

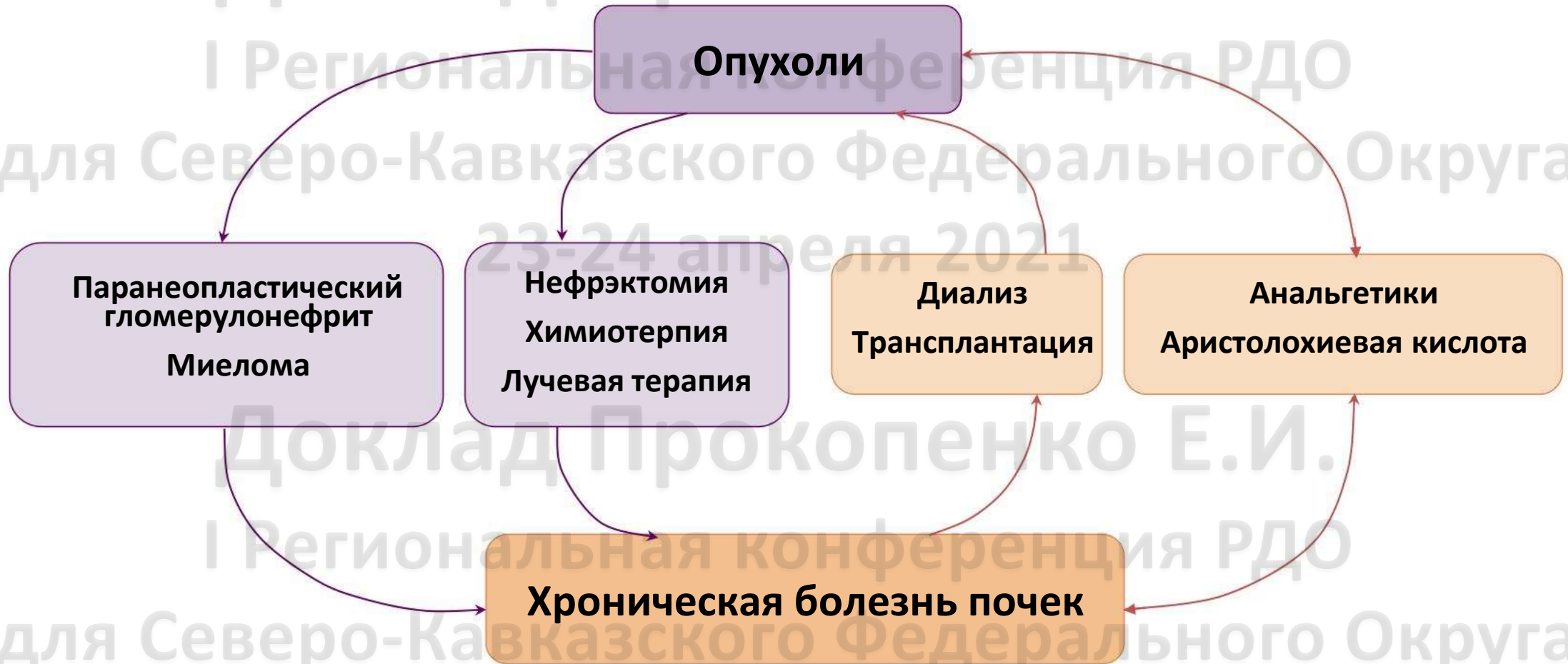
Онкологические заболевания после трансплантации почки: можно ли прогнозировать их развитие, что делать с иммуносупрессией?

Прокопенко Е.И.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Кафедра трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов ФУВ,
Отдел трансплантологии

I Региональная конференция РДО для Северо-Кавказского Федерального Округа
23-24 апреля 2021 г.

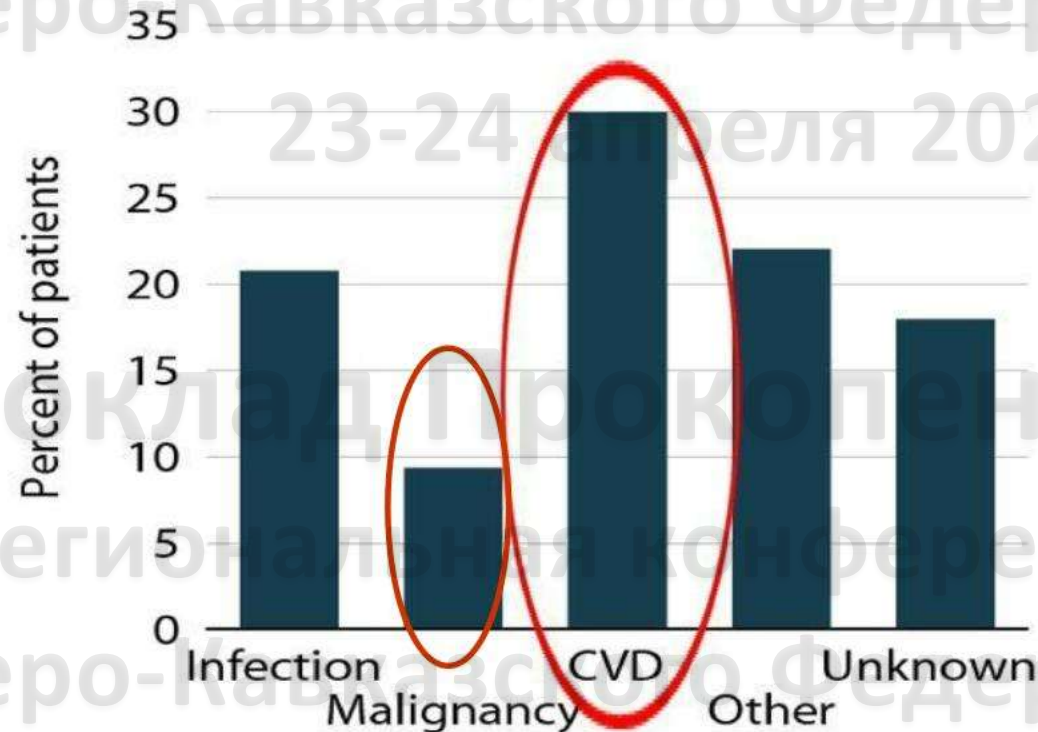
Взаимосвязь опухолей и продвинутых стадий ХБП



23-24 апреля 2021

Причины смерти реципиентов с функционирующим ренальным трансплантатом (2006-2010 гг)

Онкологические осложнения занимают 3 место в структуре причин смерти пациентов с функционирующим трансплантатом



First-time, kidney-only transplant recipients, age 18 & older, 2006–2010, who died with functioning graft.

Риск опухолей, связанных с инфекцией, у реципиентов солидных органов

Доклад Прокопенко Е.И.

| Cancer site | Standardized incidence ratio (95% CI) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Infection-related malignancies | |
| Non-Hodgkin lymphoma | 7.54 (7.17–7.93) |
| Liver | 11.56 (10.83–12.33) |
| Stomach | 1.67 (1.42–1.96) |
| Kaposi sarcoma | 61.46 (50.95–73.49) |
| Oropharynx | 2.01 (1.64–2.43) |
| Anus | 5.84 (4.70–7.18) |
| Hodgkin lymphoma | 3.58 (2.86–4.43) |
| Vulva | 7.60 (5.77–9.83) |
| Cervix | 1.03 (0.75–1.38) |
| Penis | 4.13 (2.59–6.26) |
| Nasopharynx | 0.96 (0.42–1.90) |
| Vagina | 2.35 (0.94–4.84) |

23-24 апреля 2021

Риск опухолей, не связанных с инфекцией, у реципиентов солидных органов

| Non-infection-related malignancies | |
|-------------------------------------|---------------------|
| Lung | 1.97 (1.86–2.08) |
| Prostate | 0.92 (0.87–0.98) |
| Kidney | 4.65 (4.32–4.99) |
| Colorectum | 1.24 (1.15–1.34) |
| Breast | 0.85 (0.77–0.93) |
| Melanoma | 2.38 (2.14–2.63) |
| Thyroid | 2.95 (2.58–3.34) |
| Urinary bladder | 1.52 (1.33–1.73) |
| Skin (non-melanoma, non-epithelial) | 13.85 (11.92–16.00) |
| Pancreas | 1.46 (1.24–1.71) |
| Lip | 16.78 (14.02–19.92) |
| Plasma cell neoplasm | 1.84 (1.52–2.20) |
| Acute myeloid leukemia | 3.01 (2.45–3.65) |
| Larynx | 1.59 (1.29–1.95) |
| Esophagus | 1.56 (1.26–1.91) |
| Uterine corpus | 0.86 (0.70–1.05) |

| | |
|------------------------------|------------------|
| Soft tissue, including heart | 2.25 (1.74–2.87) |
| Salivary gland | 4.55 (3.44–5.91) |
| Ovary | 0.95 (0.72–1.24) |
| Small intestine | 2.43 (1.80–3.20) |
| Brain | 0.76 (0.55–1.01) |
| Testis | 1.96 (1.40–2.67) |
| Intrahepatic bile duct | 5.76 (4.08–7.91) |
| Chronic myeloid leukemia | 3.47 (2.46–4.77) |
| Chronic lymphocytic leukemia | 0.59 (0.38–0.89) |
| Gallbladder | 2.00 (1.25–3.02) |
| Eye and orbit | 2.78 (1.72–4.24) |
| Renal pelvis | 2.05 (1.20–3.29) |
| Acute lymphocytic leukemia | 2.06 (1.20–3.30) |
| Mesothelioma | 1.30 (0.73–2.15) |
| Bones and joints | 1.98 (1.09–3.33) |
| Other acute leukemia | 2.20 (0.71–5.13) |
| Acute monocytic leukemia | 2.35 (0.64–6.01) |

Онкологическая настороженность после ТП – всегда, даже у пациентов молодого и детского возраста!

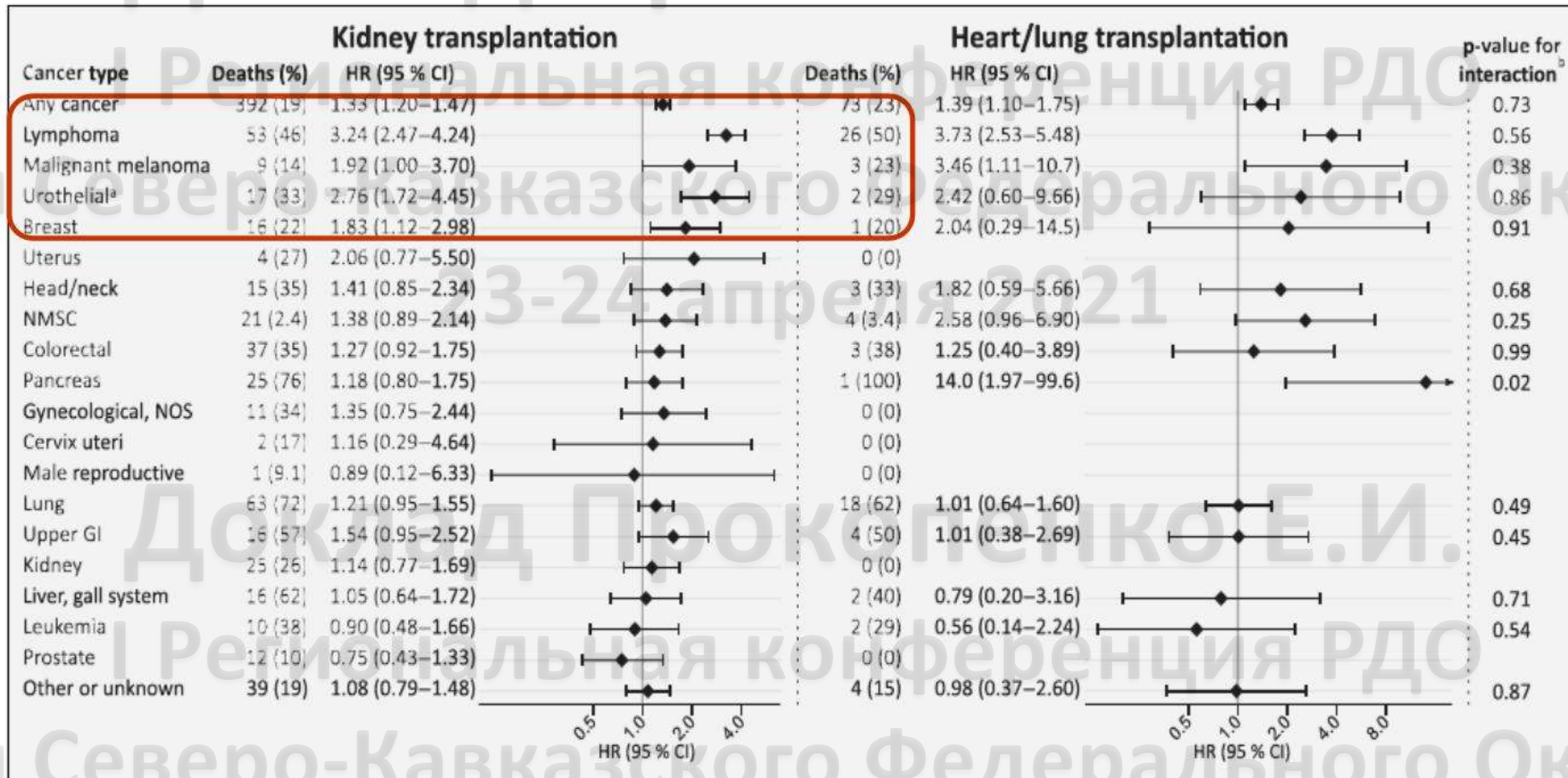
локализаций (Австралия и Новая Зеландия, 1980-2013, 17628 пациентов)



Смертность от рака в целом была почти в 3 раза выше, чем в общей популяции. Наиболее высокая относительная смертность у реципиентов РТ наблюдалась при немеланомном раке кожи и лимфомах.

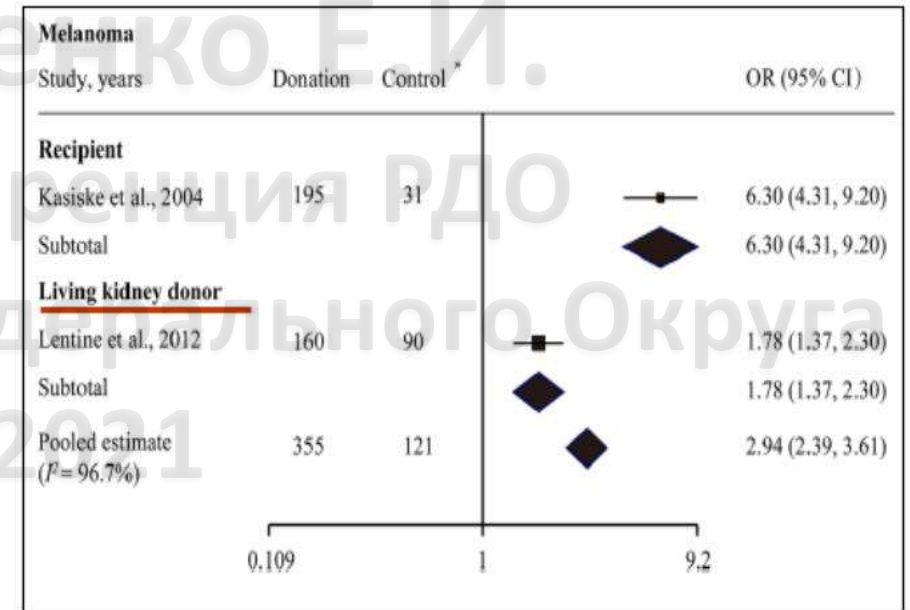
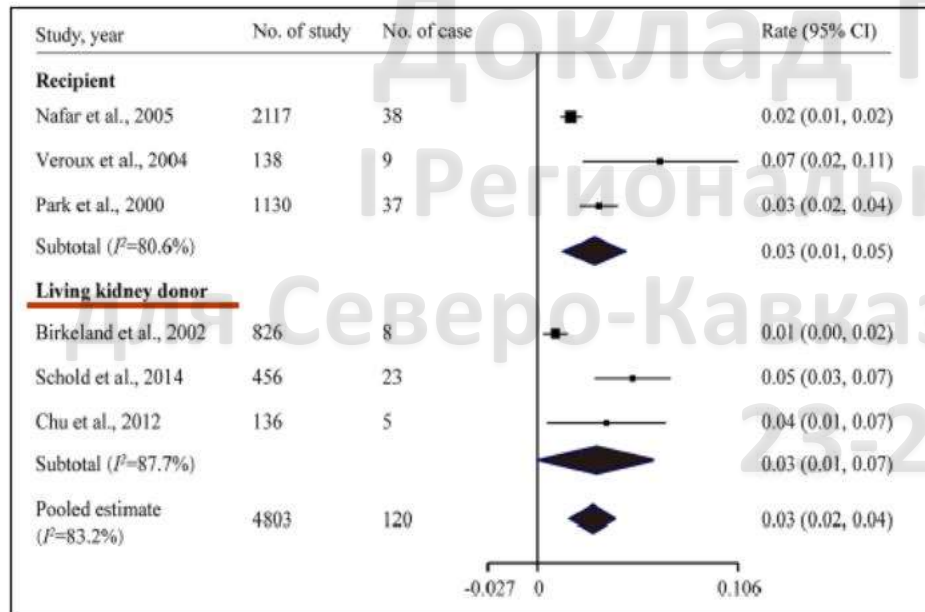
SMR – стандартизированный коэффициент летальности

сравнении с общей популяцией (данные шведского общенационального исследования)



У реципиентов ренального трансплантата была значимо выше канцер-специфическая летальность при всех опухолях в целом, при лимфоме, меланоме, уротелиальном раке и раке груди

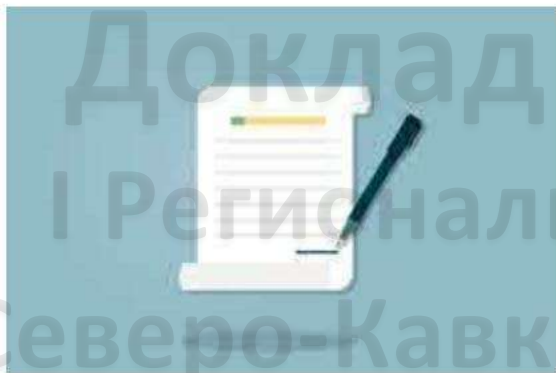
Риск развития опухолей у живых доноров почки



- Живые доноры почки имеют повышенный риск развития рака в целом и меланомы – в частности
- Механизмы повышения онкологического риска у доноров не совсем ясны. Предполагается, что этому может способствовать **постоянная активация РААС после односторонней нефрэктомии, гемодинамические нарушения и перегрузка жидкостью оставшейся почки, изменения метаболических путей инсулинподобного фактора роста-1 и аденозин-5'-монофосфат-активированной протеинкиназы**
- Необходимы тщательный мониторинг здоровья доноров почки и срочное проведение исследований онкологического риска у доноров

Доклад Прокопенко Е.И.

В случаях **клинического излечения опухоли при безрецидивном периоде определенной продолжительности** после тщательного онкологического обследования пациенты с терминальной ХПН могут включаться в «Лист ожидания» трансплантации почки



23-24 апреля 2021

Минимальный безрецидивный период ожидания для пациентов с опухолевыми заболеваниями до включения в «Лист ожидания»

Концепция «2-5»

| Тип опухоли | Минимальное время ожидания, годы |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Опухоль Вильмса | 2 |
| Почечно-клеточный рак | Нет (инцидентальная опухоль) |
| | 2 (опухоль < 5 см) |
| | 5 (опухоль > 5 см) |
| Мочевой пузырь - <i>in situ</i> | Нет |
| - Инвазивный рост | 2 |
| Предстательная железа | 2 |
| Шейка матки - <i>in situ</i> | Нет |
| - Инвазивный рост | 2-5 |
| Тело матки | 2 |
| Молочная железа | 2-5 |
| Колоректальный рак | 2-5 |
| Лимфома | 2-5 |
| Кожа: баз.-клеточный рак | Нет |
| Чешуйчато-клеточный рак | Наблюдение |
| Меланома | 5 |

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

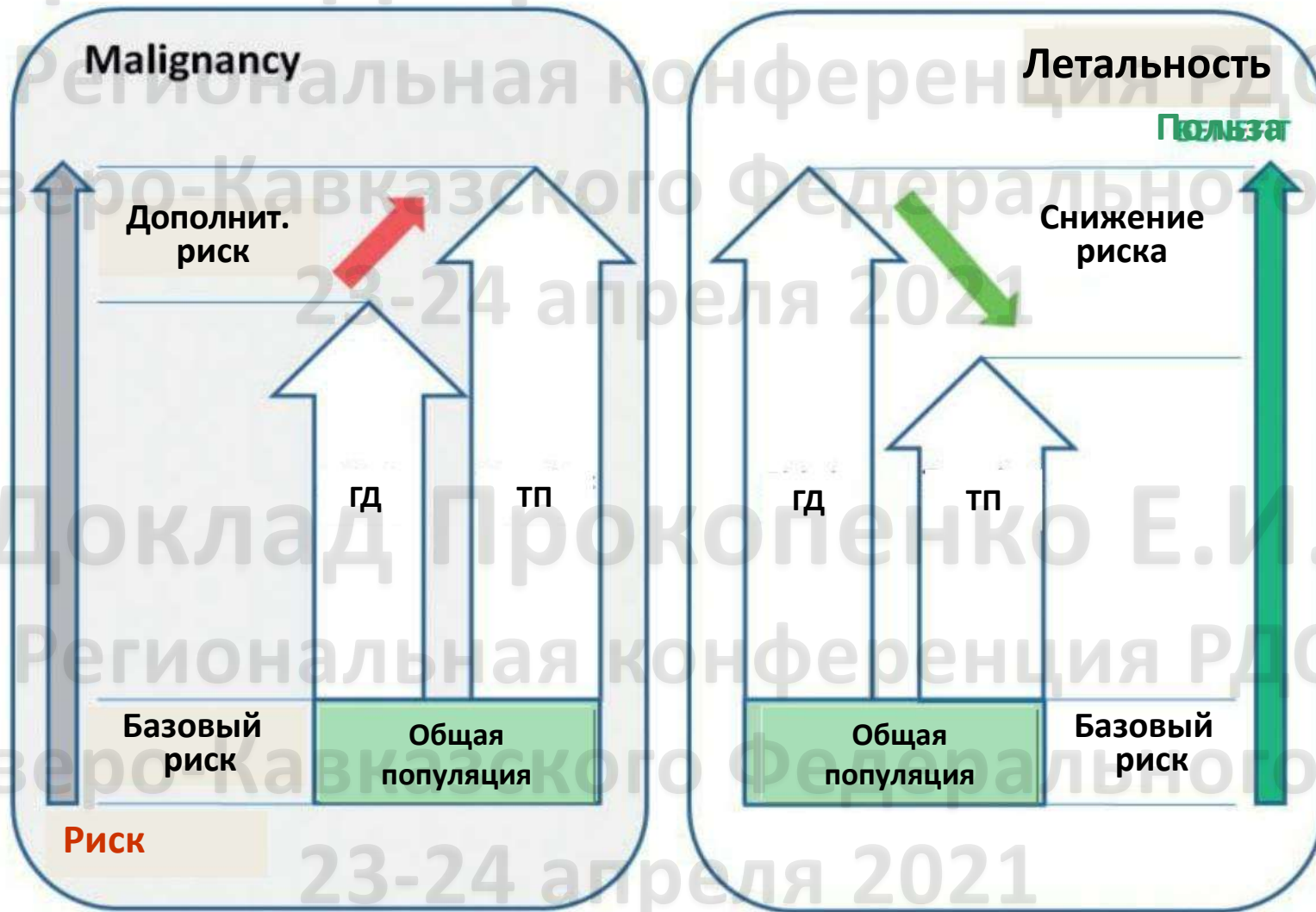
23-24 апреля 2021

Доклад Прокопенко Е.И.

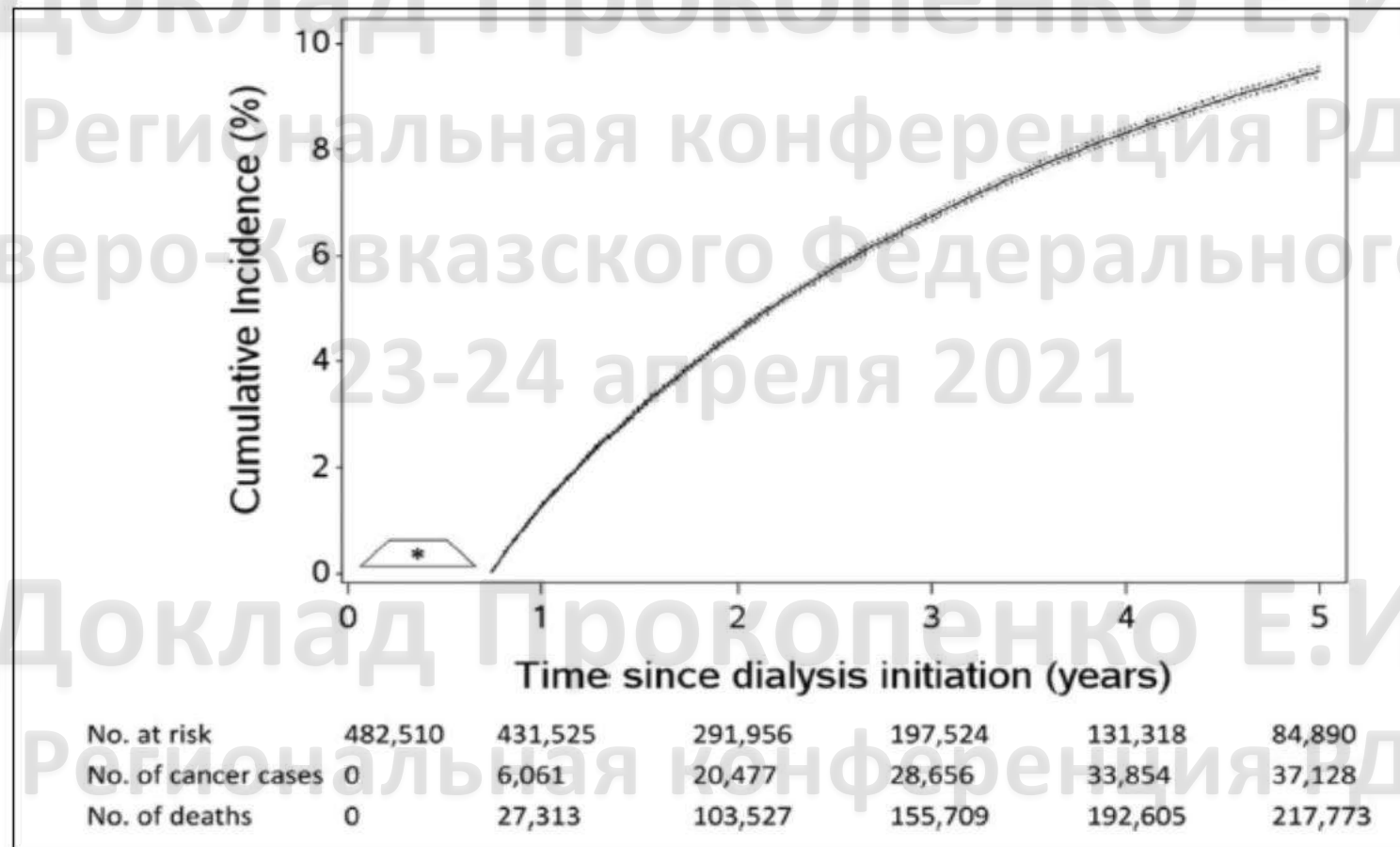
I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021



лечения гемодиализом



У пациентов на гемодиализе 5-летняя кумулятивная частота злокачественных опухолей составляет 9,48%

| |
|------------------------------------|
| • Пожилой возраст |
| • Мужской пол |
| • Продолжительное лечение диализом |
| • Курение |
| • Инсоляция |
| • Опухоли в анамнезе |
| • Интенсивная иммуносупрессия |
| • Азатиоприн |
| • Антитела против Т-лимфоцитов |

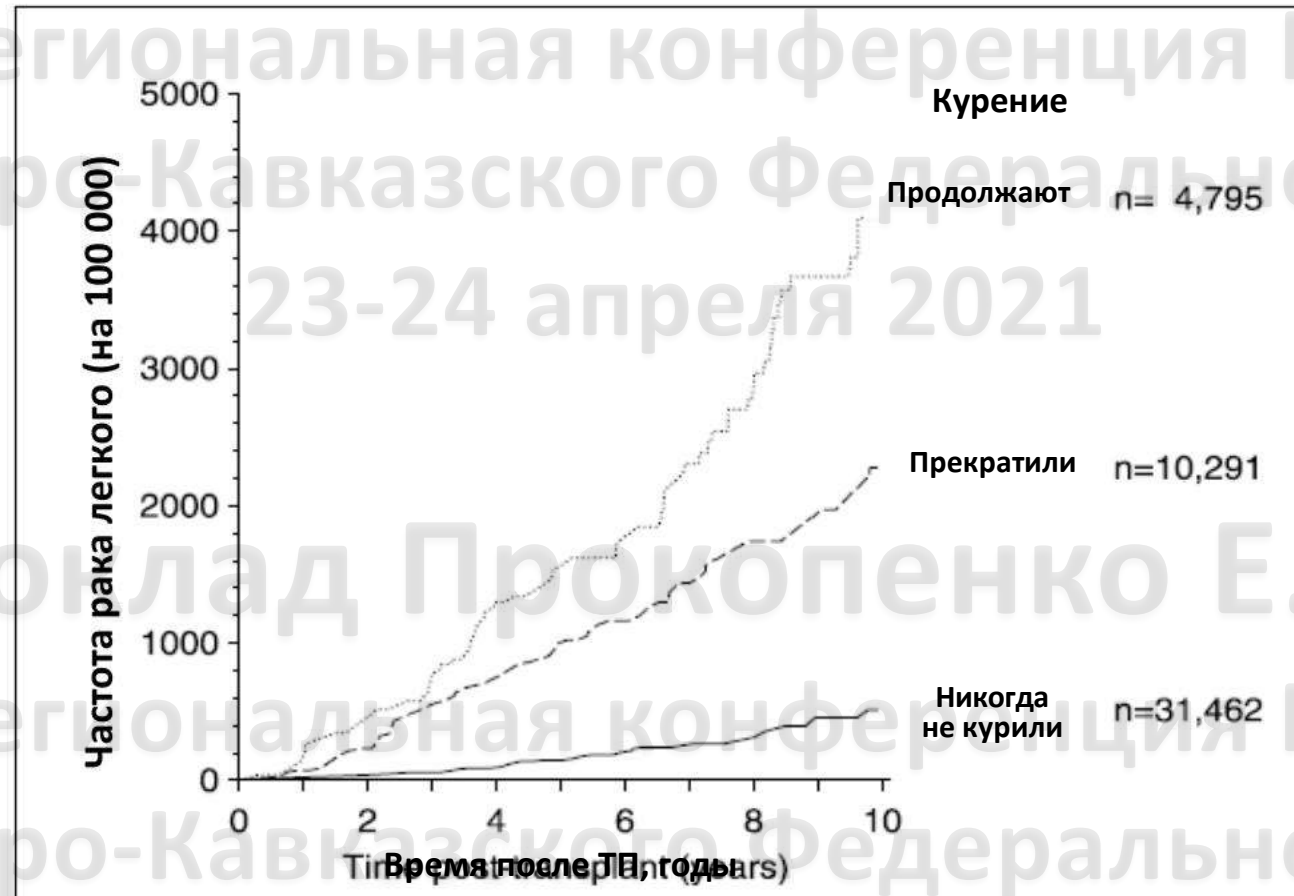
Риск рецидива опухоли после ТП зависит скорее не от времени ожидания, а от типа опухоли. Решение о возможности и времени выполнения трансплантации **должно приниматься индивидуально, консилиумом трансплантологов, нефрологов и онкологов**

Влияние прекращения курения на кумулятивную частоту опухолей за 10 лет после ТП

| ICD10 | Malignant neoplasm | All patients (n = 46,548) | | | SIR according to smoking status at transplant | | | P ^a |
|---------|--------------------------------------|---------------------------|-----|------------------|---|-----------------|-------------------|------------------|
| | | Tumor cases | SIR | P | Never smoked | Stopped smoking | Continued smoking | |
| C00-C14 | Lip, oral cavity and pharynx | 69 | 1.5 | 0.004 | 1.2 | 1.6 | 2.3 | 0.048 |
| C15-C26 | Digestive organs | 314 | 1.1 | 0.029 | 1.0 | 1.2 | 1.6 | 0.025 |
| C30-C39 | Respiratory and intrathoracic organs | 258 | 1.4 | <0.001 | 0.6 | 1.6 | 4.5 | <0.001 |
| C40-C41 | Bone and articular cartilage | 6 | 2.9 | 0.040 | — | — | — | — |
| C43-C44 | Skin | 2622 | 6.7 | <0.001 | 6.7 | 6.8 | 6.6 | 0.85 |
| C45-C49 | Mesothelial and soft tissue | 86 | 5.6 | <0.001 | 6.6 | 4.1 | 4.2 | 0.13 |
| C50 | Breast (female patients) | 128 | 1.1 | 0.55 | 1.0 | 1.2 | 0.9 | 0.96 |
| C51-C58 | Female genital organs | 156 | 2.6 | <0.001 | 2.2 | 2.9 | 5.0 | <0.001 |
| C60-C63 | Male genital organs | 239 | 1.6 | <0.001 | 1.5 | 1.6 | 1.8 | 0.56 |
| C64-C68 | Urinary tract | 364 | 3.6 | <0.001 | 3.1 | 3.7 | 5.6 | <0.001 |
| C69-C72 | Eye, brain, CNS system | 31 | 1.4 | 0.12 | 1.2 | 1.4 | 2.5 | 0.15 |
| C73-C75 | Thyroid, endocrine glands | 45 | 4.0 | <0.001 | 3.6 | 5.6 | 3.5 | 0.56 |
| C81-C96 | Lymphoid, hematopoietic tissue | 321 | 3.9 | <0.001 | 4.1 | 3.2 | 4.8 | 0.82 |

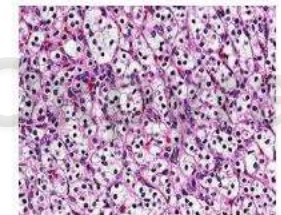
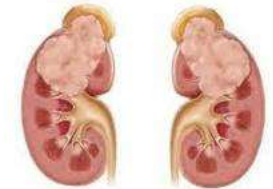
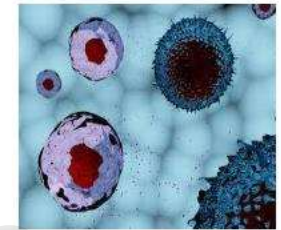
23-24 апреля 2021

Кумулятивная частота рака легкого за 10 лет после ТП в зависимости от статуса курения



23-24 апреля 2021

- **Частота почечно-клеточного рака (ПКР) возрастает в популяции, составляя сейчас 2-3% всех опухолей у взрослых**
- Применяются нефрон-сберегающие операции, когда это возможно, но при опухолях T2, превышающих размерами 7 см, а также T3 и T4 выполняется нефрэктомия
- Таким образом, увеличивается число пациентов, которые нуждаются в диализе и ТП после хирургического лечения ПКР
- Однако до включения в лист ожидания должна быть проведена тщательная оценка кандидата на ТП, чтобы не ухудшить его прогноз вместо ожидаемого улучшения
- Большинство рекомендаций основывается на публикациях Penn с соавт., что **определенное время ожидания и наблюдения после лечения опухоли (2-5 лет) может улучшить прогноз для пациента после трансплантации**



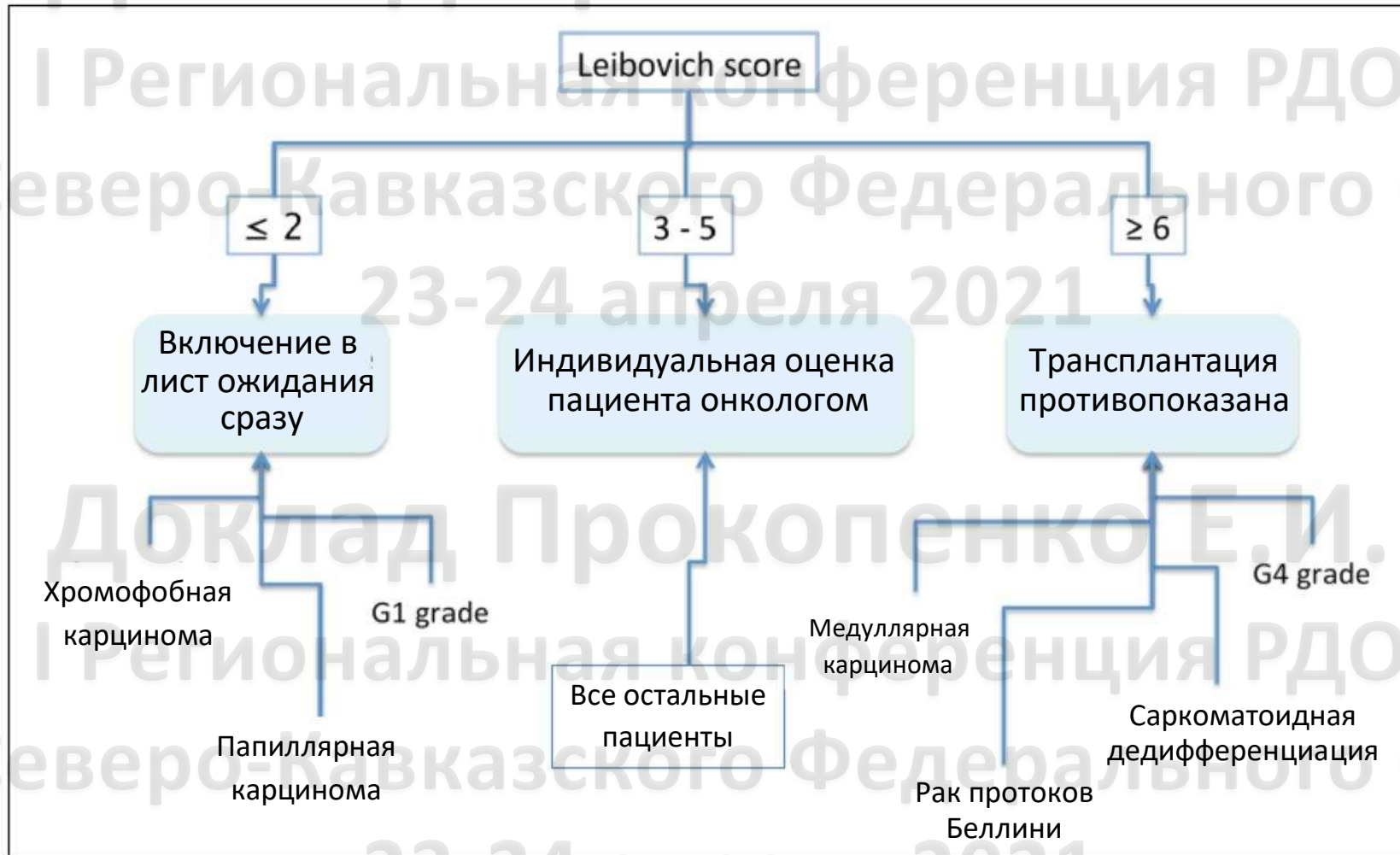
«Лист ожидания» ТП

| Guideline | Маленький (< 4 см) или случайно обнаруженный ПКР* | ПКР с наличием симптомов | Большая или инвазивная опухоль |
|--|---|--------------------------|--------------------------------|
| American Society of Transplantation (AST) | Не откладывать | 2 года | Противопоказана ТП |
| Core curriculum in nephrology. Evaluation of adult kidney transplant candidates (2007) | Не откладывать | > 2 лет | 2 года |
| Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) | Не откладывать | 5 лет | Противопоказана ТП |
| European Best Practice Guidelines (EBPG) NDT (2000) | < 2 лет | 2 года | ? |
| European Association of Urology (EAU) (2009) | Не откладывать | Нет указаний | Нет указаний |
| Canadian Society of Transplantation (2005) | Не откладывать | 2 -5 лет | 5 лет |

Очевидно, в каждом случае должно приниматься индивидуальное решение с учетом стадии TNM, градации опухоли, гистологической структуры, наличия саркоматоидной дедифференцировки
с использованием интегральных прогностических систем

* ПКР – почечно-клеточный рак

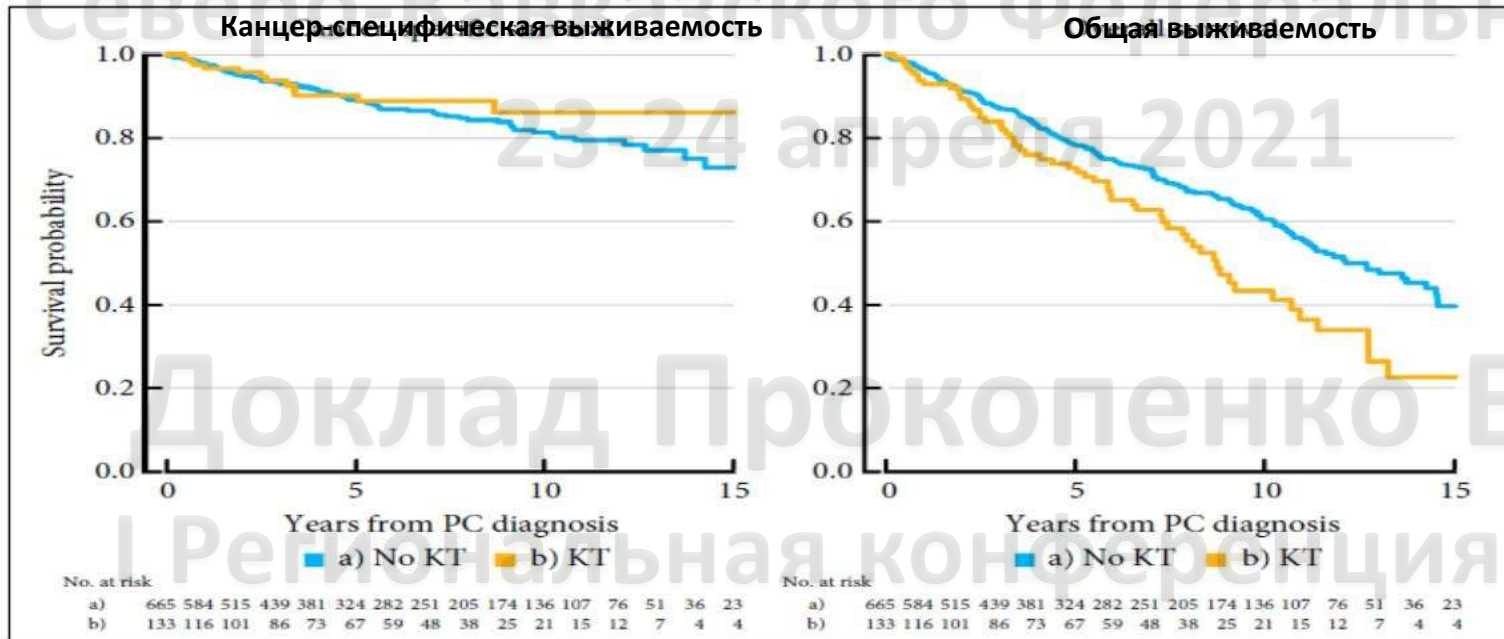
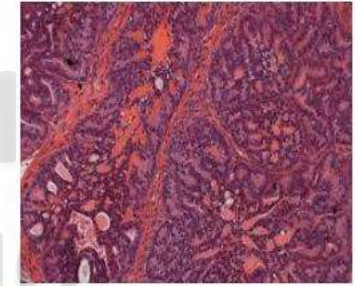
Алгоритм оценки возможности ТП у пациентов с предшествующими ОПУХОЛЯМИ ПОЧКИ



Prostate cancer in kidney transplant recipients – a nationwide register study

Ola Bratt^{*†}, Linda Drevin[‡], Karl-Göran Prütz[§], Stefan Carlsson[¶], Lars Wennberg^{**} and Pär Stattin^{††}

**Department of Urology, Institute of Clinical Science, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, †Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, ‡Regional Cancer Centre, Uppsala-Örebro, Uppsala, §Swedish Renal Registry, Ryhov Hospital, Jönköping, ¶Section of Urology, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, **Department of Transplantation Surgery, Karolinska University Hospital, Stockholm, and ††Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden*



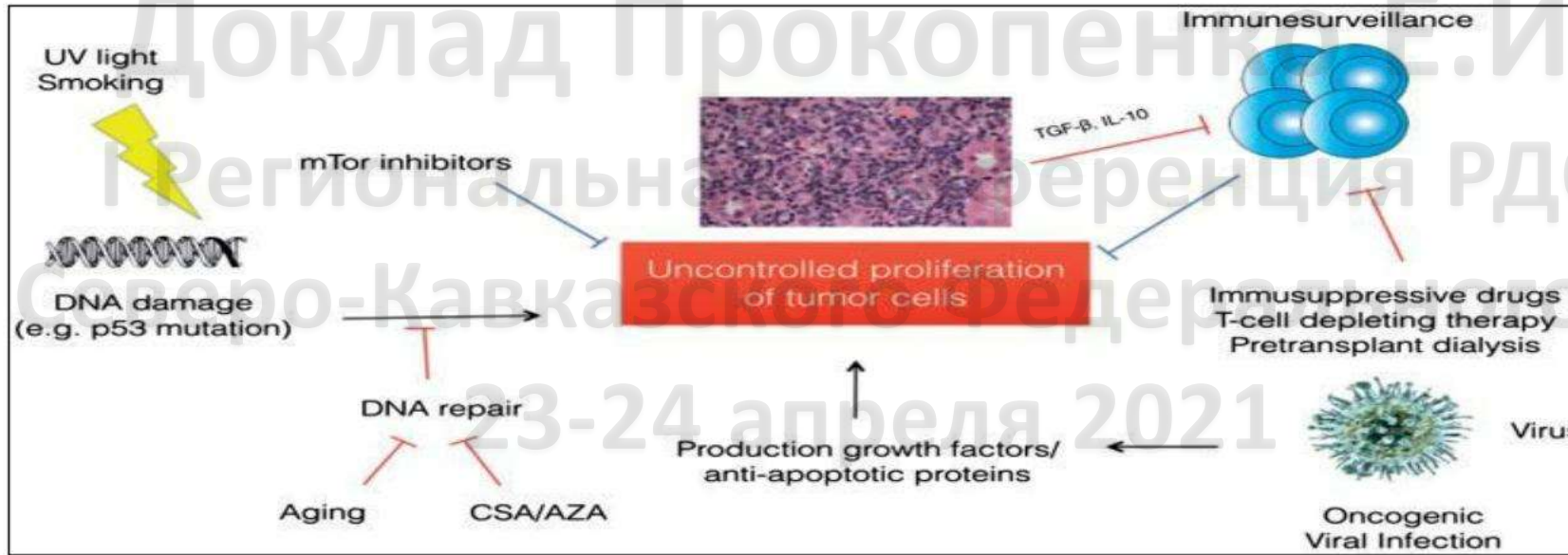
Шведское общенациональное исследование на основе регистров показало, что **иммуносупрессия после трансплантации почки не увеличивает риск рака простаты и не оказывает отрицательного влияния на исходы рака простаты.** Мужчины, не получившие лечения рака простаты низкой степени злокачественности, могут быть кандидатами на трансплантацию почки

новообразованиями

- В связи с дефицитом донорских органов при соблюдении определенных условий начали использовать органы от доноров с новообразованиями
 - Абсолютным противопоказанием к изъятию органов для трансплантации является метастазирующая опухоль
-
- Проведен анализ результатов 71 операции (53 – трансплантация почки и 18 – печени) с использованием доноров с онкозаболеваниями
 - Доноры: **51 – опухоли ЦНС, 6 – опухоль почки**, остальные (до трансплантации у доноров не был установлен диагноз) – опухоли легкого, щитовидной железы, мочевого пузыря, меланома, липосаркома, лимфома
 - Перенос опухоли произошел в двух случаях (рак легкого и лимфома). Ни у кого из пациентов, которым проведена трансплантация от доноров с опухолью ЦНС или почечно-клеточным раком, опухоли не развились
 - **Риск переноса опухоли от донора с опухолями ЦНС или почки низкой градации является невысоким**



Патогенез и факторы риска развития опухолей после ТП



Факторы, связанные с пациентом:

- возраст
- онкоanamнез
- инсоляция
- вирусные инфекции
- продолжительность диализа

Факторы, связанные с трансплантацией:

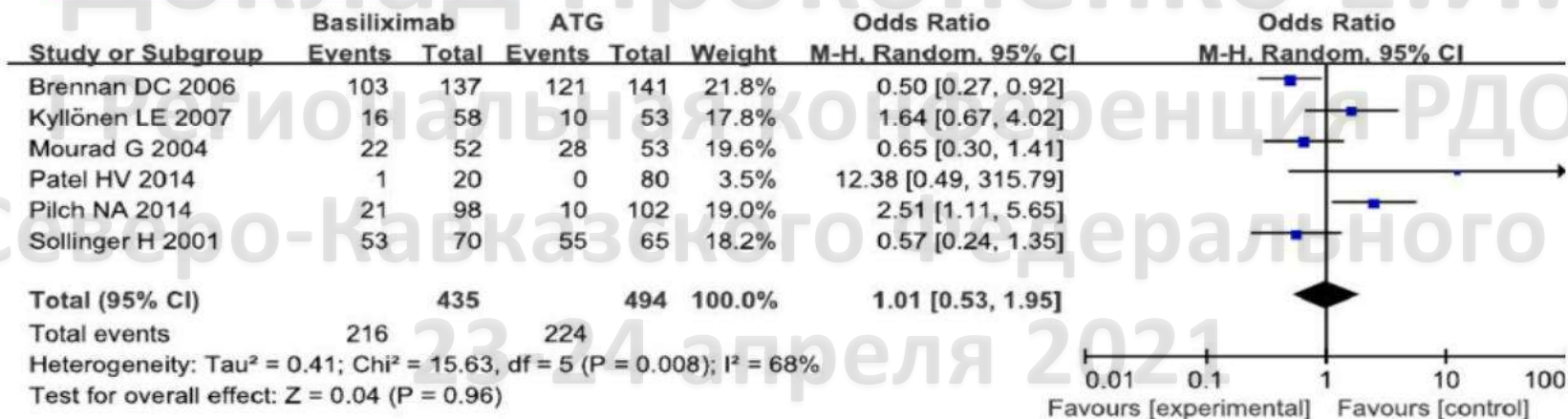
- перенос от донора
- тип донора
- отторжение

Факторы, связанные с иммуносупрессией:

- общая длительность и интенсивность иммуносупрессии
- индукционная терапия
- тип поддерживающей иммуносупрессии

(мета-анализ 8 РКИ)

one-year infection rate



the rate of neoplasm



Объединенные результаты показали, что частота новообразований была значительно ниже в группе базиликсимаба по сравнению с группой АТГ (OR 0,26; 95% ДИ 0,08–0,78; P = 0,02).



HHS Public Access

Author manuscript

Transplantation. Author manuscript; available in PMC 2016 May 01.

Published in final edited form as:

Transplantation. 2015 May ; 99(5): 1051–1057. doi:10.1097/TP.0000000000000449.

Association of Antibody Induction Immunosuppression with Cancer After Kidney Transplantation¹

Erin C Hall, MD MPH^{2,3}, Eric A Engels, MD MPH³, Ruth M Pfeiffer, PhD³, and Dorry L Segev,
MD PhD^{2,4}

- Были проанализированы Научный Трансплантационный Регистр США и Регистр рака, в исследование включены **111857** больных, идентифицировано **2763** случая рака
- Индукция алемтузумабом была ассоциирована с повышением частоты **неходжкинских лимфом** (aIRR=1.79, 95% CI 1.02-1-3.14), **колоректального рака** (aIRR* =2.46, 95% CI 1.03–5.91), and **рака щитовидной железы** (aIRR=3.37, 95% CI 1.55–7.33)
- Индукция поликлональными антителами была ассоциирована с повышением частоты **меланомы** (aIRR=1.50, 95% CI 1.06–2.14)

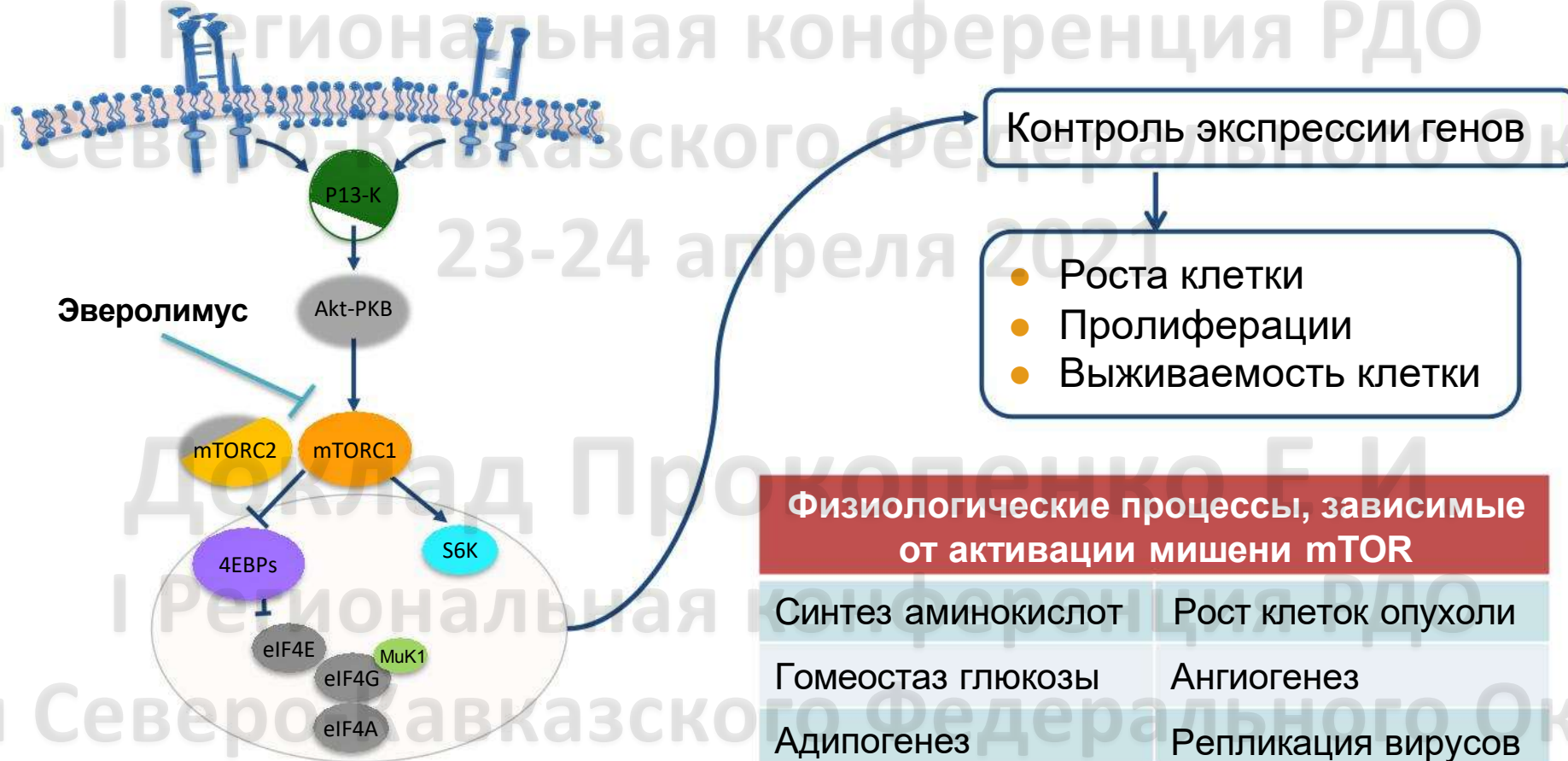
*aIRR - скорректированный коэффициент заболеваемости

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО

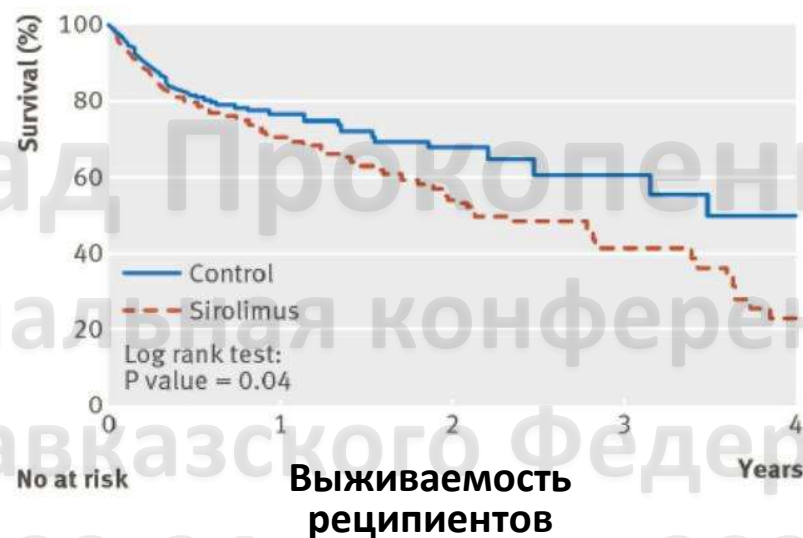
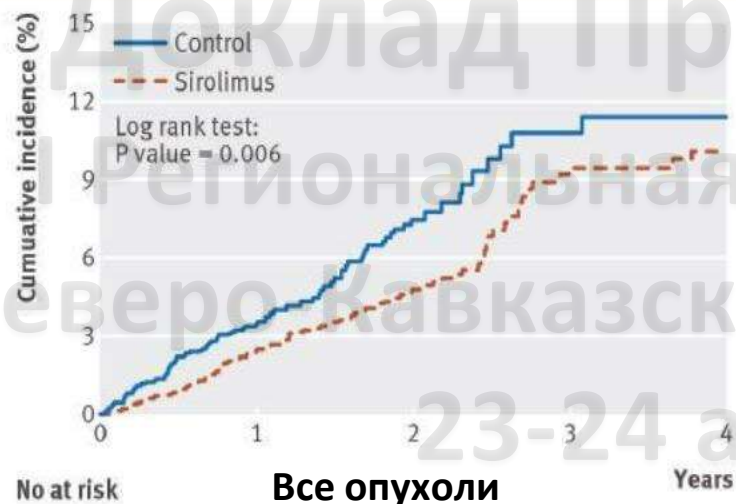
для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021



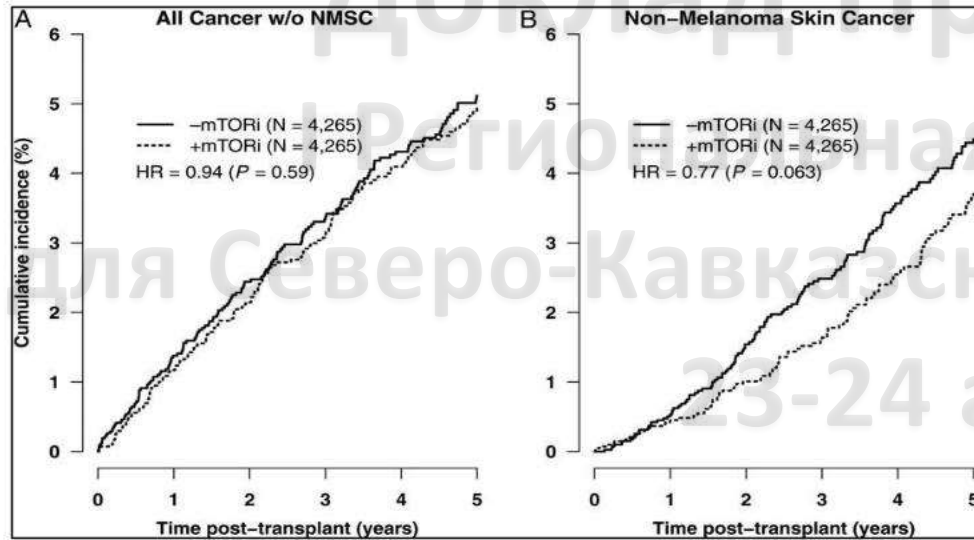
23-24 апреля 2021

развитие опухолей после ТП



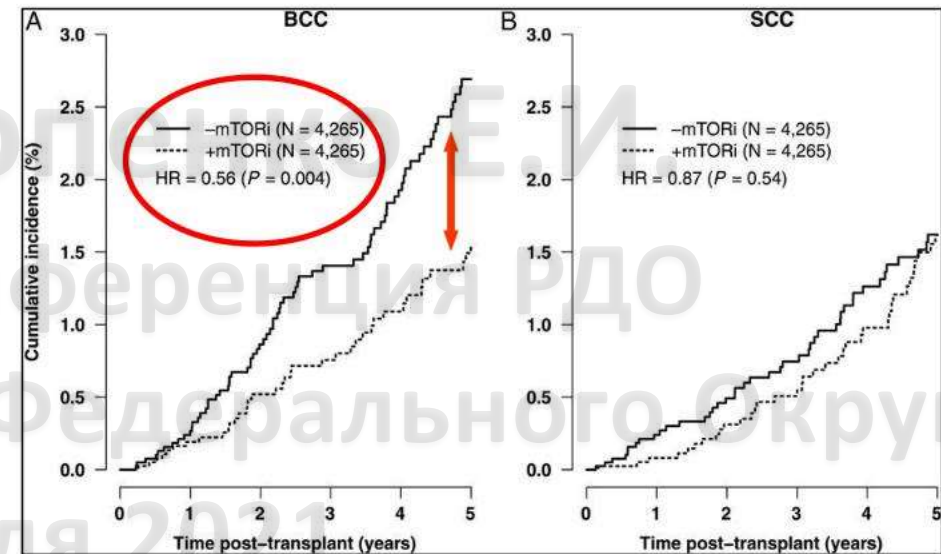
На фоне применения сиролимуса снижался риск опухолей в целом и рака кожи, однако была ниже выживаемость реципиентов

на частоту опухолей



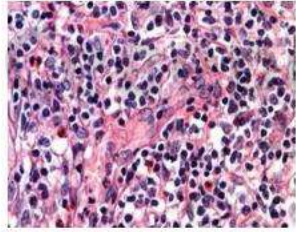
Не обнаружено влияния на частоту опухолей, кроме кожных

Применение ингибиторов mTOR *de novo* значимо снижало риск базально-клеточного рака кожи



Роль вирусных инфекций в онкогенезе у человека

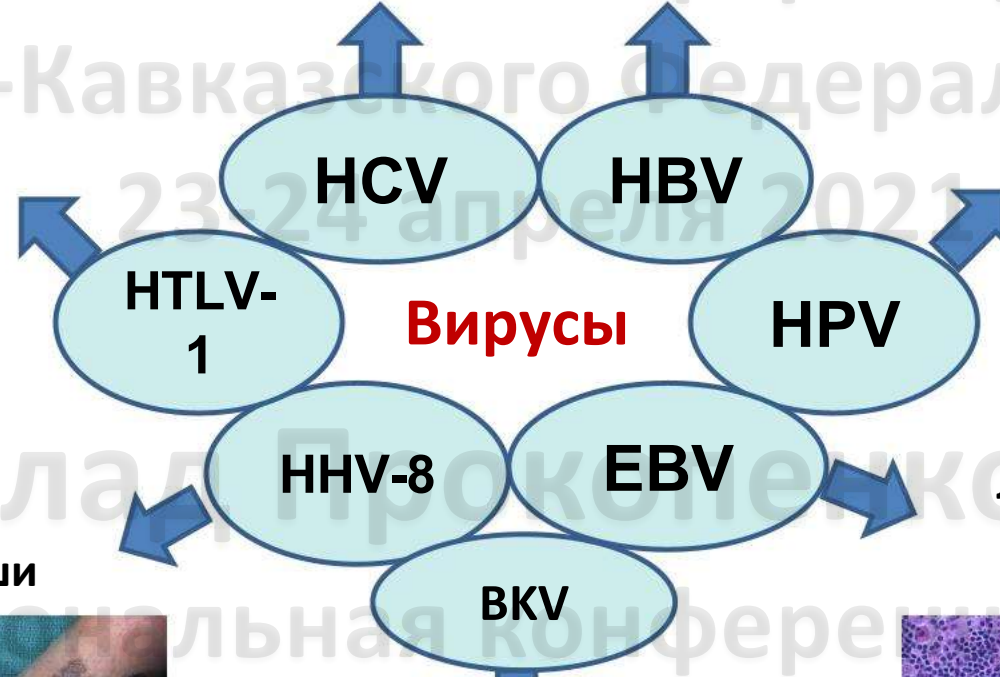
Т-клеточная
лимфома/лейкоз



Гепатоцеллюлярная карцинома



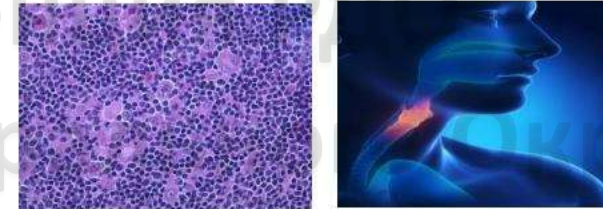
Рак шейки матки,
аногенитальной
области,
немеланомный
рак кожи



Саркома Капоши



ПТЛЗ
Лимфома Ходжкина
Насофарингеальная
карцинома

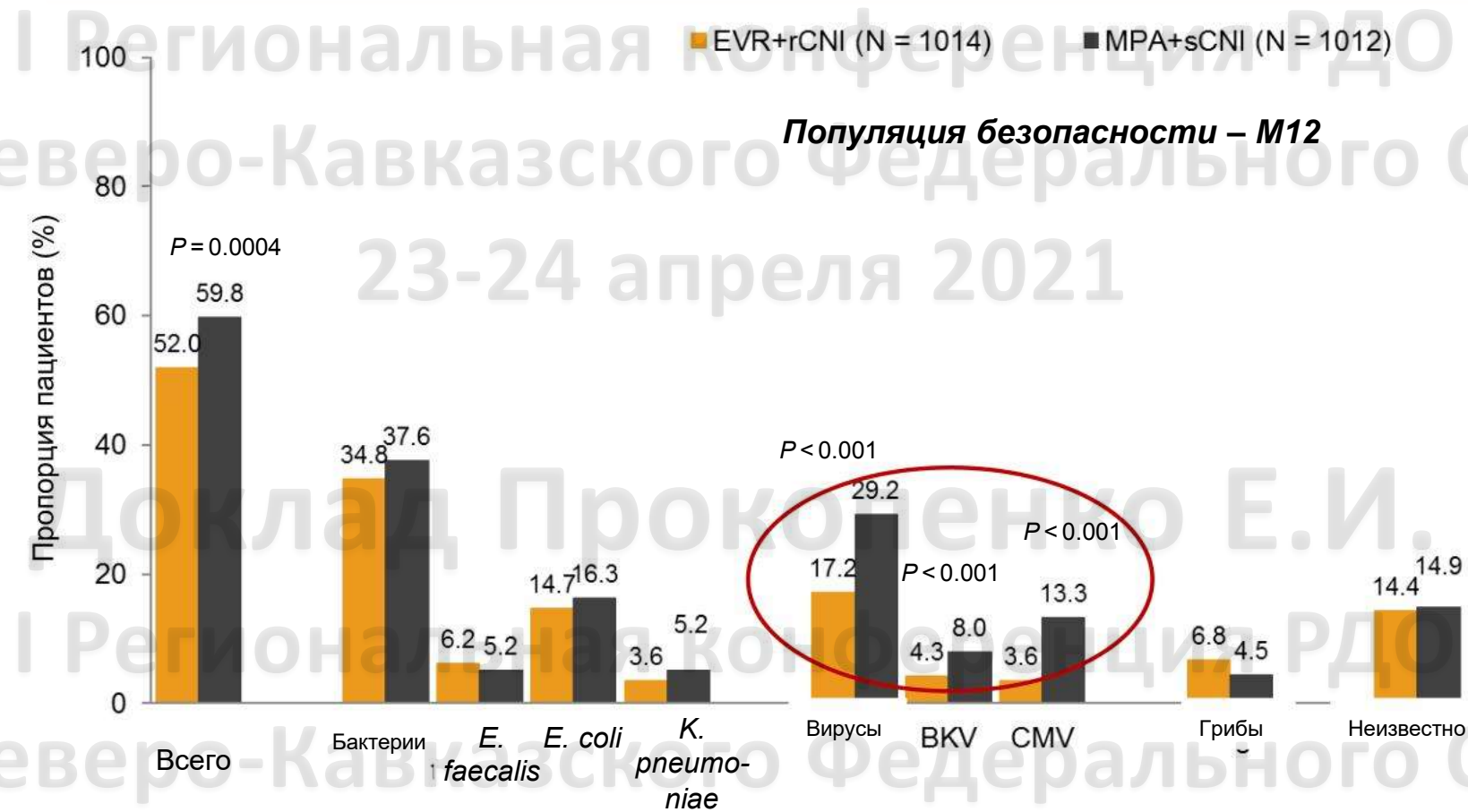


Уротелиальная карцинома



Доклад Прокопенко Е.И.

EVR+rCNI обеспечивает снижение частоты вирусных инфекций



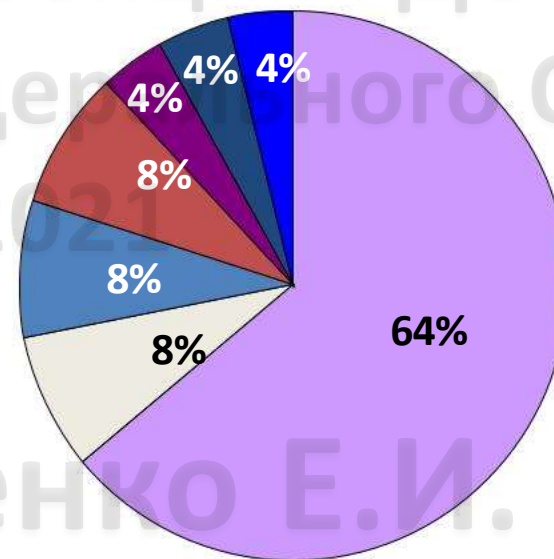
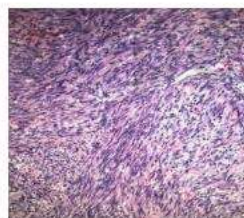
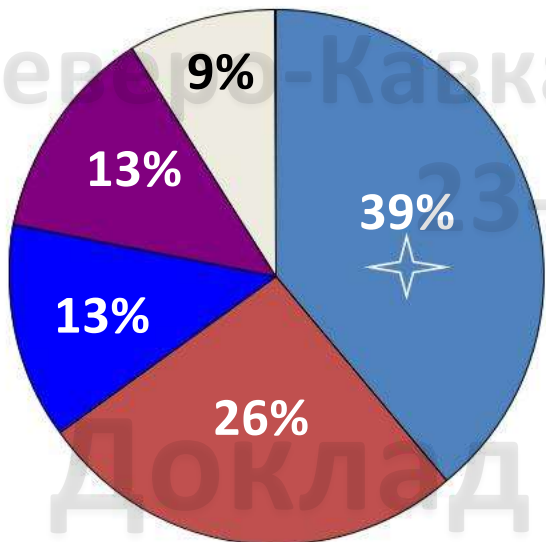
BKV- BK вирус; CMV-цитомегаловирус; EVR -эверолимус; MPA-микофеноловая кислота; rCNI-сниженная экспозиция ингибитора кальциневрина ; sCNI-стандартная экспозиция ингибитора кальциневрина; Тас-такролимус

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО
для Северо-Кавказского Федерального Округа
23-24 апреля 2021

Мужчины, n = 23

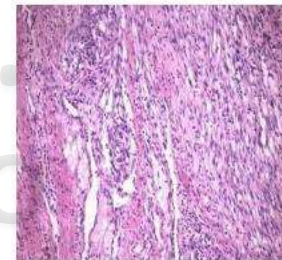
Женщины, n = 13



- Саркома Капоши
- Опухоли ЖКТ
- Опухоли почки
- ПТЛЗ
- Опухоли кожи
- Рак молочной железы
- Саркома Капоши
- ПТЛЗ
- Рак шейки матки
- Поч. трансплантат
- Опухоли ЖКТ

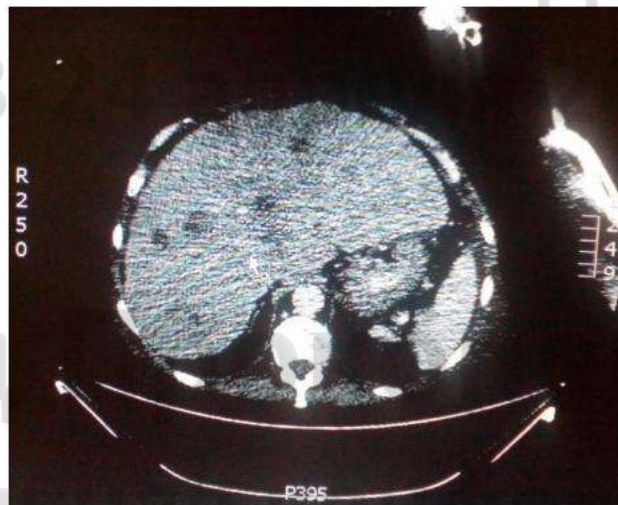
Саркома Капоши, ассоциированная с инфекцией HHV-8, - одна из самых частых опухолей после ТП

- СК у реципиентов солидных органов относится к иммуносупрессивному типу и в большинстве случаев связана с активностью вируса герпеса человека 8 типа (HHV-8)
- СК локализуется чаще всего на нижних конечностях, но может возникать и на верхних конечностях, туловище, лице, слизистых
- При висцеральной форме наиболее часто поражаются лимфоузлы, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути
- Гистологическая картина СК характеризуется **хаотичным несовершенным ангиогенезом с образованием щелевидных сосудистых пространств, пролиферацией веретёнообразных клеток и инфильтрацией иммунокомпетентными клетками**
- При отсутствии адекватного лечения диссеминация опухоли происходит очень быстро
- При поздней диагностике висцеральной формы прогноз неблагоприятен



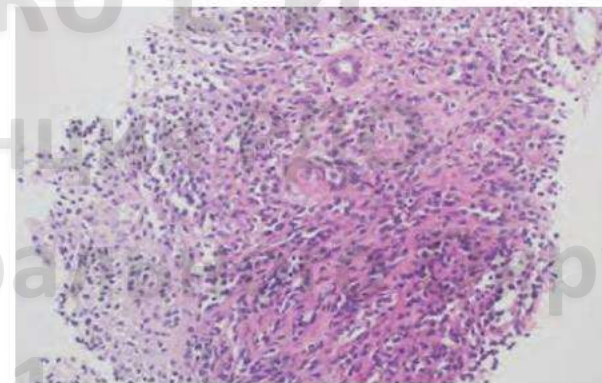
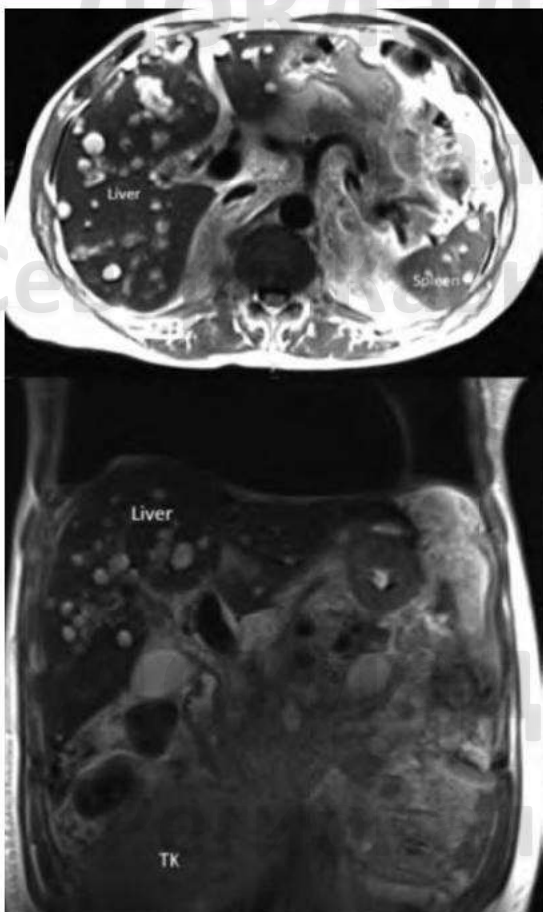
через 8 лет после трансплантации почки

Проводился дифференциальный диагноз с поздним ПТЛЗ (лимфомой) и висцеральной формой саркомы Капоши

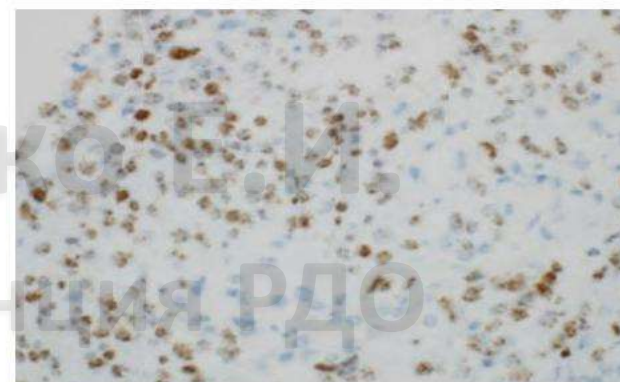


МСКТ брюшной полости, грудной клетки; прицельная биопсия образования в печени.

Окончательный диагноз: Рак легких с множественными метастазами в печень



Биоптат трансплантата (Г-Э, x100):
инфильтрация веретенообразными
клетками



Биоптат трансплантата (ИГХ, x400):
положительный результат окрашивания
на HHV-8

Отмена ММФ и такролимуса, конверсия на сиролимус с продолжением приема преднизолона привело к полной регрессии СК, однако функция РТ не восстановилась

Доклад Прокопенко Е.И.

Рекомендации KDIGO 2009

I Региональная конференция РДО

20.2: У пациентов с саркомой Капоши рекомендуется использование mTOR-ингибиторов в сочетании со снижением общего объема иммуносупрессии (2C)

Также используются:

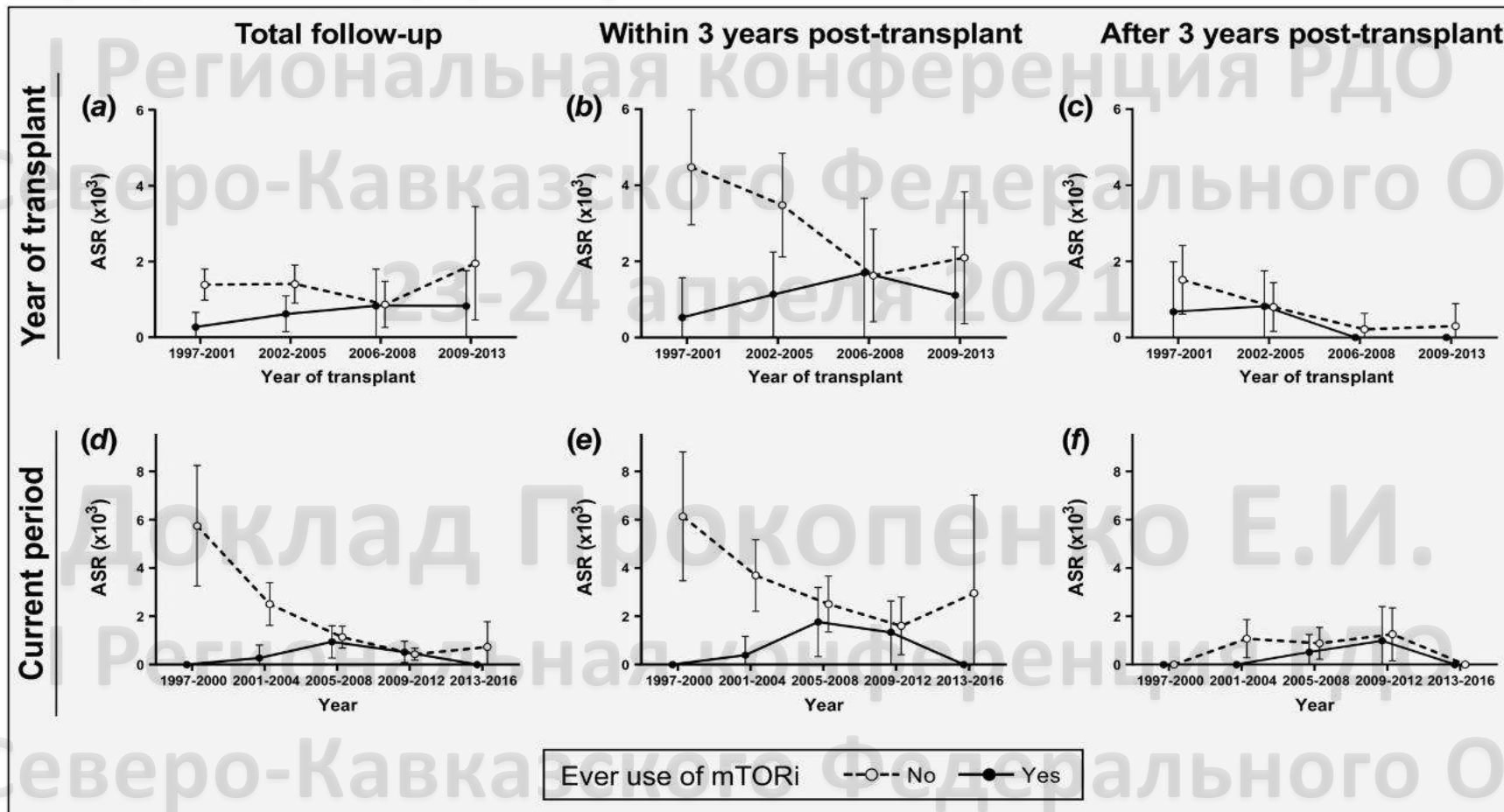
- Хирургическое лечение
- Лучевая терапия
- Местная и системная химиотерапия

Эффективная профилактика саркомы Капоши не разработана

ассоциированных с вирусами опухолях

| Роль в терапии | Заключение | Уровень доказательств |
|---|---|-----------------------|
| EBV | | |
| mTORi для профилактики ПТЛЗ | De novo mTORi не играют роли в профилактике ПТЛЗ | Низкий |
| Конверсия на mTORi при лечении ПТЛЗ (EBV+) | Улучшение выживаемости реципиентов в сравнении с редукцией иммуносупрессии | Низкий |
| HHV-8 | | |
| mTORi при лечении HHV8+ саркомы Капоши | mTORi дают пользу при лечении HHV8+ саркомы Капоши | Средний |

Доклад Прокопенко Е.И.



23-24 апреля 2021

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ)

- Термин «ПТЛЗ» был введен в клиническую трансплантологию T.E. Starzl в 1984 г., и в настоящее время он продолжает использоваться.
- ПТЛЗ включают **широкий спектр вариантов лимфоидной и плазмочитарной пролиферации, развивающейся после трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток.**
- Спектр морфологических проявлений ПТЛЗ изменяется в зависимости от следующих факторов:
 - *состава клеточного инфильтрата,*
 - *степени сходства с реактивными и неопластическими изменениями у иммунокомпетентных лиц,*
 - *связи заболевания с вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ).*
- Обследованием и лечением пациентов с ПТЛЗ должна заниматься **мультидисциплинарная команда врачей – нефрологи, гематологи, траснплантологи**



1. **Ранний тип ПТЛЗ – недеструктивная лимфоплазмочитарная пролиферация.** Делится на лимфатическую гиперплазию и инфекционную моноклеозоподобную паракортикальную гиперплазию.
2. **Полиморфные ПТЛЗ.**
 - Наиболее сложны для оценки, поскольку они представляют собой деструктивные варианты лимфоплазмочитарной пролиферации, не отвечающей строгим критериям злокачественной лимфомы.
 - При полиморфных ПТЛЗ инфильтрат содержит небольшую часть трансформированных В-бластов на полиморфном фоне, включающем лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки. -- В-бласты проявляют широкий спектр признаков - от характерных для активированных иммунобластов до клеток Ходжкина и полностью развившихся клеток Рид-Штернберга. Они характеризуются сильной экспрессией CD20 и CD30, но не экспрессируют CD15.
3. **Мономорфные ПТЛЗ.**
 - Полностью соответствуют гистопатологическим критериям лимфом, обнаруживаемых у иммунокомпетентных лиц.
 - Большинство этих лимфом имеют В-клеточный фенотип, но описаны также Т-клеточные лимфомы и даже редкие композитные лимфомы.
4. **Классическая лимфома Ходжкина** (спорадически встречается после трансплантации).
 - В биоптате обнаруживают клетки Ходжкина и Рид-Штернберга на фоне присутствия плазматических клеток, эозинофилов и гистиоцитов.
 - Клетки Ходжкина и Рид-Штернберга экспрессируют CD30 и CD15 наряду с отсутствием CD20 и слабой экспрессией PAX5

Характеристика ПТЛЗ

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

ПТЛЗ

В-клеточные (85%)

Т- и НК-клеточные (15%)

ПТЛЗ:

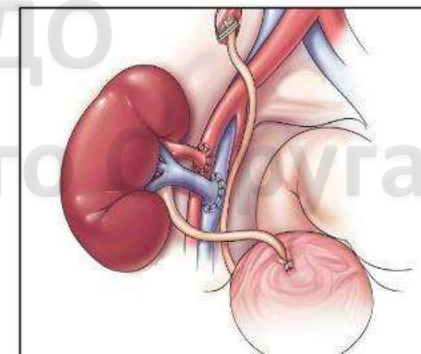
- **ЭБВ-позитивные:** составляют более 70%, чаще всего развиваются в ранние сроки после ТП, чаще В-клеточные, часто экстранодальные, часто поражают почечный трансплантат
- **ЭБВ-негативные:** составляют около 30%, часто развиваются в поздние сроки, нередко Т- и НК-клеточные, чаще – не экстранодальные

23-24 апреля 2021

*Kobayashi M et al. Int J Hematol. 2014; 100: 307-311.
Khan G, Hashim MH. Infect Agent Cancer. 2014; 9: 38.
Quinlan SC et al. Am J Hematol. 2011; 86(2): 206-209.*

Факторы риска развития ПТЛЗ после ТП

- Интенсивная иммуносупрессия
- Возраст реципиента (детский/молодой)
- Несовпадение донора и реципиента по ЭБВ-серостатусу (при наличии антител к ЭБВ у донора и отсутствии у реципиента высок риск первичной ЭБВ-инфекции)
- Использование лимфоцит-истощающих антител (АТГ, тимоглобулин)
- Высокая концентрация такролимуса в крови



Для ранних ПТЛЗ:

- возраст пациента 0-19 лет;
- отсутствие антител к ЦМВ

Для поздних ПТЛЗ:

- лечение острого отторжения

23-24 апреля 2021

Quinlan SC et al. Am J Hematol. 2011; 86(2): 206–209.

Aguayo-Hiraldo P et al. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016; 73(1): 31-40.

Gwon JG et al. Asian J Surg. 2018 Oct 13. pii: S1015-9584(18)30481-0.

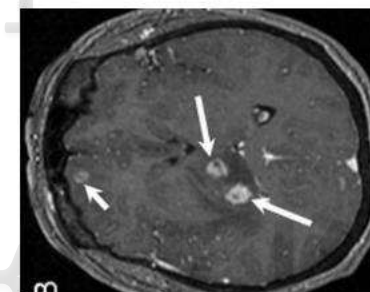
Локализация ПТЛЗ: нодальные и экстранодальные лимфомы

- **Нодальные лимфомы:**

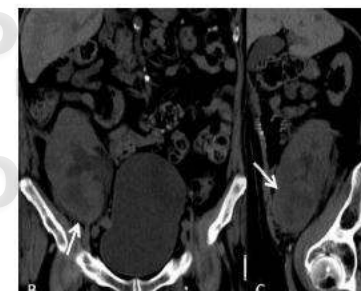
- локализация в лимфоузлах;
- встречаются у 66% пациентов

- **Экстранодальные лимфомы:**

- могут поражать практически все органы и ткани;
- локализуются в ЖКТ, ЦНС, репродуктивных органах, легких, печени и т.д.
- нередко поражают ренальный трансплантат



Дисфункция трансплантированного органа может быть единственным симптомов лимфомы, поэтому основную роль в диагностике ПТЛЗ играют **визуализационные (УЗИ, МРТ, КТ и ПЭТ/КТ) и морфологические методы**



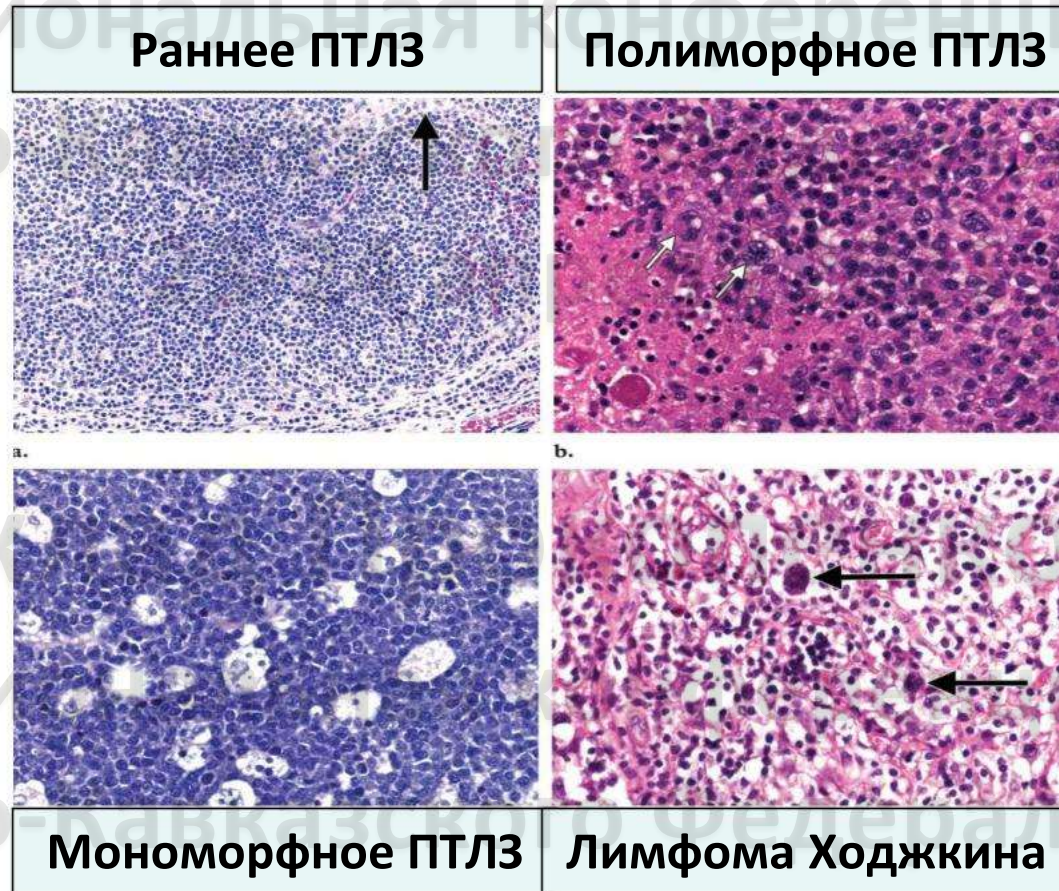
23-24 апреля 2021

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО

для Северо-

Западного Округа



Док

I Реги

для Северо-

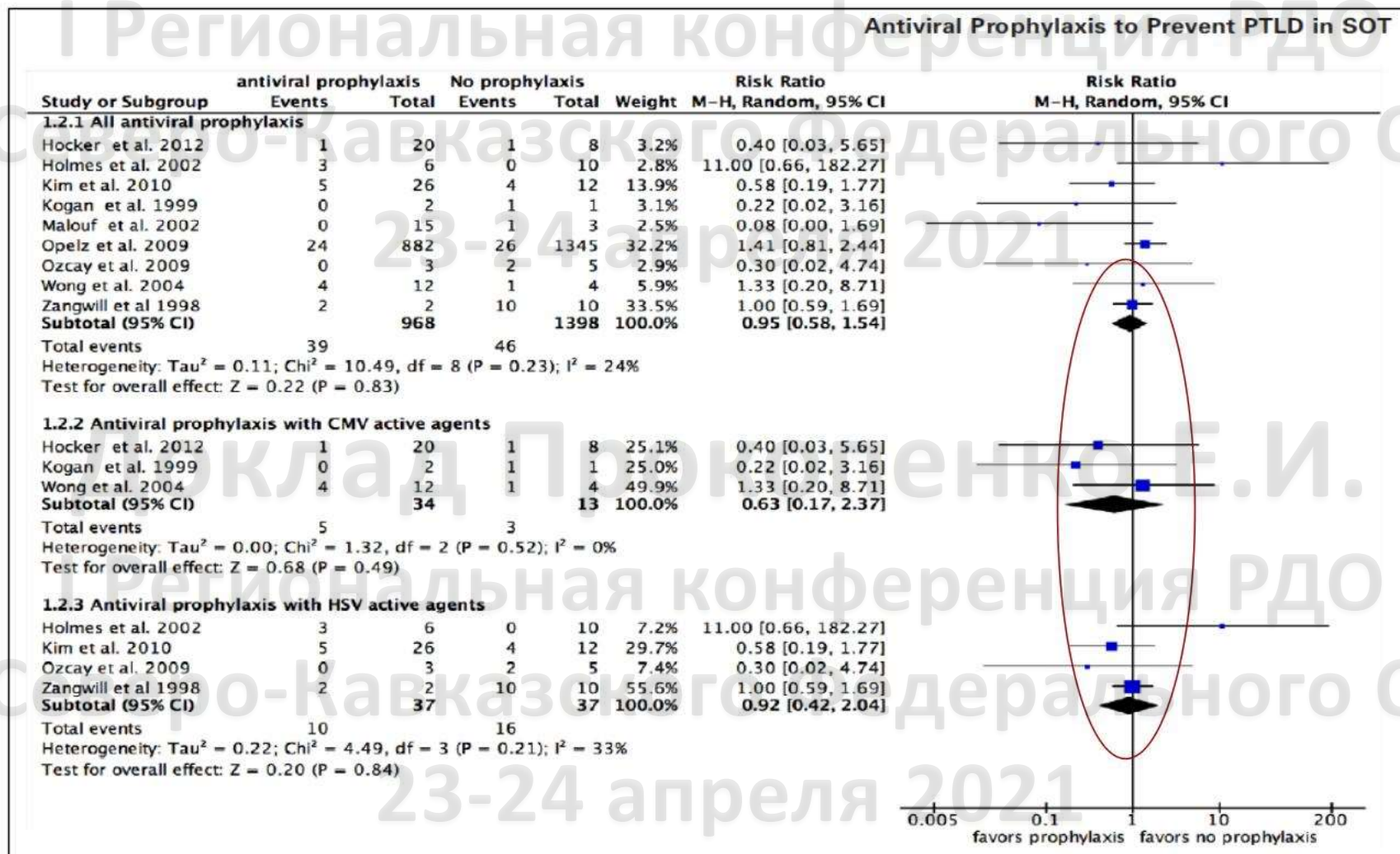
Е.И.

II Региональная конференция РДО

для Северо-Западного Округа

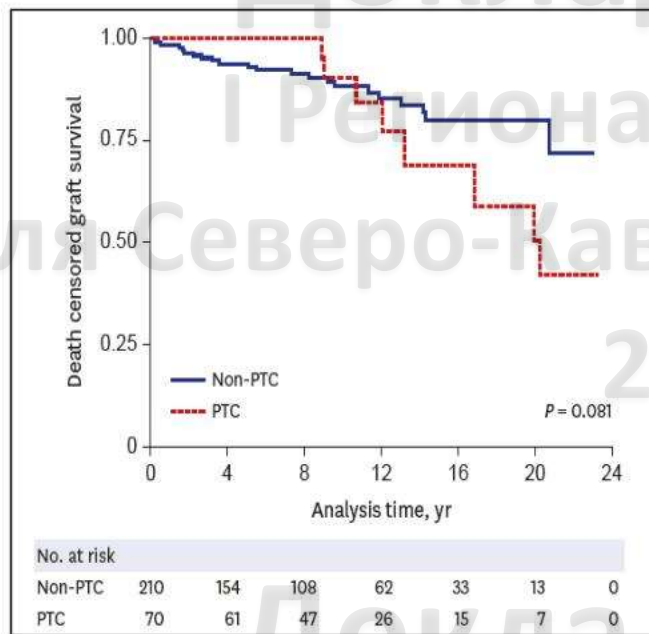
23-24 апреля 2021

Противовирусная профилактика у ЭБВ-негативных пациентов высокого риска не снижает частоту ПТЛЗ (мета-анализ 31 исследования)





ПТЛЗ – посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания; РИС– редукция иммуносупрессии; R-CHOP – вариант полихимиотерапии с ритуксимабом; DLBCL – диффузная крупноклеточная В-лимфома; PCNSL – первичная лимфома ЦНС; HDT + ASCT – высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологических стволовых клеток, CR – полная ремиссия



Выживаемость трансплантатов у пациентов с курабельными опухолями после ТП хуже в сравнении реципиентами без онкологических осложнений

| Outcomes | Univariate | | Multivariate ^a | |
|--------------------------------------|-------------------|---------|---------------------------|---------|
| | HR (95% CI) | P value | HR (95% CI) | P value |
| Primary outcome | | | | |
| Death-censored graft failure | 2.09 (0.90-4.87) | 0.087 | 2.56 (1.05-6.23) | 0.039 |
| All-cause mortality | 1.52 (0.39-5.92) | 0.546 | 1.33 (0.34-5.24) | 0.679 |
| Secondary outcome | | | | |
| TCMR | 2.48 (1.07-5.79) | 0.035 | 1.61 (0.70-3.74) | 0.266 |
| ABMR | 1.48 (0.31-7.15) | 0.626 | 0.85 (0.16-4.41) | 0.846 |
| De novo DSA | 3.13 (1.33-7.34) | 0.009 | 2.18 (0.90-5.26) | 0.083 |
| Class I | 3.21 (1.09-9.41) | 0.034 | 2.40 (0.78-7.39) | 0.127 |
| Class II | 5.86 (2.39-14.32) | < 0.001 | 3.37 (1.30-8.71) | 0.012 |
| eGFR < 30 mL/min/1.73 m ² | 3.12 (1.67-5.83) | < 0.001 | 2.68 (1.43-5.02) | 0.002 |
| uPCR | 3.89 (2.19-6.90) | < 0.001 | 3.61 (1.92-6.79) | < 0.001 |

Пациенты, получающие лечение опухолей, имеют **повышенный риск дисфункции трансплантата, появления DSA класса II, снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², повышения отношения белок/креатинин мочи. Урогенитальные и гастроинтестинальные опухоли ассоциированы с наихудшим исходом для трансплантата.**

У пациентов с излеченными опухолями необходим **тщательный мониторинг функции трансплантата**

Заключение

- Опухоли являются серьезной проблемой как у кандидатов на трансплантацию, так и у реципиентов ренального трансплантата
- У пациентов после ТП структура опухолевых заболеваний, их патогенез отличаются от общей популяции; риск развития целого ряда опухолей резко повышен
- У пациентов с трансплантированной почкой значительное число опухолей являются вирус-зависимыми
- Для профилактики новообразований в посттрансплантационном периоде необходим тщательный отбор кандидатов на трансплантацию, выбор оптимального времени для трансплантации, оценка опухолевого риска, индивидуальный подбор иммуносупрессии
- Изменение иммуносупрессивной терапии, ее редукция часто необходимы при лечении опухолей после ТП
- Реципиенты, получающие противоопухолевое лечение, имеют повышенный риск дисфункции трансплантата, в том числе – вызванной отторжением.