

异基因造血干细胞移植后 EB 病毒相关淋巴增殖性疾病研究进展

刘丽 冯四洲

Advances on Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Liu Li, Feng Sizhou

Corresponding author: Feng Sizhou, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: szfeng@ihcams.ac.cn

EB 病毒相关淋巴增殖性疾病 (EBV-PTLD) 是异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后致命性并发症之一, 发生率 0.20% ~ 11.24%^[1-9], 早年死亡率高达 84.6%^[10]。EBV-PTLD 的危险因素复杂多样。移植后患者免疫功能缺陷, EBV 再激活或发生新近感染, 使淋巴组织增殖失控而发病^[11-12]。少数患者 EBV 阴性, 病因不明。近年来, 随着 PCR、PET-CT 等诊断技术的应用, 以及抗 CD20 单克隆抗体、EBV 特异性细胞毒性 T 细胞 (EBV-CTL) 输注等治疗方法的应用, EBV-PTLD 患者预后得到改善。然而, EBV-PTLD 患者中仍有约 1/3 死于该病^[5,9,13]。本文我们就该病危险因素、发病机制、病理特征、临床表现、诊断和治疗等方面的进展进行综述。

一、危险因素

众多因素可能增加 EBV-PTLD 的发生风险。Landgren 等^[8]对 271 家移植中心的 26 901 例 allo-HSCT 患者进行了 EBV-PTLD 危险因素分析, 多变量分析发现移植 T 细胞去除 [不包括应用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG)]、应用 ATG、II ~ IV 度急性移植抗宿主病 (aGVHD) 或广泛型慢性 GVHD (cGVHD)、受者高龄 (≥ 50 岁)、二次移植等是高危因素。Uhlin 等^[4]对 1 021 例 allo-HSCT 患者进行了类似分析, 结果发现 HLA 不全相合移植、供受者 EBV 感染状态不一致 (受者-/供者+)、非清髓性预处理、II ~ IV 度 aGVHD、移植前脾切除、间充质干细胞输注等是高危因素。此外, 脐血移植也可能增加 EBV-PTLD 发生^[2,14]。

移植 T 细胞去除 (包括应用 ATG) 是 EBV-PTLD 非常重要的危险因素^[1,7,15]。Burns 等^[1]和 Worth 等^[15]均曾报道应

用抗 CD52 单抗 Alemtuzumab 去除移植 T 细胞的 allo-HSCT 患者移植后 EBV 血症发生率明显升高。Velden 等^[7]对 273 例应用 ATG 的 allo-HSCT 患者进行了观察分析, 结果 22% 发生 EBV 血症, 10% 最终发生 EBV-PTLD, 提示应用 ATG 是 EBV-PTLD 的重要危险因素 ($OR = 2.4, P = 0.001$)。国内文献也曾报道, 应用 ATG 是 allo-HSCT 后 EBV-PTLD 发生的独立危险因素^[9]。

非清髓性预处理也会增加 allo-HSCT 患者移植后 EBV-PTLD 的发生风险。一项成人无关脐血移植研究^[2]显示, 非清髓性预处理者 EBV-PTLD 发生率明显高于清髓性预处理者 (17.0% 对 2.6%, $P < 0.001$)。

HLA 不全相合移植也是 EBV-PTLD 的危险因素之一^[4]。另一项欧洲多中心回顾性分析显示, 亲缘相合、亲缘不全相合、无关相合、无关不全相合移植后 EBV-PTLD 发生率分别为 1.16%、2.86%、3.97%、11.24%^[5], 证实无关或亲缘 HLA 不全相合移植患者 EBV-PTLD 发生率较高。

GVHD 是另一项重要危险因素。Landgren 等^[8]认为, II ~ IV 度 aGVHD、广泛型 cGVHD 可增加 allo-HSCT 后 EBV-PTLD 的发生风险 ($RR = 1.7, RR = 2.0$), 且风险可能随 GVHD 的严重程度而升高。Uhlin 等^[4]和 Laberko 等^[16]均认为 II ~ IV 度 aGVHD 可增加 EBV-PTLD 的发病风险。

allo-HSCT 患者具备危险因素越多, 发生 EBV-PTLD 的风险越高^[4,8]。Uhlin 等^[4]发现, allo-HSCT 患者具备 HLA 不全相合移植、供受者 EBV 感染状态不一致 (受者-/供者+)、非清髓性预处理、II ~ IV 度 aGVHD、移植前脾切除、间充质干细胞输注等危险因素中 0 ~ 1、2、3、4、5 项者 EBV-PTLD 发生率分别为 0.4%、3.0%、10.4%、26.5%、40.0%。

第六届欧洲白血病感染学会议 (ECIL-6) 指南^[10]对 allo-HSCT 患者发生 EBV-PTLD 的风险进行如下分层: ①低危组: 自体造血干细胞移植 (auto-HSCT); ②标危组: 无上述危险因素的亲缘相合 allo-HSCT、应用大剂量环磷酰胺预防 GVHD 的半相合造血干细胞移植 (heplo-HSCT); ③高危组: 存在至少 1 项上述危险因素的亲缘相合 allo-HSCT、无关相合/无关不全相合 allo-HSCT、脐血移植。

二、发病机制

EBV 是一种线性双链 DNA 病毒, 属疱疹病毒 γ 科。人群中 90% 以上感染过 EBV, 多为隐性感染, 部分为显性感染 (传染性单核细胞增多症)。EBV 首先侵入口咽部上皮细胞和 B 细胞, 在细胞内短暂复制, 并将 DNA 环状游离于宿主细胞内; 接着, 被感染 B 细胞携带 EBV-DNA 迁移至生发中心并分

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.020

基金项目: 中华医学会儿科学临床科研专项资金 (16010130629); 中国医学科学院创新工程 (2016-12M-1-017)

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者: 冯四洲, Email: szfeng@ihcams.ac.cn

化为记忆细胞;最终,EBV得以潜伏在细胞内^[11-12]。健康人体的免疫系统可迅速应答,抑制或清除大部分被感染细胞及EBV,但不能完全清除潜伏EBV;allo-HSCT后早期,患者处于免疫功能缺陷状态,尤其是T细胞免疫重建缓慢,新近感染EBV或潜伏EBV再激活促使宿主细胞抵抗凋亡而不可控增殖,最终向恶性转化^[11-12]。所以,EBV-PTLD多发生于B细胞系、供者来源。EBV偶可侵及T/NK细胞,致T/NK细胞EBV-PTLD^[11]。

三、病理特征

EBV-PTLD病理改变至少具备以下2项组织学特征:淋巴细胞异常增殖所致正常组织结构破坏;存在细胞或病毒标记证实的单克隆细胞群;多数细胞内存在EBV编码的RNA(EBER)或蛋白质等EBV感染证据^[10]。目前常用2008年世界卫生组织病理分型^[17]:①早期病变(浆细胞增生症、传染性单核细胞增多症样病变);②多形性PTLD;③单形性PTLD(B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和NK细胞淋巴瘤);④经典霍奇金淋巴瘤型PTLD。

四、临床表现

EBV-PTLD多在allo-HSCT后1年内发病,第2~4个月为高发期^[1,3-9,14,18],仅4%发生于移植1年后^[5]。EBV-PTLD临床表现缺乏特异性,常见广谱抗生素治疗无效的发热,多伴淋巴结肿大,如不及时治疗可迅速发生多器官功能衰竭,甚至死亡。此外,结外受累较常见^[2,5-6,13-14,19],常见累及部位包括肝脏、胃肠道、脾脏、呼吸道、中枢神经系统(CNS)、肾脏、皮肤以及骨髓^[2,14]。EBV-PTLD的临床分期推荐参照淋巴瘤Ann Arbor分期^[10]。

五、诊断

EBV血症是指血中EBV-DNA异常升高,是诊断EBV-PTLD的必备证据之一。ECIL-6推荐自移植后第1个月开始应用PCR监测患者血EBV-DNA水平^[10],每周检测1次,至少持续至移植后第4个月。全血、血浆及血清均可作为检测EBV-DNA的标本^[10]。各单位定义EBV血症的参考值不一,有300拷贝/10⁵外周血单个核细胞(PBMC)^[20]、1000拷贝/10⁵PBMC^[21]、500拷贝/ml(血浆)^[1]、1000拷贝/ml(血浆或全血)^[3,7,15]等。部分患者发生EBV血症后迅速进展为EBV-PTLD。国内黄晓军教授团队发现hepo-HSCT患者出现EBV-DNA阳性(血浆EBV-DNA≥1000拷贝/ml)至发生EBV-PTLD仅2d^[6]。因此,已发生EBV血症者应适当增加检测频次^[1,10]。遗憾的是,目前仍难以确定可预测EBV-PTLD发生的EBV-DNA界值。

PET-CT在辅助诊断EBV-PTLD中具有较高的敏感性和特异性,且在排除非恶性疾病时也有较高价值^[19,22]。Vali等^[23]回顾性评估了PET-CT和普通CT在PTLD中的诊断价值,结果发现PET-CT比普通CT能发现更多病灶,普通CT却能显示部分PET-CT阴性病灶,两者结合指导活检的阳性率达92.3%。可见,PET-CT与普通CT结合能够避免漏诊,有利于EBV-PTLD的诊断。此外,采用原位杂交法检测组织内EBV编码RNA(EBER-ISH)及组织免疫化学法等技术也用

于EBV-PTLD的诊断^[10,24]。

EBV-PTLD的确诊须病理证实,同时组织标本中应检测到EBER或EBV抗原^[10]。具有相应临床表现,并具备EBV血症和(或)PET-CT/CT改变^[14,22],但无病理依据者视为拟诊。

六、治疗

EBV-PTLD的治疗大致分预防治疗、抢先治疗和目标治疗三个阶段,即对高危者采取预防治疗,对EBV血症者行抢先治疗,对拟诊或确诊者进行目标治疗^[10]。目前常用治疗方法有免疫抑制剂减量(RI)、利妥昔单抗、过继细胞免疫治疗[EBV-CTL或供者淋巴细胞输注(DLI)]、联合化疗及其他。

1. 预防治疗:如条件允许,高危allo-HSCT患者可接受预防治疗,如移植前后应用利妥昔单抗、EBV-CTL输注及其他。

allo-HSCT前6个月内及移植后早期预防应用利妥昔单抗可降低EBV血症及EBV-PTLD的发生风险^[1,3,21]。Dominietto等^[21]报道,55例allo-HSCT患者均在移植后第5天应用利妥昔单抗(单剂200mg),与对照组(68例)相比,EBV血症发生率(56%对85%, $P < 0.001$)和血EBV-DNA > 1000拷贝/10⁵PBMC的患者比例(14%对49%, $P < 0.001$)均明显降低。然而,应用利妥昔单抗可能导致allo-HSCT患者B细胞免疫重建延迟(甚至长达1年)^[15],应用时需密切监测,必要时予补充免疫球蛋白等支持治疗^[10]。

EBV-CTL输注也是预防allo-HSCT后EBV-PTLD发生的有效手段。Heslop等^[25]报告101例高危allo-HSCT后应用EBV-CTL 1~2次[每次(1~5)×10⁷/m²],未发生EBV-PTLD。但EBV-CTL制备过程繁琐、耗时长、花费高,目前尚未得到广泛应用。

同时去除移植T、B细胞可能有效预防allo-HSCT后EBV-PTLD发生。Landgren等^[8]发现,移植单独去除T细胞allo-HSCT后EBV-PTLD发生风险明显高于T、B细胞同时去除。Laberko等^[16]回顾性分析了182例移植TCR-α/β和CD19⁺细胞去除的allo-HSCT儿童患者,仅1例发生EBV-PTLD,且总生存(OS)率未受影响(70%对64%, $P = 0.320$),认为移植CD19⁺细胞去除起到一定的保护作用。

在allo-HSCT后应用大剂量环磷酰胺或雷帕霉素预防GVHD的患者中,EBV-PTLD的发生率极低^[3,26]。调整高危allo-HSCT患者的GVHD预防药物,可能同时预防EBV-PTLD发生。由于体内EBV感染细胞不表达药物作用靶点的酶或蛋白,阿昔洛韦、更昔洛韦和西多福韦等抗病毒药物疗效有限^[10]。

2. 抢先治疗:allo-HSCT患者如出现EBV-DNA血症,应开始抢先治疗,但EBV-DNA的界值尚不统一。Raberahona等^[18]回顾性分析了78例allo-HSCT后不同EBV-DNA水平患者接受利妥昔单抗抢先治疗的效果,结果发现利妥昔单抗抢先治疗仅能改善血EBV-DNA≥50000拷贝/ml患者的OS($P = 0.030$)。可见,高EBV-DNA水平allo-HSCT患者接受利妥昔单抗等抢先治疗可能效果更佳。此外,EBV-DNA的升高速率也可作为参考之一,还应结合各移植中心的

经验判断^[10]。

单用 RI 抢先治疗可能有效^[20]。Worth 等^[15]报道单用 RI 抢先治疗 6 例移植后 T 细胞 $> 0.3 \times 10^9/L$ 的 EBV 血症患者, 最终均未发生 EBV-PTLD。利妥昔单抗抢先治疗的有效率高于 80%^[13,7]。抢先治疗时, 利妥昔单抗单次剂量 375 mg/m^2 , 每周 1 次, 通常 1~4 次即可达治疗目标^[10]。Burns 等^[11]报道, 38 例 allo-HSCT 后高水平 EBV-DNA 患者(血浆 EBV-DNA $\geq 20\ 000$ 拷贝/ml)应用利妥昔单抗(375 mg/m^2 , 每周 1 次, 连用 4 周)抢先治疗, 其中 32 例(92%)EBV 血症完全缓解(CR), 但 OS 和非复发死亡率无改善。Worth 等^[15]也发现, 相比对照组, 利妥昔单抗抢先治疗可明显降低 allo-HSCT 患者移植后 EBV-PTLD 的发生率(1.4% 对 21.7%, $P = 0.003$), 尤其对高水平 EBV 血症者(全血 EBV-DNA $\geq 40\ 000$ 拷贝/ml)疗效更佳(2.7% 对 62.5%, $P < 0.001$), 但两组患者死亡率差异无统计学意义($P = 0.270$)。ECIL-6 建议利妥昔单抗应与 RI 同时应用^[10]。

EBV-CTL 作为 EBV-PTLD 的有效治疗方法, 理论上可用于抢先治疗, 但 EBV-CTL 的制备耗时长, 且目前国内多数移植中心难以获得, 疗效尚无可靠数据支持。

3. 目标治疗: 拟诊或确诊 EBV-PTLD 患者, 应立即接受目标治疗。目前认为, 一线治疗应选择利妥昔单抗 \pm RI, 而过继细胞免疫治疗和联合化疗作为二线治疗选择, 不推荐采用其他如抗病毒治疗等。

(1) 利妥昔单抗: 采用利妥昔单抗目标治疗 EBV-PTLD 的有效率达 60% 以上^[1,5,7,13-14,27], 用法同抢先治疗^[5,13,26]。ECIL-6 推荐该药为一线治疗选择^[10], 应合用 RI。国内黄晓军教授团队^[6]报道, 相比其他治疗, 接受利妥昔单抗为主治疗患者的 CR 率较高(80.6% 对 44.4%, $P = 0.043$), 2 年 OS 率也较高(48.2% 对 13.2%, $P = 0.020$)。国内多中心资料研究结果显示, 利妥昔单抗(375 mg/m^2 , 每周 1 次 \times 4 次)单用或合用 RI、联合化疗(COP 或 CHOP 方案), 治疗 2 个疗程后 CR 率达 62%^[13]。欧洲一项多中心回顾性研究显示, 利妥昔单抗(375 mg/m^2 , 每周 1 次 \times 3 次)单用或合用 RI、联合化疗治疗 144 例 allo-HSCT 后拟诊或确诊 EBV-PTLD 患者的有效率达 69.4%, 不良预后因素包括受者年龄 ≥ 30 岁、结外受累、II~IV 度 aGVHD、未合用 RI, 存在上述 0~1、2、3 项因素患者的死亡率分别为 7%、37%、72%($P < 0.001$), 而且治疗 1~2 周内 EBV-DNA 仍上升也提示预后不良^[5]。可见, 具有上述 2~3 个因素的 EBV-PTLD 患者死亡率极高, 预后极差。RI 可能增加 GVHD 发生风险, ECIL-6 不推荐单独用于目标治疗^[10]。但利妥昔单抗+RI 与单用利妥昔单抗相比可明显降低 EBV-PTLD 患者死亡率(16.19% 对 38.71%, $P = 0.006$), 提高 3 年 OS 率(59.86% 对 40.89%, $P = 0.024$), aGVHD 发生率无增加($P = 0.760$)^[5]。因此, 利妥昔单抗用于 EBV-PTLD 目标治疗时, 通常与 RI 合用, 是目前最有效的治疗方法。

(2) 过继细胞免疫治疗: 过继细胞免疫治疗通过辅助机体重建针对 EBV 的免疫应答尤其是 T 细胞免疫而发挥作用。Heslop 等^[25]随访分析了 EBV-CTL (剂量同预防治疗)目

标治疗 EBV-PTLD 的疗效, 13 例中 11 例获 CR。应用 DLI [$CD3^+T$ 细胞($0.2 \sim 1.0$) $\times 10^6/kg$, 单剂]或 EBV-CTL($1 \times 10^6/kg$, 每周 1 次 \times 3 次)治疗 allo-HSCT 后 EBV-PTLD, CR/部分缓解(PR)率分别为 73%(DLI)和 68%(EBV-CTL), 但接受 DLI 治疗者 17% 发生了可逆性 aGVHD, 而 EBV-CTL 组患者无一例发生^[28]。国内多中心资料研究^[13]报道, 以利妥昔单抗为主的治疗序贯过继细胞免疫(DLI $CD3^+T$ 细胞 $2.0 \times 10^7/kg$, 每月 1 次 \times 4 次或 EBV-CTL $1 \times 10^6/kg$, 每 2 周 1 次 \times 8 次)治疗 84 例 allo-HSCT 后 EBV-PTLD, CR 率由 62% 提升至 91%, 且两组患者 CR 率近似(68% 对 88%, $P = 0.302$); 此外, 两组患者 GVHD 发生率也近似(aGVHD: 35% 对 33%, $P = 0.876$; cGVHD: 21% 对 13%, $P = 0.503$)。理论上, EBV-CTL 较 DLI 更能避免 GVHD 发生^[28], 因而更具优势。但 EBV-CTL 尚未得到广泛应用, DLI 可能加重 GVHD 的发生与进展^[28], 因而两者目前均作为二线治疗选择^[10]。目前, 不同 EBV-CTL 制剂正在研发中, 如 EBNA-1 特异性 CTL^[29]、蛋白选择性 CTL^[30]、第三方 EBV-CTL 库^[31] 以及基因修饰 EBV-CTL^[32] 等。

(3) 联合化疗: 尽管 Trappe 等^[33] 研究发现利妥昔单抗(375 mg/m^2 , 每周 1 次 \times 4 次)序贯 CHOP 方案联合化疗治疗实体器官移植(SOT)后 EBV-PTLD, CR/PR 率由 60% 上升至 90%, 其中 CR 率由 20% 上升至 68%, 且中位 PFS 和中位 OS 时间分别达 4 年和 6.6 年, 提示联合化疗也是 EBV-PTLD 的有效治疗方法。但多数学者认为, allo-HSCT 后早期患者耐受性差, 联合化疗可能加重粒细胞缺乏, 甚至导致患者严重感染而发生移植相关死亡, 因而将其作为二线治疗选择^[10]。也有学者认为, 利妥昔单抗等合用联合化疗, 可能改善 EBV-PTLD 患者 OS。国内多中心资料研究报道, 利妥昔单抗(375 mg/m^2)合用联合化疗(COP 或 CHOP 方案)治疗 allo-HSCT 后 EBV-PTLD, CR 率与单用利妥昔单抗无明显差异(59% 对 66%, $P = 0.505$), 但 PFS 和 OS 均有改善($HR = 0.208$, $P = 0.005$; $HR = 0.238$, $P = 0.013$)^[13]。因此, 经一线治疗不能缓解者, 可尝试利妥昔单抗合用联合化疗^[10], 需同时加强支持治疗^[33]。

(4) 其他: 抗病毒药物不能改善 EBV-PTLD 患者的生存^[5]。不推荐手术和放疗^[10]。

(5) CNS 受累 EBV-PTLD 的治疗: CNS 受累 EBV-PTLD 目前尚缺乏标准治疗方案, 可采用原发 CNS 淋巴瘤联合化疗方案, 可合用利妥昔单抗^[34]。利妥昔单抗全身或鞘内给药也有效^[5,13,35]。此外, 也可采用 EBV-CTL 输注^[25] 及放疗^[10]。

七、结语

EBV-PTLD 是 allo-HSCT 患者移植后发生的严重并发症。可参考 ECIL-6 危险分层对 allo-HSCT 患者进行评估。高危 allo-HSCT 患者可考虑利妥昔单抗等预防治疗。监测 allo-HSCT 患者移植后血 EBV-DNA 水平可为抢先治疗提供依据。利妥昔单抗 \pm RI 是目前常用的有效抢先治疗方法。拟诊和确诊患者宜早期应用利妥昔单抗 + RI 治疗, 如条件允许可合用或序贯过继细胞免疫治疗, 上述治疗无效者可尝试利妥昔单抗合用联合化疗。

参考文献

- [1] Burns DM, Rana S, Martin E, et al. Greatly reduced risk of EBV reactivation in rituximab-experienced recipients of alemtuzumab-conditioned allogeneic HSCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(6):825-832. DOI: 10.1038/bmt.2016.19.
- [2] Sanz J, Arango M, Senent L, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(3): 397-402. DOI: 10.1038/bmt.2013.190.
- [3] García-Cadenas I, Castillo N, Martino R, et al. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(4): 579-584. DOI: 10.1038/bmt.2014.298.
- [4] Uhlin M, Wikell H, Sundin M, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2014, 99(2): 346-352. DOI:10.3324/haematol.2013.087338.
- [5] Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(6): 794-802. DOI: 10.1093/cid/cit391.
- [6] Xu LP, Zhang CL, Mo XD, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplantation lymphoproliferative disorder after unmanipulated human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(12): 2185-2191. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.035.
- [7] van der Velden WJ, Mori T, Stevens WB, et al. Reduced PTLDR-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(11): 1465-1471. DOI: 10.1038/bmt.2013.84.
- [8] Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113(20): 4992-5001. DOI: 10.1182/blood-2008-09-178046.
- [9] 韩婷婷, 许兰平, 刘代红, 等. 异基因造血干细胞移植后EB病毒感染情况分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8): 651-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn 0253-2727.2013.08.002.
- [10] Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines [J]. *Haematologica*, 2016, 101(7): 803-811. DOI: 10.3324/haematol.2016.144428.
- [11] Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, et al. Epstein-Barr virus: clinical and epidemiological revisits and genetic basis of oncogenesis [J]. *Open Virol J*, 2015, 9: 7-28. DOI: 10.2174/1874357901509010007.
- [12] Jha HC, Pei Y, Robertson ES. Epstein-Barr virus: diseases linked to infection and transformation [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1602. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01602.
- [13] Jiang X, Xu L, Zhang Y, et al. Rituximab-based treatments followed by adoptive cellular immunotherapy for biopsy-proven EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1139274. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1139274.
- [14] Fox CP, Burns D, Parker AN, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2): 280-286. DOI: 10.1038/bmt.2013.170.
- [15] Worth A, Conyers R, Cohen J, et al. Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: a highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(3): 377-385. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08855.x.
- [16] Laberko A, Bogoyavlenskaya A, Shelikhova L, et al. Risk factors for and the clinical impact of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections in pediatric recipients of TCR-alpha/beta- and CD19-depleted grafts [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(3): 483-490. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.635.
- [17] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications [J]. *Blood*, 2011, 117(19): 5019-5032. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- [18] Raberahona M, Wackenheim C, Germi R, et al. Dynamics of Epstein-Barr viral load after hematopoietic stem cell transplantation and effect of preemptive rituximab therapy [J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(6): 889-895. DOI: 10.1111/tid.12618.
- [19] Takehana CS, Twist CJ, Mosci C, et al. (18)F-FDG PET/CT in the management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(3): 276-281. DOI: 10.1097/MNM.000000000000050.
- [20] Cesaro S, Pegoraro A, Tridello G, et al. A prospective study on modulation of immunosuppression for Epstein-Barr virus reactivation in pediatric patients who underwent unrelated hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 89(12): 1533-1540. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181dd6c0a.
- [21] Dominietto A, Tedone E, Soracco M, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(1): 101-106. DOI: 10.1038/bmt.2011.28.

- [22] Dierickx D, Tousseyn T, Requile A, et al. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (5): 771-775. DOI: 10.3324/haematol.2012.074500.
- [23] Vali R, Punnett A, Bajno L, et al. The value of 18F-FDG PET in pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disorder at initial diagnosis [J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(8): 932-939. DOI: 10.1111/ptr.12611.
- [24] Stuhlmann-Laeisz C, Oschlies I, Klapper W. Detection of EBV in reactive and neoplastic lymphoproliferations in adults-when and how? [J]. *J Hematop*, 2014, 7(4): 165-170. DOI: 10.1007/s12308-014-0209-0.
- [25] Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients [J]. *Blood*, 2010, 115(5): 925-935. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239186.
- [26] Kanakry JA, Kasamon YL, Bolaños-Meade J, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10): 1514-1517. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.013.
- [27] Patriarca F, Medeot M, Isola M, et al. Prognostic factors and outcome of Epstein-Barr virus DNAemia in high-risk recipients of allogeneic stem cell transplantation treated with preemptive rituximab [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15(3): 259-267. DOI: 10.1111/tid.12061.
- [28] Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2644-2656. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371971.
- [29] Icheva V, Kayser S, Wolff D, et al. Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 39-48. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8495.
- [30] Moosmann A, Bigalke I, Tischer J, et al. Effective and long-term control of EBV PTLD after transfer of peptide-selected T cells [J]. *Blood*, 2010, 115(14): 2960-2970. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236356.
- [31] Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial [J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1123-1131. DOI: 10.1182/blood-2006-12-063008.
- [32] Ricciardelli I, Blundell MP, Brewin J, et al. Towards gene therapy for EBV-associated posttransplant lymphoma with genetically modified EBV-specific cytotoxic T cells [J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2514-2522. DOI: 10.1182/blood-2014-01-553362.
- [33] Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 196-206. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70300-X.
- [34] Wróblewska M, Gil LA, Komarnicki MA. Successful treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease with central nervous system involvement following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - a case study [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(1): 122-125. DOI: 10.5114/ceji.2015.50845.
- [35] Czyzewski K, Styczynski J, Krenska A, et al. Intrathecal therapy with rituximab in central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(3): 503-506. DOI: 10.3109/10428194.2012.718342.

(收稿日期:2017-06-07)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部