

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ: ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ
ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ

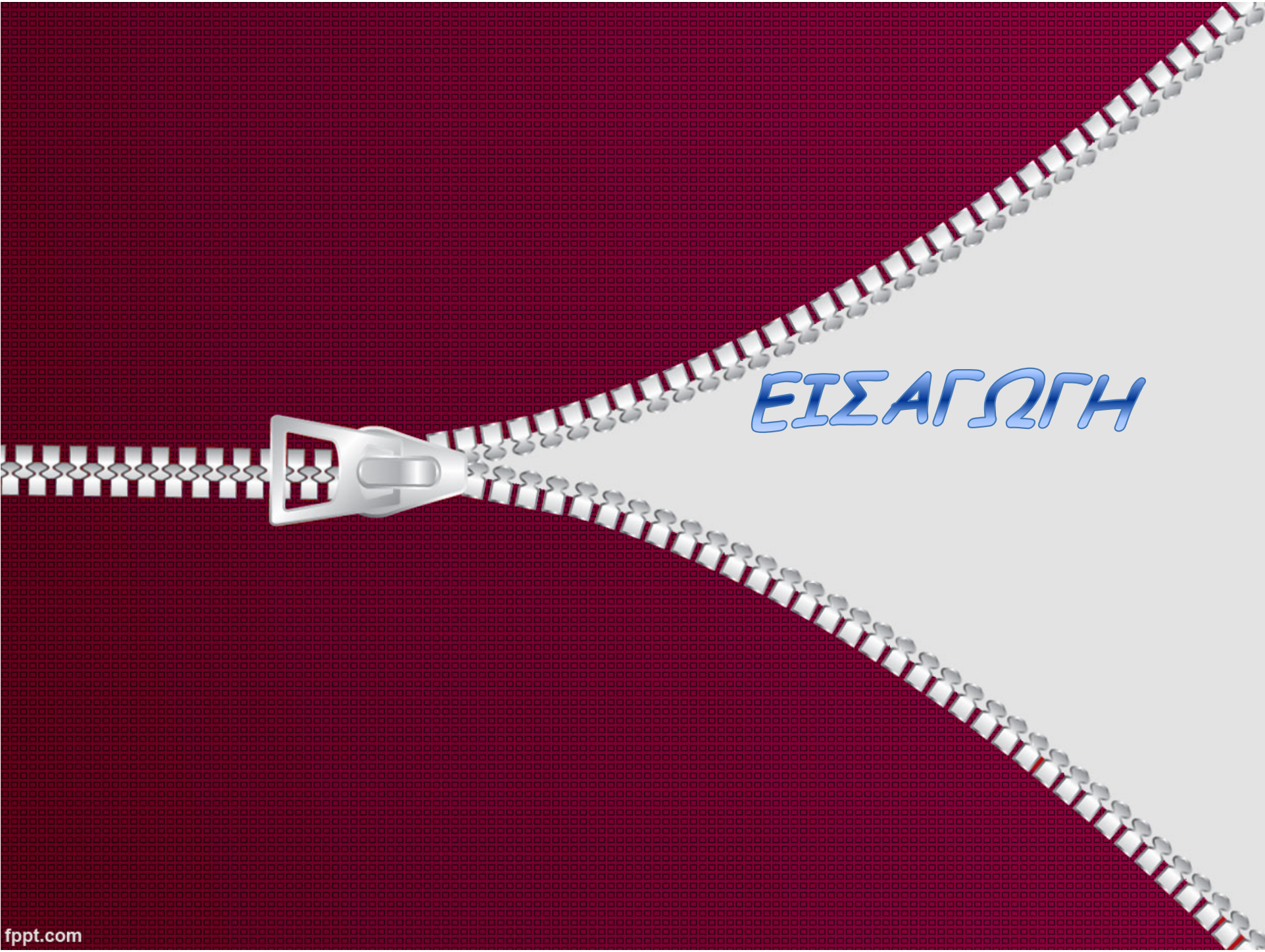
FOCUS



στις Λεμφοϋπερπλαστικές Διαταραχές μετά τη
Μεταμοσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων



... ΣΤΑ ΚΟΙΝΑ ΣΗΜΕΙΑ
ΜΕΤΑΞΎ
PTLDS ΣΤΙΣ SOT
ΚΑΙ
PTLDS ΣΤΗΝ HSCT



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Λεμφοϋπερπλαστικές Διαταραχές μετά τη Μεταμόσχευση

Ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων ως αποτέλεσμα της εξωγενούς ανοσοκαταστολής μετά τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT) ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)

Post Transplant Lymphoproliferative disorders -PTLDs

Post Transplant Lymphoproliferative disorders -PTLDs

"PTLD are lymphoid or plasmacytic proliferations that develop as a consequence of immunosuppression in a recipient of solid organ, bone marrow or stem cell allograft"

Ορισμός κατά WHO 2008

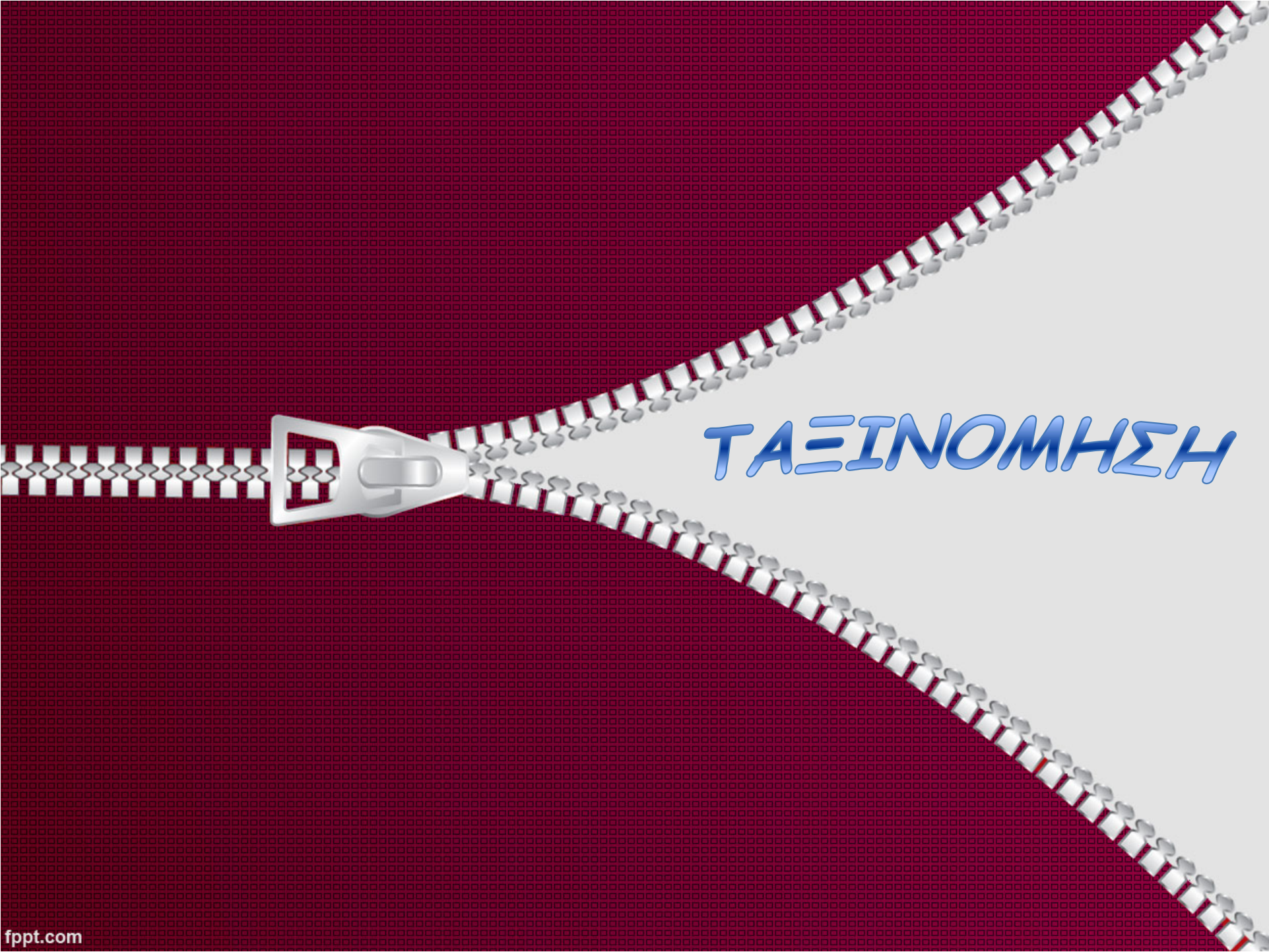
Post Transplant Lymphoproliferative disorders

PTLD: origins

- *Malignant lymphomas in transplantation patients* (Penn, et al. Transplant Proc. 1969)
- *Pseudolymphoma in renal allograft recipients* (Geis, et al Arch Surg. 1978)
- *Cyclosporin A immunosuppression, Epstein-Barr antibody, and lymphoma* (Nagington et al. Lancet 1980).
 - “Cyclosporin lymphomas”
- *Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy* (Starzl, et al. Lancet 1984)
 - “Post-transplant lymphoproliferative disorder”

Post Transplant Lymphoproliferative disorders

- ✧ Πρώτες αναφορές για PTLD το 1968-"Reticulum cell sarcomas" (Doak et al, Br Med J)
- ✧ Υιοθέτηση του όρου PTLD το 1984 (Starzi et al, Lancet)
- ✧ Η πλειοψηφία των PTLD (~90%) έχει B-λεμφοκυτταρική προέλευση
- ✧ Ο EBV αποτελεί έναν ιό με ογκογόνο δυναμικό και ενέχεται στην παθοφυσιολογία του 50-80% των PTLD
- ✧ Η τρέχουσα ταξινόμηση γίνεται με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά (WHO 2008) - Δεν γίνεται διάκριση μεταξύ SOT-PTLD και HSCT-PTLD
- ✧ **Εντούτοις....** οι SOT-PTLD και οι HSCT-PTLD καταλήγουν σε νοσολογικές οντότητες με διακριτά χαρακτηριστικά και γι' αυτό εξετάζονται χωριστά

A red zipper with a silver pull tab is shown against a dark red background with a fine grid pattern. The zipper is partially unzipped, revealing a light gray area underneath. The word "ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ" is written in blue, stylized Greek letters across the unzipped section.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO 2008

EARLY LESIONS1

- ❖ Plasmacytic hyperplasia
- ❖ Infectious mononucleosis-like lesion

POLYMORPHIC PTLD

MONOMORPHIC PTLD

- ❖ B-cell neoplasms
DLBCL
BL
PC-Myeloma
Plasmacytoma like lesion
Other
- ❖ T-cell neoplasms
Peripheral T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cel lymphoma
other

CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PTLD

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO 2016

PLASMACYTIC HYPERPLASIA PTLD

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS PTLD

FLORID FOLLICULAR HYPERPLASIA PTLD

POLYMORPHIC PTLD

MONOMORPHIC PTLD

- ❖ B-cell types
DLBCL
BL
PC-Myeloma
Plasmacytoma like lesion
Other
- ❖ T-cell types
Peripheral T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cel lymphoma
other

CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PTLD

PTLDs - ΠΡΩΙΜΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Λεμφοκυτταρικές ή πλασματοκυτταρικές υπερπλασίες στους μεταμοσχευμένους που δεν καταστρέφουν την αρχιτεκτονική του ιστού (συνηθέστερα λεμφαδένες και αμυγδαλές) - 10%

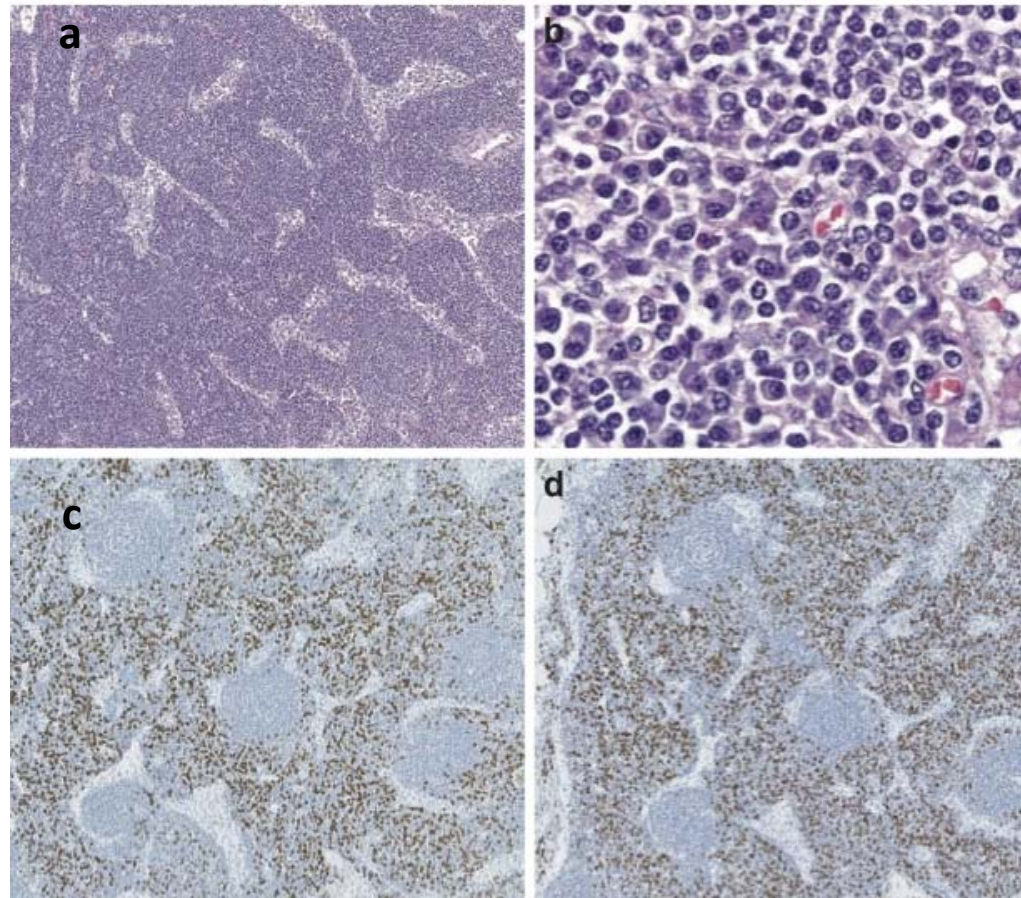
Τα ευρήματα θα μπορούσαν να ανευρεθούν σε αντιδραστικές υπερπλαστικές αλλοιώσεις στους ανοσοεπαρκείς

- ✧ Πλασματοκυτταρική υπερπλασία
- ✧ Αλλοίωση τύπου λοιμώδους μονοπυρήνωσης
- ✧ «Florid» - έκδηλη λεμφοζιδιακή υπερπλασία

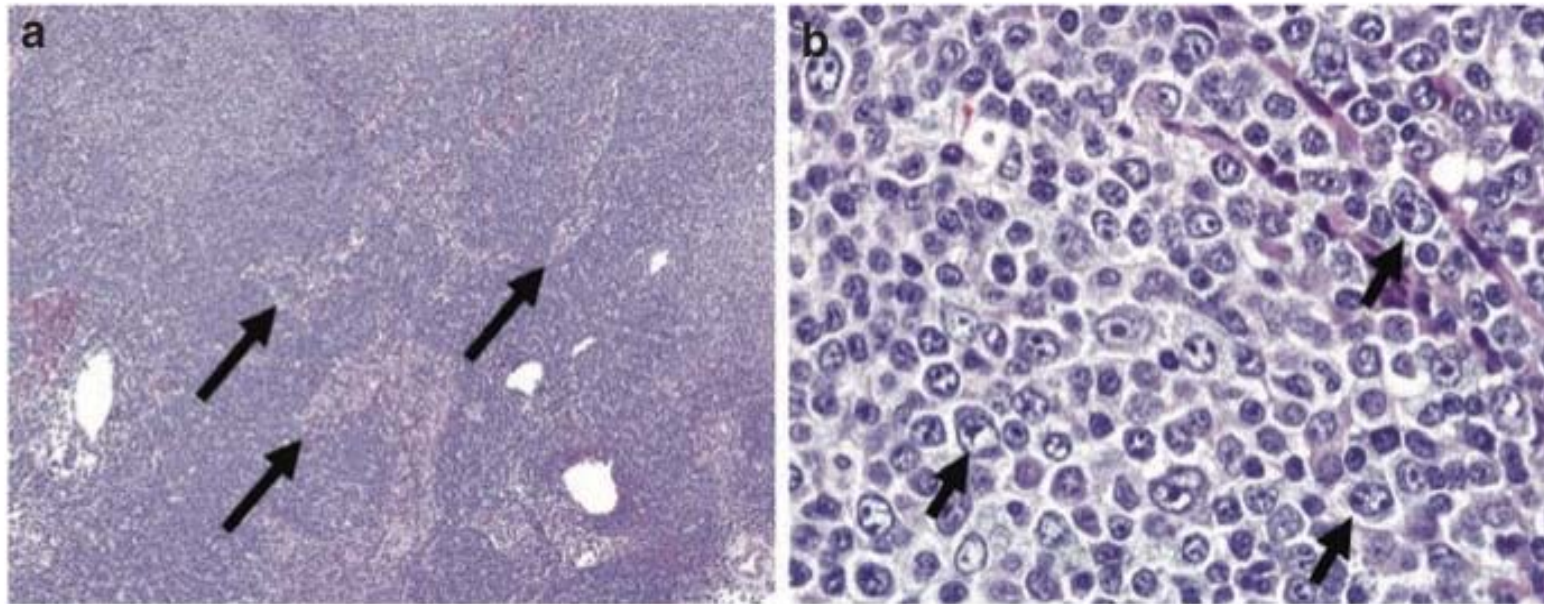
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ

Διατήρηση της αρχιτεκτονικής
του λεμφαδένα

- a) Πολλά ανοιχτά κολποειδή
- a) Πολλά πλάσμα κύτταρα,
μικρά λεμφοκύτταρα,
ελάχιστα transformed
κύτταρα
- b) & d) η ανοσοϊστοχημία για
κ και λ αλυσίδες
καταδεικνύουν
πολυκλωνικότητα . Τα
λεμφοζίδια είναι αρνητικά



ΤΥΠΟΥ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΩΣΗΣ

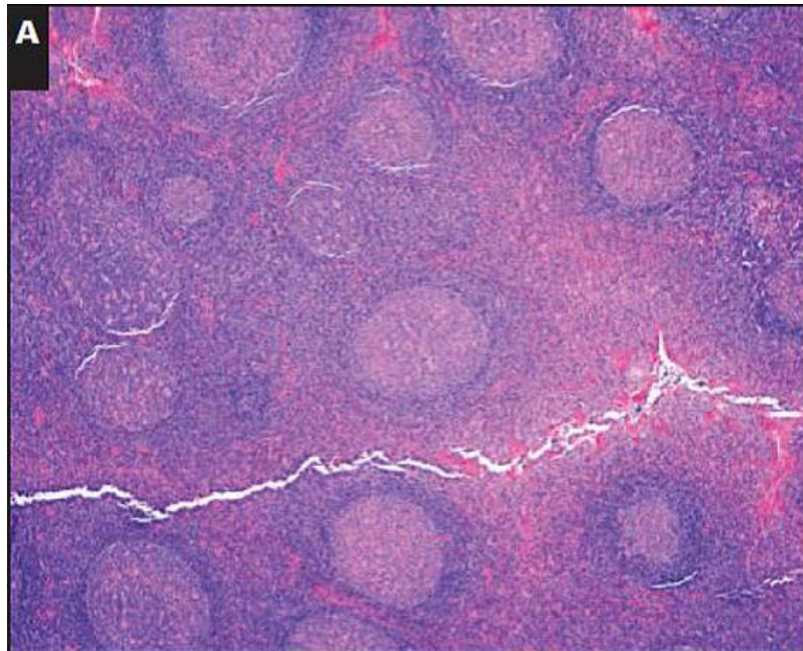


Διατήρηση των αρχιτεκτονικών χαρακτηριστικών του λεμφαδένα αλλά περισσότεροι ανοσοβλάστες . Η διάκριση από την ΛΜ των ανοσοεπαρκών είναι αδύνατη

FLORID FOLLICULAR HYPERPLASIA

Δεν διακρίνονται από τις μη ειδικές αντίστοιχες υπερπλασίες στα φυσιολογικά άτομα, εντούτοις μπορεί να σχηματίζουν ογκώδεις αλλοιώσεις. Έχουν ελάχιστους ανοσοβλάστες.

Υπάρχει μια γκρίζα ζώνη μεταξύ αυτών των αλλοιώσεων και των IM-PTLD



ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΚΗ PTLD (P-PTLD)

Πολύμορφες λεμφοπλασματοκυτταρικές υπερπλασίες που καταλύουν την αρχιτεκτονική των ιστών, δεν πληρούν όμως τα κριτήρια για τυπικό λέμφωμα όπως αυτά των ανοσοεπαρκών -5 έως 10%.

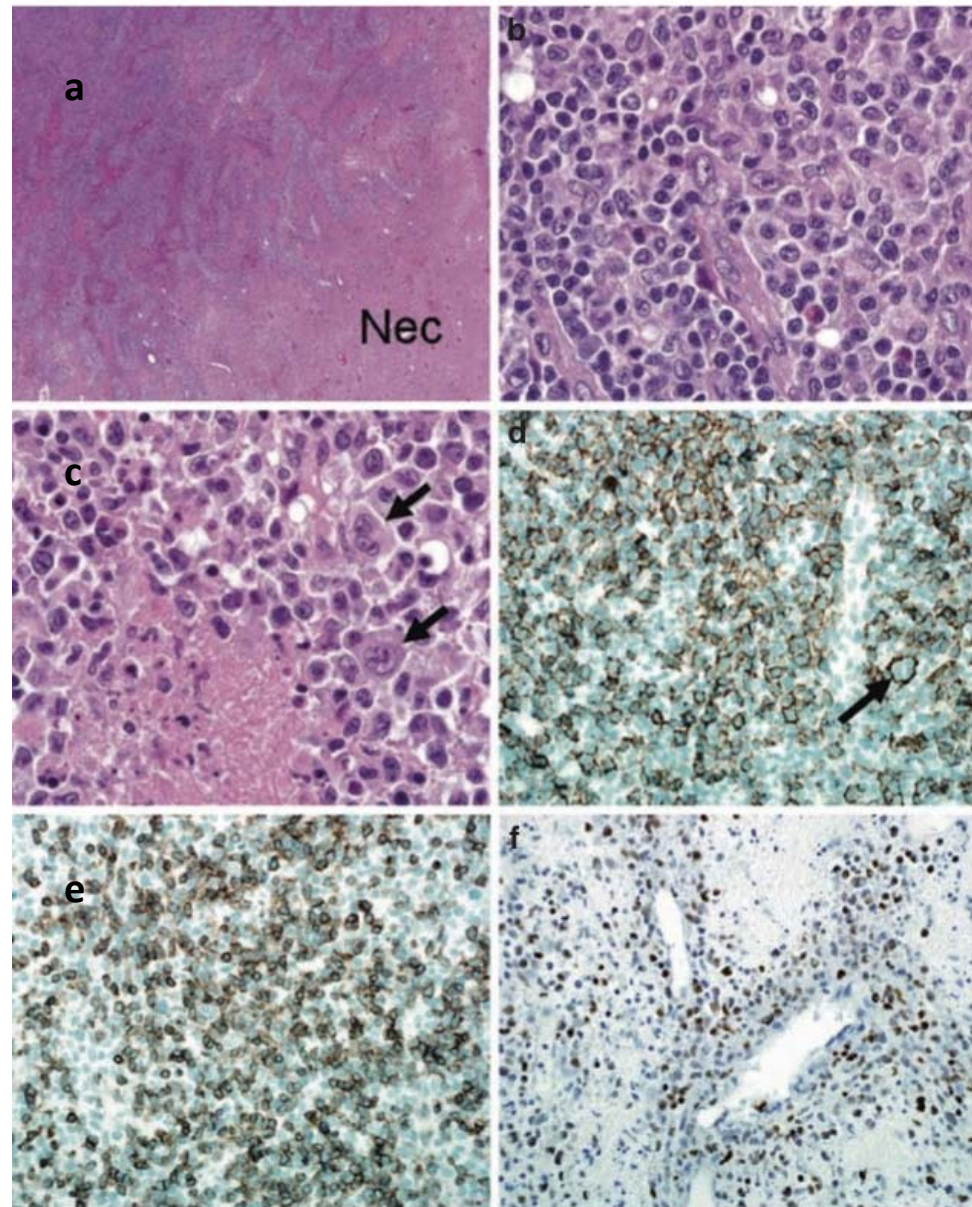
Χαρακτηρίζονται από εκτεταμένο πολλαπλασιασμό διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών (πλασματοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ιστιοκυττάρων, ηωσινοφίλων)

Αν και οι κλωνικές γενετικές αλλαγές είναι σπάνιες στις P-PTLDs, στο 50% παρατηρούνται μεταλλάξεις της BCL-6 και συσχετίζονται με επιθετική νόσο.

Οι P-PTLDs που εμφανίζονται στο 1^ο έτος είναι EBV (+)

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΚΗ PTLD

- a) Διάχυτη κατάλυση της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα με εκτεταμένες περιοχές ηωσινοφιλικής νέκρωσης
- b) Τα λεμφοκύτταρα ποικίλλουν σε μέγεθος και σχήμα και βαθμό ατυπίας
- c) Άτυποι ανοσοβλάστες κυρίως γύρω από τις νεκρωτικές περιοχές
- d) Υπάρχουν πολλά CD20+ B-λεμφοκύτταρα, περιλαμβανομένων των άτυπων R-S like
- e) Παρατηρούνται επίσης πολλά CD3+ T - λεμφοκύτταρα
- ς) Πολλά από τα κύτταρα είναι EBV+ όπως φαίνεται από από τη χρωση με in situ hybridization για EBER



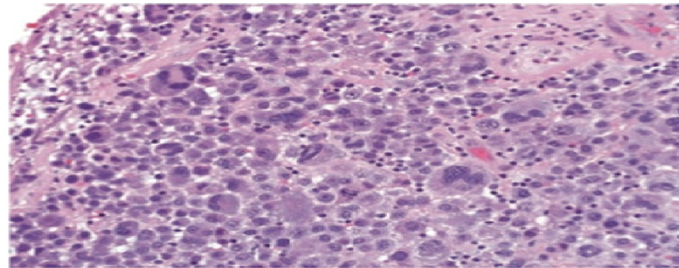
ΜΟΝΟΜΟΡΦΙΚΗ PTLD (M-PTLDS)

Ετερογενής ομάδα λεμφογενών/πλασματοκυτταρικών υπερπλασιών που πληρούν τα κριτήρια ενός από τα λεμφώματα ή πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα που αναγνωρίζονται στους ανοσοεπαρκείς- 70-80%.

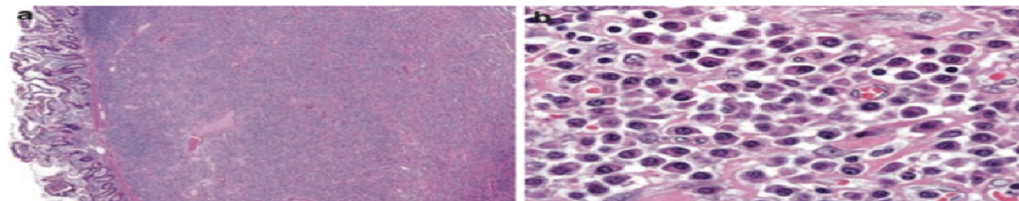
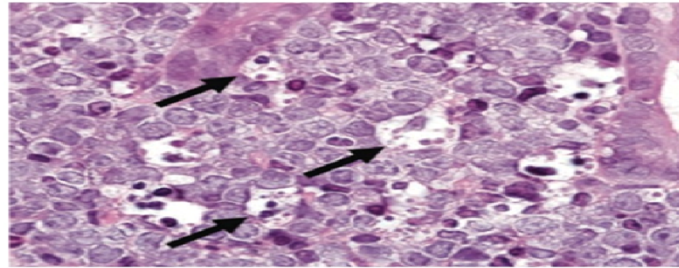
- ✧ Εξαίρεση στον ορισμό αυτό αποτελούν περιπτώσεις που μοιάζουν με λέμφωμα από μικρά Β-λεμφοκύτταρα και τα οποία δεν περιλαμβάνονται στην κατηγορία αυτή και δεν θεωρούνται PTLD. Εντούτοις σημειώνεται η παρουσία MALT στους μεταμοσχευμένους
- ✧ >80% είναι NHL, κυρίως DLBCL αν και σποραδικά συναντώνται BL, Πλασμαβλαστικό Λέμφωμα, PCM. Τα T- και NK- είναι σπανιότερα στο Δυτικό κόσμο. Σπάνια επίσης είναι και τα HL (<5% του συνόλου)

ΜΟΝΟΜΟΡΦΙΚΗ PTLD (M-PTLDS)

M-PTLD, τύπου πλάσμαβλαστικού
λεμφώματος, Αναπλαστικά
πλάσματοκύτταρα CD20-, CD138+,
κάρππα +, EBV+



M-PTLD τύπου BL στο 12δακτυλο.
Διάχυτη ανάπτυξη λεμφοκυττάρων και
"starry sky" εμφάνιση. Τα κύτταρα
έχουν τυπικό BL φαινότυπο (CD10+,
bcl6+, bcl2-, ki67) και αναδιάταξη
MYC



M-PTLD τύπου πλάσματοκυττώματος

ΜΟΝΟΜΟΡΦΙΚΗ PTLD

Διαφορές μεταξύ λεμφωμάτων στους ανοσοεπαρκείς και PTLD

Malignancy	Incidence	Incidence of tumour EBV positivity	Disease localization	Result of treatment by lowering extrinsic	Treatment
Classic lymphomas	0.02% of general population	Rare	Lymph nodes Extranodal <10% in HL & 10-35% in NHL	N/A	Rituximab Chemotherapy Transplant
PTLD	1-20% of transplant recipients	Common; 50-80% of all PTLDs	Much more common extranodal disease (67-90%)	May cause disease regression	Lowering IS Rituximab Chemotherapy Ex vivo generated CTLs

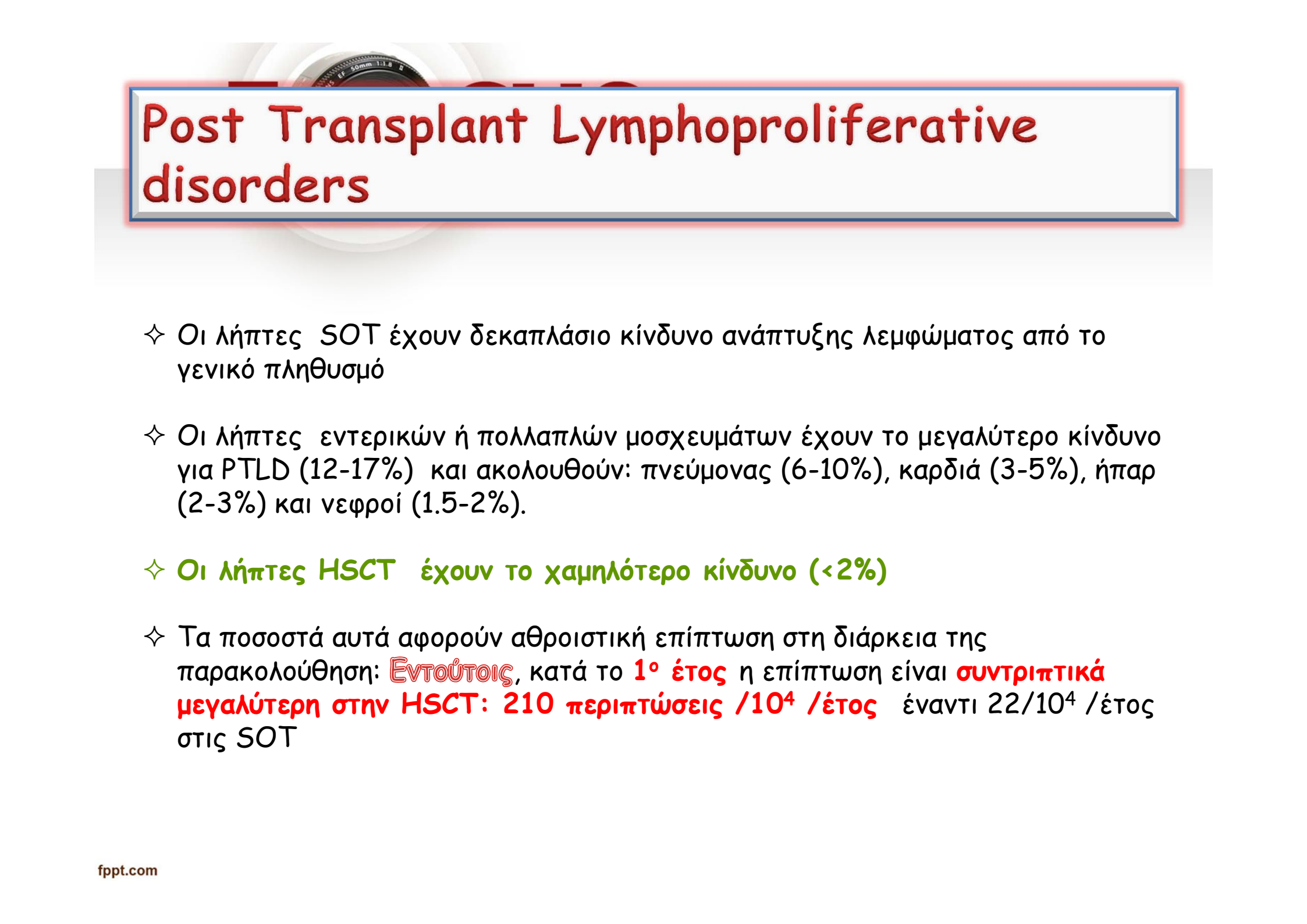
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κλινική εικόνα PTLDs

- Στην πλειοψηφία των ασθενών εκτεταμένη νόσος
- Εξωλεμφαδενική συμμετοχή συχνά (ΓΕΣ, ΚΝΣ)
- Συμπτώματα
 - Μη ειδικά: κόπωση, απώλεια βάρους, πυρετός
 - Σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης
 - Δυσλειτουργία του μοσχεύματος



... ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ
ΜΕΤΑΞΎ
PTLDS ΣΤΙΣ SOT
ΚΑΙ
PTLDS ΣΤΗΝ HSCT



Post Transplant Lymphoproliferative disorders

- ✧ Οι λήπτες SOT έχουν δεκαπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος από το γενικό πληθυσμό
- ✧ Οι λήπτες εντερικών ή πολλαπλών μοσχευμάτων έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για PTLD (12-17%) και ακολουθούν: πνεύμονας (6-10%), καρδιά (3-5%), ήπαρ (2-3%) και νεφροί (1.5-2%).
- ✧ Οι λήπτες HSCT έχουν το χαμηλότερο κίνδυνο (<2%)
- ✧ Τα ποσοστά αυτά αφορούν αθροιστική επίπτωση στη διάρκεια της παρακολούθησης: **Έντούτοις**, κατά το **1^ο έτος** η επίπτωση είναι **συντριπτικά μεγαλύτερη στην HSCT: 210 περιπτώσεις /10⁴ /έτος** έναντι 22/10⁴ /έτος στις SOT

Post Transplant Lymphoproliferative disorders

Σύγκριση των SOT-PTLD & HSCT-PTLD

(τροποποιημένο από Dharnidharka VR et al, Nature Reviews, 2016)

Transplant population	Incidence	Timing of PTLD development	EBV demonstrated in tumour	PTLD origin	Prognosis	Specific risk factors
SOT-PTLD	1-20% depending on the organ	Bimodal First 2 years & between 5th-10 th	Frequently EBV (+)	Recipient	Variable	EBV sero-mismatch, very young or very old recipients
HSCT-PTLD	<2%	Mainly early onset	Mainly EBV (+)	Donor	Variable	EBV sero-mismatch, higher grades of GVHD



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ο ρόλος του ΕΒΝ



«Το Μάιο 1976, ένας ασθενής στο Πανεπιστήμιο της Minnesota υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη 1 μήνα μετά την εμφάνιση ΙΜ στο συγκάτοικό του στο κολλέγιο. Ο λήπτης κατέληξε 4 εβδομάδες μετά από μια ταχέως εξελισσόμενη πολυκλωνική LPD σχετιζόμενη με ένα αυξημένο τίτλο ετερόφιλων αντισωμάτων, αύξηση των anti-VCA (viral capsid antigen) IgM και IgG τίτλων, και πολυκλωνική αύξηση των Igs στον ορό. Αυτή θεωρήθηκε ως μια περίπτωση βαρείας και μοιραίας ΙΜ που μεταδόθηκε από το συγκάτοικο, εντούτοις παρουσίαζε χαρακτηριστικά ενδεικτικά μιας επιθετικής λεμφογενούς κακοήθειας και αναφέρθηκε στη συνάντηση των παθολογοανατόμων λόγω των ασυνήθιστων μορφολογικών χαρακτηριστικών και της πολυκλωνικότητας. Ακολούθως παρατηρήθηκαν άλλες περιπτώσεις σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η κλινική και ιστολογική μορφή και η κλινική πορεία των ασθενών ήταν ποικίλλες, παρέχοντας πρώιμες ενδείξεις για το φάσμα της ιστολογίας, την εξέλιξη και την έκβαση αυτών των αλλοιώσεων. Η ασυνήθης κλινική εμφάνιση, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και οι νύξεις για το ρόλο του EBV οδήγησαν σε αυξημένο ενδιαφέρον για τη μελέτη αυτών και άλλων ασθενών τα επόμενα 2 έτη.»

"PTLDS" Dharnidharka VR et al, Springer 2010

EBV(+) & PTLD

Η EBV (+) PTLD είναι δυνατόν να προκύψει

- ① Ως 1γενής λοίμωξη όταν ένας EBV (-) λήπτης λάβει μόσχευμα από έναν EBV (+), δότη
- ② Όταν ο ιός προσβάλλει τον λήπτη στην κοινότητα στην περίοδο μετά από τη μεταμόσχευση
- ③ Ως αναζωπύρωση προηγηθείσας λοίμωξης

Οι μεταμοσχευμένοι που προσβάλλονται από τον ιό στην πρωιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση ως 1γενή λοίμωξη βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω απουσίας μνημονικής απάντησης απέναντι στον ιό

Μείζων παράγων που συμβάλλει στην ανάπτυξη της EBV+ PTLD είναι η IS για την πρόληψη της GVHD

Παρόμοια λεμφώματα έχουν περιγραφεί στους HIV+, τους ηλικιωμένους και τους ασθενείς με 1παθεις ανοσοανεπάρκειες. Το κοινό σημείο είναι η διαταραχή της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων

EBV(+) & PTLD

Το αινιγμα στην περίπτωση των μεταμοσχευμένων είναι:

Εφόσον όλοι λαμβάνουν ανοσοκαταστολή και η EBV λοίμωξη είναι παγκόσμια γιατί μόνο ένα ποσοστό αυτών αναπτύσσει PTLD???

E

CUS

στην...

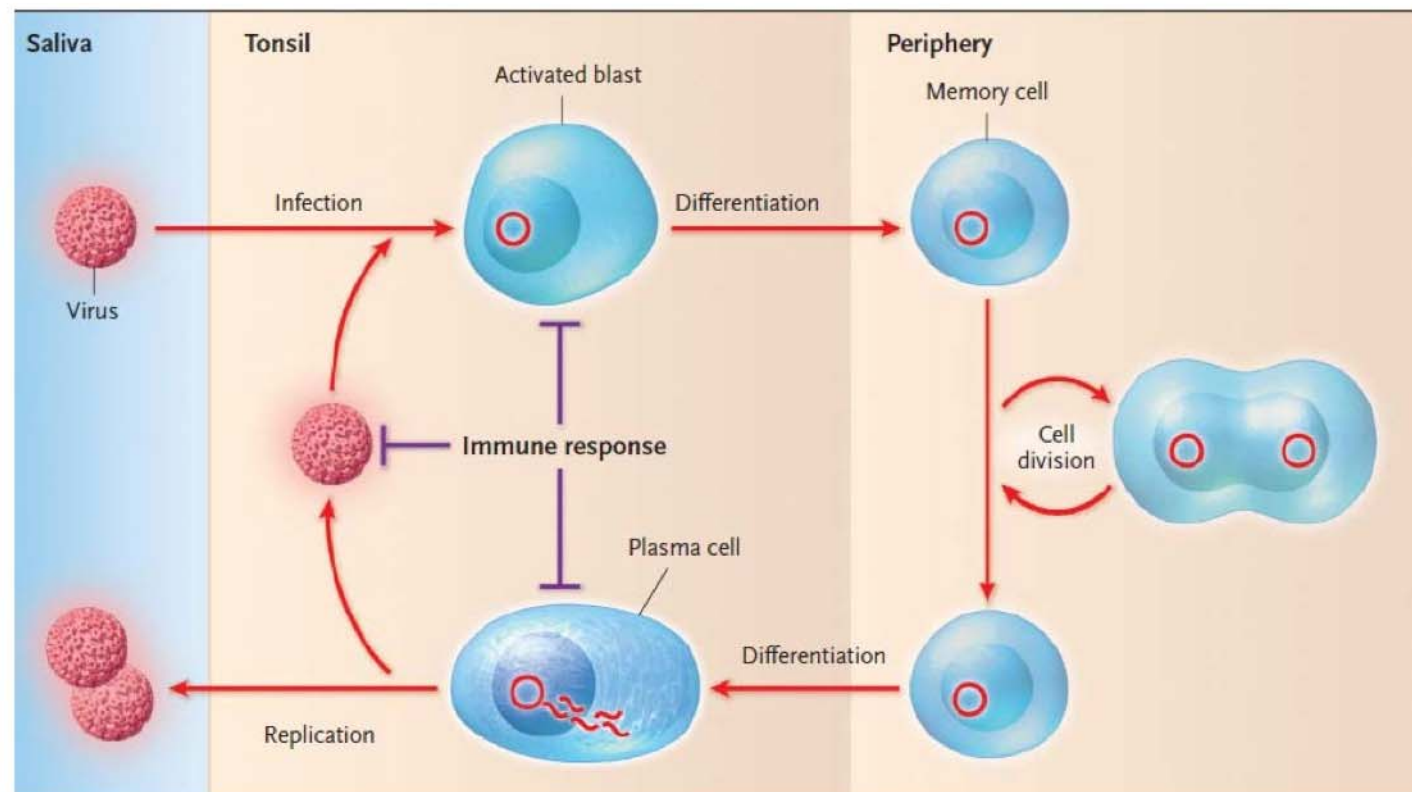


... EBV - λοίμωξη: a wolf in
sheep's clothing ? (

EBV-χαρακτηριστικά λοίμωξης

- 1) γ-ερπητοϊός (HHV-4)
- 2) Γονιδίωμα που περιλαμβάνει 100 γονίδια
- 3) >90% οροθετικότητα στους ενήλικες παγκοσμίως
 - Υποκλινική λοίμωξη vs IM (έκθεση σε μεγαλύτερη ηλικία)
 - Μετάδοση με το σίελο («νόσος του φιλιού»)
- 4) Κύτταρα ξενιστές: κυρίως Β-λεμφοκύτταρα, αλλά και Τ-, και επιθηλιακά
- 5) Ισχυρή ανοσολογική απάντηση κατά την πρωτολοίμωξη («λυτικό πρόγραμμα»)
 - Τα μονοπύρηνια κύτταρα της IM είναι τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα που ανταποκρίνονται στην ισχυρά ανοσογόνο λυτική φάση του ιού
- 6) Δια βίου παραμονή του ιού στα μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα μέσω της ενεργοποίησης του «προγράμματος λανθάνουσας -latency- κατάστασης»

ΜΙΑ ΗΜΕΡΑ ΣΤΗ ΖΩΗ ΤΟΥ EBV..



Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"

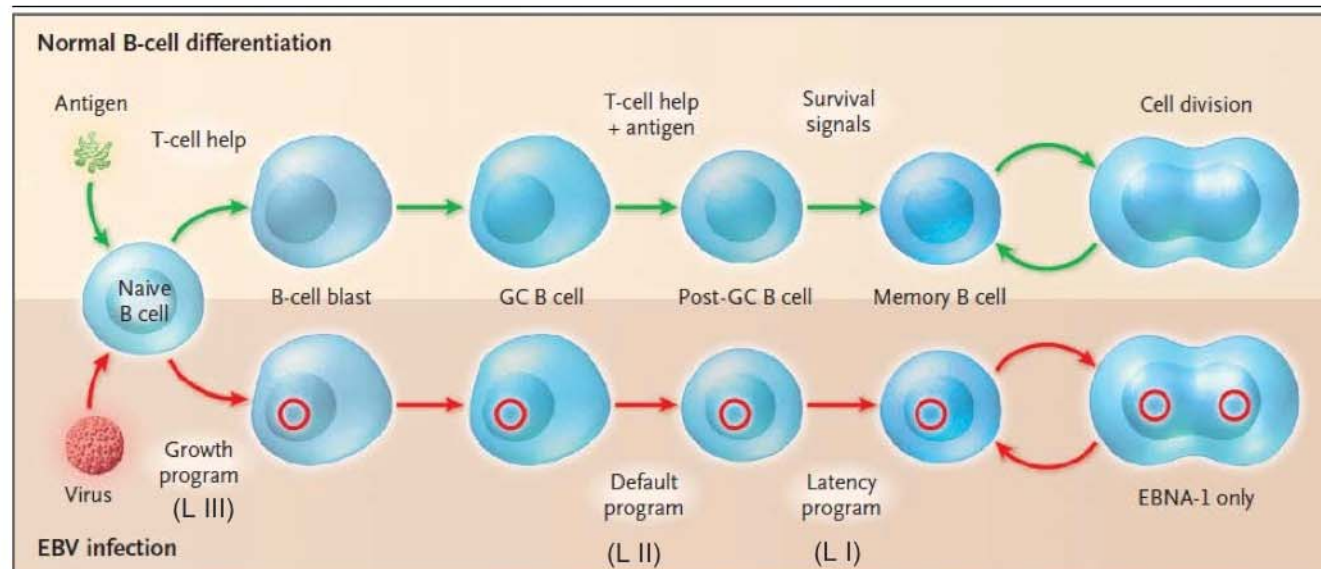
EBV: ακολουθώντας το πρόγραμμα...

ΛΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ : αναπαραγωγή του ιού -καταστροφή του κυττάρου
ξενιστή

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ :

Ανεξάρτητη από επίδραση αντιγόνου ενεργοποίηση/ωρίμανση Β-λεμφοκυττάρου
Δια βίου παραμονή στα Β-μνημονικά λεμφοκύτταρα
Δημιουργία «ιικής δεξαμενής» ικανής για αναζωπύρωση/μετάδοση

Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"



EBV: ακολουθώντας το πρόγραμμα...

"Latency" πρόγραμμα:

-10 γονίδια

-Πρότυπα ιικής γονιδιακής έκφρασης ανάλογα με τη φάση στη ζωή του κυττάρου

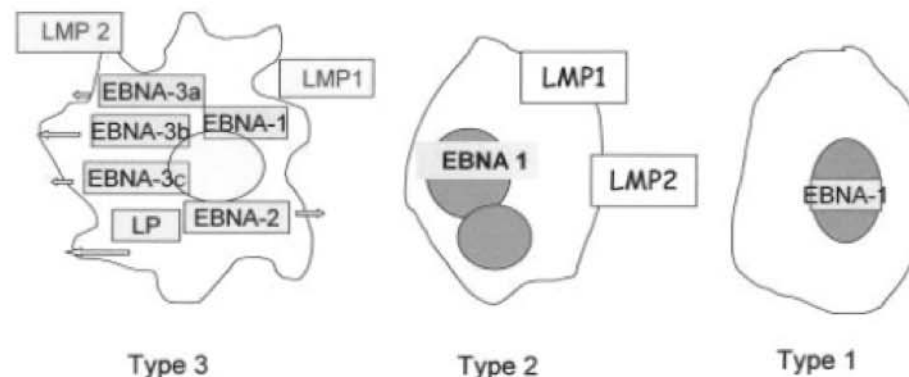
Paul Martin, 2015 "PTLD presentation"

Table 1. Five Transcription Programs Used by EBV to Establish and Maintain Infection.

Type of Infected B Cell*	Program	Genes Expressed	Function of the Program
Naive cell	Growth (Latency III)	<i>EBNA-1</i> through <i>EBNA-6</i> , <i>LMP-1</i> , <i>LMP-2A</i> , and <i>LMP-2B</i>	Activates B cell
Germinal-center cell	Default (Latency II)	<i>EBNA-1</i> , <i>LMP-1</i> , and <i>LMP-2A</i>	Differentiates activated B cell into memory cell
Peripheral-blood memory cell	Latency (Latency 0)	None	Allows lifetime persistence
Dividing peripheral-blood memory cell	<i>EBNA-1</i> only (Latency I)	<i>EBNA-1</i>	Allows viral DNA in latency-program cell to divide
Plasma cell	Lytic	All lytic genes	Replicates virus in plasma cell

- EBV latency: meet the players

- EBNA1: maintains viral DNA replication (*not expressed on MHC I)
- EBNA2: master regulator of viral gene expression (eg, LMP1 & LMP2)
- LMP1: upregulates Bcl-2, A20, cFLIP (anti-apoptosis) and activates NF- κ B, MAPK, PI3K/Akt pathways (pro-proliferation).
- LMP2: antigen independent BCR signaling modulation
- EBER1/2: non-polyadenylated RNAs, induce secretion of IL-10 (suppression of cytotoxic T-cells). Abundant in latently infected cells (IHC staining).



EBV: a transformative experience...

Συσχετίζεται με διάφορες ανθρώπινες κακοήθειες

- B-κυτταρικής αρχής: BL, HL, DLBCL, PEL, 1παθες λέμφωμα ΚΝΣ, PTLD
- T/NK-κυτταρικής αρχής: εξωλεμφαδενικό NK/T, επιθετική NK λευχαιμία, AITL
- Συμπαγείς όγκους: ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, γαστρικό αδενοκαρκίνωμα

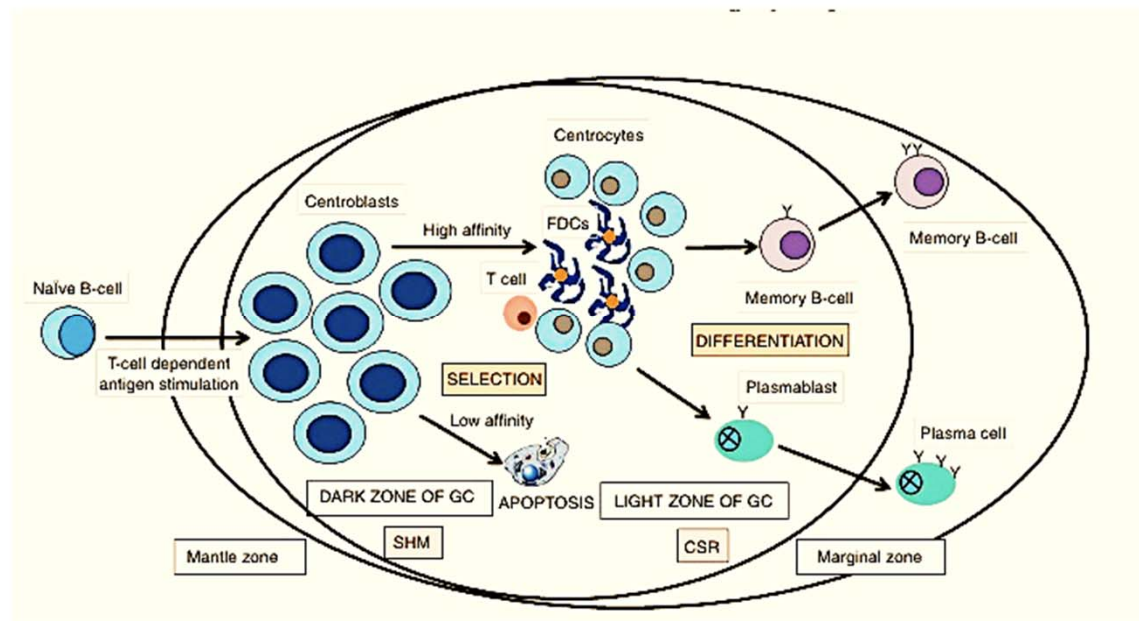
Ανοσοεπαρκείς και μη ξενιστές

Table I. Expression of Epstein-Barr virus (EBV) latent genes.

Latency type	EBER	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP1	LMP2	BARTs	Condition
I	+	+	—	—	—	—	+	Burkitt lymphoma
II	+	+	—	—	+	+	+	HL, T-cell lymphoma, PEL
III	+	+	+	+	+	+	+	LPD, AIDS, infectious mononucleosis
IV	+	±	—	—	—	—	?	Healthy carrier

EBNA, EBV nuclear antigen; LMP, latent membrane protein; EBER, EBV-encoded RNA; BARTs, Bam HI rightward transcripts; HL, Hodgkin lymphoma; PEL, primary effusion lymphoma; LPD, lymphoproliferative disease; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome with LPD; ?, not known.

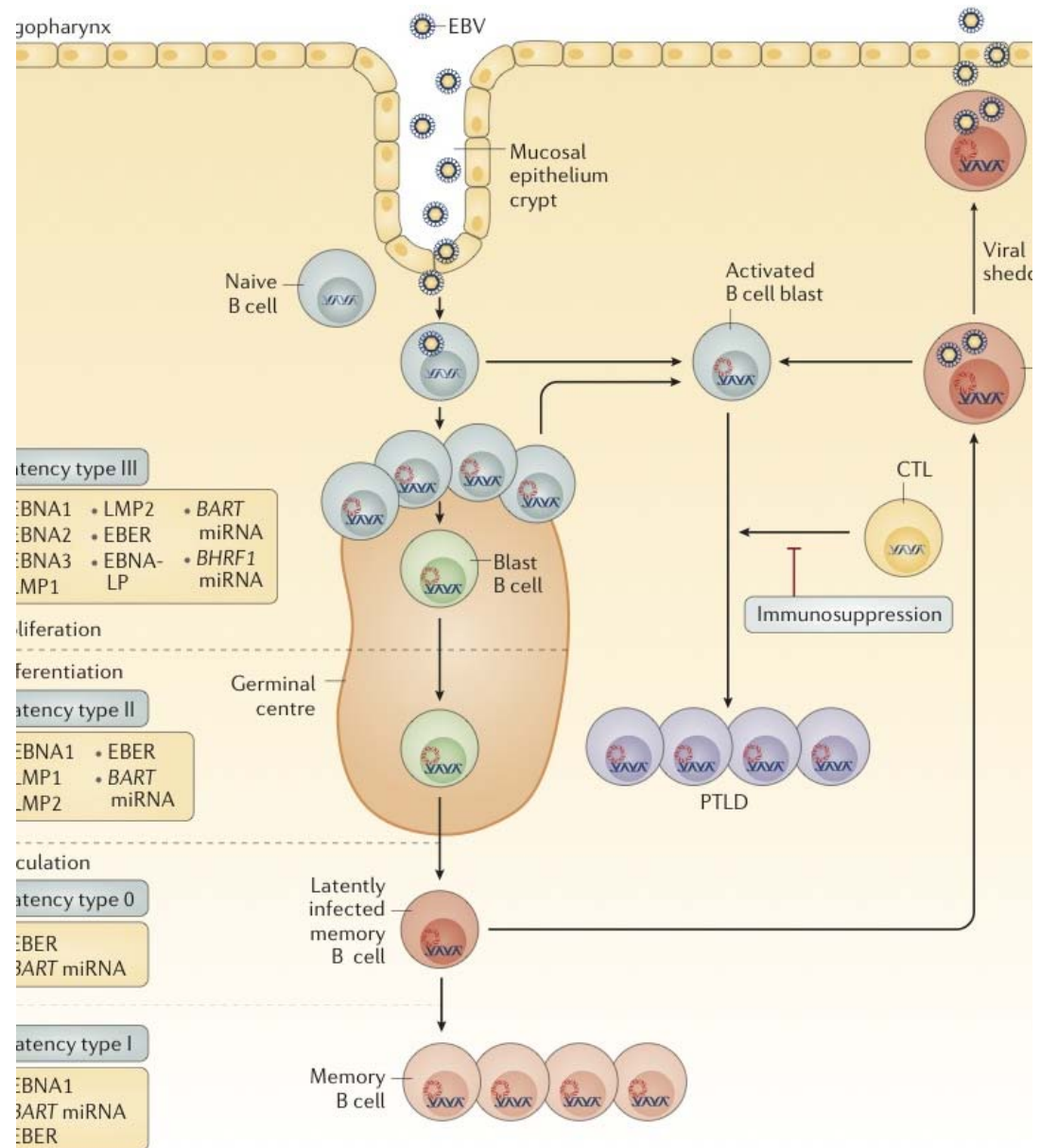
Μετά τον εξαρτώμενο από T-λεμφοκύτταρα αντιγονικό ερεθισμό, τα παρθένα (naïve) B-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στα 2γενή λεμφικά όργανα (πχ αμυγδαλές, λεμφαδένες ή βλεννογόνους, διαφοροποιούνται σε κεντρο-βλάστες και ακολούθως πολλαπλασιάζονται στη σκοτεινή ζώνη των βλαστικών κέντρων. Εκεί υφίστανται (SHM). Οι κεντροβλάστες μετακινούνται στη φωτεινή ζώνη όπου διαφοροποιούνται σε κεντροκύτταρα και υφίστανται (CSR). Τα T-λεμφοκύτταρα και τα λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα (FDCs) συμβάλλουν στην εκ νέου επανάδιδεργση των κεντροκυττάρων με το αντιγόνο. Τα B-λεμφοκύτταρα με χαμηλής συγγένειας Ig υποδοχέα (σχεδόν το 90% των B-λεμφοκυττάρων!!!) εξαλείφονται με τη διαδικασία της απόπτωσης, ενώ ένα μικρό τμήμα των κεντροκυττάρων με υψηλή συγγένεια για το αντιγόνο επιλέγονται να διαφοροποιηθούν είτε σε μνημονικά B-λεμφοκύτταρα είτε σε πλασματοκύτταρα. Η αντίδραση του βλαστικού κέντρου συνδέεται με αλλαγή στον A/Φ των B-λεμφοκυττάρων: για παραδειγμα οι CBs εκφράζουν BCL-6 στο βλαστικό κέντρο; Κατά την έξοδο από το βλαστικό κέντρο αυτή η έκφραση καταστέλλεται και τα κύτταρα εκκφράζουν IRF4 (MUM1). Επομένως, φυσιολογικά τα B-λεμφοκύτταρα δεν συνεκφράζουν BCL6 & MUM1: αυτό συμβαίνει μόνο στην κακοήγη εξαλλαγή.



Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΛΑΣΤΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

Από τον κύκλο ζωής του EBV στην ανάπτυξη της PTLD...

Ο EBV εισέρχεται μέσω του οροφάρυγγα και διεισδύει στο βλεννογονικό επιθήλιο. Μολύνει τα υποβλεννογόνια Β-λεμφοκύτταρα, επιβάλλοντας την έκφραση των ιικών γονιδίων καθώς το μολυσμένο Β-λεμφοκύτταρο διέρχεται το βλαστικό κέντρο και ωριμάζει. Κάποια μολυσμένα μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα σε "latency" αφήνουν το βλαστικό κέντρο και επιμένουν ενώ σποραδικά κάποια άλλα ωριμάζουν σε πλασματοκύτταρα που ελευθερώνουν "virions" στο σίελο. Ο πολλαπλασιασμός των μολυσμένων Β-λεμφοβλαστών εμποδίζεται από τα ειδικά για τον EBV CD8 CTLs. Εντούτοις, η εξωγενής και μη ειδική ανοσοκαταστολή διαταράσσει την CTL διαμεσολαβούμενη παρεμπόδιση, επιτρέποντας τον πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοβλαστών και την ανάπτυξη PTLD.



FCUS στην...



... στρατηγικές διαφυγής του EBV
από την ανοσολογική επιτήρηση

«EBV: bag of tricks»

Martinez OM & Krams SM: Transplantation 2017, publish ahead of print

EBV: immune evasion strategies...

① Παραγωγή κυτοκινών

① Παρεμβολή στις οδούς παρουσίασης αντιγόνων

① Κωδικοποίηση miRNA - Μετα-μεταφραστική ρύθμιση γονιδίων

Παραγωγή κυτοκινών

Ο EBV κωδικοποιεί διάφορες πρωτεΐνες που μπορούν να καταστείλουν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή : ***το πιο τρανταχτό παραδειγμα αφορά την IL-10.***

BCRF1: παράγει μια πρωτεΐνη του λυτικού κύκλου την νIL-10 (ομολογία με την cIL-10) με ανοσοτροποποιητικές ικανότητες

Μπορεί να αναστείλει τα τάξης I HLA, ICAM και τη B7 έκφραση στα ανθρώπινα μονοκύτταρα

Μολυσμένα από τον EBV MC: αυξημένα επίπεδα IFN γ , IL-2, IL-10, TNF: συνεισφορά στην καταστολή του προφλεμονώδους κυτταρικού περιβάλλοντος
Το LMP-1 ελέγχει την παραγωγή της IL-10, διαταρασσοντας την ανοσιακή απόκριση

Παρεμβολή στις οδούς παρουσίασης αντιγόνων

Η πρωτεΐνη του λυτικού προγράμματος BNLF2a παρεμβάλλεται στην «φόρτωση» των πεπτιδίων στα τάξης I μόρια

Το ίδιο και άλλες πρωτεΐνες του ιού όπως η BGLF5 και η BILF1

Παρεμβολή υπάρχει και στην οδό των τάξης II που είναι σημαντικής για τη δραστικότητα των CD4+

Κωδικοποίηση miRNA - Μετα-μεταφραστική ρύθμιση γονιδίων

EBV : ο 1ος ιός που βρέθηκε να κωδικοποιεί miRNA που συμμετέχουν στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, του μεταβολισμού και της επιβίωσης των μολυσμένων κυττάρων



Διαταραχή στην αναγνώριση και εξάλειψη από το ανοσολογικό σύστημα

① Στα αντιικά CD4+, CD8+ σε διάφορα επίπεδα

I. Ενεργοποίηση

II. Παραγωγή IL-12

III. Παρουσίαση αντιγόνων

F

CUS

στις ...

... EBV (-) PTLDs B-κυτταρικής
αρχής

❖ EBV negative aggressive B-cell lymphomas of donor origin after alloSCT: a report of 3 cases

I. 3 περιπτώσεις μονομορφικής B-PTLD (Gray zone lymphoma, plasmablastic lymphoma, CNS lymphoma)

II. Προέλευση δότη (microsatellite analysis σε δείγματα βιοψιών τω ληπτών πριν την αλλοΜΑΚ και σε δείγματα του λεμφώματος)

III. Εμφανιση μετά από μακρά λανθάνουσα κατάσταση (4-12 χρόνια μετά την αλλοΜΑΚ_ (tumor-specific product ανιχνευσιμο 3 χρόνια πριν την εμφανιση του λεμφώματος.. Όχι όμως και στις αρχικές μετά τη μεταμόσχευση)

IV. Ιστορικού σοβαρου GVHD-παρατεταμένη ανοσοκαταστολή

Πάντως ελάχιστα πράγματα είναι γνωστά αν και φαίνεται η συχνότητα τους να αυξάνει

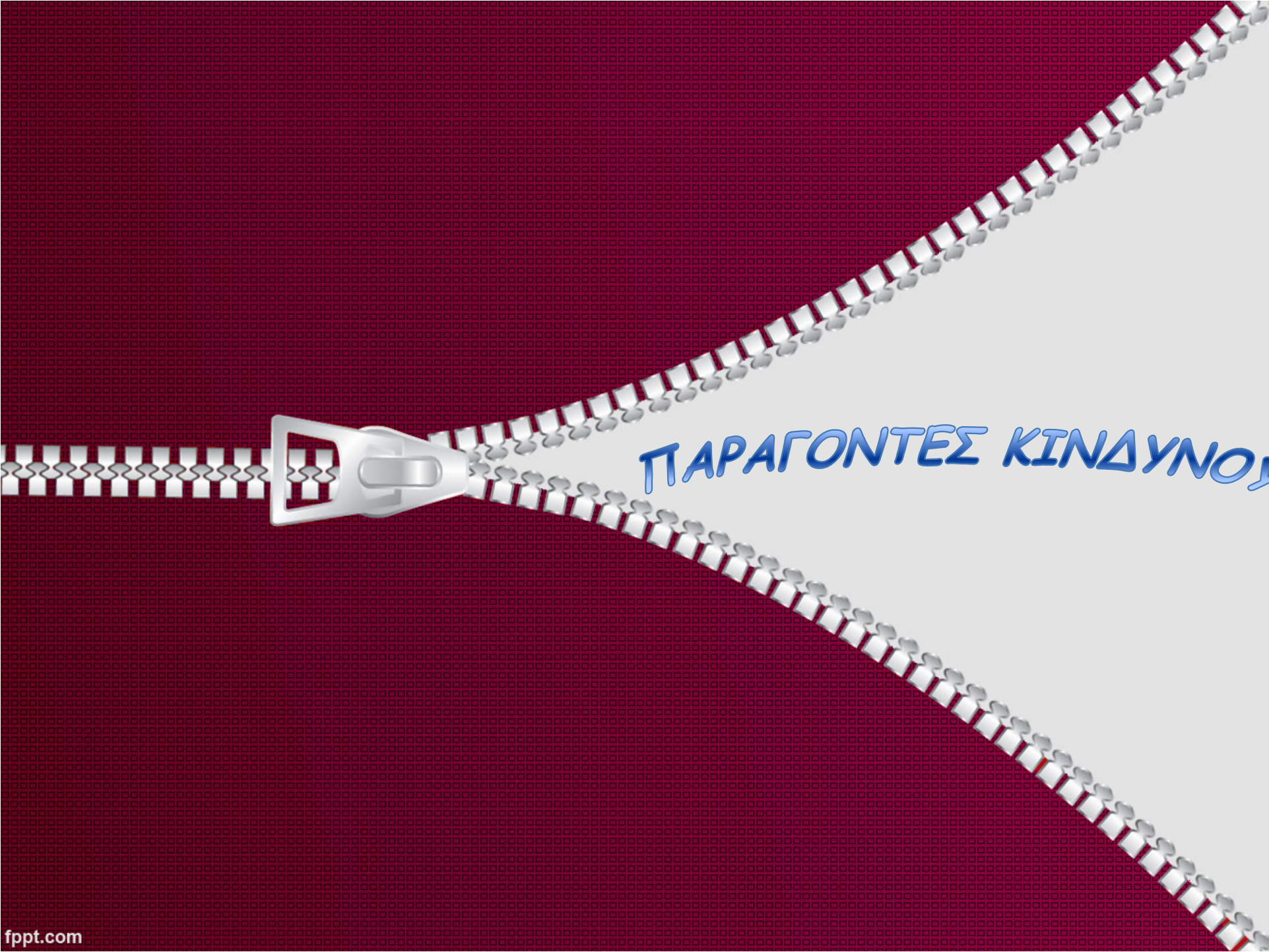
Genetic landscape of T- and NK-cell post-transplant lymphoproliferative disorders

Margolskee E. et al., Oncotarget 2016; 7(25): 37636-48

ΜΕΛΕΤΗ: σχεδιασμός & αποτελέσματα

17 T-PTLDS & 2 NK-PTLDS

- ❖ Αναλύθηκαν 465 γονίδια σχετιζόμενα με νεοπλάσματα
- ❖ Οι πιο συνήθεις μεταλλάξεις ήταν σε γονίδια επιγενετικών τροποποιητών (TET2, KMT2C, KMT2D, DNMT3A, ARID1B, ARID2, KDM6B) και αδρανοποίηση του TP53 από μετάλλαξη ή έλλειψη
- ❖ Ακολουθούσαν μεταλλάξεις στα γονίδια της οδού JAK/STAT
- ❖ Οι μεταβολές αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στα PTCL

A red zipper with a silver pull tab is shown against a dark red background with a fine grid pattern. The zipper is partially unzipped, revealing a light gray area behind it. The text "ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ" is written in blue, stylized Greek letters across the unzipped section.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

"Risk factors for lymphoproliferative disorders after allo-HSCT"

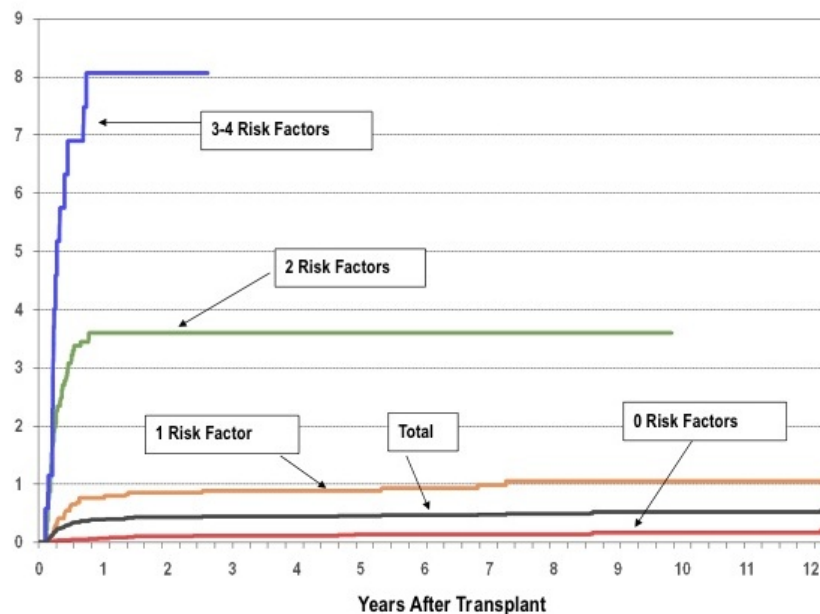
Landgren et al, BLOOD 2009

- ✧ Επικαιροποίηση προηγούμενης μελέτης
- ✧ 26901 ασθενείς από 271 κέντρα
- ✧ PTLDs σε 127. Το 83% εντός του 1^{ου} έτους
- ✧ Ως μείζονες παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν

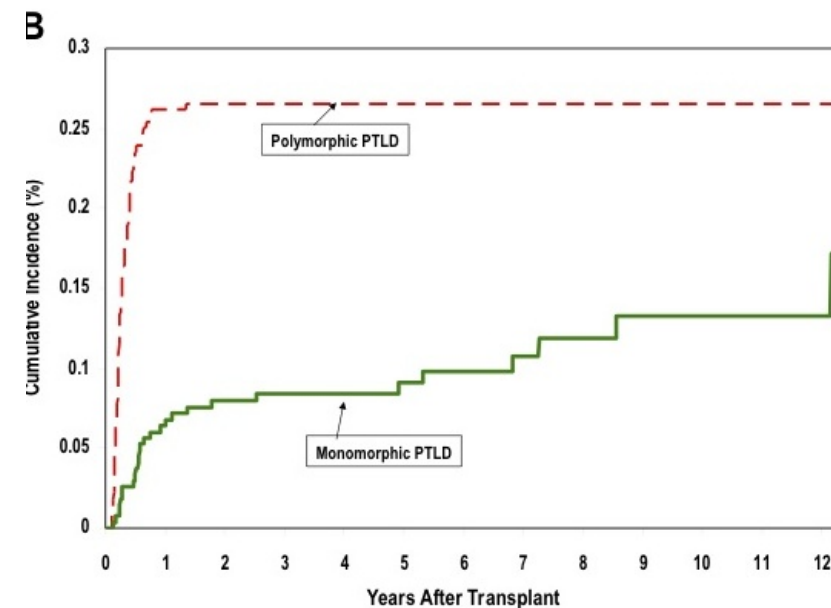
- 1) Αφαίρεση Τ-λεμφοκυττάρων
- 2) Χρήση ATG ως πρόληψη του aGVHD
- 3) Μη συγγενείς δότες/ «mismatched» μοσχεύματα (όταν χρήση ATG)
- 4) Ηλικία ≥ 50 ετών κατά την αλλο-ΜΑΚ
- 5) 2^η μεταμόσχευση

"Risk factors for lymphoproliferative disorders after allo-HSCT"

Αθροιστική επίπτωση των PTLDs μετά HSCT ανάλογα με την ομάδα κινδύνου



Αθροιστική επίπτωση των πολυμορφικών vs μονομορφικών PTLDs μετά HSCT



“Risk factors for EBV-related PTLD after allo-HSCT”

Uhlin et al, Hematologica 2014

- ✧ 1021 ασθενείς στο Karolinska 1996-2011
- ✧ Αναδρομική μελέτη παραγόντων κινδύνου και έκβασης
- ✧ Η πλειοψηφία των PTLD (~90%) έχει B-λεμφοκυτταρική προέλευση
- ✧ 402 RIC & 619 MA
- ✧ ATG σε 705 (σε όλους τους unrelated & mismatched & με μη κακοήθη νοσήματα

“Risk factors for EBV-related PTLD after allo-HSCT”

- ✧ PTLD σε 40/1021 (4%)
- ✧ Διαμεσος χρόνος εμφάνισης 71 ημέρες (38-1199). Στο 75% των ασθενών στις πρώτες 100.
- ✧ Η πλειοψηφία των PTLD (~90%) έχει B-λεμφοκυτταρική προέλευση
- ✧ Αύξηση της επίπτωσης από 2% πριν το 1998 σε >6% μετά το 2011
- ✧ Στην πολυπαραγοντική ανάλυση αναγνωρίσθηκαν ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου: HLA-mismatch, EBV ορολογική διαφορά μεταξύ λήπτη & δότη (λήπτης - και δότης +), RIC, α-GVHD grade II-IV, σπληνεκτομή, έγχυση μεσεγχυματικών κυττάρων
- ✧ 3ετης επιβίωση 20% στους PTLDs έναντι 62% αυτών που δεν εμφάνισαν PTLD

Absence of PTLD after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis

kanakry et al, Biol Blood Mar Transp;2013; 19:1514-7

- ΥΠΟΒΑΘΡΟ: Οι μέθοδοι προφύλαξης από την GVHD επηρεάζουν την ανοσιακή αποκατάσταση μετά την αλλο-ΜΑΚ και τροποποιούν τον κίνδυνο για PTLD
 - ❖ Κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος εντός του 1^{ου} έτους
 - ❖ Η T-depletion (π.χ. με τη χορήγηση ATG) αυξάνει τον κίνδυνο
 - ❖ Η χορήγηση εναλλακτικών μοσχευμάτων MUD, Haplo, UCB αυξάνει τον κίνδυνο
 - ❖ Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς ακόμη και εμμένουσα EBV DNA αιμία δεν προβλέπει την ανάπτυξη PTLD

Absence of PTLT after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis

kanakry et al, Biol Blood Mar Transp;2013; 19:1514-7

Characteristic	Value
Age, yr, median (range)	52 (18-75)
Male, n (%)	448 (57)
Diagnosis, n (%)	
AML or myelodysplastic syndrome	308 (39)
Mature B cell neoplasm	236 (30)
Acute lymphoblastic leukemia	69 (9)
Myeloproliferative neoplasm, including CML	52 (7)
Hodgkin's lymphoma	48 (6)
Mature T cell or natural killer cell neoplasm	36 (5)
Hemoglobinopathy or thalassemia	17 (2)
Aplastic anemia or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	9 (1)
Bilineage leukemia	7 (1)
Histiocytic or dendritic cell neoplasm	2
Lymphomatoid granulomatosis	1
Conditioning regimen, n (%)	
Reduced-intensity	456 (58)
Myeloablative	329 (42)
ATG-containing conditioning regimen, n (%)	14 (2)
Donor, n (%)	
HLA-haploidentical*	396 (50)
HLA-matched related	259 (33)
HLA-matched or 1 antigen-mismatched unrelated	130 (17)

Allograft source, n (%)	
Marrow, T cell replete	748 (95)
Peripheral blood, T cell replete	37 (5)
GVHD prophylaxis, n (%)	
PTCy alone	313 (40)
PTCy on days +3 and +4	302
PTCy on day +3	11
PTCy on days +3 and +4/MMF/tacrolimus [†]	382 (49)
PTCy on days +3 and +4/MMF [‡]	55 (7)
PTCy on day +3/MMF/tacrolimus [§]	20 (2)
PTCy on days +3 and +4/MMF/sirolimus	15 (2)
Rituximab ≤12 months after allo-BMT, n (%)	63 (8)
HLA-haploidentical	55/396 (14)
HLA-matched related	8/259 (3)
HLA-matched or 1 antigen-mismatched unrelated	0/130
DLI ≤12 months after allo-BMT, n (%)	57 (7)
HLA-haploidentical	13/396 (3)
HLA-matched related	41/259 (16)
HLA-matched or 1 antigen-mismatched unrelated	3/130 (2)

Absence of PTLD after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis

kanakry et al, Biol Blood Mar Transp;2013; 19:1514-7

- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

- ❖ 785 αλλοΜΑΚ με PTCY: από αυτούς 762 με «επαρκή» παρακολούθηση δηλ τουλάχιστον για 1 ετος
- ❖ Χωρίς routine EBV - monitoring
- ❖ Καποιοι έλαβαν DLI για άλλο λόγο
- ❖ Κανένας δεν έλαβε CTLs
- ❖ Ευρήματα συμβατά και με άλλες μελέτες
- ❖ Διάφορες υποθέσεις: καταστροφή μολυσμένων κυττάρων δότη & δέκτη, σχετική διατήρηση των ειδικών για τον EBV μνημονικών Τ-λεμφοκυττάρων, ταχεία ανοσιακή αποκατάσταση
- ❖ Ο έλεγχος των υποθέσεων αυτών βρίσκεται σε εξέλιξη

Splenectomy prior to allogeneic hematopoietic SCT increases the risk of PTLD

Letter to the editor, Uhlin M. et al. Bone Mar Transpl
2014; 49: 463-4

Karolinska 1995-2012

Αναδρομική μελέτη για την επίδραση της σπληνεκτομής στην έκβαση των ασθενών

Βρέθηκε ότι το μόνο στο οποίο διέφεραν οι ασθενείς ήταν η εμφάνιση της PTLD

Ερμηνεία: στο σπλήνα εδράζονται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα κάποιοι υποπληθυσμοί των Β-λεμφοκυττάρων (CD5+ B1) οι οποίοι εξασκούν σημαντική ανοσορρυθμιστική δράση. Εξού και η σπληνεκτομή ευνοεί την ανάπτυξη των EBV-blasts

Πρόβλημα της μελέτης: περιελάμβανε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε MA & RIC το οποίο έχει συσχετισθεί με αυξημένη επιπλοκή PTLD

Επίσης αρκετοί από αυτούς είχαν πάρει ATG

Στην ανάλυση των υποκατηγοριών πάντως φαίνεται κάπως αυξημένη επιπλοκή μεταξύ αυτών που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και είχαν λάβει ATG

Donor CD4 T cell diversity determines virus reactivation in patients after HLA-matched allogeneic

Ritter J. et al. Am J Transpl 2015; 15: 2170-9

1. Η καθυστερημένη ανοσολογική αποκατάσταση των Τ-λεμφοκυττάρων στους λήπτες αλλο-ΜΑΚ συσχετίζεται με αύξηση στην ενεργοποίηση ιών σε λανθάνουσα κατάσταση
2. Μελέτη των γονιδιακών αναδιατάξεων του TCR- β σε CD4+ και CD8+ σε 23 δότες πριν και μετά χορήγηση GCSF
3. Δεν υπήρχε διαφορά πριν και μετά τη χορήγηση GCSF
4. Τα CD4+ επιδεικνύουν μεγαλύτερη ποικιλία στον TCRβ από τα CD8 ανεξάρτητα από τη χορήγηση GCSF
5. Η ποικιλία στο ρεπερτόριο του TCRβ στα CD8 μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας
6. Εντούτοις, η συσχέτιση του ρεπερτορίου των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων του δότη με τα κλινικά δεδομένα αποκάλυψε ότι ευρύτερο ρεπερτόριο συσχετίζεται με μικρότερη συχνότητα ενεργοποίησης CMV και EBV
7. Ανάλογη συσχέτιση δεν ανευρέθηκε για τα CD8

Risk factors and predictive scoring system for post-transplant lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cells transplantation

Fujimoto et al. Biol Blood Marr Transplant 2019

- ❖ Aplastic anemia was identified as a significant risk factor for PTLD.
- ❖ Cord blood had an approximately 2-fold higher risk than other donors.
- ❖ Antithymocyte globulin use increased the risk of PTLD in a dose-dependent manner.
- ❖ A risk scoring system predicted PTLD risk before transplantation (ATG, Donor type, AA)



... EBV-associated PTLDs after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases

Sanz et al. Bone Marrow Transpl 2015

- ✧ Αναδρομική μελέτη της επίπτωσης, κλινικών & ιστολογικών χαρακτηριστικών, παραγόντων κινδύνου και πρόγνωσης ασθενών με EBV - σχετιζόμενων PTLDs
- ✧ 288 ασθενείς σε ένα κέντρο 5^{ος} 1997-12^{ος} 2012
- ✧ Όλοι είχαν λάβει ATG (6-8 mg/kg) στο σχήμα προετοιμασίας: 241 με MAC και 47 RIC
- ✧ Όλοι είχαν λάβει CSA
- ✧ 12/288 ανέπτυξαν PTLD (1 πολυμορφική & 11 μονομορφική)
- ✧ Διάμεσος χρόνος 73 ημέρες (36-812)
- ✧ 3ετής αθροιστική επίπτωση 4.3%
- ✧ Όλοι είχαν εξωλεμφαδενική συμμετοχή (συχνότερα ήπαρ, σπλήνα, ΚΝΣ δ. Waldeyer και μυελό των οστών)
- ✧ Επιβεβαιωμένη προέλευση δότη και παρουσία EBV στον ιστό σε 10/12

Focus On...



... EBV-related PTLDs after
unmanipulated HLA-Haploidentical
HSCT. Incidence, Risk Factors,
Treatment and clinical outcomes

Lan-Ping Xu et al. Biol Blood Marrow Transpl
2015

Αναδρομική 1184 ασθενείς 2006-2012

46 PTLD

Παραγοντες κινδύνου: πτωχότερη ανοσιακή αποκατάσταση, CMV DNA αιμία
όσοι έλαβαν rituximab καλύτερη OS

Η απόλυτη τιμή της IgM την ημέρα 30 ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην PTLD

Χαμηλή απόλυτη τιμή της IgM την ημέρα 30 συσχετιζόταν με PTLD

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η διάγνωση στην πλειοψηφία έγινε με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση

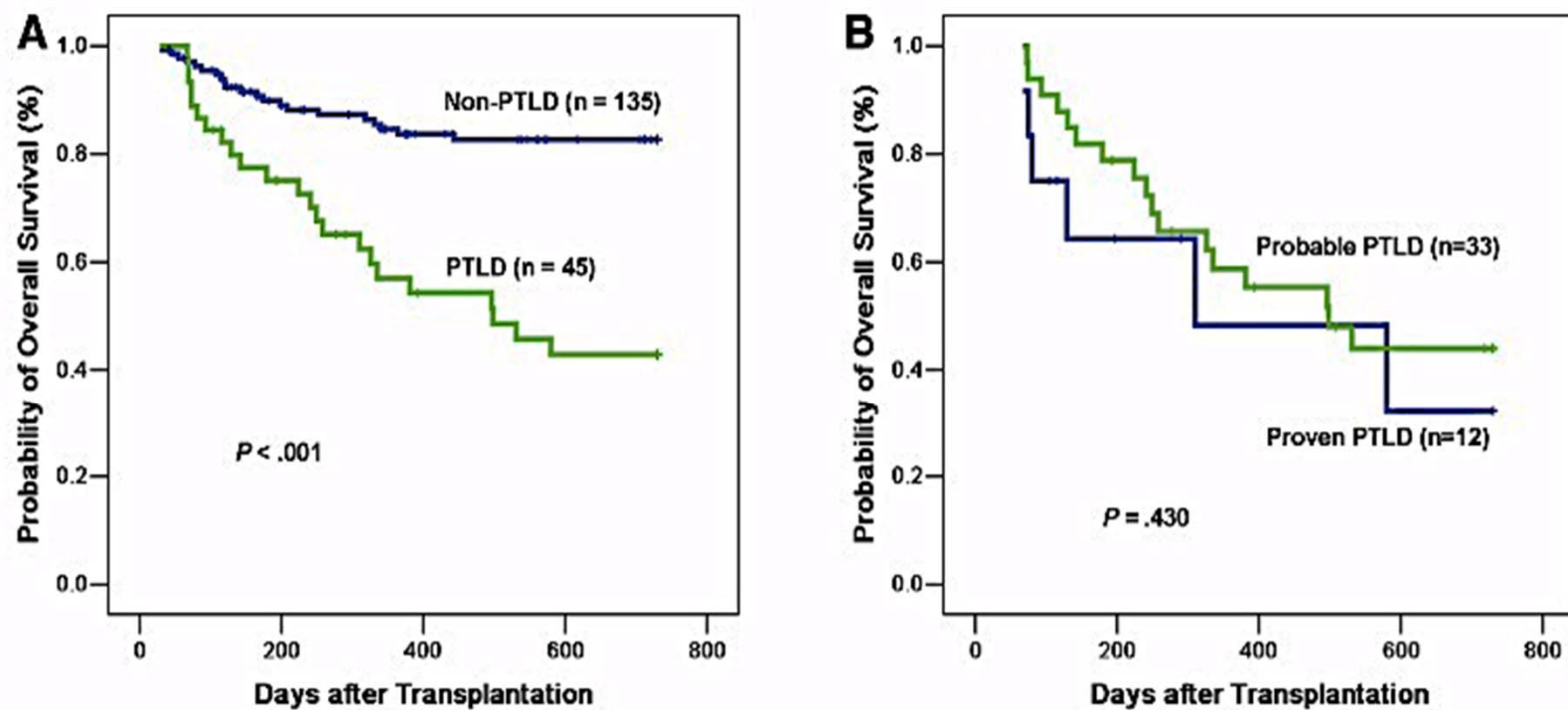


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival for (A) non-PTLD and (B) PTLD probable and proven PTLD patients.

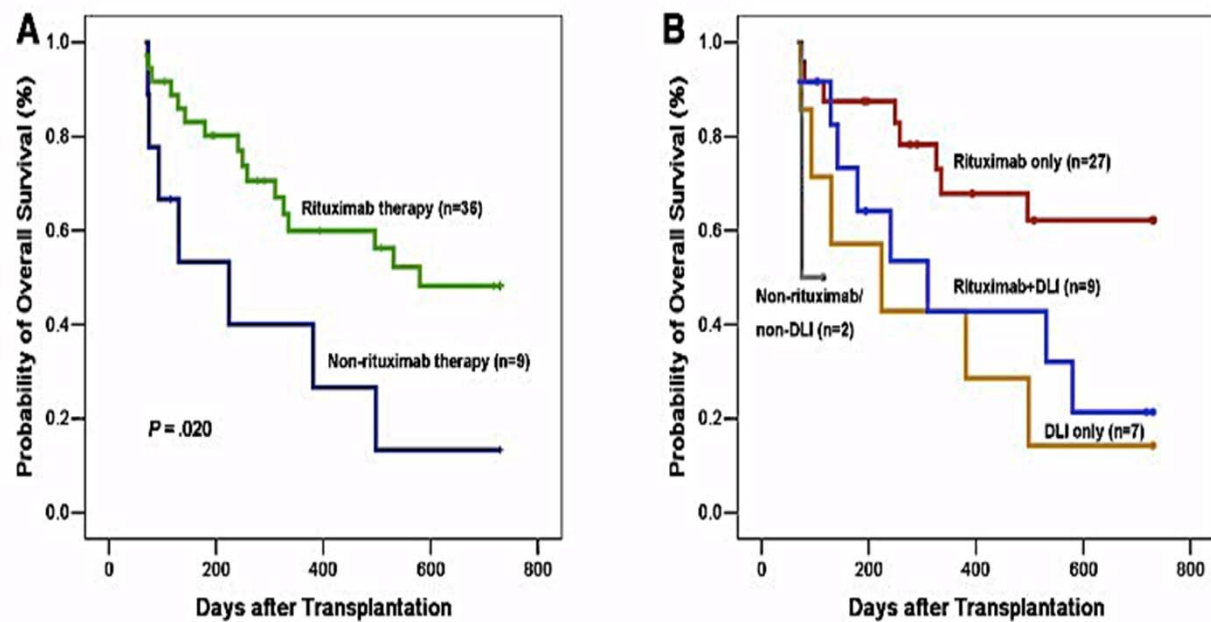


Figure 2. Kaplan–Meier estimates of overall survival for PTLD patients treated with (A) rituximab- and non-rituximab-based therapy; (B) rituximab $\pm$ DLI therapy, rituximab alone versus DLI alone: $P = .015$; rituximab alone versus DLI plus rituximab: $P = .036$; rituximab versus non-rituximab/non-DLI: $P = .062$.



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

❖ ΑΚΡΟΓΩΝΙΑΙΟΣ ΛΙΘΟΣ

EBV monitoring!!!!!!!!!!

❖ EBV monitoring

PCR για EBV-DNA στα μονοπύρηνα, το πλάσμα ή το ολικό αίμα

«Υποχρεωτικό» για όλους εκτός από αυτούς που έχουν λάβει matched μοσχευμα χωρίς αφαίρεση των T-λεμφοκυττάρων και δεν έχουν διαφορά στην EBV οροθετικότητα μεταξύ λήπτη και δότη

Πάντως δεν έχει βρεθεί διεθνώς αποδεκτός ουδός αντιγραφών που να προβλέπει την ανάπτυξη PTLD

Δεν υπάρχει ομοφωνία για το πότε πρέπει κανείς να αρχίζει την αγωγή με rituximab

Σε PTLD «σε εξέλιξη» το φορτίο του ιού συσχετίζεται με την πρόγνωση του ασθενούς

Σε ασθενείς που λαμβάνουν rituximab διαπιστώνεται ταχεία μείωση του φορτίου

Η τροποποίηση της IS πρέπει να γίνεται εφόσον είναι εφικτή

)

❖ "Preemptive" αγωγή

Styezynski et al: 90% επιτυχία μετά από χορήγηση rituximab στην αποφυγή της ανάπτυξης PTLD

Το 80% των κέντρων στην Ευρώπη εφαρμόζουν αυτήν την τακτική-συνηθέστερα 1-2 δόσεις

Ο περιορισμός αυτής της προσέγγισης είναι η επαγωγή της εξαφάνισης των Β-λεμφοκυττάρων για διάστημα περίπου 6 μηνών - **κίνδυνος λοιμώξεων !!!!**

Federman et al, Leuk lymph 2016

Εξετάζονται χαμηλότερες εβδομαδιαίες δόσεις ήτοι 100 mg/m²

«Low dose Rituximab for pre-emptive treatment of Epstein Barr virus reactivation after allogenic hematopoietic stem cell transplantation»

Delapierre et al. Current Research in Translational Medicine. 2019

❖ "Preemptive adoptive immunotherapy"

Μεταφορά αυτόλογων ή αλλογενών EBV-specific CTLs από οροθετικούς δότες ή «3rd party HLA typed», που πολλαπλασιάζονται in vivo : ORR 94%

❖ Αγωγή 1^{ης} γραμμής

Συνήθως η έναρξη της PTLD είναι νωρίς μετά στη μεταμόσχευση

APA



Δυσχερής η μείωση της ανοσοκαταστολής
Τοξική η ΧΜΘ για τον μόλις εγκατεστημένο μυελό

APA



Μονοθεραπεία με rituximab (4 εβδομαδιαίες εγχύσεις-60% ανταπόκριση)

❖ Αγωγή 1^{ης} γραμμής - CD20(-) PTLDS

HODGKIN ή ΠΜ

Θεραπεία



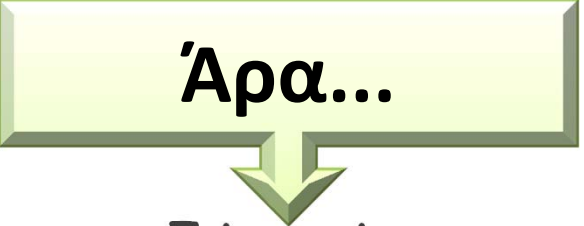
Όπως αυτή των ανοσοεπαρκών - μετά τη μείωση της ανοσοκαταστολής

❖ Αγωγή ανθεκτικής - υποτροπιάζουσας PTLDs

Εάν ο δότης EBV(+)  DLIs !!!!


ΕΝΤΟΥΤΟΙΣ..

Κίνδυνος GVHD...


Άρα...

EBV-ειδικά CTLs του δότη όπως στην preemptive
αγωγή

❖ Αγωγή ανθεκτικής - υποτροπιάζουσας PTLDs-EBV-ειδικά CTLs του δότη

ΥΠΟΒΑΘΡΟ

- ✧ Λειτουργικά ελλείμματα στην αναγνώριση από τον οργανισμό των μολυσμένων από τον EBV λεμφοκυττάρων συμβάλλουν καθοριστικά στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του στους ασθενείς με PTLDs
- ✧ Κατά συνέπεια, η αποκατάσταση της κυτταρικής ανοσίας παρέχει δυνητικά μηχανισμό ελέγχου των EBV - σχετιζόμενων PTLDs
- ✧ Η μείωση της ανοσοκαταστολής αποτελεί αποτελεσματικό μηχανισμό, εντούτοις ενίοτε δεν είναι ούτε επαρκής, ούτε εφικτή

❖ Αγωγή ανθεκτικής - υποτροπιάζουσας PTLDS-EBV-ειδικά CTLs του δότη

1) Βασικά πρωτόκολλα

3-4 εβδομάδες ενίσχυση σε EBV (+) λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές με διαρκείς ανταποκρίσεις και παρατεταμένη in vivo επιβίωση των εγχυόμενων κυττάρων

2) Ταχύτερα πρωτόκολλα

Διέγερση «overnight» μονοπυρήνων του δότη από EBV-ειδικά πεπτίδια ακολουθούμενα από επιλογή EBV ειδικών CTLs με IFN-γ surface capture assay & immunomagnetic selection με CR στο 50%

3) Ειδικά για περίπτωση ομφαλίων μοσχευμάτων (άρα μη διαθέσιμα κύτταρα δότη) EBV-ειδικά CTLs από τράπεζα υγιών δοτών HLA-typed

4) Αν καμιά από αυτές τις επιλογές , μόνη λύση η ΧΜΘ

❖ Προβληματισμοί...

1) Διαχείριση της πρώιμης μείωσης της ανοσοκαταστολής

2) Παρενέργειες απο το rituximab

Πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων, CD20(-) αναπτυσσόμενοι κλώνοι που προκαλούν PTLDs

3) Τοξικότητα από τη ΧΜΘ (άρα μη διαθέσιμα κύτταρα δότη) EBV-ειδικά CTLs από τράπεζα υγιών δοτών

4) Αν καμιά από αυτές τις επιλογές , μόνη λύση η ΧΜΘ



....ΣΤΙΣ ΕΠΙΣΗΜΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

«Management of EBV
infections and PTLDs in
patients after allogeneic
HSCT: 6th ECIL
(European Conference on
Infections in Leukemia)
guidelines»

Hematologica 2016,
101(7):803-11

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ EBV ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ, ΤΩΝ PTLDS ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ

Allo-HSCT patients

- All allo-HSCT patients and donors should be tested before transplantation for EBV antibodies (AIIu).
- For an EBV-seronegative patient, an EBV-seronegative donor is preferred (BIIu).
- For an EBV-seropositive recipient, an EBV-seropositive donor might be beneficial, due to the presence of EBV-positive CTLs (CIII).
- Patients at high risk for EBV-PTLD after allo-HSCT should be closely monitored for symptoms or signs attributable to PTLD or other end-organ EBV disease (AIIu).
- After high-risk allo-HSCT, prospective monitoring of EBV DNA-emia is recommended (AIIu).
- The risk in HLA-identical family transplant recipients not receiving T-cell depletion and without GvHD is low and no routine screening for EBV is recommended (DIIu).

Auto-HSCT or conventional chemotherapy patients

- It is not recommended that auto-HSCT patients be routinely monitored for EBV before and after HSCT (DIII).
- It is not recommended that conventional chemotherapy patients be routinely monitored for EBV before and during treatment (DIII).

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ EBV ΙΑΙΜΙΑΣ

Recommendations for diagnosis of EBV DNA-emia

- Prospective screening of EBV DNA-emia by quantitative PCR is recommended after allo-HSCT at high-risk for EBV-PTLD (Allu).
- Whole blood, plasma and serum are all appropriate biological specimens for monitoring EBV DNA-emia (BIIu).
- Beginning of screening: no later than 4 weeks after the day of HSCT; in patients with several risk factors earlier screening might be considered (Allu).
- Frequency of screening: testing for EBV DNA is recommended once a week in high-risk EBV PCR-negative patients (BIIu); in patients with rising EBV DNA-emia more frequent sampling might be considered (BIIu).
- End of screening: at least 4 months after HSCT in high risk patients (BIIu).
- Longer monitoring is recommended in patients considered to have poor T-cell reconstitution: on treatment for severe acute/chronic GvHD, after haplo HSCT, with the use of TCD, after conditioning with ATG/alemtuzumab, or in those having experienced an early EBV reactivation (BIIu).

Recommendations for diagnosis of EBV-disease/PTLD

- The diagnosis of EBV-PTLD must be based on symptoms and/or signs consistent with PTLD together with detection of EBV by an appropriate method applied to a specimen from the involved tissue (Allu).
- Non-invasive methods: quantitative EBV DNA-emia (in blood, plasma or serum) (Allu), and PET-CT/CT (BIIu). PET-CT is preferred to CT in extranodal disease (BIII).
- Invasive methods: biopsy of lymph node and/or other sites suspected for EBV disease (Allu).
- Diagnosis of proven EBV-PTLD requires biopsy and histological examination with EBV detection (Allu).
- EBV detection requires *in situ* hybridization for the EBER transcripts or detection of viral antigens (Allu).

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΤΗΝ EBV ΙΑΙΜΙΑ

Table 6. Recommendations for prophylaxis against EBV disease.

Recommendations for prophylaxis against EBV disease

- B-cell depletion with prophylactic rituximab might reduce the risk of EBV DNA-emia (CIIu).
- Prophylactic use of EBV-CTLs should be considered as first line prophylactic treatment whenever possible (CIIu).
- There are no data to support any positive impact of antiviral drugs on the development of EBV-PTLD. Antiviral drugs are not recommended for EBV prophylaxis (DIIu).
- Interferon and IVIG are not recommended for EBV prophylaxis (DIII).

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ 2ΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ EBV

Table 7. Recommendations for preemptive therapy of EBV disease.

Recommendations for preemptive therapy of EBV disease

- Significant EBV DNA-emia without clinical symptoms of EBV disease is an indication for preemptive therapy with rituximab (BIIu).
- No specific threshold of EBV DNA-emia can currently be recommended for initiation of preemptive therapy.
- Rituximab once weekly (1-4 doses) is recommended until EBV DNA-emia negativity (Allu).
- Rituximab should be combined with reduction of immunosuppression, if possible (Allu).
- Donor or third party EBV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) should be considered, if available (CIIu).
- Antiviral drugs are not recommended for preemptive therapy (DIIh).

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ EBV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ PTLDs

Table 8. Recommendations for therapy of EBV-PTLD.

First line therapy in EBV-PTLD

1. Rituximab, 375 mg/m², once weekly (Allu).
2. Reduction of immunosuppressive therapy combined with rituximab should always be considered, if possible (Allu).
3. Cellular therapy as adoptive immunotherapy with *in vitro* generated donor or third-party EBV-specific CTL, if available (CIIu).

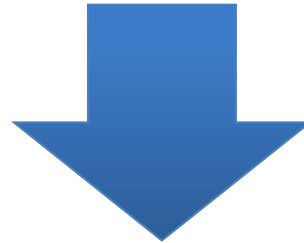
Second line therapy in EBV-PTLD

1. Cellular therapy (EBV specific-CTLs or DLI) (BIII).
2. Chemotherapy±rituximab is a potential option after failure of other methods (CIIh).
3. Surgery, IVIG, interferon and antiviral agents are not recommended for therapy of PTLD (DIII) CNS EBV disease.

CNS EBV disease

- Therapeutic options in EBV-PTLD in central nervous system include: rituximab ± chemotherapy (BIIh), rituximab systemic or intrathecal monotherapy (CIII), anti-EBV T-cell therapy (CIII) or radiotherapy (CIII).

ΟΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ECIL ΓΙΑ ΤΗΝ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ EBV-αρνητικών ή των T-
PTLDs



ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΘΕΩΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ
ΚΑΙ ΟΧΙ PTLDs ΚΑΙ ΝΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ
ΚΑΤΑΜΗΛΗ ΧΜΘ!!!!

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ-ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- ✧ Άγνωστος αιτιολογικός παράγων των EBV (-) PTLD
- ✧ Άγνωστη αιτιολογία εμφάνισης των μη - B-λεμφοκυτταρικής αρχής PTLDs και η αιτιολογία της οψιμότερης εμφάνισής τους και της χειρότερης πρόγνωσης
- ✧ Άγνωστο το γιατί η 1γενής λοίμωξη συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης PTLDs από την αναζωπύρωση
- ✧ Άγνωστοι οι παράγοντες που επηρεάζουν το μέγιστο ιικό φορτίο και το φορτίο που αποτελεί το σημείο-καμπή για την ανάπτυξη PTLD
- ✧ Άγνωστη η μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών που έχουν εμμένον υψηλό ιικό φορτίο
- ✧ Άγνωστο το αν η επίδραση των συνδυασμών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δρα αθροιστικά ή πολλαπλασιαστικά: αυτό έχει να κάνει με το γεγονός ότι δεν διαθέτουμε ένα καλό βιολογικό δείκτη που να προβλέπει το επίπεδο ανοσοκατατολής σε ένα δεδομένο ασθενή σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Πάν

"One goal of transplantation medicine has been to reach transplantation tolerance, a state in which the immune system does not mount a detrimental response to allograft-specific antigens in the absence of extrinsic immunosuppression, yet is able to react appropriately to third-party antigens. PTLD may represent a caution point in these efforts. If the EBV antigens are transplanted with the allograft, achieving transplant tolerance may also confer tolerance to EBV, which could be a very adverse outcome. Thus, future studies of PTLD will probably unlock other important pathways in other major disciplines of medicine and biology."

"PTLDS" Dharnidharka VR et al, Nature Reviews, 2016

... Η «δική μας» συμβολή στον
αγώνα...προοπτικές για τους νεότερους...

Accelerating immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation

I. Tzannou & Ann M Leen, Clin & Transl Immun 2014

Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston
Methodist Hospital and Texas Children's Hospital, Houston TX, USA

Από τα πρώτα κέντρο (1998) που χρησιμοποίησε τα in vitro expanded donor-
derived EBV-specific T cells για να αντιμετωπίσει τις ενεργοποιήσεις EBV
μετά τη μεταμόσχευση generated using EBV-LCL as a stimulus

... Ακολούθησε το Memorial Sloan Kettering Cancer Center και άλλα

A red zipper with a silver pull tab is shown against a dark red background with a fine grid pattern. The zipper is partially unzipped, revealing a light gray area behind it. The text "ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!! ΚΑΙ ΠΑΛΙ.." is written in blue, stylized Greek letters on the gray background.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!!
ΚΑΙ ΠΑΛΙ..