

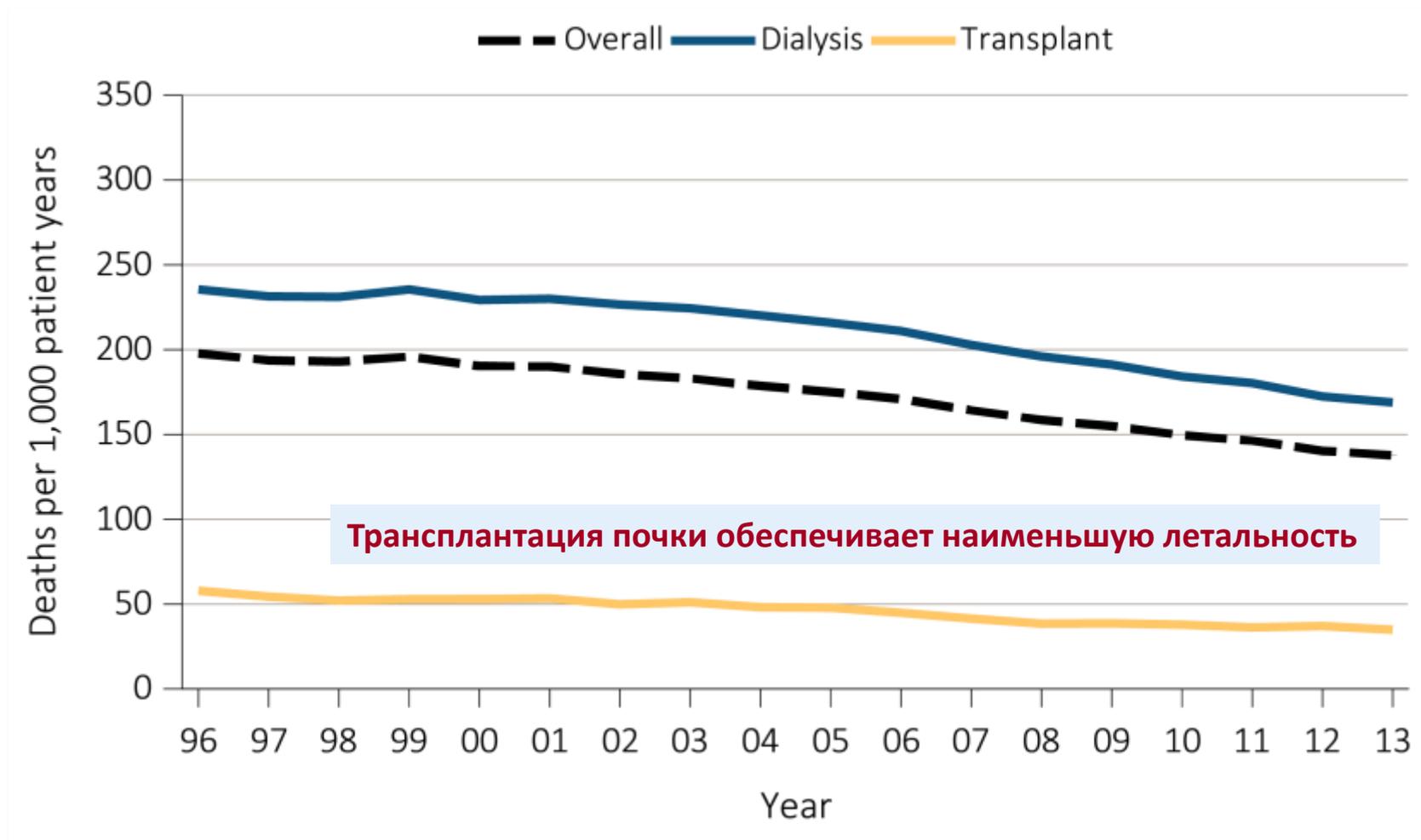
# Проблема онкологических заболеваний после трансплантации почки

**Е.И. Прокопенко**

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва  
Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов  
Центр трансплантации и диализа

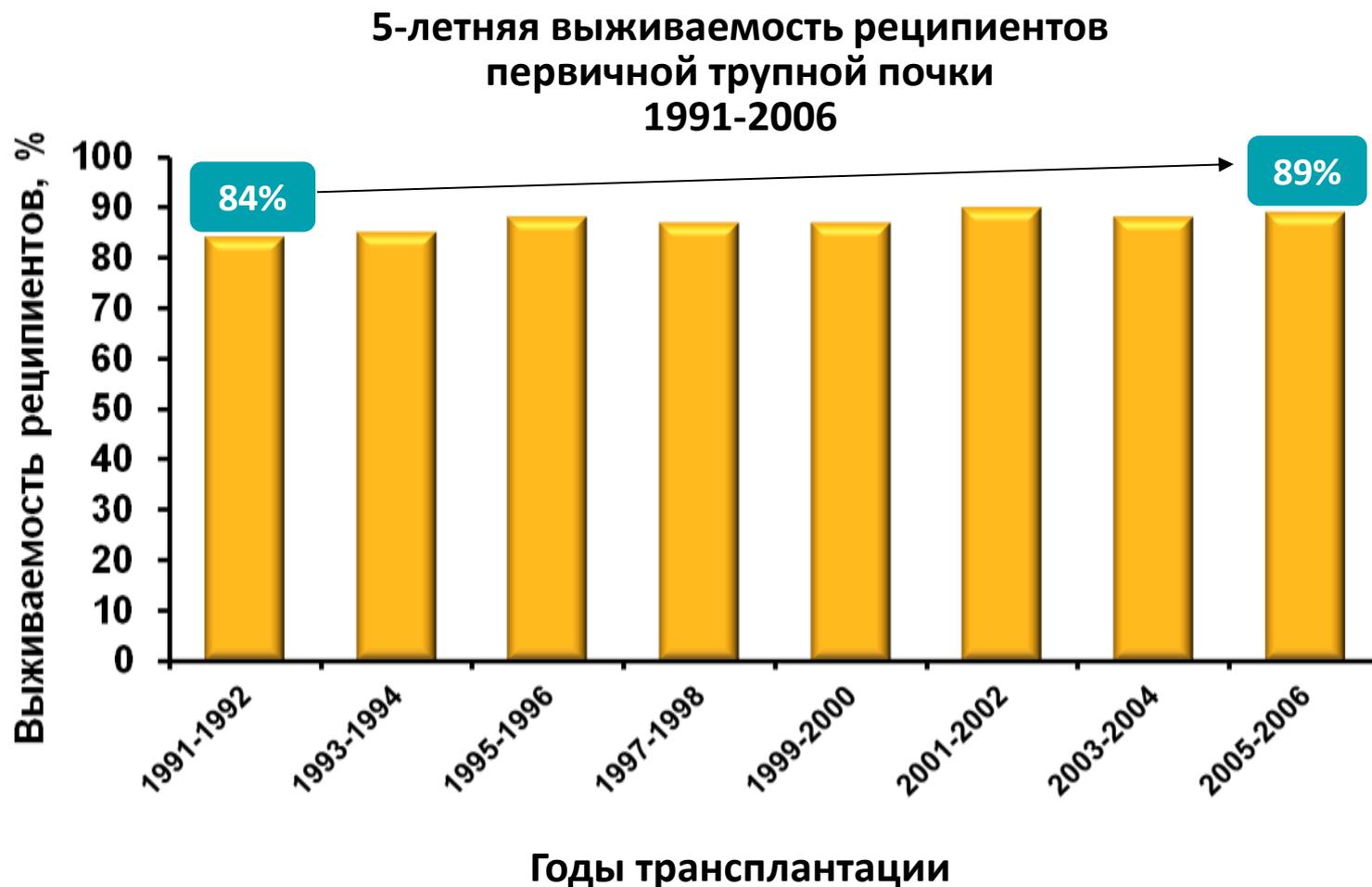
Конференция РДО Уральского Федерального округа «Вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»,  
Екатеринбург, 5 декабря 2015 г.

# Летальность пациентов с тХПН по всем причинам (смертей на 1000 пациенто-лет) в зависимости от модальности лечения, 1996-2013

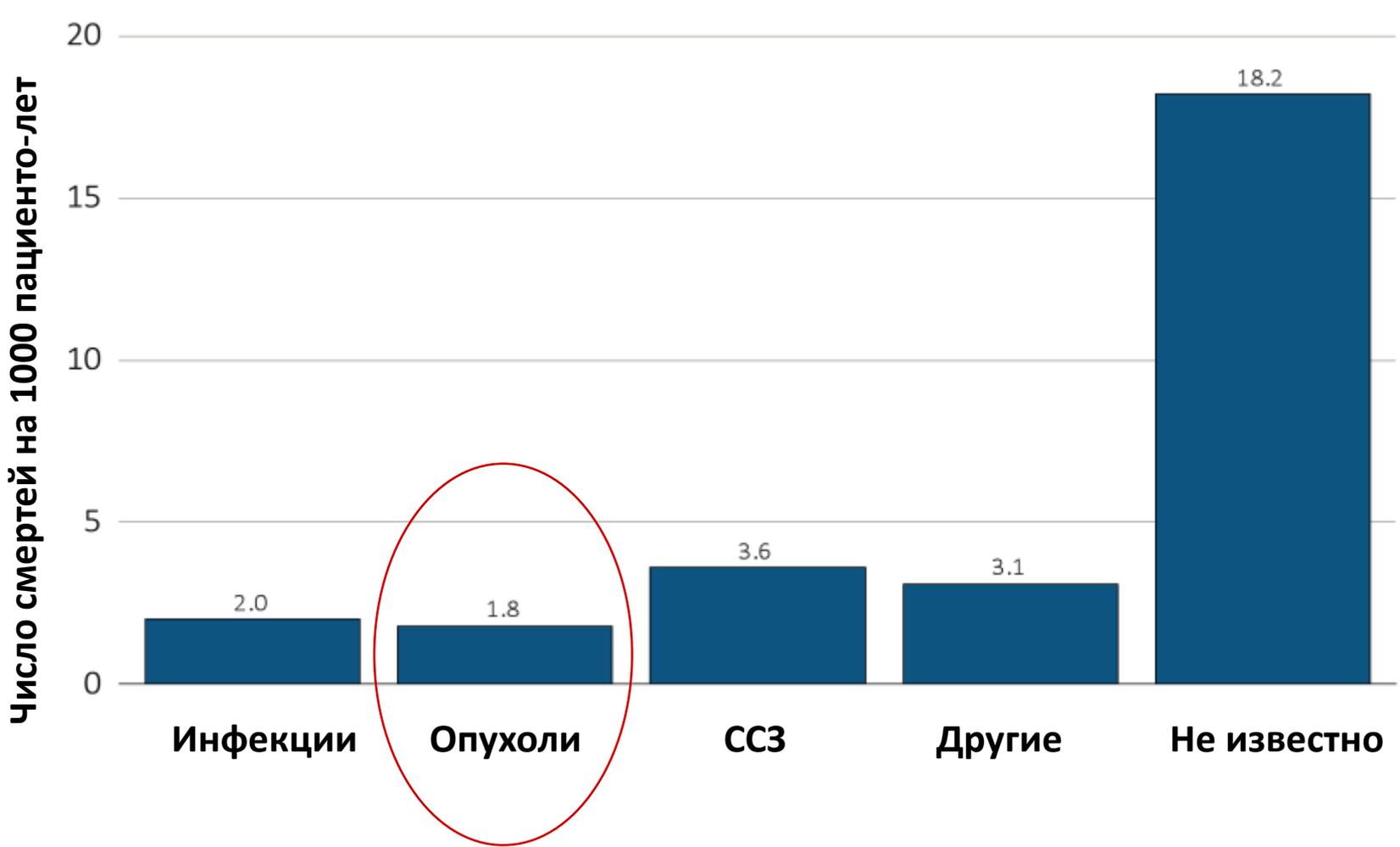


*USRDS ESRD Database. Adjusted for age, sex, race, ethnicity, primary diagnosis and vintage. Vol 2, ESRD, Ch 6*

# Не наблюдается существенного улучшения отдаленной выживаемости реципиентов РТ



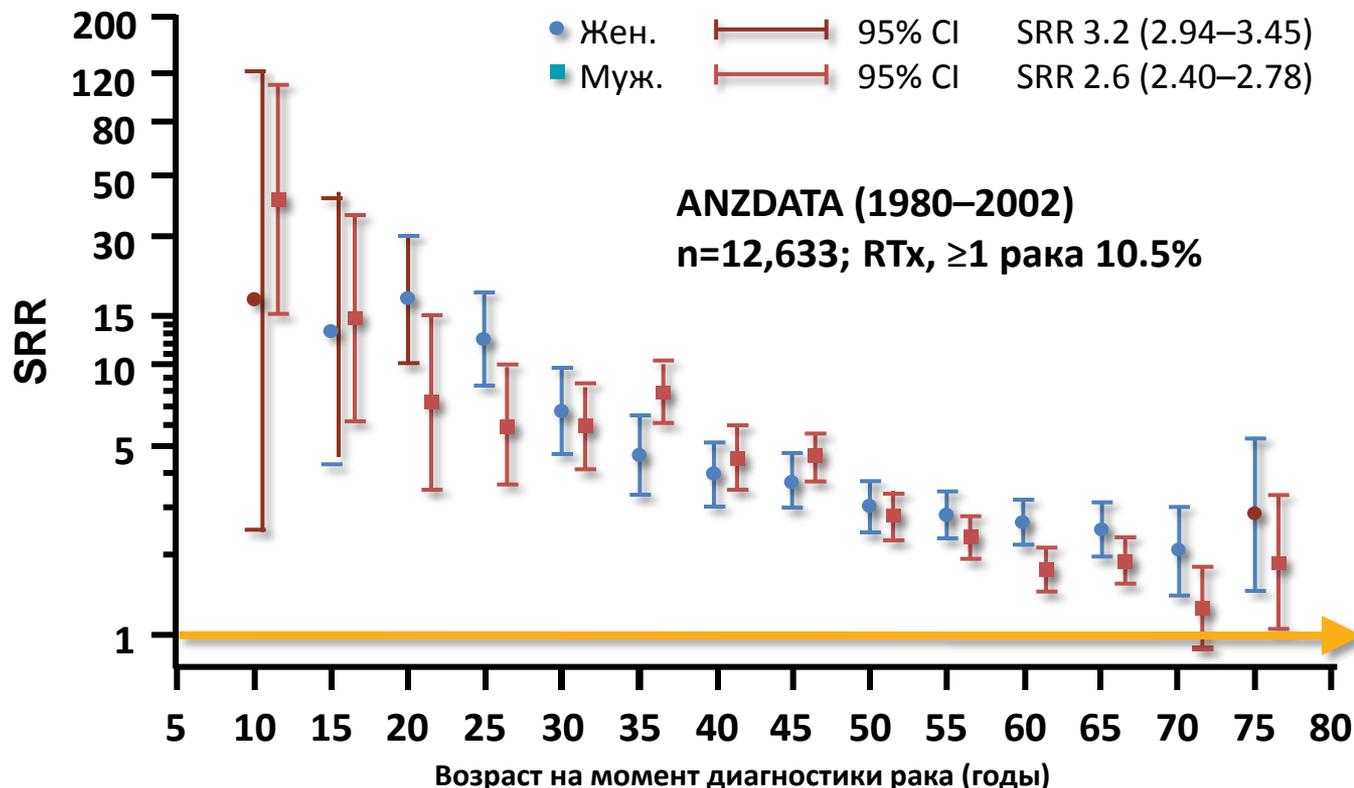
# Причины смерти пациентов с функционирующим ренальным трансплантатом



*Данные USRDS 2014*

# Риск рака у реципиентов почки в 3 раза превышает риск рака в общей популяции

## Риск рака<sup>a</sup> у реципиентов почки по сравнению с общей популяцией



<sup>a</sup>Не меланомный рак кожи, *in situ* поражение и рак губы исключены

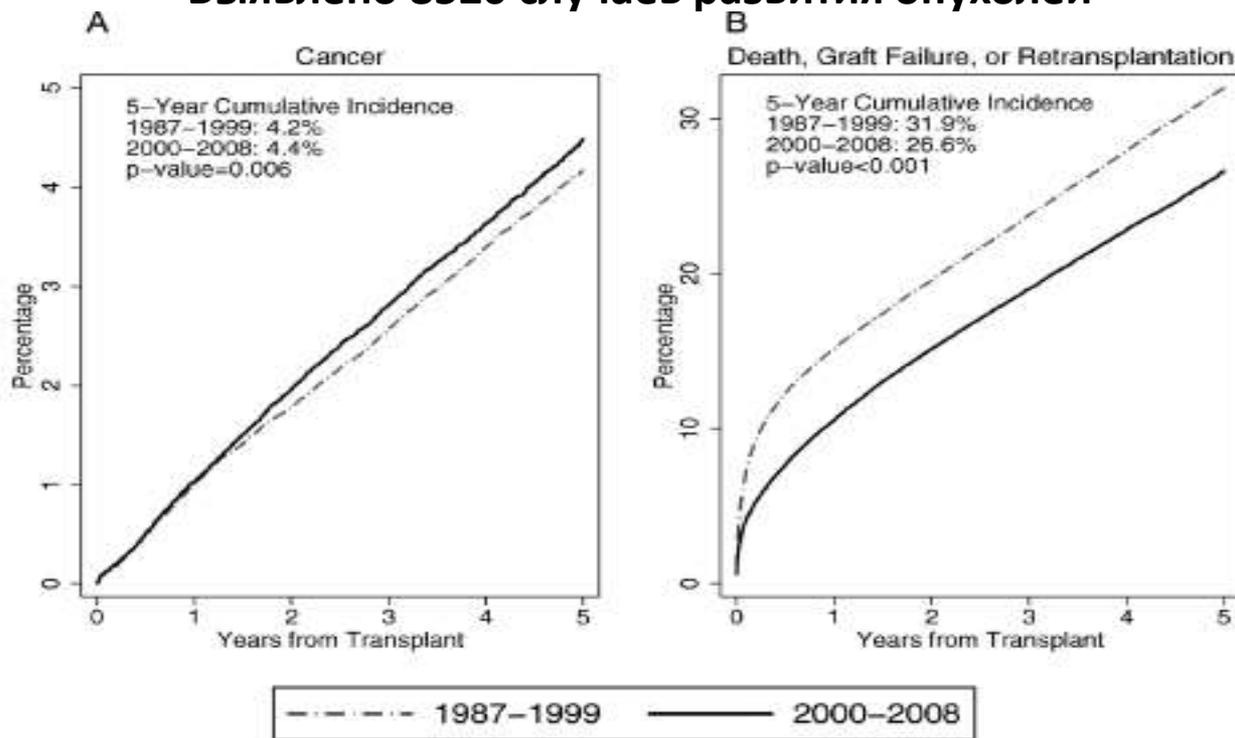
CI –доверительный интервал; RTx – трансплантация почки ; SRR стандартный уровень риска.

# Опухоли очень высокого риска после ТП

<b>Вид опухоли</b>	<b>Относит. риск</b>
Саркома Капоши	400 – 500
Рак вульвовагинального отдела	100
Рак кожи	30 – 40
Рак собственных почек	30 – 40
ПТЛЗ	28 – 49
Рак губы	20 – 30
Гепатоцеллюлярная карцинома	20 – 30
Рак шейки матки <i>in situ</i>	14 – 16

# Кумулятивная частота злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов

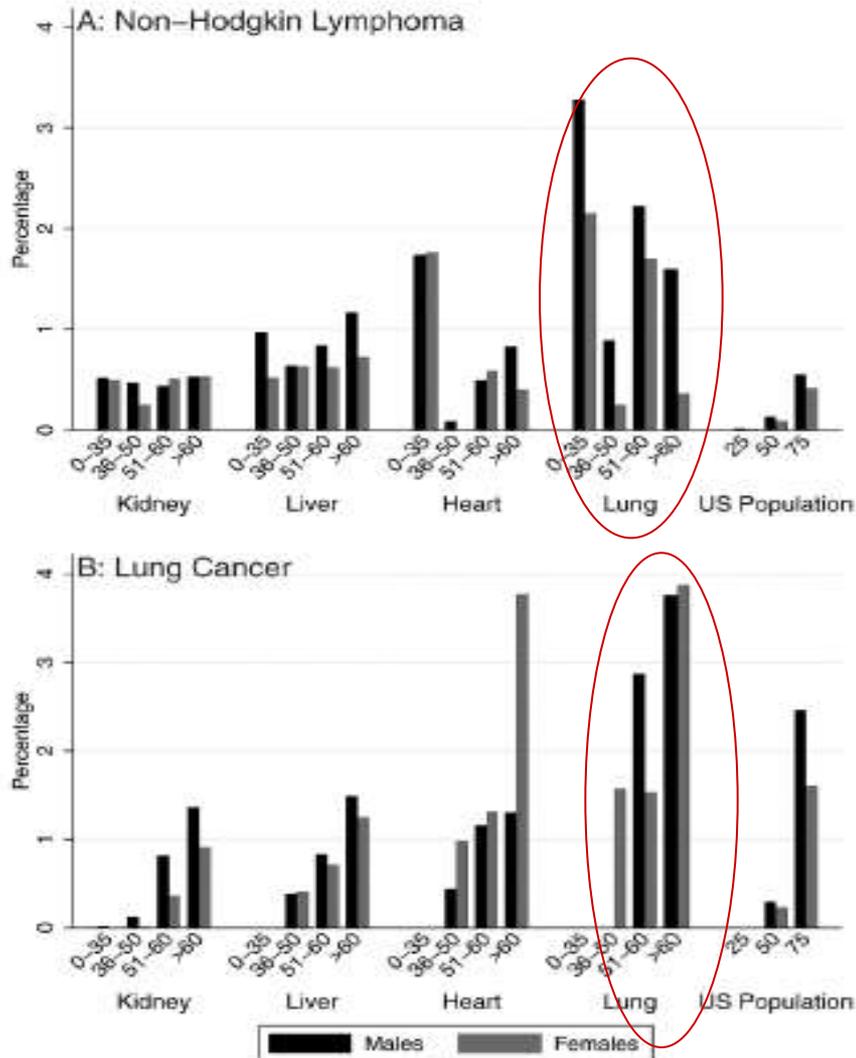
164156 реципиентов органов из 14 центров и локальных регистров  
Выявлено 8520 случаев развития опухолей



**Абсолютный риск рака был несколько выше у пациентов, оперированных в 2000-2008 г. по сравнению с оперированными в 1987 – 2000 гг.: 5-летняя кумулятивная частота 4,4% vs 4,2%,  $p = 0,006$ .**

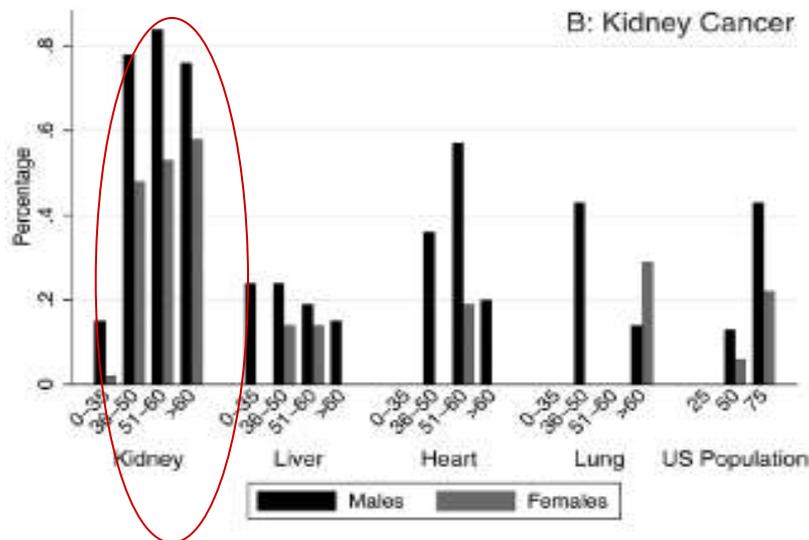
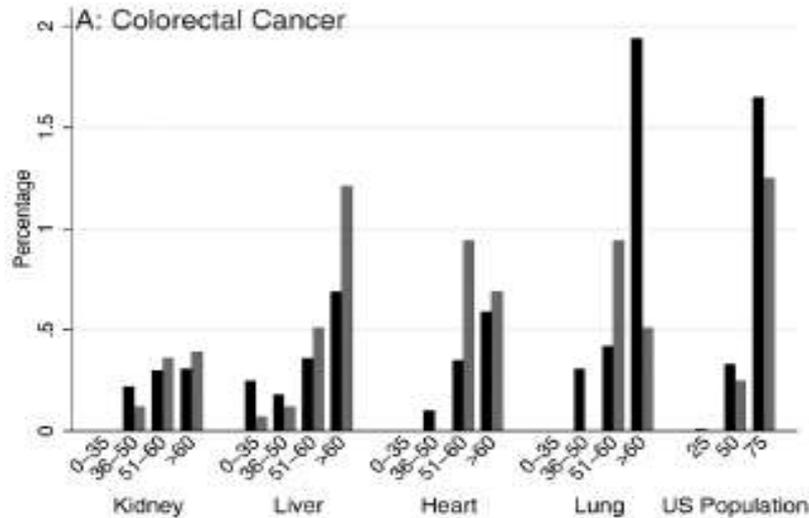
**Это может быть связано со снижением риска конкурирующих событий (смерть, потеря трансплантата, ретрансплантация)**

# Частота различных видов опухолей (1)



- В 2000-2008 гг 5-летняя кумулятивная частота неходжкинских лимфом была выше, чем в общей популяции, особенно у реципиентов легких
- Наиболее высокая частота лимфом наблюдалась у детей и молодых реципиентов – возрастная группа 0-35 лет
- Частота рака легких также была наиболее высокой у реципиентов легких

# Частота различных видов опухолей (2)



- Для пациентов старше 50 лет частота колоректального рака была высокой – 0,33-1,94%, что выше, чем в той же возрастной группе общей популяции США

- Кумулятивная частота почечного рака была высокой у реципиентов ренального трансплантата – 0,53-0,84%

- Наиболее высокая частота рака почки у реципиентов РТ наблюдалась в возрасте старше 35 лет

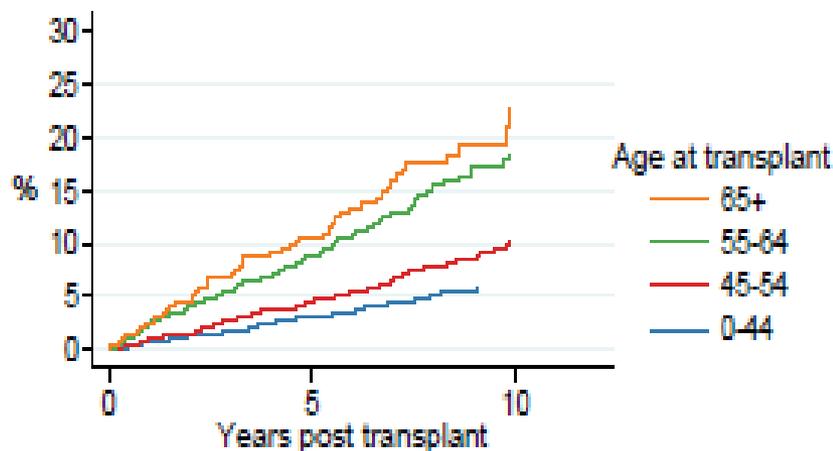
- В то же время 5-летняя кумулятивная частота рака простаты и рака груди была сравнима с общей популяций

# Факторы риска развития опухолей после трансплантации почки

Популяционные	Специфические для АТП
Возраст	Иммуносупрессанты (CNI, ATG)
Раса	Вирусные инфекции
Воздействие УФО	Предшествующая иммунизация
Генетика	Перенос с донорским органом
Онкологический анамнез	Длительность ГД до АТП
Воздействие канцерогенов	Возраст на момент ТП
Курение	Время после ТП
Прием анальгетиков	Уровень регуляторных Т-клеток

# Частота злокачественных опухолей зависит от возраста, в котором была выполнена трансплантация почки

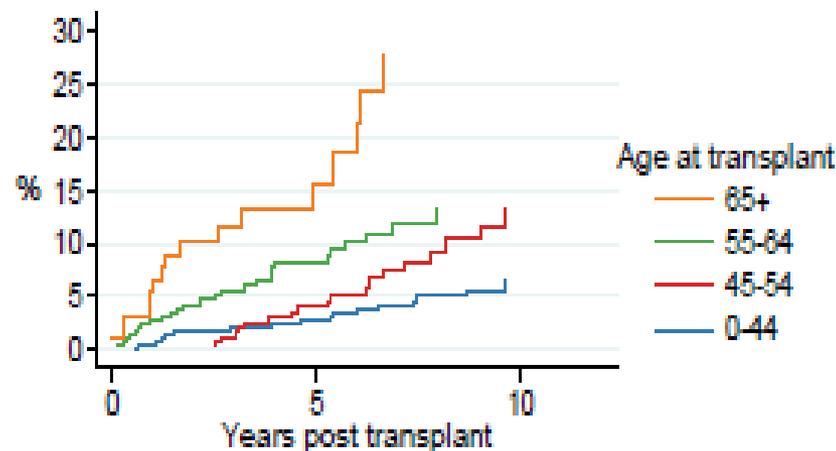
**Кумулятивная частота некожного рака у реципиентов РТ, Австралия 2002-2013**



Number at risk			
65+	662	216	24
55-64	1883	676	108
45-54	2095	970	195
0-44	3548	1855	467

Excludes patients with non-skin cancer pre-transplant

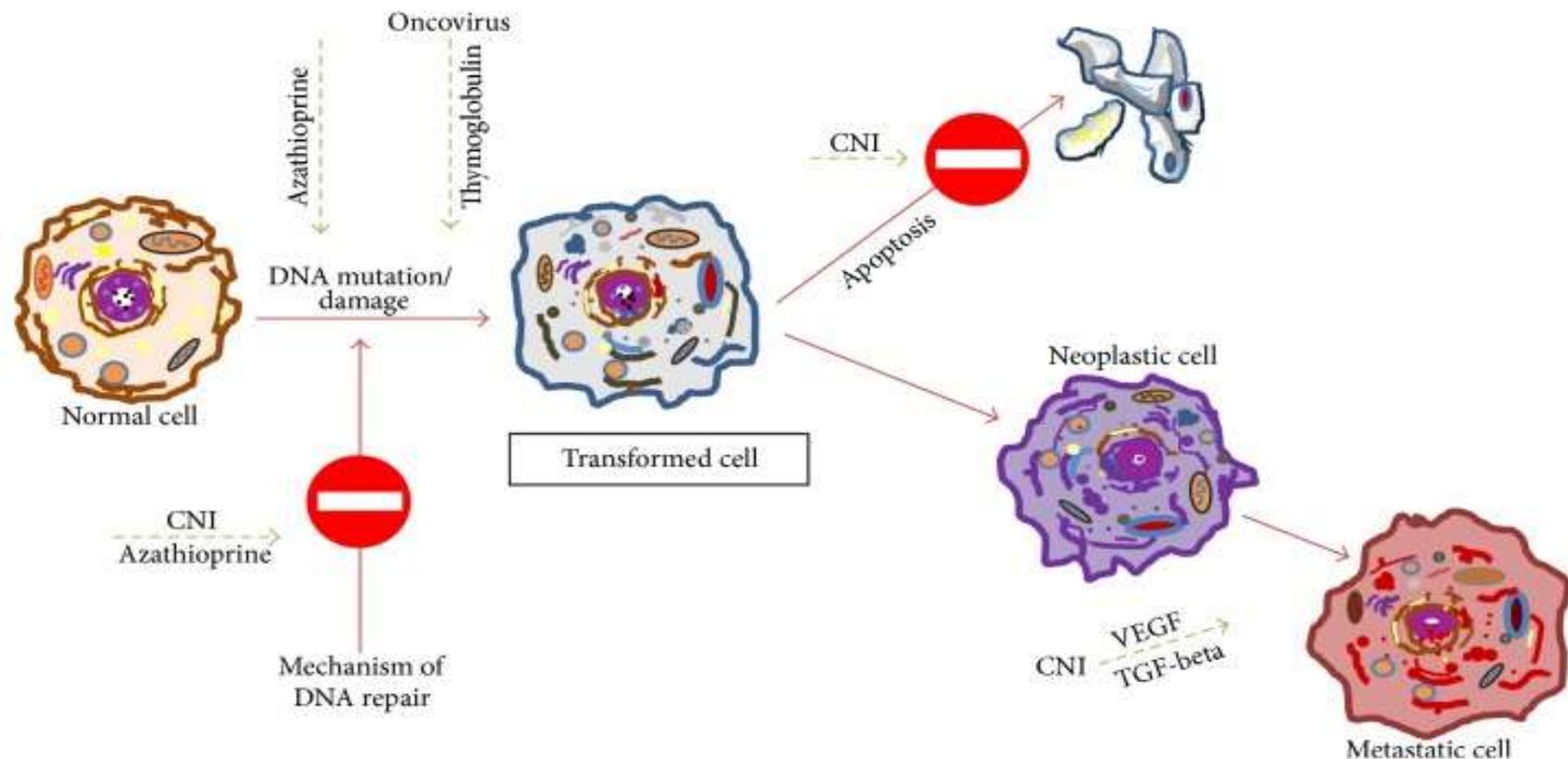
**Кумулятивная частота некожного рака у реципиентов РТ, Новая Зеландия 2002-2013**



Number at risk			
65+	98	28	4
55-64	305	133	21
45-54	312	158	41
0-44	555	318	93

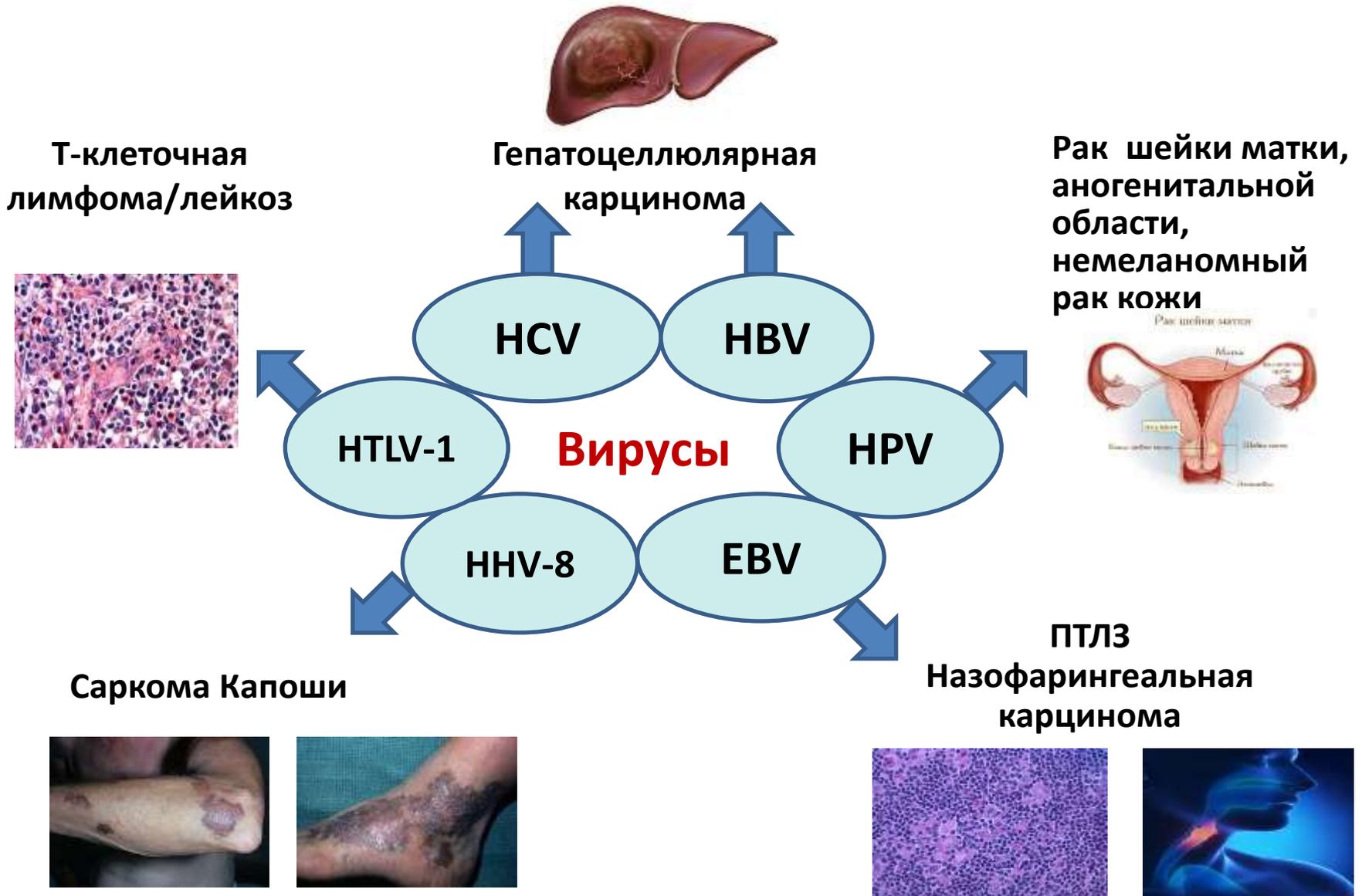
Excludes patients with non-skin cancer pre-transplant

# Онкогенность иммуносупрессивных препаратов

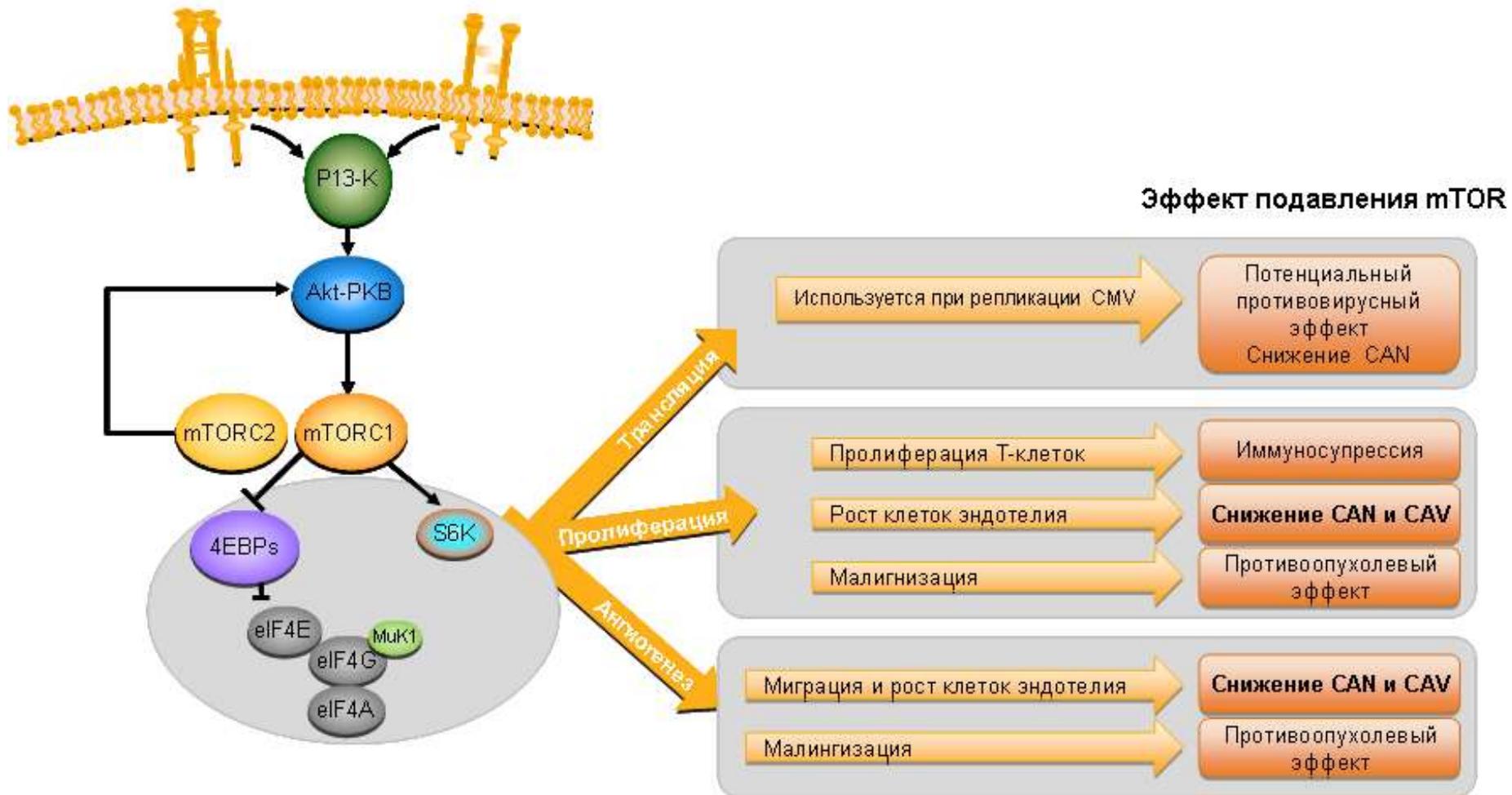


- Иммуносупрессанты могут вызывать поломки ДНК, нарушать механизмы восстановления ДНК и апоптоза неопластически трансформированных клеток, способствовать активации онкогенных вирусов.
- Ингибиторы кальцинейрина прямо способствуют росту опухолевых клеток через VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и TGF-beta (трансформирующий фактор роста бета)

# Роль вирусных инфекций в онкогенезе у человека



# Пути mTOR и их подавление: один из эффектов - противоопухолевый



# Частота возникновения злокачественных опухолей была достоверно ниже при использовании ингибиторов mTOR по сравнению с ингибиторами кальцинейрина

Частота развития злокачественных новообразований и злокачественных не кожных опухолей через 963 дня после трансплантации в зависимости от режима иммуносупрессии (SRTR, 1996-2001)

Режим иммуносупрессии	n	<i>De novo</i> злокачественные новообразования (%)	<i>De novo</i> не кожные злокачественные новообразования (%)
Сиролимус/EVR	504	0.60 <sup>a</sup>	0.0 <sup>b</sup>
Сиролимус/EVR + CNI	2321	0.60 <sup>c</sup>	0.47 <sup>d</sup>
CNI	30424	1.81	1.00

aP=0.01 vs CNI ; bP=0.011 vs CNI ;  
cP<0.001 vs CNI; dP=0.0125 vs CNI

1. Kauffman HM, et al. *Transplantation*. 2005; 80:883–889.

# Исследование частоты возникновения, характера и исходов новообразований у реципиентов РТ в одном центре

**В ретроспективное исследование включены 1075 реципиентов РТ, которым была выполнена АТП в МОНИКИ с 01.01.1991 г. по 30.06.2015 г.**

**Все пациенты были выписаны из стационара с функционирующим ренальным трансплантатом**

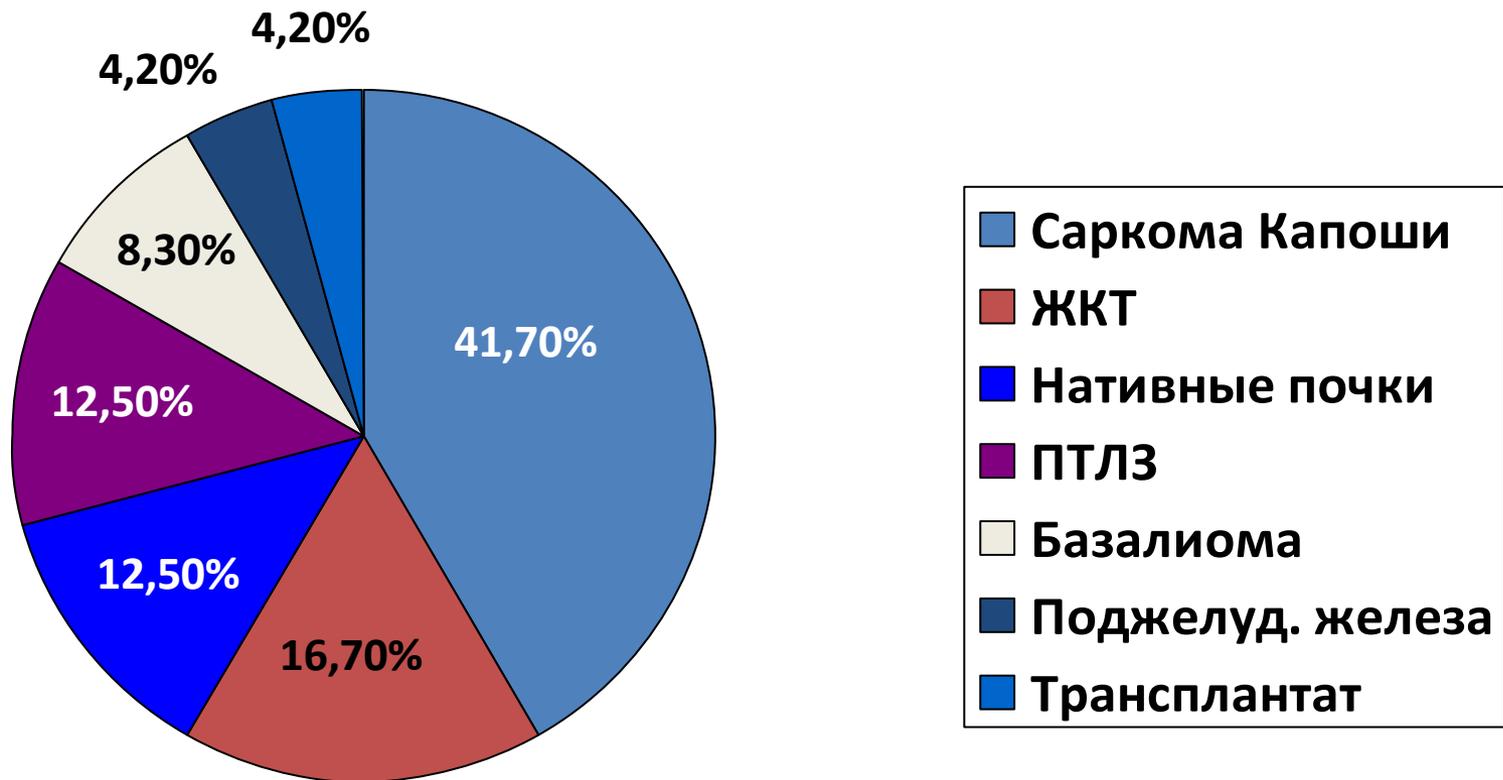
**Медиана возраста на момент ТП составила у пациентов 43,25 лет (мин. 19,8; макс. 58,5)**

**В качестве стартовой иммуносупрессивной терапии все пациенты получали ингибиторы кальцинейрина (ЦсА или такролимус) + азатиоприн или ММФ ± кортикостероиды**

# Результаты исследования

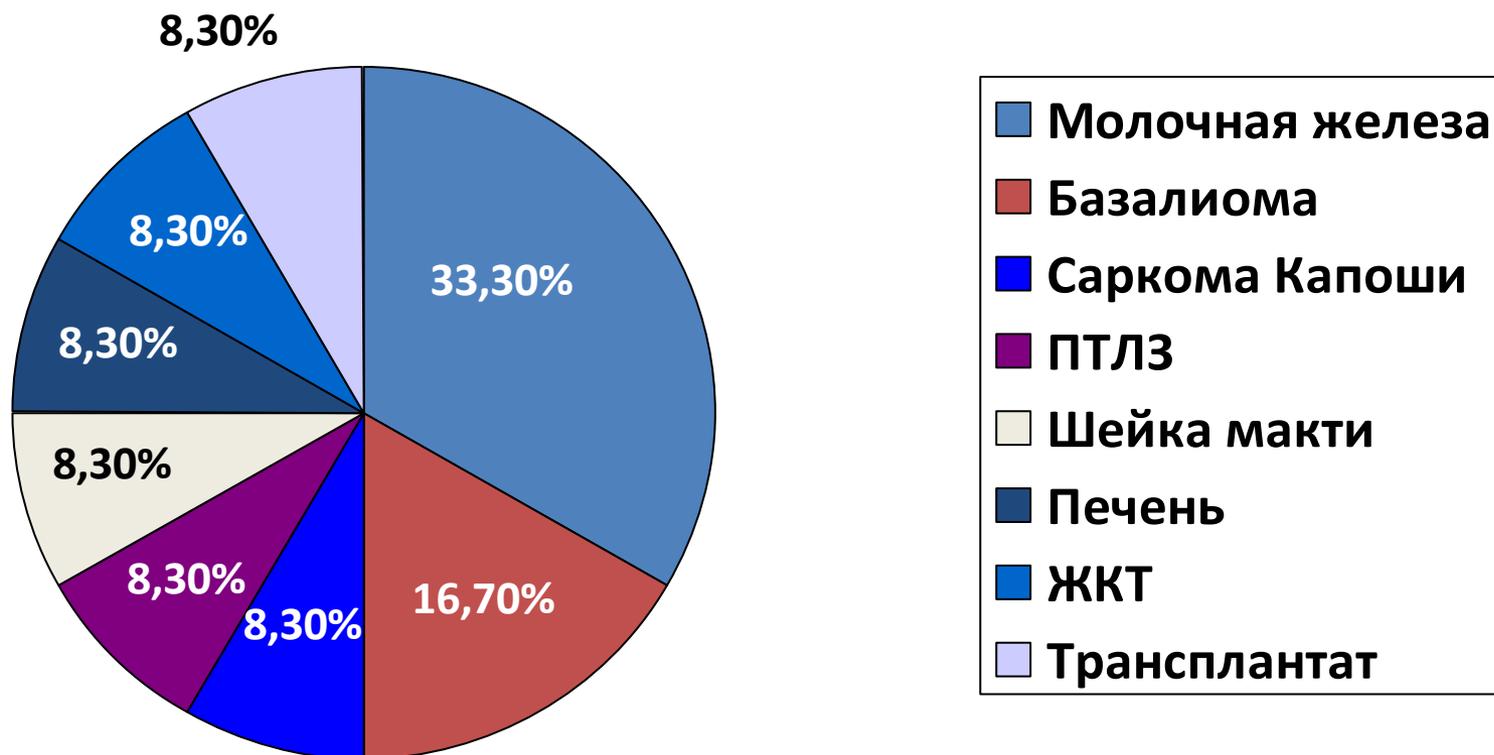
- Злокачественные новообразования развились у 36 из 1075 (3,35%) пациентов
- Среди пациентов с опухолями было 24 мужчины и 12 женщин
- Медиана возраста реципиентов на момент диагностики опухоли – 50,2 лет (мин. 21,3; макс. 66,4)
- Медиана сроков выявления опухоли после ТП составила 27,4 мес. (мин. 4; макс. 265)
- Медиана сроков наблюдения после выявления злокачественного новообразования составила 17,2 мес. (мин. 0,3 мес., макс. 123,1 мес.).

# Характер опухолей у мужчин



n = 24

# Характер опухолей у женщин



n = 12

# Лечение опухолей у реципиентов РТ

<b>Способ лечения</b>	<b>Доля пациентов</b>
Только хирургическое лечение	25,7%
Хирургическое лечение + химиотерапия + эверолимус	17,1%
Снижение иммуносупрессии	11,4%
Снижение иммуносупрессии + химиотерапия	8,6%
Конверсия на эверолимус	8,6%
Симптоматическое лечение	28,6%

Коррекция иммуносупрессии

# Исходы у реципиентов РТ с опухолями

- **36,1%** - после проведенного лечения продолжают наблюдаться с функционирующим РТ от 11 до 123 мес.
- **38,9%** – умерли с функционирующим трансплантатом в сроки от 1 до 54 мес. после диагностики опухоли
- **13,9%** – вернулись на гемодиализ в сроки от 0,5 до 46,9 мес.
- **5,6%** – вернулись на диализ и вскоре умерли
- **5,6%** – ушли из-под наблюдения

**Всего умерло 44,5% больных**

# Опыт применения эверолимуса при онкологическом риске и у пациентов с опухолями

**Поздняя конверсия на эверолимус через 1,5 – 22 года после ТП**

<b>Причина назначения mTOR ингибитора</b>	<b>Иммуносупрессия</b>	<b>Нежелательные явления как причина отмены Эверолимуса</b>
<b>Онкологический риск (12 пациентов: 9 – опухоли после ТП, 3 - риск)</b>	<b>Такролимус +эверолимус (n= 5) Циклоспорин +эверолимус (n= 2) Монотерапия эверолимус* (n= 5)</b>	<b>Протеинурия нефротического уровня (гистологически-ФСГС) –n=1 Рецидив туберкулезного инфильтрата ( n=1)</b>

\* Режим монотерапии эверолимусом не имеет официальной регистрации у реципиентов почки

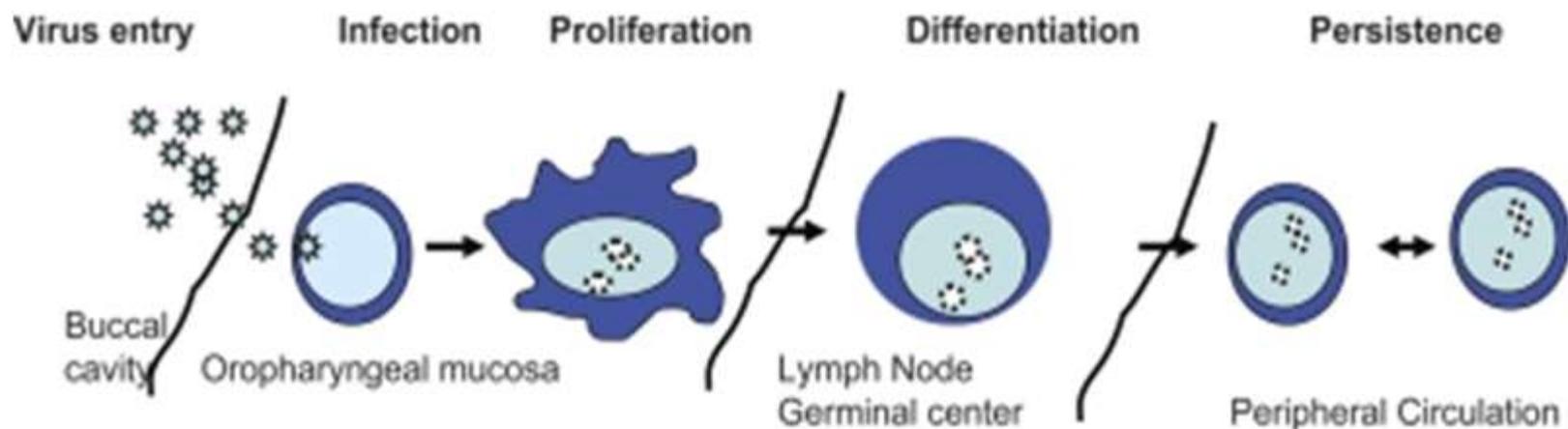
# Исходы у пациентов, конвертированных на эверолимус в связи со злокачественными опухолями после ТП

- Из 9 пациентов, которым был назначен сертикан к настоящему времени препарат принимают 6 (66,7%)
- Отменен препарат у 3 больных: 1 – по собственному желанию, 1 – в связи с рецидивом туберкулеза, 1 - из-за высокой протеинурии (морфологически – ФСГС)
- Живы 8 из 9 пациентов (88,0%), без рецидивов опухоли
- Медиана срока наблюдения у выживших после обнаружения опухоли – 40,5 мес. (минимум 10,8 мес., максимум 91,9 мес.)
- Из 8 пациентов 7 имеют удовлетворительную функцию трансплантата (87,5%), у 1 пациента ХТН
- Ни у кого из пациентов СПУ не превышает 0,5 г

# Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания

- Распространенность ПТЛЗ после ТП достаточно высока и составляет 1-2%.
- Реципиенты детского возраста наиболее склонны к развитию ПТЛЗ.
- ПТЛЗ имеют 2 пика начала – первый год после ТП и отдаленный период (многие годы после ТП).
- **Большинство ПТЛЗ являются В-клеточными лимфомами с положительными маркерами вируса Эпштейна-Барр, но могут происходить и из Т-лимфоцитов и НК-клеток.**
- ПТЛЗ могут проявляться как солидные опухоли, диффузные инфильтраты паренхиматозных органов (в том числе – ренального трансплантата) или увеличение лимфоузлов.

# Жизненный цикл вируса Эпштейна-Барр



**Latency type**

**Description**

**Viral proteins**

**Normal B cell**

**Malignant Counterpart**

**Type 3**

**Growth**

EBNAs1,2,3a,3B,  
3C,LP, LMP1,2

**Naïve B**

**PTLD**

**Type 2**

**Default**

EBNA1, LMP1,2

**Germinal center B**

**HD, NPC**

**Type 0**

**Latency**

EBNA1

**Resting memory B**

**BL, Gastric Ca**

**Type 1**

**EBNA1**

EBNA1

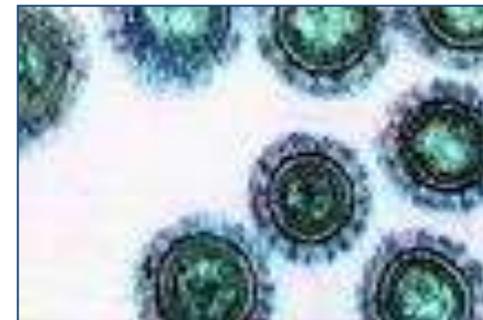
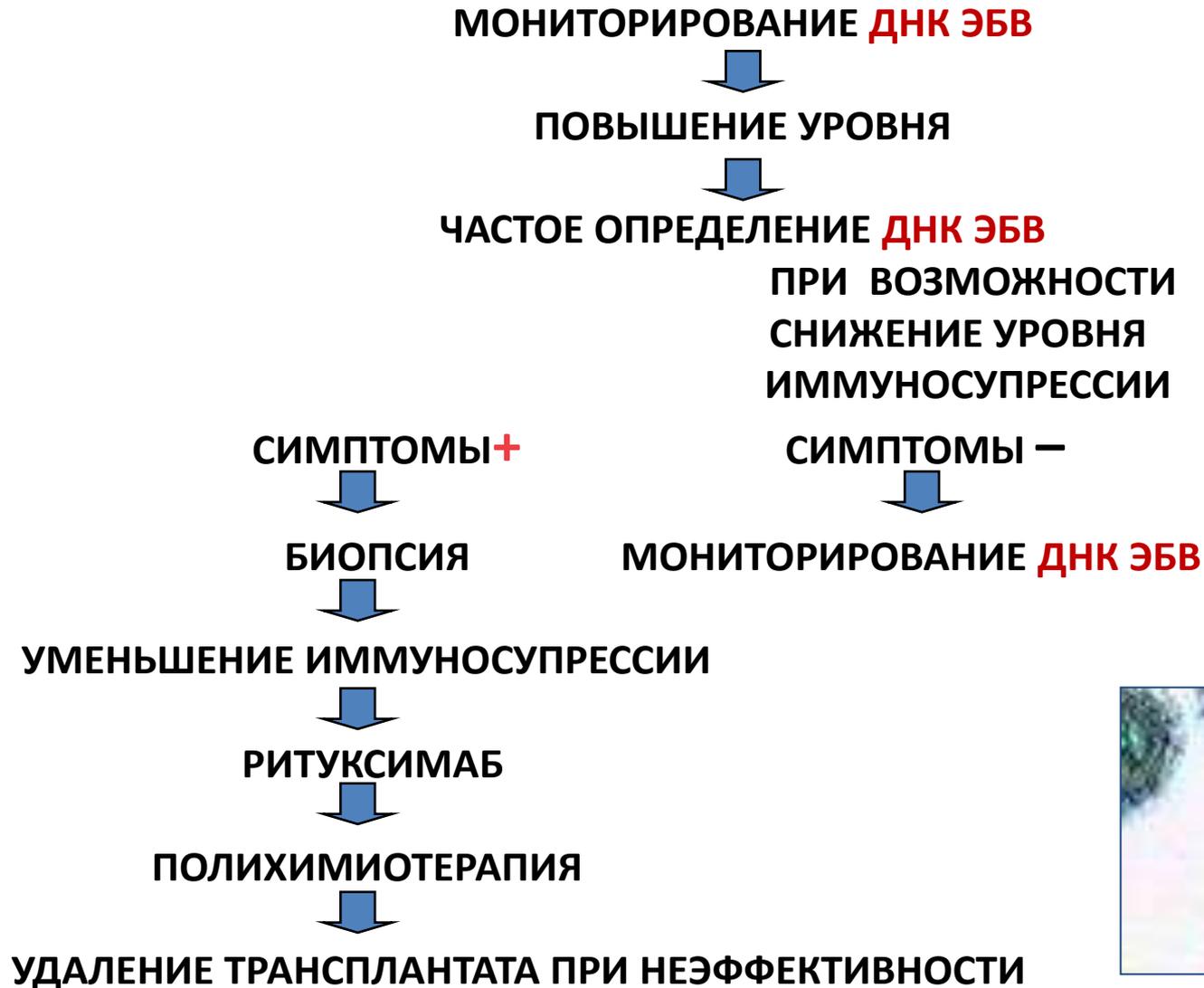
**Dividing memory B**

**BL, Gastric Ca**

# Классификация ПТЛЗ

1. Ранние повреждения (клетки поликлональные, плазматическая гиперплазия)
2. Полиморфное ПТЛЗ (моноклональное или поликлональное)
3. Мономорфное ПТЛЗ (моноклональное)
4. Классическая лимфома Ходжкина

# Алгоритм ведения пациентов высокого риска



# Сложности дифференциальной диагностики ПТЛЗ



- Больной Е. 1964 г. р. ХГН
- ГД 6.12.1999 г. ТП 01.08.2000 г. Р+ ЦсА+ ММФ. Ранний криз – ОКТЗ
- Хронический гепатит С
- Осенью 2014 г. - слабость, кашель, одышка, субфебрилитет.
- При повторном КТ в легких обнаружены множественные очаги до 4 см в диаметре.
- 15.11.14 смерть при нарастании интоксикации и ДН
- Диагноз: Микст-пневмония? Лимфома?

**Генерализованная крупноклеточная анапластическая лимфома с поражением шейных, бифуркационных, паратрахеальных, забрюшинных лимфоузлов, легких, сердца, печени, почечного трансплантата, щитовидной железы, предстательной железы, костного мозга метафиза бедра. Вторичный гемофагоцитарный синдром.**

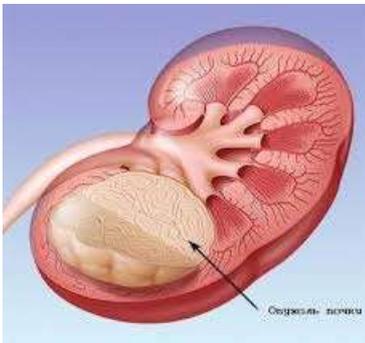
# Опухоли почечной паренхимы у реципиентов РТ

- После ТП наблюдается 15-кратное повышение риска развития почечноклеточной карциномы в сравнении с общей популяцией [1].
- Среди всех почечноклеточных карцином, развившихся после ТП, **папиллярный рак составляет около 40%**, а в общей популяции – только 10-15% [2, 3].
- Злокачественные опухоли могут развиваться как в собственных (нативных) нефункционирующих почках, так и в трансплантированной почке – функционирующей или нефункционирующей.

1. *Suson K.D. et al. Transplantation. 2011, v. 91, 1376-1379.*
2. *Ishikawa N et al. Transplant. Proc. 1998, v.30, 3156-3158*
3. *Schwarz A et al. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007, v. 2, 750-756.*

# Опухоли почечного трансплантата – нечастая, но значимая патология

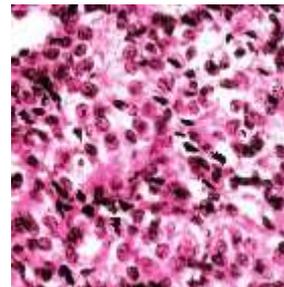
- Опухоли ренального трансплантата (РТ) являются относительно редкой патологией, но частота их развития недооценивается
- Крупное французское ретроспективное исследование (41 806 реципиентов из 32 центров трансплантации) выявило развившиеся *de novo* опухоли трансплантированной почки у **79 (0,19%)** больных [1]
- Другие авторы в одноцентровом исследовании получили более высокую частоту опухолей РТ – **0,78% (8 из 1037)**, при этом 5 из 8 опухолей были папиллярными карциномами, 2 – светлоклеточными карциномами, в 1 случае выявлен уротелиальный рак мочеточника трансплантата [2]



1. [Tillou X et al. Am. J. Transplant. 2012. v.12, 3308–3315](#)
2. [Viart L et al. Am. J. Nephrol. 2013, v 37\(2\), 91-96.](#)

# Происхождение опухолей ренального трансплантата – из клеток донора или реципиента?

- Считается, что опухоли РТ, диагностированные ранее чем через 2 года после трансплантации, следует считать перенесенными от донора [1]
- Молекулярно-генетические исследования позволяют точно установить происхождение клеток опухоли, поскольку характеристики донора и реципиента хорошо известны [2]
- В ретроспективном исследовании, включавшем 10 997 донорских почек, во время подготовки к трансплантации было выявлено **30 органов (0,273% почек и 0,546% доноров) с почечноклеточными карциномами**, 67% этих опухолей имели размеры менее 20 мм и были удалены перед трансплантацией, которая затем была успешно осуществлена [3]



1. Penn I. et al. *Transplantation*. 1995. v. 59, 480–485.
2. Verine J. et al. *Am. J. Transplant*. 2013, v 13, 984–992.
3. Wunderlich H. et al. *Urol. Int*. 2001. v 67, 24–27.

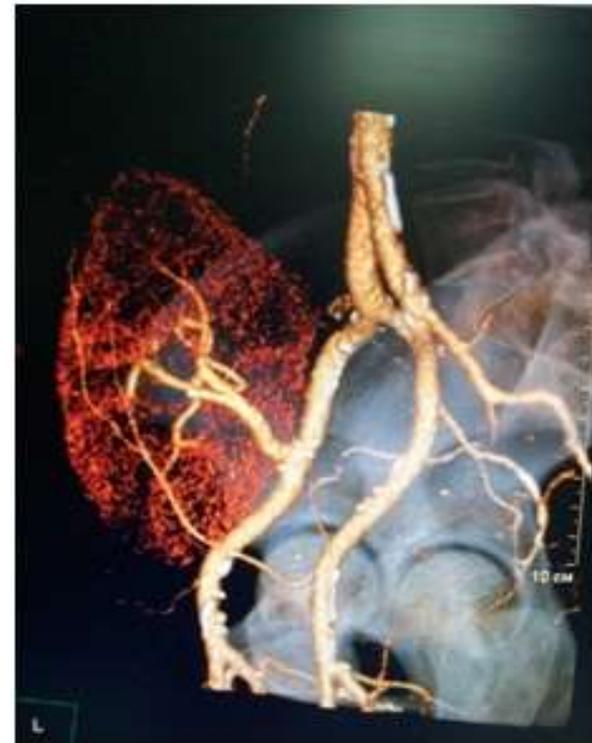
# Клиническое наблюдение 1

- Больная М., 1963 г.р. (51 год)
- Диагноз – ХГН (морфологически не подтвержденный).
- Трансплантация почки от погибшего донора в 1992 г .
- Функция трансплантата отсроченная: восстановление диуреза на 11-е сут, снижение креатинина до 0,15 ммоль/л – на 15-е сут после ТП
- В дальнейшем функция трансплантата стабильная – Pcr 0,08 ммоль/л.
- СКФ более 80 мл/мин, протеинурия менее 100 мг в сутки
- В сентябре 2014 г.при плановом обследовании (УЗИ трансплантата) обнаружено образование в нижнем полюсе трансплантата диаметром до 31 мм. При РКТ с контрастированием образование накапливало контраст.
- Выполнена прицельная биопсия: диагностирован рак почки
- **22.10.2014 г - опухоль удалена без пережата магистральных сосудов со значительными техническими трудностями, но трансплантат удалось сохранить**

# Результаты визуализационных методов обследования пациентки М.

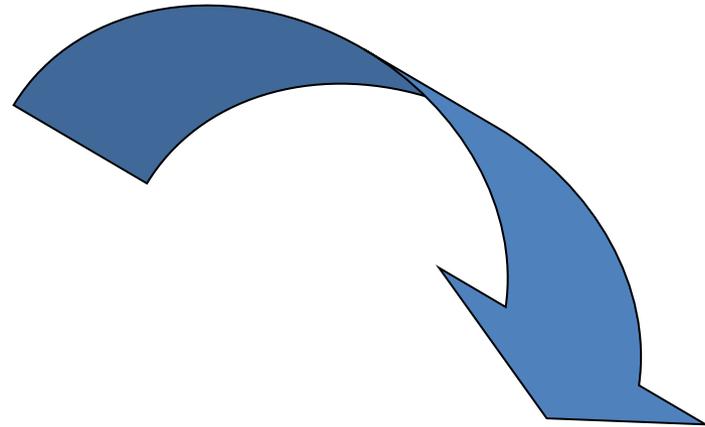


РКТ-картина объемного образования нижнего полюса ренального трансплантата диаметром 31 мм

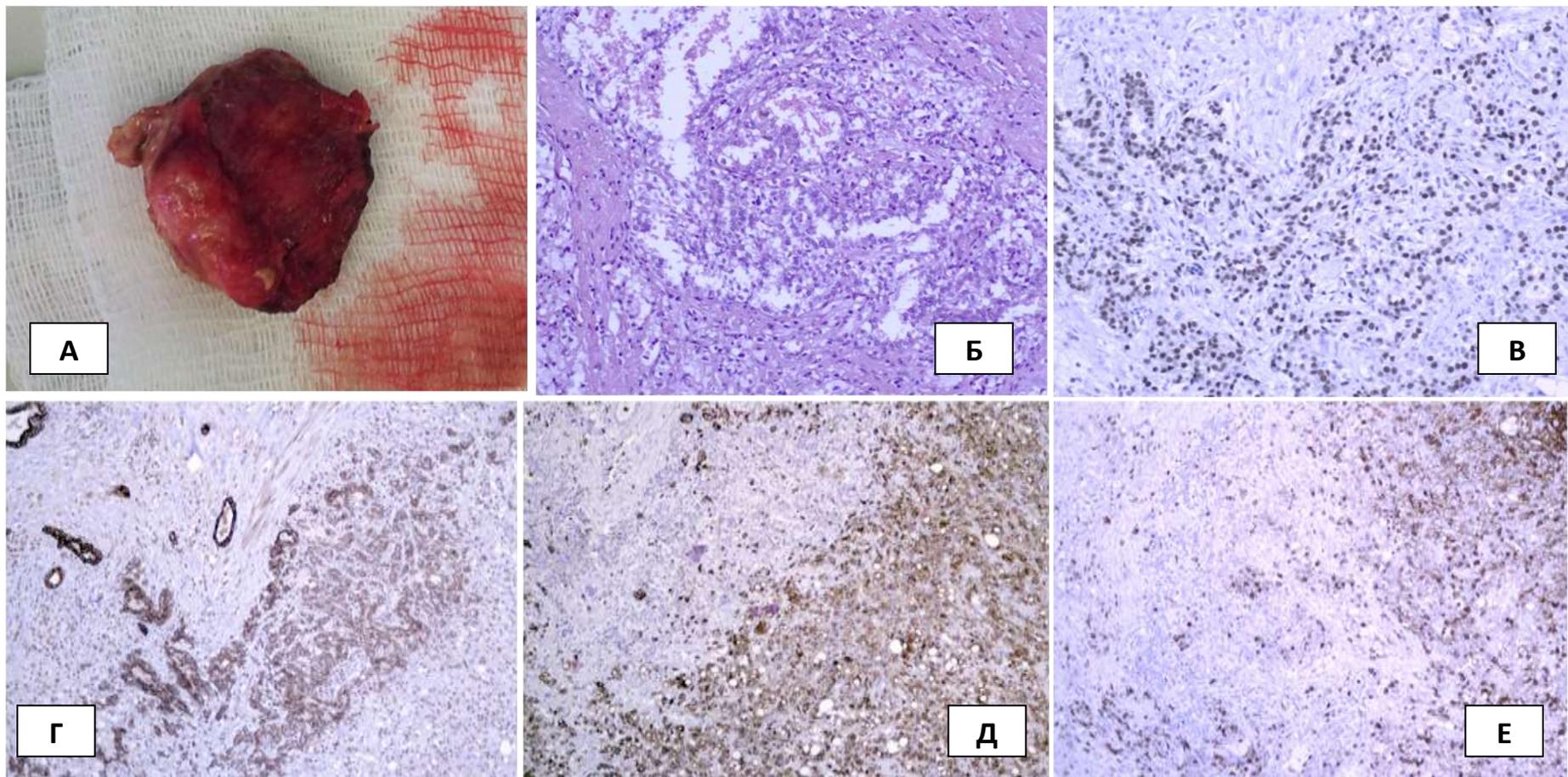


КТ-ангиография почечного трансплантата (артериальная фаза): отмечается накопление контрастного препарата объемным образованием

# Резекция нижнего полюса ренального трансплантата с опухолью



# Гистологическое и ИГХ-исследование удаленной опухоли



**А. Удаленная опухоль почечного трансплантата. Макропрепарат.**

**Б. Структуры папиллярного рака почки. х250. Окр. гематоксилином и эозином**

**В. Структуры папиллярного рака почки. Экспрессия в ядрах клеток PAX-8. Ув. х250. ИГХ**

**Г. Экспрессия цитокератинов широкого спектра (клон AE1/AE3). х250. ИГХ**

**Д. Экспрессия CD68 в ксантомных клетках. Ув. х250. ИГХ**

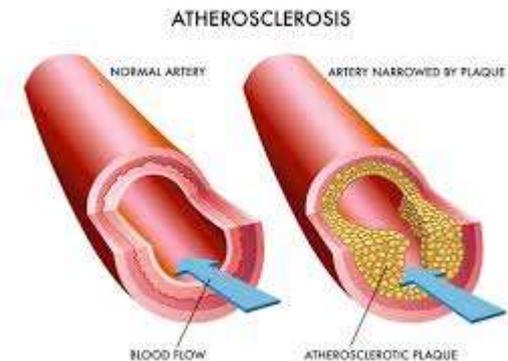
**Е. Экспрессия общего лейкоцитарного антигена (ОЛА) в клетках лимфоидного инф-та. Ув. х250.**

## Коррекция иммуносупрессивной терапии после удаления опухоли

- До удаления опухоли больная получала циклоспорин 175 мг + преднизолон 10 мг + микофенолат натрия 1,44 г/сут
- После операции отмечалась длительная лимфоррея, поэтому конверсия на сертикан проведена через 2,5 мес. – после полного заживления раны и прекращения лимфорреи
- С 10.01.2015 г. ММФ заменен сертиканом в дозе 1,5 мг – 3 мг (последняя концентрация эверолимуса **4,6 нг/мл**).
- Доза ЦсА снижена до 75 мг ( последняя концентрация циклоспорина в крови **45 нг/мл**)
- **Несмотря на резекцию почечной ткани и длительный срок жизни трансплантата в настоящее время у пациентки  $pCr$  0,01, СКФ 86 мл/мин**

# Коррекция метаболических нарушений после удаления опухоли

- У пациентки М. в течение всего периода наблюдения отмечались нормальные показатели гликемии и мочевой кислоты сыворотки, однако еще до удаления опухоли наблюдалась гиперхолестеринемия – холестерин 6,5-7,5 ммоль/л, при этом больная была не настроена принимать статины
- После конверсии на сертикан уровень холестерина сыворотки 8-8,7 ммоль/л, больную удалось убедить в необходимости медикаментозной коррекции липидного обмена
- Назначен аторвастатин 10-20 мг /сут
- **В настоящее время на фоне постоянного приема статинов уровень холестерина не превышает 4,0-5,0 ммоль/л**



# Тактика ведения и результаты лечения пациентов с опухолями трансплантированной почки

- Органосохраняющие операции при карциномах РТ дают оптимистичные результаты: абсолютное большинство больных после хирургического вмешательства не нуждаются в диализной терапии, а 5-летняя канцерспецифическая выживаемость реципиентов составляет 94-100% [1,2]
- Модификация иммуносупрессивной терапии у таких пациентов предполагает **снижение дозы или, по возможности, полную отмену ингибиторов кальцинейрина и начало приема mTOR-ингибиторов** [1,3].

1. *Tillou X et al. Am. J. Transplant. 2012. v.12, 3308–3315*
2. *Viart L et al. Am. J. Nephrol. 2013, v 37(2), 91-96.*
3. *González-López et al. Actas. Urol. Esp. 2013. v 37(4), 242-248*

## Клиническое наблюдение 2. Конверсия на сертикан в связи с онкологическим риском

- Больная А., 1972 г.р. (43 года)
- Диагноз: хронический гломерулонефрит
- Лечение программным гемодиализом с августа 2015 г.
- Трансплантация почки от погибшего донора 28.01.2015 г.
- Начальная иммуносупрессия: индукция симулектом по 20 мг на 0 и 4 день, такролимус + ММФ +преднизолон
- Функция трансплантата немедленная, на 7-е сутки после ТП  
Р Cr 0,11 ммоль/л, СКФ 52 мл/мин, суточная протеинурия 0,58 г
- Инфекционных осложнений не было
- П/о период осложнился образованием гематомы и лимфоцеле, поэтому 10.02. 2015 г. выполнено успешное удаление гематомы + внутреннее дренирование лимфоцеле

- После ТП от группы органного донорства поступило сообщение, что у донора при аутопсии выявление увеличенные лимфатические узлы с метастазами опухоли неизвестной локализации. Саму опухоль обнаружить не удалось
- В связи с повышенным онкологическим риском в мае 2015 г. был назначен сертикан 3 мг/сут с отменой ММФ и снижена доза такролимуса
- Функция трансплантата стабильно удовлетворительная: Р Cr 0,11 ммоль/л, СКФ 89,5 мл/мин, СПУ 0,18 г
- Концентрация эверолимуса в крови 5-6 нг/мл, такролимуса 4-7 нг/мл
- В ноябре 2015 г. при плановом УЗИ выявлено расширение лоханки и мочеточника трансплантата на фоне нормальной его функции
- Подтверждена дистальная стриктура мочеточника трансплантата, планируется реконструктивная операция на мочевыводящих путях

# Принципы профилактики и лечения опухолей после трансплантации почки

1. Тщательный отбор кандидатов на трансплантацию с учетом онкоанамнеза и онкологического риска
2. Взвешенная иммуносупрессия
3. Мониторинг, профилактика и лечение вирусных инфекций: вызванных герпетическими вирусами, вирусами гепатитов и др. Вакцинация.
4. **Ежегодный онкологический скрининг**
5. У пациентов с факторами риска УЗИ и РКТ почек и трансплантата выполнять 1 р. в 3-6 мес.
6. При развитии опухоли – сочетание активной хирургической и терапевтической тактики.
7. Индивидуальная модификация иммуносупрессии
8. Ингибиторы mTOR могут быть полезны как в первичной, так и вторичной профилактике онкологических осложнений

# Из Европейских практических рекомендаций по ведению больных после трансплантации почки



**Все рекомендации по профилактике и лечению рака солидных органов для общей популяции применимы к больным после ТП, которые относятся в целом к группе повышенного риска, но могут лечиться с тем же успехом (Уровень В).**