

2.16. Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne

Jan Maciej Zaucha

2.16.1. Wprowadzenie

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) stanowią heterogenną grupę chorób limfoproliferacyjnych występujących zarówno po transplantacjach narządowych (SOT, *solid organ transplantation*) — SOT-PTLD, jak i po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation HSCT-PTLD*). Jej spektrum rozpoczyna się od reaktywnego rozrostu (zmiany wczesne), przez rozrost polimorficzny (poliklonalny i monoklonalny), i wreszcie monomorficzny, nie do odróżnienia od pierwotnych chłoniaków, najczęściej B-komórkowych o agresywnym przebiegu klinicznym. Najnowsza klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku podtrzymuje zaproponowane w 2008 roku 4 podtypy PTLD (tab. 2.16.1): zmiany wczesne, polimorficzne, monomorficzne (przypominające chłoniaki nie-Hodgkina [NHL, *non-Hodgkin lymphoma*] B- i T-komórkowe) oraz zmiany przypominające klasyczny chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) [1]. Ze względu na istotne różnice między SOT-PTLD i HSCT-PTLD zalecenia postępowania dla każdego z nich przedstawiono odrębnie.

Tabela 2.16.1. Rodzaje potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*)

Kategoria	Morfologia i immunofenotyp	Częstość (%)	Związek z zakażeniem EBV (%)
Zmiany wczesne: — rozrost plazmocytarny — zespół mononukleozopodobny — hiperplazja grudkowa	Budowa węzła zachowana; domieszka małych poliklonalnych immunoblastów z linii B i T i plazmocytów, EBV+	5	100
Polimorficzna postać PTLD	Budowa węzła zatarta; pełne spektrum komórek dojrzewającego układu chłonnego (immunoblasty, plazmocyty, małe i średnie limfocyty B i T); często EBV+	15–20	≈ 100
Monomorficzna postać PTLD: — nowotwory z komórek B: • DLBCL • chłoniak Burkitta • szpiczak plazmocytowy • zmiany szpiczakopodobne — nowotwory z komórek T/NK: • PTCL, NOS • chłoniak wątrobowo-śledzionowy T-komórkowy	Budowa węzła zatarta; spełnione klasyczne kryteria rozpoznania szpiczaka lub NHL (innych niż postaci indolentne); fenotyp zależny od podtypu NHL; EBV raczej +	> 70	50
		< 5	25–50
Postać PTLD o morfologii klasycznego chłoniaka Hodgkina	Budowa węzła zatarta; spełnia kryteria WHO rozpoznania klasycznej postaci HL	< 5	100

DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

2.16.2. SOT-PTLD

2.16.2.1. Epidemiologia

Ryzyko wystąpienia chłoniaka po SOT jest 10-krotnie większe niż w populacji ogólnej i ma charakter bimodalny — pierwszy szczyt obserwuje się w pierwszych 2 latach (postacie wczesne), drugi szczyt zaś między 5. a 10. rokiem po transplantacji (postacie późne). Najczęściej PTLD stwierdza się po przeszczepieniu wielu organów (12–20%), jelit (20–30%), płuc (6–10%), serca (3–5%), wątroby (2–3%), nerki i trzustki (2–3%) i najrzadziej nerki (1,5–2,5%) [2, 3].

2.16.2.2. Patogeneza

Większość PTLD wywodzi się z komórek B, a jedynie 5% pochodzi z komórek T i komórek T/NK. Podtypy rozwijające się z komórek T i T/NK występują najczęściej w postaci monomorficznej PTLD [4]. Szacuje się, że około połowy zachorowań na PTLD wiąże się z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [2, 5]. Głównie dotyczy to B-komórkowych PTLD (50–60%), natomiast PTLD z komórek T/NK dotyczą zwykle (> 90%) osób seronegatywnych pod względem EBV. Związek PTLD z zakażeniem EBV jest szczególnie wysoki (50–100%) we wczesnych PTLD, późne PTLD są znacznie częściej EBV negatywne i ich etiologia pozostaje nieznana.

2.16.2.3. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe i przedmiotowe zależą od podtypu PTLD. Zmiany wczesne mogą przebiegać bezobjawowo lub charakteryzować się niewielkimi odchyleniami w badaniach dodatkowych, na przykład niewielkim powiększeniem węzłów chłonnych czy pogorszeniem czynności przeszczepionego narządu. Stan ogólny chorych jest dobry. W przypadku postaci monomorficznych dochodzi do rozwoju typowych objawów towarzyszących chłoniakom, takich jak: spadek masy ciała, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, gorączka. Na obraz kliniczny wpływa również czas pojawienia się PTLD: w postaciach wczesnych zwykle dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych lub przeszczepianego narządu. W tym ostatnim przypadku PTLD zwykle pochodzi z komórek dawcy, podczas gdy w pozostałych przypadkach raczej z komórek biorcy. W postaciach późnych dominuje lokalizacja pozawęzłowa, głównie w przewodzie pokarmowym (22–25%), ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (10%) i płucach. W tych przypadkach w obrazie klinicznym dominują objawy narządowe, takie jak zapalenie wątroby, płuc, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka, niedrożność) czy wreszcie zaburzenia hematologiczne, takie jak leukopenia, trombocytopenia czy anemia hemolityczna [3].

2.16.2.4. Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawę rozpoznania PTLD stanowią badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub wycinka zajętego narządu dokonane przez doświadczonego patologa i wykazanie procesu limfoproliferacyjnego u biorcy przeszczepu [3, 6]. U wszystkich chorych należy wykonać: badania morfologii krwi z rozmazem mikroskopowym, badania biochemiczne krwi określające funkcję wątroby, nerek oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), jak również badania wirusologiczne molekularne (określenie liczby kopii DNA wirusa EBV oraz cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*]), oraz serologiczne w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz wirusów hepatotropowych (wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i C [HCV, *hepatitis C virus*]) [7].

W ocenie stopnia zaawansowania PTLD należy wykonać tomografię komputerową z kontrastem (CT, *computed tomography*) całego ciała. W przypadku ograniczonej funkcji nerek preferowanym badaniem jest rezonans magnetyczny lub badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z CT (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*) [3]. W razie podejrzenia zajęcia przewodu pokarmowego należy przeprowadzić

badania endoskopowe. Obligatoryjne jest badanie szpiku kostnego; jego zajęcie stwierdza się u 10% chorych [7]. Punkcję łądźwiową należy wykonać w przypadku PTLD dotyczącego centralnego układu nerwowego (10% pacjentów). W przypadku postaci monomorficznych stopień zaawansowania ocenia się tak jak w chłoniakach — według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor za pomocą badania klinicznego i badań obrazowych.

2.16.2.4.1. Zalecenia dotyczące rozpoznania i diagnostyki

Postawienie diagnozy PTLD wymaga pobrania reprezentatywnego wycinka, najlepiej chirurgicznie, a jeśli to niemożliwe, to za pomocą biopsji gruboigłowej (IA), i jego oceny przez patologa doświadczonego w rozpoznawaniu chorób rozrostowych układu chłonnego. U wszystkich chorych należy określić stopień zaawansowania choroby przy użyciu klasycznego badania CT całego ciała z uwzględnieniem mózgowia, oczodołów i w wybranych przypadkach zatok (IA). Badanie PET-CT jest rekomendowane w szczególności u chorych z niewydolnością nerek i dodatkowo w przypadku podejrzenia zajęcia narządów pozawązłowych (IIA).

U wszystkich chorych należy wykonać badania morfologii krwi z rozmazem mikroskopowym, badania biochemiczne krwi, w tym aktywność LDH, oraz badania wirusologiczne; serologiczne dla wirusów HBV, HCV i HIV i molekularne dla wirusów EBV i CMV (IA). Biopsja aspiracyjna i trepanobiosja szpiku kostnego powinny być wykonane u wszystkich chorych (IA).

Badanie diagnostyczne płynu mózgowo-rdzeniowego z jednoczesnym profilaktycznym podaniem metotreksatu należy przeprowadzić jedynie w przypadku podejrzenia zajęcia centralnego układu nerwowego (IIB).

2.16.2.5. Czynniki ryzyka

Zidentyfikowano czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia PTLD. Z punktu widzenia klinicznego do najważniejszych należą seronegatywność EBV biorcy w momencie transplantacji oraz starszy wiek (> 60 lat) i przebyty inny nowotwór, w szczególności dla późnych EBV-negatywnych postaci PTLD.

2.16.2.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Opublikowano kilka modeli prognostycznych dotyczących PTLD. Żaden z nich nie jest powszechnie stosowany. Wprawdzie Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), z powodzeniem używany dla chłoniaków agresywnych, okazał się skuteczny w kilku badaniach, jednak nie we wszystkich [3]. Doświadczenia Europejskiej Grupy ds. Leczenia PTLD, do której należy między innymi Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*), dowodzą znaczenia 3 obciążających czynników dla przewidywania przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*): wiek powyżej 60. roku życia, przeszczepienie narządów klatki piersiowej (płuco, serce) oraz brak odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w monoterapii [8].

2.16.2.7. Profilaktyka

Profilaktyka występowania PTLD polega na przeciwdziałaniu reaktywacji EBV za pomocą monitorowania EBV i regulowania poziomu immunosupresji w zależności od liczby wykrywanych kopii EBV, a nawet włączenia leczenia wyprzedzającego rytuksymabem [9].

2.16.2.8. Leczenie

2.16.2.8.1. Redukcja immunosupresji

W każdym przypadku PTLD leczenie rozpoczyna się od redukcji immunosupresji (RI), która ma na celu przywrócenie funkcji limfocytów T w stopniu wystarczającym do zahamowania limfoproliferacji, ale nie powinna zagrażać odrzuceniem przeszczepionego narządu [10]. W praktyce klinicznej możliwości RI są ograniczone, głównie ze względu na ryzyko odrzucenia przeszczepu. Wprawdzie największą skuteczność RI obserwuje się w przypadku rozpoznania zmian wczesnych, jednak RI należy zastosować u każdego chorego, także z postaciami monomorficznymi oraz EBV-negatywnymi choroby [6]. Nie jest sprecyzowany dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź po zainicjowaniu RI, w praktyce jednak nie powinno się czekać dłużej niż 3–4 tygodnie. W przypadku braku odpowiedzi lub pogarszającego się stanu pacjenta należy bezzwłocznie rozpocząć leczenie systemowe.

2.16.2.8.2. Leczenie systemowe

Wybór metody leczenia systemowego zależy od obecności antygenu CD20 (ze względu na dostępność ukierunkowanej terapii), stopnia zaawansowania według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor oraz podtypu PTLD. Proponowany schemat leczenia SOT-PTLD według Zimmermanna i Trappego [11] przedstawiono na rycinie 2.16.1.

Obecnie rekomendowanym leczeniem SOT-PTLD CD20(+) jest leczenie sekwencyjne polegające na zastosowaniu rytuksymabu (R) w monoterapii (4 podania w dawce 375 mg/m² co 7 dni), a następnie u chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję, należy kontynuować podawanie R w monoterapii co 3 tygodnie (4 dodatkowe cykle), natomiast u pozostałych pacjentów zastosować 4 cykle R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni. Takie leczenie pozwala na uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi u około 80–90% chorych, a całkowitej (CR, *complete response*) u 70%.

Śmiertelność związana z leczeniem wynosi 5–8%, a prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) około 80%. Mediana OS wynosiła 6,6 roku. Leczenie jest równie skuteczne zarówno w przypadkach PTLD EBV+, jak i EBV– [7].

Typowe leczenie przeciwwirusowe bezpośrednio hamujące replikację EBV nie jest rekomendowane. Wyjątkiem są biorcy EBV-seronegatywni (głównie dotyczy to dzieci, rzadziej dorosłych), u których ryzyko pierwotnej infekcji EBV jest niezwykle wysokie [11].

Ważne jest stosowanie leczenia wspomagającego: kotrimoksazolu w dawce 960 mg 2–3 razy w tygodniu w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jiroveci* oraz acyklowiru w profilaktyce reaktywacji wirusa zakażeń ospy wietrznej i półpaśca. W trakcie immunochemioterapii zaleca się podawanie granulocytarnych czynników wzrostu w profilaktyce pierwotnej. W okresie neutropenii zaleca się profilaktyczne zastosowanie ciprofloksacyny ze względu na wysokie ryzyko posocznic bakteryjnych. Szczególny problem

EBV-zależne PTLD z reaktywacją EBV i EBV niezależne PTLD									
Redukcja immunosupresji (RI)									
CD20-ujemne PTLD									
Oczekiwanie na odpowiedź na RI									
PTLD T-komórkowy i plazmablastyczny									
Jakikolwiek zaawansowanie									
CD20-pozytywne PTLD									
Oczekiwanie na odpowiedź na RI									
PTLD typu plazmacytoma i typu Hodgkina									
Stożenie II-IV									
4 × PAD PTLD typu plazmacytoma									
4 × ABVD + G-CSF (jeśli jest odpowiedź, ale bez CR, to kolejne cykle)									
Radioterapia									
Dla PTLD typu plazmacytoma także resekcja chirurgiczna									
PTLD w OUN									
Jakikolwiek zaawansowanie									
4 × HD-MTX lub 4 × R + radioterapia mózgowia									
Leczenie sekwencyjne									
4 cykle R, 4 tygodnie przerwy, a następnie 4 cykle (R) – CHOP-21 + G-CSF									
Leczenie wspomagające									
Zmiany wczesne									
Polimorficzne PTLD									
PTLD typu DLBCL									
PTLD typu Burkitta									
Stożenie I									
4 cykle R									
Brak CR									
Resekcja chirurgiczna/ radioterapia ± 4 dodatkowe cykle R									
Oczekiwanie na odpowiedź na RI									
Monomorficzne PTLD typu DLBCL									
Stożenie II-IV									
Leczenie sekwencyjne									
4 cykle R, 4 tygodnie przerwy, a następnie 4 cykle (R) – CHOP-21 + G-CSF									
Leczenie wspomagające									
Immunoglobuliny									
Brak CR									
4 cykle R									
PTLD związane z pierwotną infekcją EBV									
Leczenie przeciwiwirusowe + RI									
Od zmian wczesnych PTLD po PTLD typu DLBCL									
Brak CR									
Immunoglobuliny									
Brak CR									
4 cykle R									

Rycina 2.16.1. Proponowany schemat profilaktyki i leczenia potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) u chorych po transplantacjach narządowych (SOT, *solid organ transplantation*); ABVD — adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, wintkrystyna, prednizon; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HD-MTX (*high-dose methotrexate*) — wysokie dawki metotreksatu; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PAD — bortezomib, doksorubicyna i deksametazon; R — rytuksymab; RI — redukcja immunosupresji

stanowią chorzy z zajęciem jelit — częstym powikłaniem chemioterapii (CTH) u tych chorych jest perforacja z wtórnym zapaleniem otrzewnej o piorunującym przebiegu. Z tego powodu niektórzy zalecają resekcję przetrwałych zmian jelitowych po zakończeniu leczenia rytuksymabem, a przed rozpoczęciem CTH. Ze względu na wysokie ryzyko reaktywacji HBV wszyscy chorzy po przebyłym zapaleniu wątroby typu B wymagają profilaktycznego leczenia lamiwudyną oraz dożylnym podawaniem immunoglobulin [11–13] (*patrz także* tab. 2.16.2).

2.16.2.8.3. Choroba oporna lub nawrotowa

Nie istnieją rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku opornych postaci PTLD. Grupa niemiecka w przypadku oporności na leczenie lub wznowy wczesnych CD20+ PTLD stosuje schemat R-CE (karboplatyna — AUC4 dzień 1., etopozyd 120 mg/m² dzień 1.–3., co 21 dni), o ile chory kwalifikuje się do CTH. W przypadku wznów późnych stosowane jest leczenie podobne jak w pierwszej linii.

2.16.2.8.4. Ocena odpowiedzi na leczenie

W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano. W leczeniu sekwencyjnym ocenę skuteczności terapii przeprowadza się po 4 cyklach leczenia rytuksymabem. Potwierdzenie uzyskania CR jest istotne — chorzy, u których wyszła, kontynuują bowiem leczenie rytuksymabem w monoterapii przez kolejne 4 cykle, podczas gdy pozostali otrzymują 4 cykle R-CHOP.

Tabela 2.16.2. Szczególne postaci potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) (źródło [11])

Podtyp PTLD	Cechy charakterystyczne	Leczenie
Typu chłoniaka Burkitta	< 5% wszystkich podtypów PTLD, częste umiejscowienia pozawęzłowe, agresywny przebieg	Redukcja immunosupresji połączone z monoterapią rytuksymabem. Dobre (choć niewielkie, 5 chorych) doświadczenie z leczeniem sekwencyjnym — wszyscy uzyskali CR, u jednego progresja skutecznie leczona rytuksymabem w połączeniu z etopozydem i karboplatyną
W OUN	Około 10% przypadków PTLD, zwykle późne postaci, mimo to EBV-zależne, morfologia DLBCL	Optymalne leczenie nie jest znane. Metody terapii uwzględniają RI, zastosowanie wysokich dawek metotreksatu i arabinozydu cytozyny, RTH oraz podawanie rytuksymabu zarówno systemowe, jak i dokanałowe. Nie ma jasnych rekomendacji dotyczących postępowania, terapię należy indywidualizować i dostosować do stanu ogólnego [12]



Tabela 2.16.2. cd. Szczególne postacie potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) (źródło [11])

Podtyp PTLD	Cechy charakterystyczne	Leczenie
Typu <i>plasmocytoma</i>	Rzadki, 4% PTLD, zwykle jako guz odosobniony typu <i>plasmocytoma</i> , rzadko zajęcie szpiku oraz lityczne zmiany kostne, ekspresja antygenu CD138 przy braku ekspresji CD20, restrykcja ekspresji łańcuchów lekkich, obecność białka monoklonalnego, EBV+ w 50% przypadków	Leczeniem z wyboru są RI i RTH. W zaawansowanych przypadkach zaleca się leczenie systemowe takie jak w szpiczaku plazmocytowym. Donoszono o skuteczności schematu PAD
Typu plazmablastycznego	Bardzo rzadki (< 1%), najpóźniej pojawiający się podtyp (mediana 12,8 roku), agresywny przebieg podobnie jak w typowym chłoniaku plazmablastycznym występującym głównie u chorych zakażonych HIV	Typowe interwencje terapeutyczne, takie jak RI i leczenie miejscowe, nie były efektywne. Zastosowanie CHOP pozwoliło na uzyskanie CR u 3 pacjentów, w tym u 2 z 3 chorych z chorobą ograniczoną i tylko u jednego z 5 chorych z chorobą uogólnioną
Typu chłoniaka Hodgkina	Bardzo rzadki podtyp PTLD (< 1%)	U pacjentów w stopniu zaawansowania I, poza RI, stosuje się miejscową RTH, u pozostałych — CTH, zwykle schemat ABVD, należy się jednak liczyć z dużą toksycznością leczenia
Typu T-komórkowego	Rzadkie, morfologicznie całe spektrum nowotworów T-komórkowych: od białaczki z dużych ziarnistych limfocytów, chłoniaka wątrobowo-śledzionowego, do chłoniaka z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego. Zwykle późno po transplantacji (mediana > 60 miesięcy), często umiejscowione poza węzłowo, w 1/3 przypadków są EBV+. Rokowanie bardzo poważne, wyjątkiem są chorzy z białaczką z dużych ziarnistych limfocytów, nieznacznie lepiej rokują również młodszy chorzy. Do niekorzystnych czynników prognostycznych należą podtyp wątrobowo-śledzionowy, zajęcie szpiku, zajęcie przeszczepionego narządu oraz OUN	T-komórkowe PTLD leczy się tak jak inne chłoniaki T-komórkowe (<i>patrz</i> rozdz. 2.14). Oprócz redukcji immunosupresji w pierwszej linii należy zastosować CTH typu CHOP [13]

ABVD — adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; CTH — chemioterapia; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; HIV (HIV, *human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PAD — bortezomib, doksorubicyna i deksametazon; RI — redukcja immunosupresji; RTH — radioterapia

2.16.2.8.5. Zalecenia dotyczące leczenia:

- we wszystkich postaciach PTLD leczenie należy rozpocząć od redukcji immunosupresji (IIIB);
- w przypadku PTLD CD20+ o morfologii DLBCL: leczenie sekwencyjne (IA), silna rekomendacja;
- leczenie innych rzadkich podtypów PTLD: indywidualizowane, brak silnych rekomendacji (IIIC);
- leczenie przeciwwirusowe w PTLD EBV+ nie jest zalecane (IIID) (z wyjątkiem biorcy EBV seronegatywnego);
- leczenie wspomagające — zalecane i generalnie rekomendowane (IIB).

2.16.2.8.6. Obserwacja po leczeniu

Po zakończonym leczeniu i ocenie odpowiedzi za pomocą badań obrazowych (najlepiej badania PET) chorzy wymagają kontroli co 3 miesiące przez pierwszy rok. W kolejnych latach kontrole można przeprowadzać rzadziej — co 4–6 miesięcy. Badania obrazowe tylko we wskazaniach klinicznych.

2.16.2.9. Rokowanie

Rokowanie jest poważne: ryzyko zgonu wynosi 30–50%, najlepsze wyniki terapii uzyskano po leczeniu sekwencyjnym ze stratyfikacją ryzyka. Odpowiedź uzyskuje około 90% chorych. Odsetek CR po leczeniu rytuksymabem w monoterapii wynosi około 25% i zwiększa się do 70% po dołączeniu R-CHOP. W pierwszym roku po zakończeniu leczenia 90% chorych z CR pozostaje wolnych od progresji choroby. Najlepiej rokują pacjenci, którzy uzyskali CR po zastosowaniu rytuksymabu w monoterapii. Bardzo źle rokują osoby bez odpowiedzi po zastosowaniu R-CHOP [7].

2.16.3. HSCT-PTLD po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych — epidemiologia, patogeneza i rozpoznanie

Ryzyko rozwoju PTLD po allo-HSCT waha się od 1% po transplantacjach od w pełni zgodnych dawców rodzinnych, 3% w przypadku rodzinnych dawców niezgodnych, zwiększając się do niemal 4% po transplantacjach od w pełni zgodnych dawców niespokrewnionych i 11% od niezgodnych dawców niespokrewnionych [14]. Najczęściej pochodzi z komórek dawcy, w większości wywodzi się z komórek B, choć spotyka się również PTLD-T komórkowe. Zwykle (80%) jest EBV-zależny i pojawia się w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji, zanim nastąpi rekonstrukcja EBV-specyficznych limfocytów, rzadko występuje później (< 10 lat po allo-HSCT) [15]. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju PTLD po allo-HSCT należą: deplecja limfocytów T dawcy w materiale przeszczepowym, wiek biorcy powyżej 50 lat, drugi zabieg allo-HSCT, ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, przeszczep z krwi pępowinowej, niezgodność genetyczna między dawcą a biorcą (zwłaszcza przeszczepy haploidentyczne) [14, 16]. Postać

wczesna choroby jest zwykle bezobjawowa, w badaniach laboratoryjnych obserwuje się jedynie wzrost aktywności LDH, szybko jednak dochodzi do uszkodzenia narządowego, a przebieg kliniczny PTLD jest cięższy po allo-HSCT niż SOT. Rozpoznanie PTLD u biorców szpiku może sprawiać trudności, ponieważ objawy kliniczne — zwykle uszkodzenia narządowe — mogą sugerować inne powikłania potransplantacyjne, takie jak choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, odrzucenie przeszczepu lub zakażenie CMV [15]. Pomocna w ustaleniu rozpoznania jest ocena liczby kopii DNA EBV. Jej wysokie miano i dodatkowo obecność objawów klinicznych mogą sugerować rozpoznanie PTLD. Monitorowanie miana EBV DNA pozwala na identyfikację chorych zagrożonych rozwojem PTLD [15]. Obecnie przyjmuje się, że przekroczenie progu liczby kopii DNA EBV 10^5 kopii/ 10^5 komórek jednojądrzastych lub 10^3 kopii/ 10^5 komórek jednojądrzastych w co najmniej 2 badaniach może służyć za wskazanie do rozpoczęcia leczenia [14, 16].

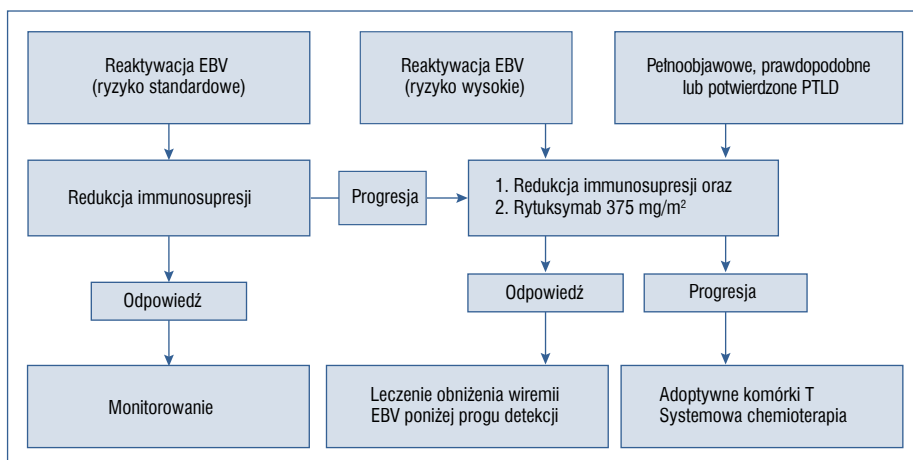
2.16.3.1. Zalecenia dotyczące rozpoznania i diagnostyki

Rozpoznanie PTLD po allo-HSCT ustala się na podstawie oceny liczby kopii EBV DNA i obecności objawów klinicznych (zwykle uszkodzenia narządowego) (IIA).

U chorych wysokiego ryzyka rozwoju PTLD po allo-HSCT należy prowadzić monitorowanie reaktywacji wirusa EBV co najmniej raz w tygodniu przez 6 miesięcy (IIA).

2.16.3.2. Leczenie HSCT-PTLD i rokowanie

Podobnie jak w PTLD po SOT, pierwszą interwencją jest RI, o ile to możliwe. Obserwować w oczekiwaniu na odpowiedź można tylko chorych bez objawów PTLD i bez istotnych czynników ryzyka. Sama RI jednak rzadko jest skuteczna, dlatego u pacjentów wysokiego ryzyka z reaktywacją EBV lub w przypadku pełnoobjawowego PTLD należy na-



Rycina 2.16.2. Proponowany schemat profilaktyki i leczenia u chorych na potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr

tychmiast rozpocząć leczenie systemowe. Leki przeciwwirusowe, takie jak gancyklowir, nie są rutynowo stosowane, hamują bowiem jedynie proliferację wirusa, nie hamują zaś proliferacji komórek B. W codziennej praktyce klinicznej, poza RI, stosuje się rytuksymab w monoterapii. W przeciwieństwie do leczenia PTLD po SOT nie ma zaleceń dotyczących czasu leczenia rytuksymabem. Zazwyczaj jest ono kontynuowane do czasu obniżenia się wiremii EBV poniżej progu detekcji. Proponowane postępowanie profilaktyczne i lecznicze PTLD u biorców allo-HSCT przedstawiono na rycinie 2.16.2. Rokowanie u chorych z PTLD po allo-HSCT jest poważne: przeżycie pacjentów leczonych rytuksymabem wynosi 60–70%. Czynnikiem predykcyjnym dłuższego czasu przeżycia było zmniejszanie się wiremii w trakcie leczenia [16].

2.16.3.3. Zalecenia dotyczące leczenia PTLD po allo-HSCT

Leczenie PTLD po allo-HSCT obejmuje redukcje immunosupresji (o ile możliwe) i zastosowanie rytuksymabu (375 mg/m^2) do czasu obniżenia wiremii EBV poniżej 10^5 kopii/ 10^5 komórek jednojądrzastych (IIA).

Leczenie przeciwwirusowe hamujące proliferację wirusa EBV nie jest rutynowo zalecane w leczeniu PTLD po allo-HSCT (II E).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
2. Dharnidharka V.R., Webster A.C., Martinez O.M. i wsp. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2016; 2: 15088.
3. Nijland M.L., Kersten M.J., Pals S.T. i wsp. Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Transplant. Direct.* 2016; 2: e48.
4. Morscio J., Tousseyn T. Recent insights in the pathogenesis of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *World J. Transplant.* 2016; 6: 505–516.
5. Kinch A., Baecklund E., Backlin C. i wsp. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: the role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol.* 2014; 53: 669–679.
6. Parker A., Bowles K., Bradley J.A. 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.
7. Trappe R.U., Dierickx D., Zimmermann H. i wsp. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2016; 2017; 35: 536–544.
8. Trappe R., Oertel S., Leblond V. i wsp. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 196–206.
9. Cho Y.U., Chi H.S., Jang S. i wsp. Pattern analysis of Epstein-Barr virus viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am. J. Clin. Pathol.* 2014; 141: 268–274.
10. Jagadeesh D., Woda B.A., Draper J. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2012; 13: 122–136.
11. Zimmermann H., Trappe R.U. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2013; 2013: 95–102.

12. Evens A.M., Choquet S., Kroll-Desrosiers A.R. i wsp. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1512–1522.
13. Tiede C., Maecker-Kolhoff B., Klein C. i wsp. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation* 2013; 95: 479–488.
14. Rasche L., Kapp M., Einsele H. i wsp. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 163–167.
15. Styczynski J., Gil L., Piątkowska M. i wsp. Zespół limfoproliferacyjny EBV-zależny po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych i transplantacjach narządowych: podobieństwa i różnice. *Acta Haematol. Pol.* 2010; 41: 35–44.
16. Styczynski J., Gil L., Tridello G. i wsp. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57: 794–802.