
Post-transplant Lymphoproliferative Disorder

Manoo Tansakul, Surasak Kantachuvesiri

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), is a common malignancy found in patients who have undergone organ transplantation, following non-melanoma skin cancer. In Thailand, the majority of patients who have received organ transplants and subsequently passed away often succumb to infections, followed by cardiovascular diseases and cancer. PTLD is one of the malignancy contributing to these fatalities. Assessing the risk, monitoring for Epstein-Barr virus infection, reducing immunosuppressive medication, and administering chemotherapy are methods to alleviate and treat PTLD. This allows transplant recipients to use their transplanted organs for a longer period, accompanied by an improved quality of life.

Keywords: lymphoma; kidney transplant; kidney transplantation; renal transplantation

Corresponding author: Manoo Tansakul

Email: tum.tansakul@gmail.com

Received: 20 March 2025; Revised: 4 April 2025; Accepted: 12 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.278182>



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

มนู ตันสกุล, สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในคนไข้ปลูกถ่ายอวัยวะรองจากมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลาโนมา สำหรับประเทศไทยคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อรองลงมา คือ เสียชีวิตจากโรคหัวใจ และเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง ซึ่งภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะเป็นหนึ่งในนั้น การประเมินความเสี่ยง การติดตามเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ การลดยากดภูมิ หรือการให้ยาเคมีบำบัด เป็นวิธีที่บรรเทาและรักษาการเกิดภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตที่ปลูกถ่ายได้นานร่วมกับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลือง; ลิมโฟมา; เปลี่ยนไต; ปลูกถ่ายไต

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 30 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่องคลำได้ก้อนบริเวณท้อง 6 เดือนก่อนมารพ.

ประวัติปัจจุบัน:

Known case: ESKD due to IgA nephropathy S/P Living-related kidney transplantation ปี 2546 (ไตพี่สาว)

Donor serology: Anti-HIV Negative, HBsAg Negative, Anti-HCV Negative, CMV IgG Positive

Recipient serology: Anti-HIV Negative, HBsAg Negative, Anti-HCV Negative, CMV IgG Positive

HLA identical sibling, PRA 0%, crossmatch negative, no induction, maintenance drugs ได้แก่ Tacrolimus, Mycophenolic acid และ Prednisolone

หลังปลูกถ่ายไตได้ Immediate graft function, Creatinine follow up at OPD 1-1.2 mg/dl

Other underlying diseases: Hypertension, Dyslipidemia 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล (12 ปีหลังจากปลูกถ่ายไต) รู้สึกอึด

แน่นท้อง อิ่มง่าย ไม่มีคลื่นไส้หรืออาเจียน ไม่มีปวดท้อง อาการอึดแน่นท้องค่อย ๆ เป็นมากขึ้น หลังจากนั้นรู้สึกเหมือนคลำได้ก้อนที่ท้อง ร่วมกับมีน้ำหนักลด 6 กิโลกรัมใน 6 เดือน ไม่มีไข้ ไม่มีท้องผูกหรือท้องเสีย ไม่มีถ่ายเป็นเลือด ไม่มีไอเรื้อรัง อาการอึดแน่นท้องไม่ดีขึ้น จึงมาโรงพยาบาลรามาธิบดี

ประวัติเพิ่มเติม

ไม่มีปวดข้อหรือผื่นตามร่างกาย

ปริมาณปัสสาวะพอ ๆ เดิมวันละ 2 ลิตร สีใส ไม่มีฟองหรือสีน้ำตาลเนื้อมี

ปฏิกิริยาโรคแพ้ในครอบครัว

ปฏิกิริยาสุบซูหรือและตี๋มสุรา

ปฏิกิริยาใช้สารเสพติดหรือรับเลือด

ยาที่รับประทาน

Tacrolimus (1) 3 tabs po q 12 hours 07.00, 19.00

Mycophenolic acid (250) 2 tabs po q 12 hours 07.00, 19.00

Prednisolone (5) 1 tab po OD.

Metoprolol (100) 0.5 tab po OD.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: มนู ตันสกุล

อีเมล: tum.tansakul@gmail.com

รับบทความ: 20 มีนาคม 2568; **ปรับปรุงแก้ไข:** 4 เมษายน 2568; **รับตีพิมพ์:** 12 เมษายน 2568



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

Simvastatin (20) 1 tab po hs.

ตรวจร่างกาย

Vital signs: T 36.5 °C, RR 16/min, PR 80 bpm, BP 115/70 mmHg.

General appearance: Alert, Not pale, No jaundice, No sign of chronic liver disease.

Lymph nodes: Impalpable LN at the supraclavicular and cervical area.

Heart: Normal S1S2, No murmur.

Lungs: Clear and equal breath sound.

Abdomen: Mild distension, surgical scar at left lower abdomen, normoactive bowel sound, soft, not tender, palpable ill-define rubber to hard consistency and non-movable mass at left lower abdomen.

Extremities: no edema

Per rectum examination: yellow feces and no mass

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC: Hb 13.5 g/dl HCT 41.8% WBC 4800/mm³ N 86% L 14 % Platelet 284,000/mm³

Chemistry: BUN 10 mg/dl, Cr 1.12 mg/dl, eGFR 68 ml/min/1.73m² Na 140 mmol/L, K 3.69 mmol/L, Cl 98 mmol/L, HCO₃ 24 mmol/L, FK506 4 ng/ml

Urinalysis: Clear, PH 6.5, Specific gravity 1.004, protein negative, RBC 0-1, WBC 0-1 cells/HPF

EBV viral load: not detected

CT chest with whole abdomen: A 5.4 cm mass with central necrosis at the left lower abdomen compressing the adjacent descending colon, likely residual lymphoma. Diffuse enlarged pancreas and pancreatic lymphoma are possible. Lymphadenopathy involves retrocaval, para-aortic, and bilateral iliac nodes. Both native kidneys are small, and the transplanted kidney shows good excretory function.

ผู้ป่วยได้รับการทำ small bowel resection

Pathology: Malignancy with anaplastic feature, size 13.9 cm, free proximal and distal margins.

Immunohistochemistry: LCA positive, AE1/AE3 negative, CD20 positive, CD3 negative, CD30 negative, cyclin D1 negative, Ki67 positive 90% of tumor cell, Bcl-2 positive In situ hybridization for EBV: negative

ผู้ป่วยจึงได้รับการทำ Bone marrow study:

Normocellular bone marrows showing adequate trilinear hematopoiesis.

Immunohistochemistry: Scattered positivity for CD20. EBER negative

ในผู้ป่วยรายนี้จึงคิดถึง Non EBV related post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) ชนิด monomorphic PTLD (Diffuse large B-cell lymphoma stage IV) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดย CHOP regimen (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) ทั้งหมด 7 ครั้ง ร่วมกับการเปลี่ยนยาคุมภูมิเป็น Sirolimus (trough level 4-6) และ Prednisolone ติดตาม CT whole abdomen พบว่า A soft tissue mass abutting the descending colon almost resolved ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการประเมินตัวโรคเป็น clinical remission และอาการทั่วไปปกติดี

บทนำ

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) คือภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ พบได้ประมาณร้อยละ 20 หากไม่นับรวมกับมะเร็งผิวหนังชนิด non melanotic skin cancer โดย PTLD มักพบได้ทั้งช่วงระยะแรกและระยะท้ายของการปลูกถ่ายอวัยวะ ปัจจุบันการปลูกถ่ายไตมีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น และเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จากการศึกษาค้นคว้า หากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตจะมีอัตราการเสียชีวิตที่หนึ่งปี¹ (mortality rate per 100 patient-years at risk) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตและผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายไต โดยอัตราการเสียชีวิตที่หนึ่งปีเป็นร้อยละ 1.2, 16.5 และ 2.4 ตามลำดับ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยได้รายงานจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2565 มากถึง 710 ราย และได้รายงานสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยพบว่าภาวะติดเชื้อเป็นสาเหตุหลัก รองลงมาคือเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งพบได้ถึงร้อยละ 5.3 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด²

ระบาดวิทยา

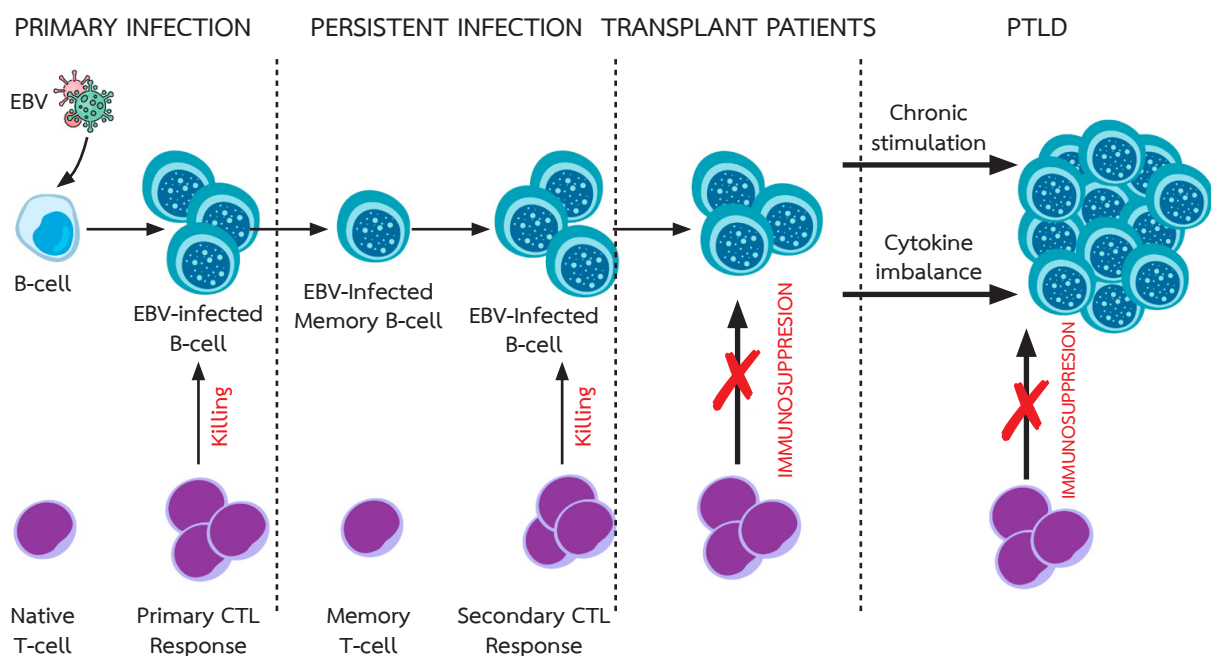
มีการศึกษาย้อนหลังในประเทศไทยแสดงให้เห็นว่ามะเร็งที่พบหลังจากปลูกถ่ายไตที่พบได้บ่อยคือ Transitional cell carcinoma, Hepatocellular carcinoma, Renal cell carcinoma ตามลำดับ สำหรับมะเร็งอื่น ๆ เช่น PTLD พบได้ประมาณร้อยละ 7.4 ของคนไข้มะเร็งที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมด³ จากข้อมูลของกลุ่ม French

and ANZDATA renal PTLD registries พบว่าช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีภาวะ PTLD สามารถพบได้ 2 ช่วงระยะ (Biphasic phase)^{4,5} คือ ระยะแรกพบได้ภายใน 2 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ (Epstein-Barr virus infection) และระยะท้ายมักพบหลังจากปลูกถ่ายไตไปแล้ว 7-10 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 80 มักเป็น PTLD ระยะท้าย⁶

พยาธิกำเนิด

กลไกการเกิดโรคของ PTLD แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ PTLD ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ และไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ หากผู้ป่วยได้รับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ที่บริเวณ B cell จะทำให้ B cell เกิดการแบ่งตัวมากขึ้น ดังรูปที่ 1 โดย B cell ที่ติดเชื้อจะมี EBV membrane protein คือ latent membrane protein 1 (LMP1) และ latent membrane protein 2 (LMP2) ที่ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้ infected B cell

ถูกทำลายจาก T cell นอกจากนี้ยังมี Nuclear protein ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ คือ Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA-2) โดยเป็น transcription complex ที่ทำการกระตุ้นการแสดงออกของ cellular gene เช่น c-MYC⁷ ผลสุดท้ายทำให้ infected B cell มีการแบ่งตัวมากขึ้นจนเกิดเป็น PTLD ได้ ซึ่งในสภาวะภูมิคุ้มกันปกติ Infected B cell จะถูก T cell คอยควบคุมไม่ให้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติ แต่ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยากดภูมิจึงทำให้ T cell ทำงานผิดปกติไป สำหรับ PTLD ที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์พบได้บ่อยมากกว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย PTLD ทั้งหมด กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน ซึ่งอาจเป็นความผิดปกติของการแสดงออกของยีน⁸ หรือผู้ป่วยเคยติดเชื้อมาก่อนแล้วทำให้ไม่สามารถตรวจพบเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ได้นอกจากนี้อาจเป็นการติดเชื้อไวรัสตัวอื่นหรือเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Primary lymphoma) ที่ไม่ใช่ PTLD แต่พบพร้อมหลังปลูกถ่ายอวัยวะ (Co-incidence)



รูปที่ 1 การติดเชื้อ Epstein Barr Virus ที่ B cells ร่วมกับการได้รับยากดภูมิคุ้มกันทำให้เกิด PTLD

CTL; cytotoxic T-lymphocyte, EBV; Epstein Barr Virus, PTLD; post-transplant lymphoproliferative disorder

ดัดแปลงรูปภาพจาก Srivatsa K, Taj M. Childhood post-transplant lymphoproliferative disorder. *Paediatrics and Child Health*. 2021;31(3):95-101⁹

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับภาวะ PTLD ทั้งในระยะแรกและระยะหลังแสดงดังตารางที่ 1 โดยปัจจัยหลักขึ้นกับระดับการกดภูมิของ T cell และระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์¹⁰ จากการศึกษานในสหรัฐอเมริกาพบว่าคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภูมิต่อ

เชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์เป็นลบ (EBV seronegative) สัมพันธ์ต่อการเป็น PTLD ถึง 3.6 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์เป็นบวก (EBV seropositive)¹¹ ในช่วงปี ค.ศ. 1980-1990 มีการใช้ยากดภูมิ Potent monoclonal (OKT3) และ Polyclonal anti-lymphocyte globulin

อย่างแพร่หลายในการรักษาน้ำา (Induction therapy) ซึ่งพบว่า มีอุบัติการณ์ PTLD ที่สูงขึ้น^{10,12,13} Erin C Hall และคณะ ได้ทำการศึกษาพบว่าการใช้ยา OKT3 และ Alemtuzumab สัมพันธ์กับมะเร็งต่อมน้ำาเหลืองโดยเฉพาะชนิดนอนฮอดจกิน (Non-Hodgkin's Lymphoma) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบภาวะนี้ในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการรักษาน้ำาด้วยยา Polyclonal anti-T cell และ IL2 receptor antagonists¹⁴ นอกจากนี้มีข้อมูลการศึกษา BENEFIT-EXT study แสดงให้เห็นในคนไข้ที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (EBV seronegative) แล้วได้รับยาในกลุ่ม costimulation-blocker คือ belatacept สัมพันธ์กับการเกิด PTLD โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำาเหลืองของระบบประสาท (Primary CNS lymphoma)¹⁵ สำหรับชนิดการปลูกถ่ายอวัยวะพบมีผลต่อการเกิด PTLD ซึ่งการปลูกถ่ายลำไส้สัมพันธ์ต่อการเกิด PTLD มากถึงร้อยละ 32 รองลงมาคือตับอ่อน หัวใจ ปอด ตับ ความเสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 3-12 ส่วนไตความเสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 1-2 ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิด PTLD ได้ คือจำนวนของ HLA mismatch และระยะเวลาของการได้ยากดภูมิ เป็นต้น

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PTLD ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะ

ภาวะ PTLD ที่พบภายในระยะ 1-2 ปีแรกของการปลูกถ่ายอวัยวะ
การติดเชื้อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ (Primary EBV infection)
ชนิดของการปลูกถ่ายอวัยวะ (ลำไส้ > ปอด > หัวใจ > ตับ > ตับอ่อน > ไต)
Polyclonal anti-lymphocyte antibodies
ผู้รับบริจาคไตที่อายุน้อย
ภาวะ PTLD ที่พบภายใน 7-10 ปีของการปลูกถ่ายอวัยวะ
ระยะเวลาของการได้ยากดภูมิคุ้มกัน
ชนิดของอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย
ผู้รับบริจาคอวัยวะมีอายุน้อย

ดัดแปลงจาก Allen UD. 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. Clinical Transplantation. 2019;33(9):e13652¹⁰

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วย PTLD สามารถมีอาการแสดงได้หลากหลายดังตารางที่ 2 ขึ้นกับชนิดของ PTLD และอวัยวะที่เกี่ยวข้อง โดยมากกว่าครึ่งของผู้ป่วย PTLD¹⁶ มีอาการและอวัยวะที่เกี่ยวข้องนอกต่อมน้ำาเหลือง (Extranodal masses) เช่น กระเพาะ ลำไส้ ปอด ผิวหนัง ตับ และระบบประสาท โดยพบว่าร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วย PTLD มีระบบประสาทเกี่ยวข้อง และร้อยละ 20 ผู้ป่วยมักมีอาการทางอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย¹⁷ V Leblond และคณะ¹⁸ ได้ทำการศึกษาพบว่า PTLD ที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ มักมีเริ่มมีอาการแสดงประมาณ 6.4 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เมื่อเทียบกับ PTLD ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ อยู่ที่ 1.5 ปี แต่ในกลุ่มคนไข้ PTLD ที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ เป็นลบมักมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ PTLD

อาการ	อาการแสดง
รู้สึกคลำได้ก้อน	ต่อมน้ำาเหลืองโต
น้ำหนักลด	ตับม้ามโต
ไข้หรือเหงื่อออกตอนกลางคืน	คลำได้ก้อนตามผิวหนัง
เจ็บคอ	ต่อมทอลซินโต
อ่อนเพลีย ไม่มีแรง	ต่อมทอนซิลอักเสบ
ปวดแน่นท้อง	ตรวจได้ลักษณะของลำไส้ทะลุ เช่น หน้าท้องแข็ง
คลื่นไส้อาเจียน	ตรวจได้แผลตามผิวหนัง
เลือดออกทางเดินอาหาร	คลำได้ก้อน
อาการของลำไส้ทะลุ	มีความผิดปกติของระบบประสาท

ดัดแปลงจาก Allen UD. 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. Clinical Transplantation. 2019;33(9):e13652¹⁰

ผลตรวจห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วย PTLD อาจตรวจเลือดพบว่า ซีต เกล็ดเลือดต่ำ อาจมีค่าความผิดปกติของค่าไตและตับได้ขึ้นอยู่กับอวัยวะที่ PTLD ไปเกี่ยวข้อง สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ เช่น EBV antiviral capsid antigen (VCA) IgG,

Anti-Epstein-Barr virus Nuclear Antigen 1 (Anti-EBNA-1) IgG ใช้เพื่อประเมินภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ Anti-early antigen (EA) และ anti-VCA IgM ใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ในคนไข้ภูมิคุ้มกันปกติ สำหรับ EBER (EBV-encoded small nuclear RNA) เป็นการตรวจ RNA ของเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ ในเนื้อเยื่อ ส่วน EBV viral load ข้อมูลในการนำมาใช้วินิจฉัย PTLD ค่อนข้างจำกัด ซึ่งถ้าให้ผลลบยังไม่สามารถตัดสาเหตุ EBV negative PTLD ได้ ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ American society of transplantation infectious disease community of practice¹⁰ แนะนำว่าควรตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ (Serology status) เพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะ PTLD ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ สำหรับประเทศไทยมีแนวทางการประเมินผู้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย¹⁹ แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย EBV antivirus capsid antigen (VCA) IgG และ/หรือ EBV nuclear antigen (EBNA) IgG ในการประเมินผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายไตทุกราย จากการศึกษาพบว่าคนไข้ที่ติดเชื้อ PTLD แล้วไม่สามารถเกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ (EBV seronegative) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิด PTLD ได้²⁰

ลักษณะของภาพถ่ายรังสี

ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PTLD ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิ แนะนำให้พิจารณาใช้แนวทางเดียวกันกับกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติในการประเมินการดำเนินโรคของ PTLD เช่น การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องอก ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการของระบบประสาทพร้อมด้วยแนะนำให้ทำเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging) ของระบบประสาทเพิ่มเติม เพื่อความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น²¹ นอกจากนี้สามารถใช้เครื่องมือทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ใช้เทคโนโลยีร่วมกันของเครื่อง PET (Positron Emission Tomography) และเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (PET/CT scan) ร่วมการวินิจฉัย การประเมินระยะโรค และการพยากรณ์โรคได้ในผู้ป่วย PTLD²² จากข้อมูล German registry of adult PTLD หากผู้ป่วยได้รับการรักษาให้หายแล้ว การทำ PET/CT scan แล้วไม่พบรอยโรคให้ความแม่นยำว่าไม่มีโรค PTLD เข้าได้ถึงร้อยละ 92²³

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การตรวจพยาธิวิทยาโดยได้ชิ้นเนื้อมาตรวจเป็นมาตรฐานสูงสุด (Gold standard) ในการวินิจฉัย PTLD ซึ่งภาวะ PTLD สามารถแบ่งชิ้นเนื้อออกเป็น 4 กลุ่ม ตาม World Health Organization 2017 classification system for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues²⁴ ดังตารางที่ 3

กลุ่มที่หนึ่ง คือ Non destructive PTLD²⁵ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมี

อาการในช่วงปีแรกหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดย Non destructive PTLD มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ ลักษณะของชิ้นเนื้อจะประกอบไปด้วย Plasma cell, Small lymphocytes และ Immunoblast เพิ่มมากขึ้นแต่โครงสร้างของต่อมน้ำเหลืองยังปกติ

กลุ่มที่สอง Polymorphic PTLD²⁵ เป็นกลุ่ม Destructive PTLD ผู้ป่วยมักพบได้ทุกช่วงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ หากนำชิ้นเนื้อไปย้อม Immunohistochemical จะให้ผลบวกทั้ง B cell และ T cell มากกว่าร้อยละ 90 สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ หากตรวจพันธุกรรมอาจพบการกลายพันธุ์ของ BCL6 somatic ยีนได้

กลุ่มที่สาม Monomorphic PTLD²⁵ เป็นอีกกลุ่มที่มีการทำลายโครงสร้างของต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยสามารถเป็น PTLD ได้ทั้งช่วงแรกและช่วงท้ายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ลักษณะชิ้นเนื้อของผู้ป่วยเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย Non Hodgkin's lymphoma แต่ไม่ได้นับรวมชิ้นเนื้อชนิด Mantle cell และ Follicular cell non Hodgkin's lymphoma ด้วย หากทำการย้อม Immunohistochemical ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 เป็น Diffuse large Bcell lymphoma ซึ่งหากย้อม CD20 จะให้ผลบวก Monomorphic PTLD สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อและไม่ติดเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์

กลุ่มที่สี่ Classic Hodgkin's lymphoma²⁵ ผู้ป่วยมักเป็น PTLD ในช่วงท้ายของการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะหลังการทำ hematopoietic stem cell transplantation ลักษณะชิ้นเนื้อเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย Hodgkin's lymphoma หากทำการย้อม Immunohistochemical CD20 จะให้ผลลบ CD30 และ CD15 จะให้ผลบวก มากกว่าร้อยละ 90 ใน Hodgkin's lymphoma สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์

การป้องกันการเกิด PTLD

การป้องกันการเกิด PTLD ยังไม่มีการศึกษาในการเปรียบเทียบวิธีการป้องกัน PTLD ว่าวิธีใดดีที่สุด ซึ่งปัจจุบันการป้องกัน PTLD มีข้อมูลทั้งหมด 3 วิธี ได้แก่ chemoprophylaxis, immunoprophylaxis และ preemptive management

การใช้ยา chemoprophylaxis

การใช้ยา acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir ซึ่งยาเหล่านี้ช่วยลดการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ มีข้อมูลจากการศึกษา Systematic review ของ MA AIDabbagh และคณะ²⁶ พบว่าในคนไข้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะหากได้ยา Chemoprophylaxis ไม่ว่าจะเป็น acyclovir, valacyclovir, ganciclovir และ valganciclovir เทียบกับไม่ได้ยาในการป้องกันพบว่าอัตราการเกิด PTLD ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเ็บสโตบาร์ ทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน

ตารางที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ PTLD

Non-destructive PTLDs
Plasmacytic hyperplasia
Infectious mononucleosis
Florid follicular hyperplasia
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLDs ** (classified according to the 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 PTLDs, except for EBV-positive marginal zone lymphomas

ดัดแปลงจาก *Classification of PTLDs according to WHO 2017 classification*²⁴

การใช้ Immunoprophylaxis

การให้ Intravenous immunoglobulin เพื่อหวังผลการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ Atul Humar และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Ganciclovir เทียบกับกลุ่มที่ได้ Ganciclovir ร่วมกับได้ Intravenous immunoglobulin ในคนไข้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะโดยผู้บริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ พบว่าทั้งการพบเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ในหนึ่งปีแรกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ ระยะเวลาของการพบเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ครั้งแรก และระดับเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ พบว่าทั้งสองกลุ่มการศึกษาไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การให้การรักษาก่อนทำการตรวจพบเชื้อไวรัส (Preemptive management)

การให้ยาด้านไวรัสเ็บสไตบาร์ หรือการลดยากดภูมิ โดยทำการ monitor quantitative EBV DNA ในเลือด หากตรวจพบ quantitative EBV DNA จึงให้การรักษ ซึ่งการตรวจ quantitative EBV DNA ควรพิจารณาทำในกลุ่มที่ผู้รับบริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (Recipient EBV seronegative) มีการศึกษาของ Timothy C Lee และคณะ²⁸ ทำการศึกษา preemptive management ในคนไข้เด็กที่ทำการปลูกถ่ายตับ โดยให้การรักษาก่อนทำการตรวจพบ EBV viral loads (>4000 copies/microg DNA) จึงทำการลดยากดภูมิ ผลการศึกษาการทำ preemptive management สามารถลดอุบัติการณ์ของ PTLD จากร้อยละ 16 เหลือร้อยละ 2 ได้

ใน KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients²⁹ ได้แนะนำการติดตามการติดเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ในกลุ่มความเสี่ยงสูง คือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มีผู้บริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ ผู้รับบริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (D+/R-) โดยเริ่มตรวจภายในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต (คำแนะนำระดับ 2D) หลังจากนั้นตรวจทุกหนึ่งเดือนเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (2D) หลังจากนั้นตรวจทุก 3 เดือนจนครบหนึ่งปีหลังทำการปลูกถ่ายอวัยวะ (2D) อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเรื่องการสลายไต และพิจารณาลดยากดภูมิเมื่อทำการตรวจพบ EBV viral load ในกลุ่มคนไข้ที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (EBV-seronegative) (2D) เช่นเดียวกันกับ American society of transplantation infectious disease community of practice¹⁰ แนะนำให้ลดยากดภูมิเพื่อเป็น preemptive intervention (คำแนะนำระดับ weak/low evidence)

การรักษา

การรักษา PTLD มีแนวทางการรักษาที่หลากหลายและยังไม่มีการศึกษาแบบการทดลองเปรียบเทียบแต่ละกลุ่มถึงประสิทธิภาพในการรักษา สำหรับในปัจจุบันมีแนวทางการรักษา PTLD ได้แก่ การลดขนาดยากดภูมิ การให้ยาในกลุ่ม Monoclonal B cell antibody therapy ยาเคมีบำบัด และการผ่าตัดและการฉายแสง

การลดขนาดยากดภูมิ

การลดขนาดยากดภูมิช่วยให้ T cell กำจัดเซลล์มะเร็ง PTLD ได้ดียิ่งขึ้น โดยมีการศึกษาของ R Reshef. และคณะ³⁰ พบว่าการลดขนาดยาทำให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษา PTLD ถึงร้อยละ 45 โดยแบ่งเป็นตอบสนองโดยสมบูรณ์ร้อยละ 37 และ

ตอบสนองต่อการรักษาบางส่วนร้อยละ 8 การศึกษานี้ยังพบว่าคนไข้ที่มีขนาดก้อนใหญ่ (Bulk disease) เป็น PTLD ระยะลุกลาม และผู้ป่วยอายุมากมักไม่ตอบสนองต่อการลดยากดภูมิ เพื่อใช้ในการรักษา PTLD และพบว่าผลการลดยากดภูมิพบอุบัติการณ์เกิดการสลัดไตถึงร้อยละ 32 โดย British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and the British Transplantation Society (BTS)³¹ แนะนำให้ลดยากดภูมิลงร้อยละ 30-50 และพิจารณาหยุดยาในกลุ่ม Antiproliferative drugs ส่วนการเปลี่ยนยากดภูมิจาก Calcineurin inhibitor เป็น mTOR inhibitor ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในการรักษา PTLD ในปัจจุบัน

Monoclonal B cell antibody therapy

การใช้ยา Rituximab (Anti-CD20) สามารถลดขนาดก้อนของ PTLD ได้ โดยเป็นการรักษาถัดมาหลังจากได้รับการลดยากดภูมิในการรักษา PTLD ชนิด non destructive PTLD, polymorphic PTLD และ Monomorphic PTLD โดยเฉพาะในก้อนที่ย้อม CD20 ให้ผลบวก หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการลดยากดภูมิร่วมกับได้ยา Rituximab พบว่าให้การตอบสนองต่อการรักษา (Overall response) ตั้งแต่ร้อยละ 44 ถึง 79 และตอบสนองการรักษาโดยสมบูรณ์ ตั้งแต่ร้อยละ 20 ถึง 55²⁵

ยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อหวังผลลดขนาดก้อนและเซลล์มะเร็งโดยการรักษา PTLD ด้วยยาเคมีบำบัดให้การตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 42 ถึงร้อยละ 92 แต่พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาสูงถึงร้อยละ 13-50 โดยพบว่าส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ สูตรยาเคมีบำบัดแสดงดังรูปที่ 2 มีการรักษาด้วย

Sequential therapy³² คือ การให้ Rituximab แล้วตามด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) สามารถลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดได้ โดยลดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia) ได้ถึงร้อยละ 68 การติดเชื้อลดได้ถึงร้อยละ 41 และลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 11 นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็น PTLD ของระบบประสาทหากได้รับการรักษาด้วย MTRIX regimen³³ (Methotrexate cytarabine rituximab และ Thiotepa) ให้ผลการตอบสนองต่อการรักษารวมถึงร้อยละ 65 สำหรับแนวทางการรักษาด้วยวิธีอื่นที่กำลังอยู่ในช่วงการศึกษาแสดงดังตารางที่ 4

การผ่าตัดและการฉายแสง

พิจารณาในกลุ่มเป็น PTLD ระยะต้น และที่ไม่พบการแพร่กระจาย (Localized PTLD) เพื่อลดขนาดของก้อน

การพยากรณ์โรค

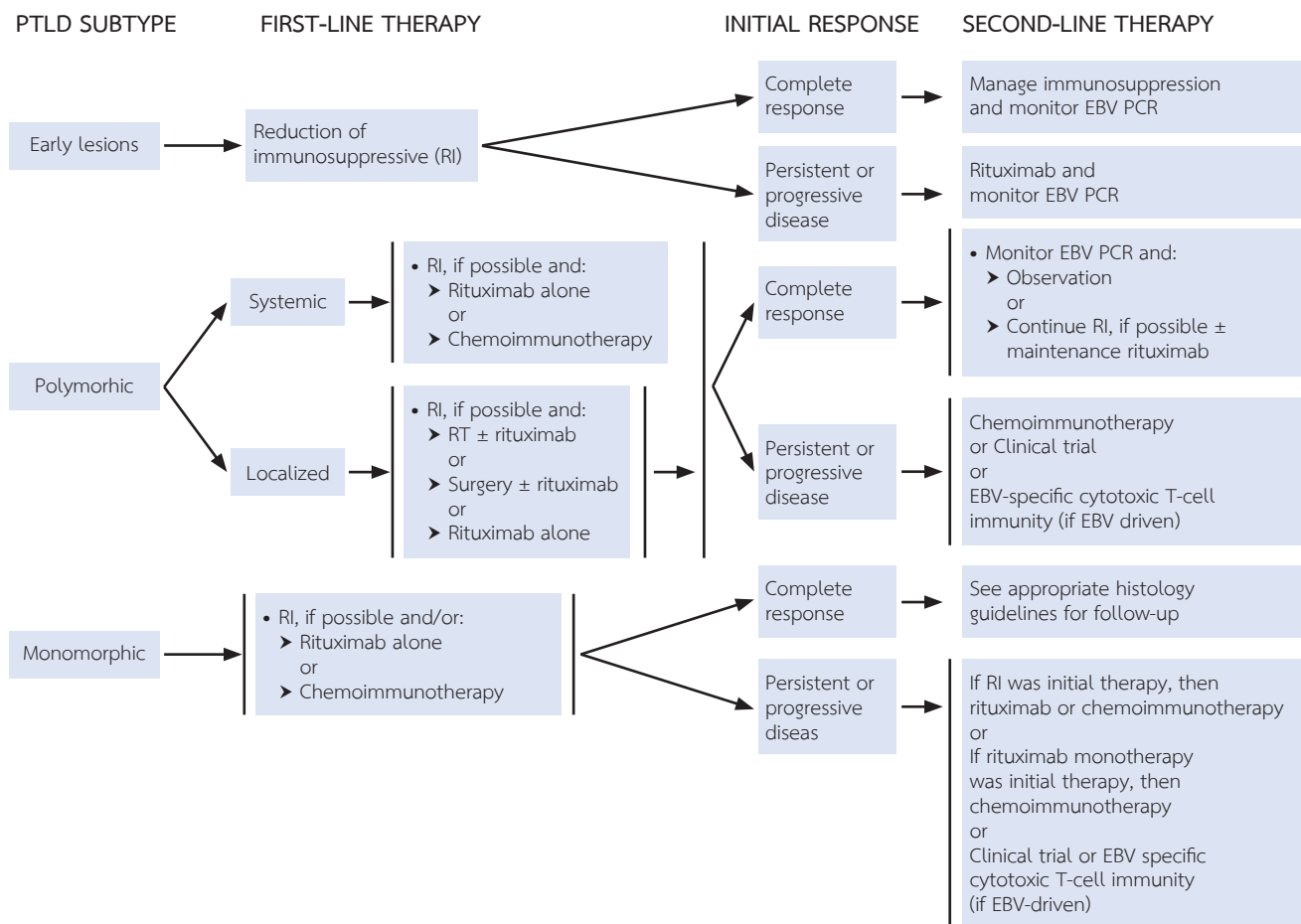
ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการพยากรณ์โรคของ PTLD อาจพิจารณาใช้เกณฑ์การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่ที่ไป International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma (IPI)³⁵ โดยใช้เกณฑ์อายุที่มากกว่า 60 ปี, Ann Arbor staging ระยะที่ 3-4, ECOG performance status ≥ 2 , ระดับ Serum LDH มากกว่าค่าปกติ และพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่อวัยวะอื่นอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่ง ซึ่งการใช้ IPI scoring ช่วยบอกพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตได้

ตารางที่ 4 ยาและวิธีการรักษาที่อยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย

การรักษา	ตัวอย่างยาที่ใช้ในการรักษา
BTK inhibitor	Ibrutinib
Inhibition of PI3K and mTOR	Idelalisib (PI3K inh.), Sirolimus/Everolimus (mTOR inh.)
Proteasome inhibitor	Bortezomib
Radioimmunotherapy	90Y-ibritumomab
Checkpoint inhibitor	Pembrolizumab, Nivolumab
Anti-CD30 therapy	Brentuximab vendotin

BTK, Bruton's tyrosine kinase; PI3K, phosphoinositide 3 kinase

ดัดแปลงจาก Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(6):549-62²⁵



รูปที่ 2 แนวทางการรักษา PTLD ตาม National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines
ดัดแปลงจาก network NCC. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). 2015(2):2-4³⁴

การปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำหลังจากเป็น PTLD

ระยะเวลาที่เหมาะสมปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลแน่ชัด จากข้อมูลของ UNOS database³⁶ หลังจากติดตามผู้ป่วย 69 ราย ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำหลังเป็น PTLD โดยกว่าร้อยละ 24.6 ของผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะภายในปีแรกหลังการรักษา PTLD หลังจากติดตามผู้ป่วยไปไม่มีผู้ป่วยรายใดกลับมาเป็น PTLD ซ้ำ มีคำแนะนำของ BCSH and BTS guideline³¹ แนะนำให้ปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำหลังการรักษา PTLD ให้สงบแล้วอย่างน้อย 1 ปี (คำแนะนำระดับ Grade B, level 3)

บทสรุป

ภาวะ PTLD เป็นมะเร็งที่สามารถพบได้บ่อย ซึ่งมักพบได้ในช่วงระยะเวลา 7-10 ปี ภายหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต โดยมักสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ไม่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเอบสไคบาร์ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ และระยะเวลาของการได้รับยากดภูมิ การรักษาหลักในปัจจุบัน คือ การลดระดับยากดภูมิและการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยสามารถรับการปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำได้หากรักษาโรคสงบแล้ว

โดยพบว่าอุบัติการณ์การเกิด PTLD หลังปลูกถ่ายอวัยวะอีกครั้งค่อนข้างน้อย

เอกสารอ้างอิง

- Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. Clin Kidney J 2018;11(3):389-93. doi: 10.1093/ckj/sfx117.
- สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2565. 2565:17-41.
- Laowalert S, Prasongsook N, Ativitasvas T, Liwlompaisan W, Thanak P, Techawathanawanna N, et al. INCIDENCE AND SURVIVAL OF MALIGNANCY FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION AT A SINGLE CENTER IN THAILAND. Transplantation 2020;104(S3):S415. doi: 10.1097/01.tp.0000700720.77351.38.
- 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03896.x.
5. Faull RJ, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2005;80(2):193-7. doi: 10.1097/01.tp.0000165098.49658.f3.
 6. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2):222-30. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
 7. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998;338(20):1413-21. doi: 10.1056/nejm199805143382003.
 8. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol* 2007;16(3):158-68. doi: 10.1097/PDM.0b013e31804f54a9.
 9. Srivatsa K, Taj M. Childhood post-transplant lymphoproliferative disorder. *Paediatrics and Child Health* 2021;31(3): 95-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.12.001>.
 10. Allen UD, Preiksaitis JK, the ASTIDCoP. 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. *Clinical Transplantation* 2019;33(9):e13652. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.13652>.
 11. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLN risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant* 2012;12(4):976-83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03893.x.
 12. 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(5):1346-53. doi: 10.1093/clinids/20.5.1346.
 13. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;3(2):70-8. doi: 10.1034/j.1399-3062.2001.003002070.x.
 14. Sprangers B, Riella LV, Dierickx D. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Following Kidney Transplantation: A Review. *Am J Kidney Dis* 2021;78(2):272-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.015.
 15. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012;12(3):630-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x.
 16. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;133(1):173-92.
 17. Penn I, Port G. Central Nervous System Lymphomas In Organ Allograft Recipients. *Transplantation* 1995;59(2).
 18. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16(6):2052-9. doi: 10.1200/jco.1998.16.6.2052.
 19. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. แนวทางการประเมินผู้รับบริจาคไต (Kidney transplant candidate/Recipient) เพื่อรอรับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย. 2020 (ตุลาคม2563).
 20. Preiksaitis JK, Diaz-Mitoma F, Mirzayans F, Roberts S, Tyrrell DLJ. Quantitative Oropharyngeal Epstein-Barr Virus Shedding in Renal and Cardiac Transplant Recipients: Relationship to Immunosuppressive Therapy, Serologic Responses, and the Risk of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *The Journal of Infectious Diseases* 1992;166(5):986-94. doi: 10.1093/infdis/166.5.986.
 21. 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. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.
 22. 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;85(5):707-12. doi: 10.1097/TP.0b013e3181661676.

23. 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 PTLD Registry. *Transplantation* 2018;102(5):868-75. doi: 10.1097/tp.0000000000002006.
24. Swerdlow SH CE, 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.
25. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine* 2018;378(6):549-62. doi: 10.1056/NEJMra1702693.
26. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant* 2017; 17(3):770-81. doi: 10.1111/ajt.14020.
27. Humar A, Hébert D, Davies HD, Humar A, Stephens D, O'Doherty B, et al. A randomized trial of ganciclovir versus ganciclovir plus immune globulin for prophylaxis against Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2006;81(6):856-61. doi: 10.1097/01.tp.0000202724.07714.a2.
28. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(9):2222-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01002.x.
29. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010;77(4):299-311. doi: 10.1038/ki.2009.377.
30. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder(★). *Am J Transplant* 2011;11(2):336-47. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03387.x.
31. 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(5):693-705. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08160.x.
32. 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 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):196-206. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70300-x.
33. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, 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. *The Lancet Haematology* 2016;3(5):e217-e27. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.
34. network Ncc. Post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). 2015(2):2-4.
35. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94. doi: 10.1056/nejm199309303291402.
36. Johnson SR, Cherikh WS, Kauffman HM, Pavlakis M, Hanto DW. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis. *Am J Transplant* 2006;6(11):2743-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01543.x.