



XLIX
CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

**Malattia Linfoproliferativa Post-Trapianto
tipo Linfoma di Hodgkin (PTLD-LH):
limitare la tossicità massimizzando l'efficacia con
approccio terapeutico personalizzato in una entità rara.
L'esperienza AIEOP in un case series.**

Viviana Fara Brindicci

U.O.C. Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico A.O.U.C. Policlinico, BARI

Bologna, 01/10/2024



La sottoscritta Viviana Fara Brindicci

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

- ☒ *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*
- ☐ *che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

-
-
-



Malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD)

- Gruppo eterogeneo di disordini linfoproliferativi in seguito a terapia immunosoppressiva (TIS) nei pazienti trapiantati
- Spesso correlate a infezione da virus di Epstein-Barr (EBV)¹.
- Nei bambini che ricevono un trapianto di organo solido (SOT), **oltre il 70% delle neoplasie** diagnosticate è PTLD e la sua incidenza è maggiore rispetto agli adulti^{1,2}:
- **Fattori di rischio**³:

SOT	INCIDENZA PTLD
Polmone	6.5%–20%
Intestino	11.8%–17.2%
Cuore	3.5%–13.2%
Fegato	2%–5.7%
Reni	1.2%–6.9%

Terapia immunosoppressiva:

- Deplezione linfociti T
- Grado di immunosoppressione

Ricevente EBV-sieronegativo
con donatore EBV-sieropositivo

Età pediatrica

¹ Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. Hematol Oncol. 2023;41 Suppl 1:48-56.

² Kitchlu A, Dixon S, Dirk JS, et al. Elevated Risk of Cancer After Solid Organ Transplant in Childhood: A Population-based Cohort Study. Transplantation. 2019;103(3):588-596.

³ Zaffiri L, Chambers ET. Screening and Management of PTLD. Transplantation. 2023;107(11):2316-2328.



Malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD)

- gruppo eterogeneo di disordini linfoproliferativi che si verificano in seguito a terapia immunosoppressiva. **spettro di malattia molto eterogeneo** (da virus di Epstein-Barr (EBV))

- Nei bambini che **è malattia rara** organo solido (SOT), **oltre il 70%** delle neoplasie associate è PTLD e la sua incidenza è maggiore rispetto agli adulti^{1,2}.

SOT	INCIDENZA PTLD
Polmone	6.5%–20%
Intestino	11.8%–17.2%
	3.5%–13.2%
	2%–5.7%
Reni	1.2%–6.9%

è sfida diagnostica e terapeutica

- Fattori di rischio³:**

Terapia immunosoppressiva:

- Deplezione linfociti T
- Grado di immunosoppressione

**Ricevente EBV-sieronegativo
con donatore EBV-sieropositivo**

Età pediatrica

¹ Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. Hematol Oncol. 2023;41 Suppl 1:48-56.

² Kitchlu A, Dixon S, Dirk JS, et al. Elevated Risk of Cancer After Solid Organ Transplant in Childhood: A Population-based Cohort Study. Transplantation. 2019;103(3):588-596.

³ Zaffiri L, Chambers ET. Screening and Management of PTLD. Transplantation. 2023;107(11):2316-2328.



Malattia linfoproliferativa post-trapianto EBV correlata (PTLD-EBV+)

L'EBV nei pazienti trapiantati (SOT) può essere trasmesso tramite secrezioni orofaringee o cellule B latentemente infettate presenti nell'organo trapiantato.

Risposta immunitaria normale:

L'infezione primaria da EBV genera una forte risposta dei linfociti T citotossici (CTL).



Questa risposta è **cruciale** per **riconoscere** e **sopprimere** la proliferazione indotta dall'EBV.

Immunosoppressione:

Gli immunosoppressori inibiscono la risposta dei CTL

- Mancanza di CTL specifici per EBV
- Il rischio di **proliferazione incontrollata delle cellule B infettate** dall'EBV aumenta.

PTLD: spettro di disordine anatomo-patologico e clinico nel setting di ridotta funzione T cellulare in pazienti trapiantati



Classificazione PTLD

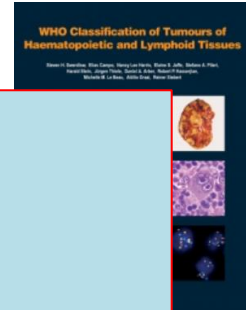
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell type)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD

SWERDLOW et al. *BLOOD*, 19 May 2016, 127(20)

The WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues, **revised 4th Edition (2016)**

- (1) Non-destructive PTLDs: - plasmacytic hyperplasia,
- infectious mononucleosis,
- florid follicular hyperplasia
- (2) Polymorphic PTLD
- (3) Monomorphic PTLD mainly B-cell NHL (Burkitt/DLBCL)
- (4) Rare subtypes (Classical Hodgkin Lymphoma (HL) type PTLD)



The **5th edition** of the **WHO Classification (2021)** of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms³ :

Lymphoid neoplasms arising in immune deficiency and dysregulation	
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders, lymphomas associated with HIV infection, among others
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders

³Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.



Malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD)

The **5th edition** of the **WHO Classification (2021)** of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms³:

Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation

Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included, encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others</i>
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included, encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others</i>
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	<i>Not previously included, encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic <u>Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders</u>, lymphomas associated with HIV infection, among others</i>
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders

PTLD di tipo Hodgkin (PTLD-LH):

1.8%-3.4%⁴

<10% dei casi pediatrici⁵

Linfoma di Hodgkin classico (CD30+, CD20-)

Linfoma di Hodgkin-like (CD30±, CD20+)

³Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [published correction appears in Leukemia. 2023 Sep;37(9):1944-1951. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5]. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.

⁴Zhang L, Pereira Mestre R, Bihl F, Bühler M, Vannata B, Stathis A. A Rare Case of Classical Hodgkin Lymphoma Diagnosed 10 Years after Liver Transplant. *Case Rep Oncol*. 2017;10(3):923-927. Published 2017 Oct 17.

⁵Kampers J, Orjuela-Grimm M, Schober T, et al. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(3):633-638.



PTLD: Manifestazione clinica e iter diagnostico

Sintomi della PTLD	Descrizione
Sintomi costituzionali	<ul style="list-style-type: none"> - Febbre inspiegabile - Scarso appetito - Perdita di peso - Sudorazioni notturne
Coinvolgimento delle tonsille	<ul style="list-style-type: none"> - Mal di gola/tonsillite - Cambiamenti vocali - Russamento
Tratto gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomi ostruttivi - Sanguinamento gastrointestinale - Diarrea - Dolore addominale
Sintomi simili al rigetto acuto	La PTLD dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale quando presenti questi segni.
Coinvolgimento del sistema nervoso centrale	- Cambiamenti neurologici acuti (raro)
PTLD fulminante	<ul style="list-style-type: none"> - Stato iperinflammatorio - Insufficienza multiorgano (difficile da distinguere dalla sepsi)

- Monitoraggio clinico
- Dosaggi seriati dell'**EBV-DNA nel plasma e nel sangue intero**
- Approfondimenti diagnostici in base a segni e sintomi e alla EBV-viremia
 - **TAC total body**
 - **PET/TC total body**
 - **Rachicentesi** se segni neurologici
 - **Aspirato midollare (AM)** se necessaria diagnosi differenziale (citopenia)

¹ Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. Hematol Oncol. 2023;41 Suppl 1:48-56.

² Zaffiri L, Chambers ET. Screening and Management of PTLD. Transplantation. 2023;107(11):2316-2328.

⁵ Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. Blood. 2016;127(16):2007-2017.

⁶ Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33:e13652.



OPZIONI TERAPEUTICHE

Received: 5 March 2024 | Revised: 29 April 2024 | Accepted: 30 April 2024
DOI: 10.1111/ptr.14781

COMPREHENSIVE REVIEW

The IPTA Nashville consensus conference on post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: IV-consensus guidelines for the management of post-transplant lymphoproliferative disorders in children and adolescents

Upton D. Allen¹ | Arnaud G. L'Huillier² | Catherine M. Bolland³ | Thomas G. G. Robert J. Hayashi⁵ | Britta Höcker⁶ | Britta Maecker-Kolhoff⁷ | Stephen D. Mar George Vincent Mazariegos^{9,10} | Françoise Smets¹¹ | Ralf U. Trappe^{12,13} | Gary Visner¹⁴ | Richard E. Chinnock¹⁵ | Patrizia Comoli¹⁶ | Lara Danziger-Isakov¹⁷ | Daniel E. Dulek¹⁸ | Anne I. Dipchand¹⁹ | Judith A. Ferry²⁰ | Olivia M. Martinez Diana M. Metes²² | Marian G. Michaels²³ | Jutta Preiksaitis²⁴ | James E. Squires²⁵ | Steven H. Swerdlow²⁶ | James D. Wilkinson²⁷ | Vikas R. Dharnidharka²⁸ | Michael Green²³ | Steven A. Webber²⁷ | Carlos O. Esquivel²⁹

- **Riduzione dell'immunosoppressione (RIS)** al momento della diagnosi di PTLD, nella misura più ampia possibile, in base al rischio di rigetto e perdita del trapianto (*Evidence Grade: Strong recommendation/moderate-quality evidence.*)
- **Stop temporaneo TIS** se:
 - **mancata risposta alla RIS** (soprattutto dopo trapianto di fegato e reni)
 - necessità **chemioterapia**.*(Evidence Grade: Weak recommendation/low-quality evidence).*
- **Chemioterapia:** di differente intensità in base al differente tipo di PTLD (*Evidence Grade: weak recommendation/low-quality evidence.*)
- **Radioterapia** in alcuni casi di PTLD in base alla **localizzazione**, più usata nelle PTLD che coinvolgono il **SNC**. (*Evidence Grade: Weak recommendation/Very low-quality evidence.*)
- **Chirurgia** raccomandata quando è potenzialmente curative per **PTLD localizzata** insieme a **RIS**. (*Evidence Grade: Strong recommendation/low-quality evidence.*)

⁶ Allen UD, L'Huillier AG, Bolland CM, et al. The IPTA Nashville consensus conference on post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in children: IV-consensus guidelines for the management of post-transplant lymphoproliferative disorders in children and adolescents. *Pediatr Transplant.* 2024;28(5):e14781.



PTLD-LH: Case series - Centri AIEOP di Bari (2 pz) e Bologna (2 pz)

- Quattro casi pediatrici di PTLD-LH trattati con:
BV ± chemioterapia



1° esperienza in letteratura

su l'utilizzo di immunoterapia antiCD30 (MoAb Brentuximab vedotin) in
pazienti pediatrici con LH-PTLD



PTLD-LH Case series di 4 pz

- 2M/2F
- Età alla PTLD: 10, 13, 17, 20 anni
- PTLD insorta a distanza di 3, 4, 8, 9 anni dal trapianto
- Trapianto di **rene (3 pz.)**, **cuore (1 pz.)**
- **viremia EBV media** di 53138 gv/ml (range **749-178797gv/ml**).
- **RIS** alla diagnosi di PTLD (tacrolimus in 3/4 paz + PDN in 1/4 paz)



PTLD-LH: Case series

Case n°	1	2	3	4
Tipo PTLD	LH classico CD30+ CD20-	LH classico CD30+ CD20-	LH like CD30+, CD20+	LH classico CD30+, CD20-
Stadio	IIB	IIIB	IIA	IIIB

Case n°	1	2	3	4
Trattamento PTLD	4 cicli BV-AVD	4 cicli BV-AVD + 2 cicli BV + RT su sedi residue	4 RTX; 2+4 BV	12 BV±RIS 2+2 RTX (SD) poi 4 x AVD modif con Myocet

BV: Brentuximab vedotin; BV-AVD: Brentuximab vedotin + Doxorubicina, Vinblastina, Dacarbazina ; RT: radioterapia; RTX: Rituximab; SD: stable disease; MVD: Myocet (doxorubicina liposomiale)-Vinblastina-Dacarbazina



PTLD-LH: Case series

Case n°	1	2	3	4
TOSSICITA' (CTCAE)	<ul style="list-style-type: none"> ematologica (gr 2, anemia) 	<ul style="list-style-type: none"> ematologica (gr 3-4, neutropenia, anemia) polmonare (gr 3) 	--	<ul style="list-style-type: none"> ipersensibilità
Outcome	→ Stop therapy da 9 mesi	→ Stop therapy da 27 mesi	→ Stop therapy da 15 mesi	→ Stop therapy da 15 mesi

* Eseguita terapia empirica steroidea per 2 mesi (tx lesioni iatrogene polmonari o BOOP like)+ BV ridotto al 75% in n=1 somministrazione al III ciclo

** successiva premedicazione con steroide e antistamico



PTLD-LH: Case-series in letteratura

Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules.

Kampers J. et al. *Leuk Lymphoma*. 2017

Chemioterapia con cicli **OEPA/OPPA** per l'induzione e **COP/COPDAC** per il consolidamento, adattata individualmente

Riduzioni di dose in 11/17 pz. (64.7%) per gestire le tossicità

(neutropenia, neuropatia, mielosoppressione e sepsi)

6 pazienti hanno ricevuto **RTX + chemioterapia**

↓ **funzione organo trapiantato post chemioterapia (4/17 pz. 23,5%)**



Terapia efficace e tollerabile ma possibili miglioramenti con agenti mirati contro CD30



PTLD-LH: Case-series in letteratura

Treatment and outcomes in classic Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder in children.

Twist C.J. et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2019

Chemioterapia secondo regime **Stanford V** (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etoposide e prednisone)

Riduzioni di dose in 4/5 pz (**80%**) per gestire la tossicità
(neutropenia febbrile e/o complicanze infettive)

Terapia efficace e tollerabile ma possibili miglioramenti con agenti mirati contro CD30





PTLD-LH EBV+: Trattamenti immunomodulanti

ANTI-CD20

RITUXIMAB (RTX)

Resistenza/controindicazione alla
RIS

↑ asintomatico di **EBV-DNA** nel
sangue periferico

Migliori outcome in combinazione
con chemioterapia

ANTI-CD30

BRENTUXIMAB VEDOTIN (BV)

~**70%** delle PTLD esprime CD30

Migliori outcome in combinazione
con chemioterapia e/o con RTX

Mancano studi pediatrici sul suo
utilizzo nella **LH-PTLD**

ANTI-PD1

NIVOLUMAB, SINTILIMAB

Checkpoint inhibitor

PD1 upregolato in alcune forme di
PTLD-EBV+

PD-1 e CTLA-4 Pathways coinvolti
nella tolleranza dell'allograft
→ **rischio rigetto**

¹ Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. Hematol Oncol. 2023;41 Suppl 1:48-56.

² Zaffiri L, Chambers ET. Screening and Management of PTLD. Transplantation. 2023;107(11):2316-2328.

⁷ Carbone A, Chadburn A, Gloghini A, Vaccher E, Bower M. Immune deficiency/dysregulation -associated lymphoproliferative disorders. Revised classification and management. Blood Rev. 2024;64:101167.

⁸ Pearse WB, Petrich AM, Gordon LI, et al. A phase I/II trial of brentuximab vedotin plus rituximab as frontline therapy for patients with immunosuppression-associated CD30+ and/or EBV + lymphomas. LeukLymphoma. 2021;62:3493-3500.



Esperienza con BV in PTLD CD30+ in pazienti adulti

- Pearse WB, et al. **A phase I/II trial of brentuximab vedotin plus rituximab as frontline therapy for patients with immunosuppression-associated CD30+ and/or EBV + lymphomas.** Leuk Lymphoma. 2021 Dec;62(14):3493-3500. doi: 10.1080/10428194.2021.1957867.
- Kinch A, et al. **CD30 expression and survival in posttransplant lymphoproliferative disorders.** Acta Oncol. 2020 Jun;59(6):673-680. doi: 10.1080/0284186X.2020.1731924. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32102582.
- Zhou K, et al. **Role of brentuximab vedotin plus sirolimus in the treatment of classical Hodgkin lymphoma type post-transplant lymphoproliferative disorder: a case-based review.** Ann Hematol. 2024 Jul;103(7):2207-2213. doi: 10.1007/s00277-023-05446-5.
- Hong J, et al. **Durable Response to Brentuximab Vedotin Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (BV-CHP) in a Patient with CD30-Positive PTCL Arising as a Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD).** Curr Oncol. 2021 Dec 2;28(6):5067-5072. doi: 10.3390/curroncol28060426.



PTLD-LH EBV+: Criticità

- **RIS** → rischio **rigetto** dell'organo trapiantato
- **Checkpoint inhibitors (Nivolumab)** → rischio **rigetto** dell'organo trapiantato
- **Chemioterapia** con schemi convenzionali → **elevata tossicità** nei pazienti trapiantati
- **Assenza** di un metodo validato di **prevenzione** della PTLD-EBV+



Sorveglianza dei valori di **EBV-DNA nel sangue intero e nel plasma**

Nuovi agenti antivirali (**maribavir, VK-2019, nanatinostat+valganciclovir**)?

Linfociti T citotossici (autologhi o di terze parti) diretti contro l'EBV (**EBV-CTLs**).

¹ Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. Hematol Oncol. 2023;41 Suppl 1:48-56.

² Zaffiri L, Chambers ET. Screening and Management of PTLD. Transplantation. 2023;107(11):2316-2328.

⁷ Carbone A, Chadburn A, Gloghini A, Vaccher E, Bower M. Immune deficiency/dysregulation -associated lymphoproliferative disorders. Revised classification and management. Blood Rev. 2024;64:101167.



Conclusioni

- **Necessità di trattamenti combinati:** nei casi di stadi avanzati, l'uso di **BV** o **RTX** da soli potrebbe non essere sufficiente → È cruciale **personalizzare il trattamento** in base alle caratteristiche del paziente e della malattia stessa
- **L'immunoterapia** consente un approccio mirato al paziente ed una ***tailored therapy*** con possibile risparmio di tossicità
- **Considerazione** e gestione del rischio di **perdita del graft**: i classici regimi chemioterapici e la sola RIS potrebbero essere dannosi o non sufficienti per ottenere la risoluzione della malattia. Fondamentale è la **presa in carico multidisciplinare**.
- **Necessari follow-up prolungato e studi prospettici** per determinare il ruolo ottimale del trattamento con **BV ± chemioterapia** per i pazienti affetti da PTLD-LH
→ **ampliare la casistica di PTLD-LH**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

... e grazie a

dott.ssa Paola Muggeo (BARI)

dott.ssa Elena Facchini (Bologna)

dott. Maurizio Mascarin (Aviano)

dott. Nicola Santoro (BARI)

... e tutti i colleghi che hanno collaborato

condividiamo eventuali casi:

paola.muggeo@gmail.com

v.brindicci@gmail.com