

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

Sisällysluettelo

Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferaatio (PTLD, post-transplantation lymphoproliferative disorders).....	1
Hoitosuositus	2
Patogeneesi ja taudinkuva	2
Yleisyys ja ennuste	2
Diagnostiikka	3
• Histologinen tuorenäyte tuumorikudoksesta	3
•	3
- Levinneisyyskartoitus	3
• Verikokeet:	4
Diagnostinen luokittelu WHO 2022 mukaan:	4
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) – kliininen jako histologiaan perustuen:	4
Hoitosuositus	5
Hoidon aloituksessa huomioitavaa	5
Tukihoidot	6
Pre-emptiivinen hoito	6
Immunosuppression kevennys (RIS)	6
Varhaiset (ei-malignit) hyperplastiset muutokset: plasmasyttinen hyperplasia, infektiioosi mononukleosin kaltainen ja follikulaarinen hyperplasia	6
Polymorfinen PTLD (polyklonaalinen tai monoklonaalinen)	6
Monomorfinen: DLBCL, Burkitt ja plasmasytooman kaltainen, plasmablastinen, sekä T-soluinen PTLD	6
CD20-positiivinen PTLD:	7
T-soluinen ja/tai CD20-negatiivinen PTLD:	8
Klassisen Hodgkinin lymfooman kaltainen PTLD	8
Plasmasytooman kaltainen PTLD	8
Primaari keskushermoston (CNS) PTLD , PCNSL	8
Sädehoito ja leikkaushoito	8
CNS profylaksia (mukailtu immunokompetentin DLBCL-potilaan hoito-ohjeesta)	9
Hoidon jälkeinen vastearvio ja seuranta	11

Relapsin hoito	11
Sytotoksiset T-solut (EBV-positiiviset)	11
Bispesifiset vasta-aineet	11
CAR-t- soluhuito	11
Liite 1.	13
IPI-riskiluokitus/aalPI-riskiluokitus (yleisesti lymfoomissa)	13
aalPI= age adjusted IPI	13
Lähdeluettelo	13

Hoitosuositus

- Tämä hoitosuositus koskee kiinteiden elinsiirtojen (SOT) jälkeisiä lymfoproliferaatio- ja lymfooma (PTLD) –tapauksia
- Elinsiirtopotilaiden (SOT) PTLD hoitoa käynnistettäessä konsultoidaan aina yksikköä, jossa siirron jälkeinen seuranta menossa

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 yleisoireiseen 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%), haimasiirron (0,5 – 5%), maksasiirron (1 – 5,5%), sydänsiirron (2 – 8%), keuhkosiirron (3-10%) ja monielin/ohutsuolisiirron jälkeen suurin (ad 20%)
- ilmenemispiikit < 1 vuotta ja 5-10 (jopa > 20) vuotta elinsiirron jälkeen
 - myöhäisten osuus nousussa
- 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
- varhaisvaiheen leesiot ja pPTLD reagoivat paremmin hoidolle

- hoidon peruseraatteena mahdollisimman vähän toksisuuden omaava hoito jolla saavutetaan täydellinen hoitovaste
- immunosuppression keventäminen ja joko immunoterapian tai kemoimmunoterapian liittäminen hoitoon mukaan
- potilaat ovat keskimäärin huonokuntoisempia ja kestävät sytostaattihoitoja 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%
 - vaste rituksimabille ja IPI <3 tai ≥3 korreloivat progressiovapaaseen aikaan ja
 - PTLD-2 tutkimuksessa rituksimabille vasteen saaneet matalan riskin potilaat jatkoivat R monoterapiaa (IPI <3) ja korkean riskin potilaat tai potilaat joiden hoitovaste oli huonompi etenivät R-CHOP-hoitoonerittäin korkean riskin potilaat (keuhkosiirtot:aat) saivat vuorotellen R-CHOP tai R-dxm-Oxaliplatin-Sytarabiini-hoitoja
 - 2v tapahtumavapaa-aika 66%vs 52%
 - 2v progressiovapaa-aika korkean riskin ryhmässä 54%
 - retrospektiivinen hoitokeskustutkimus R-CHOP vs R-EPOCH
 - 2v OS 76.1% vs 41.7% R-EPOCH-haaran hyväksi
 - Double Hit -potilaille?
 - CD30-vasta-aine-sytostaattikonjugaatti optimaalinen hoito huomioiden PTLD CD30 -positiivisuus (70-85%)
 - ORR 75%, CR 60%
 - hoito hyvin toksinen rajoittaen käyttöä, gr ¼ neutropenia 40% , infektiot 25%

Diagnostiikka

- Histologinen tuorenäyte_tuumorikudoksesta
- - asiaan perehtyneen hematopatologin toimesta
 - **vähintään paksuneulabiopsia, mieluiten kokonainen imusolmuke**
 - **tärkeää mainita lähetteessä tehdystä elinsiirrosta**
 - immunohistokemia välttämätön diagnoosia tehtäessä, EBER-ISH (EBV-status), (genetiikka/sytogenetiikka)
 - Jos potilas on huonokuntoinen, on diagnostiikalla ja hoidon aloituksella kiire, mm. luuydinaspiraatin, pleura- tai askitesnesteen 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
 - kirjataan levinneisyys Ann Arborin lukituksen mukaisesti,
 - samoin IPI-riskiluokitus/aaIPI-riskiluokitus (Liite 1.)
 - pään MRI ja likvor keskushermosto-oireisilta
 - Li-solut, -blastit sekä harkinnan mukaan virtausytometria = Li-LMarkH

- Verikokeet:
 - TVK
 - maksa- ja munuiskokeet
 - 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,
 - fertiili-ikäisille naisille lisäksi p-HCG-tot
 - hyljinnänestolääkitysten pitoisuusmääritykset elinsiirron seurantayksikön ohjeistuksen mukaisesti, keskuskohtaisesti sovitaan yhteistyössä elinsiirtoseurantayksikön kanssa, missä hoidon aikainen hyljinnän estolääkkeen seuranta tapahtuu

Diagnostinen luokittelu WHO 2022 mukaan:

Immuunipuutostiloihin liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden luokittelu perustuu taudin diagnostisiin histologisiin piirteisiin, assosiatiivisten onkogeenisten virusten esiintymiseen sekä taustalla olevaan immuunihäiriöön

Table 5. Three-part nomenclature for lymphoid proliferations and lymphomas arising in the setting of immune deficiency/dysregulation.

Histological diagnosis	Viral association	Immune deficiency/dysregulation setting
<ul style="list-style-type: none"> o Hyperplasia (specify type) o Polymorphic lymphoproliferative disorder o Mucocutaneous ulcer o Lymphoma (classify as for immunocompetent patients) 	<ul style="list-style-type: none"> o EBV +/- o KSHV/HHV8 +/- 	<ul style="list-style-type: none"> o Inborn error of immunity (specify type) o HIV infection o Posttransplant (specify: solid organ/bone marrow) o Autoimmune disease o Iatrogenic/therapy-related (specify) o Immune senescence

Alaggio et al, Leukemia 2022

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) – kliininen jako histologiaan perustuen:

1. Hyperplasiat (5%)
 - Follikulaarinen hyperplasia
 - Mononukleosin kaltainen hyperplasia
 - Plasmasoluinen hyperplasia
2. Polymorfiset lymfoproliferaatiot (15-20%) kohdat 2 ja 3 yhteensä 15-20%)
3. EBV-positiivinen mukokutaaninen haavauma (kohdat 2 ja 3 yhteensä 15-20%)
4. Lymfoomat (monomorfiset, > 70%)

HUOM. Epidemiologisten tutkimusten pohjalta indolentteja pienisoluisia lymfoomia ei ole perinteisesti sisällytetty PTLD-kategoriaa, mutta uusin WHO:n luokittelu sisältää MALT-lymfoomat

- *Polymorfinen*: oligoklonaalinen, polyklonaalinen tai monoklonaalinen, ei täytä kaikkia lymfooman histopatologisia diagnostisia kriteereitä
 - ICD-O-3 koodi 9971/1 ja 9971/3
 - [9971/1 Post transplant lymphoproliferative disorder, NOS](#)
 - [9971/1 PTLD, NOS](#)
 - [9971/3 Polymorphic post transplant lymphoproliferative disorder](#)
- *Monomorfinen*: täyttää kaikki lymfooman histologiset kriteerit = varsinaiset lymfoomat
 - ICD-O-3 koodi lymfooman mukainen
 - ylivoimaisesti yleisin monomorfinen PTLD on diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (PT-DLBCL, 60 - 70%),
 - muita: Burkittin lymfooma, Plasmasytooman kaltainen lymfooma, Plasmablastinen lymfooma
 - T- (ja NK-) solulymfoomat (<5%)
 - Klassinen Hodgkinin lymfooma
- **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 PTL, Orpha-koodi 70568 (harvinaissairauksien luokittelu)

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 ”räätelöimään” 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 sytostaattihoidoja, ellei CR ole saavutettu.

- Hoitopaikka; Konsultoidaan yliopistosairaalaan ja hoitavaa elinsiirtoyksikköä
- Hoidon suunnittelu yliopistosairaalassa
 - Hematologialla tai onkologialla
- Diagnostiikka ja hoidon toteutus sekä seuranta tilanteen mukaan
 - yliopisto-/keskussairaalaan -alueellisen sovituksen jaon mukaisesti

Hoidon aloituksessa huomioitavaa

- Tuumorilyysioireyhtymän riski, jos suurimassainen tauti
 - 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

Tukihoidot

- PCJ profylaksia suositeltava, VZV profylaksia harkinnan mukaan
- Kemoterapian yhteydessä valkosolukasvutekijä
- Suoliston alueen lymfooman yhteydessä yksilöllinen harkinta antibioottiprofylaksiasta

Pre-emptiivinen hoito

- **Ei konsensusta**, mutta suositellaan harkittavan potilaille, joilla korkea PTLD-riski
 - P-EBVn ja -CMVn seuranta ja tarvittaessa varhainen reagointi
 - sytomegalovireman hoito ja mahdollisuuksien mukaan immunosuppression kevennys (RIS)

Immunosuppression kevennys (RIS)

- ensimmäinen hoito (jos suinkin mahdollista) -> **konsultoi aina elinsiirteiden seurantayksikköä**
- 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) hyperplastiset muutokset: plasmasyttinen hyperplasia, infektiösi mononukleosin kaltainen ja follikulaarinen hyperplasia

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

Polymorfinen PTLD (polyklonaalinen tai monoklonaalinen)

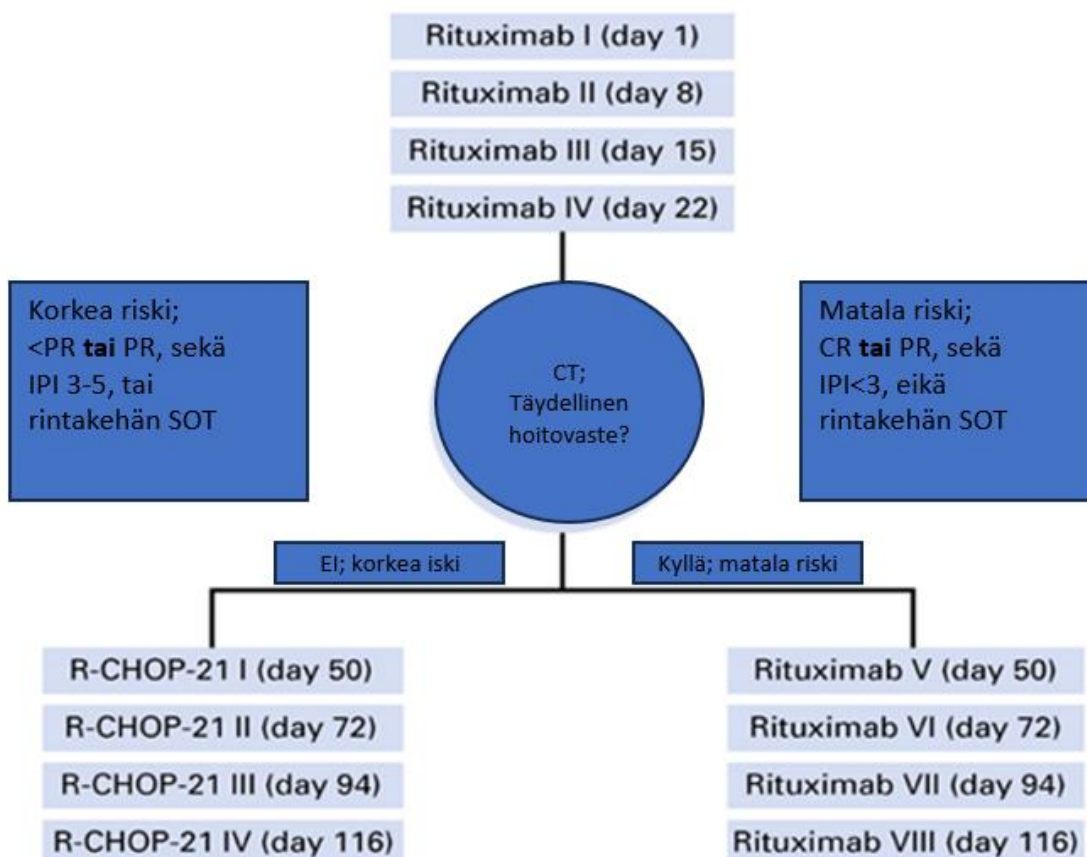
- RIS, mikäli mahdollista (transplantaatioyksikön konsultaatio)
- rituksimabimonoterapia, mikäli CD20+
 - rituksimabi 375 mg/m² x 4 viikon välein
 - jatkohoito vasteen mukaan, herkästi hoidon tehostaminen mikäli vastetta ei saada ja harkinta uusien näytteiden tarpeesta

Monomorfinen: DLBCL, Burkitt ja plasmasytooman 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
- CD30-positiivisten tautien hoidossa on kuvattu vasteita CD30-vasta-aineen brentuksimabivedotiinille monoterapiana tai yhdistettynä rituksimabiin ensilinjassa ja uusiutuneen taudin hoidossa, mutta sen käytöstä ei ole olemassa suosituksia
- hoidon toksisuus haittana

CD20-positiivinen PTLD:

- Sekventiaalinen riskin mukaan stratifioitu immunokemoterapiahoito (RSTT, risk-stratified sequential treatment, PTLD-1 ja PTLD-2 hoitotutkimukset)
 - **rituksimabi 375mg/m² 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 (tai \geq PR + pienen riskin tauti = IPI <3 eikä rintakehän SOT) Rx4 alkuhoidolla, niin jatkohoidoksi Rx4 (infuusio 3 viikon välein)
 - muille jatkohoidoksi R-CHOP-21 x 4
 - PTLD-2 hoitotutkimuksessa erittäin suuren riskin potilaat (IPI 3-5 ja/tai rintakehän SOT), eivät hyötäneet intensiivisemmästä R-CHOP ja R-DHAO vuorohoidosta, mutta aineiston koko jäi varsin pieneksi (n=5)
- Oireiselle potilaalle, jolla laajalle levinnyt ja aggressiivisesti käyttäytyvä tauti, harkitaan hoidon aloitusta suoraan R-kemoterapiahoidolla
 - Varsinkin Burkitt-lymfoomien osalta hoitokäytännöissä eroja



T-soluinen ja/tai CD20-negatiivinen PTLD:

- harvinainen, myöhäinen PTLD
- RIS ja hoito mukailien vastaavan lymfooman kemoterapiahoitoa immunokompetenteilla potilailla (ei selvää suositusta)
- **kypsien t-solujen tauti**
- **tyypilliset alatyypit:**
 - **T-cell lymphoma**
 - **Primaari kutaaninen ALCL**
 - **PTCL-NOS**
 - ALK- ALCL**

Klassisen Hodgkinin lymfooman kaltainen PTLD

- on harvinainen PTLD muoto, ei vahvaa hoitosuositusta
 - useimmat EBV+, tuumorisolut voivat olla CD20+ ja CD79a+
 - RIS ja kemoterapia
 - Hodgkin-like treatments
 - ABVD+/- sädehoito
 - Brentuksimabi-Vedotidiinia voidana käyttää, mutta infektioriski huomioitava
- Hodgkin-like treatments
- Rituksimabia voidaan käyttää cd20+ taudeissa
 - PD-1/PD-L1 käyttö lisää hyljinnän ja kuoleman riskiä, eli ei suositeltavaa käyttää

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, doksorubisiini)
- voidaan pohtia;
- Brentuximabi vedotiini jos CD30+
- Daratumumabi jos CD138+
- Bortezomibi

Primaari keskushermoston (CNS) PTLD , PCNSL

- voi esiintyä joko pPTLD tai mPTLD
- tyypillisin munuaissiirron jälkeen
- histologia yleensä diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL), CD20+ ja EBV+
- Vaihtelevia hoitoja käytetty, ei selvää suositusta
- immunosuppression kevennys (RIS), HD-MTX, ~~HD-sytarabiini (AraC)~~, rituksimabi ja kokoaviosädehoito
- munuaissiirre ei ole ehdoton vasta-aihe käyttää Hd-Mtx
- Hyväkuntoisille ehkä kuitenkin RIS, R + HD-MTX
- Huonokuntoisille (tai munuaisten vajaatoimintapotilaille) RIS, R + kokoaviosädehoito
- EBV-spesifinen T-soluhoido vaikutta tehoavan myös keskushermostotautiin

Sädehoito ja leikkaushoito

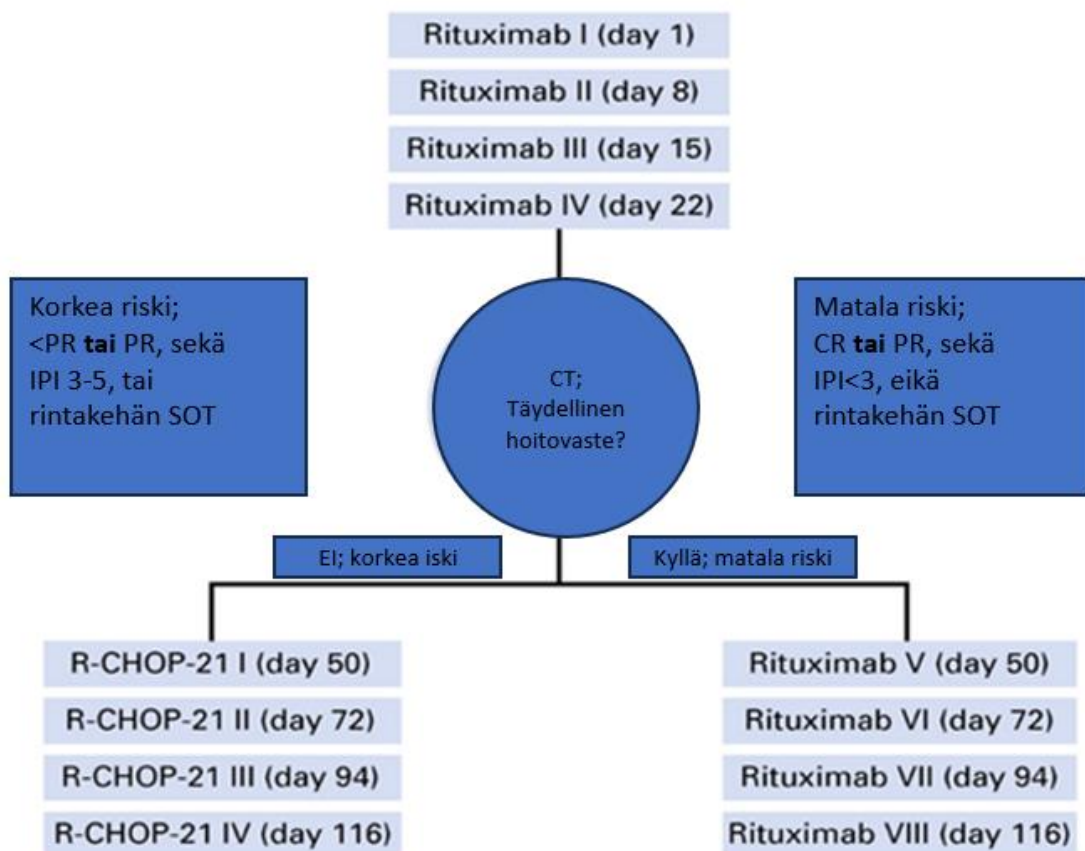
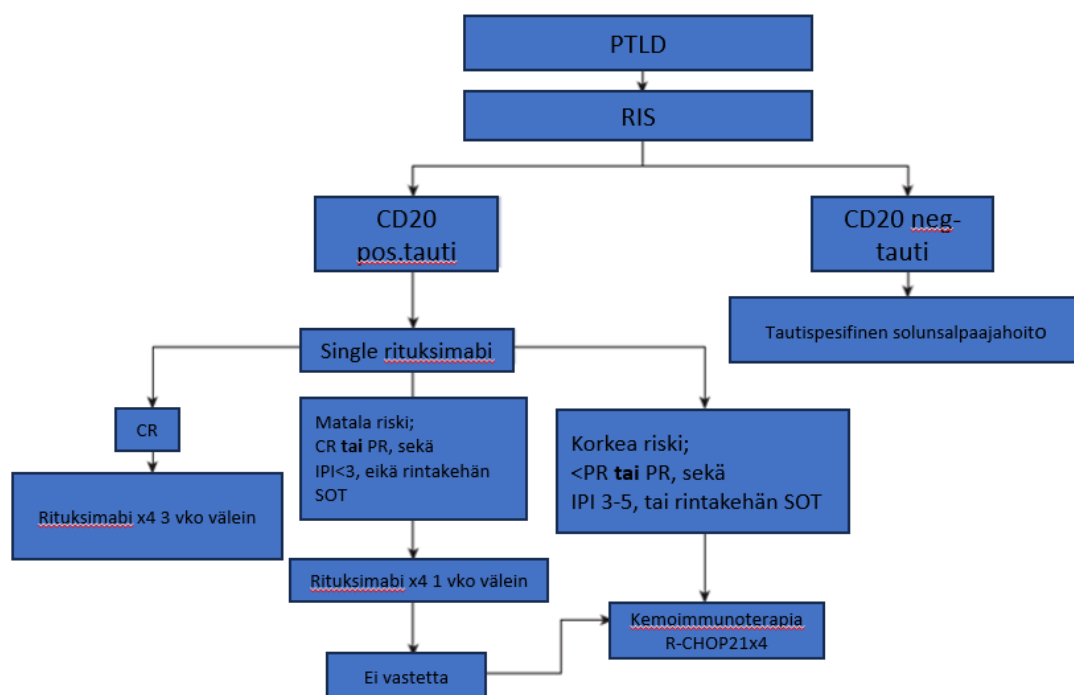
- stage 1(-2) taudeissa hoitovaihtoehtona myös leikkaus ja paikallinen sädehoito, mikäli immunosuppression kevennys ja rituksimabimonoterapia eivät johda täyteen vasteeseen
 - varsinkin, mikäli potilas ei siedä kemoterapiaa

- 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 affiisio, tai jos systeemihoidon jälkeen todetaan PET+ jäännöstuumori koosta riippumatta tai kookas (> 3 cm) PET negatiivinen jäännöstuumori

CNS profylaksia (mukailtu immunokompetentin DLBCL-potilaan hoito-ohjeesta)

- PTLD-potilaiden kohdalla ei ole selvää suositusta asiasta
- erityisen harkinnan perusteella korkean riskin DLBCL-PTLD, Burkitt-PTLD tapauksissa voidaan pitää mielessä
- hoito on erittäin toksista
- interaktiot hyljinnänestoläkkeiden ja metotreksaatin kanssa

Hoitokaavio PTLD:n ensilinjan hoito



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_{Nh} 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 mukailten aggressiivisten lymfoomien seurantaprotokollaa

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, hoitoon liittyy korkea hoitokuolleisuus)
 - EBMT retrospektiivinen katsaus n=21
 - engraftment tromb d13, neutrofiilit d10.5
 - 3v PFS 62% , 3v OS 61%
 - 1v TRM 24%
- EBV-spesifinen T-soluhoido (EBV-positiiviset PTLD:t) mahdollistunee lähitulevaisuudessa

Sytotoksiset T-solut (EBV-positiiviset)

- EBV-spesifinen sytotoksinen T-soluterapia on lupaava uusi hoitomuoto EBV-positiivisissa taudeissa rituksimabille +/- kemoterapiahoidolle refraktaareille tai relapoituneille potilaille
 - Tabelecleucel® valmisteelle odotetaan EMA:n hyväksyntä olemassa, Suomessa PALKOn viranomaiset totesivat perustuen faasin III ALLELE-tutkimukseen, että ei kuulu suomalaiseen palveluvalikoimaan
 - tehodata lyhyesti; ORR51%, DOR 23m (HCT), 15.2m(SOT), 1y OS 84.4vs 34.8%
 - mahdollisuus primaarin CNS PTLD:n hoidossa
 - vähäinen toksisuus, soveltuu huonokuntoisille potilaille

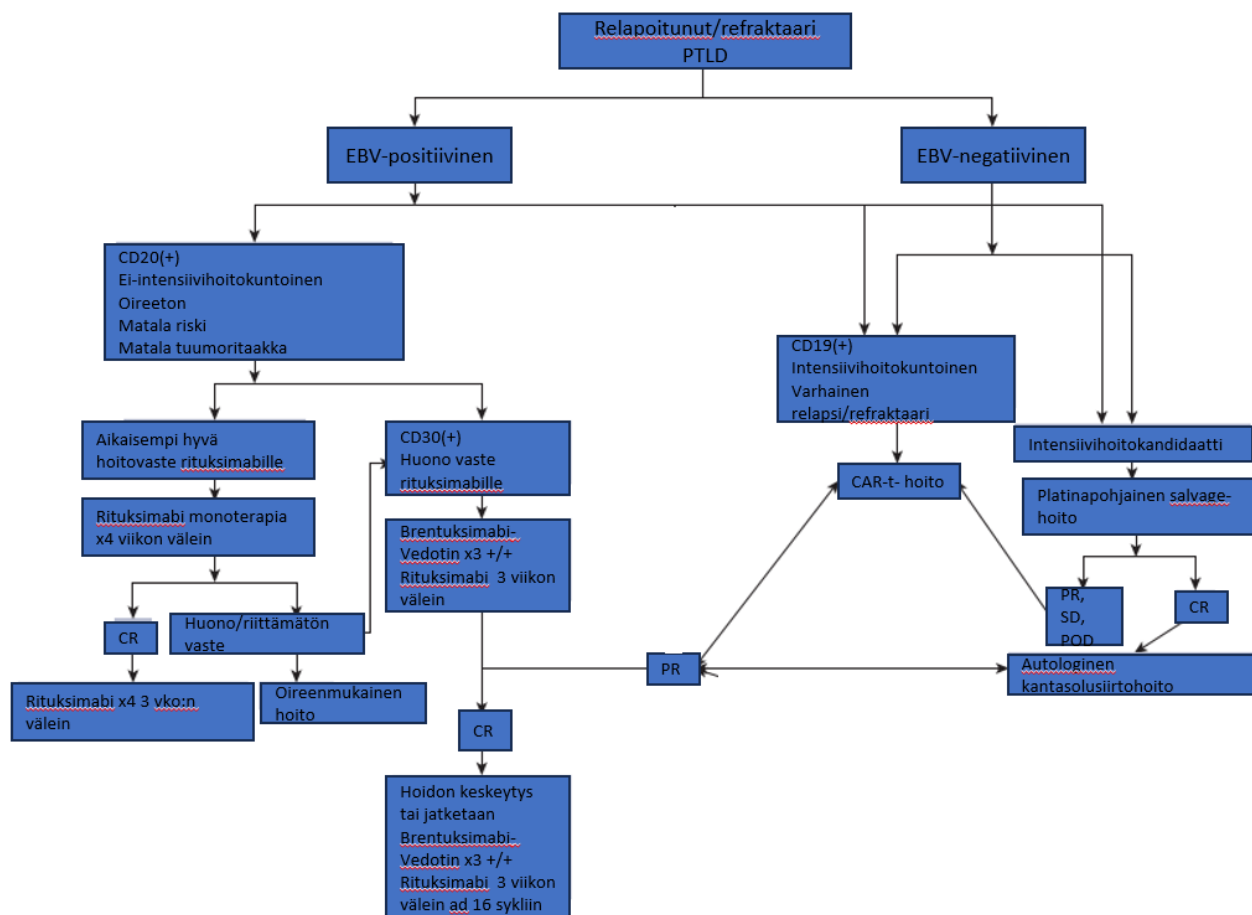
Bispesifiset vasta-aineet

- näyttö toistaiseksi hyvin vähäistä, eikä suositusta voi antaa
- tutkimuksia meneillään single-hoitona, että yhdessä CAR-t- hoidon kanssa

CAR-t- soluhoido

- näyttö perustuu toistaiseksi tapauselostuksiin ja potilassarjoihin, näiden perusteella näyttö lupaavaa
 - n=21
 - ORR 64%, CR55%
 - 2v PFS 35%, OS 58%
 - käänteislyljinän aktivoituminen kolmella potilaalla
- munuassirrept:aat suurinpana ryhmänä
- seuranta-ajat toistaiseksi lyhyet
- immunosuppressiivisen lääkityksen käytön vaikutus car-t- solufunktioon ja persistenssiin?
- siirteen hyljinän aktivoituminen

Hoitokaavio uusiutuneen PTLD:n hoito



Liite 1.

IPI-riskiluokitus/aalPI-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

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

Lähdeluettelo

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, de Oliveira Araujo IB, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1720-1748.

Antimicrobial Prophylaxis in Lymphoma by Chemotherapy Regimen;
<https://doi.org/10.33696/immunology.5.175>

- Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood* 2016;127(26):3331.
- 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.
- DeStefano CB et al: Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 330–343
- Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. *Blood*. 2015 Nov 12; 126(20):2274-83. Epub 2015 Sep 17.
- Dierickx D et Habermann TM: Post-transplant lymphoproliferative disorders in Adults. *N Engl J Med* 2018; 378:549-562 DOI: 10.1056/NEJMra1702693
- Dittus C, Grover N, Ellsworth S, Tan X, Park SI. Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(9):2121-2127.
- Eyre TA, Caillard S, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: a retrospective analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9): 2118-2124.
- Ford M, Orlando E, Jin Z, et al. Treatment modalities effect on outcome in post-transplant lymphoproliferative disorder [abstract]. *Blood*.2022;140(suppl 1):3794-3795
- Heiner Zimmermann¹ and Ralf U. Trappe EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? doi:10.1182/asheducation-2013.1.95 *ASH Education Book* December 6, 2013vol. 2013 no. 1 95-102
- Helen E. Heslop How I treat EBV lymphoproliferation
- How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 2009 114:4002-4008; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-143545>
- McKenna M, Epperla N, Ghobadi A, et al. Real-world evidence of the safety and survival with CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory solid organ transplant-related PTLD. *Br J Haematol*. 2023;202(2):248-255. doi:10.1111/bjh.18828
- 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.
- Paloma et al. Update on posttransplant lymphoproliferative disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018.
- Pearse WB, Petrich AM, Gordon LI, Karmali R, Winter JN, Ma S, Kaplan JB, Behdad A, Klein A, Jovanovic B, 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. *LeukLymph*. 2021; 62:14, 3493-3500.
- Prockop S, Beitinjaneh A, Choquet S, Dahiya S, Rajani D, Farah R, Gamelin L, Ghobadi A, Mehta A, Nayak P, et al. Tabelecleucel for EBD-driven post-transplant lymphoproliferative disease following allogeneic hematopoietic cell or solid organ transplant after failure of rituximab ± chemotherapy (ALLELE). *HemasSphere* 2022;6:S3 (abstrakti S256) EHA2022 Hybrid Congress.
- 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.

Rosenberg AS, Klein AK, Ruthazer R, Evens AM. Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder: A comparative analysis of clinical characteristics, prognosis, and survival. *Am J Hematol.* 2016;91(6):560-565.

Ryu YK, Ricker EC, Soderquist CR, Francescone MA, Lipsky AH, Amengual JE. Targeting CD38 with daratumumab plus chemotherapy for patients with advanced-stage plasmablastoid large B-cell lymphoma. *J Clin Med.* 2022;11(16):4928.

Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkühl 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, 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(4): 1091-1100

Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):536-543

Vase MØ, Maksten EF, Bendix K, et al. Occurrence and prognostic relevance of CD30 expression in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1677-1685

www.onkologiayhdistys.fi/ Suomen Lymfoomaryhmän hoitosuositus

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

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

Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH, Pott C, Dührsen U, Hahn D, Meidenbauer N, Hause IA, Rummel MJ, Wolf D, et al. Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTLT-2 trial. *Leukemia* 2022; 36:2468-2478.