

บทความพิเศษ

Post-transplant lymphoproliferative disorder

ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) เป็นภาวะที่มี lymphoid/plasmacytic proliferation ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการมี immunosuppression ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะทั้ง solid organ และ stem cell transplantation (SCT) ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) โดยขอบเขตของโรคเป็นได้ตั้งแต่ EBV driven polyclonal proliferation จนถึง B-cell lymphoma หรือ T/NK-cell lymphoma

ระบาดวิทยา

PTLD พบได้มากน้อยในแต่ละรายงานขึ้นอยู่กับระดับของ immunosuppression อุบัติการณ์ร้อยละ 1 ใน 10 ปีภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ พบบ่อยในผู้ป่วยภายหลัง solid organ transplantation โดย kidney transplantation พบน้อยกว่าร้อยละ 1 heart หรือ liver transplantation พบได้ร้อยละ 1-5 ส่วน heart-lung transplantation พบได้สูงสุด มากกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ allogeneic SCT พบในน้อยกว่าร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วย¹⁻²

ปัจจัยเสี่ยง

ความเสี่ยงในการเกิด PTLD ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะ T-cell immunosuppression ที่ได้รับหลังปลูกถ่ายอวัยวะ และ EBV serostatus ของผู้ป่วย โดยผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูง โดยเฉพาะ heart-lung หรือ multiorgan allografts จะมีความเสี่ยงสูงกว่าในการเกิด PTLD³ ส่วน EBV serostatus ที่มีความเสี่ยงสูงสุดในการเกิด PTLD คือในผู้ป่วยที่ EBV negative แต่ได้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มี EBV+ serostatus (EBV donor positive/recipient negative status) เนื่องจากการรับเชื้อ EBV มาใหม่หลังปลูกถ่ายอวัยวะ โดยไม่เคยมีภูมิคุ้มกันต่อ EBV มาก่อน⁴ ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กที่มักจะไม่เคยติดเชื้อ EBV มาก่อน เมื่อเทียบกับผู้ใหญ่จึงมีความเสี่ยงสูงกว่าในการเกิด PTLD

ในผู้ป่วย allogeneic SCT จะมีความเสี่ยงในการเกิด PTLD สูงขึ้นเมื่อทำ unrelated mismatched SCT หรือใช้ T-cell depletion bone marrow รวมทั้งได้รับ antithymocyte globulin (ATG) โดยร้อยละ 80 ของ PTLD มักเกิดขึ้นในปีแรกหลัง SCT

เนื่องจากเป็นช่วงที่มี T-cell dysfunction สูงที่สุด ส่วนในระยะหลังมักพบ PTLD ในผู้ที่มี chronic graft versus host disease (GVHD) ทำให้จำเป็นต้องได้รับ immunosuppressive agents เพื่อกด T-cell function เป็นระยะเวลานาน⁵

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของ PTLD ส่วนใหญ่มักเกิดจากการเพิ่มจำนวนของ B-cell ที่ผิดปกติที่ถูกเหนี่ยวนำจากการติดเชื้อ EBV เนื่องจากสูญเสีย T-cell function จากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้ T-cell ไม่สามารถควบคุมจำนวนของ EBV+ B-cell ได้ โดย EBV-encoded protein เป็นตัวการในการเหนี่ยวนำการเจริญเติบโตและการรอดชีวิตของ B-cells ได้แก่ latent membrane protein 1 (LMP-1) และ LMP-2A ทำหน้าที่คล้ายกับ antigen ในการกระตุ้น B-cell activation ส่วน EBNA จะเป็น transcription regulatory complex กระตุ้นการแสดงออกของโปรตีนที่เหนี่ยวนำให้มีการเจริญเติบโตของ B-cell เช่น c-MYC⁶ โดย EBV+ B-cell อาจเป็นเซลล์ของผู้ป่วยเอง(host) หรือมาจาก donor ก็ได้ ใน solid organ transplantation PTLD มักพบต้นกำเนิดจาก host cells ได้บ่อยกว่า ทำให้มีอาการในหลายอวัยวะ ส่วนน้อยที่พบเป็น host derived EBV+ B-cell ทำให้ก่อโรคที่อวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายมา ส่วนใน allogeneic SCT PTLD มักเกิดจาก donor-derived B-cell ได้บ่อยกว่า

อาการทางคลินิก

อาการนำขึ้นอยู่กับว่าเป็น PTLD ชนิดใด โดยอาการอาจคล้ายการติดเชื้อไวรัส มีต่อมน้ำเหลืองโตหลายตำแหน่ง คล้าย infectious mononucleosis หรืออาการมาด้วยก้อนโตไวลักษณะคล้าย lymphoma ก็ได้ ก้อนที่ต่อมน้ำเหลืองพบได้บ่อย แต่โดยมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยมักมาด้วย extranodal mass ได้แก่ ทางเดินอาหาร ปอด หัวใจ ตับ แต่สามารถพบได้ทุกที่ในร่างกาย ส่วนการมีรอยโรคที่ central nervous system (CNS) พบได้แต่ไม่บ่อย มักพบร่วมกับรอยโรคที่หลายอวัยวะ ในผู้ป่วย solid organ transplantation อาจพบรอยโรคที่อวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายมาทำให้เกิด graft dysfunction ได้ และอาจต้องแยกกับ allograft

rejection หรือการติดเชื้อ โดยมักพบในช่วงต้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะของปอดกับลำไส้⁷ ใน non-destructive (ND) PTLDs มักพบรอยโรคที่ท่อนซีกกับ adenoid gland ส่วน EBV+ MALT lymphoma มักพบที่บริเวณผิวหนังบ่อยที่สุด⁸ ส่วน plasmacytoma พบได้ที่ต่อมน้ำเหลืองหรือ extranodal mass โดยมักไม่พบรอยโรคในไขกระดูก แต่ในบางรายมีอาการคล้ายกับ myeloma ร่วมกับ osteolytic lesions⁹ รอยโรคในไขกระดูกจาก polymorphic PTLD (P-PTLD) และ monomorphic PTLD (M-PTLD) พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย¹⁰ ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งได้รับ donor derived EBV มักเกิด PTLDs ในระยะแรกภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในขณะที่ในผู้ใหญ่มักเกิด PTLDs ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะไปแล้วหลายปี¹¹

EBV viral load

EBV viral load ในเลือดของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะมักจะสูงขึ้นเล็กน้อย แต่ในผู้ป่วย PTLD จะมีระดับ EBV viral load สูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด โดยมีค่ากลาง 322 copies ต่อมิลลิลิตร เทียบกับ 74 copies ต่อมิลลิลิตรในผู้ป่วยที่ไม่มี PTLD¹² แนะนำให้มีการตรวจและติดตามระดับ EBV viral load ในเลือด เพื่อช่วยในการตรวจพบ PTLD ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด PTLD โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ EBV ครั้งแรกจาก donor เนื่องจาก PTLD มักเกิดขึ้นได้ภายในปีแรกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ จึงจำเป็นที่จะต้องติดตามระดับ EBV viral load เป็นระยะๆ ในช่วง 1 ปีแรก โดยระยะห่างของการติดตามทำได้ทุกสัปดาห์ในช่วงสามเดือนแรกหลังการปลูกถ่าย และขยายระยะเวลาดูตามออกเป็นทุก 1 เดือนและทุก 3 เดือนขึ้นอยู่กับระดับการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ระดับ EBV viral load ยังสามารถใช้ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา โดยระดับจะลดลงตามการตอบสนองของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจไม่สูงในผู้ป่วย PTLTs และการรักษาด้วย rituximab จะทำให้ระดับ EBV viral load ลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งไม่มีผลในตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยบางราย¹³

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การแบ่งชนิดของ PTLD ตาม WHO 2016 classification of lymphoid neoplasm¹⁴ ได้แบ่งชนิดของ PTLD ตามลักษณะพยาธิวิทยาเป็นสี่กลุ่มใหญ่ (Table 1) โดย monomorphic PTLD และ classical Hodgkin lymphoma (cHL) PTLD ให้แบ่งตามชนิดของ lymphoma นั้นๆ แต่ indolent B-cell lymphoma จะไม่ถูกจัดอยู่ใน PTLTs ยกเว้นแต่ EBV+ marginal zone lymphoma (MZL) ที่ยังถูกจัดอยู่ในกลุ่ม PTLTs เนื่องจากพยาธิ

กำเนิดเกิดจาก EBV driven proliferation ของ lymphocyte และ plasma cell การตรวจหา EBV ที่ดีที่สุดควรตรวจโดยวิธี in situ hybridization for EBV-encoded small RNA (EBER) การตรวจด้วย EBV LMP-1 จะมีความล่าช้าส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีลักษณะ type III EBV latency pattern มากที่สุด รองลงมาเป็น type II และ type I เรียงตามลำดับ¹⁵ แต่ร้อยละ 20-40 จะตรวจไม่พบการติดเชื้อ EBV โดยเฉพาะใน T-cell lymphoma ที่สองในสามจะตรวจไม่พบ EBV โดยกลุ่ม EBV negative PTLD มักพบหลังการปลูกถ่ายอวัยวะเป็นระยะเวลานานและมักเป็น monomorphic PTLTs

Non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders (ND-PTLD)

ลักษณะพยาธิวิทยาของก้อนที่เกิดจาก ND-PTLD ชนิดนี้จะไม่ทำให้สูญเสีย architecture ของอวัยวะนั้น และลักษณะต้องไม่เข้ากับ lymphoma ชนิดใด และต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด

Table 1 Classification of PTLTs according to WHO 2016 classification

PTLTs classificaiton
Non-destructive PTLTs
Plasmacytic hyperplasia
Infectious mononucleosis
Florid follicular hyperplasia
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLTs [#]
(classify according to lymphoma they resemble)
B-cell neoplasms
Diffuse large B-cell lymphoma
Burkitt lymphoma
Plasma cell myeloma
Plasmacytoma
Other*
T-cell neoplasms
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Other
Classic Hodgkin lymphoma PTLD [#]

[#]Classified as those for the respective lymphoid or plasmacytic neoplasm; *Indolent small B-cell lymphomas are not included among the PTLTs, with the exception of EBV-positive marginal zone lymphomas

lymphoid proliferation ร่วมกับการตรวจพบ EBV ในเนื้อเยื่อนั้น โดยเฉลี่ยระยะเวลาในการเกิด ND-PTLD ประมาณ 50 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ¹⁶ โดยมักพบก้อนที่ต่อมน้ำเหลืองหรือ Waldeyer ring มากกว่าจะพบเป็น extranodal mass ซึ่งมักตอบสนองต่อการลดขนาดของก้อน¹⁶⁻¹⁷ การตรวจ immunophenotype จะพบเซลล์หลากหลาย ทั้ง polytypic B cells, plasma cells และ T cells โดยไม่มี phenotypic aberrancy ร่วมด้วย

Polymorphic post-transplant lymphoproliferative disorders

P-PTLD จะมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์หลายชนิดได้แก่ immunoblasts, plasma cells, lymphoid cells ทั้งขนาดเล็กและขนาดกลาง โดยมี effacement ของต่อมน้ำเหลือง หรือ extranodal mass ที่มีลักษณะไม่เข้ากับชนิดของ lymphoma โดยการลดขนาดของก้อนสามารถช่วยทำให้ก้อนลดขนาดลงได้ในผู้ป่วยบางราย แต่ในบางรายไม่ได้ผลและจำเป็นต้องให้การรักษาเช่นเดียวกับในผู้ป่วย lymphoma โดยจะพบทุกระยะของการเจริญเติบโตของ B-cell ซึ่งส่วนใหญ่เป็น polyclonal B-cell ได้ตั้งแต่ immunoblast จนถึง plasma cell ปะปนร่วมกับ T-cell¹⁸ และอาจพบลักษณะของ Reed-Sternberg (RS) like cells ซึ่งแม้จะมี CD30+ แต่ CD20+ and CD15- ซึ่งเป็นเป็น atypical immunoblast¹⁹

Monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorders (B- and T/NK-cell types)

M-PTLD พบได้ร้อยละ 60-80 ของ PTLD ทั้งหมด โดยจะมีลักษณะเหมือน B- หรือ T-cell lymphoma ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ indolent B-cell lymphoma จะไม่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ยกเว้น lymphoplasmacytic proliferation ที่พบใน EBV+ extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) ที่มักพบบริเวณผิวหนัง และ subcutaneous tissue

Monomorphic B-cell PTLD เป็นการเพิ่มจำนวนของ monoclonal transformed B-lymphocyte หรือ plasma cells ที่มีลักษณะเข้าได้กับ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) หรือที่พบได้น้อยกว่าคือ Burkitt lymphoma และ plasma cell neoplasm อาจพบอยู่ที่ต่อมน้ำเหลืองหรือ extranodal mass ก็ได้¹⁴ ซึ่งไม่สามารถแยก lymphoma ชนิดอื่นๆ ที่เกิดในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดย monomorphic B-cell PTLD จะตรวจพบ CD20+, CD19+, CD79+ และพบ monotypic immunoglobulin

lin โดยเฉพาะ gamma หรือ alpha heavy chain มักตรวจพบ CD30+ โดยอาจพบ anaplastic morphology หรือไม่มีก็ได้ และส่วนใหญ่เป็น non-germinal center B-cell (GCB) phenotype แต่กลุ่ม EBV-negative อาจพบ GCB phenotype ได้ ส่วน plasmacytic PTLD ลักษณะจะเหมือน plasmacytoma ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง clonal immunoglobulin rearrangement จะพบได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย และมักตรวจพบ EBV genome ส่วนการแปลผล T-cell receptor (TCR) rearrangement ต้องใช้ความละเอียดรอบคอบ เนื่องจากสามารถตรวจพบ monoclonal TCR rearrangement โดยไม่มี T-cell neoplasm ได้ถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย B-cell PTLD¹⁴

Monomorphic T/NK-cell PTLD พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของ PTLD โดยพบ peripheral T-cell lymphoma, non-otherwise specified (PTCL-NOS) ได้บ่อยที่สุด รองมาคือ hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL) ส่วน T-cell lymphoma อื่นๆ ที่พบได้แก่ T-cell large granular lymphocytic leukemia, adult T-cell leukemia/lymphoma, extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, mycosis fungoides/Sézary syndrome และ primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma อาจแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของ T-cell lymphoma ซึ่งมักจะพบ extranodal sites ร่วมกับต่อมน้ำเหลืองโตได้ใน T-cell PTLD จะตรวจพบ clonal TCR rearrangement แต่การตรวจพบ clonal หรือ oligoclonal T-cell อาจพบได้ภายหลัง bone marrow transplantation หรือ infectious mononucleosis รวมทั้งใน monomorphic B-cell PTLDs¹⁴

Classic Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder

Classic Hodgkin lymphoma (cHL) PTLD เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งจะตรวจพบ EBV+ เสมอ มักพบลักษณะ mixed-cellularity และ type II EBV latency pattern โดยลักษณะทางพยาธิจะต้องเป็น R-S cells ที่ตรวจพบทั้ง CD30+ และ CD15+ ต่างจาก R-S like cells ที่พบใน PTLD ชนิดอื่นที่เป็น B-cell ที่มี CD20+, EBV+, CD45+ และ CD15-²⁰

การดูแลรักษา PTLDS

Preemptive treatment สำหรับ EBV reactivation

ศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะหลายแห่งได้ใช้วิธีการติดตามระดับ EBV viral load ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด PTLDS หากระดับ EBV ขึ้นสูง จะให้ preemptive treatment ด้วย rituximab หรือ

ลดยากกดภูมิต้านทานลง จาก prospective study พบว่าการให้ preemptive treatment ในผู้ป่วย T cell depleted allogeneic SCT ที่มีระดับ EBV มากกว่า 1,000 copies/มิลลิลิตร โดยการให้ rituximab ครั้งเดียว พบว่าระดับ EBV ลดลงจนตรวจไม่พบในอัตราร้อยละ 93²¹

การประเมินก่อนการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PTLDs ควรได้รับการประเมินเบื้องต้นก่อน โดยการตรวจ computerized tomography (CT) ทั้งทรวงอกช่องท้อง และตรวจไขกระดูก นอกจากนี้ควรตรวจระดับ EBV และ CMV viral load ร่วมกับการประเมินผลการทำงานของอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย

การรักษา PTLDs

เป้าหมายสำคัญในการรักษา PTLDs คือการกำจัด PTLDs และอวัยวะที่ปลูกถ่ายยังทำงานได้ปกติ แต่การลดยากกดภูมิต้านทานลงเพื่อให้ร่างกายสามารถกำจัด EBV ได้นั้น อาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงของ graft rejection หรือ graft versus host disease (GVHD) ดังนั้นหากอวัยวะที่ปลูกถ่ายมีความสำคัญเช่น การปลูกถ่ายหัวใจ ปอดหรือไขกระดูก อาจจำเป็นต้องคงระดับยากกดภูมิต้านทาน ควบคู่กับการรักษาในส่วนอื่นๆ

ND-PTLDs หากมีการลดระดับยากกดภูมิต้านทานควรทำด้วยความระมัดระวัง มากกว่าการให้ยาชนิดอื่น แต่หากไม่มีการตอบสนองต่อการลดยากกดภูมิต้านทาน สามารถกระตุ้นผู้ป่วย PTLD ให้ตอบสนองได้ภายใน 3-5 สัปดาห์²²

P-PTLD เนื่องจากเซลล์ส่วนใหญ่เป็น B-cell จึงควรให้การรักษาด้วย rituximab ตัวเดียว²³ ร่วมกับการลดยากกดภูมิต้านทาน แต่หากไม่มีการตอบสนองอาจพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

M-PTLDs ควรให้การรักษาตามชนิดของ lymphoma ในผู้ป่วยที่มี B-cell M-PTLDs ควรให้ rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด แต่หากขนาดก้อนไม่ใหญ่ อาการของ M-PTLDs ไม่รุนแรง หรือผู้ป่วยมีสมรรถภาพทางร่างกายต่ำ สามารถให้ rituximab ตัวเดียวไปก่อน และพิจารณาการตอบสนอง หากไม่ดี จึงค่อยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ส่วนกลุ่ม M-PTLDs ที่ไม่มีการแสดงออกของ CD20 บนผิวเซลล์ ให้รักษาตามชนิดของ lymphoma นั้นโดยไม่ควรให้ rituximab หรือพิจารณาให้การรักษาด้วย EBV specific T-cell lymphocyte (EBV-CTL)²⁴

cHL PTLT ให้พิจารณาการรักษาตาม HL ในผู้ป่วยปกติ หากสภาพร่างกายดีสามารถให้ยาเคมีบำบัด แต่หากสภาพร่างกายไม่เหมาะสมพิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี²⁴

Rituximab

การให้ rituximab ใน ND-PTLDs, P-PTLD หรือ B-cell M-PTLDs ที่มีอาการไม่รุนแรง สามารถให้การรักษาด้วย rituximab 375 mg/m² ทุกสัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง อัตราการตอบสนอง ร้อยละ 44-59²⁵⁻²⁶ แต่บางการศึกษาพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง ร้อยละ 50 ใน 6 เดือน โดยเฉพาะ B-cell M-PTLDs²⁶ ในการศึกษา prospective study ระยะที่สองในการให้ rituximab ทุกสัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง ในผู้ที่ได้ complete response (CR) ร้อยละ 25 จะให้ rituximab ต่อทุก 21 วัน จำนวน 4 ครั้ง พบว่าใน 3 ปี มี progression free survival และ overall survival (OS) ร้อยละ 89 และ 91 ตามลำดับ²⁷

Immunochemotherapy

CHOP ใช้ร่วมกับ rituximab (R-CHOP) ในผู้ป่วย B-cell M-PTLDs โดยในการศึกษา prospective trial ให้ R-CHOP ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ CR หลังได้รับ rituximab ทุกสัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง โดยให้ R-CHOP ต่ออีกจำนวน 4 รอบ พบว่า OS ที่ 3 ปี ร้อยละ 70 อัตราการเกิดการติดเชื้อขึ้น 3-4 ร้อยละ 34 และมีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาร้อยละ 8²⁷

สรุป

PTLDs เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและมีโอกาสเสี่ยงในการเสียชีวิตในผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นผลจากการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของ EBV+ B-cell เนื่องมาจากภูมิคุ้มกันต้านทานต่ำสืบเนื่องจากการให้ยากกดภูมิต้านทาน การติดตามระดับ EBV ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะและพิจารณาการลดระดับยากกดภูมิต้านทานอย่างระมัดระวังเมื่อระดับ EBV เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว สามารถช่วยป้องกันการเกิด PTLDs ได้ ส่วนการรักษา PTLDs มีจุดมุ่งหมายเพื่อควบคุมโรคและยังคงการทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่ายให้เป็นปกติ โดยการรักษาหลักคือการลดยากกดภูมิต้านทานอย่างระมัดระวัง และพิจารณาให้การรักษาตามชนิดของ PTLDs ต่อไป

Reference

1. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Biselli M, Cursaro C, Pileri S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med.* 2003;163:1997-2004.
2. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B; French PTLT Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant.* 2006;6:2735-42.
3. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet.* 1993;342:1514-6.

4. 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*. 1995;20:1346-53.
5. Curtis RE, Travis LB, Rowings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999;94:2208-16.
6. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med*. 1998;338:1413-21.
7. Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammana C, Gotti E, Riva S, et al. Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation*. 2002;74:1095-102.
8. Gibson SE, Swerdlow SH, Craig FE, Surti U, Cook JR, Nalesnik MA, et al. EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type of posttransplant lymphoproliferative disorder? *Am J Surg Pathol*. 2011;35:807-15.
9. Karuturi M, Shah N, Frank D, Fasan O, Reshef R, Ahya VN, et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder: a case series of nine patients. *Transpl Int*. 2013;26:616-22.
10. Montanari F, O'Connor OA, Savage DG, Zain JM, Venkatraman S, McCormick EK, et al. Bone marrow involvement in patients with posttransplant lymphoproliferative disorders: incidence and prognostic factors. *Hum Pathol*. 2010;41:1150-8.
11. 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*. 2013;54:2433-40.
12. Wagner HJ, 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. *Transplantation*. 2001;72:1012-9.
13. Ruf S, Wagner HJ. Determining EBV load: current best practice and future requirements. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:139-51.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, 4th edition, Lyon 2017.
15. Gonzalez-Farre B, Rovira J, Martinez D, Valera A, Garcia-Herrera A, Marcos MA, et al. In vivo intratumoral Epstein-Barr virus replication is associated with XBP1 activation and early-onset post-transplant lymphoproliferative disorders with prognostic implications. *Mod Pathol*. 2014;27:1599-661.
16. Nelson BP, Wolniak KL, Evens A, Chenn A, Maddalozzo J, Proytcheva M. Early posttransplant lymphoproliferative disease: clinicopathologic features and correlation with mTOR signaling pathway activation. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:568-78.
17. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler OW, Locker J, Fung JJ, Swerdlow SH. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol*. 2000;24:375-85.
18. Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Rosai J, McKenna RW, Sibley RK, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res*. 1981;41:4262-79.
19. Chetty R, Biddolph S, Gaiter K. An immunohistochemical analysis of Reed-Sternberg-like cells in posttransplantation lymphoproliferative disorders: the possible pathogenetic relationship to Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease and Reed-Sternberg-like cells in non-Hodgkin's lymphomas and reactive conditions. *Hum Pathol*. 1997;28:493-8.
20. Chetty R, Biddolph S, Gaiter K. An immunohistochemical analysis of Reed-Sternberg-like cells in posttransplantation lymphoproliferative disorders: the possible pathogenetic relationship to Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease and Reed-Sternberg-like cells in non-Hodgkin's lymphomas and reactive conditions. *Hum Pathol*. 1997;28:493-8.
21. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus AD, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;99:4364-9.
22. 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*. 2010;149:693-705.
23. Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Haematol*. 2002;118:728-40.
24. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, Evens AM. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13:122-36.
25. 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;107:3053-7.
26. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoquaux N, Dörken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007;86:599-607.
27. 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;35:536-43.

