

Nową opcją terapeutyczną w opornej i nawrotowej postaci choroby Hodgkina jest przeszczepienie allogenicznych komórek hematopoetycznych (allo-HSCT). Jednocześnie terapia immunosupresyjna wobec limfocytów T jest czynnikiem ryzyka rozwoju poprzyszczepowego zespołu limfoproliferacyjnego (*posttransplant lymphoproliferative disorder* – PTLD). Innymi uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju PTLD u pacjentów po transplantacji allogenicznych komórek hematopoetycznych są: przeszczep od dawcy niespokrewnionego lub częściowo zgodnego, deplecja T-komórki, użycie ATG lub OKT3, niezgodność serologiczna EBV pomiędzy dawcą i biorcą oraz stan po splenektomii. Ryzyko rozwoju PTLD wzrasta wraz z liczbą czynników ryzyka.

W pracy przedstawiono opis przypadku pacjenta z oporną i nawrotową chorobą Hodgkina, u którego przeprowadzono allo-HSCT. W 90. dobie po transplantacji doszło do rozwoju PTLD, potwierdzonego badaniem histologicznym, metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) (EBV-DNA-emia) oraz badaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (CT-PET). U pacjenta zastosowano redukcję immunosupresji (RI) oraz 8 cykli rituksymabu, uzyskując całkowitą remisję. Monitorowanie leczenia prowadzono, oznaczając EBV-DNA-emie i wykonując badania CT-PET.

Z powodu braku objawów reakcji GVHD/GVT (przeszczep przeciwko gospodarzowi/przeszczep przeciwko guzowi) u pacjenta wykonano infuzję limfocytów dawcy (DLI), po której u pacjenta rozwinął się GVHD. Rok po allo-HSCT pacjent pozostaje w remisji choroby zasadniczej i EBV-PTLD, potwierdzonej badaniem CT-PET i PCR (EBV-DNA-emia). Przedstawiony przypadek potwierdza, że allo-HSCT z reakcją GVHD odgrywa rolę w leczeniu opornej i nawrotowej postaci choroby Hodgkina. Jednocześnie na podstawie własnych doświadczeń i danych z piśmiennictwa autorzy rekomendują terapię PTLD z zastosowaniem rituksymabu oraz redukcją immunosupresji.

Słowa kluczowe: choroba Hodgkina, transplantacja allogenicznych komórek hematopoetycznych, poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny, rituksymab.

Skuteczna terapia zespołu limfoproliferacyjnego po przeszczepieniu allogenicznych komórek hematopoetycznych z powodu opornej choroby Hodgkina

Successful therapy in post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in resistant Hodgkin's disease

Anna Krenska^{1*}, Jan Styczyński^{1*}, Robert Dębski¹, Monika Pogorzała¹, Bogdan Małkowski², Mariusz Wysocki¹

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Wstęp

Wirus Epsteina-Barr (EBV, HHV-4) należący do rodziny *Herpes* jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów. Wirus EBV rozwija się wewnątrz limfocytów B, a jego nosicielstwo wśród osób dorosłych sięga ponad 95%. Do bezobjawowego zakażenia dochodzi najczęściej we wczesnym dzieciństwie. Pierwotne zakażenie EBV u nastolatków objawia się jako mononukleozą zakaźną [1].

Pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną wobec limfocytów T, w związku z transplantacją narządową lub komórkową, są pacjentami wysokiego ryzyka reaktywacji przetrwałych zakażeń, w efekcie czego dochodzi u nich do stanu EBV-DNA-emii [1, 2]. Silna immunosupresja może spowodować u takich pacjentów rozwój zespołu limfoproliferacyjnego o etiologii EBV, określanego jako poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny (*post-transplant lymphoproliferative disorder* – PTLD) [3]. Poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny występuje jako guz powstający z limfocytów B transformowanych przez wirusa EBV, w wyniku braku kontroli ze strony limfocytów T. Podobna sytuacja może pojawić się w późnych stadiach AIDS, jako efekt zmniejszania liczby limfocytów T, niszczonego przez wirusa HIV [4].

Ustalenie pewnego rozpoznania EBV-PTLD wymaga biopsji guza i badania immunohistochemicznego lub cytometrycznego w celu wykrycia obecności transkryptów EBV lub antygenów wirusa [5]. W materiale guza wykrywa się antygeny B-komórkowe: CD19, CD20 i/lub łańcuchy lekkie immunoglobulin. Rozpoznanie prawdopodobne EBV-PTLD ustala się na podstawie stwierdzenia wysokiego miana EBV-DNA-emii i obecności niezwykłego guza u pacjenta z czynnikami ryzyka [6].

Czynnikami ryzyka rozwoju PTLD u pacjentów po transplantacji allogenicznych komórek hematopoetycznych są:

- przeszczep od dawcy niespokrewnionego lub częściowo zgodnego,
- deplecja T-komórkowa,
- użycie ATG lub OKT3,

*Obydwoje autorzy wnieśli jednakowy wkład w powstanie niniejszej pracy

It has been shown recently that allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can be considered as a clinical option in the treatment of refractory and relapsed Hodgkin's disease. However, potent T-cell immunosuppression predisposes to the development of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in patients after HSCT.

Other well-known risk factors for development of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) include unrelated or mismatched SCT, T-cell depletion, use of ATG or OKT3, and also HLA mismatch/T-cell depletion, EBV serology mismatch between donor and recipient and splenectomy. The higher the number of risk factors, the higher the frequency of EBV reactivation.

We present a case of a patient with refractory Hodgkin's disease, who relapsed after autologous HSCT, and subsequently was referred for allogeneic HSCT. At day +90 after transplantation, clinical symptoms of EBV-PTLD developed, and were confirmed by PCR (EBV-DNA-emia), biopsy and positron emission tomography (CT-PET). The patient was treated with 8 cycles of rituximab and reduction of immunosuppression (RI). Monitoring of the treatment was performed by PCR detection of EBV-DNA and CT-PET scan. Due to the absence of graft-versus-host disease (GVHD) symptoms, donor-lymphocyte infusion (DLI) was done, followed by development of GVHD symptoms. One year after allo-HSCT, the patient remains in complete remission, confirmed by negative CT-PET scan and EBV-DNA-emia.

In conclusion, allo-HSCT, supported by DLI, might be an effective therapy in refractory/relapsed Hodgkin's disease. Based on our own experience and recent criteria from the literature, we consider rituximab along with reduction of immunotherapy as a first-line therapy in PTLD.

Key words: Hodgkin's disease, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, post-transplant lymphoproliferative disorder, rituximab.

- niezgodność serologiczna EBV pomiędzy dawcą i biorcą,
- stan po splenektomii [7, 8].

Jeszcze 10 lat temu choroba ta charakteryzowała się śmiertelnością sięgającą 84,6% [7]. Obecnie rekomenduje się 4 metody leczenia PTLD u pacjentów po transplantacji komórek hematopoetycznych:

- terapię anty-CD20,
- limfocyty T cytotoksyczne EBV-CTL,
- redukcję terapii immunosupresyjnej
- zastosowanie infuzji limfocytów dawcy (DLI) [6].

W rzadkich sytuacjach można rozważyć chemioterapię jako terapię drugiej lub trzeciej linii, a po transplantacjach narządowych również leczenie operacyjne. Nie są rekomendowane natomiast leki przeciwwirusowe oraz immunoglobuliny [6].

W pracy przedstawiono opis skutecznej terapii PTLD u pacjenta z nawrotową chorobą Hodgkina po transplantacji komórek hematopoetycznych od dawcy niespokrewnionego.

Opis przypadku

Osiemnastoletni pacjent był leczony od grudnia 2006 r. z powodu choroby Hodgkina (HD-NS1-IIIB) w szpitalu terenowym. Terapię prowadzono zgodnie z programem MVPP/B-DOPA. Do oceny odpowiedzi na leczenie wykorzystano takie badania obrazowe, jak tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET).

Ze względu na uzyskanie po konwencjonalnej chemioterapii jedynie częściowej remisji (*partial remission* – PR), z utrzymywaniem się nieprawidłowego wyniku badania PET (*Standard Uptake Value*, SUV = 9,7) zakwalifikowano pacjenta do wysokodawkowanej chemioterapii, wg programu BEAM z przeszczepieniem autologicznych macierzystych komórek hematopoetycznych (*high-dose chemotherapy/haematopoietic stem cell transplantation* – HDT/HSCT). Okres około- i poprzyszczepowy przebiegał bez powikłań. U pacjenta uzyskano całkowitą remisję.

Na podstawie planowych badań obrazowych CT i PET (SUV = 14,7), wykonanych przed radioterapią, w 2 mies. później rozpoznano u pacjenta progresję choroby. Zastosowano 4 bloki chemioterapii IVE, po których stwierdzono PR. Po 7 mies. od pierwszej HDT i transplantacji autologicznej, wykonano ponownie HDT i przeszczepiono allogeniczne hematopoetyczne komórki macierzyste od zgodnego (HLA, 10/10) dawcy niespokrewnionego ($4,84 \times 10^8$ komórek jednojądrzastych/kg m.c. biorcy, w tym $5,13 \times 10^6$ komórek CD34/kg m.c. biorcy). Kondycjonowanie przeprowadzono wg programu FluMel/ATG. W profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GvHD) zastosowano cyklosporynę i metotreksat. Okres około- i poprzyszczepowy powikłany zapaleniem śluzówek przewodu pokarmowego III^o wg WHO oraz II^o skórnej postaci ostrej GvHD, w leczeniu której stosowano dwulekową terapię immunosupresyjną (cyklosporyna i metyloprednizolon). W kontrolnych badaniach obrazowych wykonanych 4 tyg. po allo-HSCT stwierdzono cechy całkowitej remisji z obecnością niewielkiej masy resztkowej w śródpiersiu o średnicy 1,5 cm, bez nieprawidłowego wychwytu glukozy w badaniu PET.

Trzy miesiące później przeprowadzono radioterapię, podczas której obserwowano pogorszenie stanu ogólnego. Pacjent gorączkował, na migdałkach podniebiennych pojawiły się białoszare naloty, nastąpiło powiększenie obwodowych węzłów chłonnych oraz narządów mięszszowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono pancytopenię, wzrost wskaźników stanu zapalnego, parametrów wątrobowych i LDH. W badaniach obrazowych obserwowano powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, węzłów chłonnych śródpiersia, a także znaczną hepatosplenomegalię. W badaniu PET uwidoczniono rozlane pobudzenie metaboliczne w tkankach jamy nosowo-gardłowej, węzłów chłonnych obwodowych, śródpiersia oraz jamy brzusznej z maksymalnym SUV do 13,9 (ryc. 1.). Na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego wykluczono wznowę procesu rozrostowego, w bada-

niach immunohistochemicznych stwierdzono rozlane nacieki złożone z komórek CD20 oraz dodatni wynik EBV. Otrzymano również dodatni wynik badania EBV-DNA w surowicy w mianie $8,3 \times 10^4$ kopii/ml.

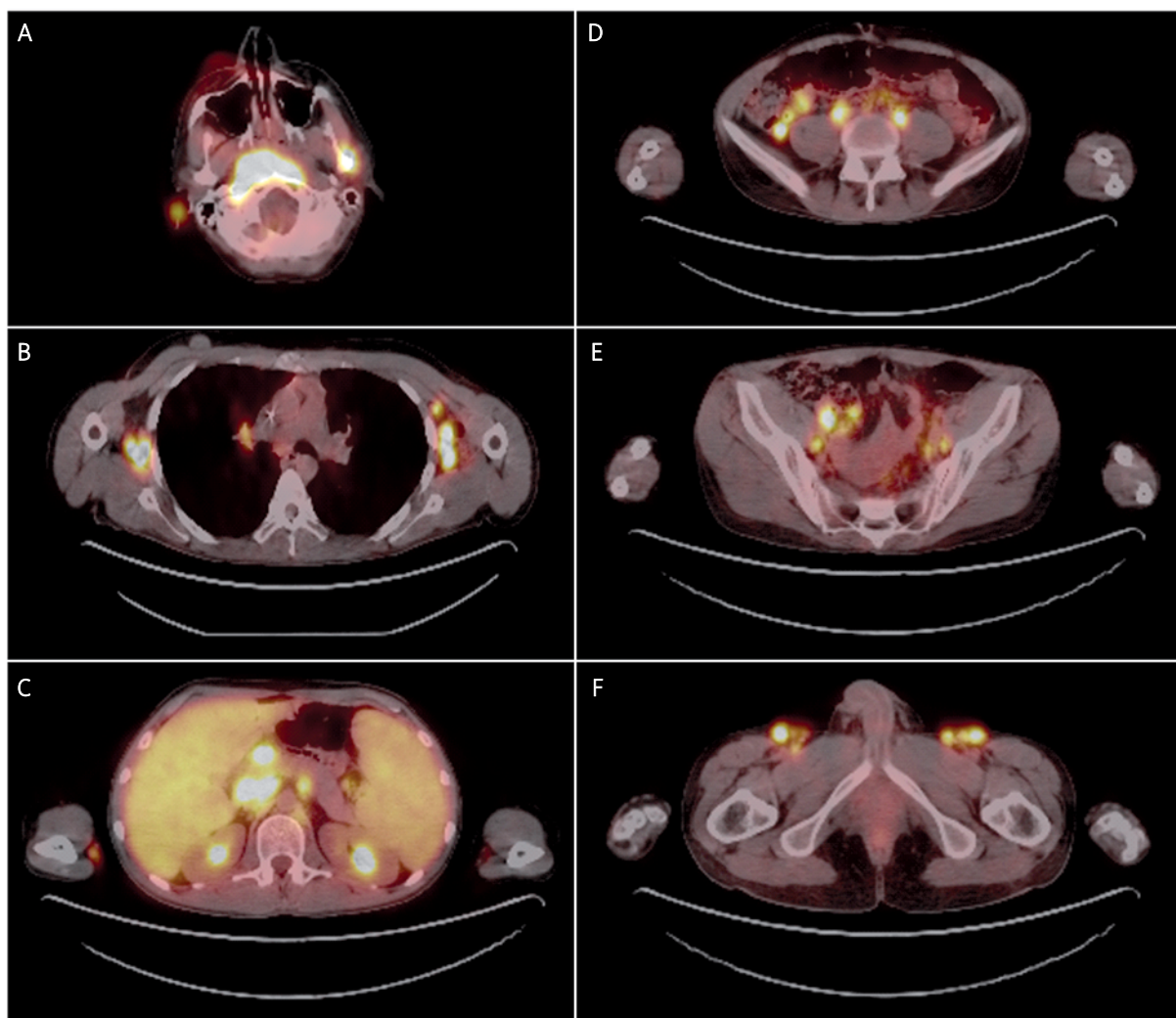
Na podstawie całości obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny indukowany zakażeniem EBV (EBV-PTLD). Zastosowano skojarzone leczenie polegające na redukcji i odstawieniu immunosupresji oraz włączeniu rituksymabu w dawce $375 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$, w odstępach tygodniowych przez 8 tyg. W wyniku zastosowanego leczenia ustąpiły wszystkie objawy kliniczne. Obserwowano również spadek amplifikacji EBV-DNA (tab. 1).

Pomimo zaprzestania leczenia immunosupresyjnego, nie obserwowano objawów choroby GvHD. Tym samym reakcja GvD (*graftversus-disease* – przeszczep przeciwko chorobie) wydawała się wątpliwa. Jednocześnie, w związku z utrzymywaniem się chimeryzmu poprzyszczepowego na poziomie 95%, u pacjenta 3 mies. później wykonano infuzję limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion* – DLI) w dawce 1×10^6 komórek CD3/kg m.c. W wyniku zastosowanego

postępowania wystąpiła u pacjenta postać skórna II^o i postać żołądkowo-jelitowa I^o choroby GvHD. Do leczenia włączono ponownie dwulekową (cyklosporyna i metyloprednizolon) immunosupresję z dobrym efektem klinicznym. Po 12 mies. po allo-HSCT, pacjent pozostaje w całkowitej remisji choroby podstawowej i PTLD oraz znajduje się w fazie stopniowej redukcji leczenia immunosupresyjnego.

Tabela 1. Liczba kopii EBV-DNA w trakcie terapii rituksymabem
Table 1. Number of EBV-DNA copies during rituximab therapy

Czas terapii	Liczba kopii EBV-DNA
przed rozpoczęciem	$8,34 \times 10^4$ kopii/ml
po 2 tyg.	$1,46 \times 10^2$ kopii/ml
po 4 tyg.	$1,59 \times 10^4$ kopii /ml
po 6 tyg.	$4,3 \times 10^2$ kopii /ml
po 7 tyg.	nieobecna
po 6 mies.	nieobecna



Ryc. 1. Obraz PTLD w badaniu CT-PET z zajęciem a) gardła górnego, b) dołów pachowych, c) jamy brzusznej, d, e) miednicy, f) pachwiny
Fig. 1. PTLD in CT-PET scans, involving: a) upper pharynx, b) axillary areas, c) abdomen, d, e) pelvis, f) inguinal areas

Dyskusja

W porównaniu z konwencjonalną chemioterapią zastosowanie w chorobie Hodgkina wysokodawkowej chemioterapii z następczym przeszczepieniem autologicznych macierzystych komórek hematopoetycznych HDT/HSCT u pacjentów bez CR zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (pDFS) oraz prawdopodobieństwo przeżycia (pOS). W badaniach w grupie pacjentów z pierwotną opornością na chemioterapię, wielokrotnymi wznowami, także po przeszczepieniach autologicznych, stwierdzono zasadność zastosowania allogenicznej transplantacji [4]. W zależności od rodzaju zastosowanej transplantacji, przebiegu okresu poprzyszczepowego, wystąpienia lub braku choroby GvHD konieczne może być również przetoczenie limfocytów dawcy DLI w celu wzmożenia efektu immunologicznego reakcji przeszczep przeciwko guzowi (*graft-versus-tumour* – GvT) [4]. Przydatność takiej możliwości potwierdza opisywany przypadek.

Rozwój coraz bardziej agresywnych metod terapii przyczynia się do poprawy wyników leczenia choroby podstawowej, stwarza jednak możliwość indukowania również wielu powikłań. Jednym z nich jest poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny indukowany zakażeniem EBV (EBV-PTLD) [1, 5]. U pacjentów po transplantacjach narządowych oraz allogenicznych HSCT, poddawanych immunosupresji, dochodzi do głębokiej supresji specyficznej odpowiedzi immunologicznej T-komórkowej [5].

W takiej sytuacji reaktywacja wirusa EBV w limfocytach B sprzyja rozwojowi PTLD [1, 4]. Według WHO PTLD stanowi heterogenną grupę limfoproliferacyjnych chorób, od reaktywnego rozrostu, poprzez polimorficzny i monomorficzny PTLD, do Hodgkin-like PTLD [10].

Rozpoznanie PTLD wymaga spełnienia co najmniej 2 spośród 3 warunków odnoszących się do rozpoznania histologicznego biopsji:

- zakłócenia architektury komórkowej przez proces limfoproliferacyjny,

- obecności monoklonalnych lub oligoklonalnych populacji komórkowych z obecnością markerów komórkowych lub wirusowych,
- wykazania w komórkach zakażenia EBV (DNA, RNA lub białko EBV).

Wykrycie obecności kwasów nukleinowych EBV we krwi, bez spełnienia kryteriów histologicznych, nie jest wystarczającym czynnikiem do rozpoznania EBV-PTLD [6].

W rozpoznaniu odgrywają rolę objawy nasuwające podejrzenie PTLD, takie jak: utrata masy ciała, brak łaknienia, osłabienie i zmęczenie, gorączka, nudności i wymioty, a w badaniu przedmiotowym uogólniona limfadenopatia [1]. Do objawów diagnostycznych należą stwierdzenie w badaniu przedmiotowym masy guza, potwierdzenie jego obecności w badaniach obrazowych (CT/PET) oraz wykazanie w badaniu histopatologicznym obecności nacieków złożonych z komórek CD20+ [1, 2, 4]. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczny jest wzrost aktywności LDH i przede wszystkim wysokie miano EBV-DNA [1, 2]. Rokowanie w przypadku PTLD zależy od jego klinicznej manifestacji oraz czasu i rodzaju wdrożonego leczenia [5]. Dzięki lepszemu poznaniu patogenezy PTLD i wprowadzeniu leków nowej generacji wyniki leczenia się poprawiły [2, 3, 5].

Uwzględniając patogenezę PTLD, można wyodrębnić kilka dróg działania leków wykorzystywanych w terapii PTLD. Pierwsza z nich uwzględnia przywrócenie prawidłowej komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co można osiągnąć przez redukcję immunosupresji (*reduction of immunosuppression* – RI) [11]. Skuteczność tej metody oceniana jest wysoko, na ok. 60–89%, jednak tylko w wybranej grupie pacjentów z niską aktywnością LDH oraz bez dysfunkcji wielonarządowej. Nowszą metodą, działającą na tej samej zasadzie jest infuzja autologicznych lub allogenicznych EBV-specyficznych limfocytów T, a także zastosowanie cytokin (IFN- α , IL-6) [6, 11].

Drugą linią leczenia jest działanie bezpośrednio na guza. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie niespecyficznej chemioterapii oraz przeciwciał monoklonalnych [12]. Ta ostatnia metoda, jak dotąd najskuteczniejsza i najbardziej bezpieczna, opiera się na specyficznych przeciwciałach należących do klasy IgG, skierowanych przeciwko powierzchniowym receptorom CD20 dojrzałych komórek B. Przedstawicielem tej grupy leków jest rituksymab, który wywiera bezpośrednie działanie przez stymulację apoptozy komórek CD20+, aktywację układu dopełniacza oraz uruchamianie cytotoksycznych komórek efektorowych [13]. Rituksymab wykazał się skutecznością nawet wśród pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, wynoszącą wg różnych autorów od 35 do prawie 90% [9]. Leczeniem skierowanym bezpośrednio na guza może być też lokalna terapia, polegająca na chirurgicznym usunięciu zmiany, w przypadku zlokalizowanej choroby ograniczającej się do jednego ogniska [5]. Metoda ta może być skuteczna w skojarzeniu z redukcją immunosupresji lub zastosowaniem rituksymabu.

Uwzględniając skuteczność terapii PTLD oraz jej bezpieczeństwo, ustalono schemat leczenia PTLD [6]. Obecnie wydaje się, że optymalnym postępowaniem jest zastosowanie RI w połączeniu z rituksymabem (tab. 2.). Wydaje się, że rokowanie w PTLD jest tym lepsze, im szybciej od momentu rozpoznania wdroży się leczenie.

Tabela 2. Rekomendacje terapii poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD)

Table 2. Recommendations for therapy of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)

Terapia	Rekomendacja
anty-CD20 MoAb's (Rituximab)	All
redukcja terapii immunosupresyjnej, jeśli to możliwe	BII
infuzja limfocytów cytotoksycznych T dawcy	
EBV-specyficznych (EBV-CTL), jeśli są dostępne: – allogeniczne EBV-specyficzne CTL, liczba dawek EBV-CTL: 2-4; – opcja: autologiczne EBV-specyficzne CTL	CII CIII
DLI w celu odbudowy reaktywności T-komórkowej	CIII

Rekomendacje opracowano na podstawie kryteriów CDC [16] (A – generalnie rekomendowana; B – rekomendowana; C – opcjonalna; I – oparta na badaniach klinicznych z randomizacją; II – oparta na badaniach klinicznych bez randomizacją; III – oparta na opisach przypadków i opiniach ekspertów) wg [6]

Istotną jest także ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię. W ocenie tej bierze się pod uwagę kliniczną odpowiedź wyrażoną zmniejszeniem masy guza, ustąpieniem objawów klinicznych i normalizacją wyników badań laboratoryjnych. Bardzo ważną rolę przypisuje się monitorowaniu wiremii EBV-DNA. Należy też wspomnieć w tym miejscu o znaczeniu badań obrazowych, w tym CT-PET, które mają znaczenie zarówno przy rozpoznaniu PTLD, jak i monitorowaniu skuteczności jego leczenia.

Wprowadzenie leków nowej generacji znacznie poprawiło rokowanie w PTLD, nadal jednak uczęści pacjentów obserwuje się złą odpowiedź na leczenie [15]. Dlatego też położenie nacisku na wczesne wykrywanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia, monitorowanie jego skuteczności, a także wdrożenie profilaktyki PTLD u najbardziej zagrożonych pacjentów powinno przełożyć się na dalszą poprawę wyników leczenia.

Podsumowując, opisywany przypadek pokazuje skuteczność terapii rituksymabem zespołu limfoproliferacyjnego o etiologii EBV u pacjenta po transplantacji allogenicznym komórek hematologicznej z powodu odpornej choroby Hodgkina. Jednocześnie stwierdzono obecność efektu przeszczepu przeciwko nowotworowi w chorobie Hodgkina.

Piśmiennictwo

1. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92.
2. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009 Mar 5. [Epub ahead of print].
3. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, Shulman HM, Fisher L, Thomas ED, Durnam DM. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 72: 520-9.
4. Kuppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 801-12.
5. Frey NV, Tsai DE. The management of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Med Oncol* 2007; 24: 125-36.
6. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, Ljungman P, Engelhard D. Management of herpes simplex, varicella-zoster and Epstein-Barr virus infection in patients with hematological malignancies and after stem cell transplantation. Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2008 Dec 1. [Epub ahead of print].
7. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999; 94: 2208-16.
8. Sundin M, Le Blanc K, Ringden O, Barkholt L, Omazic B, Lergin C, Levitsky V, Remberger M. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 1059-67.
9. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934-41.
10. Harris NL, Frizzera G, Knowles DM. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. IARC Press, Lyon 2001; 264-9.
11. Cesaro S, Murrone A, Mengoli C, et al. The real-time polymerase chain reaction-guided modulation of immunosuppression enables the pre-emptive management of Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 224-33.
12. Faye A, Van Den Abeele T, Peuchmaur M, Mathieu-Boue A, Vilmer E. Anti-CD20 monoclonal antibody for post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lancet* 1998; 352: 1285.
13. Van Esser JW, Niesters HG, Thijssen SF, et al. Molecular quantification of viral load in plasma allows for fast and accurate prediction of response to therapy of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 113: 814-21.
14. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007; 110: 1123-31.
15. Styczynski J, Einsele H, de la Camara R, Engelhard D, Reusser P, Ward K, Ljungman P. Role of rituximab for prophylactic or preemptive therapy of EBV-DNA-emia and therapy of EBV-PTLD in HSCT recipients: a systematic review (abstract 322). *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14 (suppl 2): 118-9.
16. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-125, CE121-7.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Jan Styczynski**, prof. UMK
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Curie-Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz
tel. +48 52 585 48 60
faks +48 52 585 48 67
e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl