

2 . Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD) dotyczy osób po transplantacji narządów mięszowych (SOT) lub komórek krwiotwórczych (HCT). Częstość PTLD jest największa wśród biorców przeszczepów wielonarządowych i fragmentów jelita, następnie płuc, trzustki, wątroby, serca, a najniższa wśród biorców przeszczepu nerki. Powszechnie uważa się, że jednymi z głównych czynników ryzyka są kumulatywna dawka immunosupresji, rozumiana jako intensywność, ale przede wszystkim długość leczenia immunosupresyjnego oraz infekcja wirusem Epsteina-Barr (EBV). Należy podkreślić, że pomimo stosowania nowych terapii hematologicznych, śmiertelność w tej grupie pacjentów jest nadal bardzo wysoka. Wynika to z niespecyficznych objawów i trudności diagnostycznych jak oraz szybkiego przebiegu tej choroby u osób po przeszczepieniu, którzy otrzymują leczenie immunosupresyjne.

Z punktu widzenia częstości występowania na tle populacji ogólnej, PTLD można zaklasyfikować *de facto* jako chorobę rzadką. Obecnie nie dysponujemy satysfakcjonującymi danymi epidemiologicznymi, bowiem stosunkowo mała częstość choroby a z drugiej strony duża liczba ośrodków transplantacyjnych na świecie, utrudniają zebranie i analizę odpowiednio istotnej statystycznie grupy pacjentów. Dlatego, każdy projekt dotyczący badań nad tą chorobą jest tak ważny.

Metodologia

Do retrospektywnego badania obserwacyjnego włączono biorców przeszczepów narządów mięszowych, zarówno pediatrycznych, jak i dorosłych, z histopatologicznie potwierdzonym rozpoznaniem PTLD. Z badania wyłączono biorców przeszczepów komórek hematopoetycznych oraz pacjentów z rozrostami nie spełniającymi kryteriów rozpoznania PTLD.

Wszystkie dane pacjentów w tym dane przesyłane z innych ośrodków były zanonimizowane. Uzyskaliśmy stosowne zgody Komisji Bioetycznej WUM (numery AKBE/90/2022 oraz KB/75/2023).

Projekt został podzielony na etapy. **Pierwsza część badania** została przeprowadzona wśród biorców przeszczepu nerki lub wątroby pozostających w okresie 2002-2017 pod opieką Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

(KITiChW) WUM. Uzyskane wyniki zostały opublikowane – patrz publikacja No 2 (str. 50).

Celem weryfikacji oraz poszukiwania ewentualnych kolejnych zależności, przeprowadzono **część drugą badania**, w ramach której poza pacjentami KITiChW WUM do współpracy zaproszono pięć ośrodków transplantacyjnych w Polsce, tj.:

- a) Klinikę Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień, dr hab. n. med Sławomir Lizakowski)
- b) Klinikę Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (prof. dr hab. n. med. Dorota Kamińska, dr n. med. Paweł Poznański)
- c) Klinikę Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (prof. dr hab. n. med Wojciech Załuska, dr n. med. Izabela Zakrocka)
- d) Klinikę Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska)
- e) Śląskie Centrum Chorób Serca (dr hab. n. med. Marek Ochman, dr hab. n. med. Anita Stanjek-Cichoracka)

Do etapu drugiego włączono biorców przeszczepów nerki, wątroby lub płuc, którym w latach 2000-2023 rozpoznano PTLT. Istotność narządowo-specyficznych czynników ryzyka została zbadana za pomocą analizy jedno- (dr Magdalena Zielenkiewicz) i wieloczynnikowej (dr Wojciech Lesiński) - patrz publikacja No 3.

Zamieszczony w cyklu publikacji rozdział monografii opisuje problematykę zaburzeń hematologicznych u SOTR, ze szczególnym uwzględnieniem PTLT.

Publikacja poglądowa będąca w cyklu prac do doktoratu, miała na celu poszukiwanie metod nowoczesnej diagnostyki a w następnym kroku leczenia chorób nowotworowych, w tym PTLT. Dlatego oceniona została przydatność biodruku 3D jako narzędzia pozwalającego badać mikrośrodowisko nowotworów, w tym również PTLT (publikacja 4).

Dzięki temu projektowi stworzona została baza danych obejmująca do września 2024 (tj. momentu wysłania do publikacji pracy nr 3) 103 pacjentów z potwierdzonym PTLT spośród około 13 263 pacjentów po przeszczepieniu nerki, wątroby lub płuc, którzy w badanym okresie otrzymali przeszczep w 6 ośrodkach biorących udział w badaniu. Baza jest cały czas uzupełniana zarówno, jeśli chodzi o liczbę pacjentów (obecnie 128) jak i dane.

Wyniki

1. Dynamika rozwoju PTLD, różni się między biorcami nerki, wątroby i płuc. LngTRs rozwijają PTLD najwcześniej (mediana 5 miesięcy po LngTx), KTRs najpóźniej (mediana 117 miesięcy po KTx, $p < 0.001$).
2. Stwierdzono, że wśród KTRs najważniejszym czynnikiem ryzyka jest wiek w momencie przeszczepienia (HR = 1.04, 95% CI 1.01 - 1.07, $p = 0.003$). Jest to również czynnik niekorzystny rokowniczo (HR = 1.03, 95% CI 1.00 - 1.07, $p = 0.045$). W publikacji No. 2 istotnymi czynnikami ryzyka dla KTRs były płeć męska ($p = 0.029$), stosowanie takrolimusu (TAC, $p = 0.002$) i wiek > 45 lat w momencie KTx ($p = 0.004$).
3. Wśród LTRs, pacjenci przyjmujący TAC rozwijali PTLD później (HR = 0.21, 95% CI 0.05 - 0.95, $p = 0.042$), natomiast przeżycie było gorsze u pacjentów z rozpoznaniem PTLD o typie hiperplazji plazmocytovej (HR = 10.2, 95% CI 2.2 – 47.48, $p = 0.003$).
4. Wśród SOTR stwierdzono niekorzystny wpływ ATG, na przeżycie pacjentów (zarówno jako indukcji, jak i w leczeniu ostrego odrzucania, odpowiednio $p < 0.001$ i $p = 0.004$), korzystna natomiast była ograniczona postać choroby (Lugano I, $p = 0.005$) i leczenie operacyjne ($p = 0.014$).
5. Biodruk 3D wydaje się być technologią, która pozwala na badania mikrośrodowiska nowotworów, ocenę nowych metod leczenia oraz może mieć potencjalne zastosowanie w PTLD.

Wnioski

Czynniki ryzyka oraz dynamika rozwoju PTLD różnią się w zależności od rodzaju przeszczepionego narządu. Na podstawie naszych badań, największe ryzyko rozwoju PTLD dotyczy LngTRs, następnie pośrednie LTRs, a najniższe KTRs. Wśród KTRs największe ryzyko dotyczy pacjentów starszych w momencie przeszczepienia, płci męskiej, stosujących TAC. Wśród LTRs największe ryzyko dotyczy pacjentów leczonych cyklosporyną. Pozytywnymi czynnikami istotnymi rokowniczo wśród SOTR była ograniczona postać choroby (Lugano I) i operacyjne usunięcie ograniczonych zmian, negatywny efekt miało stosowanie ATG. Badania prowadzone w przyszłości powinny uwzględniać narządowo-specyficzne analizy. Utworzona na potrzeby tego projektu baza danych pacjentów z PTLD po transplantacji na terenie Polski, jest dobrym punktem wyjścia do dalszych badań naukowych nad chorobą. Biodruk 3D wydaje się być technologią, która posłuży do badań nad PTLD i skutecznością nowych metod leczenia.