67% z nich były one przyczyną zgonu.

Wśród nowotworów dawcy największą możliwością przeniesienia w czasie transplantacji wykazywały czerniak złośliwy i nabłoniak kosmówkowy złośliwy [39]. Ten ostatni był rozpoznawany u 93% biorców, a u 64% był przyczyną zgonu. Czerniak złośliwy został przeszczepiony 74% biorców, powodując śmierć u 58%. Duże ryzyko przeszczepienia czerniaka stwierdza się u starszych dawców, umierających z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego, będącego często pierwszym objawem przerzutu nierozpoznanego nowotworu do mózgu [40].

Dobra współpraca między ośrodkiem przeszczepowym, a histopatologami może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka przypadkowego przeszczepienia nowotworu. W razie zaistniałej sytuacji, postępowanie obejmuje usunięcie w jak najkrótszym czasie przeszczepu z zaprzestaniem immunosupresji [1, 41]. Opiswane są przypadki częściowej resekcji nerki objętej naciekiem raka, z pozostawieniem części narządu aktywnej czynnościowo [30]. W celu zminimalizowania ryzyka nawrotu raka, autorzy w ramach immunosupresji zamiennie zastosowali rapamycynę, która ponadto wykazuje hamujące działanie na komórki raka nerki u zwierząt.

Usunięcie przeszczepu wraz z nowotworem jest w pełni uzasadnione, analizując opisany przez Penna [37] przypadek przeszczepionej nerki z rakiem, w której mimo jej odrzucenia proces rozrostowy był nadal aktywny i wykazywał inwazyjność w stosunku do otaczających tkanek.

Stwierdzenie nowotworu u dawcy nie zawsze jest równoznaczne z jego przeniesieniem biorcy [42, 43]. W jednym z opisywanych przypadków chory mimo poinformowania go o potencjalnym ryzyku rozwoju chłoniaka złośliwego, podjął decyzję o utrzymaniu przeszczepionej nerki [43]. W ciągu pięcioletniej obserwacji po przeszczepie nerki od dawcy z rozpoznaniem autopsyjnie chłoniakiem złośliwym B komórkowym, nie obserwowano u biorcy rozwoju limfoproliferacji.

Choroby rozrostowe rozpoznawane u potencjalnego dawcy dyskwalifikują go do procedury przeszczepowej, z wyjątkiem nowotworów skóry o małej złośliwości, takich jak rak podstawnokomórkowy, rak szyjki macicy *in situ* oraz pierwotne guzy mózgu, które rzadko szerzą się poza centralny układ nerwowy [37]. Wyjątek stanowią glejaki wielopostaciowe w III i IV stadium zaawansowania, które zostały wykryte w znaczącej grupie biorców. Pomimo wykluczenia u dawcy chorób proliferacyjnych oraz dokładnego badania w czasie pobierania narządów nadal istnieje prawdopodobieństwo przypadkowego przeszczepienia nowotworu. Aby ograniczyć zasięg tego zjawiska zaleca się rezygnację z przeszczepiania narządów wykazujących nieprawidłowości makroskopowe, które jak najszybciej powinny zostać szczegółowo ocenione mikroskopowo w czasie autopsji dawcy [42]. Brak uchwytnej patologii w badaniu histologicznym wykonanym śród-

operacyjnie nie wyklucza do końca możliwości przeszczepienia nowotworu [30]. Ciągły brak dostatecznej liczby dawców narządów wpływa na wykorzystywanie w transplantologii organów starszych dawców, o ile w przeszłości nie rozpoznano u nich choroby nowotworowej [44, 45]. Częstsze wykorzystywanie narządów starszych dawców teoretycznie zwiększa ryzyko przeszczepienia komórek nowotworowych [45]. Podkreśla się konieczność rutynowego przeprowadzania autopsji u dawców w wieku powyżej 60 lat [42, 45].

Podsumowując, w każdym przypadku rozpoznania nowotworu u chorego po transplantacji należy brać pod uwagę również możliwość jego przeszczepienia od dawcy pomimo stosunkowo niewielkiego ryzyka.

Dr Małgorzata Kowal

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku AM
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin
e-mail: gogakahemat@o2.pl

Piśmiennictwo

- Kuaffman HM. Malignancies in organ transplant recipients. *J Surg Oncol* 2006; 94: 431-3.
- Jędrzejczak WW, Gradowska L. Zaburzenia hematologiczne i onkologiczne u chorych po przeszczepieniu narządu lub szpiku. W: Rowiński W, Wałaszewski J, Pączek L (red.) *Transplantologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 2004, 265-74.
- Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT i wsp. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 51-4.
- Starzl TE. In discussion of: Murray JE, Wilson RE, Tilney NK i wsp. Five years' experience in renal transplantation with immunosuppressive drugs: survival, function, complications and the role of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula. *Ann Surg* 1998; 168: 416-35.
- Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA i wsp. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999; 68: 1517-20.
- Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 876-8.
- Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J i wsp. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68: 1845-51.
- Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLT 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.
- Ho M, Jaffe R, Miler G i wsp. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestation in children. *Transplantation* 1988; 45: 719-27.
- Ho M, Miller G, Atchison RW i wsp. Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in posttransplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions. The role of primary infection. *J Infect Dis* 1985; 152: 876-86.
- Penn I. The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transplant Sci* 1994; 4: 23-32.
- Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW i wsp. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000; 242: 375-85.
- Babcock GJ, Decker LL, Freeman RB i wsp. Epstein-Barr virus-infected resting memory B cells, not proliferating lymphoblasts, accumulate in the peripheral blood of immunosuppressed patients. *J Exp Med* 1999; 190: 567-76.
- Brown MD, Ellis CN, Billings J i wsp. Rapid occurrence of nodular cutaneous T-lymphocyte infiltrates with cyclosporine therapy. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1097-9.
- Gutz G, Arican A, Karakayali H i wsp. Two renal transplants from one cadaveric donor: one recipient with simultaneous B cell lymphoma and Kaposi's sarcoma, and the other with T cell lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1242-4.
- Nalesnik MA, Starzl TE. On the crossroad between tolerance and posttransplant lymphoma. *Curr Opin Organ Transplant* 1997; 2: 30-8.
- Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW i wsp. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 375-85.
- Leblond V, Davi F, Charlotte F i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998; 16: 2052-9.
- Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MK, Fisher SG i wsp. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723-8.
- Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. W: Knowles DM (red.). *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1992, 459-72.
- Reyes J, Green M, Bueno J i wsp. Epstein Barr virus associated posttransplant lymphoproliferative disease after intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 2768-9.
- Gross TG, Steinbuch M, DeFor T i wsp. B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23: 251-8.
- Subklewe M, Marquis R, Choquet S i wsp. Association of human leukocyte antigen haplotypes with posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2006;82:1093-1100.
- Caillard S, Pencreach E, Braun L i wsp. Simultaneous development of lymphoma in recipients of renal transplants from a single donor: donor origin confirmed by human leukocyte antigen staining and microsatellite analysis. *Transplantation* 2005; 79: 79-84.
- Heyny-von Haussen R, Klingel K, Riegel W i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorder in a kidney-pancreas transplanted recipient: simultaneous development of clonal lymphoid B-cell proliferation of host and donor origin. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 900-5.
- Boubenider S, Hiesse C, Goupy C i wsp. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 1997; 10: 136-45.
- Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ i wsp. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7574-82.
- Chadburn A, Chen JM, Hsu DT i wsp. The morphologic and molecular genetic categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders are clinically relevant. *Cancer* 1998; 82: 1978-87.
- Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1999; 59: 240-4.
- Neipp N, Schwarz A, Pertschy S i wsp. Accidental transplantation of a kidney with a cystic renal cell carcinoma following living donation: management and 1 yr follow-up. *Clin Transplant* 2006; 20: 147-50.
- Milpied N, Vasseur B, Parquet N i wsp. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11: 113-6.
- Fisher A, Blanche S, Le Bidois J i wsp. Anti-B cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1451-6.
- Nalesnik MA, Rao AS, Furukawa H i wsp. Autologous lymphokine-activated killer cell therapy of Epstein-Barr virus-positive and -negative lymphoproliferative disorders arising in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 1200-5.
- Comoli P, Labirio M, Basso S i wsp. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002; 99: 2592-8.
- Birkeland SA, Strom HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation. *Transplantation* 2002; 79: 622-3.
- Kauffman HM. The United Network for Organ Sharing position on using donors with central nervous system malignancies. *Transplantation* 2005; 79: 622-3.
- Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2: 7-12.

38. Detry O, De Roover A, de Leval L i wsp. Transmission of an undiagnosed sarcoma to recipients of kidney and liver grafts procured in a non-heart beating donor. *Liver Transplantation* 2005; 11: 696-9.
39. Penn I. Donor transmitted disease: cancer. *Transplant Proc* 1991; 23: 2629-31.
40. Milton CA, Barbara J, Cooper J i wsp. The transmission of donor-derived malignant melanoma to a renal allograft recipient. *Clin Transplant* 2006; 20: 547-50.
41. Penn I. Malignancy in transplanted organs. *Transplant Int* 1993; 6: 1-3.
42. Gambacorta M, Bonacina E, Falini B i wsp. Malignant lymphoma in the recipient of a heart from a donor with malignant lymphoma. *Transplantation* 1991; 51: 920-2.
43. Power RE, Eng MP, Kay EW i wsp. Follow-up of a pair of renal transplant recipients from a donor with a malignant lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2255-7.
44. Krapp JD, Brauer RB, Matevossian E i wsp. Donor transmitted anaplastic carcinoma in a kidney-transplant recipient. *Transpl Int* 2005; 18: 1109-12.
45. Buell JF, Alloway RR, Woodle ES. How can donors with a previous malignancy be evaluate? *J Hepatology* 2006; 45: 503-7.

Otrzymano: 29 maja 2007 r.

Przyjęto do druku: 28 sierpnia 2007 r.