

# Dijagnostika i terapija posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti

---

Duić, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:560863>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet**

**Tihana Duić**

**Dijagnostika i terapija posttransplantacijskih limfoproliferativnih  
bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**U Zagrebu, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za hematologiju Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom prof.dr.sc. Slobodanke Ostojić Kolonić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## KRATICE

PTLB - posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

EBV - Epstein-Barr virus

HSCT - transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (eng. *haematopoietic stem cell transplantation*)

SOT - transplantacija solidnih organa (eng. *solid organ transplantation*)

mTOR - cilj rapamicina kod sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

HL - Hodgkin-ov limfom (eng. *Hodgkin's limfoma*)

DLBCL - difuzni B-velikostanični limfom (eng. *diffuse large B-cell lymphoma*)

NK - stanice ubojice (eng. *natural killer cells*)

PHD - patohistološka dijagnoza

NHL – non-Hodgkin-ov limfom (eng. *non-Hodgkin lymphoma*)

MALT limfom - ekстранodalni B-stanični limfom marginalne zone (eng. *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*)

SIRs - standardizirani omjer incidencije (eng. *standardized incidence ratios*)

HR - omjer rizika (eng. *hazard ratio*)

CI - interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*)

CMV - citomegalovirus

HLA - humani leukocitni antigen (eng. *human leukocyte antigen*)

P-/D+ - primatelj organa EBV negativan, donor organa EBV pozitivan

HCV - hepatitis C virus

TGF- $\beta$  - trombocitni faktor rasta beta (eng. *thrombocyte growth factor beta*)

ATG - anti-timocitni globulin (eng. *anti-thymocyte globulin*)

GVHD - bolest presatka protiv primatelja (eng. *graft versus host disease*)

NSD/HLA - nesrodni donor /humani leukocitni antigen

EBNA - Epstein-Barr jezgrini antigeni (eng. *Epstein-Barr nuclear antigen*)

LMP - proteini latentne membrane (eng. *latent membrane protein*)

EBER - male RNA kodirane Epstein-Barr-ovim virusom (eng. *Epstein–Barr virus-encoded small RNAs* )

CD - stanični diferencijacijski antigen (eng. *cluster of differentiation*)

DKS - diferencijalna krvna slika

IRF - frakcija nezrelih retikulocita (eng. *immature reticulocyte fraction*)

KKS - kompletna krvna slika

CT - kompjutenizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

RTG - rendgen

MRI - magnetska rezonanca (eng. *magnetic resonance imaging*)

PET/ CT - pozitronska emisijska tomografija/kompjutenizirana tomografija (eng. *positron emission tomography/computed tomography*)

18 FDG - fluorodeoksiglukoza (eng. *18-Fluorodeoxyglucose*)

NHL - non-Hodgkin limfom (eng. *non-Hodgkin lymphoma*)

RIS - redukcija imunosupresije

LDH - laktat dehidrogenaza

RSST - po riziku stratificirana sekvencijska terapija (eng. *risk stratified sequential therapy*)

CTL - citotoksični T-limfociti (eng. *cytotoxic T lymphocytes*)

IPI - međunarodni prognostički indeks (eng. *International prognostic index*)

SŽS - središnji živčani sustav

TRM - mortalitet povezan s terapijom (eng. *treatment related mortality*)

R-CHOP - rituksimab + ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon

G-CSF - faktor stimulacije granulocitne kolonije (eng. *granulocyte-colony stimulating factor*)

## SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Postransplantacijske limfoproliferativne bolesti.....	1
2.1. Definicija i klasifikacija.....	1
2.2. Epidemiologija.....	4
2.3. Rizični faktori.....	5
2.4. Patogeneza.....	9
2.5. Klinička manifestacija.....	11
3. Dijagnostika.....	11
3.1. Laboratorijski i non-EBV testovi.....	11
3.2. Radiološke pretrage.....	12
3.3. Histopatologija i EBV testovi.....	13
3.4. Biomarkeri za PTLB.....	14
3.5. Klinički stadij PTLB.....	15
4. Terapija.....	15
4.1. Probir, prevencija i preemtivna terapija.....	15
4.2. Terapija PTLB.....	18
4.2.1. Redukcija imunosupresije.....	19
4.2.2. Kirurška i radioterapija.....	21
4.2.3. Monoklonalno anti-CD 20 protutijelo.....	21
4.2.4. Citotoksična kemoterapija.....	23
4.2.5. Adoptivna imunoterapija.....	23
4.2.6. Terapija PTLB kod HSCT pacijenata.....	25
4.2.7. Terapija PTLB središnjeg živčanog sustava.....	25
4.2.8. Nove strategije u liječenju PTLB.....	26
4.3. Prognoza.....	26
4.3.1. Ponovna transplantacija nakon PTLB.....	27
5. Zaključak.....	28
6. Zahvale.....	29
7. Literatura.....	30
8. Životopis.....	42

## SAŽETAK

### Dijagnostika i terapija posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti su heterogena skupina limfoma koja predstavlja ozbiljnu komplikaciju transplantacije solidnih organa i hematopoetskih matičnih stanica povezanu s lošim ishodom i visokim mortalitetom. Iako su se PTLB nekada smatrale izuzetno rijetkima, podatci prikupljeni u prošlom desetljeću pokazuju kako se ipak radi o komplikaciji koja nije neuobičajena. Limfomi čine čak 21% svih malignosti među pacijentima kojima je transplantiran solidni organ, u usporedbi s 4% malignosti u ženskoj i 5% malignosti u muškoj imunokompetentnoj populaciji. Osnovna pretpostavka za razvoj PTLB jest terapijska imunosupresija koju primaju transplantirani pacijenti. U uvjetima takve imunosupresije, adekvatan imunološki odgovor organizma je suprimiran. U patofiziološkom smislu velik broj PTLB je posljedica nekontrolirane primoinfekcije ili reaktivacije Epstein-Barr virus infekcije koja u uvjetima suprimiranog odgovora citotoksičnih T- limfocita dovede do maligne alteracije B-limfocita i nastanka limfoma. Drugi dio PTLB, čiji nastanak nije povezan s EBV infekcijom, već nastaju „*de novo*“, također se smatra posljedicom narušenog imunskog sustava. PTLB limfomi razlikuju se od limfoma kod imunokompetentnih osoba po svojim karakteristikama (specifičnoj patofiziologiji i predilekcijskim mjestima) i zahtijevaju drugačiji pristup dijagnostici i liječenju. Zlatni standard u dijagnostici PTLB jest patohistološka dijagnostika i kategorizacija prema Klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2017. Za utvrđivanje proširenosti bolesti koriste se radiološke metode, ponajprije CT. PET-CT se pokazao kao iznimno specifična i osjetljiva metoda za procjenu proširenosti i odgovora na terapiju PTLB, ali preporuke za njegovo korištenje još nisu jednoznačne i potrebna je dodatna potvrda za korištenje ove metode. Veliki je udio PTLB povezan s EBV infekcijom i to daje mogućnost probira pacijenata na PTLB na temelju razine EBV u krvi i adekvatne profilaktične ili preemtivne intervencije. Iako još ne postoje standardizirani protokoli, probir se uglavnom temelji na identifikaciji visokorizičnih pacijenata i praćenju razine EBV u krvi pacijenta. Terapijske strategije za liječenje PTLB uključuju redukciju imunosupresije, kirurgiju, radioterapiju, adoptivnu imunoterapiju (EBV specifični CTL), kemoterapiju, rituksimab i transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica. Terapije su prilagođene tipu limfoma. Potraga za optimalnom terapijom koja bi objedinila maksimalni terapijski učinak s minimalnim toksičnim učinkom još traje.

**KLJUČNE RIJEČI:** posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti, transplantacija, imunosupresija, EBV infekcija, dijagnostika, terapija

## SUMMARY

### Diagnosis and therapy of posttransplant lymphoproliferative disorders

Posttransplantation lymphoproliferative disorders are heterogeneous group of lymphomas. They develop as a serious complication of solid organ and haematopoietic stem cells transplantation and are associated with poor outcomes and high mortality. Even though PTLDs were considered to be a very rare complication, data from the last decade suggests that they are as not uncommon as they were previously thought to have been. When put in perspective, lymphoma make 21% of all cancers in population of solid organ transplant patients, whereas in immunocompetent patients they make for only 4% of cancers in women and 5% of cancers in men. Transplanted patients are given high doses of immunosuppression and that is the main reason for PTLD development. In conditions of immunosuppression patient's immune system is impaired. In terms of pathogenesis, large number of PTLDs are driven by uncontrolled EBV infection, primary or reactivation, which is a consequence of inadequate immune response (no EBV specific CTLs) due to immunosuppression and which leads to malignant alteration of infected B lymphocytes. PTLDs whose development is not generated by EBV infection, but rather appear as "*de novo*" malignancies, are also associated with immunosuppression. PTLDs differ from lymphomas in immunocompetent patients. They have specific pathogeneses as well as predilection spots (mostly extra nodal) and they also require specific diagnostic and therapeutic approaches. The golden standard for the diagnosis of PTLD is histopathological examination and categorization based on the World Health Organization 2017 classification. Radiologic methods, mostly CT, are used to establish the stage of the lymphoma. PET-CT has proven to be highly sensitive and specific method for staging of the PTLD, but its use for staging and the assessment of the response to treatment still needs validation. Given the fact that a great deal of PTLDs are EBV driven, measurement of EBV viral loads can be used for screening of the PTLD patients for adequate prophylaxis and preemptive interventions. There are no standardized protocols for screening of the patients, but it is mostly based on identification of high risk patients and measurement of EBV viral loads. Therapeutic strategies for PTLDs include reduction of immunosuppression, surgery, radiotherapy, adoptive immunotherapy, chemotherapy, rituximab, and haematopoietic stem cell transplantation. Therapies are lymphoma specific. Search for optimal therapy that has maximal therapeutic and minimal toxic effect is still on-going.

**KEY WORDS:** posttransplant lymphoproliferative disorders, transplantation, immunosuppression, EBV infection, diagnosis, therapy





## **1. UVOD**

Transplantacijska medicina je u prošlim desetljećima zabilježila veliki napredak. Time je omogućeno drastično poboljšanje preživljenja kod terminalnih zatajenja solidnih organa kao što su bubrež, gušterača, srce ili pluća ili pak kod hematoloških bolesti poput limfoma, mijelodisplastičnog sindroma ili leukemija. Osim što se povećala uspješnost i poboljšala tehnika transplantacije, kako solidnih organa, tako i hematopoetskih matičnih stanica, poboljšao se i sam posttransplantacijski tijek, ponajprije u vidu smanjena učestalosti akutnih reakcija odbacivanja i preživljenja presatka u ranom periodu poslije transplantacije (1). No, taj napredak je sa sobom donio i nove komplikacije koje sada predstavljaju izazove u dijagnostici i liječenju. Naime, mnogi pacijenti s transplantiranim organima sada žive duže i većina njih zahtijeva kontinuiranu doživotnu terapiju imunosupresijom (1). Ta prolongirana nespecifična imunosupresija dovela je do porasta incidencije posttransplantacijskih karcinoma, čime je do izražaja došlo koliko je zapravo bitan nadzor imunskog sustava kakvog posjeduje imunokompetentna (1). Veliku skupinu posttransplantacijskih karcinoma čini skupina posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti. Posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti definiraju se kao limfomi koji se pojavljuju nakon transplantacije solidnih organa i alogenih hematopoetskih matičnih stanica (2). Primatelji solidnih organa ili alogenih hematopoetskih matičnih stanica imaju povećan rizik za razvoj karcinoma povezanih s imunosupresijom i infekcijom Epstein-Barr virusom i to pogotovo povećan rizik za razvitak limfoma (3,4). Dva su razloga zbog kojih posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti postaju bitna tematika u posttransplantacijskom tijeku: prvo, sve su češći i drugo, povezani su s lošom prognozom i ishodom (2). Tako je udio limfoma u populaciji primatelja solidnih organa 21% svih karcinoma, dok je njihov udio svega 4% kod žena i 5% kod muškaraca u imunokompetentnoj populaciji (5). U ovom diplomskom radu prikazat ćemo suvremena saznanja o epidemiologiji, rizičnim faktorima, patogenezi i kliničkoj manifestaciji posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti s posebnim naglaskom na dostignuća u dijagnostici i liječenju istih.

## **2. POSTRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI**

### **2.1. DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA**

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti su ozbiljna i često razarajuća komplikacija transplantacije solidnih organa (SOT) i hematopoetskih matičnih stanica (3,6). Primatelji transplantiranih solidnih organa dobivaju imunosupresivnu terapiju kako bi se spriječila reakcija odbacivanja presatka tj. transplantiranog organa (2). Imunosupresivna se terapija kod postupka transplantacije može podijeliti na indukcijsku terapiju, koju pacijent prima u peritransplantacijskom periodu i terapiju održavanja, s kojom se počinje istovremeno sa transplantacijom i koja se tipično nastavlja kontinuirano davati pacijentu dokle god je presadak živ (2). Indukcijski režim terapije se

uglavnom sastoji od visokih doza glukokortikoida i monoklonalnih i poliklonalnih protutijela za T-limfocite (2). Terapija održavanja često sadrži niske doze glukokortikoida, inhibitora kalcineurina (ciklosporin i takrolimus), antimetaboličkih agensa (azatioprin i mikofenolat mofetil) i mTOR inhibitora (everolimus i sirolimus) (2). Tijekom posttransplantacijskog perioda terapijske doze imunosupresije ponekad se moraju i povisivati u svrhu liječenja epizoda odbacivanja presatka (2).

U tijeku kontinuirane imunosupresije EBV infekcija (kako primarne infekcije tako i reaktivacije infekcije) može dovesti do nekontrolirane proliferacije limfocita. Uz to postoji i povećana mogućnost od nastanka „*de novo*“ kromosomskih aberacija koje promoviraju limfomagenezu (2). Sve to može dovesti do nastanka postransplantacijske limfoproliferativne bolesti.

Ukoliko se kod pacijenta razvije PTLB, trebalo bi napraviti biopsiju lezije (limfnog čvora, solidnog organa itd.) i na temelju nalaza patohistološke dijagnostike odrediti kojoj skupini ispitivani limfom pripada (2). Za klasifikaciju posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti koristi se klasifikacija SZO-a iz 2017. godine. Prema toj klasifikaciji posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti podijeljene su u 6 podtipova: tri podtipa nedestruktivnih PTLB (plazmacitička hiperplazija, infektivnoj mononukleozu slična PTLB i floridna folikularna hiperplazija), polimorfna PTLB, monomorfna PTLB (B-limfocitna, T-limfocitna ili NK-stanična) te klasičnom Hodgking limfomu slična PTLB (2).

U ranijim klasifikacijama nedestruktivne PTLB, koje uključuju plazmacitičku hiperplaziju, infektivnoj mononukleozu slične PTLB i floridnu folikularnu hiperplaziju, nazivale su se i „ranim lezijama“ s obzirom da se u velikoj većini slučajeva javljaju u ranom posttransplantacijskom periodu (7,8). Patohistološki, rane lezije predstavljaju poliklonalnu B-limfocitnu proliferaciju bez dokaza o malignim transformacijama (9). S druge strane polimorfne PTLB prezentiraju se kao poliklonalne ili monoklonalne limfoidne infiltracije s dokazima o malignoj transformaciji (9). Ovaj podtip PTLB ne ispunjava kriterije niti za B-stanične niti za T/NK-stanične limfome kakvi se pojavljuju u populaciji imunokompetentnih pacijenata (9). Međutim, kada se u PHD nalazu nađu karakteristike koje ispunjavaju kriterije za dijagnozu jednog od B-staničnih limfoma (difuzni B-velikostanični limfom, Burkittov limfom, mijelom ili plazmacitomu slične lezije), T-staničnih ili NK-staničnih limfoma kakvi se pojavljuju kod imunokompetentnih pacijenata, tada se takva monoklonalna limfoidna proliferacija naziva monomorfna PTLB (9). Monomorfne PTLB ne mogu se razlikovati od limfoma nastalih iz istog tipa stanica kod populacije imunokompetentnih osoba, što sugerira da je subklasifikacija monomorfnih limfoma ista i u populaciji imunokompetentnih i transplantiranih pacijenata (8,10). Treba naglasiti da se B-stanični folikularni limfom i limfom malih stanica te limfomi marginalne zone (MALT), koji također mogu nastati u postransplantacijskom periodu, ne ubrajaju u PTLB prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (9). Iako je klasifikacija SZO-a pridonijela homogenijem pristupu u dijagnostici PTLB, ona je prvenstveno patološka. Nedostatak ove klasifikacije je taj što ne uključuje faktore koji su bitni za dobivanje cjelovite slike o PTLB, a to

su tip transplantacije (solidni organ ili hematopoetske matične stanice), EBV status (pozitivan ili negativan) i molekularno genske karakteristike limfoma (11). Povezanost s EBV infekcijom pronađena je u gotovo svim nedestruktivnim PTLB i u više od 90% slučajeva polimorfnog i klasičnom Hodgkingovom limfomu slična PTLB i otprilike polovici monomorfni slučajeva (2). Luskin et. al su u svome istraživanju o utjecaju EBV statusa na karakteristike i prognozu PTLB pokazali da EBV negativni PTLB imaju veću vjerojatnost da budu monomorfni (90% vs. 65%,  $p < 0.0001$ ) (12). Kod imunokompetentnih pacijenata difuzni B-velikostanični limfom se na osnovu genske ekspresije i imunohistokemijskih analiza dijeli u dvije skupine: prvu skupinu čine limfomi B-stanica porijeklom iz germinativnog centra, a drugu limfomi B-stanica koje nisu porijeklom iz germinativnog centra (13–15). Taj podatak je bitan zato što su istraživanja pokazala da su EBV pozitivne PTLB najčešće tipa B-stanica koje nisu iz germinativnog centra, dok je za EBV negativne PTLB vjerojatnije da će biti tipa B-stanica iz germinativnog centra (10,16,17). Utjecaj EBV statusa i genske ekspresije na liječenje i prognozu PTLB još se istražuju. No sigurno je da razlika postoji i da će u budućnosti biti nužno da se i te karakteristike posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti uključe u klasifikaciju.

**Tablica 1.** Klasifikacija posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti Svjetske zdravstvene organizacije. Modificirano prema: Dierickx & Habermann (2018) (2)

<b>KARAKTERISTIKE</b>	<b>Nedestruktivne PTLB</b>	<b>Polimorfne PTLB</b>	<b>Monomorfne PTLB</b>	<b>Hodgkin-ovom limfomu slične PTLB</b>
<b>Okolne strukture</b>	Ne razara	razara	razara	razara
<b>Građa</b>	Plazma stanice, mali limfociti, imunoblasti	B-limfociti u svim stadija sazrijevanja	Ispunjavaju kriterije SZO za NHL	Ispunjavaju kriterije za klasični Hodgkin-ov limfom
<b>Povezanost Epstein-Barr virusom</b>	U gotovo 100% slučajeva	>90%	I EBV pozitivni i EBV negativni slučajevi	>90%
<b>Klonalnost</b>	ne	varijabilno	da	da
<b>Kliničke karakteristike</b>	Uglavnom rane PTLB	varijabilno	i rane i kasne PTLB	Povećana incidencija kasnih Hodgkin limfoma nakon HSCT

## 2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti opisane su prvi put prije 60 godina, kada su Penn i sur. opisali pet slučajeva PTLB koji su se javili kao ozbiljne komplikacije nakon transplantacije solidnih organa i hematopoetskih matičnih stanica (18). Podatci iz velikih transplantacijski registara i studija provedenih u pojedinačnim centrima (*single-center studies*) u posljednjih petnaest godina pokazuju rastuću incidenciju PTLB i značajnu povezanost s morbiditetom i mortalitetom (3,4). Razlog rasta incidencije PTLB u posljednja dva desetljeća veže se za povećani broj transplantacija, stariju dob donora i primatelja, primjenu novih imunosupresivnih lijekova i režima, uvođenje haploidentične transplantacije hematopoetskih stanica (u kojima donor i primatelj dijele točno jedan HLA haplotip), povećanom pozornošću koja se pridaje samom poremećaju te poboljšanim dijagnostičkim tehnikama (2). Incidencija PTLB može se izraziti kao gruba stopa incidencije po pacijentu ili kao kumulativna incidencija ili kao stopa incidencije prilagođena isključivo na razdoblje imunosupresije (gustoća incidencije; izražena kao osoba-godine) što je ujedno i najispravniji i najinformativniji način(1). Najveći transplantacijski registri objavili su standardizirane omjere incidencije („*SIR-standardized incidence ratios*“), koji predstavljaju broj slučajeva limfoma u populaciji transplantiranih osoba podjeljen sa brojem slučajeva limfoma u populaciji osoba koje nisu transplantirane (2). Studije napravljene na temelju podataka iz tih registara pokazuju da je SIRs otprilike 10 za non-Hodgkinov limfom i 4 za Hodgkinov limfom za populaciju pacijenata koji su prošli transplantaciju solidnih organa, odnosno da su ti pacijenti imaju 10 puta veći rizikom za non-Hodgkingov limfom i 4 puta većim rizikom za Hodgkingov limfom od netransplantiranih (19). Među primateljima koštane srži incidencija jako ovisi o tipu donora. No za sve tipove donora prema jednoj multicentralnoj retrospektivnoj analizi, kumulativna incidencija iznosila bi 3,2% (4). Iako ovo brojevi jasno pokazuju da je incidencija limfoma veća kod transplantiranih pacijenta, treba uzeti u obzir i to da su posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti vrlo heterogena skupina bolesti te da incidencija nije jednaka za sve tipove PTLB, niti se PTLB jednako učestalo pojavljuju ovisno o tipu solidnog organa koji se transplantira, dapače razlike su značajne. Tako se stopa incidencije za PTLB kreće od 1.58 na 1000 osoba-godina (kod transplantacija bubrega) do 2.24 na 1000 osoba-godina (kod transplantacija srca), 2.44 na 1000 osoba-godina (kod transplantacija jetre) i 5.72 na 1000 osoba-godina (kod transplantacija pluća) (20). U Francuskom registru posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti, kumulativna incidencija je bila 1% u prvih 5 godina nakon transplatacije i 2,1% u 10 godina nakon transplantacije (21). Ovisno o vremenu pojavljivanja posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti mogu se podijeliti na rane, one koje se javljaju u prvoj godini nakon transplantacije i kasne, one koje se javljaju nakon prve godine poslije transplantacije (iako se u nekim istraživanjima koristi i vremenski okvir od 2 godine) (22,23). Podatci iz registara pokazuju bimodalnu distribuciju incidencije PTLB s inicijalnim vrhom („*peek-om*“) uglavnom kod EBV pozitivnih primatelja tijekom

prve godine, i drugim, kasnijim vrhom („peek-om“) koji javlja između 5 i 15 godine nakon transplantacije kod uglavnom EBV negativnih primatelja (2,24). Uz to, sve više raste broj kasnih slučajeva PTLB-a koji se razvijaju 20 i više godina nakon transplantacije (24–27). Razlika u incidenciji i vremenu pojavljivanja PTLB-a ovisna je o EBV statusu u trenutku transplantacije. Tako se većina EBV pozitivnih PTLB razvije u prve 3 godine (28,29), dok se incidencija EBV negativnih PTLB kontinuirano povećava kroz godine (28,30), ali uglavnom se pojavljuju tek nakon prve godine (31) što se slaže s podacima o bimodalnoj distribuciji incidencije posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti.

### 2.3. RIZIČNI FAKTORI

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti područje su u klinici koje se još intenzivno istražuje i podatci o rizičnim faktorima temelje se na različitim razinama dokaza (2). Drugim riječima, postoje pojedini faktori za koje se već sad zna da su rizični za razvoj PTLB-a i pojedini za koje se pretpostavlja da bi mogli biti rizični faktori, ali kojem opsegu oni to zapravo i jesu i koja je njihova uloga u nastanku PTLB nije još u potpunosti razjašnjeno. Rizični faktori mogli bi se podijeliti u tri skupine, u ovisnosti o razini dokaza: 1. utemeljeni rizični faktori, 2. rizični faktori za koje postoje čvrsti dokazi i 3. rizični faktori za koje postoje slabi dokazi (2). Za lakše snalaženje kroz šumu podataka o tome što bi rizični faktori za pojedinu PTLB mogli biti, za početak treba uzeti u obzir da se rizični faktori za pojavu PTLB kod transplantacije solidnih organa i kod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica razlikuju. Zato će prvo biti opisani rizični faktori za razvoj PTLB-a kod transplantacije solidnih organa, a potom kod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Jedan od utemeljenih rizičnih faktora kod transplantacije solidnih organa jest tip organa koji se transplantira (2). U populaciji odraslih pacijenata koji su bili podvrgnuti transplantaciji, pacijenti kojima je transplantiran bubreg imali su najnižu incidenciju PTLB (0.8 do 2.5%), po incidenciji ih prate primatelji transplantirane gušterače (0.5 do 5.0%), pa jetre (1.0 do 5.5%), zatim srca (2.0 do 8.0%) i pluća (3.0 do 10.0%), dok najveća incidencija PTLB bila je kod transplantacije više organa i kod transplantacije crijeva ( $\leq 20\%$ ) (2). Studije o rizičnim faktorima uglavnom se provode za pojedine populacije pacijenata, npr. studija o rizičnim faktorima za PTLB u populaciji pacijenata kojima je transplantiran bubreg ili kojima su transplantirana pluća. Takve studije pokušavaju ponuditi odgovor zašto je incidencija PTLB kod transplantacije pojedinih organa veća nego kod drugih. Pretpostavka je da je viša incidencija PTLB kod transplantacije crijeva posljedica veće količine limfoidnog tkiva koje se u crijevima nalazi, zbog čega ti pacijenti moraju dobivati višu dozu imunosupresije (1). Nadalje, u retrospektivnoj „single-centre“ studiji gdje su se ispitivali rizični faktori za PTLB kod transplantacije pluća, kao važan rizični faktor pokazala se idiopatska plućna fibroza koja je ujedno i najčešći razlog transplantacije pluća. Što uz činjenicu da se pri

transplantaciji pluća često koriste i više doze imunosupresije te da se radi o najčešće mlađim pacijentima (koji imaju veću vjerojatnost da su EBV seronegativni u trenutku transplantacije, a imaju veliku vjerojatnost da dobiju EBV pozitivan transplantat i na taj način primoinfekciju EBV-om), može biti objašnjenje zašto je incidencija PTLB kod transplantacije pluća veća nego kod drugih organa (32,33). To nas dovodi do sljedećeg, sad već opće poznatog faktora rizika, a to je EBV status pacijenta prije transplantacije. Studije su pokazale da je nekoliko rizičnih faktora povezano uz EBV infekciju. To su EBV seropozitivnost primatelja (34,35), EBV nepodudarnost primatelja i donora prilikom transplantacije (EBV negativan primatelj i EBV pozitivan donor) (31,35–39) te primarna infekcija EBV nakon transplantacije (36,38,40). Ako se uzme u obzir da je oko 95% odraslog stanovništva pozitivno na EBV virus (9), jasni su razmjeri i važnost ovog rizičnog faktora. Od tri navedena faktora rizika povezana s EBV-om, kao najvažniji faktor se pokazala EBV nepodudarnost primatelja i donora (P-/D+) u trenutku transplantacije (41). EBV seronegativni pacijenti imaju čak 10 do 75 puta veći rizik za razvoj PTLB od pacijenata koji su seropozitivni u trenutku transplantacije (42,43). Iz tog razloga PTLB je češći kod djece nego kod odraslih jer djeca su češće seronegativna pa je primarna EBV infekcija najčešći okidač za razvoj PTLB kod djece (2). U kohortnom istraživanju, Liu i sur. ispitivali su rizične faktore za PTLB kod transplantacije bubrega. Ispitivani rizični faktori bili EBV nepodudarnost, EBV seropozitivnost, dob primatelja, rasa, CMV status, broj HLA-B nepodudarnosti, tip imunosupresije (takrolimus vs. ciklosporin) i indukcijska terapija (deplecijska vs. ne -deplecijska) (41). U ovoj studiji kao statistički važan rizični faktor pokazala se jedino EBV nepodudarnost, odnosno slučajevi u kojima je primatelj transplantata u trenutku transplantacije bio EBV negativan, a donor EBV pozitivan (HR je bio 7.52, 95% CI: 2.42-23.32 u odnosu na slučajeve gdje je primatelj bio EBV pozitivan) (41). Ista studija pokazala je da se PTLB kod seronegativnih primatelja koji su organ dobili od seropozitivnog donora u prosjeku pojavljuje prije nego u slučaju kada je primatelj bio seropozitivan (41). Objašnjenje za činjenicu da EBV negativnost primatelja i EBV nepodudarnost predstavljaju najveći faktor rizika je to što u oba slučaja dolazi do primarne infekcije EBV-om baš u trenutku maksimalne imunosupresije, čime je u potpunosti spriječen adekvatni odgovor imunskog sustava (1). Imunosupresija je bitan rizični faktor, jer oslabljuje imunološki sustav koji onda ne može adekvatno odreagirati na onkogenu EBV infekciju i maligno promijenjene stanice te na vrijeme spriječiti daljnji razvoj tumora. Imunosupresija kod transplantacije može se usporediti s imunosupresijom HIV pozitivnih pacijenata kod kojih je također povišena incidencija malignih tumora što jasno sugerira bitnu ulogu neadekvatnog imunskog odgovora u patogenezi tumora (44). No, imunosupresija je širok pojam. Intenzitet indukcijske imunosupresivne terapije kao i duljina trajanja terapije održavanja utječu na pojavnost PTLB (2). Ono što je najzanimljivije je da nije svejedno koja se imunosupresivna sredstva i u kojim kombinacijama koriste. Indukcijska terapija igra veliku ulogu u nastanku ranih PTLB, dok je pojava kasnih PTLB više povezana s kumulativnom imunosupresijom (2). Koliki je doprinos svakog pojedinog imunosupresivnog lijeka nije u potpunosti jasno, s obzirom

da pacijenti primaju više različitih lijekova u različitim dozama i u različitim režimima (2). Za pojedina immunosupresivna sredstva postoje dokazi da povećavaju rizik za PTLB. Jedno od njih je monoklonalno OKT3 protutijelo (drugog naziva muromonab CD3). OKT3 monoklonalno protutijelo veže se na CD3 molekulu na T- limfocitima i inaktivira ju (45). Nije jasan točan mehanizam zašto OKT3 povećava rizik za PTLB, ali na životinjskim modelima pokazano je da niska razina T- limfocita koja je posljedica upotrebe protutijela s funkcijom deplecije u vrijeme transplantacije, povisuje rizik od PTLB (46). OKT3 danas se više ne koristi u immunosupresiji (1). Neke studije su pokazale da i druga deplecijska protutijela, anti-timocitni globulin (ATG) (15,47) i alemtuzumab (48) također povisuje rizik za PTLB, dok druge studije to nisu potvrdile (49,50). Ovakvi oprečni rezultati potaknuli su razmišljanje među transplantacijskim stručnjacima, da možda nije stvar u tome da rizik povećavaju izolirano određeni agensi, već kombinacija različitih immunosupresivnih agensa čime dolazi do povećanja intenziteta immunosupresije (51,52). Rizik za PTLB povećao se tijekom 1980-tih i u ranim 2000-tim, kada se primjenjivala intenzivirana immunosupresija, postojećim režimima održavajuće terapije tada je dodavano indukcijsko protutijelo OKT3 (53). U drugim slučajevima jedan immunosupresivan lijek, kao što je azatioprin zamijenjen je mikofenolatom (54,55). Azatioprin, immunosupresiv je koji smanjuje popravak DNA u stanici i povisuje genotoksičnost i mutagenost te time potencijalno selektivno potiče proliferaciju stanica s oštećenom DNA (56). Inhibitor kalcineurina ciklosporin A i takrolimus promoviraju rast karcinoma indukcijom proizvodnje TGF- $\beta$  (i time promoviraju izbjegavanje imunskog odgovora), pojačavajući tumorsku angiogenezu i inhibirajući enzime za popravak DNA (57). Betalcept biološki je lijek koji se koristi u terapiji održavanja, međutim povezuje ga se s visokom incidencijom ranih PTLB, ponajviše središnjeg živčanog sustava (58). Od immunosupresiva koji se još povezuju s povećanim rizikom za razvoj PTLB spominju se i mTOR inhibitori. Povećanje rizika nije uočeno kod mikofenolata mofetila, basiliksimaba i daclizumaba (2). Još nemali broj faktora spominju se kao mogući rizični faktori, no za njih za sada još nema dovoljno jakih dokaza. U tu skupinu spadaju bolesti koje su uzrokom transplantacije (HCV, cistična fibroza, autoimuni hepatitis, idiopatska plućna fibroza), rasa ili etnička skupina (bijelci imaju veći rizik od crnaca), monoklonalna gamopatija nepoznatog značenja, non-EBV infekcija (HCV ili CMV), starija dob donora i mlađa dob primatelja, polimorfizmi gena za citokine (2,33). Također, muškarci su se pokazali sklonijima PTLB (59), a većem riziku pridonosi i HLA nepodudarnost donora i primatelja (21,23) i primatelja sa HLA DR13 ili B38 statusom, koji se povezuju s većim rizikom za difuzni B-velikostanični limfom podtip PTLB (12).

Kod alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica pojava PTLB usko je povezana sa stupnjem HLA podudarnosti između primatelja i donora i sukladno tome razini potrebe za deplecijom T-limfocita prije transplantacije (2). Landgren i sur. u svome istraživanju utvrdili su rizične faktore za razvoj PTLB kod alogene transplantacije koštane srži (60). Našli su 4 faktora



koja najviše podižu rizik za PTLB: 1) Deplecija T-limfocita donora selektivnim metodama; 2) ATG terapija za prevenciju i liječenje akutne GVHD; 3) NSD/HLA nepodudarnost u kombinaciji s selektivnim metodama T-limfocitne deplecije i ATG-om i; 4) 50 i više godina u trenutku transplantacije (60).

Selektivne metode deplecije T-limfocita (uključujući anti-T-limfocitna monoklonalna protutijela i „rosetting“ s ovčjim eritrocitima) povezane su s 8 do 18 puta većim relativnim rizikom za PTLB. To je rizični faktor koji se pokazao kao onaj koji najviše doprinosi pojavi PTLB nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (61). S druge strane rizik za PTLB povezan s deplecijom limfocita almetuzumabom i elutriacijom (metode koje uklanjaju i B i T limfocite) bio je manji (RR=3) (60). Takvi rezultati konzistentni su s hipotezom da je rizik za PTLB manji kod neselektivnih metoda deplecije u usporedbi sa selektivnim. To se može objasniti činjenicom da se kod neselektivnih metoda osim broja T limfocita smanjuje i broj i B limfocita, kako zdravih, tako i onih inficiranih s EBV-om koji potencijalno mogu maligno alterirati (62). Što se tiče povećanja rizika povezanog s nesrodnim donorima i HLA nepodudarnošću, studija u svojim inicijalnim analizama pokazuje da su pacijenti koji su primili transplantat od nesrodnog donora ili od srodnog donora, ali uz nepodudarnost u 2 ili više HLA antigena (NSD/HLA nepodudarnost) bili pod znatno većim rizikom za PTLB od onih koji su presadak primili od srodnog davatelja koji je bio HLA-identičan ili je postojala nepodudarnost u samo 1 HLA-antigenu (60). Međutim, detaljnije analize su pokazale da je rizik povezan s NSD/HLA nepodudarnošću značajno modificiran upotrebom selektivne T-limfocitne deplecije, ATG-a ili oboje (60). Naime, među populacijom pacijenata koji su imali NSD/HLA nepodudarne donore, oni koji nisu primili ili ATG ili presadak na kojem je deplecija napravljena selektivnom metodom, nisu imali niti povišen rizik za PTLB (60). S druge strane, NSD/HLA nepodudarnost značajno je povećala već postojeći rizik povezan s selektivnom deplecijom, ATG-om ili oboje (60). Drugim riječima, samo pacijenti u čijem slučaju istovremeno postoje faktori NSD/HLA nepodudarnost i ATG ili selektivna deplecija ili oboje imaju povećan rizik za PTLB (60). I četvrti faktor koji se pokazao značajan u studiji bila je dob u trenutku transplantacije. Osobe koje su u trenutku transplantacije imele 50 ili više godina bile su pod većim rizikom za PTLB i to neovisno o tipu stanične deplecije, ATG terapiji ili NSD/HLA nepodudarnosti (60). U studiji su se isprofilirali i neki malo manje značajni faktori rizika za PTLB kao što je sekundarna transplantacije koštane srži te akutna i kronična GVHD (zbog toga štosvaka egzercebacija zahtijeva pojačanu imunosupresiju) (60). U studiji je ispitivana također i povezanost između rizičnih faktora i pojave određenih podtipa PTLB (60). ATG, selektivna deplecija i NSD/HLA nepodudarnost u vezi s većim rizikom za polimorfne PTLB, dok je uz pojavu monomorfni PTLB u relaciju stavljena jedino selektivna deplecija T limfocita. Upotreba ciklosporina u liječenju kronične bolesti presatka protiv domaćina povezano s kasnim PTLB (RR=3 u odnosu na ostale imunosupresive) (60).

Incidencija PTLB-a kod haploidentičnih alogenih transplantacija hematopoetskih matičnih stanica u rasponu je od 0 u slučaju korištenja ciklofosfamida, do >20% u slučajevima korištenja selektivne T-limfocitne deplecije kao profilakse za GVHD (2). Dok je incidencija PTLB-a među primateljima transplantata od nesrodnih donora (4-10%), transplantata iz pupkovine (4-5%), a kod pacijenata koji su primili transplantat od podudarnog srodnog donora (1-3%) (4,25,60,63,64). Kao mogući faktori rizika još se spominju i podležeće bolesti (primarna imunodeficijencija, uznapredovali Hodgkin-ov limfom), prethodna splenektomija, monoklonalna gamopatija nepoznatog značenja i non-EBV infekcija (CMV) (2).

## 2.4. PATOGENEZA

U patogenezi posttransplantacijskih hematoloških tumora tri su ključna mehanizma: 1) neadekvatan nadzor imunološkog sustava nad tumorskim stanicama koji je posljedica; 2) lijekovi koji imaju direktan DNA-uništavajući učinak u stanicama npr. azatioprin (65,66); 3) EBV infekcija (1). Abnormalna proliferacija limfocita je u 50 do 80% slučajeva potaknuta EBV-om (1). U preostalih 20-50% slučajeva, etiološki okidač, ako uopće postoji, nije poznat (1). U PTLB, limfociti B su imunosne stanice koje najčešće proliferiraju, ali PTLB može nastati i od proliferacije T-limfocita i NK stanica. Nakon infekcije imunokompetentnog domaćina i ulaska u limfocite B te prolaska kroz litičku fazu svog životnog ciklusa, EBV ulazi u stadij latencije, pri čemu mijenja svoj genski program u tako zvani tip III latentni genski program. Kod tog genskog programa eksprimira se samo 9 virusnih proteina (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, LMP1, LMP2A, LMP2B, EBER1 i EBER2) (1). Ovi proteini su visoko imunogeni i kako bi EBV izbjegao prepoznavanje od strane T-limfocita domaćina on svoj genski program dalje u germinativnom centru mijenja u takozvani latentni genski program II (ekspresija EBNA1, LMP1, LMP2A i EBER proteine) (1). Neki od proteina iz latentnog genskog programa II daju zamjenske kostimulatorne signale domaćinovima B-limfocitima koji potiču preživljenje i diferencijaciju B-limfocita (1). Drugim riječima, EBV inkorporira svoj genom u genom B limfocita i potiče njihovu proliferaciju i malignu transformaciju (2). Daljnjim transformacijama genskog programa virusa od inficiranog B limfocita, nastaje rezultanta B memorijska stanica koja eksprimira tip 0 latentnog virusnog genskog programa, karakteriziranog ekspresijom samo EBER gena, čime je takva stanica zaštićena od imunosnog odgovora domaćina (67,68).

U imunokompetentnim domaćinima, EBV specifični CD8+ T-limfociti i memorijski T-limfociti odgovorni su za nadzor nad inficiranim B-limfocitima i kontrolu nad njihovom abnormalnom i nekontroliranom proliferacijom (69). Taj imunosni odgovor suprimiran imunosupresijom kod transplantiranim pacijentima (2). Također je dokazano da je funkcija EBV specifičnih CD8+ T-limfocita djelomično suprimirana i s IL-6, IL-10 i PD-1 koje proizvode EBV inficirani limfociti B

(70,71). Iako točan mehanizam nije još u potpunosti razjašnjen, EBV se kod transplantiranog pacijenta pod imunosupresijom može reaktivirati i dovesti do maligne transformacije inficiranih B limfocita (1). Geni LMP1 i EBNA 1,2 i 3 imaju ključnu ulogu u toj transformaciji (56,72,73). EBNA-1 ima ulogu u održavanju kružnog episoma i besmrtnosti (74). EBNA-2, preko LMP-1, stimulira proliferaciju B stanica (1). LMP-1 također prevenira apoptozu B stanica i sudjeluje u izbjegavanju imunskog sustava (74). Sve to dovodi do nastanka EBV pozitivne PTLB. Uočeno je da većina EBV pozitivnih PTLB eksprimira tip III latentnog virusnog programa, iako su pronađeni i tumori koji ekspimiraju tip II latentnog virusnog genskog programa (6). Rani (plazmascitička hiperplazija, infektivnoj mononukleozi slična PTLB i floridna folikularna hiperplazija) i polimorfni PTLB mogu se razlikovati od limfoma koji se pojavljuju kod imunokompetentnih pacijenata time što se nakon smanjenja imunosupresije i oporavka broja i funkcije limfocita T uspostavlja kontrola proliferacije inficiranih limfocita B, a ponekad čak dolazi i do povlačenja tumora (75).

S druge strane patogeneza EBV negativnih slučajeva PTLB manje je jasna (2). Postojeće hipoteze uključuju „hit and run“ EBV infekciju (EBV infekcija koja potakne patogenezu PTLB i onda iščezne), infekciju s CMV ili nekim drugim, nepoznatim virusom, kontinuiranu antigensku stimulaciju od strane presatka i dugotrajnu imunosupresiju (2). Molekularno-genska istraživanja difuznog B-velikostaničnog podtipa PTLB limfoma otkrila su jasne razlike između EBV pozitivnih i EBV negativnih PTLB(2). EBV negativni slučajevi imaju puno genskih i transkriptomičkih karakteristika koje odgovaraju difuznom B velikostaničnom limfomu kod imunokompetentnih pacijenata. EBV pozitivni slučajevi imaju manje genomske abnormalnosti, što je nalaz koji odgovara činjenici da se većina EBV pozitivnih slučajeva razvije jako brzo nakon transplantacije (2). Veći broj aberacija primijećen u EBV negativnim slučajevima odražava tipičnu nakupljanje genskih alteracija koji se mogu pronaći u difuznom B-velikostaničnom limfomu kod imunokompetentnih pacijenata (76–78). Iz genske perspektive, EBV negativni PTLB se stoga može smatrati limfomom koji se slučajno javi u transplantiranom pacijentu (2). Isto se razmišljanje može primijeniti i na mnogo rjeđe (uglavnom EBV negativne) T-stanične podtipove, koji dijele genske alteracije s T-staničnim limfomima u imunokompetentnim pacijentima (79).

Kakve kliničke posljedice ta molekularno-genetska razlika između EBV pozitivnih i EBV negativnih PTLB slučajeva ima, za sada nije poznato (2). EBV status nije pokazao prognostičko značenje niti se može uzročno posljedično povezati s boljim odnosno lošijim terapijskim ishodima kod pacijenata s transplantacijom solidnih organa (12). PTLB nakon transplantacije solidnih organa generalno su porijekla stanica domaćina (80,81), za razliku od HSCT gdje su porijekla stanica donora (82). PTLB se također može razviti u samom presatku (alogeni presadak), uglavnom rano nakon transplantacije, potencijalno zbog kronične imune stimulacije alogenog presatka (21).

## **2.5. KLINIČKA MANIFESTACIJA**

Klinička slika PTLB vrlo je heterogena pa se PTLB može otkriti kao slučajan nalaz kod asimptomatskog pacijenta, a može prezentirati i fulminantnim tijekom- zatajenjem organa ili sindromom lize tumora (2). Simptomi mogu biti nespecifični (vrućica, gubitak tjelesne mase, disfunkcija presatka, anemija, natečenost limfnih čvorova, malaksalost, letargija, anoreksija, mučnina, povraćanje, noćna znojenja) ili mogu biti odraz lokalizacije tumorske mase u gastrointestinalnom traktu, jetri, bubregu i središnjom živčanom sustavu. Znakovi bolesti su također raznovrsni i ovise o lokalizaciji PTLB, neki od češćih su: limfadenopatija, hepatosplenomegalija, subkutani čvorići, tonzilarna hipertrofija, upala tonzila, znakovi perforacije crijeva, mukokutane ulceracije, fokalni neurološki znakovi (83). S obzirom da postoji predilekcija na retikuloendotelni sustav, prilikom kliničkog pregleda treba posebnu pažnju usmjeriti prema eventualnim limfadenopatijama i adenotonzilarnoj hipertrofiji (83).

U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti: reakciju odbacivanja alotransplantata (u slučaju kada se PTLB nalazi baš u presatku), infekciju i sepsu, pogotovo u slučajevima s simptomatskom diseminiranom PTLB (2). Za razliku od drugih agresivnih non-Hodgkin limfoma, za PTLB su karakteristične visoke incidencije zahvaćanja ektranodalnih organa (2). Najčešće ektranodalne lokalizacije PTLB su u gastrointestinalnom sustavu (20 do 30% slučajeva), alotransplantatu kod transplantacije solidnih organa (10-15%), središnjem živčanom sustavu (5-20%) (4,25,84–86), pluća (4%) i jetru (5-12%) (1). Limfni čvorovi zahvaćeni u 10-33% slučajeva kod PTLB (1). PTLB koje se pojave rano nakon transplantacije razlikuju se po kliničkoj manifestaciji od onih kasnih (12,22,26,87). Rane PTLB uglavnom su EBV pozitivne PTLB koje često zahvaćaju sam alotransplantat, a puno su rjeđe ektranodalne lokalizacije i monomorfne histopatologije (12,22,26,87).

## **3. DIJAGNOSTIKA**

### **3.1. LABORATORIJSKI I NON-EBV TESTOVI**

Kada se postavi sumnja na PTLB kod pacijenta koji je visoko rizičan za PTLB ili ima simptome i znakove, potrebno je učiniti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku s krvnim razmazom(83). Limfopenija u DKS može biti pokazatelj smanjene aktivnosti citotoksičnih limfocita T, što je, kako je opisano u patogenezi, jedan od osnovnih preduvjeta za nastanak EBV pozitivne PTLB (83), ali što se između ostalog i očekuje s obzirom na imunosupresivnu terapiju koju pacijent dobiva. Kod nekih pacijenata s PTLB, može se naći anemija koja je najčešće normokromna i normocitna, ali može biti i hemolitička (83). Sideropenična anemija (mikrocitna, hipokromna) može se naći kod pacijenata s gastrointestinalnom lokalizacijom PTLB i okultnim krvarenjem koje traje duži vrijeme (83). U takvim slučajevima nužno je utvrditi porijeklo krvarenje (testirati stolicu na okultno krvarenje) (83). Nadalje,

ovisno o lokalizaciji PTLB lezija u laboratorijskim nalazima mogu se naći poremećaji ravnoteže elektrolita, poremećene vrijednosti jetrenih proba i parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, klirens kreatinina) (83). Ponekad se mogu naći i povišene vrijednosti mokraćne kiseline i laktat dehidrogenaze u serumu (83). Preporuka je utvrditi prisutnost konkomitantne CMV infekcije i to kvantifikacijom CMV DNA u krvi pacijenta ili imunohistokemijskim metodama u bioptatu tumora (83,88). Stoga što je je infekcija CMV jedan od mogućih rizičnih čimbenika za PTLB (2).

### 3.2. RADIOLOŠKE PRETRAGE

Radiološke pretrage koriste se za utvrđivanje lokalizacije PTLB te utvrđivanje proširenosti i stadija bolesti. Također su pomoć u pronalasku mjesta na kojem će se učiniti biopsija. Na primjer, pulmonalne lezije vidljive na rendgenskim snimkama toraksa u daljnjem postupku zahtijevaju CT snimku visoke rezolucije da bi se dobile jasnije informacije o lokalizaciji i ograničenosti lezije, kako bi se napravila bolja priprema za izvođenje biopsije (83). Također, CT grudnog koša može otkriti i medijastinalnu adenopatiju i male pulmonalne nodule koji se na običnim RTG snimkama ne vide (83). Suspektne intraabdominalne lezije mogu se evaluirati UZV-om i CT-om, kao dodatak endoskopskim metodama koje se koriste u slučajevima kada postoji intestinalno krvarenje, perzistirajuća dijareja i neobjašnjiv gubitak tjelesne mase (83). Kako bi se izbjegla opasnost kumulativnoga ionizirajućeg zračenja, ponajprije kod djece, kao alternativa CT-u u evaluaciji PTLB koje nisu lokalizirane u plućima, može se koristiti i MRI (89).

Kod određivanja proširenosti bolesti, većina centara primjenjuje strategije slične onima koje se koriste u određivanju proširenosti tumora kod imunokompetentnih pacijenata (90), što uključuje CT grudnog koša, abdomena i zdjelice, dok daljnja slikovna obrada ovisi o lokalizaciji sumnjive lezije (83). Pojedini stručnjaci zagovaraju da se u rutinsku dodatnu obradu prilikom dijagnostike uvede CT/MRI mozga kod svih pacijenata, jer je prisutnost lezija u središnjem živčanom sustavu negativan prognostički čimbenik koji ima značajan utjecaj na izbor terapije i sam ishod bolesti (89). Uz CT, kao metoda za utvrđivanje stadija PTLB, može se koristiti pozitronska emisijska tomografija, PET/CT (18-flourodeoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija u kombinaciji s kompjuteriziranom tomografijom) (1). PET/CT se smatra blago superiornim CT-u, ali obje metode imaju visoku osjetljivost i specifičnost (91). Osim za utvrđivanje stadija PET/CT se pokazao potencijalno jako korisnom metodom za samu detekciju PTLB i praćenje odgovora bolesti na terapiju (92–94). Procijenjena osjetljivost i specifičnost 18-FDG PET/CT-a za točno identificiranje PTLB je ~90% (91,95). PET/CT može se koristiti također za utvrđivanje mjesta moguće biopsije (91). Zbog visoke osjetljivosti s 18-FDG PET/CT-om mogu se otkriti i okultni PTLB (96,97). Također korištenje ove metode može rezultirati „*upstaging*“-om tumora (96,97). Recentna studija je pokazala da utvrđeni nalaz 18-FDG PET/CT napravljen kod odraslih PTLB pacijenata po

završetku liječenja ima 92%-tnu negativnu prediktivnu vrijednost za relaps bolesti (98). Iako ovi podaci zvuče sjajno, 18-FDG PET/CT ima veliki nedostatak, a to je količina zračenja kojoj se pacijent izlaže i koja je puno veća od količine zračenja CT-a, što posebno zabrinjava kod pedijatrijskih pacijenata (83). Kada se sve uzme u obzir, 18-fluorodeoksiglukoza PET/CT se unatoč svojoj visokoj osjetljivosti za detekciju PTLB i diskriminatornom kapacitetu, ne preporuča za korištenje u svrhu određivanja stadija bolesti i praćenja odgovora na terapiju (99). Potrebno je učiniti dodatne studije koje će dati potvrdu vrijednosti ove slikovne metode u odnosu na njene nedostatke (99).

### 3.3. HISTOPATOLOGIJA I EBV TESTOVI

Kako bi se nakon postavljanja kliničke sumnje, pozitivnih laboratorijskih testova i određivanje mjesta biopsije uz pomoć slikovnih metoda, postavila konačna dijagnoza PTLB, potrebno je napraviti biopsiju i patohistološku dijagnostiku. Preferirana metoda biopsije je ekscizijska biopsija (83). Dok biopsija širokom iglom je prihvatljiva u slučajevima kada se ekscizijska biopsija ne može izvesti, kao na primjer u slučaju biopsije alotransplantata (83). Zlatni standard za postavljanje dijagnoze PTLB je patohistološka dijagnostika (100) te kategorizacija prema SZO klasifikaciji posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti iz 2017. godine (2). Ta klasifikacija razlikuje 6 podtipova PTLB: 3 podtipa nedestruktivnih PTLB (plazmacitička hiperplazija, infektivnoj mononukleozu slična PTLB i floridna folikularna hiperplazija), polimorfne PTLB, monomorfne PTLB (B-stanična, T-stanična, NK-stanični), i klasičnom Hodgkin-ovom limfomu slične PTLB (2).

Dodatna dijagnostika uključuje ostala specijalna bojanja, „*in situ*“ hibridizaciju i protočnu citometriju koje se koriste kako bi se utvrdilo porijeklo staničnih linija prisutnih u limfomu, klonalnost, EBV pozitivnost, CD20 pozitivnost i citogenetske alteracije (1). Premda te karakteristike nisu još uključene u trenutni klasifikacijski sustav (1), bitne su za određivanje stadija i karakteristika tumora.

Dokazivanje EBV specifičnih nukleinskih kiselina u tkivu tumora (u biopsiji) ključno je za postavljanje dijagnoze PTLB povezane s EBV infekcijom (83), odnosno da bi se patogeneza bolesti etiološki mogla povezati s EBV-om. Preferirana metoda za utvrđivanje prisutnosti EBV nukleinskih kiselina u tkivu jest RNA „*in situ*“ hibridizacija na male RNA kodirane Epstein-Barr-ovim virusom (EBER) (101,102). Osim „*in situ*“ hibridizacijom, prisutnost EBV-a može se dokazati i na druge načine. Imunohistokemijom, korištenjem komercijalnih protutijela na EBNA-1, EBNA-2, LMP-1 ili BZLF-1, dokazuje se prisutnost EBV latentnih i litičkih antigena (101,103). Druga mogućnost je direktna amplifikacija EBV DNA iz tkiva (83). Međutim, obje metode imaju svoje nedostatke u odnosu na „*in situ*“ hibridizaciju. Imunohistokemija je manje osjetljiva od „*in situ*“ hibridizacije, a kod amplifikacije EBV DNA iz tkiva ne postoji mogućnost distinkcije da li je umnožena DNA zaista iz tumorskih stanica ili nekih drugih, kao na primjer limfocita donora („*passanger*“ limfociti) (83).

Određivanje EBV serostatusa preporuča se kod svih transplantiranih pacijenata i njihovih donora prije transplantacije, kako bi se evaluirao rizik od nastanka PTLB (EBV nepodudarnost donor +/-primatelj - vodeći je rizični faktor za PTLB) i identificirali pacijenti pod visokom rizikom što je bitno za prevenciju PTLB i identifikaciju pacijenata pogodnih za preemtivnu terapiju (83) i biti će detaljnije opisano u sljedećim poglavljima. Još je jedan EBV test čija se dijagnostička korist još pokušava razjasniti, a to je titar EBV DNA u krvi pacijenta. Optimalan način kako izvesti PCR test za kvantifikaciju titra EBV DNA, interpretirati ga i potom rezultate primijeniti za nadzor, dijagnostiku i monitoriranje bolesti, za sada još nije potpuno utvrđen (64). Velika varijabilnost u izvođenju PCR testova za mjerenje titra EBV DNA (korištenje različitih komercijalnih i u klinikama razvijenih testova, korištenje različitih uzoraka(puna krv, plazma; korištenje različitih mjernih jedinica) i time i samih rezultata (raspon 2-4 log<sub>10</sub>) potaknula je SZO da 2011. godine izda Internacionalni standard za kalibraciju tih testova (83,104,105). Razvitak internacionalnog EBV standarda ipak nije uspio eliminirati varijabilnost (106) i zbog toga je rezultate različitih centara teško uspoređivati i izvesti neki generalni zaključak. Međutim, jedan drugi pristup interpretaciji EBV DNA titra se pokazao kao informativniji od pojedinačnih vrijednosti titra, a to je praćenje trenda kretanja vrijednosti titra kod individualnih pacijenta tijekom vremena koristeći uvijek isti PCR test (107,108). Odgovor na pitanje da li bi EBV titar mogao poslužiti kao dijagnostički test za rane PTLB, pokušale su dati studije koje su ispitivale specifičnost i osjetljivost kvantifikacije EBV titra za dijagnozu rane PTLB i simptomske EBV infekcije (83). Međutim treba uzeti u obzir da su one ograničene(109,110) i uglavnom u fokusu imaju pedijatrijsku populaciju (83). Ipak, na temelju tih postojećih studija koje su uključivale visoko rizične pacijente kojima su transplantirani solidni organi i kojima je EBV titar kontinuirano nadziran, može se izvući zaključak da EBV titar kao dijagnostički test (vrijednosti titra iznad određenog praga smatraju se dijagnostičkim za PTLB) ima dobru osjetljivost za detektiranje ranih EBV pozitivnih PTLB, ali nema značenja u dijagnostici EBV negativnih PTLB, a nije se pokazao niti dovoljno osjetljiv za dijagnostiku lokaliziranih EBV pozitivnih PTLB porijekla stanica donora (83). Dakle, EBV titar kao dijagnostički test ima lošu specifičnost, što rezultira u dobroj negativnoj (>90%), ali lošoj pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti (28%<x<65%) ispitivane populacije (104,111). U dijagnostičkom kontekstu to bi rezultiralo značajnim brojem nepotrebnih pregleda u svrhu traženja PTLB (83).

### **3.4.BIOMARKERI ZA PTLB**

U postojećoj dijagnostici PTLB postoji potreba za neinvazivnim, specifičnim i osjetljivim biomarkerima kako bi se unaprijedila dijagnostika, tretman i liječenje pacijenata s PTLB (112). Kako Martinez navodi u studiji o potencijalnim biomarkerima za EBV pozitivnu PTLB među pedijatrijskom populacijom, ta potreba je hitna i usmjerena prema personaliziranoj dijagnostici (112). Ista studija navodi kako trenutna istraživanja biomarkera u centru svoga fokusa imaju

molekule virusnog, imunog podrijetla, kao i one porijeklom iz limfoma koje se, mogu detektirati u krvi (112). Iako postoje obećavajući kandidati molekula za biomarkere, još je uvijek, nažalost, velik izazov identificirati one koji bi bili specifični indikatori rizika za razvoj, dijagnostiku i praćenje odgovora na terapiju EBV pozitivne PTLB (112). Soo i sur. u svojoj su studiji predložili da bi se za ranu detekciju PTLB mogla koristiti cirkulirajuća tumorska DNA (113). Njihovi rezultati pokazali su da PTLB pacijenti imaju detektibilnu cirkulirajuću tumorsku DNA prije kliničke dijagnoze, te da se titar ctDNA u krvi pacijenta poklapa s kliničkim odgovorom za vrijeme i nakon terapije (tj. smanjuje se razina ctDNA u odgovoru na terapiju) (113). Za sada ispitani potencijalni biomarkeri uključuju IL-6 u serumu (114), lake lance u serumu (115), sCD30 u serumu (116), CXCL13 56 u serumu (117) i domaćinove genetske faktore uključujući tip HLA (118), i polimorfizme gena za citokine (119) .

### **3.5.KLINIČKI STADIJ PTLB**

Nakon histopatološke potvrde dijagnoze PTLB, a prije početka liječenja u većini centara se na temelju prisutnosti/odsutnosti simptoma, lokalizacije PTLB lezije, zahvaćenosti grafta s PTLB i prisutnosti lezija u SŽS-u odredi i klinički stadij bolesti (83). Za sada ne postoji opće prihvaćen sustav određivanja stadija PTLB na temelju kojeg bi se ovisno o stadiju prilagođavala terapija ili prognoziralo preživljenje (51). Većina centara koristi sustave koji su napravljeni za određivanje stadija limfoma kod imunokompetentnih domaćina (83). To su Lugano klasifikacijski sustav za odrasle (90) i Internacionalni pedijatrijski sustav za određivanje stadija non-Hodgkin limfoma (IPNHLSS) (120). Potreba za rutinskom biopsijom koštane srži i lumbalnom punkcijom u svrhu određivanja stadija bolesti, a posebno u slučaju izostanka simptoma i znakova zahvaćenosti istih još nije utvrđena (npr. kod imunokompetentnih pacijenata s DBLB biopsija ne preporuča se biopsija koštane srži ukoliko se prethodno učinio PET-CT) (90).

## **4. TERAPIJA**

### **4.1. PROBIR, PREVENCIJA I PREEMPTIVNA TERAPIJA**

Probir nije moguć za sve tipove tumora, no ipak postoje tumori čija se incidencija može djelomično smanjiti kvalitetnom probirom (2). To su tumori kože, pluća, debelog crijeva, prostate, bubrega i non-Hodgkin (121,122). Od hematoloških malignosti samo NHL spada u tu skupinu (1). Cilj probira transplantiranih pacijenata jest rano detektirati EBV pozitivne PTLB/NHL kako bi se na vrijeme moglo krenuti s preemtivnom terapijom ili pokušati da se EBV pozitivna PTLB/NHL u potpunosti prevenira (1).



Prvi korak u prevenciji PTLB temelji se na identifikaciji visoko rizičnih pacijenata za razvoj bolesti, kako bi se ti pacijenti adekvatno pratili. Iako visokorizična skupina još nije definirana konsezusom (2), rizični faktori na temelju kojih se određuju visoko rizični pacijenti za monitoriranje su vrsta organa koja je transplantirana, serostatus pacijenta i donora prije transplantacije i vremenski interval između transplantacije i dijagnoze (42). Seronegativni pacijenti koji transplantat primaju od seropozitivnog donora pod posebnim su rizikom i zato je nužno utvrditi serostatus pacijenta i donora. Također, najveća incidencija PTLB utvrđena je kod transplantacije pluća i crijeva i zato i ti pacijenti spadaju u rizičnu skupinu. Za određivanje EBV serostatusa najčešće se koriste serološki testovi koji uključuju anti-EBNA-1 IgG i anti-VCA IgG; postoje i testovi koji uključuju IgM protutijela na rani antigen EA (eng. early antigen) i anti-VCA IgM, no oni se primarno koriste za utvrđivanje primarne infekcije kod imunokompetentnih (123). Carpenter i sur. primjetili su da pedijatrijski pacijenti koji su prošli transplantaciju solidnih organa i koji su imali visok titar EBV tijekom primarne infekcije, a nisu proizveli anti-EA, su bili skloniji PTLB (124).

Monitoriranje visokorizičnih pacijenata za PTLB uglavnom se provodi mjerenjem titra virusa korištenjem PCR amplifikacije EBV DNA u perifernoj krvi (125–127). Transplantirani pacijenti s EBV pozitivnom PTLB imaju značajno viši titar virusa nego transplantirani pacijenti koji nemaju PTLB (128,129). Viši titar ili rapidno rastući titar virusa kod pacijenata koji još nemaju dijagnosticiranu PTLB povezan je s povećanim rizikom za PTLB (128,129). Najveći nedostatak ovog pristupa jest to što ne postoje standardizirane smjernice, u kojima bi bilo univerzalno definirano u kojem se točno vremenu nakon transplantacije mora odrediti titar EBV, koje bi bile granične vrijednosti izmjerenog titra i iz kojeg točno uzorka periferne krvi treba određivati titar (2). Posljedica te heterogenosti, jest to da pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti jako variraju kako za transplantaciju solidnih organa (28 do 100% i 75 do 100%) tako i za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (25-40% i 67 do 86%) (130–133). Korištenje plazme bez stanica kao uzorka za mjerenje EBV DNA pokazao se kao bolji uzorak za dokaz EBV pozitivne bolesti nego kada EBV DNA izolira iz mononuklearnih stanica periferne krvi (129,134).

Preemptivna terapija vrsta je profilaktične terapije koja se primjenjuje samo kod visokorizične populacije transplantiranih pacijenata (135). Postoji nekoliko istraživanih pristupa preemptivne terapije koji uključuju redukciju imunosupresije, primjene rituksimaba, i transfuzije EBV specifičnih T limfocita (136,137). S kemoprofilaksom se također pokušalo kao preemptivnom terapijom, no te metode su jako kontrovezne (1). Antiviralni lijekovi kao što su aciklovir i ganciklovir djeluju protiv EBV „*in vitro*“; međutim, čini se kako nemaju mogućnost prevenirati razvoj EBV viremije (138), ali možda mogu smanjiti rizik od primarne infekcije (87). Za veliki dio EBV titra vjeruje se da je porijeklom od latentne EBV infekcije, protiv koje ovi antiviralni lijekovi nisu toliko efikasni, s obzirom da oni djeluju na EBV kodiranu proteinsku kinazu koja u slučaju latentne EBV infekcije nije prisutna (88).

Preparati imunoglobulina s anti-EBV protutijelima također su se pokušali koristiti kao preemtivna terapija (1). Male randomizirane studije u kojima se ispitalo moguće terapijsko djelovanje CMV-Ig ili kombinacije ganciklovir±imunoglobulini, nisu pokazale da bi takva preemtivna terapija dovela do značajnog smanjenja incidencije PTLB (89-90). S druge strane, mala randomizirana studija s valganciklovirom pokazala je mogući benefit te terapije, ali to još zahtijeva dodatnu potvrdu (91). Sve u svemu, recentne pregledne publikacije ne nalaze značajnu korist antiviralne preemtivne terapije i preemtivne terapije imunoglobulinima (94).

Kao prevencija spominje se i cjepivo protiv EBV-a, no takva cjepiva trenutno ne postoje (2). Jedino cjepivo koje je testirano (na glikoprotein gp350 koji se nalazi u ovojnici virusa) nije se pokazalo kao uspješno (1,95).

Dakako, preemtivna terapija u obzir dolazi samo kod visokorizičnih transplantiranih pacijenata (2). Allen i Preiksaitis dali su sljedeće preporuke za prevenciju:

1) ne preporuča se upotreba antiviralnih lijekova, intravenoznih imunoglobulina i adoptivne imunoterapije kao univerzalne profilakse za ranu PTLB kod pacijenata kod kojih postoji EBV nepodudarnost donor/primatelj;

2) Preporuča se utvrđivanje i praćenje titra EBV i preemtivna intervencija kod pacijenta koji su bili EBV seronegativni prije transplantacije. Kod pacijenata koji su seronegativni i transplantat su primili od seropozitivnog donora, titar EBV bi se trebao određivati tjedno ili svaka 2 tjedna tijekom prve godine nakon transplantacije sve dok se ne utvrdi prisutnost EBV DNA u krvi. Kada se to dogodi, praćenje titra EBV DNA trebalo bi se raditi na tjednoj bazi tijekom trajanja akutne faze infekcije, a potom bi se učestalost praćenja u pravilnim razmacima trebala smanjivati dok se postigne „set point“ (željena) vrijednost titra.

Nedovoljno je podataka da bi se izdale preporuke o tome koji je uzorak poželjniji (puna krv ili plazma) za određivanje titra EBV DNA i koja bi bila vrijednost titra koja bi zahtijevala intervenciju;

3) Rutinsko praćenje titra EBV DNA u krvi i preemtivne intervencije ne preporučaju se kod pacijenta s transplantacijom solidnih organa koji su prije transplantacije bili seropozitivni, s izuzetkom pacijenata kojima su transplantirana crijeva i kada je pacijent retransplantiran baš zbog pojave PTLB kod prethodne transplantacije;

4) Redukcija imunosupresije preferirana je preemtivna intervencija. Nedovoljno je podataka da bi se predložili protokoli RIS-a ili dale preporuke za ili protiv promjene imunosupresije u mTor inhibitor. Također, nedovoljno je podataka da bi se dale preporuke za ili protiv korištenja rituksimaba kod pacijenata koji nisu odgovorili na RIS ili za uvođenje antiviralne terapije uz RIS. Antiviralna terapija kao samostalna preemtivna intervencija se ne preporuča;

5) Nastavak praćenja titra EBV DNA i preemtivna intervencija kod pacijenata koji imaju kontinuirano visok titra virusa i nakon akutne faze primarne infekcije ili reaktivacije se preporuča zbog nedostatka dokaza o dobrobiti nasuprot riziku uvođenja preemtivne terapije (npr.RIS) kod takvih pacijenata (83).

#### 4.2. TERAPIJA PTLB

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti ozbiljna su komplikacija transplantacije organa i hematopoetskih matičnih stanica (139). Pojavljuju se relativno rijetko, histopatološki su vrlo raznolike i pacijenti koji od njih obole imaju kompleksnu povijest bolesti (139). Sve je to djelomično razlog zašto je razvoj „*evidence-based*“ terapije za ovu skupinu bolesti jako spor (139). Kliničke studije provedene u prošlom desetljeću nude vrijedne informacije, no usprkos tome terapija za sve tipove PTLB koja bi rezultirala u održanoj remisiji i sa sačuvanim alograftom, a istovremeno bila minimalno toksična još nije utvrđena (83). Preporuka je da se zbog kompleksnosti terapije za PTLB, inicijalna evaluacija bolesti i terapija tih pacijenata provodi u ili pod nadzorom transplantacijskih centara tercijarne kategorije i da uključuje multidisciplinarni tim (83).

Liječenje PTLB limfoma razlikuje se od liječenja limfoproliferativnih bolesti kod imunokompetentnih pacijenata (2). Terapijske strategije uključuju redukciju imunosupresije, kiruršku eksciziju lokalizirane bolesti, lokalnu radioterapiju, monoterapiju rituksimabom, imunokemoterapiju, kemoterapiju, transplantaciju matičnih stanica i staničnu imunoterapiju (2). Osnovni pristup terapiji uključuje takozvanu „*step-wise*“ strategiju (83). Prvi korak je smanjenje imunosupresije, a nastavak liječenja i intenzitet i vrsta daljnje terapije uvelike su bazirani na kliničkom odgovoru na RIS, a sam izbor terapije ovisi i o histopatološkim karakteristikama PTLB (83). Oportunističke infekcije, posebice *Pneumocistis jirovecii* pneumonija i *Clostridium difficile*, ubrajaju se uobičajene komplikacije tijekom terapije citotoksičnom kemoterapijom (83,139,140) .

**Tablica 2.** Postojeće terapijske strategije za liječenje PTLB. Prema: Dierickx & Habermann (2)

<b><u>TERAPIJA</u></b>	<b><u>MEHANIZAM DJELOVANJA</u></b>	<b><u>INDIKACIJE</u></b>
<b>Redukcija imunosupresije</b>	obnova funkcije T-limfocita – primarno CTL	Preemptivna terapija kod visoko rizičnih pacijenata;  Prva linija terapije za sve podtipove PTLB
<b>Kirurgija</b>	Redukcija tumorske mase	Lokalizirana bolest; palijativna terapija
<b>Radioterapija</b>	Redukcija tumorske mase	Lokalizirana bolest; nakon kemoterapije kod HL; WBRT kod primarne PTLB SŽS ako je kemoterapija kontraindicirana; palijativna terapija
<b>Adoptivna imunoterapija (EBV specifične CTL)</b>	Obnova odgovora EBV specifičnih CTL	Kod relapsa i refraktorne PTLB; moguća preemptivna terapija
<b>Kemoterapija</b>	Redukcija tumorske mase	Za nedestruktivne PTLB, za polimorfne PTLB ili monomorfni DLBCL kod pacijenata kod kojih se RIS-om i rituksimabom ne postigne potpuna remisija; limfom specifična terapija za druge (non-DLBCL) monomorfne podtipove
<b>Rituksimab</b>	Redukcija tumorske mase	Prva linija terapije(nakon RIS) za nedestruktivne PTLB, polimorfne PTLB ili monomorfni DLBCL; u kombinaciji s kemoterapijom kod svih non-DLBCL, CD20+ monomorfni podtipovi; preemptivna terapija
<b>Antiviralna terapija</b>	Cilja EBV	Još neutvrđena terapijska učinkovitost, ali obećavajući rezultati kod primjene u kombinaciji s lijekovima koji induciraju virusnu timidin kinazu
<b>Terapija u visokoj dozi i autologna transplantacije hematopoetskih matičnih stanica</b>	Redukcija tumorske mase	Relaps ili refraktorna PTLB

#### **4.2.1.REDUKCIJA IMUNOSUPRESIJE**

U većini slučajeva prvi korak u terapiji PTLB je redukcija imunosupresije s ciljem djelomične obnove EBV specifične stanične imunosti (limfocita T), a da se istovremeno ne inducira odbacivanje presatka (2). RIS dovodi do regresije PTLB u 20 do 80% poliklonalnih i monoklonalnih slučajeva PTLB, što je posljedica mnogo različitih faktora (2). Jedno od vjerojatnih objašnjenja za tu varijabilnost jest da ona reflektira heterogenost populacija uključenih u različite studije kao i

nestandardizirane postupke primjene redukcije imunosupresije u različitim centrima (83). Među najvećim studijama koje su se bavile redukcijom imunosupresije kao inicijalne terapije, jest „single-center“ studija u kojoj su retrospektivno analizirani ishodi korištenja isključivo RIS kao inicijalne terapije kod 67 PTLB pacijenata s transplantiranim solidnim organom (141). Kod 45% pacijenata postignut je odgovor na terapiju, i to potpuna remisija kod 37% i djelomična remisija kod 8% pacijenata (141). Dok je 17% pacijenata kod kojih je postignuta potpuna remisija, imalo je relaps bolesti (141). Reakcija akutnog odbacivanja presatka kao posljedica redukcije imunosupresije javila se u 32% pacijenata (141). Medijan preživljenja bio je 44 mjeseca kod pacijenata koji su liječeni samo RIS, te 9.5 mjeseci kod pacijenata kod kojih se nije reducirala imunosupresija ( $p=0.07$ ) (141). Velike lezije (tumorska lezija  $>7\text{cm}$  u promjeru), uznapređovali stadij (Ann Arbor stadij III ili IV) i starija dob ( $>50$  godina) predstavljaju pojedinačne rizike za izostanak ili smanjen odgovor na RIS (141,142). Nadalje, studija je pokazala da EBV negativne i monomorfne PTLB, ne pokazuju značajniju povezanost s terapijskim odgovorom u smislu lošijeg terapijskog ishoda, iako se za takve slučajeve PTLB pretpostavljalo da bi mogli predstavljati rizične faktore za lošiji ishod bolesti (141). Naime, studija je uključivala različite tipove alografta i značajan udio pacijenata s EBV negativnim PTLB (30% kohorte koja je liječena samo s RIS), čime je pokazano da RIS može biti učinkovita i kod EBV negativnih PTLB, svih histoloških podtipova i različitih tipova alografta uključujući i „visoko rizične“ organe kao što su srce i pluća (141). Luskin i sur. u svojoj studiji iz 2015. također u pokazali da vjerojatnost postizanja kompletne remisije kod EBV negativne PTLB vs. EBV pozitivne PTLB nije bila značajno različita u slučaju kada te terapija uključivala samo RIS (35% vs. 45% respectively,  $p=0.6$ ) ili rituksimab (43% vs. 47%) (12). Na temelju toga zaključili su da EBV status nije prediktivan za odgovor PTLB na terapiju (12).

Čest pristup redukciji imunosupresije uključuje redukciju inhibitora kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus) za 30-50% i prestanak davanja antimetaboličkih lijekova (azatioprin i mikofenolat mofetil, iako potonji ne pokazuje povezanost s nastankom PTLB) (139,143). Kod kritično bolesnih pacijenata s ekstenzivnom i životno ugrožavajućom bolesti, davanje svih neglukokortikoidnih imunosupresivnih lijekova bi se trebalo zaustaviti (2).

Za razliku od imunokompetentnih pacijenata, reevaluacija stadija limfoma se kod transplantiranih pacijenata najčešće radi nakon 2 do 4 tjedna nakon početka terapije, jer se terapijski odgovor javi rano (2). Ipak, taj vremenski period koji treba proći prije nego što se napravi reevaluacija i donese odluka o prelasku na alternativne terapijske intervencije još nije precizno definiran (83). Za većinu pacijenata očekuje se dokaz kliničkog odgovora na redukciju imunosupresije unutar 2-4 tjedna (141). U nedavnom kliničkom ispitivanju, neuspjela RIS se definirala kao stabilna bolest u 2-4 tjednu od početka primjene RIS-a ili progresivna bolest u bilo kojem trenutku (139). Međutim, Reshef i sur. pokazali su kao je medijan vremena u kojem se RIS pokazala kao neuspjela terapijska intervencija kod „non-respondera“ bio 45 dana (141); stoga, u obzir bi se trebala uzeti

mogućnost da se kod stabilnih pacijenata može čekati i do 6 tjedana prije reevalucije i daljnje intervencije (83). Daljnja intervencija u obzir dolazi u slučajevima parcijalne remisije ili izostanka odgovora na redukciju imunosupresije (2).

I konačno, kod redukcije imunosupresije od vitalne važnosti je praćenje presatka kako bi se na vrijeme uočilo akutno odbacivanje alografta (2). U jedinom prospektivnom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo RIS u sekvencijskom terapijskom protokolu za PTLB povezan s transplantacijom solidnih organa, akutno odbacivanje organa javilo se kod 37% pacijenata nakon redukcije imunosupresije (144), što je slično rezultatu retrospektivne studije Reshef i sur. koji su zabilježili akutno odbacivanje kod 32% pacijenata (141).

#### **4.2.2. KIRURŠKA I RADIOTERAPIJA**

Kompletna ili parcijalna kirurška resekcija, kao i lokalna radioterapija koriste se kao adjuktivna terapija redukciji imunosupresije (145). Kod lokaliziranih PTLB kirurškom i radioterapijom uz RIS može se postići dugotrajna remisija (146,147). Međutim teško je procijeniti da li se ta dugotrajna remisija može pripisati kirurgiji i radioterapiji ili redukciji imunosupresije (83). Kirurgija je također važna komponenta u liječenju lokalnih komplikacija kao što su gastrointestinalna krvarenja i perforacije (83).

#### **4.2.3. MONOKLONALNO ANTI-CD20 PROTUTIJELO**

Rituksimab, monoklonalno anti CD-20 protutijelo standardna je terapija za nedestruktivne PTLB, polimorfne PTLB ili monomorfne difuznom B-velikostaničnom limfomu slične PTLB koji je ne pokazuju terapijski odgovor na redukciju imunosupresije (2). Rituksimab je kao monoterapija rijetko učinkovit kod B-staničnih limfoma uznapredovalog stadija u imunokompetentnih pacijenata, međutim, kod njegove primjene kod PTLB pacijenata nakon RIS, zabilježene su potpune i nepotpune remisije (83). Studije su pokazale da ako se nakon redukcije imunosupresije, primjeni monoterapija rituksimabom u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine jednom tjedno kroz 4 tjedna, ukupni odgovor na terapiju nakon redukcije imunosupresije i 4 doze rituksimaba je 44-79%, s kompletnom remisijom u 20-55% slučajeva (2,139,140,148–152). Ovaj se pristup liječenju pokazao učinkovit u postizanju kompletne i parcijalne remisije CD-20+ limfoma, a istovremenom i kao terapija koja se dobro podnosi i ne pokazuje veliku toksičnost (83). To je navelo stručnjake da ispituju kakav bi učinak na ishod imalo produljenje terapije rituksimabom (151). U tu svrhu, Gonzalez Barca i sur. proveli su prospektivnu multicentričnu studiju faze 2 koja je uključivala PTLB pacijente kojima je transplantiran solidni organ (151). U ovoj studiji svi su pacijenti prvo bili tretirani redukcijom imunosupresije i 4 tjedne doze rituksimaba čime je kod 34,2% pacijenata postignuta

potpuna remisija (151). U sljedećem koraku su pacijenti kod kojih nije bila postignuta potpuna remisija tretirani s još 4 doze rituksimaba čime je remisija postignuta u 83.3% tih pacijenata (151). To znači da je stopa potpune remisije nakon primjene još 4 dodatne doze rituksimaba porasla s 34.2% na 60.5% (83,151).

Ovakvi rezultati potaknuli su daljnje prospektivne studije s rituksimabom. U prospektivnom multicentričnom kliničkom istraživanju faze 2 iz 2012. Trappe i sur. došli su do zaključka kako je sekvencijska imunokemoterapija s rituksimabom i CHOP-om (ciklofosfamid, doksorubicin, onkovin i prednizon) pogodna za liječenje CD20+ PTLB (140). U tom kliničkom istraživanju primijenjeni terapijski postupak bio je sljedeći: CD20+ PTLB pacijenti (i EBV pozitivne PTLB i EBV negativne PTLB) koji nisu pokazali terapijski odgovor na redukciju imunosupresije primili su kroz 4 tjedna 4 doze (1 doza tjedno) rituksimaba (375mg/m<sup>2</sup> intravenski) nakon čega je uslijedilo 4 tjedna bez terapije i 4 ciklusa CHOP-a (ciklofosfamid, doksorubicin, onkovin i prednizon) svaka 3 tjedna (140). U slučaju kada bi došlo do progresije bolesti tijekom monoterapije rituksimabom, odmah se krenulo s kemoterapijom (140). Rezultat je bio odličan. Medijan preživljena s ovakvim pristupom bio je 6.6 godina (95% CI 2.8-10.4) (140).

To kliničko ispitivanje je dovelo do sljedećeg kliničkog istraživanja faze 2 u kojem je primijenjen bio pristup poznat „kao po riziku stratificirana sekvencijska terapija“ (RSST, eng. „*risk-stratified sequential therapy*“) (139). Ta prospektivna multicentrična studija faze 2 uključivala je 152 pacijenta s transplantiranim solidnim organom s CD20+ PTLB koji nije pokazao terapijski odgovor na redukciju imunosupresije (139). Pacijenti su tretirani s 4 doze (1 doza tjedno) rituksimaba kroz 4 tjedna kao indukcijskom terapijom (139). Nakon reevaluacije, pacijenti s kompletnom remisijom, dalje su liječeni s još 4 dodatne doze rituksimaba koji su primali svakih 21 dan (svaka 2 tjedna jedna doza) kao terapiju konsolidacije(139). Svi ostali kod kojih nije postignuta potpuna remisija liječeni su s 4 ciklusa rituksimaba u kombinaciji s CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, onkovin i prednison) kemoterapijom svakih 21 dan (139). Rezultati su bili sljedeći: 111 od 126 pacijenata postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju (88%; 95% CI, 81% do 93%), od čega je 88 pacijenata postiglo kompletnu remisiju (70%; 95% CI, 61% do 77%) (139). Rezultati ove studije pokazali su da 25% pacijenata (oni koji su na monoterapiju rituksimabom odgovorili potpunom remisijom) ne treba kemoterapiju i da konsolidacijska terapija rituksimabom (8, a ne 4 doze doze rituksimaba) povećava vremenski period do progresije bolesti prevencijom relapsa (139). Općeniti zaključak bio je sljedeći: U B staničnim PTLB, stratifikacija terapije u rituksimab ili rituksimab + CHOP konsolidacijsku terapiju na temelju odgovora na indukcijsku terapiju rituksimabom je moguća, provediva, sigurna i učinkovita (139). Također terapijski odgovor na indukcijsku terapiju rituksimabom ostaje prognostički faktor za preživljenje bez obzira na stratifikaciju terapije (139).

Sve je veći broj dokaza koji podupiru upotrebu rituksimaba kao sljedećeg koraka u terapiji većine CD20+ B staničnih PTLB onda kada RIS ne rezultira kompletnom remisijom (83). Potencijalne

komplikacije povezane s rituksimabom uključuju sindrom lize tumora, prolongiranu depleciju B-limfocita s protrahiranom hipogamaglobulinemijom, perforacijom crijeva, CMV reaktivacijom i progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (83).

#### 4.2.4. CITOTOKSIČNA KEMOTERAPIJA

Primjena kemoterapije u liječenju PTLB indicirana je u slučajevima kada B stanična PTLB ne pokazuje terapijski odgovor na redukciju imunosupresije i rituksimaba u monoterapiji (139). U kliničkoj studiji faze dva u kojoj je R-CHOP kemoterapija bila primjenjivana za liječenje samo onih slučajeva kada PTLB nije odgovorila na redukciju imunosupresije i monoterapiju rituksimabom potpunom remisijom (RSST pristup) medijan preživljenja bio je 6.6 godina, što je dobar i obećavajući rezultat (139). Negativna strana primjene kemoterapije u liječenju PTLB je toksičnost i mortalitet povezan s terapijom („*TRM-treatment related mortality*“). U istoj studiji 12 pacijenta od ukupno 151 (8%) umrlo je od posljedica terapije („*treatment related mortality*“), a 5 ih je podleglo posljedicama infekcija (139). Najčešća infekcija je bila febrilna neutropenija (24 pacijenta), potom *C.difficile* kolitis (3 pacijenta), *P. jirovecii* pneumonija (3 pacijenta) i invazivna aspergiloza (3 pacijenta) (139). Dva od tri pacijenta koji su dobili *P. jirovecii* pneumoniju nisu primili antibiotsku profilaksu (139).

Kemoterapija se kao inicijalna terapija koristi u slučajevima perifernog T-staničnog limfoma, Hodgking-ovog limfoma, Burkitt-ovog limfoma i primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava (2). U tim slučajevima primjenjuje se standardna kemoterapija kojom se liječe i imunokompetentni pacijenti (2).

Pozitivna strana kemoterapije u liječenju PTLB jest bolja i dugotrajnija kontrola bolesti nego u slučaju monoterapije rituksimabom, a negativna strana je toksičnost, mortalitet povezan s terapijom te infekcijske komplikacije (83). Iz tog razloga uz kemoterapiju nužno je primijeniti i suportivnu terapiju faktorom stimulacije mijeloidnih staničnih loza (G-CSF) te pacijentu dati profilaktičnu terapiju za infekcijske komplikacije uključujući profilaksu za *P. jirovecii* pneumoniju (88).

#### 4.2.5 ADOPTIVNA IMUNOTERAPIJA

Epstein-Barr virus razvio je spektar strategija kako se sakriti od domaćinovog imunskog sustava i uspostaviti latentnu infekciju u memorijskim B limfocitima (153). U većini zdravih ljudi latentna infekcija ostane samo to, latentna infekcija koja ne uzrokuje nikakve dodatne probleme tijekom života (153). Međutim, kod pacijenata kod kojih postoji neravnoteža između učinkovitog imunskog sustava i sposobnosti virusa da uzrokuje malignu alteraciju B limfocita (npr. Imunosuprimirani



transplantirani pacijenti), javljaju se različiti tipovi tumora (153). Ekspresija različitih virusnih antigena na stanicama tih tumora čini ih pogodnima za adoptivnu imunoterapiju koja se uglavnom temelji na „*ex vivo*“ ekspanziji EBV specifičnih T-limfocita (153). Učinkovitost infuzije citotoksičnih T-limfocita (CTL) prvo je dokazana upravo kod PTLB pacijenta (153).

Citotoksični T-limfociti prepoznaju i latentne i litičke virusne antigene i mogu se detektirati u krvi svakog EBV pozitivnog imunokompetentnog čovjeka, dok ih u krvi transplantiranih imunosuprimiranih pacijenata nema (154). Citotoksični T-limfociti u prevenciji i/ili terapiji prvi puta su se upotrijebili za prevenciju i/ili terapiju PTLB pacijenata kojima su transplantirane matične hematopoetske stanice (154). Kod tih pacijenata PTLB je uglavnom porijekla upravo donorskih stanica, a CTL korišteni za liječenje PTLB shodno tome mogu se izolirati iz periferne krvi donora (154). S druge strane, kod PTLB pacijenta kojima je transplantiran solidni organ PTLB nastaje iz njegovih vlastitih B-limfocita, i nema donorske krvi iz koje bi se mogli ekstrahirati CTL (154). Haque i sur. proveli su multicentrično istraživanje kako bi utvrdili učinkovitost adoptivne imunoterapije kod pacijenata kojima je transplantiran solidni organ i koji imaju EBV pozitivnu PTLB, a čija PTLB nije pokazala terapijski odgovor na konvencionalne terapijske strategije (154). U istraživanje je bilo uključeno 33 pacijenta (154). EBV specifični citotoksični T-limfociti dobiveni su od EBV seropozitivnih donora krvi iz banki krvi diljem svijeta i davani su PTLB pacijentima na osnovu HLA podudarnosti i citotoksičnosti „*in vitro*“ (154). Rezultati su bili sljedeći: nakon 5 tjedana, u 64% pacijenata javio se terapijski odgovor (djelomični ili potpuni), a nakon 6 mj. terapijski odgovor postojao je u još 52% pacijenata (154). Pacijenti koji su primili HLA podudarnije CTL pokazali su bolji terapijski odgovor (154). S obzirom da se niti kod jednog pacijenta nisu pojavile komplikacije vezane uz terapiju, ovi rezultati sugeriraju kao je primjena alogenih CTL sigurna i pouzdana terapija za PTLB (154).

Negativna strana primjene CTL iz krvi donora kod pacijenta kojima su transplantirane hematopoetske matične stanice je velika učestalost reakcije presadak protiv domaćina (2,75). Također, s obzirom na to da su pacijenti s transplantiranim solidnim organima na imunosupresivnoj terapiji, da bi se učinkovito primjenili alogeni CTL, imunosupresivnu terapiju treba reducirati, čime se u opasnost dovodi preživljenje presatka (155). Idealno bi bilo stvoriti CTL otporne na imunosupresivnu terapiju (2,155). Ricardelli i sur. „*ex vivo*“ inženjeringom stvorili su EBV specifične citotoksične T-stanice otporne na takrolimus, međutim takav postupak je jako skup i zahtijeva tehnologije koje nisu uobičajeno dostupne (155,156). Također, na eksperimentima na miševima otkriveno je da je adoptivni transfer pamidronatom (bisfosfonatni lijek) ekspanziranih V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T limfocita također učinkovit kod liječenja PTLB (2,155).

#### **4.2.6. TERAPIJA PTLB U HSCT PACIJENATA**

Do sada opisani modaliteti liječenja (izuzev adoptivne imunoterapije) prvenstveno se odnose na liječenje PTLB kod pacijenata kojima je transplantiran solidni organ. Za terapijske opcije liječenja PTLB pacijenata koji su prošli autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica nedostaje podataka i kliničkih istraživanja (88). Prije no što su u praksu uvedene sadašnje metode liječenja, stopa mortaliteta od PTLB kod HSCT pacijenata bila je >80%, dok sa sadašnjim pristupima može biti značajno smanjena (157).

Najčešće korištena terapijska strategija je kombinacija rituksimaba i stanične imunoterapije (EBV specifični citotoksični T limfociti) (88). Prema postojećoj literaturi kao najučinkovitija se pokazala preemtivna terapija kombinacijom rituksimaba i EBV specifičnih CTL donora s visokim stopama preživljenja (157). Korištenje te terapije kod već razvijene PTLB manje je djelotvorno nego preemtivna terapija (157). U terapiji je idealno koristiti infuzije EBV specifičnih CTL porijeklom iz krvi samog donora matičnih stanica, ali ako krv donora nije dostupna, onda se mogu koristiti i EBV specifični CTL treće strane, naravno ako su HLA- podudarni (88).

Kemoterapija se pokazala kao neučinkovita u liječenju ovih PTLB i nije povezana s boljim preživljenjem (88,157). Ako se koristi, to je jedino u slučaju terapije spašavanja HSCT-PTLB (88).

#### **4.2.7. TERAPIJA PTLB SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA**

Postransplantacijske limfoproliferativne bolesti rijetko imaju lokalizaciju u središnjem živčanom sustavu (83). Primarna PTLB središnjeg živčanog sustava može se manifestirati kao izolirani limfom u SŽS ili uz ekstrakranijalne lokalizacije (83). Zbog svoje agresivnosti i lošeg prognostičkog značaja, liječenje primarne PTLB središnjeg živčanog sustava zahtijeva drugačiji pristup liječenju od drugih, manje agresivnih PTLB.

Kao prva linija terapije kojom se liječi primarni PTLB središnjeg živčanog sustava preporuča se ista strategija koja se koristi i kod primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava imunokompetentnih pacijenata (83). Kao indukcijska terapija preporuča se MATRix režim, imunokemoterapija s metotreksatom, citarabinom, tiotepom i rituksimabom (158). Kao konsolidacijska terapija preporuča se radioterapija cijeloga mozga (WBRT, whole brain radiotherapy) i autologna transplantacija matičnih stanica (159). Ukoliko pacijent nije u stanju tolerirati ovako agresivnu terapiju ili se radi o stabilnom pacijentu koji je PTLB razvio u ranom periodu poslije transplantacije kao inicijalna terapija preporuča se sistemska terapija rituksimabom, redukcijom imunosupresije i primjena antiviralnih lijekova (83).

#### 4.2.8. NOVE STRATEGIJE U LIJEČENJU PTLB

Postoji potreba za učinkovitim i minimalno toksičnim terapijskim opcijama za pacijente kod kojih inicijalna terapija ne uspije (2). Na eksperimentalnoj razini ispituje se moguća učinkovitost imunoterapije (EBV CTL, imunomodulatori, checkpoint inhibitori itd.), monoklonalnih protutijela (brentuksimab vedotin anti-CD30 protutijelo), inhibitora malih molekula (ibrutinib-inhibitor Bruton tirozin kinaze), inhibitora proteasoma (bortezomib) te kemoterapije (88).

#### 4.3. PROGNOZA

Uvođenje rituksimaba u terapiju PTLB, primjena terapija prilagođenih različitim tipovima PTLB i bolja suportivna terapija poboljšali su terapijske ishode kao i sveukupno preživljenje pacijenata s PTLB (2,139). U već opisanoj PTLB-1 kliničkoj studiji faze 2 medijan preživljenja bio je 6.6 godina što je superiornije u odnosu na do tada postizane rezultate u vidu ukupnog preživljenja (139). Iako su postojali pokušaji razvitka prognostičkog bodovnog sustava prilagođenog za PTLB, za sad još ne postoji standardizirani prognostički bodovni sustav za PTLB (2,83). Najbliže standardiziranom prognostičkom sustavu za PTLB za sada su IPI bodovni sustav (međunarodni prognostički indeks) te bodovni sustav razvijen na temelju Francuskog registra posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti (2,85).

IPI bodovni sustav inače se koristi za određivanje prognoze kod imunokompetentnih pacijenta koji boluju od limfoma, ali mnogi ga hematolozi i onkolozi koriste kao alat za identifikaciju prognostičkih podskupina kod agresivnih limfoma, tj. za identifikaciju PTLB pacijenata s možebitnim lošijim krajnjim ishodom bolesti (2). IPI bodovni sustav sastoji se od pet varijabli: 1. dob pacijenta, 2. opće stanje pacijenta, 3. stadij limfoma, 4. razina laktat dehidrogenaze, 5. broj ektranodalnih lokalizacija tumora (2).

PTLB limfomi razlikuju se od limfoma u imunokompetentnih pacijenata po mnogim karakteristikama uključujući specifičnu patofiziologiju, predilekcijska mjesta i strategije liječenja (85). Stoga su Caillard i sur. na temelju Francuskog registra PTLB stvorili prognostički bodovni sustav koji bi bio specifičan za PTLB (85). Studija je uključivala 500 PTLB pacijenata kojima je transplantiran bubreg (85). U toj populaciji pacijenata 5-godišnje preživljenje iznosilo je 53% dok je 10-godišnje preživljenje iznosilo 43% (85). Identifikacijom karakteristika pacijenata i ishoda njihove bolesti, te analizom istih multivarijabilnom analizom Caillard i sur. utvrdili su varijable koje imaju značenje individualnih prognostički faktora i razvili prognostički bodovni sustav na temelju tih varijabli (85). U individualne prognostičke faktore spadaju: 1. dob >55 godina; 2. serumski kreatinin >133  $\mu\text{mol/L}$ ; 3. povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze; 4. diseminirani limfom; 5. lezije u SŽS; 6. invazija seroznih membrana; 7. monomorfna PTLB; i 8. T-stanična PTLB (85). Prognostički bodovni sustav stvoren je na temelju 5 varijabli izmjerenih u trenutku postavljanja dijagnoze kako je

prikazano u Tablici 3. (85). Prema broju bodova pacijenti su klasificirani u skupine niskog (0 bodova), umjerenog (1 bod), visokog (2 do 3 boda) i visokog rizika za smrt (4-5 bodova) (85). 10-godišnje preživljenje bilo je 85% za skupinu niskog, 80% za skupinu umjerenog, 56% za skupinu visokog i 0% za skupinu vrlo visokog rizika za smrt (85).

**Tablica 3.** Prognostički bodovni sustav za PTLB. Prema: Caillard i sur. (85)

<u>Prognostički faktor</u>		<u>Bodovi</u>
Dob >55 godina		1
Kreatinin >133 $\mu$ mol/L	Dob <55 godina	1
	Dob >55 godina	2
Povišen LDH		1
Diseminirana PTLB		1
Monomorfna histologija		1

Kao neovisni prognostički faktori identificirani su još i terapijski odgovor na rituksimab (bolji odgovor, bolje preživljenje) i transplantacija torakalnih organa (lošija prognoza) (160).

#### **4.3.1. PONOVA TRANSPLANTACIJA NAKON PTLB**

U slučajevima kada pacijent preživi hematološku malignost, ali u procesu liječenja izgubi presadak i bude ponovno podvrgnut transplantaciji izgubljenog organa, postoji teoretska mogućnost da opet razvije posttransplantacijsku limfoproliferativnu bolest kao komplikaciju ponovne transplantacije (1). To dovodi u pitanje smisao ponovne transplantacije. Međutim, Francuska studija koja je uključivala 52 pacijenta s transplantiranim bubregom i u kojoj je ukupan broj ponovnih transplantacija nakon PTLB bio 55, pokazala je da je medijan vremena od dijagnoze PTLB do ponovne transplantacije bio 90 mjeseci, a PTLB se nakon ponovne transplantacije pojavila kod samo jednog pacijenta (161). Zaključak studije bio je da je pojava PTLB nakon ponovne transplantacije rijetka pojava (161).

## 5. ZAKLJUČAK

Postransplantacijske limfoproliferativne bolesti heterogena su skupina neoplazmi koje se javljaju kod transplantiranih pacijenata kao posljedica terapijske imunosupresije. S obzirom na mortalitet, PTLB jedna su od najopasnijih i najozbiljnijih komplikacija transplantacije solidnih organa i hematopoetskih matičnih stanica. Nažalost, za PTLB još ne postoje standardizirani dijagnostički, preventivni i terapijski protokoli. Uzrok tome je rijetkost ove komplikacije, što za posljedicu ima nedostatak prospektivnih kliničkih studija koje bi dale odgovore na pitanja o optimalnom probiru, profilaksi, preemtivnoj terapiji i terapiji PTLB. Prema dosadašnjim spoznajama, nastalim uglavnom na temelju retrospektivnih, ali i nešto prospektivnih studija, primjena rituksimaba, adoptivne imunoterapije i RSST terapijskog pristupa u sklopu odgovarajućih profilaktičkih, preemtivnih i terapijskih pristupa značajno mogu smanjiti incidenciju PTLB kao i poboljšati preživljenje.

Budućnost kliničkih istraživanja okrenuta je prema kliničkim studijama koje će pokušati pronaći optimalne metode za probir pacijenata pod rizikom za PTLB, adekvatnu profilaksu i preemtivnu terapiju, prvenstveno se bazirajući na neinvazivne dijagnostičke parametre kao što su biomarkeri. Što se same terapije PTLB tiče, trenutno aktivne kliničke studije koje ispituju terapijsku vrijednost monoklonalnih protutijela, inhibitora preotasoma, „*checkpoint*“ inhibitora te inhibitora Btk-ove tirozin kinaze čine se obećavajućima.

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem dragoj mentorici, prof.dr.sc. Slobodanki Ostojić Kolonić, na strpljenju i nesebičnoj podršci prilikom izrade ovoga diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima koji su mi obogatili studentske dane i pretvorili ih u jedno prekrasno sjećanje.

Hvala mojoj najboljoj prijateljici Tonki što uvijek ima vremena za mene.

Najveća hvala mojim roditeljima Tanji i Željku, sestri Petri i bratu Luki na neizmjernej potpori, strpljenju i ljubavi.

## 7. LITERATURA

1. Dharnidharka VR. Comprehensive review of post-organ transplant hematologic cancers. *Am J Transplant*. 2018;18(3):537–49.
2. Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378(6):549–62.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA [Internet]*. 2011 Nov 2;306(17):1891–901. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>
4. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, Van Der Velden W, 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. *Clin Infect Dis*. 2013;57(6):794–802.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
6. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2016;2(1):15088. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.88>
7. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. 2011;5019–32.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016;127(20):2375–90.
9. Malyszko J. Post-transplant lymphoproliferative disorder: risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;1–3.
10. Swerdlow S, Webber S, Chadburn A, Ferry J. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. p. 453–62.
11. Weisenburger DD, Gross TG. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a heterogeneous conundrum. *Br J Haematol*. 2017;179:854–6.
12. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2665–73.
13. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature [Internet]*. 2000;403(6769):503–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/35000501>
14. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. 2004;103(1):275–82.
15. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359:2313–23.
16. Morscio J, Dierickx D, Ferreira JF, Bittoun E, Herreman A, Cools J, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative.

2013;(November 2012):1305–16.

17. Courville EL, Yohe S, Chou D, Nardi V, Lazaryan A, Thakral B, et al. EBV-negative monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders are pathologically distinct from EBV-positive cases and frequently contain TP53 mutations. *Mod Pathol* [Internet]. 2016;29(10):1200–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.130>
18. Penn I, Hammonnd W, L B, Starzl T. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transpl Proc*. 1969;106–12.
19. De Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(1):45–55.
20. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson I V., Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: An analysis of the U.S. national transplant database. *Transplantation*. 2012;94(10):990–8.
21. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: Report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant*. 2012;12(3):682–93.
22. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95(1):240–6.
23. Hussain SK, Makgoeng SB, Everly MJ, Goodman MT, Martínez-Maza O, Morton LM, et al. HLA and Risk of Diffuse Large B cell Lymphoma after Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(11):2453–60.
24. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Valley PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95(3):470–8.
25. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 Nov 1;54(11):2433–40. Available from: <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.780655>
26. Quinlan S, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206–9.
27. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 19;28(6):1038–46. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4961>
28. Kasiske BL, Kukla A, Thomas D, Ives JW, Snyder JJ, Qiu Y, et al. Lymphoproliferative disorders after adult kidney transplant: Epidemiology and comparison of registry report with claims-based diagnoses. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011;58(6):971–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.07.015>
29. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C, Biomedical C. Comparison of the Incidence of Malignancy in Recipients of Different Types of Organ : A UK Registry Audit. 2010;1889–96.
30. Morton M, Coupes B, Ritchie J, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients: survival and prognosis. *Leuk*



Lymphoma [Internet]. 2016 Feb 1;57(2):299–305. Available from: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1050391>

31. Lauzurica R, Bayes B, Frias C. Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney transplant recipients: clinical features and relationship to Epstein-Barr virus. *Transpl Proc* [Internet]. 2003;35(5):1720–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12534>
32. Green M, Michaels MG. Epstein-barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL. 3):41–54.
33. Iasella CJ, Winters SA, Kois A, Cho J, Hannan SJ, Koshy R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis lung transplant recipients are at increased risk for EBV-associated posttransplant lymphoproliferative disorder and worse survival. *Am J Transplant*. 2019;0–2.
34. Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder - A literature review. *Pediatr Nephrol*. 2004 May 1;19:369–77.
35. Hertig A, Zuckermann A. Rabbit antithymocyte globulin induction and risk of post-transplant lymphoproliferative disease in adult and pediatric solid organ transplantation: An update. *Transpl Immunol* [Internet]. 2015 Jun;32(3):179—187. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2015.04.003>
36. Martin SI, Dodson B, Wheeler C, Davis J, Pesavento T, Bumgardner GL. Monitoring infection with Epstein-Barr virus among seromismatch adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(5):1058–63.
37. Singh N, Samavedi S, Rajab A. of Kidney Diseases and Transplantation Case Report Post-Kidney Transplant Large Bowel Lymphoproliferative Disorder. 2014;25(3):621–4.
38. Rahimzadeh N, Otukesh H, Hoseini R, Riahifard A. Pretransplant Epstein-Barr virus serostatus and incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplants. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(4):299–302.
39. Colombini E, Guzzo I, Morolli F, Longo G, Russo C, Lombardi A, et al. Viral load of EBV DNAemia is a predictor of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2017;32(8):1433–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3627-2>
40. Rego Silva J, Macau RA, Oliveira Coelho H, Camelo F, Cruz P, Mateus A, et al. Late-Onset Post-transplantation Central Nervous System Lymphoproliferative Disorder: Case Report. *Transpl Proc* [Internet]. 2018;50(3):857–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.018>
41. Liu M, Husain S, Famure O, Li Y, Kim SJ. Incidence, Risk Factors, Clinical Management, and Outcomes of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant*. 2019;
42. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation Assessment of the Risk of Lymphoproliferative Disorder. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 May 1;20(5):1346–53. Available from: <https://doi.org/10.1093/clinids/20.5.1346>
43. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis*. 2001;3(2):70–8.
44. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2007 Jul 7;370(9581):59–67. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)

45. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac- transplant recipients. *New England J Med*. 1990;323(25):1723–8.
46. Cho PS, Mueller NJ, Cameron AM, Cina RA, Coburn RC, Hettiaratchy S, et al. Risk factors for the development of post-transplant lymphoproliferative disorder in a large animal model. *Am J Transplant*. 2004;4(8):1274–82.
47. Fernberg P, Edgren G, Adami J, Ingvar Å, Bellocco R, Tufveson G, et al. Time Trends in Risk and Risk Determinants of Non-Hodgkin Lymphoma in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant [Internet]*. 2011 Nov 1 [cited 2020 Apr 10];11(11):2472–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2011.03704.x>
48. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche H-U. Associations Between EBV Serostatus and Organ Transplant Type in PTLTD Risk: An Analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant [Internet]*. 2012 Apr 1 [cited 2020 Apr 10];12(4):976–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2011.03893.x>
49. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. Dissociation of Depletional Induction and Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Kidney Recipients Treated With Alemtuzumab. *Am J Transplant [Internet]*. 2007 Nov 1 [cited 2020 Apr 10];7(11):2619–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2007.01972.x>
50. Dharnidharka VR, Stevens G. Risk for post-transplant lymphoproliferative disorder after polyclonal antibody induction in kidney transplantation. *Pediatr Transplant [Internet]*. 2005 Oct 1 [cited 2020 Apr 10];9(5):622–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3046.2005.00361.x>
51. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant [Internet]*. 2013 Mar 1 [cited 2020 Apr 10];13(s4):107–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12104>
52. Marks WH, Ilesley JN, Dharnidharka VR. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in kidney and heart transplant recipients receiving thymoglobulin: A systematic review. *Transplant Proc*. 2011 Jun 1;43(5):1395–404.
53. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children [Internet]. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2014 [cited 2020 Apr 10]. p. 549–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1314376>
54. Herzig KA, Juffs HG, Norris D, Brown AM, Gill D, Hawley CM, et al. A single-centre experience of post-renal transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Int [Internet]*. 2003 Jul 1 [cited 2020 Apr 10];16(7):529–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1432-2277.2003.tb00343.x>
55. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after Solid Organ Transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *Am J Transplant*. 2004;4(2):222–30.
56. Martinez OM, de Gruijl FR. Molecular and Immunologic Mechanisms of Cancer Pathogenesis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant [Internet]*. 2008 Nov 1 [cited 2020 Apr 10];8(11):2205–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2008.02368.x>
57. Durnian JM, Mk R, Tatham SR, Batterbury M, Kaye SB. Cyclosporin-A associated malignancy. Vol. 1, *Clinical Ophthalmology*. Dove Press; 2007 Feb.
58. Grinyó J, Charpentier B, Pestana JM, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Reyes-Acevedo R, et al. An Integrated Safety Profile Analysis of Belatacept in Kidney Transplant Recipients.

Transplantation [Internet]. 2010 Dec 27 [cited 2020 Apr 10];90(12):1521–7. Available from: <http://journals.lww.com/00007890-201012270-00045>

59. Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho P-L, Harmon WE. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in the United States: Young Caucasian Males are at Highest Risk. *Am J Transplant* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2020 Apr 10];2(10):993–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-6143.2002.21019.x>
60. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Banks PM, Sobocinski KA, Horowitz MM, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. 2009;113(20):4992–5001.
61. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of Lymphoproliferative Disorders After Bone Marrow Transplantation: A Multi-Institutional Study - PubMed. *Blood* [Internet]. 1999 Oct [cited 2020 Apr 10];94:2208–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498590/>
62. Hale G, Waldmann H. Risks of Developing Epstein-Barr Virus-Related Lymphoproliferative Disorders After T-cell-depleted Marrow Transplants. *CAMPATH Users - PubMed. Blood* [Internet]. 1998 [cited 2020 Apr 10];91(8):3079–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9531622/>
63. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Borrello IM, Brodsky RA, Fuchs EJ, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Oct 18;19(10):1514–7.
64. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, Barker JN, Tolar J, Van Burik JAH, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2874–80.
65. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Medicine: Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* (80- ). 2005 Sep 16;309(5742):1871–4.
66. Hofbauer GFL, Attard NR, Harwood CA, McGregor JM, Dziunycz P, Iotzova-Weiss G, et al. Reversal of UVA Skin Photosensitivity and DNA Damage in Kidney Transplant Recipients by Replacing Azathioprine. *Am J Transplant* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 Apr 13];12(1):218–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2011.03751.x>
67. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*. 1998 Sep 1;9(3):395–404.
68. Babcock GJ, Hochberg D, Thorley-Lawson DA. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. 2000;13(4):497–506.
69. Macedo C, Donnenberg A, Popescu I, Reyes J, Abu-Elmagd K, Shapiro R, et al. EBV-specific memory CD8+ T cell phenotype and function in stable solid organ transplant patients. *Transpl Immunol*. 2005 Jun 1;14(2):109–16.
70. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O'Donnell E, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: Implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1611–8.
71. Harris-Arnold A, Arnold CP, Schaffert S, Hatton O, Krams SM, Esquivel CO, et al. Epstein-Barr Virus Modulates Host Cell MicroRNA-194 to Promote IL-10 Production and B

Lymphoma Cell Survival. *Am J Transplant* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Apr 13];15(11):2814–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.13375>

72. Uchida J, Yasui T, Takaoka-Shichijo Y, Muraoka M, Kulwichit W, Raab-Traub N, et al. Mimicry of CD40 signals by Epstein-Barr virus LMP1 in B lymphocyte responses. *Science* (80- ). 1999 Oct 8;286(5438):300–3.
73. Snow AL, Martinez OM. Epstein-Barr virus: Evasive maneuvers in the development of PTLD. Vol. 7, *American Journal of Transplantation*. *Am J Transplant*; 2007. p. 271–7.
74. Cohen JI, Bollard CM, Khanna R, Pittaluga S. Current understanding of the role of Epstein-Barr virus in lymphomagenesis and therapeutic approaches to EBV-associated lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(SUPPL. 1):27–34.
75. Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S, Rosenthal JT, Shaw BW, Atchison RW, et al. REVERSIBILITY OF LYMPHOMAS AND LYMPHOPROLIFERATIVE LESIONS DEVELOPING UNDER CYCLOSPORIN-STEROID THERAPY. *Lancet*. 1984 Mar 17;323(8377):583–7.
76. Fink SEK, Gandhi MK, Nourse JP, Keane C, Jones K, Crooks P, et al. A comprehensive analysis of the cellular and EBV-specific microRNAome in primary CNS PTLD identifies different patterns among EBV-associated tumors. *Am J Transplant*. 2014 Nov 1;14(11):2577–87.
77. Finalet Ferreira J, Morscio J, Dierickx D, Vandenberghe P, Gheysens O, Verhoef G, et al. EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Diffuse Large B Cell Lymphomas Have Distinct Genomic and Transcriptomic Features. *Am J Transplant*. 2016 Feb 1;16(2):414–25.
78. Menter T, Juskevicius D, Alikian M, Steiger J, Dirnhofer S, Tzankov A, et al. Mutational landscape of B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2017 Jul 1;178(1):48–56.
79. Margolskee E, Jobanputra V, Jain P, Chen J, Ganapathi K, Nahum O, et al. Genetic landscape of T- and NK-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncotarget*. 2016;7(25):37636–48.
80. Kinch A, Cavalier L, Bengtsson M, Baecklund E, Enblad G, Backlin C, et al. Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Dec 1;14(12):2838–45.
81. Olagne J, Caillard S, Gaub MP, Chenard MP, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders: Determination of donor/recipient origin in a large cohort of kidney recipients. *Am J Transplant*. 2011 Jun;11(6):1260–9.
82. Federmann B, Bonzheim I, Schittenhelm J, Quintanilla-Martinez L, Mankel B, Vogel W, et al. EBV-negative aggressive B-cell lymphomas of donor origin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of three cases. *Leuk Lymphoma*. 2016 Nov 1;57(11):2603–11.
83. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):1–22.
84. Aull MJ, Buell JF, Trofe J, First MR, Alloway RR, Hanaway MJ, et al. Experience with 274 cardiac transplant recipients with posttransplant lymphoproliferative disorder: A report from the Israel penn international transplant tumor registry. *Transplantation*. 2004 Dec 15;78(11):1676–82.
85. Caillard S, Porcher R, Provot F, Dantal J, Choquet S, Durrbach A, et al. Post-transplantation

lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: Report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1302–9.

86. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, Ekman T, Molin D, Tufveson G, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(5):669–79.
87. Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, Ristow KM, Larson TS, Walker RC, et al. Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: Are they two different diseases? *Transplantation*. 2005 Jan 27;79(2):244–7.
88. DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, Catlett JP. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2018;182(3):330–43.
89. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, Pinkerton CR, Rosolen A, Patte C, et al. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2106–11.
90. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 3059–67.
91. Panagiotidis E, Quigley AM, Pencharz D, Ardeshtna K, Syed R, Sajjan R, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma*. 2014 Mar;55(3):515–9.
92. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye AB, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation*. 2008 Mar;85(5):707–12.
93. McCormack L, Hany TI, Hübner M, Petrowsky H, Mullhaupt B, Knuth A, et al. How useful is PET/CT imaging in the management of post-transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation? *Am J Transplant*. 2006 Jul;6(7):1731–6.
94. von Falck C, Maecker B, Schirg E, Boerner AR, Knapp WH, Klein C, et al. Post transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant patients: A possible role for [18F]-FDG-PET(/CT) in initial staging and therapy monitoring. *Eur J Radiol*. 2007 Sep;63(3):427–35.
95. Macedo C, Zeevi A, Bentejewski C, Popescu I, Green M, Rowe D, et al. The impact of EBV load on T-cell immunity in pediatric thoracic transplant recipients. *Transplantation*. 2009 Jul;88(1):123–8.
96. Takehana CS, Twist CJ, Mosci C, Quon A, Mittra E, Jagaru A. 18F-FDG PET/CT in the management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder. *Nucl Med Commun*. 2014 Mar;35(3):276–81.
97. Vali R, Punnett A, Bajno L, Moineddin R, Shammas A. The value of 18F-FDG PET in pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disorder at initial diagnosis. *Pediatr Transplant*. 2015 Dec 1;19(8):932–9.
98. Zimmermann H, Denecke T, Dreyling MH, Franzius C, Reinke P, Subklewe M, et al. End-of-Treatment Positron Emission Tomography after Uniform First-Line Therapy of B-Cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Identifies Patients at Low Risk of Relapse in the Prospective German PTLN Registry. *Transplantation*. 2018 May 1;102(5):868–75.

99. Dierickx D, Tousseyn T, Requilé A, Verscuren R, Sagaert X, Morscio J, et al. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica*. 2013;98(5):771–5.
100. Swerdlow SH, Webber SA, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue (revised)*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. p. 453–64.
101. Young L, Alfieri C, Hennessy K, Evans H, O'hara C, Anderson KC, et al. Expression of Epstein–Barr Virus Transformation–Associated Genes in Tissues of Patients with EBV Lymphoproliferative Disease. *N Engl J Med*. 1989 Oct 19;321(16):1080–5.
102. Fanaian NK, Cohen C, Waldrop S, Wang J, Shehata BM. Epstein-Barr Virus (EBV)-encoded RNA: Automated In-Situ Hybridization (ISH) compared with manual ISH and immunohistochemistry for detection of EBV in pediatric lymphoproliferative disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2009 May;12(3):195–9.
103. Meru N, Davison S, Whitehead L, Jung A, Mutimer D, Rooney N, et al. Epstein-Barr virus infection in paediatric liver transplant recipients: Detection of the virus in post-transplant tonsillectomy specimens. In: *Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology*. *Mol Pathol*; 2001. p. 264–9.
104. Preiksaitis JK. Epstein-Barr viral load testing: Role in prevention diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorders. In: Dharnidharka VR, Green MR, Webber SA, editors. *Post-Transplant lymphoproliferative disorders*. Berlin and Heidelberg: Springer; 2010. p. 45–68.
105. Preiksaitis JK, Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Caliendo AM, Miller GG. Interlaboratory Comparison of Epstein-Barr Virus Viral Load Assays. *Am J Transplant [Internet]*. 2009 Feb 1 [cited 2020 Apr 20];9(2):269–79. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2008.02514.x>
106. Rychert J, Danziger-Isakov L, Yen-Lieberman B, Storch G, Buller R, Sweet SC, et al. Multicenter comparison of laboratory performance in cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viral load testing using international standards. *Clin Transplant*. 2014 Dec 1;28(12):1416–23.
107. Hakim H, Gibson C, Pan J, Srivastava K, Gu Z, Bankowski MJ, et al. Comparison of various blood compartments and reporting units for the detection and quantification of Epstein-Barr virus in peripheral blood. *J Clin Microbiol*. 2007 Jul;45(7):2151–5.
108. De Paoli P, Pratesi C, Bortolin MT. The Epstein Barr virus DNA levels as a tumor marker in EBV-associated cancers. Vol. 133, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. *J Cancer Res Clin Oncol*; 2007. p. 809–15.
109. Stevens SJC, Verschuuren EAM, Verkuijlen SAWM, Van Den Brule AJC, Meijer CJLM, Middeldorp JM. Role of Epstein-Barr virus DNA load monitoring in prevention and early detection of post-transplant lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(4):831–40.
110. Höcker B, Fickenscher H, Delecluse H-J, Böhm S, Küsters U, Schnitzler P, et al. Epidemiology and Morbidity of Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Multicenter, Prospective Study. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2012 Oct 5;56(1):84–92. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis823>
111. Gulley ML, Tang W. Using epstein-barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. Vol. 23, *Clinical Microbiology Reviews*. *Clin Microbiol Rev*; 2010. p. 350–66.

112. Martinez OM. Biomarkers for PTLD diagnosis and therapies. *Pediatr Nephrol*. 2019;
113. Soo J, Schroers-Martin J, Garofalo A, Kurtz D, D'Emilio N, Luikart H, et al. Early Detection of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder Using Circulating Tumor DNA. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019;38(4):S12–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.014>
114. Barton M, Wasfy S, Hébert D, Dipchand A, Fecteau A, Grant D, et al. Exploring beyond viral load testing for EBV lymphoproliferation: Role of serum IL-6 and IgE assays as adjunctive tests. *Pediatr Transplant*. 2010 Nov;14(7):852–8.
115. Engels EA, Preiksaitis J, Zingone A, Landgren O. Circulating antibody free light chains and risk of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2012 May;12(5):1268–74.
116. Haque T, Chaggar T, Schafers J, Atkinson C, McAulay KA, Crawford DH. Soluble CD30: A serum marker for Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases. *J Med Virol*. 2011 Feb;83(2):311–6.
117. Schiffer L, Henke-Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, et al. CXCL13 as a novel marker for diagnosis and disease monitoring in pediatric PTLD. *Am J Transplant*. 2012 Jun;12(6):1610–7.
118. Kinch A, Sundström C, Tufveson G, Glimelius I. Association between HLA-A1 and -A2 types and Epstein–Barr virus status of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma*. 2016 Oct 2;57(10):2351–8.
119. Lee TC, Savoldo B, Barshes NR, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, et al. Use of cytokine polymorphisms and Epstein - Barr virus viral load to predict development of post-transplant lymphoproliferative disorder in paediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2006 May;20(3):389–93.
120. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2112–8.
121. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer*. 2013 Jun 15;119(12):2300–8.
122. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: What is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar 1;3(SUPPL. 2):S87–100.
123. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary epstein-barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan;24(1):193–209.
124. Carpentier L, Tapiero B, Alvarez F, Viau C, Alfieri C. Epstein-Barr Virus (EBV) Early-Antigen Serologic Testing in Conjunction with Peripheral Blood EBV DNA Load as a Marker for Risk of Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *J Infect Dis*. 2003 Dec 15;188(12):1853–64.
125. Wagner H-J, Wessel M, Jabs W, Smets F, Fischer L, Offner G, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of epstein-barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction<sup>1,2</sup>. *Transplantation* [Internet]. 2001 Sep 27 [cited 2020 Apr 19];72(6):1012–9. Available from: <http://journals.lww.com/00007890-200109270-00006>
126. Stevens SJC, Verschuuren EAM, Pronk I, Van Der Bij W, Harmsen MC, The TH, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk

patients. *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1165–71.

127. Cho Y-U, Chi H-S, Jang S, Park SH, Park C-J. Pattern Analysis of Epstein-Barr Virus Viremia and Its Significance in the Evaluation of Organ Transplant Patients Suspected of Having Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2020 Apr 19];141(2):268–74. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/141/2/268/1762206>
128. Van Esser JWJ, Van Der Holt B, Meijer E, Niesters HGM, Trenschel R, Thijsen SFT, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):972–8.
129. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, Vogl DT, Arnoldi S, Kotloff R, et al. EBV PCR in the Diagnosis and Monitoring of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: Results of a Two-Arm Prospective Trial. *Am J Transplant* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2020 Apr 19];8(5):1016–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2008.02183.x>
130. Semenova T, Lupo J, Alain S, Perrin-Confort G, Grossi L, Dimier J, et al. Multicenter Evaluation of Whole-Blood Epstein-Barr Viral Load Standardization Using the WHO International Standard. *Am Soc Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 19]; Available from: <http://jcm.asm.org/>
131. Styczynski J, Van Der Velden W, Fox CP, Engelhard D, De La Camara R, Cordonnier C, 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. Vol. 101, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2016. p. 803–11.
132. Kanakry J, Hegde A, Blood CD-, Journal T, 2016 undefined. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. *ashpublications.org* [Internet]. [cited 2020 Apr 19]; Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/127/16/2007/34862>
133. Worth A, Conyers R, Cohen J, Jagani M, Chiesa R, Rao K, 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. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(3):377–85.
134. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLTD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Sep;5(9):2222–8.
135. Miller GG, Kaplan B. Prophylaxis versus Preemptive Protocols for CMV: Do They Impact Graft Survival? *Am J Transplant* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2020 May 29];8(5):913–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2008.02181.x>
136. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(4):857–66.
137. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: A persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. Vol. 49, *Bone Marrow Transplantation*. Bone Marrow Transplant; 2014. p. 163–7.
138. Green M, Reyes J, Webber S, Rowe D. The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. Vol. 3, *Transplant Infectious Disease*. *Transpl Infect Dis*; 2001. p. 97–103.



139. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or r-chop consolidation in an international, prospective, multicenter Phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):536–43.
140. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, 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. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):196–206.
141. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiladis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2011 Feb;11(2):336–47.
142. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* [Internet]. 2001;71(8). Available from: [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2001/04270/REDUCTION\\_IN\\_IMMUNOSUPPRESSION\\_AS\\_INITIAL\\_THERAPY.12.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2001/04270/REDUCTION_IN_IMMUNOSUPPRESSION_AS_INITIAL_THERAPY.12.aspx)
143. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Feb 9 [cited 2020 Apr 24];149(5):693–705. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2010.08160.x>
144. Swinnen LJ, Leblanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2008 Jul 27;86(2):215–22.
145. Dror Y, Greenberg M, Taylor G, Superina R, Hébert D, West L, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation*. 1999 Apr 15;67(7):990–8.
146. Webber SA, Green MR. Post-transplant lymphoproliferative disorder and malignancy. In: Fine RA, Webber SA, Olthoff KM, Kelly DA, Harmon WE, editors. *Pediatric solid organ transplantation*. 2nd ed. Malden: Blackwell Publishing Inc.; 2007. p. 114–23.
147. Preiksaitis JK, Cockfield SM, Peters A. Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorders after transplantation. In: Ljungman P, Sydman D, Boeckh M, editors. *Transplant Infection*. 4th ed. Berlin and Heidelberg: Springer International Publishing; 2016. p. 477–512.
148. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2901–6.
149. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: Results of a phase II trial. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1661–7.
150. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dörken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: Proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007 Aug 24;86(8):599–607.
151. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bauen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007 Nov;92(11):1489–94.

152. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: Results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3053–7.
153. Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, Martorelli D, Muraro E, Comoli P, et al. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: A rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*. 2010 Oct 1;95(10):1769–77.
154. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. 2007 [cited 2020 May 17]; Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/110/4/1123/1479510/zh801607001123.pdf>
155. Dharnidharka VR, Mohanakumar T. New approaches to Treating B-Cell Cancers Induced by Epstein-Barr Virus. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):569–71.
156. Ricciardelli I, Blundell MP, Brewin J, Thrasher A, Pule M, Amrolia PJ. Towards gene therapy for EBV-associated posttransplant lymphoma with genetically modified specific cytotoxic T cells. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2514–22.
157. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis [Internet]*. 2009 Oct 1 [cited 2020 May 18];11(5):383–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3062.2009.00411.x>
158. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: Results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 May 1;3(5):e217–27.
159. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Nov 1;4(11):e510–23.
160. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, et al. International Prognostic Index, Type of Transplant and Response to Rituximab Are Key Parameters to Tailor Treatment in Adults With CD20-Positive B Cell PTLD: Clues From the PTLD-1 Trial. *Am J Transplant [Internet]*. 2015 Apr 1 [cited 2020 May 19];15(4):1091–100. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.13086>
161. Caillard S, Cellot E, Dantal J, Thauinat O, Provot F, Janbon B, et al. A French cohort study of kidney retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 1;12(10):1663–70.

## 8. ŽIVOTOPIS

Tihana Duić rođena je 23. ožujka 1996. godine u Zagrebu gdje je završila osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju. Akademske godine 2014/2015 upisuje Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila je članica Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u dva mandata te je nagrađena s Dekanovom nagradom za najbolju studenticu, posebnom Dekanovom nagradom za CROSS (Croatian student summit) te s dvije Rektorove nagrade za društveno koristan rad (CROSS 15 i projekt promicanja i zaštite mentalnog zdravlja mladih „Pogled u sebe“). Kao studentica sudjelovala je na tri studentske profesionalne razmjene. Kroz razmjene je provela mjesec dana na odjelu hematologije u Sveučilišnoj bolnici u Patrasu, Grčka, mjesec dana na odjelu hematološke onkologije u UKE-u (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ), Njemačka, te mjesec dana na odjeli intenzivne njege u bolnici Abderrahmen Mami Tunis, Tunis. Također, bila je demonstratorica na Katedri za Anatomiju i Katedri za Medicinsku kemiju i biokemiju.

