



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

非ホジキンリンパ腫

2015年 第2版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

移植後リンパ増殖性疾患

2015年 第2版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

診断

必須：

- 病理組織検査と確定診断に十分な免疫表現型検査。提供された検体で十分に診断できない場合は再生検を施行する。
 - ▶ IHC パネル：CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki-67、κ鎖、λ鎖
 - ▶ フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析：CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、κ鎖、λ鎖
- EBV-LMP1 または EBER-ISH によるエプスタイン・バーウイルスの評価（EBV-LMP1 陰性ならば EBER-ISH が推奨される）

特定の状況で有用：

- 追加の免疫表現型検査
 - ▶ IHC パネル：CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、granzyme B、CD57、CD56、CD138
 - ▶ フローサイトメトリーによる細胞表面マーカー解析：CD138、細胞質のκ鎖およびλ鎖、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52
- 以下を検出する分子遺伝学的分析：IgH 遺伝子の再構成
- *BCL6* 遺伝子の変異分析^a
- サザンブロット法による EBV の評価

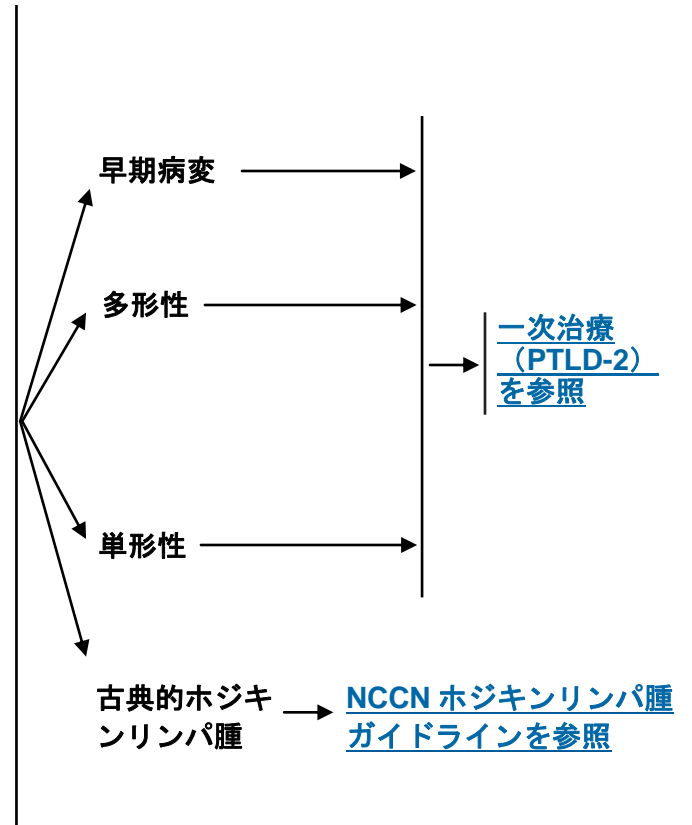
精査

必須：

- Performance Status
- アルブミン
- 免疫抑制レジメン
- LDH、電解質、BUN、クレアチニン
- 血算、白血球分画
- B 型肝炎検査^b
- 胸部/腹部/骨盤 CT

一部の症例で有用：

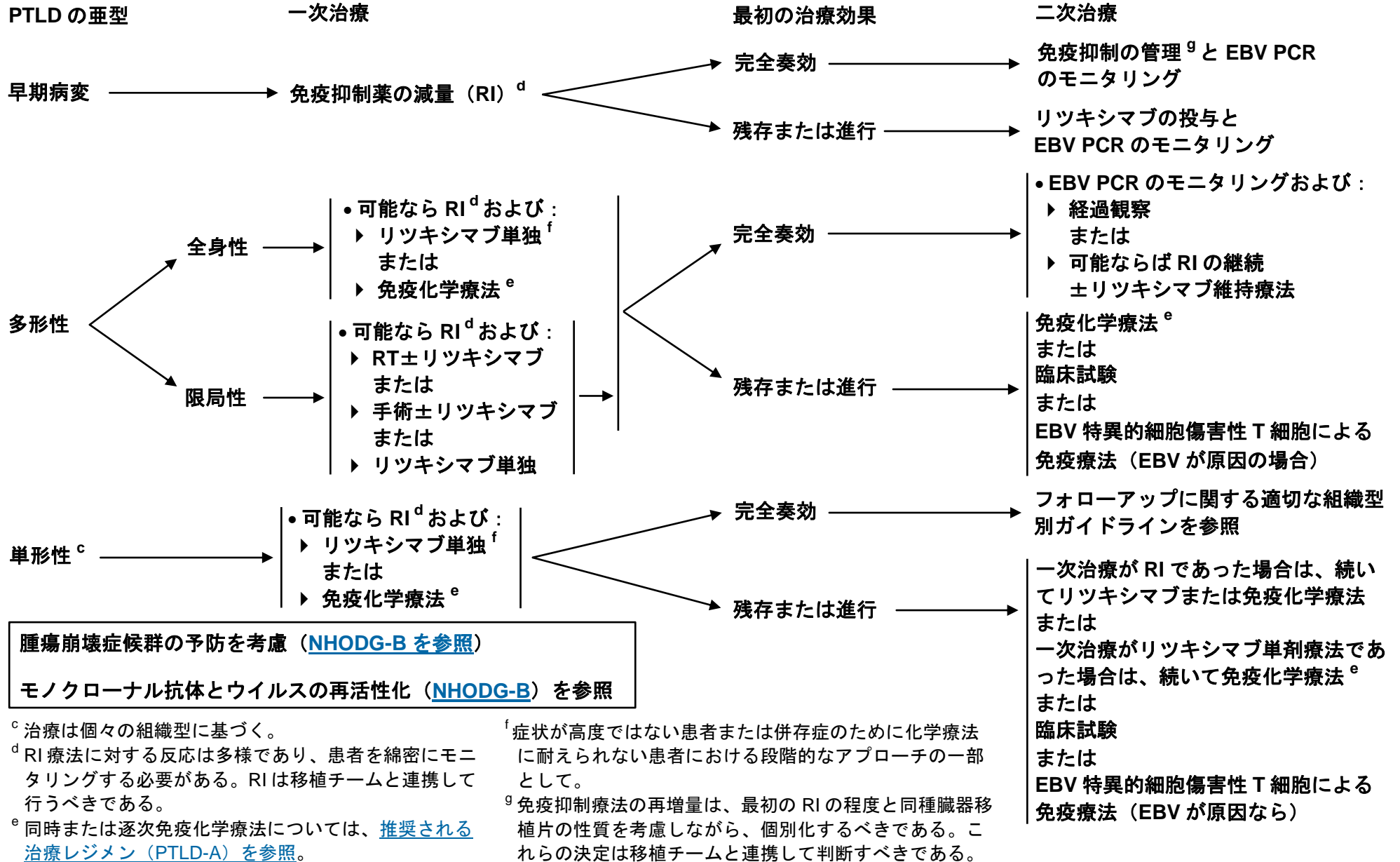
- MUGA スキャン/心エコー検査（治療にアントラサイクリン系またはアントラセネジオン系薬剤が含まれる場合）
- 骨髄評価
- PET-CT
- 脳 MRI
- EBV PCR
- CMV PCR
- 初回感染か再活性化かを調べる EBV の血清学的検査



^a *BCL6* 陽性の所見には免疫抑制薬の減量での効果不良との関連が報告されている。

^b 抗体療法＋化学療法に伴う再活性化のリスクがあるため、B型肝炎検査の適応となる。この検査には、危険因子のない患者ではB型肝炎表面抗原とB型肝炎コア抗体を含める。危険因子がある患者とB型肝炎の既往がある患者では、e抗原を追加する。陽性となった場合は、ウイルス量を測定し、消化器専門医にコンサルトする。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



腫瘍崩壊症候群の予防を考慮 ([NHODG-B](#) を参照)

モノクローナル抗体とウイルスの再活性化 ([NHODG-B](#)) を参照

^c 治療は個々の組織型に基づく。

^d RI 療法に対する反応は多様であり、患者を綿密にモニタリングする必要がある。RI は移植チームと連携して行うべきである。

^e 同時または逐次免疫化学療法については、[推奨される治療レジメン \(PTLD-A\)](#) を参照。

^f 症状が高度ではない患者または併存症のために化学療法に耐えられない患者における段階的なアプローチの一部として。

^g 免疫抑制療法の再増量は、最初の RI の程度と同種臓器移植片の性質を考慮しながら、個別化するべきである。これらの決定は移植チームと連携して判断すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

推奨される治療レジメン
(アルファベット順)併用免疫化学療法

- RCHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、prednisone)
- RCHOEP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、prednisone、エトポシド)^a
- アントラサイクリン系薬剤に耐えられない健康状態不良の患者に対しては、具体的なレジメンは特定されていないが、以下のものが選択肢に含まれる：
 - ▶ RCVP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、prednisone)^a
 - ▶ RCEPP (リツキシマブ、シクロホスファミド、エトポシド、prednisone、プロカルバジン)^a
 - ▶ RCEOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、prednisone)^a

逐次免疫化学療法

- リツキシマブ 375mg/m² を週 1 回投与×4 週間、続いて CHOP-21±リツキシマブを 9 週目の 1 日目から開始×4 サイクル

腫瘍崩壊症候群の予防を考慮 ([NHODG-B を参照](#))

モノクローナル抗体とウイルスの再活性化 ([NHODG-B](#)) を参照

^a これらのレジメンの使用に関する公表データはないが、NCCN 加盟施設で PTLD の治療に用いられている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

移植後リンパ増殖性疾患

移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、臓器移植 (solid organ transplantation: SOT) 後または同種造血幹細胞移植 (HSCT) 後の免疫抑制に関連したリンパ系腫瘍で構成される不均一な疾患群である¹⁻⁴。自家 HSCT 後の PTLD は非常にまれである。同種 HSCT 後および同種 SOT 後の PTLD の大多数は B 細胞由来であり、通常はエプスタイン・バーウイルス (EBV) 感染を伴う^{2,5-8}。まれではあるが、T 細胞または NK 細胞を起源とする PTLD も発生することがあり (約 30% の症例で EBV 感染がみられる)、発症時期は遅くなる傾向がある (ある症例集積研究では中央値で移植後 6 年)⁹。EBV 陰性の PTLD は、遅発性の重篤な移植合併症であることが示されており、移植から起算した発症時期は EBV 陽性例より遅れる (2 年以上) 傾向がある¹⁰⁻¹²。遺伝子発現

プロファイリングを用いた研究により、EBV 陰性の PTLD は EBV 陽性の PTLD と生物学的に大きく異なることが示されている^{13,14}。HSCT 後の PTLD は通常ドナー由来であるが、SOT 後の PTLD の大多数はレシピエント由来であり、移植臓器が侵されることの多いドナー由来の症例は少数である^{2,3,15-20}。

同種 HSCT 後の PTLD の発生率は約 1~3% で、臍帯血移植のレシピエントでわずかに高くなっている^{1,21-24}。これらの PTLD の大多数は、移植後 6~12 ヶ月以内の早期に発生する^{1,21-23}。SOT 後の PTLD の発生率は、SOT の種類に依存して約 1~10% の範囲で変動する^{2,25-28}。PTLD の発生率は小腸移植で最も高いようである (約 20%)^{2,29}。SOT 後の PTLD 症例の 50% 以上は、移植から 12 ヶ月を超えた時点で診断される^{26,28,30,31}。一般に PTLD の発生率は、成人よりも小児患者で高い^{2,8,21,29,31}。PTLD (SOT 後) の診断から起算した生存期間の中央値は約 10~32 ヶ月である^{8,26,28,32,33}。同種 HSCT 後に発生する PTLD の生存予後は不良である²¹。

PTLD の発生リスクのばらつきには、EBV およびサイトメガロウイルス (CMV) に対する血清学的状態 (レシピエントおよびドナー)、年齢、臓器移植の種類、免疫抑制薬の種類 (免疫抑制の程度と相関する可能性が高い)、移植からの経過期間などの因子が寄与している^{2,34-37}。HSCT を受ける患者では、PTLD のリスク増大に関連する因子として、同種移植片の T 細胞除去、非血縁または HLA 非適合ドナーからの移植、移植片対宿主病 (GVHD) を予防または治療するための抗 T 細胞療法 (例えば、抗胸腺細胞グロブリン [ATG] や抗 CD3 モノクローナル抗体) などが挙げられる^{1,20-23}。SOT のレシピエントにおいて PTLD のリスク増大に関連する因子としては、移植臓器の種類 (例えば、腸管、肺、心肺移植が最もリスクが高い)、EBV に対する血清学的状態の不一致 (例えば、レシピエントは陰性でドナーは陽性)、CMV に対する血清学

の状態の不一致（例えば、レシピエントは陰性でドナーは陽性）、HLA 不適合、拒絶反応を予防または治療するための抗 T 細胞療法（例えば、ATG や OKT3）などが挙げられる^{2,10,31,36-38}。さらに、主要な免疫抑制療法としてのタクロリムスの使用は、シクロスポリンと比べて、SOT のレシピエントにおける PTLD のリスクを増大させるようである^{31,38-40}。CMV 感染症にも EBV 陽性 PTLD のリスクとの関連が報告されているが、CMV の感染と PTLD の発生間に相関があるかは不明である^{37,41,42}。SOT 後の PTLD 患者では、高齢、Performance Status 不良、乳酸脱水素酵素（LDH）高値、臓器機能障害、複数のリンパ節浸潤、多臓器病変などが予後不良の予測因子として同定された^{7,32,43,44}。

PTLD の診断と分類は、その非特異的な臨床像と不均一な組織像および免疫表現型のために、困難となることがある。さらに、PTLD の複数の亜型が同一患者で重複してみられる場合もある。2008 年の WHO 分類では、PTLD は大きく分けて、早期病変、単形性 PTLD、多形性 PTLD、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）型 PTLD の 4 型に分類されている³。早期病変は、典型的には移植後 1 年以内に発生し、EBV 感染歴のないレシピエントでより多くみられる⁴⁵。早期病変は、形質細胞性過形成（plasmacytic hyperplasia）と伝染性単核球症様 PTLD（infectious mononucleosis-like PTLD）という 2 つの組織学的亜型で構成される³。単形性 PTLD は本疾患において最も頻度の高い亜型とみられ^{28,30,46,47}、免疫抑制のない患者で見られる B 細胞リンパ腫（インドレントリンパ腫を除く）や T 細胞/NK 細胞リンパ腫と類似する。EBV に対する血清学的状態は細胞系統によって異なり、B 細胞由来の単形性 PTLD は大半が EBV 陽性であるのに対し、T 細胞由来の PTLD は大半が EBV 陰性である^{9,45}。B 細胞性の単形性 PTLD は大抵の場合、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に類似した形態を示すが、頻度は低くなるものの、バーキットリンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形

質細胞腫に類似した病変もみられる³。多形性 PTLD は、ほとんどが EBV 陽性であり、多クローン性のこともあれば単クローン性のこともあり、小児の PTLD の中では最も頻度の高い亜型である。cHL 型の PTLD は、ほぼ常に EBV 陽性であり、PTLD の亜型のうち最も頻度が低い³。

診断

PTLD の確定診断には、病理組織学的検査と十分な免疫表現型検査が不可欠である^{3,48,49}。免疫表現型検査には、B 細胞および T 細胞（ならびに NK 細胞）関連マーカーを含めるべきである。B 細胞由来の PTLD においては、BCL6、MUM1 および CD138 が PTLD の組織学的亜型を鑑別するのに有用となりうる^{50,51}。BCL6 の発現は、単形性 PTLD の症例で検出されたが（centroblastic DLBCL の 71%）、多形性 PTLD では一貫して検出されなかった。MUM1 は、多形性 PTLD でより高頻度（92%）に発現していた⁵⁰。全体的に見ると、BCL6-かつ MUM1+かつ CD138-という表現型は多形性 PTLD で最も多く認められ、BCL6+かつ MUM1+/-かつ CD138-の表現型は、大半が単形性 PTLD で認められる^{50,51}。免疫組織化学（IHC）検査で推奨されるパネルには CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki67、κ 鎖、λ 鎖が含まれる。フローサイトメトリーには、細胞表面マーカーの CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、κ 鎖、λ 鎖が推奨される。特定の状況下では、上記以外にも CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、granzyme B、CD57、CD56、CD138 が IHC パネルの一項目として有用となりうる。さらにフローサイトメトリーにおいても、特定の状況下では CD138、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52、細胞質内の κ 鎖または λ 鎖が有用となりうる。

EBV の感染状況の評価は、診断精査におけるもう 1 つの不可欠な要素である。EBV は latent membrane protein 1（LMP 1）の免疫組織化学法か、

もしくは EBV encoded RNA の in situ ハイブリダイゼーション法 (EBER ISH) によって検出できる。EBER ISH は免疫組織化学法よりも感度が高いため⁴⁸、EBV-LMP 1 が陰性の場合にはこれが推奨される。EBV-LMP 1 の免疫染色が陽性であれば、EBER ISH は不要である。特定の状況下では、サザンブロット法による EBV の評価も有用となりうる。

免疫グロブリン重鎖 (IGH) 遺伝子の変異は、早期病変は例外として、B 細胞性 PTLD 症例の大多数で認められる^{45,51,52}。MYC、NRAS および TP53 の遺伝子変化は単形性 PTLD でのみ認められる^{45,53}。BCL6 の変異には、生存期間の短縮および治療に対する抵抗性との関連が報告されている⁵⁴。特定の状況下では、IGH の再構成と BCL6 の変異を検出する分子遺伝学的分析法が有用となりうる。

精査

PTLD の初回精査には、身体診察と Performance Status の評価を含めるべきである。臨床検査には、血清 LDH 値の測定に加えて、血算と白血球分画および生化学検査 (アルブミン、電解質、BUN、およびクレアチニン) を含む標準的な血液検査を含めるべきである。骨髄検査は一部の症例で有用となりうる。免疫抑制療法の治療歴についても評価すべきである。また、胸部、腹部および骨盤 CT を施行すべきである。PET CT と脳 MRI は一部の症例で有用となりうる。さらに、アントラサイクリン系またはアントラセネジオン系薬剤を含むレジメンでの治療を考慮している患者では、MUGA/心エコー検査が有用となりうる。抗体療法 (単独または化学療法と併用) による治療を行う場合は、そのようなレジメンに伴うウイルスの再活性化リスクを考慮して、治療開始前に B 型肝炎ウイルス (HBV) 検査を行うべきである。PTLD 患者における定量 PCR 法による EBV のウイルス量の評価は、診断のほか治療効果のモニタリングにも有用である。血漿または末梢血単核細胞 (PBMC) は EBV のウイルス量を測定する上で有用であるが、

PTLD の診断においては、血漿中でのウイルス量の方が PBMC より感度が高いことを示した研究もある⁵⁵⁻⁵⁷。初回感染か再活性化かを評価する EBV の血清学的検査が有用となることがある。前述のように、EBV の血清学的検査が陰性の患者では CMV 感染にも PTLD のリスク増大との関連が報告されている^{37,41}。したがって、一部の患者では EBV と CMV を測定する PCR が有用となりうる。

治療

ガイドラインが公表されている一方で、ランダム化比較試験の欠如と本疾患の多様性のために、PTLD の至適な治療法は十分に明らかにされていない⁵⁸。PTLD に対する治療について公表された報告では、免疫抑制薬の減量 (reduction in immunosuppression : RI)、抗ウイルス薬の使用、リツキシマブによる単剤治療、化学療法、免疫化学療法などが単独または併用で用いられており、治療アプローチは PTLD の亜型によって大きく左右される。一般的には、PTLD のほぼ全例において RI が治療の第 1 選択となっている^{2,44,58,59}。SOT 後の成人 PTLD 患者 (N=20 ; n=16 が評価可能) に対する逐次的な治療アプローチ (すなわち、最初に RI、続いて完全寛解 [CR] が得られない患者に対してインターフェロン α、さらにインターフェロンでも CR が得られない場合は多剤併用化学療法) を評価した前方視的な第 II 相研究では、RI 単独では 1 例で部分寛解 (PR) が得られたのみであった⁶⁰。残りの患者には、増悪または移植片拒絶がみられた。インターフェロンにより 1 例で CR が得られ、多剤併用化学療法に適格とされた患者では、67% で CR が得られた。この試験では、リツキシマブは評価対象とされなかった⁶⁰。抗ウイルス療法の役割については、PTLD 症例の大多数で EBV の潜伏感染がみられることから、議論の余地がある。免疫不全患者の EBV 関連リンパ増殖性疾患では、約 40% の患者で EBV の DNA

複製が報告されている^{61,62}。EBV の複製を標的とする抗ウイルス薬は、早期または多形性 PTLD 患者の一部で有益となる可能性がある⁶³。

いくつかの第 II 相試験および後方視的解析により、B 細胞性 PTLD 患者の治療におけるリツキシマブ単剤療法の有効性が確認されている⁶⁴⁻⁷⁰。SOT 後の PTLD 患者 (N=46 ; n=43 が評価可能) を対象とした前方視的な多施設共同第 II 相研究では、リツキシマブによって 44% の患者で奏効 (CR は 28%) が得られ、1 年全生存 (OS) 割合は 67% であった⁶⁵。別の前方視的な多施設共同第 II 相研究では、SOT 後の PTLD 患者 (N=38) において、リツキシマブの投与期間延長 (例えば、リツキシマブ 2 コースの投与) により、毒性の増加を見ることなく、CR 割合が上昇した (60.5% ; 2 コース目の治療を受けた患者を含む)⁷¹。リツキシマブ単剤では CR が得られず、後に化学療法とリツキシマブの併用療法 (R-CHOP または R-EPOCH) を受けた患者 (n=8) では、6 例で CR が得られた (75%)。追跡期間中央値 27.5 カ月の時点で、無イベント生存割合および OS 割合は、それぞれ 42% と 47% であった⁷¹。SOT 後の PTLD 患者 (N=80) から得たデータを用いた多施設共同研究の後方視的解析では、患者全員が初回に RI を受け、そのうち 74% の患者がリツキシマブ単剤またはリツキシマブと化学療法の併用治療を受けた⁶⁷。全患者における 3 年無増悪生存 (PFS) 割合および OS 割合は、それぞれ 57% と 62% であった。初回治療にリツキシマブを含めることにより、リツキシマブの投与を受けなかった群と比べて、3 年 PFS 割合 (70% vs 21%) および OS 割合 (73% vs 33%) が有意に改善した⁶⁷。

アントラサイクリン系薬剤をベースとする化学療法単剤またはリツキシマブとの併用も、PTLD 患者の治療に有効とされている^{43,66,72-75}。ある後方視的解析では、RI 単独に反応しなかった SOT 後の PTLD 患者 (N=26) において、CHOP (シクロホスファミド+ドキシソルビシン+

ビンクリスチン+prednisone) による全奏効割合 (ORR) が 65% (CR 割合は 50%) であった⁴³。追跡期間中央値約 9 年の時点で、OS の中央値は 14 カ月であった。治療関連死亡率が 31% と高かった⁴³。化学療法+RT (リツキシマブの併用または非併用) もまた、一次治療として用いた場合、移植片の機能障害のリスク低下を伴う持続的な CR をもたらしことが報告されている^{76,77}。

前述のように、リツキシマブ単剤またはリツキシマブ+化学療法は、後方視的研究において患者の転帰を改善したことが示されている⁶⁷。最近実施された前方視的な多施設共同第 II 相研究では、最初の RI で反応が得られなかった PTLD 患者 (N=74 ; n=70 が評価可能) を対象として、リツキシマブ (週 1 回で計 4 回投与) に続いて G-CSF 併用下で CHOP-21 療法 (4 サイクル) を施行する逐次的な免疫化学療法の役割が評価された⁷⁸。組織型は大多数の患者が単形性 (主に DLBCL) で、44% の患者が EBV 陽性であった。リツキシマブ (n=70) による ORR は 60% (CR 割合は 20%) であったが、リツキシマブに続いて CHOP 療法を受けた患者 (n=59) では 90% (CR 割合は 68%) に改善した。奏効期間の中央値は未達であった。PFS および OS の中央値は、それぞれ 4 年と 6.6 年で、5 年 PFS および OS 割合は、それぞれ 50% と 55% であった⁷⁸。特に多くみられた grade 3 または 4 の毒性は、白血球減少 (68%) と感染症関連の事象 (41%) などであった。CHOP に関連した治療関連死亡が 11% の患者で報告された⁷⁸。この試験は、リツキシマブに対する最初の反応に基づいてリスクで層別化する治療戦略を導入するべくプロトコールが変更され、これにより低リスク患者 (最初のリツキシマブ療法で CR が得られた患者と定義) はリツキシマブ単剤による地固め療法を受け、高リスク患者 (最初のリツキシマブ療法で CR が得られなかった患者と定義) は G-CSF 併用下での R-CHOP-21 (4 サイクル) レジメンによる免疫化学療法を受けるように

なった⁷⁹。リスクで層別化するプロトコールで登録された患者（N=91；n=80が評価可能）では、ORRは93%（CR割合は78%）であった。最初のリツキシマブ単剤療法後のCR割合は27%であった。この低リスク群（続いてリツキシマブによる地固め療法を受けた患者；n=23）では、追跡期間中央値3年以上の時点で再発割合が13%であった。最初のリツキシマブ療法後に病勢進行と判定された患者（n=23）では、R-CHOPを用いた逐次療法によって65%でCRが得られた。このCR割合は、当初のプロトコールで逐次的なCHOP療法を受けた進行例（最初のリツキシマブ療法後の進行）におけるCR割合（CR割合は27%）よりも高かった⁷⁹。リスクで層別化するアプローチを採用した後の3年OS割合は70%であったが、当初のプロトコールでのOS割合（61%）に比べると良好であった（ただし有意差はなし）。リスクで層別化するこの逐次的な治療戦略により、低リスクのPTLD患者では化学療法の施行を回避しつつ、高リスクの患者にはより有効性の高い免疫化学療法レジメン（R-CHOP）を導入することができる⁷⁹。

自家または同種EBV特異的細胞傷害性Tリンパ球（EBV-CTL）を用いる養子免疫療法が、いくつかの研究で検討されている⁸⁰⁻⁸⁵。複数の小規模研究では、自家EBV-CTLを使用することにより、PTLDの発生リスクが高いと考えられたSOTのレシピエントにおいてPTLDの発生を予防できることが示されている^{80,85}。同種HSCTを受けた患者では、同種EBV-CTLを使用することにより、すべての患者（N=39）でPTLDを予防することができた⁸⁴。同種HSCTを受けた多数の連続症例（N=114）（Rooneyらが以前に報告した1998年の研究の対象患者を含む）において同種EBV-CTLの有効性を評価したその後の研究では、EBV-CTLによって、すべての患者（n=101）でPTLDが予防され、すでにPTLDを発症していた患者のサブグループ（n=13）では85%で持続的なCRが得られた⁸³。この研究ではまた、長期の追跡期間に

わたり、機能を保持したEBV-CTLが最長9年間維持されたことが示された。前方視的な多施設共同第II相研究では、従来の治療が不成功に終わったPTLD患者（N=33）の治療における同種EBV-CTLの有効性が評価された⁸²。大多数の患者（94%）がSOTを受けており、残りの患者は同種HSCTを受けていた。すべての患者がPTLDに対する初回治療の一環としてRIを受けており、一部の患者はリツキシマブ、抗ウイルス薬または化学療法による治療も受けていた。6ヵ月時点でのORRは52%（CR割合は42%）であった。6ヵ月時点でのOS割合は79%であった⁸²。この研究の結果から、従来の治療で奏効が得られないPTLD患者においては、EBV-CTLによる免疫療法が有望な治療戦略となる可能性が示唆される。しかしながら、PTLDの予防と管理における養子免疫療法の役割をより詳細に明らかにするため、今後も前方視的研究を実施していく必要がある。

NCCNの推奨

一次治療と最初の治療効果

PTLDに対する治療選択肢は、組織学的亜型に依存し、個別化するべきである。可能であれば、すべてのPTLD患者に対する最初の治療アプローチにRIを組み込むべきである。RIに対する反応は多様であることに注意すべきであり、RIの継続中は患者を綿密にモニタリングすること。重要な点として、移植片拒絶に対するリスクを最小限に抑えるため、RIは移植チームと連携しながら開始および管理すべきである。

早期病変の患者に対しては、一次治療がRIのみとなる場合もある。このアプローチでCRが得られた患者には、最初のRIの程度と同種臓器移植片の性質を考慮しながら、免疫抑制薬の再増量を個別化して行うべきであり、それらの決定は移植チームと連携して判断すべきである^{35,60,86}。EBVのウイルス量はPCR法でモニタリングが可能である。RI

単独で残存または進行と判定された早期病変の患者は、二次治療の選択肢（以下の項を参照）によって管理すべきである。

限局性の多形性 PTLD 患者に対する治療としては、RT 単独または RT + リツキシマブ、手術単独または手術 + リツキシマブ、もしくはリツキシマブ単独とともに、可能であれば RI を含めるべきである。全身性の多形性 PTLD 患者については、当 NCCN ガイドライン委員会では、リツキシマブ単独またはリツキシマブを含む免疫化学療法（同時または逐次併用）とともに、可能であれば RI を追加する方針を推奨している。初回治療で CR が得られた（全身性または限局性の）多形性 PTLD 患者については、経過観察とするか、あるいはリツキシマブ維持療法の併用下または非併用下で RI（可能であれば）を継続するべきである。初回治療後に残存または進行と判定された患者は、二次治療の選択肢（以下の項を参照）によって管理すべきである。

単形性 PTLD 患者に対する治療アプローチは、個々の組織型に応じた標準の治療レジメンに基づくものとすべきである。治療選択肢としては、リツキシマブ単独またはリツキシマブを含む免疫化学療法（同時または逐次併用）とともに、可能であれば RI を追加する方針があるが、リツキシマブ単独は、症状が高度ではない患者または併存症のために化学療法に耐えられない患者における段階的な治療アプローチの一部としてのみ考慮すべきである。初回治療で CR が得られた患者には、組織型別のガイドラインに基づいてサーベイランス/フォローアップ検査を受けさせるべきである。初回治療後に残存または進行と判定された患者は、二次治療の選択肢（以下の項を参照）によって管理すべきである。

二次治療

二次治療における治療選択肢は、初回治療に対する反応と組織型に依存する。RI 単独で残存または進行と判定された早期病変の患者には、二次治療としてリツキシマブが推奨される。

多形性 PTLD については、初回治療後に残存または進行と判定された患者に対する選択肢に、免疫化学療法または EBV-CTL の輸注（EBV 陽性の場合）が含まれる。またこの状況では、可能であれば、適切な臨床試験への参加も考慮すべきである。

初回治療後に持続または進行と判定された単形性 PTLD 患者では、二次治療の選択肢は前治療の内容に依存する。初回治療として RI 単独で管理された患者では、リツキシマブまたは免疫化学療法が選択肢となる一方、初回治療としてリツキシマブの単剤投与を受けた患者は免疫化学療法で治療するべきである。どちらの場合も他の選択肢としては、適切な臨床試験への参加（可能であれば）や EBV-CTL の輸注（EBV 陽性の場合）などがある。

参考文献

1. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2208-2216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498590>.
2. Jacobson CA, LaCasce AS. Lymphoma: risk and response after solid organ transplant. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138175>.
3. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
4. Wagner H-J, Rooney CM, Heslop HE. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846351>.
5. Berg LC, Copenhaver CM, Morrison VA, et al. B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1992;23:159-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310951>.
6. Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:961-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707124>.
7. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2001;19:772-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157030>.
8. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, et al. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994;97:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030652>.
9. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402267>.
10. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009;27:3354-3362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451438>.
11. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16:2052-2059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626203>.
12. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, et al. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000;24:375-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716151>.
13. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol* 2007;16:158-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721324>.
14. Morscio J, Dierickx D, Ferreiro JF, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Am J Transplant* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489474>.
15. Chadburn A, Suci-Foca N, Cesarman E, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients

are usually of recipient origin. *Am J Pathol* 1995;147:1862-1870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495309>.

16. Gulley ML, Swinnen LJ, Plaisance KT, Jr., et al. Tumor origin and CD20 expression in posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in solid organ transplant recipients: implications for immune-based therapy. *Transplantation* 2003;76:959-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508361>.

17. Peterson MR, Emery SC, Yung GL, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder following lung transplantation is more commonly of host origin. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:176-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454557>.

18. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, et al. Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821742>.

19. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Pathol* 1995;103:748-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785662>.

20. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood* 1988;72:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840986>.

21. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003;21:1352-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663726>.

22. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell

transplantation. *Blood* 2009;113:4992-5001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264919>.

23. Micallef IN, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:981-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849695>.

24. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis* 2009;11:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19497070>.

25. Di Benedetto F, Lauro A, Masetti M, et al. Outcomes after adult isolated small bowel transplantation: experience from a single European centre. *Dig Liver Dis* 2005;37:240-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788207>.

26. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:296-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112992>.

27. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:155-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979320>.

28. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. *Clin Transplant* 2011;25:705-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077949>.

29. Nalesnik M, Jaffe R, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995914>.

30. Muti G, Cantoni S, Oreste P, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinically tailored treatment. *Haematologica* 2002;87:67-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801467>.
31. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974943>.
32. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2005;46:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621801>.
33. Oton AB, Wang H, Leleu X, et al. Clinical and pathologic prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1738-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798108>.
34. Post-transplantation lymphoproliferative disorder and OKT3. *N Engl J Med* 1991;324:1437-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020303>.
35. Swinnen LJ. Transplantation-related lymphoproliferative disorder: a model for human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Semin Oncol* 2000;27:402-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950366>.
36. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100991>.
37. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995;20:1346-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620022>.
38. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314791>.
39. Cao S, Cox KL, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. *Pediatr Transplant* 1999;3:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359027>.
40. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000;70:94-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919581>.
41. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176:1462-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395355>.
42. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, 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;97:1165-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222357>.
43. Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007;92:273-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296588>.
44. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, 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* 2001;71:1076-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374406>.

45. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1209-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683183>.

46. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442063>.

47. Majhail NS. Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. *Br J Haematol* 2011;154:301-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615719>.

48. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:8-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044505>.

49. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:675-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408847>.

50. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 2003;102:3775-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907442>.

51. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol Oncol* 2005;23:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216037>.

52. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Analysis of immunoglobulin heavy and light chain variable genes in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol* 2006;24:212-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16897790>.

53. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995;85:552-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812011>.

54. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. *Blood* 1998;92:2294-2302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746767>.

55. Ryan JL, Fan H, Swinnen LJ, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) DNA in plasma is not encapsidated in patients with EBV-related malignancies. *Diagn Mol Pathol* 2004;13:61-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167006>.

56. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, 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;72:1012-1019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579293>.

57. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008;8:1016-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312608>.

58. Parker A, Bowles K, Bradley JA, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408848>.

59. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2011;11:336-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219573>.
60. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008;86:215-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645482>.
61. Fan H, Kim SC, Chima CO, et al. Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients. *J Med Virol* 2005;75:59-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543571>.
62. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 1989;160:589-598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551973>.
63. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N Engl J Med* 1982;306:913-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6278307>.
64. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005;104:1661-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149091>.
65. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-3057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254143>.
66. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLN with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468968>.
67. Evens AM, David KA, Helenowski I, 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* 2010;28:1038-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085936>.
68. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005;80:1692-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378063>.
69. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:113-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707791>.
70. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005;5:2901-2906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303003>.
71. Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92:1489-1494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024397>.
72. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007;82:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022049>.

73. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005;37:956-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848588>.
74. Fohrer C, Caillard S, Koumariou A, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 2006;134:602-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889621>.
75. Orjuela M, Gross TG, Cheung Y-K, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003;9:52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506193>.
76. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;82:375-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906036>.
77. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLTD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009;9:2331-2337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663889>.
78. Trappe R, Oertel S, Leblond V, 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 PTLTD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:196-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060>.
79. Trappe RU, Dierickx D, Reinke P, et al. Interim analysis of the largest prospective trial to date in adult CD20-positive post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): Introducing risk-stratified sequential treatment (RSST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:Abstract 8030. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8030.
80. Comoli P, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002;99:2592-2598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895798>.
81. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002;360:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241714>.
82. 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;110:1123-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468341>.
83. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115:925-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880495>.
84. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998;92:1549-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716582>.
85. Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). *Blood* 2006;108:2942-2949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835376>.

86. Swinnen LJ. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707778>.

