Úspěšná léčba potransplantačních lymfoproliferací

Trappe R, Hinrichs C, Appel U, Babel N, Reinke P, Neumayer HH, Budde K, Dreyling M, Dührsen U, Kliem V, Schüttrumpf S, Hauser IA, Mergenthaler HG, Schlattmann P, Anagnostopoulos I, Doerken B, Riess H. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant 2009;9:2331–2337.

Potransplantační lymfoproliferace (PTLD) představují celé spektrum onemocnění vyplývajících z imunosuprese po orgánových transplantacích a jsou nejčastějšími malignitami u těchto nemocných. Často jsou PTLD přítomny mimo uzliny a ne zřídka dochází i k poškození transplantovaného orgánu. Úvodní terapeutické opatření spočívá především v redukci podávané imunosuprese, což může vést k navození úplné remise onemocnění, avšak toho se dosáhne jen zřídka. Naopak, snížení imunosuprese může být spojeno s rizikem rejekcí a ztráty štěpů. Recentně publikovaná práce ukazuje na 37% výskyt rejekcí v případě takovéhoto snížení imunosuprese. Jako další léčba, která připadá v úvahu po snížení imunosuprese, je podání anti-CD20 monoklonální protilátky (rituximab) u PTLD s přítomnými CD20 pozitivními B lymfocyty, kombinace CHOP a nakonec i kombinace CHOP a rituximabu. Úspěšnost léčby rituximabem je kolem 40–60 % a úspěšnost sekvenční léčby čtyř dávek rituximabu následované čtyřmi cykly CHOP je do 90 %. Dosud neexistují práce, které by systematicky sledovaly funkci transplantované ledviny po redukci imunosuprese a při výše uvedené specifické terapii. Každopádně je z klinické praxe možné předpokládat, že samotné snížení imunosuprese bez chemoterapie bude představovat pro nemocné riziko rejekcí.

Tato retrospektivní studie měla za cíl u 58 nemocných, kteří byli léčeni rituximabem anebo chemoterapií CHOP, prokázat její bezpečnost pro štěp po úvodním snížení imunosuprese. Diagnóza PTLD byla vždy provedena histologicky a byla ověřena v centrální laboratoři jedním zkušeným patologem, kromě další rutin-

ní laboratoře včetně stanovení LDH nemocní podstoupili trepanobiopsii kostní dřeně a CT krku, hrudníku, břicha a pánve. Devět nemocných bylo léčeno pouze čtyřmi dávkami rituximabu, 38 nemocných bylo léčeno kombinací čtyř dávek rituximabu, po nichž následovaly čtyři cykly chemoterapie CHOP (cyklofosfamid, hydroxydaunorubicin, oncovin a steroidy). Dalších jedenáct nemocných bylo léčeno dalšími protokoly podle typu PTLD (kromě CHOP také kombinací ABVD anebo VAD). Kompletní remise v kohortě nemocných léčených kombinací rituximabu a CHOP byla 69 %. Mortalita spojená s touto léčbou byla 12 % (příčinou úmrtí byla sepse). Dalších 13 % nemocných zemřelo pro terapeuticky neovlivnitelnou PTLD a další 3 % nemocných z jiných příčin.

V době diagnózy bylo 30 nemocných léčeno trojkombinací imunosupresiv většinou založenou na inhibitorech kalcineurinu (CNI), ostatní byli léčeni dvojkombinací CNI a steroidů. Po diagnóze PTLD byla imunosuprese snížena u 57 z 58 nemocných. Podávání CNI bylo zastaveno u 14 nemocných, u dalších pěti nemocných byly dávky CNI významně sníženy (o 75 %), u dalších osmi nemocných byly dávky CNI sníženy o 50 %. Pokud byli nemocní léčeni inhibitory mTOR (sirolimem nebo everolimem), byly jejich dávky zvýšeny. Poté co selhalo samotné snížení imunosuprese, byli nemocní léčeni výše uvedenými schématy.

U tří z 46 nemocných, kteří přežili jeden rok od diagnózy PTLD, došlo ke zhroucení funkce transplantované ledviny a ti byli léčeni dialyzačními metodami. Jeden z nich obdržel rituximab a vyvinul se u něj hemolyticko-uremický syndrom. U dvou dalších nemocných byla úroveň funkce transplantované ledviny již před chemoterapií špatná (GFR 10, resp. 15 ml/min) a ti vyžadovali dialýzu brzy po začátku chemoterapie. Na druhou stranu u většiny nemocných došlo ke zlepšení funkce transplantované ledviny po léčbě v porovnání s výchozími hodnotami. Detailní analýza ale prokázala, že se funkce štěpů zlepšila jen u těch nemocných, kteří byli léčeni chemoterapií CHOP. Dále autoři porovnali vývoj funkce štěpu u kohorty nemocných s PTLD s kontrolním souborem nemocných (bez cytostatické léčby), protože je známo, že funkce transplantované ledviny ubývá s časem. U nemocných, kteří přežili rok od léčby PTLD, došlo překvapivě ke zlepšení funkce štěpu v porovnání s kontrolní skupinou.

Tato studie byla první, která detailně analyzovala vztah redukce imunosuprese a následné léčby PTLD na funkci transplantované ledviny. Její závěr byl, že snížení imunosuprese následované buď samotnou léčbou rituximabem, anebo i chemoterapií CHOP je pro štěp bezpečné, protože obě terapie představují imunosupresi. Nejlepších výsledků pak bylo dosaženo kombinační terapií.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

S délkou imunosupresivní léčby se riziko vzniku nádorů po transplantaci ledviny zvyšuje. Zdaleka nejvyšší je výskyt karcinomů kůže, lymfoproliferativních onemocnění a ledvin. Incidence karcinomu střeva, plic, prostaty, žaludku, ezofagu, pankreatu, ovaria a prsu je zhruba dvojnásobná proti běžné populaci v USA. Incidence karcinomu ledviny u nemocných po transplantacích je více než osminásobná v Austrálii, a dokonce více než patnáctinásobná v USA. Údaje z Evropy nejsou přesné vzhledem k absenci fungujících registrů. Mimo imunosupresivní medikaci představují známá rizika pro vznik nádorů po transplantaci vyšší věk, běloška populace, mužské pohlaví, anamnéza tumoru a délka dialyzační léčby. Je zajímavé, že u nemocných s polycystózou ledvin anebo s cholestázou jater je až dvojnásobně vyšší výskyt karcinomů kůže. Naopak, diabetici po transplantaci orgánů mají nižší výskyt tumorů (Kauffman, 2006).

Bylo prokázáno, že udržovací imunosuprese s cyklosporinem je v porovnání s tacrolimem spojena s vyšší incidencí kožních karcinomů i solidních tumorů u nemocných po transplantaci ledviny. Data z registrů ale ukazují na oba kalcineurinové inhibitory, cyklosporin A i tacrolimus, jako na rizikové pro vznik potransplantačních tumorů. Podobně riziková je dlouhodobá léčba s azathioprinem v porovnání s mykofenolát mofetilem (Robson, 2005; Kauffman et al., 2006). Léčba inhibitory mTOR (sirolimem, everolimem) je spojena se zřetelně nižším výskytem potransplantačních malignit. Nejvyšší riziko pro vznik maligních onemocnění ovšem představují depleční antilymfocytární biologické preparáty (ATG, OKT3) používané jako indukční imunosuprese anebo jako antirejekční imunosuprese.

Nejčastější mimokožní malignity představují právě potransplantační lymfoproliferace. Je to skupina onemocnění, pro něž je typická proliferace B lymfocytů: od benigních lymfocytóz a mononukleózy až po non-hodgkinské lymfomy. U většiny z těchto proliferací je přítomna pozitivní replikace viru Ebsteina a Barrové (EBV). EBV-séronegativní nemocní, kteří v době transplantace dostanou orgán od EBV-séropozitivního dárce a vyžadují indukční léčbu depleční preparáty, jsou ve vysokém riziku vzniku potransplantačních lymfoproliferací. Proto jsou redukce imunosuprese a antivirová léčba jednou ze základních opatření v případě potransplantačních lymfoproliferací u dětí, u nichž jsou tato onemocnění častá a dobře reagují na léčbu (Mentzer, 2001). U dospělých se vedle snížení dávek imunosuprese jako chemoterapie používá kombinace CHOP (cyklofosfamid, hydroxydaunorubicin, vincristin, prednison). V poslední době se s velkým úspěchem k této léčbě přidává monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab), konečně jak je uvedeno v tomto komentovaném článku. Většina center nyní po úspěšně zvládnuté léčbě PTLD mění imunosupresi na sirolimus anebo everolimus. Tyto preparáty jsou svými antiproliferačními a také protinádorovými účinky vhodnou alternativou k inhibitorům kalcineurinu – cyklosporinu A a tacrolimu (Campistol, 2006).

Nejzajímavějším pozorováním v komentované studii bylo zlepšení funkce transplantované ledviny po úspěšné léčbě potransplantační lymfoproliferace. I když autoři vysvětlovali tento fenomén silnými imunosupresivními účinky chemoterapie, domnívám se, že hlavní vysvětlení spočívá v eliminaci nebo v podstatné redukci inhibitorů kalcineurinu. Ty jsou nefrotoxické a jejich eliminace vede ke zlepšení renální funkce. Využívá toho i celá řada klinických studií, jmenujme například studii 310 nebo CONVERT. Tyto studie prokázaly, že vyřazení cyklosporinu A z léčby anebo jeho nahrazení sirolimem je spojeno se zlepšení funkce transplantované ledviny (Kreis, 2004; Schena, 2009). Každopádně, tato byť retrospektivní práce ukázala, že současné možnosti léčby potransplantačních lymfoproliferací jsou velké a že toto dříve smrtelné onemocnění je u většiny nemocných úspěšně zvládnuto včetně zachování funkce transplantované ledviny.

Literatura

Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2006;17:581–589.

Kauffman HM. Malignancies in organ transplant recipients. J Surg Oncol 2006; 94:431–433.

Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. Transplant Int 2006;19:607–620.

Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, et al.; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. J Am Soc Nephrol. 2004;15:809–817.

Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of viral target genes with arginine butyrate. Transpl Infect Dis 2001;3:177–85.

Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patiens treated with mycophenolate mofetil. Am J Transplant 2005;5:2954–2960.

Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al.; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation. 2009;87:233–242.