

我如何诊断和治疗造血干细胞移植后淋巴细胞增殖性疾病

许兰平

How I diagnose and treat post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Xu Lanping

Corresponding author: Xu Lanping, Peking University, People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: lpxu_0415@sina.com

造血干细胞移植(HSCT)后淋巴细胞增殖性疾病(post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD)是HSCT后免疫功能低下期间发生的一种恶性淋巴细胞增殖疾病^[1-2]。EB病毒(EBV)潜伏在90%的健康人B细胞中,可诱导B细胞克隆性增殖,并于细胞表面表达特异性的抗原序列,免疫功能正常的机体通过CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞与表达在肿瘤细胞表面的潜伏或裂解期病毒抗原的反应起清除作用。HSCT患者由于CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的数量和功能受损,EBV驱动的B细胞不可控增殖导致EBV病或PTLD的发生^[1-3]。80%~90%的PTLD为EBV阳性供者来源的B淋巴细胞^[1-5]。HSCT患者移植早期一旦发生PTLD,如果不能及早治疗,进展迅速、病死率高。笔者结合4个典型病例,阐明PTLD诊断和治疗过程中的体会:①首先判断患者是否属于PTLD的高危人群;②从临床特点判断患者是否疑诊PTLD;③在疑诊阶段启动一线方案治疗并继续明确诊断;④一线方案及时评估疗效及调整治疗方案;⑤在高危患者中加强监测及抢先治疗EBV血症减少HSCT后PTLD发生。

一、病例资料

例1,女,10岁,急性髓系白血病(AML)第一次完全缓解(CR₁),采用北京方案mBuCyATG(阿糖胞

苷+白消安+环磷酰胺+司莫司汀+ATG)行父供女单倍体相合供者HSCT(HID-HSCT)。+14 d植活,+15 d出现皮疹,考虑急性移植物抗宿主病(aGVHD)Ⅱ度,予以甲泼尼龙1 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗后缓解,甲泼尼龙减停;+27 d,查EBV-DNA 2×10³拷贝/ml,CMV-DNA 8.1×10³拷贝/ml,予丙氧鸟苷(DHPG)5 mg/kg每12 h 1次静脉滴注并输注静脉丙种球蛋白15 g;+31 d,出现发热,体温39.9℃,巨细胞病毒(CMV)DNA 1.1×10³拷贝/ml,EBV 2×10³拷贝/ml,颈部触及肿大淋巴结多枚(直径1~2 cm),腹股沟触及直径3 cm肿大淋巴结1枚,咽部未见溃疡,肝脾肋下未触及,无咳嗽和腹泻,肺部CT检查无异常,C反应蛋白(CRP)8 mg/L(正常参考值<8 mg/L),降钙素原(PCT)0.01 μg/L(正常参考值<0.5 μg/L),生化全项无明显异常,血氧饱和度正常,即刻予以利妥昔单抗375 mg/m²,同时安排淋巴结活检。次日体温下降,3 d后EBV-DNA 1.1×10³拷贝/ml,7 d后EBV-DNA 1.2×10²拷贝/ml。淋巴结活检病理:EBV相关性多形性PTLD,EBV编码的小RNA(EBER)(+),CD20(+)。再次予以利妥昔单抗375 mg/m²,EBV转阴,淋巴结肿大消退。至今随诊2年,患者无病存活。

例2,男,19岁,Ph⁺急性淋巴细胞白血病(ALL)CR₁。采用北京方案行父供子HID-HSCT,采用伊曲康唑真菌感染二级预防,+13 d植活,每周检测CMV、EBV 1~2次;+24 d,出现皮疹,诊断为aGVHDⅡ度,予以甲泼尼龙1 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗后缓解,甲泼尼龙减停;+34 d,查CMV-DNA 1×10⁴拷贝/ml,予以DHPG 5 mg/kg每12 h 1次、IVIG 15 g/d×7 d;+38 d,出现高热(体温39.5℃),无咳嗽和腹泻,予以碳青霉烯类抗生素经验性抗菌治疗,CRP 13 mg/L,PCT 0.1 μg/L,无新发皮疹,查CMV-DNA 9×10³拷贝/ml、EBV-DNA阴性,继续抗CMV治疗,加用糖肽类抗生素并拔除中心静脉导管。+39 d,患者仍高热,查EBV-DNA 7.48×10⁶拷贝/ml,颈部及腹股沟出现2~4 cm肿大淋巴结,咽溃疡且有白膜覆

盖,即刻给予利妥昔单抗 375 mg/m^2 ,并停用霉酚酸酯,安排全身淋巴结B超检查和胸腹部CT检查,行淋巴结活检。+43 d,仍高热,淋巴结继续增大,出现腹泻(8次/d,约1 200 ml),少许皮疹,LDH $>1\ 000\text{ U/L}$ (正常参考值 $109\sim 245\text{ U/L}$),总胆红素 $220\ \mu\text{mol/L}$,动脉血氧分压 $<70\text{ mmHg}$,血EBV-DNA 2.41×10^8 拷贝/ml,血CMV 8×10^2 /L,考虑EBV病进展合并I度aGVHD,加用地塞米松 7.5 mg/d 。+47 d,按计划继续应用利妥昔单抗 375 mg/m^2 ,查EBV 5.72×10^8 /L,腹股沟淋巴结活检病理:淋巴结正常结构破坏,可见弥漫增生的淋巴样细胞(细胞大、可见核仁、部分细胞核偏位);免疫组化结果:CD20(部分弱+),PAX-5(+),CD79a(+),CD3(-),CD5(-),CD23(-),CD10(-),Bcl-6(-),MUM1(+),CD38(+),CD138(-),Kappa(-),Lambda(+),Ki-67(90%+),TdT(-),CD99(-),CD34(-),MPO(-),EMA(-),CD56(-),EBER-ISH(+)。诊断:①单形性PTLD;②弥漫大B淋巴瘤(部分CD20弱阳性,形态学及免疫组合部分细胞呈浆母细胞表现)。+49 d,予供者淋巴细胞输注(DLI) 0.46×10^8 /kg,并制备EBV特异性细胞毒性T淋巴细胞(EBV-CTL)。+52 d,考虑EBV感染进展迅速,予COP方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)治疗。+54 d,出现咯血,CT示双肺毛玻璃影及胸腔积液,氧分压降低,氧合指数 124 mmHg ,血EBV-DNA 3.54×10^9 拷贝/ml。考虑病毒性肺炎或PTLD肺部累及,肺泡弥漫性出血不排除。在经验性抗细菌抗真菌、抗病毒及利妥昔单抗继续应用基础上加用甲泼尼龙 $500\text{ mg/d}\times 3\text{ d}$ 。+56 d,血EBV转阴,肿大淋巴结缩小,肝功能好转,EBV-CTL制备未成功。继续输注利妥昔单抗5次,PTLD完全恢复。

例3,女,18岁,MLL-AF4融合基因阳性ALL,行父供女HID-HSCT后继发性植入不良(预处理方案为改良BuCyATG,+15 d植活),行同一供者的二次HSCT(预处理方案为全身照射+氟达拉滨+环磷酰胺+抗CD25单抗,+25 d植活)。因右侧额颞部剧烈疼痛伴恶心呕吐3 d住院,无发热和肢体活动障碍,头颅CT示右侧额叶出血伴周围脑组织水肿;经伏立康唑抗真菌、广谱抗生素抗细菌及对症支持治疗,症状仍加重,出现双侧瞳孔不等大;PLT 29×10^9 /L,血CMV(-),血EBV(-),CRP正常,GM试验1.15(+);+28 d(治疗3 d),复查头颅CT示右额叶出血范围略扩大、脑组织水肿加重,在全麻下行右额叶血肿清除术+紫色肿瘤切除术。+33 d,腰穿脑脊液检

查示蛋白升高,EBV 7.62×10^3 /L,病理回报:(右额叶)纤维组织及脑组织见片状淋巴样细胞浸润,细胞小至中等大小,散在大细胞,可见核仁,片状坏死;免疫组化染色结果:CD3、CD5、CD20、CD43、PAX-5(部分+),TdT(-),Cyclin D1(-),CD23(-),CD34(-),CD117(-),MPO(-),溶菌酶(-),NeuN(-),CD99(局灶+),CgA(-),Syn(-),CD56(-),GFAP(-),Ki-67(60%+),CD30(个别+),CD15(-),CD38(部分+),CD138(灶+),ALK(-),CK(-),EMA(-),特殊染色结果:抗酸(未见阳性杆菌),EBER-ISH(部分+)。诊断:多形性PTLD。治疗:利妥昔单抗静脉滴注4次(+33,+40,+46,+53 d),复查脑脊液EBV-DNA 3次,分别为 1.34×10^3 、 2.43×10^3 、 $<5\times 10^2$ 拷贝/ml,输注母亲来源EBV-CTL细胞1次。患者完全恢复,复查头颅CT正常,随访1年无复发。

例4,男,52岁,AML-M₂,HID-HSCT后8年,因慢性GVHD(cGVHD)持续服用CsA,口腔溃疡缓慢进行性加重半年,无消瘦及发热。口腔黏膜活检病理:PTLD,弥漫大B淋巴瘤,CD20(+),EBER-ISH(+)。治疗:R-COP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春地辛+泼尼松)4个疗程,评估达到完全分子学缓解(CMR)。

二、判断患者是否属于PTLD的高危人群以及发生PTLD的概率

ECIL-6指南^[1]根据移植类型将HSCT患者分为:①PTLD低危:自体HSCT;②PTLD标危:无其他高危因素的配型相合的亲缘供者移植(MRD allo-HSCT)、基于移植后环磷酰胺的单倍体相合移植(haplo-PTCy HSCT);③PTLD高危:至少具备一个高危因素的MRD allo-HSCT,全相合无关供者(MUD)/单个位点抗原不合的无关供者(MMUD),替代供者包括脐血移植。文献报告的PTLD高危人群移植前的高危因素包括:去T细胞(体内或体外)、EBV血清学不匹配、脐血移植、HLA不合、脾切除、二次移植,移植后的危险因素包括重症aGVHD(尤其激素耐药)或cGVHD需要加强免疫抑制剂治疗的患者、高EBV负荷或上升趋势的EBV血症、采用间充质干细胞治疗等^[1-2]。

PTLD在传统的骨髓移植中发生率不足1%,在 高危人群可高达15%~25%^[1-7]。Curtis等^[8]通过分析235个移植中心的资料,发现HSCT后第1年PTLD的高危人群为:①配型不合的亲源供者或非血缘移植($RR=4.1$);②体外去T细胞的移植($RR=$

12.7);③应用ATG($RR=6.4$)或抗CD3单抗($RR=43.2$)的患者。患者具备危险因素越多,PTLD发生率越高。具备第1个危险因素患者的PTLD发生率为1.0%~1.5%,具备2个危险因素患者的PTLD发生率为8.0%,具备3个高危因素患者的PTLD发生率高达22.0%。而移植晚期(1年以后)PTLD在cGVHD患者中发生较高($RR=4$)。

韩婷婷等^[13]报告,配型相合移植PTLD发生率为0.3%(仅发生于预处理方案中包含ATG的患者),HID-HSCT为3.4%,URD-HSCT为2.3%;HID-HSCT后1年PTLD累积发生率为3.0%,中位发生时间为61(33~360)d。多因素分析表明+30 d CD8⁺ T淋巴细胞绝对数、IgM水平过低以及出现CMV血症是HID-HSCT后PTLD发生的危险因素^[14]。例1~4均为HID-HSCT(例2行2次HID-HSCT),例1、2并发aGVHD,例4并发cGVHD,均属于PTLD高危患者,例1、2、3移植早期出现抗生素治疗无效的发热和淋巴结肿大或孤立的局部病灶,例4移植8年后出现久治不愈的黏膜溃疡,我们很快想到PTLD的可能,并进行定向诊断和鉴别。根据PTLD的流行病学规律,如果患者为PTLD低危或标危组,诊断PTLD要慎重。

三、从临床表现特点判断是否疑诊PTLD

PTLD大多数在移植后2~3个月发病。例1、2高热,广谱抗生素治疗无效,疾病进展快速,很快出现淋巴结肿大,我们首先想到PTLD的诊断,快速评估疾病累及的范围,严密关注EBV监测结果。PTLD早期发病者多起病凶险,呈播散性发病,症状体征多种多样,最常见的临床表现包括发热、淋巴结肿大、肝脾肿大、咽炎等,进展可累及几乎所有的器官系统,主要受累部位包括胃肠道、肺、皮肤、骨髓及中枢神经系统(CNS)等,胃肠道是结外最常见的受累部位(22%~25%),由于病灶广泛及多器官累及而导致疾病进展迅速,淋巴细胞广泛弥漫侵犯使部分患者数天内即出现多脏器功能衰竭^[1]。

PTLD患者常见的其他实验室检查异常:白细胞减少伴不典型的淋巴细胞增多和血小板减少,正细胞正色素贫血,便潜血阳性,肝、肾功能异常,尿酸和LDH升高。

EBV-PTLD或其他EBV相关性疾病是移植后EBV相关性疾病的两个部分。EBV-PTLD分为疑诊或确诊两种情况。疑诊EBV病指患者出现EBV DNA-血症伴明显的淋巴结肿大、肝脾肿大或其他脏器受累表现,无组织活检病理依据,也无其他原

因可以解释病情。临床上更多患者为疑诊PTLD(未做组织活检临床诊断的PTLD)^[11]。

疑诊PTLD患者可以根据具体情况进行定向观察:①临床表现:评估是否为抗生素治疗无效的发热、扁桃腺炎、淋巴结肿大或脏器肿大;②PET-CT/CT影像检查;③胃肠道受累时消化内镜检查;④组织活检:包括EBER-ISH和(或)病毒抗原的免疫组化检查以及流式细胞术分析;⑤PCR监测外周血EBV病毒载量。EBV相关性PTLD临床分期为淋巴结和结外,局部(单病灶)和进展(多病灶)^[11]。例1为淋巴结内病变,例2为淋巴结内外均受累且为多病灶进展型。用于淋巴瘤分期的Ann Arbor分期、采用PET-CT进行的Lugano分期也适用于PTLD。也偶有CD20(-)或EBV阴性PTLD的病例报道^[16-18]。

部分患者于移植1年后发病,肿瘤来源于T细胞者多于B细胞来源,有时与EBV感染无关,病变多呈局灶性且相对惰性。例4为口腔黏膜局灶型,但仍为B细胞来源。

CNS-PTLD既可表现为系统性PTLD伴CNS累及,也可表现为孤立性的CNS-PTLD^[19],CNS受累比例为10%~20%,淋巴结外受累仅次于胃肠道。例3出现头痛和影像学改变,快速想到PTLD并活检证实。累及CNS的PTLD预后极差,病情凶险,病程常以天计。

鉴别诊断:大部分早期发生的HSCT后PTLD患者以高热为首发表现,需与一般感染性疾病相鉴别,如例1和例2。还需要与疾病复发、尤其是白血病髓外复发相鉴别。孤立性CNS-PTLD需与CNS白血病复发、环孢素脑病、癫痫、脑血管病及其他CNS感染性疾病相鉴别,如例3。

一旦确定为疑诊PTLD,应即刻启动一线治疗方案。

四、PTLD的确诊依赖病理学诊断但启动一线治疗不必等待病理结果

确诊的EBV病指在受累器官的组织标本中检测到EBV核酸或EBV编码的蛋白质,同时具备受累器官的症状/体征^[1]。EBV-PTLD的病理诊断至少具备下列组织特征中的两种:①淋巴组织增生导致细胞结构破坏;②细胞/病毒标志提示单克隆或寡克隆细胞群;③细胞具有EBV感染证据(DNA、RNA或蛋白质)。

根据病理特征,WHO将PTLD分为4类^[15]:①早期病变(反应性浆细胞增生,感染性单核细胞增多症样PTLD);②多形性PTLD;③单形性PTLD

(包括B、T细胞淋巴瘤);④霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤样PTLD。对临床怀疑PTLD的患者应尽早行病理活检以提高诊断率^[1]。外周血中检测到EBV核酸不足以诊断EBV-PTLD。推荐应用的组织标本检测方法需要具有一定的敏感性和特异性,如EBER-ISH病毒蛋白的免疫组化特异性高但敏感性低,在PTLD活检中表现各异。PCR检测组织提取液EBV DNA不适用于诊断PTLD,因为敏感性太高而阳性预测值太低。

EBV感染的证据并不是PTLD诊断的必要条件。此外,EBV-PTLD最好依靠肿大淋巴结或受累器官的组织活检,受累组织器官分泌物(肺泡灌洗液和脑脊液等)检出EBV-DNA也有助于PTLD的诊断,但不能区分PTLD的类型^[1-2]。对疑似PTLD的患者,影像学检查很重要,如果患者情况不允许行组织活检,EBV-DNA定量结合PET-CT/CT检查结果也可诊断。B超可以检查淋巴结大小和皮髓质结构是否异常。可以根据受累部位进行胸部、腹部、盆腔、CNS的CT或MRI检查,如肺PTLD的影像学检查可以发现多个高密度结节影,CNS-PTLD可见多个结节灶,消化道PTLD患者内镜检查可见溃疡性结节。外周血EBV病毒负荷的检测可以作为有症状患者的诊断工具之一^[1]。在孤立性CNS-PTLD,有脑脊液EBV阳性而血EBV阴性的报道^[20],例3即是如此。

一旦临床明确疑诊PTLD,即可启动一线治疗而不需要等待病理结果,否则疾病进展可能危及生命。例1和例2均在病理结果回报之前开始给予利妥昔单抗治疗。

五、疗效评估及治疗方案调整

治疗的目标是使PTLD症状和体征消失、EBV病毒血症转阴。鉴于PTLD的发生机制主要为免疫抑制、EBV感染和B细胞增殖,治疗措施主要是恢复T细胞功能、杀伤肿瘤细胞和抗病毒,分为一线和二线方案:

1. 一线方案:单用利妥昔单抗或联合减少免疫抑制剂已成为一线治疗方案^[21-26]。

利妥昔单抗针对CD20⁺B淋巴细胞,可以快速减低肿瘤负荷,单药可作为治疗疑诊或确诊PTLD的一线方案,应尽早应用。单药治疗EBV-PTLD的有效率为50%~70%^[21-26]。最早提示利妥昔单抗有效的标准是治疗1周时EBV DNA负荷降低至少1 log₁₀(BII)^[1]。年轻患者(<30岁)、非恶性病患者、无aGVHD、诊断EBV-PTLD时减少免疫抑制剂

剂量、初始治疗后EBV DNA负荷减低等往往与疗效较好有关。利妥昔单抗治疗PTLD的疗效预后因素还包括早期诊断、即刻处理、器官累及的程度和范围(单一器官受累疗效较好,单独淋巴结内受累比淋巴结外受累疗效好)^[21-26]。淋巴结外受累者预后差于单纯淋巴结累及,可能与淋巴结外受累早期诊断困难、受累器官药物浓度低有关。

利妥昔单抗375 mg/m²每周1次,可用4次或病情完全缓解,再增加用药次数可能下调CD20表达或B细胞免疫表型发生改变,可能降低疗效。利妥昔单抗并不能修复EBV特异性免疫。

免疫抑制剂减量定义为免疫抑制剂日剂量至少减少20%(低剂量糖皮质激素除外),单独用于HSCT后PTLD的治疗极少有效,且可能增加排斥或发生严重GVHD的风险,移植早期患者应慎用^[1]。治疗中及时评估一线方案的疗效,必要时改用二线治疗或者联合二线措施。

例1仅累及淋巴结,及时应用利妥昔单抗后EBV明显下降,治疗2次后病情完全缓解。例2为淋巴结和多器官受累,一线治疗效果不佳。

2. 二线方案:包括细胞治疗(DLI/CTL)和化疗±利妥昔单抗:①细胞治疗:细胞免疫疗法旨在运用EBV-CTL杀伤EBV感染的肿瘤细胞,适用于EBV-PTLD,对利妥昔单抗耐药的患者也有效,疗效依赖于效应细胞和肿瘤靶细胞的比例^[27-28]。细胞治疗包括DLI和EBV-CTL,但EBV-CTL并不普及且制备需要时间,第三方来源的CTL也有一定疗效,尤其是脐血移植供者或EBV-IgG阴性患者。对于EBV阳性PTLD患者,EBV-CTL的有效率约80%^[29],DLI的有效率也为80%^[30]。在缺乏EBV-CTL条件的情况下,DLI也是可选择的,但可能导致GVHD风险增加,应用时机要权衡。②细胞毒性化疗:对于病变范围较广泛、一线治疗无效的患者,可考虑使用化疗。联合化疗优于单药化疗,化疗方案类似于散发性非霍奇金淋巴瘤(NHL)化疗方案(CHOP、CHOP-B、COP、MACOP方案)。考虑到患者耐受性,化疗仅限于难治或复发患者。例2接受了一次COP方案化疗。③手术切除和放疗:一般用于局部新发病灶或复发PTLD,主要用来解除肿瘤压迫或处理局部并发症(胃肠道出血或穿孔等)。例3通过手术明确诊断并去除了病灶。④鞘内注射利妥昔单抗:由于药物难以透过血脑屏障,因此常规治疗CNS-PTLD的反应率较低且容易复发,近年有静脉联合鞘内注射利妥昔单抗有效的报道^[31-33]。

3. 其他:阿昔洛韦和更昔洛韦等抗病毒药物主要作用于溶细胞期的EBV相关的DNA多聚酶,而PTLD主要是EBV潜伏感染B细胞的增殖,抗病毒药物对于HSCT受者EBV激活和PTLD的疗效不佳,不推荐使用。对于已经确诊的PTLD患者,静脉丙种球蛋白的疗效也未明确。

临床上治疗PTLD可以按一线治疗无效后序贯二线治疗的方式。Dierickx等^[4]介绍了不同病理学分型的治疗方案,早期病变、多形性PTLD、单形性PTLD的弥漫大B细胞淋巴瘤(CD20⁺)亚型采用4个疗程利妥昔单抗治疗,缓解者持续监测,未缓解者可给予R-CHOP方案化疗、手术、放疗、DLI、EBV-CTL治疗,若能缓解则继续监测,不能缓解者采取补救性化疗。对于单形性PTLD的非弥漫大B细胞淋巴瘤亚型和原发性CNS淋巴瘤,则采用该亚型淋巴瘤的治疗方案。对于进展快速或预后欠佳的患者,经常一线方案联合其他治疗方式。

有学者尝试将细胞治疗与利妥昔单抗联合应用,因为以利妥昔单抗为基础的一线治疗没有改变EBV-CTL活性,希望通过联合细胞治疗提高疗效并减少复发。国内刘启发教授团队等进行了基于利妥昔单抗序贯细胞治疗方案治疗病理确诊PTLD的一项前瞻性研究,发现联合治疗可能提高完全缓解率并减少复发^[34]。该研究对病理确诊PTLD的84例患者进行2个疗程利妥昔单抗治疗,有效率为81%,CR率为62%;序贯DLI完成后,95%的患者获得CR或PR,CR率为91%。但细胞治疗可能增加GVHD发生的风险,序贯细胞治疗中采用DLI和EBV-CTL组GVHD发生率相似(aGVHD:35%对33%;cGVHD:21%对13%)。5年PTLD复发率为4.5%,PTLD后5年OS、PFS率分别70.7%、68.9%。

CNS-EBV病或累及CNS的EBV-PTLD没有标准治疗方案,可以考虑以下方案^[1]:①化疗(与原发CNS淋巴瘤相应的方案)±利妥昔单抗;②单用利妥昔单抗(静脉或鞘内注射);③EBV-CTL;④放疗。

EBV阴性/T细胞来源PTLD的治疗:根据ECIL-6推荐,这些患者应该被认为恶性淋巴瘤,采用相应的化疗方案治疗。

六、在高危患者中加强监测及治疗EBV血症,减少PTLD发生

ECIL-6推荐HSCT后PTLD的防治方案包括针对EBV血症的抢先干预,同时密切监测EBV病或PTLD的症状和体征(BII)^[1,35-36]。

1. EBV检测:PTLD发病前数周外周血EBV-DNA负荷可能增高,并随着疾病的进展而迅速上升,在PTLD诊断成立时达到高峰,所以对于高危患者建议每周检测1次EBV-DNA,一旦EBV-DNA阳性,应增加检查频度。高危患者至少连续监测4个月,HID-HSCT的患者、存在GVHD或早期EBV激活者,适当延长监测时间^[1]。

2. 抢先干预:高危患者如果出现EBV-DNA高负载阳性或呈持续上升趋势,应给予抢先干预治疗^[1]。

3. 抢先治疗措施:包括抗利妥昔单抗(A II)、免疫抑制剂减量(A II)、过继免疫疗法(包括EBV特异性CTL、DLI)(C II),ECIL指南不推荐将抗病毒药物用于EBV-DNA血症的干预性治疗^[1]。

4. 干预时机:EBV拷贝数增加的速度与外周血EBV感染的记忆B细胞增加有关,基于PTLD发病和EBV水平计算的cut-off值,各移植中心的经验不同。根据现有资料无法推荐一个抢先治疗的EBV-DNA阈值,因为部分疑似或确诊PTLD患者的EBV-DNA水平并未高于一般的干预水平。但也有患者PTLD与EBV血症同时或滞后出现。干预的时机:10⁶个单个核细胞中EBV-DNA > 1 000拷贝^[36,40],或血浆EBV-DNA > 10 000拷贝/ml^[38],或血浆EBV-DNA > 500拷贝/ml连续2次^[39]。北京大学人民医院采用血浆EBV-DNA > 1 000 EBV拷贝数/ml作为干预阈值。标危EBV血症患者有自愈可能,可加强监测而不急于药物干预。

5. 疗效评估:干预用药首选利妥昔单抗375 mg/m²每周1次,直到EBV血症转阴,一般1~4剂足够。利妥昔单抗用于抢先治疗有效率达90%,EBV-CTL用于抢先治疗的有效率 > 90%^[1,36-38]。治疗第1周EBV-DNA水平至少降低1个数量级为有效(B III)^[1]。

综上所述,在PTLD的高危人群中,移植早期应监测EBV-DNA,一旦出现高水平阳性或升高趋势,应开始抢先治疗;对于EBV感染的患者,密切关注有无可疑PTLD的临床表现,一旦出现与PTLD相关的症状体征,应即刻开始治疗;对于疑似或确诊的PTLD采用一线方案治疗,根据疗效决定是否加用二线治疗。干预和治疗要体现患者的危险度分层并结合免疫功能状态(图1)^[39-41]。在极少数情况下,HSCT患者的PTLD表现为EBV阴性、T细胞来源或CD20阴性,对细胞治疗和利妥昔单抗均无反应,预后极差。

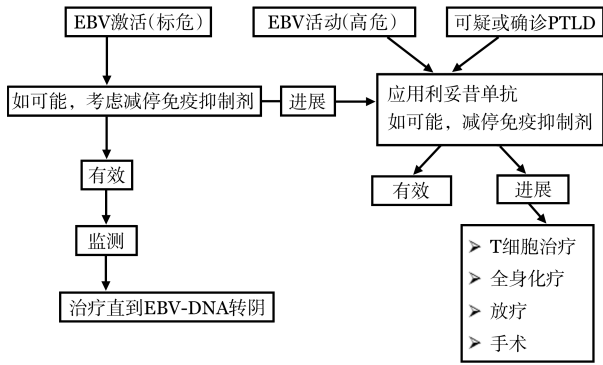


图1 基于危险度分层的淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)干预策略

参考文献

[1] 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.

[2] Morscio J, Toussey T. Recent insights in the pathogenesis of post-transplantation lymphoproliferative disorders [J]. *World J Transplant*, 2016, 6(3):505-516. DOI: 10.5500/wjt.v6.i3.505.

[3] Petrara MR, Giunco S, Serraino D, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: From epidemiology to pathogenesis-driven treatment [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369 (1):37-44. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.007.

[4] Dierickx D, Toussey T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders [J]. *Blood*, 2015, 126 (20):2274-2283. DOI: 10.1182/blood-2015-05-615872.

[5] Rasche L, Kapp M, Einsele H, et al. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2):163-167. DOI: 10.1038/bmt.2013.96.

[6] Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, et al. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, 13 (1):122-136. DOI: 10.1007/s11864-011-0177-x.

[7] Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. *Transpl Infect Dis*, 2001, 3(2): 70-78. DOI: 10.1034/j.1399-3062.2001.003002070.x.

[8] Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study [J]. *Blood*, 1999, 94(7):2208-2216.

[9] Dumas PY, Ruggeri A, Robin M, et al. Incidence and risk factors of EBV reactivation after unrelated cord blood transplantation: a Eurocord and Société Française de Greffe de Moelle-Thérapie Cellulaire collaborative study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2):253-256. DOI: 10.1038/bmt.2012.117.

[10] 张钦, 邹秉含, 楼晓, 等. 异基因造血干细胞移植后EB病毒感染的危险因素及预后分析 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(8): 619-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.08.010.

[11] 鲍协炳, 朱倩, 仇惠英, 等. 异基因造血干细胞移植后EBV感染临床危险因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 138-143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.011.

[12] Bordon V, Padalko E, Benoit Y, et al. Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein-Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(2):144-150. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01634.x.

[13] 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(08): 651-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.002.

[14] 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.

[15] Swerdlow S, Webber S, Chadburn A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. Lyon: IARC Press. 2008:343-349.

[16] Federmann B, Bonzheim I, Schittenhelm J, et al. EBV-negative aggressive B-cell lymphomas of donor origin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of three cases [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(11):2603-2611. DOI: 10.3109/10428194.2016.1160088.

[17] Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, et al. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93 (6):779-781. DOI: 10.1007/s12185-011-0870-3.

[18] Terasawa T, Ohashi H, Tsushita K, et al. Failure to detect Epstein-Barr virus (EBV) DNA in plasma by real-time PCR in a case of EBV-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder confined to the central nervous system [J]. *Int J Hematol*, 2002, 75(4):416-420.

[19] Kittan NA, Beier F, Kurz K, et al. Isolated cerebral manifestation of Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case of clinical and diagnostic challenges [J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13 (5):524-530. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00621.x.

[20] Shimizu H, Saitoh T, Koya H, et al. Discrepancy in EBV-DNA load between peripheral blood and cerebrospinal fluid in a patient with isolated CNS post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. *Int J Hematol*, 2011, 94 (5):495-498. DOI: 10.1007/s12185-011-0951-3.

[21] Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome [J]. *Blood*, 1998, 92(9):3137-3147.

[22] Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of

- Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11 (5): 383-392. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00411.x.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 许兰平, 刘代红, 刘开彦, 等. 利妥昔单抗治疗异基因造血干细胞移植后EB病毒病的疗效和安全性 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51 (12):966-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.12.010.
- [26] Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study [J]. *Blood*, 2006, 107(8):3053-2057.
- [27] Uhlin M, Okas M, Gertow J, et al. A novel haplo-identical adoptive CTL therapy as a treatment for EBV-associated lymphoma after stem cell transplantation [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59 (3):473-477. DOI: 10.1007/s00262-009-0789-1.
- [28] 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):1123-31.
- [29] 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.
- [30] Barker JN, Doubrovina E, Sauter C, et al. Successful treatment of EBV-associated posttransplantation lymphoma after cord blood transplantation using third-party EBV-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *Blood*, 2010, 116 (23):5045-5049. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281873.
- [31] Bonney DK, Htwe EE, Turner A, et al. Sustained response to intrathecal rituximab in EBV associated Post-transplant lymphoproliferative disease confined to the central nervous system following haematopoietic stem cell transplant [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(3):459-461. DOI: 10.1002/pbc.23134.
- [32] 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.
- [33] Wu M, Sun J, Zhang Y, et al. Intrathecal rituximab for EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder with central nervous system involvement unresponsive to intravenous rituximab-based treatments: a prospective study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (3):456-458. DOI: 10.1038/bmt.2015.281.
- [34] 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.
- [35] Tse E, Kwong YL. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47:e136. DOI: 10.1038/emmm.2014.102.
- [36] Kobayashi S, Sano H, Mochizuki K, et al. Preemptive therapy with rituximab for Epstein-Barr virus reactivation after haplo-HSCT [J]. *Pediatr Int*, 2017. DOI: 10.1111/ped.13336.
- [37] Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (5):591-597. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.007.
- [38] 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.
- [39] Liu Q, Xuan L, Liu H, et al. Molecular monitoring and stepwise preemptive therapy for Epstein-Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(7):550-555. DOI: 10.1002/ajh.23452.
- [40] D'Aveni M, Aïssi-Rothé L, Venard V, et al. The clinical value of concomitant Epstein Barr virus (EBV)-DNA load and specific immune reconstitution monitoring after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Immunol*, 24 (4):224-232. DOI: 10.1016/j.trim.2011.03.002.
- [41] Annels NE, Kalpoe JS, Bredius RG, et al. Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV DNA load and EBV-specific T cell reconstitution [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (12):1743-1748. DOI: 10.1086/503838.

(收稿日期:2017-09-18)

(本文编辑:徐茂强)