

# Référentiel régional LYMPHOME POST TRANSPLANTATION



# SOMMAIRE

- Lymphomes Post Transplantatation (PTLD).
  - Généralités
  - 1ère Ligne
  - Autres Types de LPT

# AUTEURS

Laure FARNAULT  
Antoine TICHADOU

# LYMPHOMES POST TRANSPLANTATION (PTLD)

## GÉNÉRALITÉS

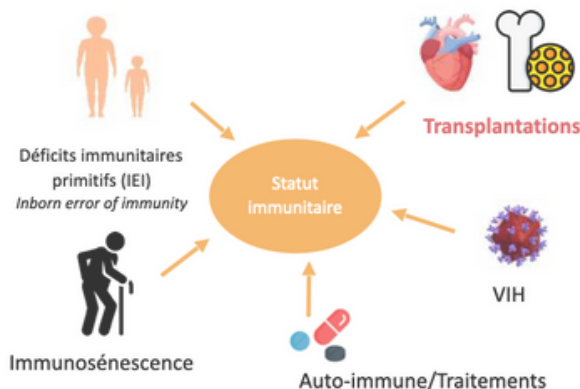
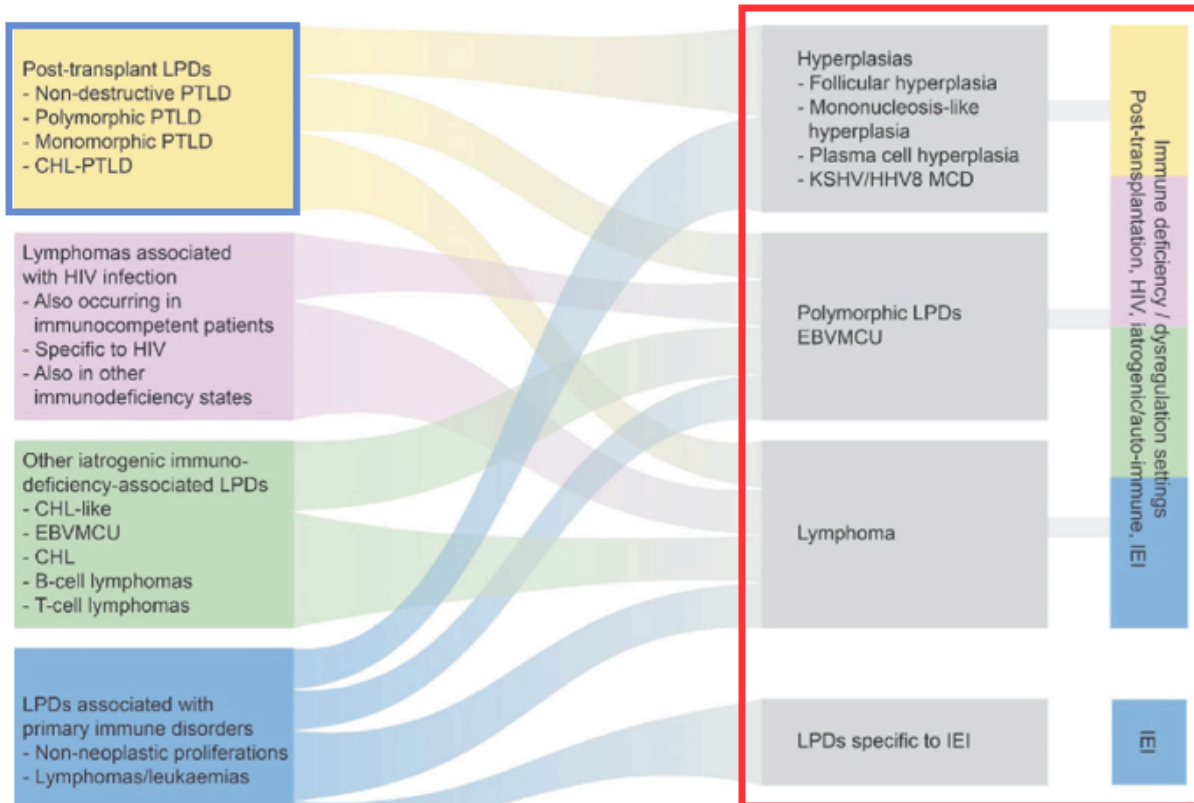
### Classifications OMS-4R 2016 et ICC 2022 des LPT

Tous lymphome survenant chez un patient transplanté sous immunosuppresseur, lié ou non à l'EBV (50-70% EBV+)

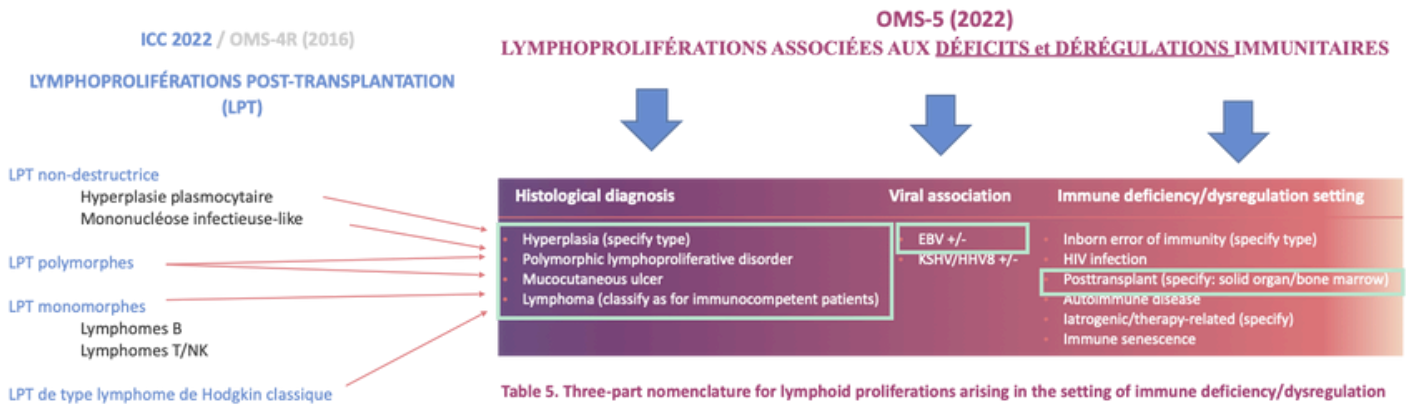
- LPT non-destructrice
  - Hyperplasie folliculaire
  - Hyperplasie plasmocytaire
  - Mononucléose infectieuse-like
- LPT polymorphes
- LPT monomorphes
  - Lymphomes B
  - Lymphomes T/NK
- LPT de type lymphome de Hodgkin classique

### Nouvelle Classification OMS-5 (2022)

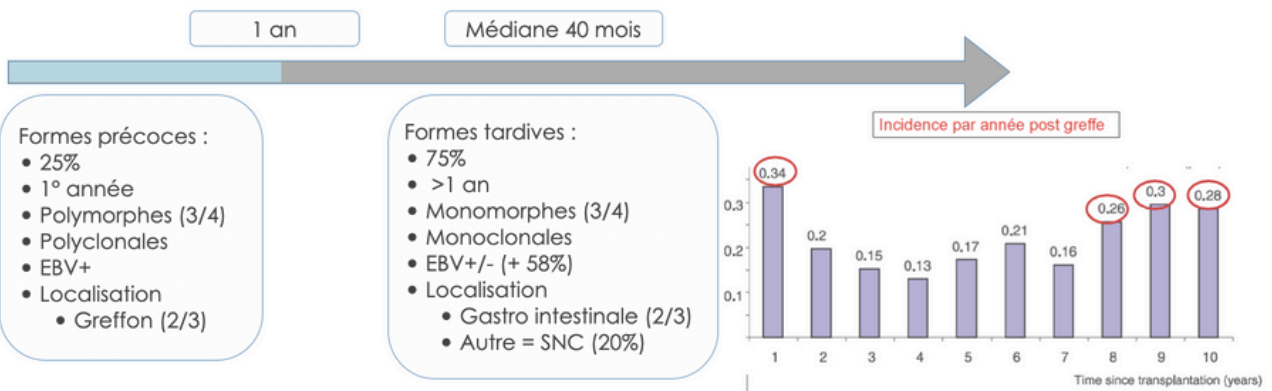
- Inclusion dans une nouvelle entité plus inclusive
- Élargissement du spectre des désordres immunitaires sous-jacents « Immune deficiency and dysregulation-associated lymphoproliferative disorders (IDD-LPDs) »
- Lymphoproliférations associées aux dérégulations et déficits immunitaires



- Nouvelle nomenclature en 3 parties et standardisation des critères diagnostiques

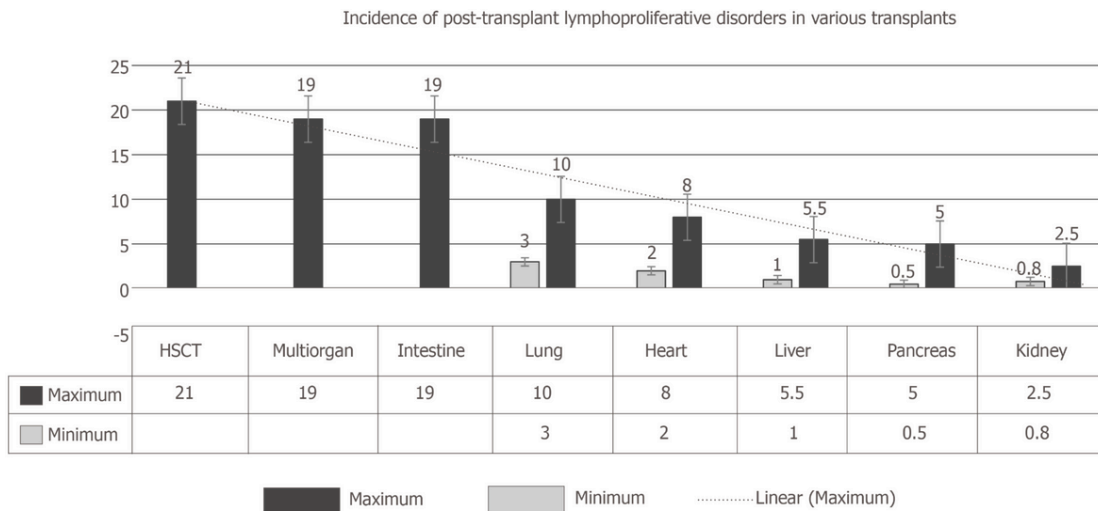


**Epidémiologie, Clinique et Paraclinique**



**Transplantation et Sur-Risque de Lymphome**

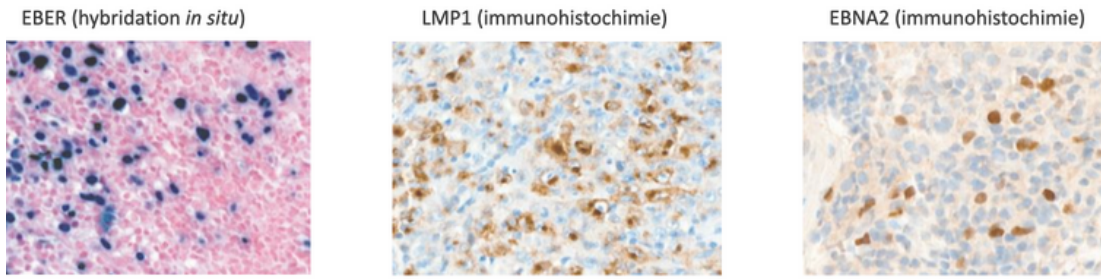
Incidence du LPT selon le type de transplantation/greffe



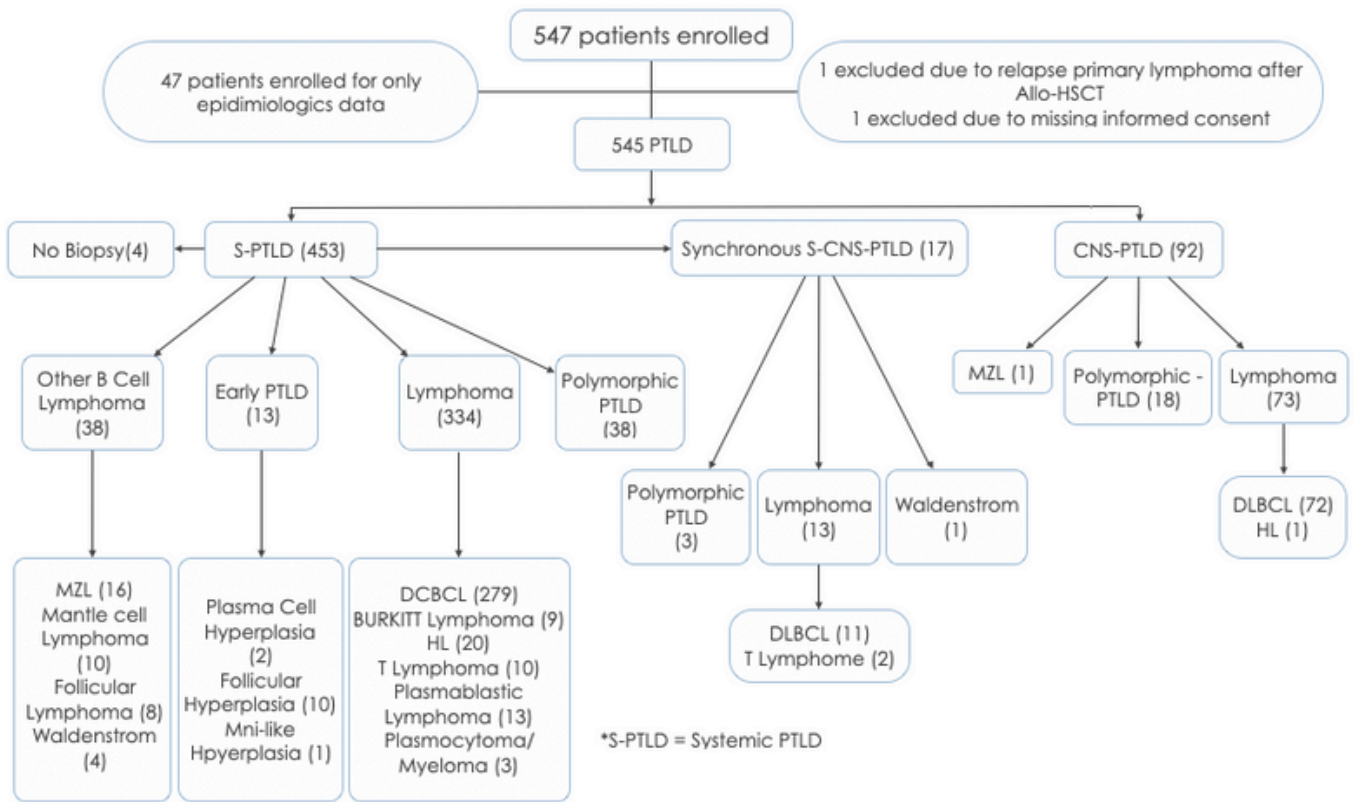
F Abbas al. WJ Transplant 2020

**Prérequis au Diagnostic de LPT EBV+**

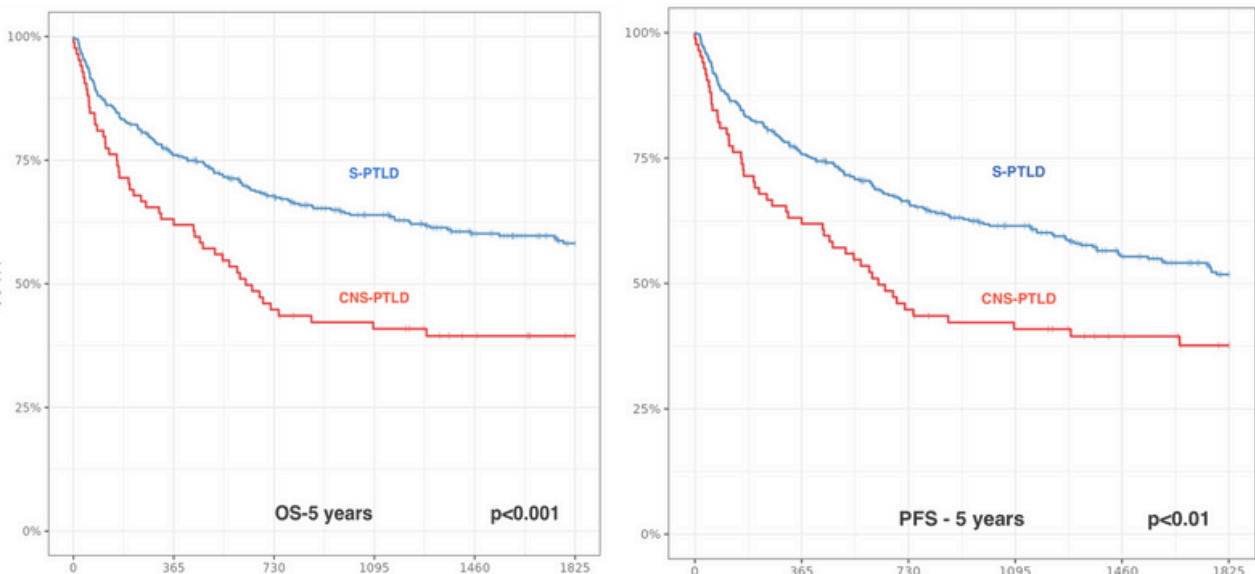
- Récupérer la serologie EBV au moment de la transplantation donneur et receveur
- PCR EBV sang
- Biopsie avec tissu congelé
  - Contexte clinique (lymphoproliférations associées aux dérégulations et déficits immunitaires)
  - Détection EBV : latence de type II/III
- Immunomarquages dont CD30, BCL2



TEP = attention piège FN atteinte du greffon rénal



Données de Survie



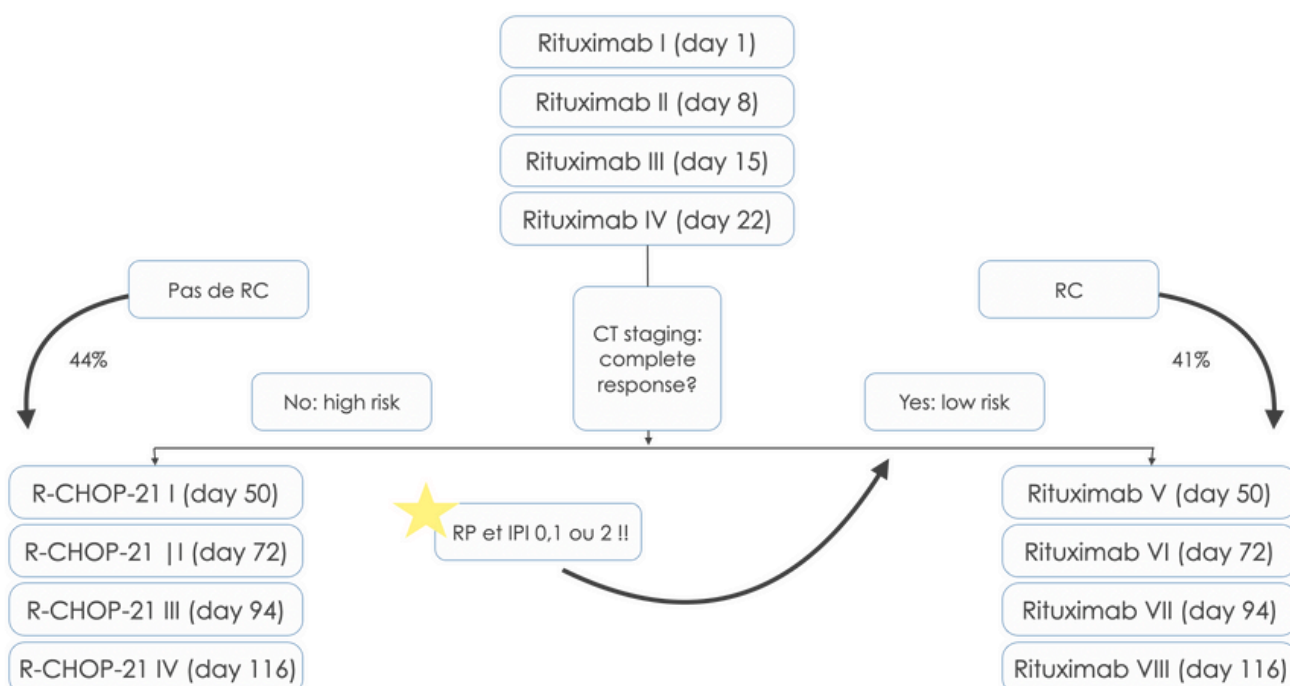
## TRAITEMENT

### 1. LPT Non Destructrices Hyperplasie Plasmocytaire MNI-like

- EBV+ (90%)
- Référentiel
  - Réduction de l'immunosuppression (RIS)
    - Si formes localisées = +/- chirurgie
    - Si non localisées = +/- 4R

### 2. LBDGC CD20+ : Traitement Séquentiel

- Réduction immunosuppression si possible
- Schéma de traitement selon essai PTL01 et IPI

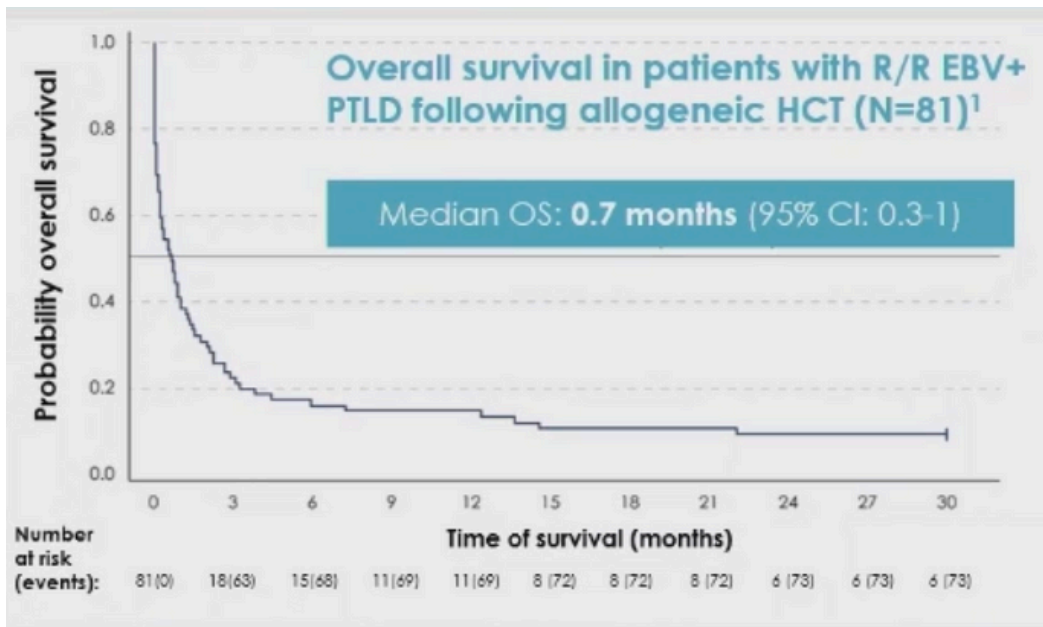
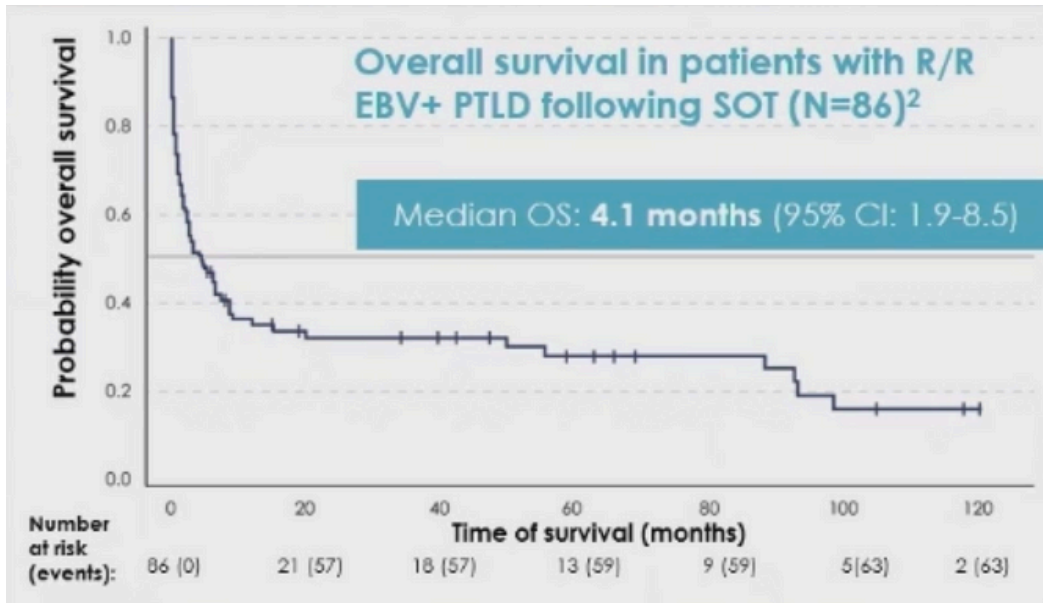


### 3. LPT CD20+ : Rechute Post Schéma Séquentiel

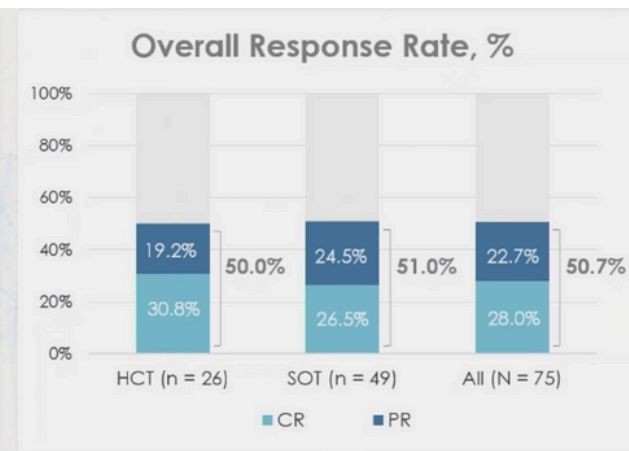
- Option 1 = possibilité de répéter le schéma séquentiel si rechute > 1 an
- Option 2 = CTL anti-EBV EBVALLO® (Tabelecleucel, en Autorisation d'Accès Précoce depuis juin 2023) dans les autres cas
  - Rechute post immunochimiothérapie ou rechute post R seul si « Patient jugé inapte pour la chimiothérapie »
  - LPT EBV+, y compris CD20-
  - HLA A, B, C, DRB1, DQB1, haute résolution du patient
  - HLA A, B, C, DRB1, DQB1, haute ou faible résolution du greffon

Attention = éviter IMID (R2) => 50% de rejet de greffe

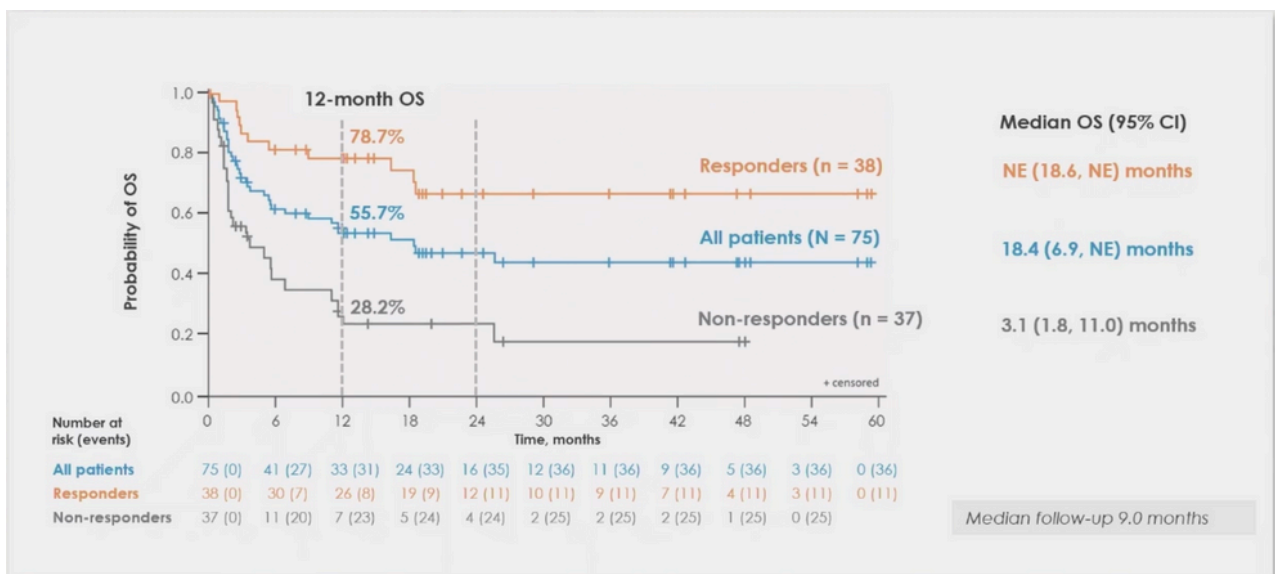
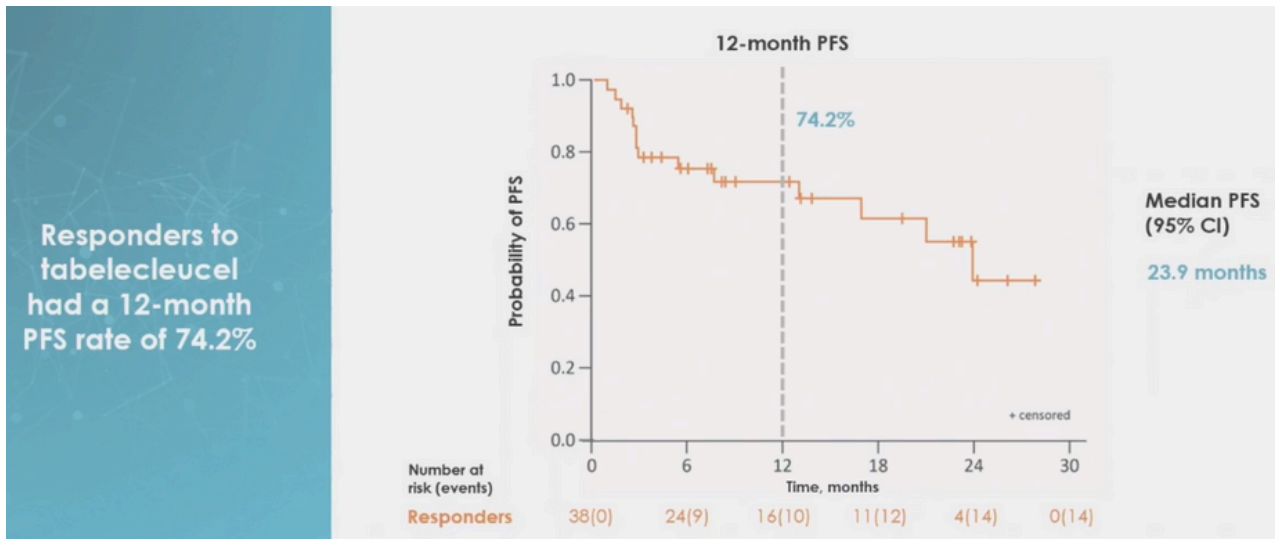
Place des anticorps bispécifiques chez les patients réfractaires au Rituximab et CTL ?



	HCT (n = 26)	SOT (n = 49)	All (N = 75)
<b>Responders, n (%)<sup>a</sup></b>	13 (50.0)	25 (51.0)	38 (50.7)
[95% CI]	[29.9, 70.1]	[36.3, 65.6]	[38.9, 62.4]
Before 1 <sup>st</sup> restriction switch	12 (46.2)	20 (40.8)	32 (42.7)
[95% CI]	[26.6, 66.6]	[27.0, 55.8]	[31.3, 54.6]
<b>Median (range) time, months</b>	n = 13	n = 25	n = 38
TTR	1.0 (0.6-9.0)	2.0 (0.7-4.7)	1.1 (0.6-9.0)
Time to best response	1.0 (0.6-9.0)	2.1 (0.7-7.3)	1.6 (0.6-9.0)
<b>Estimated DOR, median (95% CI), months<sup>b</sup></b>	19.0 (1.5, NE)	NE (6.8, NE)	23.0 (12.1, NE)

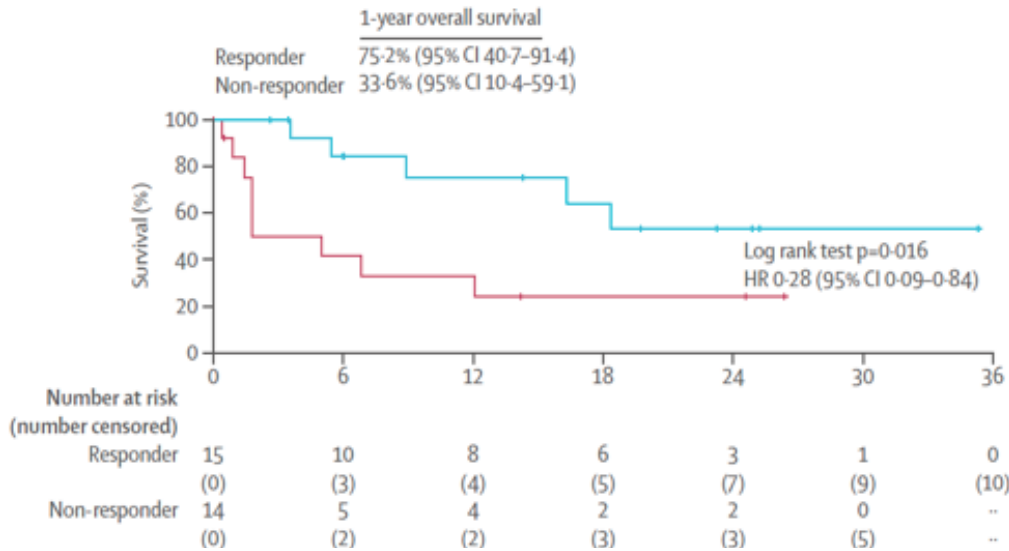


- The ORR (complete response [CR] + partial response [PR]) in all patients was 50.7% (n = 38/75), with a best overall response of CR in 21 patients (28.0%) or PR in 17 (22.7%)
- Median time to response in all patients was 1.1 months
- Estimated median duration of response (DOR) was 23 months



	HCT (n = 26)	SOT (n = 49)	All (N = 75)
<b>TESAEs, n (%)</b>			
Any	17 (65.4)	30 (61.2)	47 (62.7)
Treatment-related <sup>a</sup>	2 (7.7)	4 (8.2)	6 (8.0)
Treatment-related fatal	0	0	0
<b>Treatment Emergent Identified and Potential Risks including AESI by SOC, n (%)</b>			
Tumor flare reaction	0	0	0
Infusion-related reaction	0	0	0
Cytokine release syndrome	0	0	0
Transmission of infectious disease	0	0	0
Graft-vs-host disease	2 (7.7)	0	2 (2.7)
Bone marrow/organ rejection	0	3 (6.1)	3 (4.0)
ICANS	0	0	0
Immunogenicity <sup>b</sup>	0	0	0





Chaganti et al ; Adv Ther 2023, Mahadeo et al ; Lancet Oncol 2024, Ghobadi et al ; ASH 2024

4. Tabelecleucel

Immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques de l'EBV (MIT)

- Lymphocytes T spécifiques anti-EBV, obtenus sans modifications génétiques
- Sélectionnées à partir d'une plateforme, selon le principe de restriction HLA
- Le récepteur des lymphocytes T de chaque population clonale du tabelecleucel reconnaît le complexe formé par un peptide EBV - molécule HLA spécifique

**Plateforme tabelecleucel**

	A	B	C	DRB <sub>1</sub>	DQB <sub>1</sub>
Tabelecleucel A	0D1Y0D1	080Y0801	070Y0701	030Y0301	020Y0201
Tabelecleucel B	TD1Y3303	070Y503	0702/02D	070Y0401	0305/0906
Tabelecleucel C	TD1Y0201	3520/5B	040Y0701	050Y0601	0203/0205
Tabelecleucel D	TD1Y2402	3503/4002	040Y0202	030Y0604	0D4/0403
Tabelecleucel E	020Y3004	4403/3701	0702/0701	070Y0202	0205/0201

*-Les allèles en bleu représentent les allèles cytotoxiques induits par le dans chaque lignée*

Haploype du patient	A	B	C	DRB <sub>1</sub>	DQB <sub>1</sub>
	TD1Y2902	4403/3502	040Y601	070Y04	040Y0404

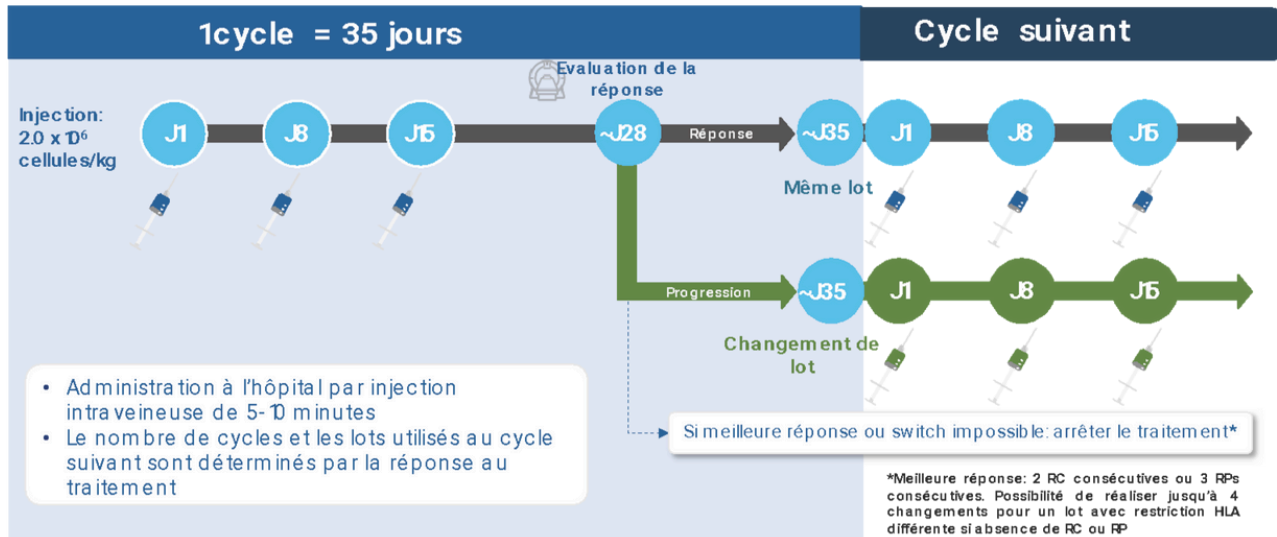
**CD8+ CTL**

**EBV+ B cell**

Lignes potentielles de tabelecleucel

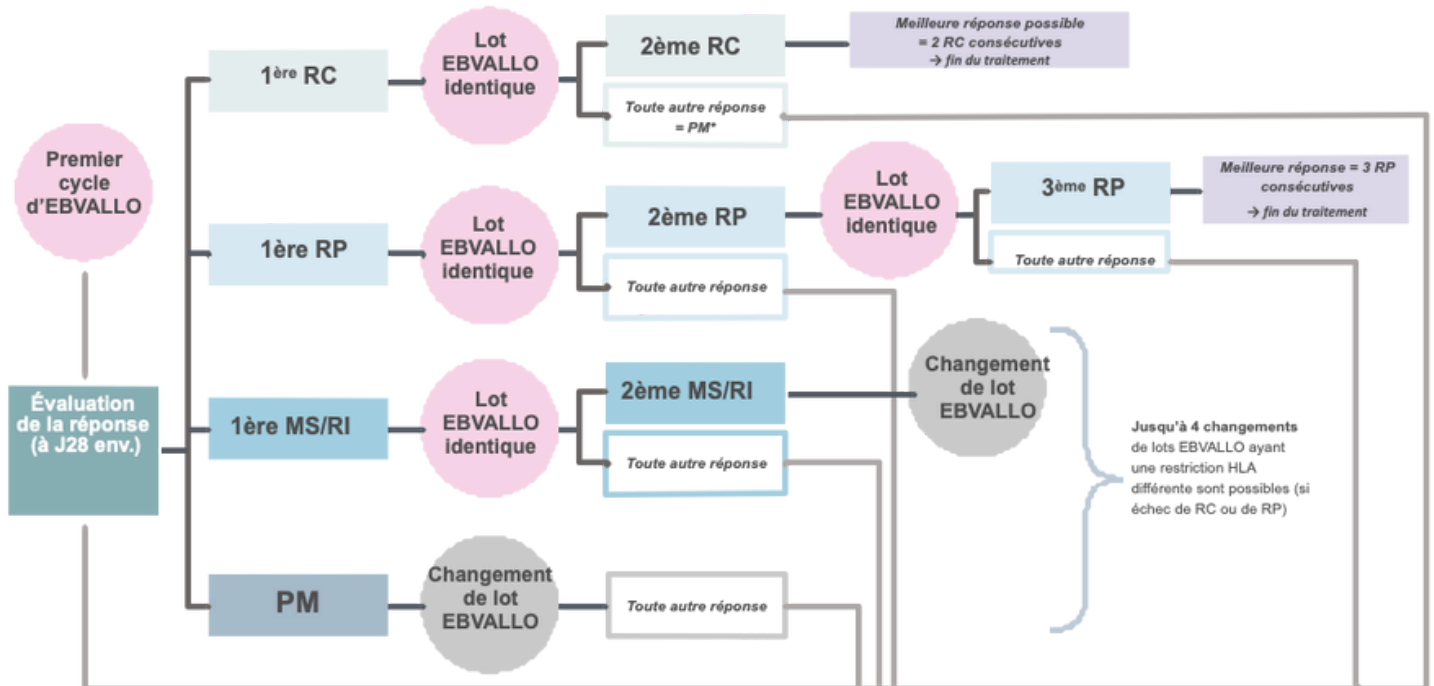
Prockop S et al ; Biol Blood Marrow Transplant 2018, Prockop S et al ; J Clin Oncol 2016

Procédure Tabelecleucel



- Transport dans l' $N_2$  liquide  $< -150^\circ$
- Injection dans les 3h en 10 min (2 ml) puis rinçage++
- Surveillance = 2h post 1ère administration, puis 1h

Nombre de Cycles de Tabelecleucel Fonction de la Réponse au Traitement



## AUTRES TYPES DE LPT

- Se référer au traitement des immunocompétents
- Réduction immunosuppression si possible
- Attention chimiothérapie et toxicité d'organe
  - Platines et reins
  - Anthracyclines et cœur
  - Bléomycine et poumon
  - Mais ce n'est pas une contre-indication
  - Mais traitements difficiles à tenir en intensité ! (toxicité hématologique++, infectiologique et générale)
- Attention immunomodulateurs et risque de rejet
  - REVLIMID, anti-PD1 etc.
- Possibilité de re-transplantation (délai admis : 2 ans)

### 1. LPT Type Lymphome de Burkitt

- Epidémiologie : majoritairement transplantation rénale
- Référentiel : réduction ImmunoSuppression (RIS)
  - Option 1 = R-DA-EPOCH
  - Option 2 = schéma séquentiel = 4R puis 4 RCHOP
  - Eviter schéma LMB = R-COPADEM puis R-CYM si pas d'atteinte SNC car toxicité+++

### 2. LPT Type Lymphome Primitifs Cérébraux

- Epidémiologie : sujets âgés, femmes, IS forte, tardif, surtout post transplantations rénales
- B CD20+ EBV+ (97%)
- SG à 5 ans 39% ; médiane 1,8 ans
- Référentiel : RIS
  - Option 1 = R + MTX = RMPV ou R-MTX-AraC
  - Option 2 = R-Holoxan VP16
  - Option 3 = radiothérapie
  - Pas d'indication d'intensification et autogreffe en L1
  - Inefficacité du schéma séquentiel
- Rechutes :
  - Option 1 = R-Ibrutinib
  - Option 2 = R-Holoxan VP16
  - Option essai thérapeutique = TABELCLEUCEL = 4 études ouvertes mono-bras en cours
  - Discussion intensification et ACSH ou radiothérapie rdWBRT de consolidation (23.6Gy + Boost)

### 3. LPT type Lymphome de Hodgkin

- Epidémiologie : hommes (76%), transplantés rénaux, EBV+ (75%), tardifs
- OS à 5 ans 73%
- Référentiel : RIS +
  - Option 1 = ABVD +/- radiothérapie
  - Eviter le BEACOP Dac car toxicité+++
- Rechutes
  - BV+ chimiothérapie (intensification et autogreffe vs BV d'entretien? car pas d'ICP derrière)
  - Attention anti-PD1 = 40% rejet aigu du greffon

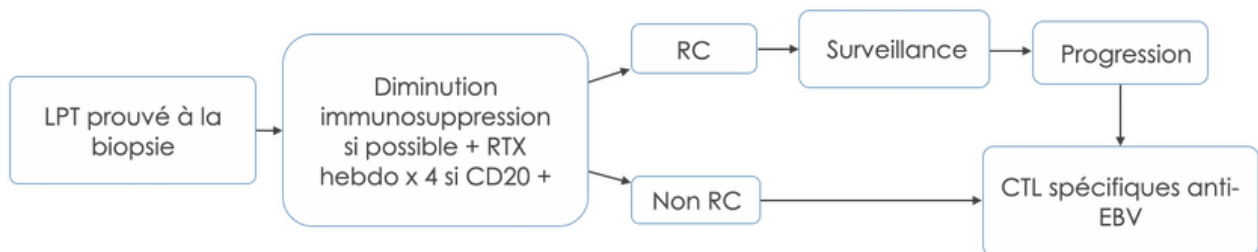
4. LPT Type Lymphome Plasmablastique

- Epidémiologie : CD20- mais EBV+ dans 82% des cas
- Médiane de survie 1,8 ans
- Référentiel : RIS +
  - Option 1 = R-DA-EPOCH
  - Place de l'intensification et autogreffe pour les stades III-IV : probablement pas. Non recommandé chez les patients immunocompétents

5. LPT Type LNH

- Epidémiologie : patients âgés, survenue tardive, très peu EBV-lié (11%)
- OS à 5 ans = 52%
- Référentiel = RIS+
  - Option 1 = Chimio +/- BV idem immunocompétent

6. LPT-EBV+ Avéré Après Allogreffe de CSH



## RÉFÉRENCES

1. Nakid-Cordero, Cecilia, et al. "Distinct immunopathological mechanisms of EBV-positive and EBV-negative posttransplant lymphoproliferative disorders." *American Journal of Transplantation* 21.8 (2021): 2846-2863
2. Tichadou, Antoine, et al. "Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) in Real Life: Data from the French K-Virogref Registry on 525 Adult Patients." *Blood* 142 (2023): 443
3. Abbas, Fedaey, et al. "Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches." *World Journal of Transplantation* 10.2 (2020): 29
4. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):549-562. doi: 10.1056/NEJMra1702693. PMID: 29414277
5. Trappe, R. U., 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 PTLD: clues from the PTLD-1 trial." *American Journal of Transplantation* 15.4 (2015): 1091-1100
6. Zimmermann, H., Koenecke, C., Dreyling, M.H. 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 PTLD-2 trial. *Leukemia* 36, 2468–2478 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01667-1>
7. Al-Mansour, Z., Nelson, B.P. & Evens, A.M. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): Risk Factors, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *Curr Hematol Malign Rep* 8, 173–183 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11899-013-0162-5>
8. Dierickx, Daana; Pociupany, Martynab; Natkunam, Yasoc. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders: new insights in pathogenesis, classification and treatment. *Current Opinion in Oncology* 34(5):p 413-421, September 2022. | DOI: 10.1097/CCO.0000000000000885
9. Krzysztof Mucha, et al. Risk and prognostic factors for post-transplantation lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients—a multicenter analysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement\_1, May 2024, gfae069–1707–2992, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1707>
10. Trappe, Ralf U., 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." *Journal of Clinical Oncology* 35.5 (2017): 536-543
11. Zimmermann, Heiner, et al. "Modified Risk-Stratified Sequential Treatment in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) after Solid Organ Transplantation (SOT): The Prospective Multicenter Phase II PTLD-2 Trial." *Blood* 138 (2021): 3555
12. Chaganti, S., Barlev, A., Caillard, S. et al. Expert Consensus on the Characteristics of Patients with Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) for Whom Standard-Dose Chemotherapy May be Inappropriate: A Modified Delphi Study. *Adv Ther* 40, 1267–1281 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02383-z>
13. Socié, G., Barba, P., Barlev, A. et al. Outcomes for patients with EBV-positive PTLD post-allogeneic HCT after failure of rituximab-containing therapy. *Bone Marrow Transplant* 59, 52–58 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41409-023-02127-9>
14. Dharnidharka, Vikas, et al. "Clinical outcomes of solid organ transplant patients with Epstein-Barr virus-driven (EBV+) post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) who fail rituximab plus chemotherapy: a multinational, retrospective chart review study." *Blood* 138 (2021): 2528
15. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein–Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial Mahadeo, Kris Michael et al. *The Lancet Oncology*, Volume 25, Issue 3, 376 - 387
16. Susan E Prockop, Stephanie Suser, Ekaterina S. Doubrovina, Hugo Castro-Malaspina, Esperanza B. Papadopoulos, Craig S. Sauter, James W. Young, Victoria Szenes, Alison Slocum, Karim Baroudy, Richard J. O'Reilly, Efficacy of Donor and 'Third Party' (Tabelecleucel) EBV-Specific T Cells for Treatment of Central Nervous System (CNS) EBV-PTLD, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2019, ISSN 1083-8791, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.158>
17. Armin Ghobadi, et al. Updated Clinical Results: A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab Plus Chemotherapy, *Blood*, 2024, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198159>

**INSCRIVEZ-VOUS À NOS ÉDITIONS DE FLASH INFO :**

Flash info Molécules innovantes  
Flash info Recherche clinique et innovation  
Flash info Onco-hématologue



**SUIVEZ-NOUS SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX !**



**OncoPaca-Corse**  
**270 boulevard de Sainte-Marguerite**  
**13009 MARSEILLE**  
**Tél : 04 91 74 49 56/58**  
**Mail : [secretariat@oncopacacorse.org](mailto:secretariat@oncopacacorse.org)**