

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ) – это потенциально фатальные состояния, возникающие после трансплантации солидных органов(ТСО) или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ТГСК). Ключевыми моментами в патогенезе является инфицирование/реактивация вирусом Эпштейна-Барр и нарушенный ятрогенным образом иммунный надзор.

Классификация ВОЗ 2008 г.

- **Ранние ПТЛПЗ:** неструктивные лимфоплазмочитарные пролиферативные состояния, которые подразделяются на плазмочитарную гиперплазию и мононуклеозоподобную паракортикальную гиперплазию.
- **Полиморфные ПТЛПЗ:** представляют собой наиболее спорные нарушения, потому что являясь деструктивными состояниями, не удовлетворяют критериям определенных четко очерченных лимфом.
- **Мономорфные ПТЛПЗ:** соответствуют определенным лимфомам, встречающимся у иммунокомпетентных лиц. Чаще всего – это агрессивные В-клеточные лимфомы (ДВККЛ, ЛБ, плазмобластная лимфома), реже Т-клеточные лимфомы (гепатолиенальная лимфома). Индолентные В-клеточные лимфомы не относят к ПТЛПЗ, даже если возникают у пациентов с ТСО или ТГСК в анамнезе.
- **Заболевания, подобные классической лимфоме Ходжкина**
- **Лимфома Ходжкина**

Однозначно определить к какой из 4 категорий относится заболевание не всегда удастся, потому что в разных лимфоузлах могут быть признаки различных ПТЛПЗ. Этот факт поддерживает мнение, что в некоторых случаях имеет место переход от более доброкачественных ранних ПТЛПЗ через фазу полиморфных ПТЛПЗ к агрессивным мономорфным ПТЛПЗ.

Диагноз ПТЛПЗ ставится на основании гистологического и иммуногистохимического исследования. Кроме того, необходим мониторинг антигена EBV во фракции мононуклеаров периферической крови. Рекомендуется качество «золотого стандарта» ЭБВ-РНК гибридизацию in situ. Также рекомендовано определение белка EBER иммуногистохимическим методом.

Патогенез

Вирус Эпштейна –Барр играет решающую роль в развитии ПТЛПЗ. В почти 90% случаев после пересадки солидных органов в В-клетках реципиента обнаруживают геном ЭБВ, который способен трансформировать В-клетки и приводить к их бессмертию. Вторичные генетические или эпигенетические события могут приводить к неконтролируемой пролиферации. Состояние глубокого иммунодефицита, который всегда есть у данной категории пациентов, снижает иммунологический контроль, и могут возникнуть ПТЛПЗ. Следует отметить что присутствие ЭБВ не строго обязательно для ПТЛПЗ. В последние годы увеличивается количество ЭБВ-негативных форм: от 10% в 1990-1995 годах до практически половины всех случаев в 2008-2013 годах. На настоящий

момент неизвестно, следует ли считать ЭБВ-негативные случаи связанными с иммунодефицитными состояниями, или они являются сопутствующими заболеваниями.

Существует зависимость между трансплантированным органом и частотой развития ПТЛПЗ.

Трансплантированный орган	Частота возникновения ПТЛПЗ
Гаплоидентичная ТГСК: сердце, легкие, несколько органов	До 20%
печень	4.5%
Сердце+легкое	2.5%
Поджелудочная железа	2%
почка	1-1.5%
Полностью совместимые родственные или неродственные ТГСК	0.5-1%

Кроме уровня гистосовместимости, важную роль для развития ПТЛПЗ играет объем лимфоидной ткани в трансплантированном органе. Например, в тонком кишечнике имеется много лимфоидных клеток, потенциально инфицированных ВЭБ. При пересадке, эти лимфоциты попадают в организм реципиента и могут способствовать развитию ПТЛПЗ. Но в основе, при органной трансплантации лежат лимфоциты реципиента.

При аллоТГСК ПТЛПЗ всегда имеет донорское происхождение, развивается чаще впервые 6 месяцев после трансплантации, поздние ПТЛПЗ встречаются редко. Режим кондиционирования приводит к дефициту Т-клеток, в том числе к ЭБВ-специфичных Т-клеток, что приводит к быстрому росту ЭБВ клона, иногда в течении нескольких недель. Иммунное восстановление в случае аллоТГСК происходит после отмены иммуносупрессивных препаратов и наблюдается через 6-12 месяцев после ТГСК. Поэтому позднее развитие ПТЛПЗ не характерно для этого вида трансплантации.

Частота развития ПТЛПЗ растет в последние годы, возможно из-за использования более сильных иммунодепрессантов, более старшего возраста как доноров, так и реципиентов, более частого использования гаплоТГСК.

Вопрос о связи трансплантированного органа и вида развившейся лимфомы изучен мало. Имеются наблюдения, что после трансплантации почки, чаще развивается лимфома ЦНС, а при трансплантации сердца – плазмобластная лимфома.

Стадирование и оценка ответа

Аналогично с лимфомами у иммунокомпетентных пациентов для стадирования следует использовать КТ. ПЭТ/КТ может быть применена для оценки полноты ремиссии в конце лечения. В периоде наблюдения ПЭТ/КТ следует применять только при клиническом подозрении на рецидив заболевания.

Обследование

- Общее состояние
- Альбумин
- Иммуносупрессивный режим
- ЛДГ, электролиты, креатинин,
- Клинический анализ крови
- Гепатит В
- КТ (грудь, живот, таз) и/или ПЭТ/КТ
- В отдельных случаях может быть полезно исследование:
- Биопсия костного мозга, МРТ головного мозга
- ПЦР ЭБВ, ПЦР ЦМВ

Лечение

Исходя из патогенеза, в основе лечения ПТЛПЗ лежат 3 подхода:

1. Отмена или редукция иммуносупрессии
2. Цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки
3. Уменьшение вирусной (ЭБВ) нагрузки

Первым шагом в лечении ПТЛПЗ является отмена иммуносупрессии.

Алгоритмы лечения

Ранние повреждения

1. Отмена/редукция иммуносупрессии (должна быть согласована с трансплантационным центром)

При получении полного ответа, исчезновении всех признаков заболевания, начинают эскалацию иммуносупрессии (должна быть согласована с трансплантационным центром), параллельно проводится мониторинг ЭБВ методом ПЦР.

2. При продолжающемся персистировании/прогрессировании заболевания терапией выбора является ритуксимаб в дозе 375 мг/м². Лечение проводят под контролем вирусной нагрузки ЭБВ методом ПЦР.

Полиморфные повреждения

Системные:

Проводится редукция иммуносупрессии (если возможна) и начинают терапию ритуксимабом. При недостаточном эффекте к ритуксимабу добавляют химиотерапию.

В случае достижения полного ответа продолжают отмену иммуносупрессии и проводят поддерживающую терапию ритуксимабом.

Локализованные повреждения:

Отмена или редукция иммуносупрессии, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия.

При продолжающемся персистировании или прогрессировании заболевания назначается иммунохимиотерапия (например, R-CHOP).

Мономорфные повреждения

Отмена/редукция иммуносупрессии (должна быть согласована с трансплантационным центром) и/или монотерапия ритуксимабом или иммунохимиотерапия. В случае достижения полного ответа в дальнейшем проводится специфичная для данного вида лимфомы тактика (как у иммунокомпетентных пациентов). При неудаче терапии, переходят на другой вид терапии.

Если ПТЛПЗ возникло после проведения аллотГСК, то возможно сочетание химиотерапии с инфузией донорских лимфоцитов. При органной трансплантации, как правило, инфузия донорских лимфоцитов недоступна.

Рекомендуемые режимы химиотерапии:

- RCHOP

Для ослабленных пациентов:

- RCVP (ритуксимаб + циклофосфан + винкристин + преднизолон)
- RCEPP (ритуксимаб + циклофосфан + этопозид + прокарбазин + преднизолон)
- RCEOP (ритуксимаб + циклофосфан + этопозид + винкристин + преднизолон)
- Последовательная иммунохимиотерапия: ритуксимаб 375 мг/м² еженедельно x 4 недели, затем CHOP-21, начиная с дня 1 недели 9 x 4 цикла

Для Т-клеточных ПТЛПЗ используют те же режимы без ритуксимаба.

Приложения

Библиография

1. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O, et al. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. Blood. 2015;126(20):2274-2283
2. Swerdlow SH. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Pathology. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer-Verlag. 2010:89-100
3. Lusk MR, Heil DS, Tan KS, et al. The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant. 2015;10:2665-2673
4. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. Blood. 114(9):4002-4008