

© Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова, 2018

УДК 616.61-089.845-06 : 616.428-006.446

Для цитирования: Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания у пациентов с почечным аллотрансплантатом. Нефрология 2018; 22 (6): 77–83. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-77-83

For citation: Prokopenko E., Shcherbakova E. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in patients with kidney allograft. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 77–83 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-77-83

*Е.И. Прокопенко**, *Е.О. Щербакова*

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНЫМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОМ

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия

*E. Prokopenko**, *E. Shcherbakova*

POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH KIDNEY ALLOGRAFT

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ) являются серьезным осложнением после трансплантации почки, негативно влияющим на выживаемость реципиентов и трансплантатов. Важным фактором патогенеза ранних ПТЛЗ является активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барра (ЭБВ), при этом поздние ПТЛЗ нередко бывают ЭБВ-негативными. В диагностике ПТЛЗ важную роль играет использование современных визуализационных методов исследования (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография), а также морфологическое исследование пораженных органов. В статье рассматриваются классификация ПТЛЗ, факторы риска их развития, особенности патогенеза, подходы к профилактике и лечению.

Ключевые слова: посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, трансплантация почки, иммуносупрессия, вирус Эпштейна–Барра

ABSTRACT

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are a serious complication after kidney transplantation, which negatively affects the survival of recipients and transplants. An important factor in the pathogenesis of early PTLD is an active infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV), while late PTLD are often EBV-negative. The use of modern imaging research methods (computed tomography, positron emission tomography), as well as morphological study of the affected organs plays an important role in the diagnosis of PTLD. The article discusses the classification of PTLD, risk factors, features of pathogenesis, approaches to prevention and treatment.

Keywords: post-transplant lymphoproliferative disorders, kidney transplantation, immunosuppression, Epstein–Barr virus

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) является оптимальным методом лечения пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии, однако онкологические осложнения посттрансплантационного периода, наряду с отторжением ренального трансплантата (РТ) и инфекциями, являются фактором, негативно влияющим на выживаемость реципиентов [1, 2]. Среди онкологических осложнений

после трансплантации особое место занимают посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ) [3]. Термин «ПТЛЗ» был введен в клиническую трансплантологию в 1984 г., и в настоящее время он продолжает использоваться [4]. ПТЛЗ включают широкий спектр вариантов лимфоидной и плазмоцитарной пролиферации, развивающейся после трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток [5]. Спектр морфологических проявлений ПТЛЗ изменяется в зависимости от состава клеточного инфильтрата, степени сходства с реактивными и неопластическими изменениями у

*Прокопенко Е.И. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

иммунокомпетентных лиц, связи заболевания с вирусом Эпштейна–Барра (ЭБВ) [6, 7]. Согласно действующей классификации ВОЗ [8], ПТЛЗ подразделяют на 4 категории:

1. Ранний тип ПТЛЗ – неструктивная лимфо-плазмоцитарная пролиферация, которая, в свою очередь, делится на лимфатическую гиперплазию и инфекционную мононуклеозоподобную паракортикальную гиперплазию.

2. Полиморфные ПТЛЗ наиболее сложны для оценки, поскольку они представляют собой деструктивные варианты лимфоплазмоцитарной пролиферации, не отвечающей строгим критериям злокачественной лимфомы. В некоторых случаях этот тип может быть сложным в плане дифференциальной диагностики с выраженными проявлениями инфекционного мононуклеозоподобного синдрома, а также может демонстрировать признаки, напоминающие лимфому Ходжкина [9]. При полиморфных ПТЛЗ инфильтрат содержит небольшую часть трансформированных В-бластов на полиморфном фоне, включающем лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки. В-бласты проявляют широкий спектр признаков – от характерных для активированных иммунобластов до клеток Ходжкина и полностью развившихся клеток Рид–Штернберга. Они характеризуются сильной экспрессией CD20 и CD30, но в основном не экспрессируют CD15.

3. Мономорфные ПТЛЗ полностью соответствуют гистопатологическим критериям лимфом, обнаруживаемых у иммунокомпетентных лиц. Большинство этих лимфом имеют В-клеточный фенотип (диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта и плазмобластная лимфома как наиболее частый подтип), но описаны также Т-клеточные лимфомы (напоминающие гепатолиенальную Т-клеточную лимфому) и даже редкие композитные лимфомы [9–13]. Индолентные В-клеточные лимфомы не относят к ПТЛЗ, даже если они обнаруживаются у пациентов после трансплантации.

4. Классическая лимфома Ходжкина спорадически встречается после трансплантации. В этом случае в биоптате обнаруживают клетки Ходжкина и Рид–Штернберга на фоне присутствия плазматических клеток, эозинофилов и гистиоцитов. Клетки Ходжкина и Рид–Штернберга экспрессируют CD30 и CD15 наряду с отсутствием CD20 и слабой экспрессией PAX5 [14].

Около 85 % случаев ПТЛЗ оказываются В-клеточными, а оставшиеся 15 % относятся к Т- или НК-клеточной линии. ПТЛЗ часто ассо-

циированы с ЭБВ-инфекцией, при этом только 30 % реципиентов с ПТЛЗ ЭБВ-негативны, т.е. не имеют в сыворотке антител к ЭБВ [15, 16]. ЭБВ-негативные ПТЛЗ обычно развиваются в более поздние сроки, чаще представляют собой Т- или НК-клеточные новообразования, при этом этиология ЭБВ-негативных ПТЛЗ остается во многом неясной [8]. Интересно, что ранние ЭБВ-положительные лимфомы часто бывают экстранодальными и нередко поражают трансплантированную почку, напротив, поздние ЭБВ-негативные лимфомы реже относятся к экстранодальным [17].

Частота развития и факторы риска посттрансплантационных лимфопрлиферативных заболеваний

На фоне продолжительной иммуносупрессии, необходимой для подавления отторжения РТ, риск развития злокачественных новообразований возрастает в среднем в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [18]. При этом частота ПТЛЗ варьирует в зависимости от типа трансплантации, возраста реципиентов, характера и продолжительности иммуносупрессивной терапии [19–21]. Если у взрослых реципиентов РТ частота ПТЛЗ колеблется от 1 до 2,6 %, то у детей с трансплантированными органами кумулятивная 5-летняя частота ПТЛЗ составляет 2–9 % в зависимости от характера трансплантации: при ТП – 2 %, печени – 3,8 %, сердца – 4,3 %, легких – 9,2 % [22, 23]. В некоторых недавних публикациях описывается более низкая частота ПТЛЗ: так, например, согласно STCS (Швейцарскому когортному трансплантационному исследованию), 5-летняя кумулятивная частота ПТЛЗ была всего 0,96 % [24]. В итальянской когорте, включавшей 7217 реципиентов РТ, кумулятивная частота ПТЛЗ составила 0,7 % [25]. Возможно, снижение частоты посттрансплантационных лимфом после ТП в последние годы связано с более тщательным мониторингом и контролем ЭБВ-инфекции.

Факторами риска ПТЛЗ после трансплантации солидных органов являются интенсивная иммуносупрессия, возраст реципиента (детский/молодой), несовпадение донора и реципиента по ЭБВ-серостатусу (при наличии антител к ЭБВ у донора и отсутствии у реципиента наиболее высок риск первичной ЭБВ-инфекции), использование лимфоцит-истощающих антител, высокая концентрация такролимуса в крови [21, 23]. Было показано, что факторы риска зависят от сроков развития ПТЛЗ: для ранних лимфом достоверным фактором риска был возраст пациента 0–19 лет (HR 1,49, $p = 0,038$), а для поздних – лечение кри-

за отторжения (HR 1,32, $p = 0,031$) [26]. Отсутствие антител к цитомегаловирусу у реципиента также ассоциируется с повышением частоты ранних ПТЛЗ [17].

Патогенез посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

Выше уже была отмечена связь ПТЛЗ с инфекцией ЭБВ. В момент трансплантации почти все взрослые пациенты уже ЭБВ-позитивны. В то же время, частота серопозитивности у детей достигает только 50–61 %, поэтому реципиенты детского возраста более склонны к развитию первичной ЭБВ-инфекции, повышающей риск развития ПТЛЗ в 10–76 раз [27, 28]. ЭБВ является членом семейства гамма-герпесвирусов, которые обычно вызывают пожизненную бессимптомную инфекцию у иммунокомпетентных лиц. Большинство людей впервые вступают в контакт с вирусом в детском/подростковом возрасте, и первичное инфицирование может протекать с неспецифическими симптомами или приводить при патологическом ЭБВ-специфическом иммунном ответе к развитию заболевания, известного как инфекционный мононуклеоз. Иммунитет хозяина играет ключевую роль в контроле ЭБВ-инфекции, при этом наблюдается пожизненная латентная персистенция вируса в покоящихся В-клетках памяти [29]. У пациентов после трансплантации снижение иммунологического надзора над ЭБВ может приводить к развитию ЭБВ-ассоциированных заболеваний, в том числе, ПТЛЗ [30]. Помимо иммуносупрессии, в реактивации ЭБВ и экспансии ЭБВ-инфицированных В-клеток играют роль также персистирующая иммунная активация и хроническое воспаление [30].

Как и другие гамма-герпесвирусы, ЭБВ в своем жизненном цикле имеет литическую и латентную программы. Поскольку литическая программа репликации ЭБВ приводит к гибели инфицированных клеток, для развития ПТЛЗ требуется экспрессия латентной программы. В данном процессе участвуют латентные протеины – некоторые ядерные антигены (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C), ведущий белок (leader protein – LP), а также латентные мембранные белки (LMP-1, -2A и -2B). LMP-1 является одним из главных онкогенных белков ЭБВ, необходимых для ЭБВ-зависимого туморогенеза [31]. ЭБВ-ассоциированные опухоли нуждаются также в индукции теломеразной активности. Теломер-специфическая обратная транскриптаза (TERT) играет центральную роль в переключении с литической программы на латентную. В EBV-инфицированных первичных

В-лимфоцитах активация TERT происходит одновременно с индукцией латентных белков EBV и понижающей регуляцией экспрессии литического гена EBV. Мембранный белок LMP-1 является основным драйвером иммортализации, вызванной EBV, поскольку он активирует TERT на уровне транскрипции через ядерный фактор карра В (NF-κB) и MAPK / ERK1 / 2 [32]. В свою очередь, экспрессия TERT через путь NOTCH2 / BATF отрицательно влияет на экспрессию BZLF-1, главного регулятора вирусного литического цикла, тем самым благоприятствуя индукции и поддержанию латентности ЭБВ, что является предпосылкой для ЭБВ-зависимой трансформации [33].

Хотя латентные программы клеточного цикла преобладают в опухолях, вызванных ЭБВ, некоторые данные последних лет свидетельствуют о том, что неконтролируемые вирусные литические циклы также имеют определенное патогенное значение, по крайней мере, на ранней стадии опухолевой трансформации. В частности, несколько литических белков ЭБВ способствуют уклонению вируса от иммунного ответа, ингибируя синтез интерферона (IFN)-γ и подавляя цитотоксические CD8+Т-клетки, что вносит свой вклад в развитие опухоли за счет усиления ангиогенеза [34, 35].

Клиническая картина и диагностика посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

ПТЛЗ в зависимости от их первичной локализации делятся на 2 большие категории – нодальные (локализирующиеся в лимфатических узлах) и экстранодальные. Поражение лимфатических узлов является самой частой локализацией и наблюдается у 66 % пациентов [36]. При экстранодальных лимфомах могут поражаться практически все органы и ткани, в том числе – желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система (ЦНС), репродуктивные органы, РТ [37–40]. Не совсем ясно, играет ли вид трансплантации роль в локализации поражений, однако известно, что первичная лимфома ЦНС чаще всего встречается после ТП – в 79 % случаев по данным крупного многоцентрового исследования [41].

В целом клиническая картина ПТЛЗ неспецифична: у пациентов могут возникать лихорадка, боли в животе, дисфункция трансплантированного органа, неврологическая симптоматика, в редких случаях – электролитные нарушения, например, гиперкальциемия [42–44]. Ухудшение функции РТ иногда может быть единственным проявлением ПТЛЗ. Поэтому в подтверждении диагноза ПТЛЗ, определении стадии заболева-

ния и оценке эффективности лечения ключевую роль играют современные визуализационные методы: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография с КТ (ПЭТ-КТ) [43, 45–48], а также морфологическое исследование [49]. Имеются данные, что КТ с трехмерной реконструкцией используется для исключения ПТЛЗ в 50 % центров трансплантации в Европе, а ПЭТ-КТ всего тела с 18-флюородезоксиглюкозой – в 60,9 % центров [50].

ПТЛЗ солидных органов проявляются четырьмя типами визуализационных паттернов: обструктивным, паренхиматозным, солитарными массами и инфильтративными поражениями [42]. При поражении трансплантированной почки первым возникает нередко обструктивный паттерн, при этом патологические массы, расположенные вне ворот почки, могут вызывать сдавление сосудов или собирательной системы. При дальнейшем прогрессировании ПТЛЗ проявляется инфильтративный паттерн, характеризующийся распространением опухоли за пределы пораженного органа и вовлечением окружающих структур и соседних органов. Вовлечение надпочечников встречается достаточно редко, а диффузная инфильтрация почечной ткани сопровождается обычно увеличением размеров трансплантированной почки [51]. В ранней диагностике ПТЛЗ существенную помощь может оказать определение вирусной нагрузки ЭБВ. Как оказалось, наиболее высокой диагностической ценностью в выявлении ранних стадий ПТЛЗ обладал одновременный мониторинг ДНК ЭБВ в плазме и мононуклеарах периферической крови [7].

Лечение и прогноз посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

Сразу следует отметить, что единых протоколов ведения пациентов с ПТЛЗ нет, хотя протоколы отдельных центров трансплантации во многом совпадают. Поскольку развитие ПТЛЗ в значительной мере является следствием иммуносупрессии, в лечении данной группы заболеваний применяются следующие подходы – редукция иммуносупрессивной терапии, уничтожение злокачественного клона лимфоцитов, а также уменьшение вирусной нагрузки ЭБВ [6, 52]. Уменьшение объема иммуносупрессии, безусловно, необходимо, но было показано, что полная отмена ингибиторов кальциневрина при ПТЛЗ является фактором риска потери трансплантата и смерти [53]. Описано позитивное влияние на течение ПТЛЗ

иммуносупрессантов из группы ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимус, сиролимус), обладающих противоопухолевым эффектом, хотя опыт применения данных препаратов при посттрансплантационных лимфомах пока небольшой [54–56]. Локализованные поражения могут подвергаться удалению хирургическим путем или с помощью лучевой терапии.

С учетом данных нескольких клинических исследований, применение ритуксимаба после редукции иммуносупрессии стало стандартом терапии посттрансплантационных В-клеточных лимфом, включая полиморфный и мономорфный подтипы диффузной В-крупноклеточной лимфомы [57–59]. При недостижении ремиссии на фоне использования ритуксимаба оправдано применение схемы R-СНОР [6]. Что касается CD20-негативных ПТЛЗ (плазмобластные ПТЛЗ, плазмноклеточная миелома, плазмцитомы-подобные поражения, Т-клеточные лимфомы) и первичных лимфом ЦНС, большинство авторов сходятся во мнении, что лечить такие заболевания следует так же, как и их аналоги у иммунокомпетентных лиц.

Противовирусные препараты эффективны только при ЭБВ-позитивных лимфомах, на стадии полиморфных ПТЛЗ, но не при ЭБВ-негативности. Новым перспективным направлением в ведении пациентов с ПТЛЗ является адаптивная Т-клеточная иммунотерапия – использование ЭБВ-специфических Т-лимфоцитов для лечения и профилактики ЭБВ-ассоциированных новообразований [60].

Прогноз для больных с ПТЛЗ более серьезный, чем для иммунокомпетентных лиц с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Общая пятилетняя выживаемость пациентов варьирует от 40 до 60 %, при этом выживаемость при поздних ПТЛЗ хуже по сравнению с ранними [61, 62]. В большинстве случаев причиной смерти является прогрессирование заболевания, однако до 40 % пациентов погибают от других причин, в том числе от инфекционных осложнений [62]. Тем не менее, уменьшение объема иммуносупрессии в сочетании с химиотерапией нередко способствует достижению длительной ремиссии, даже при распространенном заболевании с вовлечением ЦНС [63]. Работы последних лет описывают двухлетнюю выживаемость пациентов с ранними ПТЛЗ, составляющую 100 % при проведении адекватной терапии. В предупреждении ранних ПТЛЗ большое значение имеют мониторинг вирусной нагрузки ЭБВ и своевременное лечение активной ЭБВ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПТЛЗ являются серьезным осложнением посттрансплантационного периода, негативно влияющим на выживаемость пациентов и трансплантатов. В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза, профилактики и лечении ПТЛЗ, однако для выработки единых обоснованных протоколов предупреждения и лечения этих осложнений трансплантации требуются дальнейшие исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ватазин АВ, Дутов ВВ, Зулькарнаев АБ и др. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. *Урология* 2013; 3:107–111 [Vatazin AV, Dutov VV, Zul'karnaev AB i dr. Infekcionnye oslozhenija posle transplantacii pochki. *Urologija* 2013; 3:107–111]
2. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Дмитриева НГ и др. Роль системы HLA в отторжении почечного трансплантата. *Альманах клинической медицины* 2013; 29:79–83 [Vatazin AV, Zul'karnaev AB, Dmitrieva NG i dr. Rol'sistemy HLA v ottozhenii pochechnogo transplantata. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2013; 29:79–83]
3. Petrara MR, Giunco S, Serraino D et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer Lett* 2015; 369(1):37–44. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.007
4. Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1:583–587
5. Swerdlow SH. Pathology. In: Dharnidharka VR, Green M, Webber SA, eds. *Post-transplant lymphoproliferative disorders*. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2010: 89–104
6. Dierickx D, Tousseyn Th, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 2015; 126:2274–2283. doi: 10.1182/blood-2015-05-615872
7. Fellner MD, Durand KA, Solernou V et al. Epstein-Barr virus load in transplant patients: Early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Rev Argent Microbiol* 2016; 48(2):110–118. doi: 10.1016/j.ram.2016.02.006
8. 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*. IARC Press, Lyon, France, 2008:343–349
9. Krishnamurthy S, Hassan A, Frater JL et al. Pathologic and clinical features of Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disease. *Int J Surg Pathol* 2010; 18(4):278–285. doi: 10.1177/1066896909338597
10. Morscio J, Dierickx D, Nijs J et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(7):875–886. doi: 10.1097/PAS.0000000000000234
11. Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C et al. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation* 2013; 95(3):479–488. doi: 10.1097/TP.0b013e3182762e07
12. 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; 54(10):2190–2199. doi: 10.3109/10428194.2013.775436
13. Romero S, Montoro J, Guinot M et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2018 Jul 3:1–9. doi: 10.1080/10428194.2018.1474462
14. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(8):1209–1218. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[1209:TC-SOPL]2.0.CO;2
15. Kobayashi M, Asano N, Fukushima M, Honda T. Three different histological subtypes of Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with hepatitis C infection. *Int J Hematol* 2014; 100: 307–311. doi: 10.1007/s12185-014-1599-6
16. Khan G, Hashim MH. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. *Infect Agent Cancer* 2014; 9:38. doi: 10.1186/1750-9378-9-38
17. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol* 2011; 86(2):206–209. doi: 10.1002/ajh.21911
18. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306:1891–1901
19. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol* 2012; 2012:230173. doi: 10.1155/2012/230173
20. Smets F, Sokal EM. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193:173–190. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_10
21. Aguayo-Hiraldo P, Arasaratnam R, Rouce RH. Recent advances in the risk factors, diagnosis and management of Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016; 73(1):31–40. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.11.007
22. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1):155–167. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.015
23. United States Organ Transplantation. 2012 Annual Data Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 2000–2010. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14(Suppl 1):8–183
24. Steiner R, Kridel R, Giostra E et al. Low 5-year cumulative incidence of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2018 Mar 8; 148: w14596. doi: 10.4414/sm.w.2018.14596
25. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. *Eur J Cancer* 2013; 49(2):336–344. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.013
26. Gwon JG, Kim YH, Han DJ. Different causes of early and late-onset post transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplantation patients after 2000. *Asian J Surg* 2018 Oct 13. pii: S1015-9584(18)30481-0. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.09.002. [Epub ahead of print]
27. Rahimzadeh N, Otukesh H, Hoseini R, Riahiard A. Pretransplant Epstein-Barr virus serostatus and incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplants. *Exp Clin Transplant* 2013; 4:299–302. doi: 10.6002/ect.2012.0204
28. Kalinova L, Indrakova J, Bachleda P. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(4):251–257
29. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(10):757–768. doi: 10.1038/nrc1452
30. Petrara MR, Freguja R, Gianesin K et al. Epstein-Barr virus-driven lymphomagenesis in the context of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Front Microbiol* 2013; 4:311. doi: 10.3389/fmicb.2013.00311
31. Dolcetti R. B lymphocytes and Epstein-Barr virus: the lesson of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Autoimmun Rev* 2007; 7(2):96–101. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.012
32. Terrin L, Dal Col J, Rampazzo E et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and

enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol* 2008; 82(20):10175–10187. doi: 10.1128/JVI.00321-08

33. Giunco S, Celeghin A, Gianesin K et al. Cross talk between EBV and telomerase: the role of TERT and NOTCH2 in the switch of latent/lytic cycle of the virus. *Cell Death Dis* 2015; 6:e1774. doi: 10.1038/cddis.2015.145

34. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 370516. doi: 10.1155/2012/370516

35. Hong GK, Kumar P, Wang L et al. Epstein-Barr virus lytic infection is required for efficient production of the angiogenesis factor vascular endothelial growth factor in lymphoblastoid cell lines. *J Virol* 2005; 79(22):13984–13992. doi: 10.1128/JVI.79.22.13984-13992.2005

36. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transplant Int* 2016; 29:483–493. doi:10.1111/tri.12744

37. Khedmat H, Ghamar-Chehreh M E, Amini M et al. Localization of post-transplant lymphoproliferative disorders to the stomach might be associated with favorable outcome: a systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(2): 353–361

38. Lake W, Chang JE, Kennedy T et al. A case series of primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder: imaging and clinical characteristics. *Neurosurgery* 2013; 72(6):960–970. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828cf619

39. Obanor SO, Gruttadauria M, Applebaum K et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as testicular lymphoma in a kidney transplant recipient: a case report and review of the literature. *Hindawi Case Reports in Nephrology* 2018. Article ID 9787093, 6 p. doi: 10.1155/2018/9787093

40. Thibaud V, Rivalan J, Llamas F et al. Plasmacytoma-like post-kidney-transplant lymphoproliferative disorder confined to renal allograft and urinary tract: A case report. *Nephrol Ther* 2018 Oct 6. pii: S1769–7255(18)30563-7. doi: 10.1016/j.nephro.2018.07.404

41. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant* 2013; 13(6):1512–1522. doi: 10.1111/ajt.12211

42. Camacho JC, Moreno CC, Harri PA et al. Posttransplantation lymphoproliferative disease: proposed imaging classification. *Radiographics* 2014; 34:2025–2038. doi: 10.1148/rg.347130130

43. Li J, Liu Y, Wang Zh et al. Multimodality imaging features, treatment, and prognosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allografts. *Medicine* 2018; 97:17. doi: 10.1097/MD.00000000000010531

44. Demir E, Karaoglan C, Yegen G et al. Extreme hypercalcemia in a kidney transplant recipient. *CEN Case Rep* 2018; 7(2): 229–233. doi: 10.1007/s13730-018-0334-1

45. Sharfuddin A. Imaging evaluation of kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2011; 31: 259–271. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.05.005

46. Vrachliotis TG, Vaswani KK, Davies EA et al. CT findings in posttransplantation lymphoproliferative disorder of renal transplants. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 183–188. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750183

47. Ginat DT, Purakal A, Pytel P. Susceptibility-weighted imaging and diffusion-weighted imaging findings in central nervous system monomorphic B cell post-transplant lymphoproliferative disorder before and after treatment and comparison with primary B cell central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2015; 125:297–305. doi: 10.1007/s11060-015-1903-1

48. Metser U, Lo G. FDG-PET/CT in abdominal post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2016; 89:20150844. doi: 10.1259/bjr.20150844

49. Kitajima K, Sasaki H, Koike J et al. Asymptomatic post-transplant lymphoproliferative disorder diagnosed at one year protocol renal allograft biopsy. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(Suppl 3):42–44. doi: 10.1111/nep.12246

50. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:604.e1–604.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.002

51. Pickhardt PJ, Siegel MJ. Posttransplantation lymphoproliferative disorder of the abdomen: CT evaluation in 51 patients. *Radiology* 1999; 213: 73–78

52. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med* 2005; 56:29–44. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104727

53. Rabot N, Buchler M, Foucher Y et al. CN1 withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Steunstichting ESOT* 2014; 27:956–965

54. Ferreira H, Bustorff M, Santos J et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a single-center experience. *Transplant Proc* 2015; 47(4):981–984. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.017

55. Wowro SJ, Schmitt KRL, Tong G et al. Effects of mTOR and calcineurin inhibitors combined therapy in Epstein-Barr virus positive and negative Burkitt lymphoma cells. *Immunopharmacol*. 2016; 30:9–17. doi: 10.1016/j.intimp.2015.11.020

56. Nieto-Rios JF, Gómez de Los Ríos SM, Serna-Higuita LM et al. Treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorders after kidney transplant with rituximab and conversion to m-TOR inhibitor. *Colomb Med (Cali)* 2016; 47(4):196–202

57. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ et al; GEL/TAMO (Grupo Espanol de Linfomas); GELCAB (Grupo para el Estudio de los Linfomas Catalano-Balear); GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas). Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92(11):1489–1494. doi: 10.3324/haematol.11360

58. Choquet S, Oertel S, LeBlond V et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86(8):599–607. doi: 10.1007/s00277-007-0298-2

59. Trappe R, Oertel S, Leblond V et al; German PTLD Study Group; European PTLD Network. 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

60. Gottschalk S, Rooney CM. Adoptive T-Cell Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 391:427–454. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_15

61. 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; 54(11):2433–2440. doi: 10.3109/10428194.2013.780655

62. Ready E, Chernushkin K, Partovi N et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adults Receiving Kidney Transplantation in British Columbia: A Retrospective Cohort Analysis. *Can J Kidney Health Dis* 2018; 5:2054358118760831. doi: 10.1177/2054358118760831

63. Гаврилина ОА, Троицкая ВВ, Звонков ЕЕ и др. Лимфолиферативное EBV-положительное заболевание с поражением центральной нервной системы, ассоциированное с иммуносупрессией после органной трансплантации: длительная ремиссия после химиотерапевтического лечения. *Тер Архив* 2017; 89(7):69–75 [Gavrilina OA, Troickaja VV, Zvonkov EE i dr. Limfoproliferativnoe EBV-pozitivnoe zaboolevanie s porazheniem central'noj nervnoj sistemy, associirovanное s immunosupressiej posle organnoj transplantacii: dlitel'naja remissija posle himioterapevticheskogo lechenija. *Ter Arhiv* 2017; 89(7): 69–75]

Сведения об авторах:

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский
областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования
врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искус-
ственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@
gmail.com

Elena I. Prokopenko MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F.
Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology,
nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail:
renalnephron@gmail.com

Щербакоева Евгения Оттовна, канд. мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский
областной научно-исследовательский клинический инсти-

тут им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенст-
вования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и ис-
кусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: eottovna@
yandex.ru

Evgenia O. Shcherbakova MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F.
Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology,
nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail:
eottovna@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 09.11.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 09.11.2018

Accepted for publication: 14.11.2018