

造血干细胞移植后 EB 病毒相关 PTLD 的诊疗进展*

Progress in the diagnosis and treatment of EB virus-related PTLD
after hematopoietic stem cell transplantation刘启发¹ 林韧¹

[关键词] 造血干细胞移植; EB 病毒; 移植后淋巴细胞增殖性疾病

Key words hematopoietic stem cell transplantation; EB virus; post-transplant lymphoproliferative disease

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.002

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A



专家简介:刘启发,南方医科大学血液病研究所所长;南方医院血液科主任、教授、主任医师、博士生导师。亚太地区血液学会委员,中华医学会血液学分会副主任委员,中华医学会造血干细胞应用学组副组长和感染学组委员,中国老年医学会血液学分会副会长,中国研究型医院学会细胞研究与治疗分会副主任委员,中国医师协会血液医师分会常委;广东省医学会血液学分会主任委员和细胞治疗学会副主任委员;广东省血液肿瘤首席专家。Journal of Hematology & Oncology、中华内科学杂志和中华血液学杂志、临床血液学杂志等 11 家核心期刊编委或常务编委,10 余家 SCI 期刊包括 New England Journal of Medicine 审稿专家。从 1983 年大学毕业后一直从事血液肿瘤的诊疗和相关基础研究工作,曾在日本东京自治医科大学作为客座研究人员进行 1 年的白血病分子生物学研究工作。在白血病的分子发病机理、肿瘤免疫治疗、造血干细胞移植和免疫功能低下人群感染防治等领域做出较大成绩。曾先后主持 1 项国家重点研发计划,3 项 863 计划,1 项国家自然科学基金重点、7 项面上和 20 余项省部级课题的研究。相关研究成果获国家科技进步二等奖 1 项、省部级科技成果一等奖 2 项、二等奖 5 项和三等奖 7 项,在国内外核心期刊发表论文 200 余篇、其中 SCI 收录 100 余篇,副主编一部《血液肿瘤免疫治疗学》论著。

移植后淋巴细胞增殖性疾病(post-transplant lymphoproliferative disease,PTLD)是患者接受实体器官移植或造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)后由于免疫抑制而发生的一组由良性到恶性增殖的淋巴系统增殖性疾病,其发病与受体免疫功能抑制和 Epstein-Barr 病毒(EBV)感染相关。大约 50%~70%的 PTLT 与 EBV 感染相关,在 HSCT 中 PTLT 的发生几乎均与 EBV 相关^[1]。

在 HSCT 患者中,EBV-PTLD 发生率根据不同供者来源、是否去 T 细胞移植等因素存在极大差异。文献报道同胞相合供者移植中 EBV-PTLD 发生率为 1.2%,单倍体供者移植 2.8%,无关相合供者移植 4.0%,无关不相合供者移植则高达

11.2%^[2]。脐血移植患者 PTLT 发病率文献报道为 2.6%~12.9%^[3-4]。自体 HSCT 后主要发生在接受 CD34⁺细胞筛选的自体 HSCT 或原发病为自身免疫性疾病接受自体 HSCT 的患者^[5]。目前体外 T 细胞去除的主流方案包括含有 ATG 的北京方案和 PTCy 方案。我们移植中心的数据显示采用含有 7.5 mg/kg 和 10.0 mg/kg ATG 方案预防 GVHD 的单倍体 HSCT 后 EBV-PTLD 发生率分别为 1.97%和 7.32%^[6],我们之前的工作也显示 ATG 是单倍体移植后 EBV-PTLD 的危险因素^[7]。一项纳入 785 例采用 PTCy 方案预防 GVHD 的单倍体或无关供者 HSCT 的研究结果显示,没有患者发生 EBV-PTLD^[8]。尽管在多个小样本研究中亦报道 PTCy 方案 EBV 血症/PTLD 的发生率低,目前尚缺乏其与 ATG 方案对于 EBV-PTLD 影响的头对头比较。欧洲白血病感染会议指南(ECIL-6)显示,EBV-PTLD 的危险因素包括 T 细胞去除、供受者 EBV 血清学不合、脐血移植、

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81770190);国家重点研发计划(No:2017YFA105500、2017YFA105504);广州市科技计划项目(No:201707010213)

¹ 南方医科大学南方医院(广州,510515)

通信作者:刘启发,E-mail:liuqifa@fimmu.com

HLA 不合、脾切除、二次移植,重度急性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)或需免疫抑制治疗的慢性 GVHD,高 EBV 负荷及间充质干细胞(MSC)治疗可能增加 PTLD 发生的风险^[9]。根据危险因素可将移植患者分为 EBV-PTLD 低危(自体移植),标危(无危险因素的 HLA 相合亲缘供者、PTCy 方案单倍体移植)及高危(具有至少 1 个危险因素的 HLA 相合亲缘供者、无关相合供者和亲缘不相合供者移植、脐血移植)人群。

EBV-PTLD 的发病机制尚不明确,目前认为 EBV 特异 T 细胞介导的免疫功能损伤在发病中起重要作用。在正常情况下,EBV 感染的 B 细胞受控于病毒特异性 T 细胞,B 细胞的生长和死亡处于平衡状态,一旦 T 细胞功能损伤,这种平衡即被打破,从而导致 PTLD 的发生。移植受者在一系列的 T 细胞免疫监视降低情况下出现 EBV 诱发单克隆 B 细胞增生(>85%),少数情况下是多克隆增生,B 细胞来源的 PTLD 多数呈 EBV 阳性;T 细胞或 NK 细胞增生约占<15%,其中约 1/3 患者呈 EBV 阳性。根据 WHO(2008)分型标准,基于细胞形态学、免疫表型及分子生物学将 PTLD 分为 4 大类:早期病变;多形性 PTLD;单形性 PTLD;经典的霍奇金淋巴瘤。2016 年修订的 WHO 标准中早期病变的类型增加了鲜红滤泡增生(florid follicular hyperplasia)^[10]。早期病变(early lesions)包括浆细胞过度增生(plasmacytic hyperplasia, PH)、传染性单核细胞增多症样 PTLD(infectious mononucleosis, IM-like PTLD)和鲜红滤泡增生,几乎所有患者均为 EBV 阳性,多为原发性 EBV 感染而不是潜伏的 EBV 再激活。多形性 PTLD(polymorphic PTLD)是儿童 PTLD 中最常见的一种类型,大多数多形性 PTLD 瘤组织 EBV 阳性,在儿童多见于原发性 EBV 病毒感染。单形性 PTLD 为移植后最常见发生的 PTLD 类型,其中大多数 B 细胞淋巴瘤是 EBV 阳性,而大多数 NK/T 细胞淋巴瘤是 EBV 阴性。经典霍奇金淋巴瘤样 PTLD(classical Hodgkin lymphoma type PTLD, CHL-PTLD)几乎所有患者为 EBV 阳性。

HSCT 后 EBV-PTLD 发生的中位时间为移植后 4~6 个月^[2,11],也有极少数 PTLD 在移植 1 年后发生。PTLD 临床表现多种多样,可表现为包括从无痛性、自限性的淋巴组织增殖到暴发性病症,从局部结节性病灶到广泛播散性病灶^[12]。临床症状根据受累器官部位和受累程度各异。PTLD 可累及淋巴结内及结外组织器官,可表现为单独结内或单独结外累及,也可表现为两者同时累及。临床症状主要表现为发热、淋巴结肿大、体重下降、食欲减退、疲劳以及多器官功能障碍。结外累及较常见,受累部位主要包括胃肠道、肺、皮肤、骨髓及中

枢神经系统(CNS)等。我们中心观察到胃肠道累及的患者可出现呕血及血便症状。CNS 受累大约为 10%~20%,CNS-PTLD 既可表现为系统性 PTLD 伴有 CNS 累及,也可表现为孤立性的 CNS-PTLD。我们中心既往的数据显示,孤立性 CNS-PTLD 约占 CNS-PTLD 的 1/3^[13]。

EBV-PTLD 的诊断需临床表现、辅助检查及实验室检测相结合,诊断要点包括 EBV 血症伴有相应的临床表现或体征,如发热、扁桃体炎、淋巴结肿大或肝脾肿大等组织器官累及的表现;PET-CT/CT 影像学;胃肠道累及患者消化道内镜检查;组织活检病理及 EBV 病原学证据(EBER 或 EBV 相关抗原检测)^[9]。PCR 定量监测外周血 EBV-DNA 定量对 EBV-PTLD 的诊断和疾病进展有一定的指导意义。在很大一部分患者中,由于出血或不能耐受等原因无法接受活检,EBV 血症结合影像学特点有助于临床诊断。值得注意的是,越来越多的研究表明外周血和组织的病毒分离现象并不罕见,部分患者外周血 EBV-DNA 检测阴性,但受累组织器官或分泌物、组织液中为阳性^[14]。受累组织器官分泌物证实病原学的存在也可以作为诊断的依据,如支气管肺泡灌洗液或脑脊液检查等都可以支持 PTLD 的诊断^[15]。我们中心检测了消化道 PTLD 患者的粪便 EBV 定量,发现持续的拷贝数升高与疾病的诊断及进展相符。对于外周血病毒阴性,但临床表现高度怀疑 PTLD 或 EBV 相关疾病的患者,应尽可能留取受累组织器官分泌物或组织液检测 EBV-DNA,避免漏诊。

既往 EBV-PTLD 的病死率高达 85%,包括利妥昔单抗在内的新治疗方案的出现使 EBV-PTLD 的死亡率明显下降。利妥昔单抗是公认的 EBV-PTLD 一线治疗,其单药治疗 EBV-PTLD 的有效率可达到 65%,如与减量免疫抑制剂联合有效率可达到 80%^[2,9]。在 ECIL-6 指南中,供者或第三方 EBV 特异性 T 细胞(EBV-CTL)输注已被推荐为异基因 HSCT 患者 EBV-PTLD 的一线治疗方案^[9],其有效率在 70%左右^[16-18]。遗憾的是目前尚没有 EBV-CTL 和含利妥昔单抗的方案的研究。EBV-PTLD 的二线治疗包括来源于 EBV 血清学阳性供者的淋巴细胞输注(DLI)和化疗。DLI 的有效率可达到 70%以上,但存在输注后的 GVHD 风险^[16]。化疗已不作为一线治疗,目前仅应用于难治/复发 EBV-PTLD,联合化疗优于单药化疗。由于药物不容易透过血脑屏障,因此 CNS-PTLD 患者按常规治疗的反应率较低且容易复发。CNS-PTLD 的治疗尚无标准,治疗方案包括多药联合化疗、利妥昔单抗静脉和(或)鞘注、EBV-CTL 及放疗。对利妥昔单抗静脉治疗失败的患者,采用鞘注利妥昔单抗有较好的疗效^[19]。我们中心对 9 例

静脉利妥昔单抗治疗无效的 CNS-PTLD 患者进行鞘注利妥昔单抗治疗,8 例获得缓解^[19]。利妥昔单抗鞘内注射的剂量可采取从低剂量(10 mg)向高剂量(50 mg)爬坡,患者耐受性良好^[19-20]。外科手术切除和(或)放疗一般用于局部新发病灶或复发 PTLD,主要用来解除肿瘤压迫或处理局部并发症,如胃肠道出血或穿孔。

对 EBV 血症的抢先治疗是目前预防进展至 PTLD 的最重要措施。移植后密切监测外周血 EBV-DNA 是抢先治疗的基础。目前推荐的抢先治疗包括情况允许时减量免疫抑制剂、利妥昔单抗和 EBV-CTL 输注。文献报道利妥昔单抗抢先治疗的有效率为 90%,EBV-CTL 输注为 94%,尚无以上 2 种治疗方案的比较研究。单独减量免疫抑制剂为 86%^[9],但存在发生重度 GVHD 的风险。

PTLD 是一组异质性疾病,其预后影响因素也各异。目前研究表明以下因素与预后不良有关,包括高龄患者、一般情况较差、乳酸脱氢酶增高、出现 B 症状、晚期病变、超过 1 个结外器官受累等。此外,CNS 和(或)骨髓受累是预后不良的独立危险因素。

参考文献

- [1] Romero S, Montoro J, Guinot M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60: 142-150.
- [2] Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57: 794-802.
- [3] Sanz J, Arango M, Senent L, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 397-402.
- [4] Brunstein CG, Weisdorf DJ, Defor T, et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation[J]. *Blood*, 2006, 108: 2874-2880.
- [5] Nash RA, Dansey R, Storek J, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9: 583-591.
- [6] Lin R, Wang Y, Huang F, et al. Two Dose Levels of Rabbit Antithymocyte Globulin as Graft-versus-host Disease Prophylaxis in Haploidentical Stem Cell Transplantation: A Multicenter Randomized Study[J]. *BMC Med*, 2019, 17: 156.
- [7] Xuan L, Jiang X, Sun J, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 96: 560-566.
- [8] Kanakry JA, Kasamon YL, Bolanos-Meade J, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 1514-1517.
- [9] Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines[J]. *Haematologica*, 2016, 101: 803-811.
- [10] Swerdlow SH, Campo E, Pileri S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127: 2375-2390.
- [11] Fox CP, Burns D, Parker AN, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 280-286.
- [12] Xuan L, Jiang X, Sun J, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 96: 560-566.
- [13] Wu M, Huang F, Jiang X, et al. Herpesvirus-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e77805.
- [14] Liu QF, Ling YW, Fan ZP, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with EBV-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15: 379-392.
- [15] Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 94.
- [16] Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2012, 119: 2644-2656.

- [17] Styczynski J, Einsele H, Gil L, et al. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11: 383—392.
- [18] Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, et al. Multi-center study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2013, 121: 5113—5123.
- [19] Wu M, Sun J, Zhang Y, et al. Intrathecal rituximab for EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder with central nervous system involvement unresponsive to intravenous rituximab-based treatments: a prospective study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51: 456—458.
- [20] Czyzewski K, Styczynski J, Krenska A, et al. Intrathecal therapy with rituximab in central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 503—506.

(收稿日期: 2019-07-28)