

# Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferaatio (PTLD, post-transplantation lymphoproliferative disorders)

## Sisällysluettelo

Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferaatio (PTLD, post-transplantation lymphoproliferative disorders).....	1
Hoitosuosituksen rajaus.....	2
Patogeneesi ja taudinkuva.....	2
Yleisyys ja ennuste.....	2
Diagnostiikka.....	2
• Histologinen tuorenäyte tuumorikudoksesta.....	2
• Levinneisyyskartoitus.....	2
• Verikokeet:.....	3
Diagnostinen luokittelu WHO 2008 mukaan ja 2016 revisio:.....	3
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD).....	3
Hoitosuositus.....	5
Missä hoidetaan?.....	5
Hoidon aloituksessa huomioitavaa.....	5
Muuta huomioitavaa, tukihoidot.....	5
Pre-emptiivinen hoito.....	5
Immunosuppression kevennys (RIS).....	5
Varhaiset (ei-malignit) muutokset: plasmasyttinen hyperplasia, infektiivinen mononukleosin kaltainen ja floridi follikulaarinen hyperplasia.....	5
Polymorfinen PTLD (polyklonaalinen tai monoklonaalinen).....	6
Monomorfinen: DLBCL, Burkitt ja plasmasytooman kaltainen, plasmablastinen, sekä T-soluinen PTLD.....	6
CD20-positiivinen PTLD:.....	6
T-soluinen ja/tai CD20-negatiivinen PTLD:.....	6
Klassisen Hodgkinin taudin kaltainen PTLD.....	6
Plasmasytooman kaltainen PTLD.....	7
Primaari keskushermoston (CNS) PTLD.....	7
Sädehoito ja leikkaushoito.....	7
Keskushermostorelapsin esto, CNS profylaksia (mukailtu immunokompetentti DLBCL-potilaan hoito-ohjeesta).....	7
Sytotoksiset T-solut (EBV-positiiviset).....	7
Hoidon jälkeinen vastearvio ja seuranta.....	7
Relapsin hoito.....	8
Liite 1. IPI-riskiluokitus/aaIPI-riskiluokitus (yleisesti lymfoomissa).....	8
Lähdeluettelo.....	9

## Hoitosuosituksen rajaus

- Tämä hoitosuositus koskee kiinteiden elinsiirtojen (SOT) jälkeisiä lymfoproliferaatio- ja lymfooma (PTLD) –tapauksia
- kantasolusiirtopotilaiden (HCST) PTLD:n hoidosta konsultoidaan hoitavaa kantasolusiirtoyksikköä

## Patogeneesi ja taudinkuva

- useimmiten Epstein Barr -virusinfektion (EBV) seurauksena, kun EBV aiheuttaa B-soluproliferaation ja immunosuppressiivinen lääkitys on heikentänyt T-solupuolustusta
  - Noin 30% EBV-negatiivisia, patogeneesissa mahdollisesti muita viruksia taustalla tai sammunut EBV-infektio
- taudinkuva vaihtelee oireettomasta kontrollikuvantamislöydöksestä yleisoreiseen tehohoitoa vaativaan potilaaseen
- Ekstranodaaliset manifestaatiot tavallisia (> 80%)
  - GI-kanava, luuydin, maksa/perna, CNS
  - elinperäiset oireet, obstruktiot tavallisia

## Yleisyys ja ennuste

- harvinainen
- insidenssiin vaikuttaa elinsiirre ja käytetty immunosuppressiivinen lääkitys
  - munuaissiirron jälkeen matalin (0,8 - 2,5%), haimansiirron (0,5 – 5%), maksansiirron (1 – 5,5%), sydänsiirron (2 – 8%), keuhkosiirron (3-10%) ja monielin/ohutsuolisiirron jälkeen suurin (ad 20%)
- ilmenemispiikit < 1 vuotta ja 5-15 vuotta elinsiirron jälkeen
  - myöhäisten osuus nousussa (jopa > 20)
- muut riskitekijät:
  - EBV mismatch (saaja EBV-seronegatiivinen ja luovuttaja EBV-seropositiivinen)
  - induktiohoidon aikaisen immunosuppression intensiivisyys (T-soluja depletoivat hoidot)
  - immunosuppressiivisen lääkityksen kokonaiskesto aika
- ennuste on huonompi kuin vastaavanlaisissa lymfoomissa immunokompetenteilla potilailla
- potilaat ovat keskimäärin huonokuntoisempia ja kestävät sytostaattihoidoja huonommin kuin immunokompetentit potilaat, toisaalta immunosuppressiivisesta tilasta johtuen PTLD:n hoitovaste vaihtelee huomattavasti
  - kemoterapiaan liittyvä kuolleisuus (TRM) jopa > 30%
  - rituksimabi ja sekventiaalinen immunokemoterapia parantanut ennustetta
    - PTLD-1 tutkimuksessa CR 70%, mediaani OS 6.6 vuotta, TRM 8%

## Diagnostiikka

- Histologinen tuorenäyte\_tuumorikudoksesta
  - hematopatologille, tarvittaessa kiirepyynnöllä
  - **vähintään paksuneulabiopsia, mieluiten kokonainen imusolmuke**
  - immunohistokemia välttämätön diagnoosia tehtäessä, EBER-ISH (EBV-status), (genetiikka/sytogenetiikka)
  - Jos potilas on huonokuntoinen, on diagnostiikalla ja hoidon aloituksella kiire, mm. luuydinaspiraatin, pleura- tai askitesnesteiden sytologia ja virtausytometria (ja vahva EBV-viremia) voivat olla suuntaa antavia, mutta eivät riitä diagnoosiin (alkuhoito kortisonilla/rituksimabilla voidaan tarvittaessa aloittaa)
- Levinneisyyskartoitus
  - diagnostinen vartalon TT
  - luuydinbiopsia ja –aspiraatti (morfologia)
  - harkittavana PET-TT ennen hoidon aloitusta (tästä ei vahvaa suositusta ole)

- Jos PET-TT kuvataan, ei luuydinbiopsia ole välttämätön kun kyseessä DLBCL
- kirjataan levinneisyys Ann Arborin lukituksen mukaisesti
- IPI-riskiluokitus/aalPI-riskiluokitus (Liite 1.)
- pään MRI ja likvor keskushermosto-oireisilta
  - Li-solut, -blastit sekä harkinnan mukaan virtausytometria
- Verikokeet:
  - TVK
  - maksa- ja munuaiskokeet
  - S-Ca-ion, P-LD, P-uraatti, P-albumiini
  - P-IgA, P-IgG, P-IgM
  - HIVAgAb, A-, B- ja C-hepatiittiserologiat
  - P-EBVnh, P-EBVAb, P-CMVnh, S-CMVAb (EBVAb ja CMVAB ellei ole aiemmin määritetty)
  - harkitse S-Prot-fr, S-kevytketjut (plasmasoluiset)
  - fertiili-ikäisille naisille lisäksi p-HCG-tot

## Diagnostinen luokittelu WHO 2008 mukaan ja 2016 revisio:

### Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

1. Plasmacytic hyperplasia PTLD
2. Infectious mononucleosis PTLD
3. Florid follicular hyperplasia PTLD\* (muutos vrt WHO 2008)
4. Polymorphic PTLD
5. Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
6. Classical Hodgkin lymphoma PTLD

**HUOM.** Indolentit pienisoluiset lymfoomat, kuten KLL ja FL sekä MALT-lymfooma eivät kuulu PTLD-kategoriaan.

- *Varhaiset, ei-malignit polyklonaaliset muutokset:*
  - ICD-O-3 koodi  
[9971/1 Post transplant lymphoproliferative disorder, NOS](#)
- *Polymorfinen:* oligoklonaalinen, polyklonaalinen tai monoklonaalinen, mutta ei täytä kaikkia lymfooman histopatologisia diagnostisia kriteereitä
  - ICD-O-3 koodi  
[9971/3 Polymorphic post transplant lymphoproliferative disorder](#)
- *Monomorfinen:* täyttää kaikki lymfooman histologiset kriteerit = varsinaiset lymfoomat
  - ylivoimaisesti yleisin monomorfinen PTLD on diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL, n.70%)
  - ICD-O-3 koodi lymfooman mukainen
- **ICD-10 luokituksessa PTLD –taudeille ei ole omaa dg-koodia**
  - käytetään lymfooman histologian mukaista koodia, tarkennuksena PTLD
  - muissa kuin lymfoomatasoisissa käytetään:  
D47.9 Tarkemmin määrittämätön lymfoproliferatiivinen sairaus, tarkennukseksi PTLD

## WHO 2008 mukainen luokitus

Table 1. Adapted WHO classification of PTLD (2008)<sup>36</sup>

ICD-O koodi	Histology	Frequency	EBV association	
9971/1	1) Early lesion Plasmacytic hyperplasia Infectious mononucleosis-like PTLD	5%	100%	1) polyklonaalinen, ei maligni proliferaatio
9971/3	2) Polymorphic PTLD	15%-20%	< 100%	2) maligni, polyklonaalinen tai monoklonaalinen, ei täytä lymfooman kriteereitä
*lymfooman mukainen	3) Monomorphic B-cell PTLD* Diffuse large B-cell lymphoma Burkitt lymphoma Plasmacytoma-like lymphoma PBL Other Monomorphic T-cell PTLD* Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise classified Other	> 70%	50%	
	4) Classical Hodgkin lymphoma* type PTLD	< 5%	25%-50%	3,4) monoklonaalinen, kyseistä lymfoomaa vastaava
		< 5%	100%	

## Hoitosuositus

Hoidon valintaan vaikuttaa histologisen diagnoosin ohella myös taudin levinneisyys, potilaan oireisuus ja hoitokuntoisuus sekä elinsiirteen tilanne (aika elinsiirrosta, mikä elin, onko rejektiota, onko vajaatoimintaa). Hoitoa joudutaan usein "räätälöimään" potilaan kokonaistilanne ja hoitoon liittyvä toksisuus huomioiden.

Varhaisissa muutoksissa saattaa hoidoksi riittää pelkkä immunosuppression kevennys (RIS) ja sitä suositellaan kaikissa tautimuodoissa ensivaiheessa. Monomorfisissa taudeissa RIS yksinään on kuitenkin yleensä riittämätön hoito. Polymorfisissa ja monomorfisissa tautimuodoissa (CD20-positiivisissa) voidaan tutkimustietoon perustuen käyttää ns. sekventiaalista immunokemoterapiahoitoa. Tällöin hoito aloitetaan rituksimabi (R) -monoterapialla, mutta jatkohoidoksi tarvitaan usein histopatologisen diagnoosin mukaisia sytostaattihoitoja, ellei CR ole saavutettu.

### Missä hoidetaan?

- Konsultoidaan yliopistosairaala ja hoitavaa elinsiirtoyksikköä
- Hoidon suunnittelu yliopistosairaalassa
  - Hematologialla tai onkologialla
- Diagnostiikka ja hoidon toteutus sekä seuranta tilanteen mukaan
  - yliopisto-/keskus-/aluesairaalassa

### Hoidon aloituksessa huomioitavaa

- Tuumorilyysioireyhtymän riski, jos suurimassainen tauti (LINKKI TUUMORILYYSIOHJEESEEN?)
  - nesteytys
  - allopurinoli, tarvittaessa rasburikaasi
  - esihoito kortisonilla harkinnan mukaan
- Tuumorimassan aiheuttama mahdollinen paineoire, esim. vena cava superior sdr: nopea hoidon aloitus voi olla välttämätön
  - Suuriannoksinen kortisoni po/IV, tarvittaessa sädehoito
- Elinaffiisio, perforaatoriski (suoliston alueella yleinen)
  - kontrollikuvantaminen herkästi
- Sydämen UÄ, jos suunnitellaan antrasykliinien (doksorubisiini) antamista

### Muuta huomioitavaa, tukihoidot

- PCJ profylaksia suositeltava, VZV profylaksia harkinnan mukaan
- Kemoterapian yhteydessä valkosolukasvutekijä

### Pre-emptiivinen hoito

- Ei konsensusta, mutta suositellaan harkittavan potilaille, joilla korkea PTLD-riski
  - P-EBV-Nh ja -CMV-Nh seuranta ja tarvittaessa varhainen reagointi
  - sytomegalovireemian hoito ja mahdollisuuksien mukaan immunosuppression kevennys (RIS)

### Immunosuppression kevennys (RIS)

- ensimmäinen hoito (jos suinkin mahdollista) -> **konsultoi aina transplantaatioyksikköä!**
- tehoa nähdään myös EBV-negatiivisissa taudeissa
- yleensä kalsineuriini-inhibiittoreiden (siklosporiini, takrolimuusi) osalta pyritään -50% reduktioon ja antimetaboliitti (atsatiopriini, mykofenolaatti mofetiili) lopetetaan
- PTLD:n regressio 20-80%:lla
  - nähdään 2-4 viikon aikana

Varhaiset (ei-malignit) muutokset: plasmasyttinen hyperplasia, infektiioosi mononukleosin kaltainen ja floridi follikulaarinen hyperplasia

- RIS, mikäli mahdollista (transplantaatioyksikön konsultaatio)
- mikäli <CR 2-4 viikon kuluttua, rituksimabimonoterapia, mikäli CD20+

### Polymorfinen PTLD (polyklonaalinen tai monoklonaalinen)

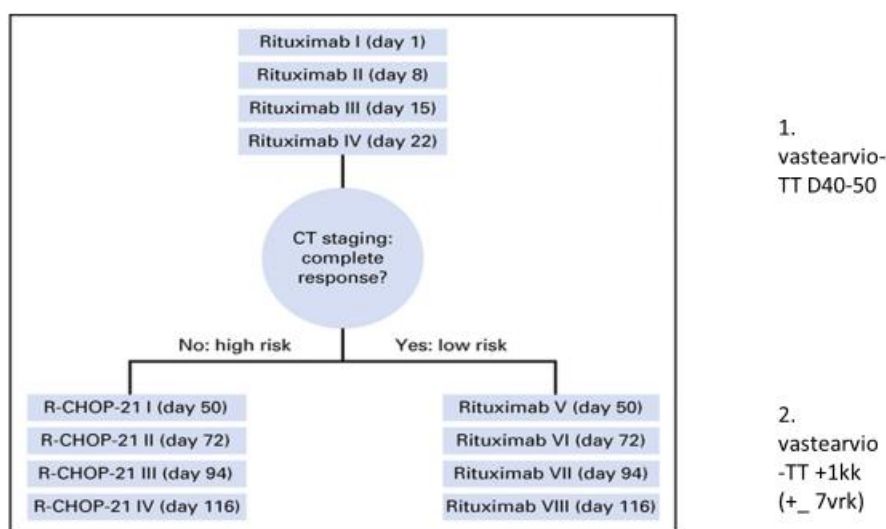
- RIS, mikäli mahdollista (transplantaatioyksikön konsultaatio)
- rituksimabimonoterapia, mikäli CD20+, yksilöllinen harkinta muusta hoidosta ensilinjassa
  - rituksimabi 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 viikon välein
  - jatkohoito vasteen mukaan, herkästi hoidon tehostaminen, mikäli vastetta ei saada

### Monomorfinen: DLBCL, Burkitt ja plasmasytoman kaltainen, plasmablastinen, sekä T-soluinen PTLD

- enemmistö B-soluisia, vain alle 5% T-soluisia
- RIS, mikäli mahdollista (transplantaatioyksikön konsultaatio)
- jatkohoito CD20-positiivisuuden / -negatiivisuuden ja histologian ohjaamana
  - rituksimabi tulee liittää kaikkien CD20-positiivisten lymfoomien hoitoon

### CD20-positiivinen PTLD:

- kun potilas oireeton/vähäoireinen, **rituksimabi 375mg/m<sup>2</sup> IV** yksi annos viikon välein neljästi, ensimmäinen annos yleensä jaettuna kahdelle päivälle
  - **hoidon intensiteetin tehostaminen (kemoterapian aloitus), mikäli (kliinisesti) etenevä tauti hoidon aikana**
- jatkohoito vasteen mukaan:
  - mikäli saavutettu CR Rx4 alkuhoidolla, niin jatkohoidoksi Rx4 (infuusio 3 viikon välein)
  - mikäli kuvantaen Rx4 jälkeen vaste <CR, jatkohoidoksi R-CHOP-21 x 4
  - käynnissä olevassa PTLD-2 hoitotutkimuksessa potilaille, joilla IPI 3-5 ja/tai rintakehän SOT, annetaan intensiivisempää R-CHOP ja R-DHAO vuorohoitoa
    - Viite: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) – PTLD-2 prospective trial
- **Oireiselle potilaalle, jolla laajalle levinnyt ja aggressiivisesti käyttäytyvä tauti, harkitaan hoidon aloitusta suoraan R-kemoterapiahoidolla**
  - Varsinkin Burkitt-lymfoomien osalta hoitokäytännöissä eroja
  - CNS-profylaksian harkinta yksilöllisesti (sivu 8)



1.  
vaste-arvio-  
TT D40-50

2.  
vaste-arvio  
-TT +1kk  
(+ 7vrk)

Risk-Stratified Sequential Treatment in B-cell PTLD,  
Trappe et al ASCO 2016/ JCO 2017

### T-soluinen ja/tai CD20-negatiivinen PTLD:

- RIS ja hoito mukailleen vastaavan lymfooman kemoterapiahoitoa immunokompetenteilla potilailla (ei selvää suositusta)

### Klassisen Hodgkinin taudin kaltainen PTLD

- RIS ja kemoterapia (yleensä ABVD) +/- sädehoito

Ohje:PTLD

Laatija: Riikka Rätty ja Terhi Friman

Hyväksyjä: Suomen Lymfoomaryhmä 17.1.2020

- on harvinainen PTLD muoto, ei vahvaa hoitosuositusta

#### Plasmosytooman kaltainen PTLD

- lyyttiset luumuutokset harvinaisia
- myelooman tapaan määritetään S-proteiinifraktiot ja S-kevytketjut, joita voi yleensä käyttää myös hoitovasteen seurannassa
- yksittäinen ekstranodaalinen tavallisin -> RIS + sädehoito
- levinneessä taudissa RIS + myelooman hoidot (mm. bortetsomibi, doksorubiini)

#### Primaari keskushermoston (CNS) PTLD

- Yleensä diffuusi suurisoluihin B-solulyymfooma (DLBCL), CD20+ ja EBV+
- Vaihtelevia hoitoja käytetty, ei selvää suositusta
- immunosuppression kevennys (RIS), HD-MTX, HD-sytarabiini (AraC), rituksimabi ja kokoaivosädehoito
- RIS, R + HD-AraC ehkä parempi OS
- Hyväkuntoisille ehkä kuitenkin RIS, R + HD-MTX
- Huonokuntoisille (tai munuaisten vajaatoimintapotilaille) RIS, R + kokoaivosädehoito

#### Sädehoito ja leikkaushoito

- stage 1(-2) taudeissa hoitovaihtoehtona myös leikkaus ja paikallinen sädehoito, mikäli immunosuppression kevennys ja rituksimabimonoterapia eivät johda täyteen vasteeseen
  - varsinkin, mikäli potilas ei siedä kemoterapiaa
- mikäli alkuvaiheessa todetaan suuri bulk-tuumori (7.5cm-) 10cm, saattaa se olla ennustetta huonontava tekijä. Sädehoitoa suositellaan harkitsemaan lääkehoidon jälkeen, jos diagnoosivaiheessa on todettu bulk-tuumori tai yksittäinen primaari luun tai epiduraalitalan affisio, tai jos systeemihoidon jälkeen todetaan PET+ jäännöstuumori koosta riippumatta tai kookas (> 3 cm) PET negatiivinen jäännöstuumori
- plasmosytooman kaltainen PTLD ja primaarin CNS PTLD:n kohdalla leikkaus- ja sädehoidon harkinta tapauskohtaisesti

#### Keskushermostorelapsin esto, CNS profylaksia (mukailtu immunokompetentin DLBCL-potilaan hoito-ohjeesta)

- **PTLD-potilaiden kohdalla ei ole selvää suositusta asiasta**
- **harkinnan mukaan korkean riskin DLBCL-PTLD ja Burkitt-PTLD tapauksissa**
- CNS relapsin riski on suurentunut IPI 3-5 lymfoomissa. Korkean IPI:n lisäksi CNS relapsin riski on erityisen suuri potilailla, joilla on BCL2 ja MYC uudelleenjärjestymät (Double hit lymfoomat), kives-, lisämunuais- tai munuaisaffisio
- Suomen Lymfoomaryhmä suosittaa jo IPI 2-potilaille CNS-profylaksiaa, kun kyseessä on immunokompetentti potilas
- Randomoituun tutkimukseen perustuva suora näyttö profylaksian tehosta puuttuu. CNS-profylaksiaa kuitenkin suositellaan harkitsemaan edellä mainituille potilasryhmille. Profylaksiana tulisi olla korkea-annos metotreksaatti 3 g/m<sup>2</sup> 3 tunnin infuusiona kalsiumfolinaattisuojassa vähintään kaksi kertaa. Jos metotreksaattihoitoa ei voida toksisuuden vuoksi toteuttaa, suositellaan korkea-annos sytarabiinia 2-3g/m<sup>2</sup> neljästi 12 tunnin välein muiden systeemihoidojen päätteeksi vähintään kaksi kertaa.

#### Sytotoksiset T-solut (EBV-positiiviset)

- tämä hoitosuositus ei ota kantaa T-soluterapian käyttämiseen, hoitomuoto ei ole vielä käytettävissä Suomessa
  - relapsi/refraktaari PTLD:n tapauksessa tämä voi olla tulevaisuudessa hoitovaihtoehto
  - mahdollisuus primaarin CNS PTLD:n hoidossa
  - huonokuntoisille potilaille

#### Hoidon jälkeinen vastearvio ja seuranta

- Vastearviona vartalon TT ensin Rx4 jälkeen tai kahden sytostaattisyklin jälkeen ja PET-TT hoitojen päättyessä

- Seuranta yksilöllisesti, mikäli EBV-viremia, niin P-EBV<sub>Nh</sub> seuranta
- Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Rutiinikuvantamisen hyödyistä seurannassa ei ole näyttöä.
- Kontrollikäynnit toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana 3-6 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 5 vuotta
- Kontrollikuvantamiset vanhan aggressiivisten lymfoomien seurantaprotokollan mukaan?

### Relapsin hoito

- Kirjallisuudessa ei anneta selvää suositusta, tapauselostuksia, yksilöllinen hoitopäätös
- Burkitt tai DLBCL –PTLD
  - Rituksimabi tai CE (karboplatiini-etoposidi) tai R-CE
  - R + suuriannoksinen kemoterapia + autologinen HSCT (vain harvoin mahdollista)

### Liite 1. IPI-riskiluokitus/aaIPI-riskiluokitus (yleisesti lymfoomissa)

- IPI-luokituksen riskitekijät:  
Stage III-IV, LD koholla, ikä > 61v, WHO > 2, ekstranodaaliset elimet > 1
  - 0-1p. Pieni riski
  - 2p. Kohtalaisen pieni riski
  - 3p. Keskikorkea riski
  - 4-5p. Korkea riski
- Immunokompetenteilla DLBCL jako ennusteellisesti ja hoidollisesti:
  - IPI 0-1 on hyväennusteinen ja IPI 2-5 on huonoennusteinen

aaIPI= age adjusted IPI, riskitekijät: Stage III-IV, LD koholla, WHO > 2



## Lähdeluettelo

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

[www.onkologiayhdistys.fi/](http://www.onkologiayhdistys.fi/) Suomen Lymfoomaryhmän hoitosuositus

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) – PTLD-2 prospective trial

Trappe R, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker. *Journal of Clinical Oncology* 2017.

Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkuhl H, Horst HA, Salles G, 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 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:196–206. [PubMed]

Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, Dührsen U, Tarella C, Shpilberg O, Sender M, et al. International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLT: clues from the PTLT-1 trial. *Am J Transplant.* 2015;15:1091–1100. [PubMed]

Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. *Blood.* 2015 Nov 12; 126(20):2274-83. Epub 2015 Sep 17.

How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders.

Heiner Zimmermann<sup>1</sup> and Ralf U. Trappe EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? doi:10.1182/asheducation-2013.1.95 *ASH Education Book December 6, 2013* vol. 2013 no. 1 95-102

Helen E. Heslop How I treat EBV lymphoproliferation

*Blood* 2009 114:4002-4008; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-143545>

Zimmermann H and Trappe R U. Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders *Ther Adv Hematol* (2011) 2(6) 393–407 DOI: 10.1177/ 2040620711412417

Morscio J, Tousseyn T. Recent insights in the pathogenesis of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *World J Transplant.* 2016 Sep 24;6(3):505-16. doi 10.5500/wjt.v6.i3.505.

Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood* 2016;127(26):3331.

Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(2):163.

Bustami RT et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(1):87.

Zimmermann et al. Burkitt Post-Transplantation Lymphoma in Adult Solid Organ Transplant Recipients. *Cancer* 2012.

Paloma et al. Update on posttransplant lymphoproliferative disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018.

Dierickx D et Habermann TM: Post-transplant lymphoproliferative disorders in Adults. *N Engl J Med* 2018; 378:549-562 DOI: 10.1056/NEJMra1702693

DeStefano CB et al: Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 330–343