

44°

CONVEGNO NAZIONALE
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | Palacongressi, 3-5 maggio 2022



Fotoferesi extracorporea nel trattamento della GVHD

Dott.ssa Monica Castelli

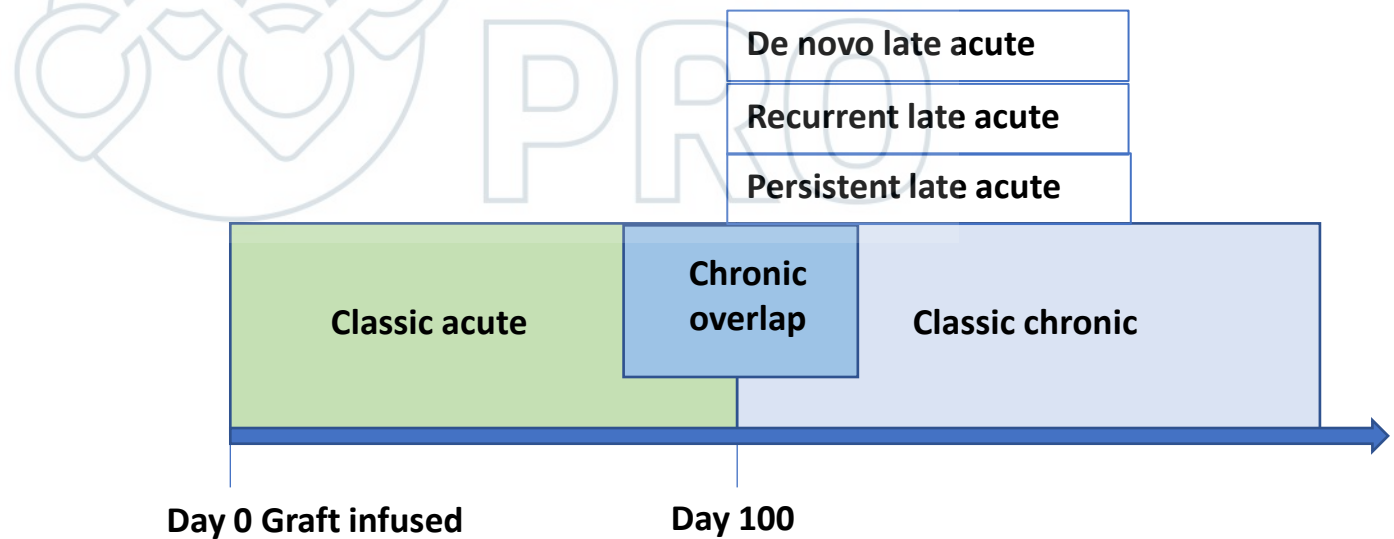
*Dipartimento di Medicina Trasfusionale
Ospedale San Bortolo, Ulss8 Vicenza*

La sottoscritta, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Graft versus Host Disease (GvHD)

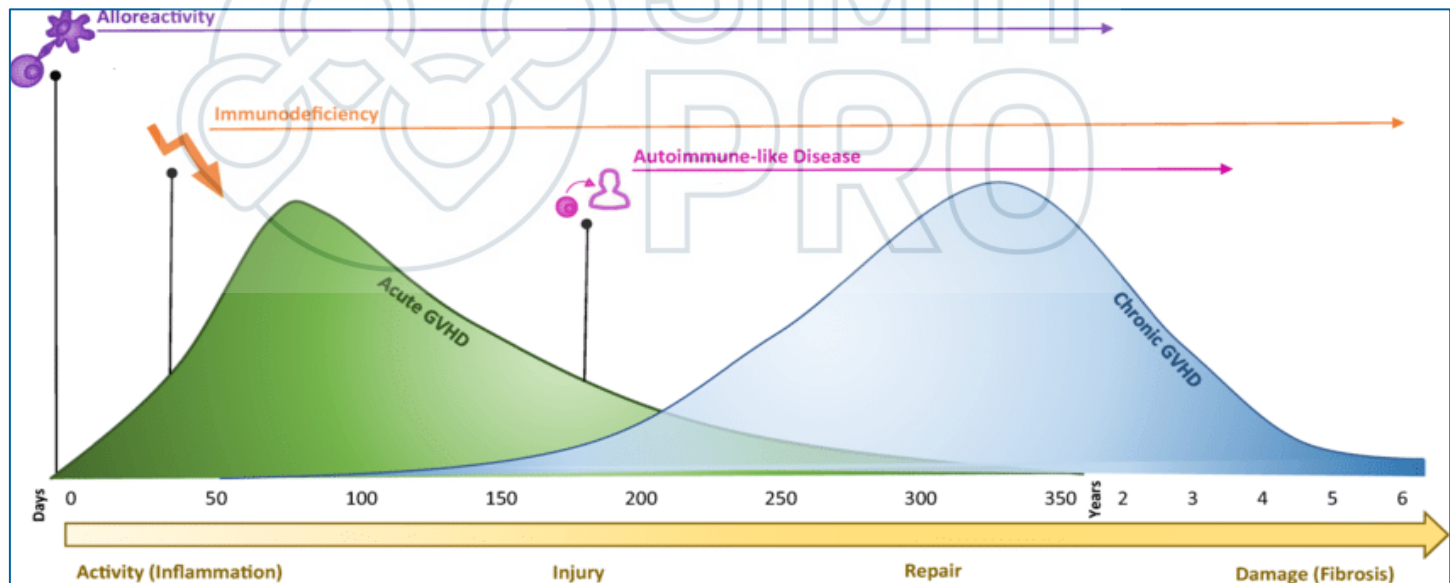
- La GvHD rimane la principale causa di morbidità e mortalità dopo il trapianto di midollo allogenico.
- Si classifica in GvHD acuta e cronica sulla base del timing dal trapianto e di specifiche condizioni cliniche.



Lee SJ *et al.* Blood 2017

Graft versus Host Disease (GvHD)

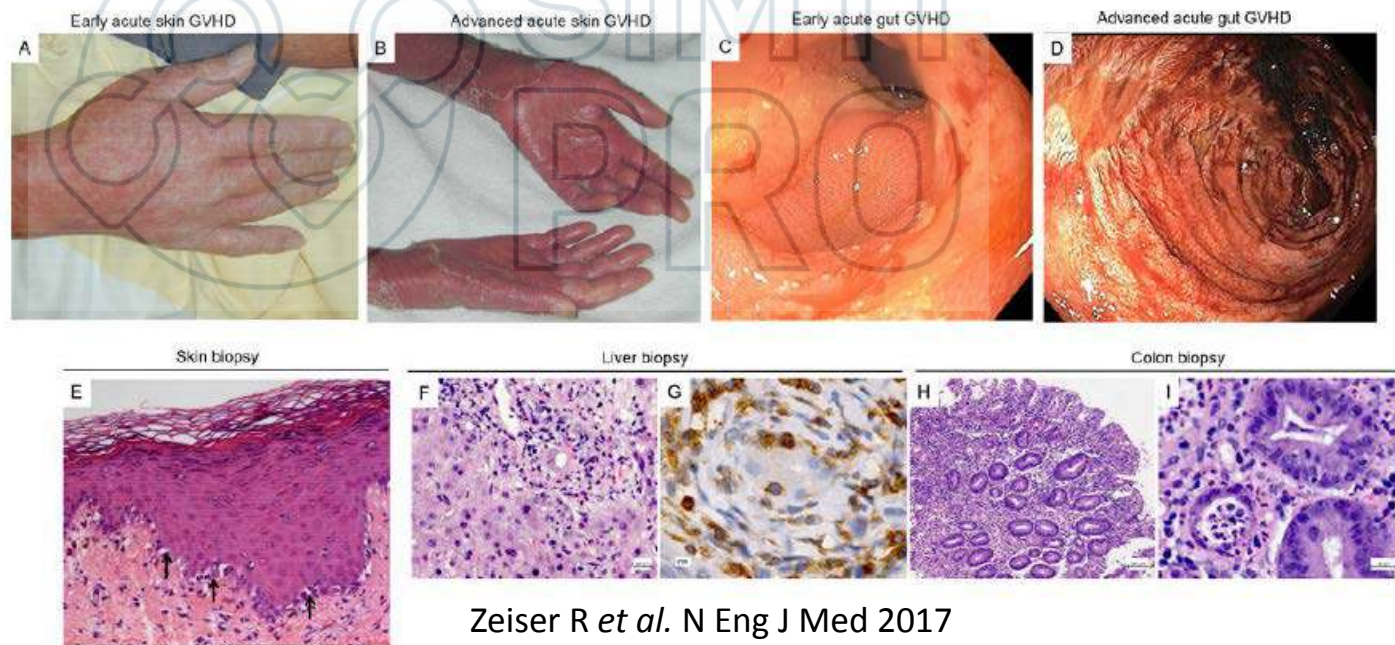
- La aGvHD è mediata da una marcata reazione infiammatoria legata ai linfociti T del donatore che riconoscono i tessuti del paziente come non-self.
- La cGvHD comprende meccanismi con caratteristiche simili ai disturbi autoimmuni, coinvolgendo sia le cellule B che le T.



Townsend *et al.* Immunologic Research 2020.

Diagnosi di GvHD

- Segni e sintomi clinici (cute, tratto GI, fegato, polmoni, occhi...);
- Esame istologico;
- Criteri diagnostici: NIH 2014.



Trattamento della GvHD

- **Gli steroidi rimangono la I linea di trattamento** per la aGvHD e per la cGvHD (\pm altri immunosoppressori).
- Circa il 50% dei pazienti richiede trattamenti aggiuntivi (mancata risposta, resistenza o dipendenza da steroide, intolleranza).
- **Non c'è una terapia standard di seconda linea.**
- La Fotoaferesi extracorporea (FCE) si è affermata come **trattamento consolidato nella II linea della GvHD cronica (II, 1B)**, e come **terapia di salvataggio nella GvHD acuta (II, 1C)**.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue **ASFA 2019**

FCE nella prevenzione o I linea GvHD

- Il ruolo della **FCE nella prevenzione della GvHD** è stato valutato in pochi studi, sia **all'interno del regime di condizionamento** che come **profilassi della GvHD dopo il trapianto**;
- L'utilizzo della FCE per la prevenzione della GvHD non è ancora entrato in routine e andrà valutato in ulteriori studi.

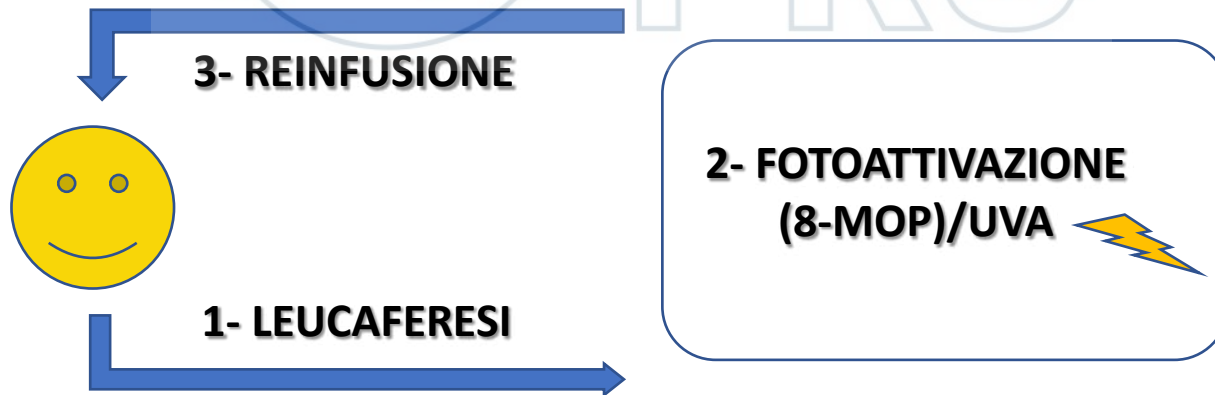
Drexler B *et al.* Transf Med Hemother 2020

- Alcuni studi hanno valutato l'utilizzo della FCE in I linea, associata alla terapia standard, sulla base di determinate condizioni cliniche.
- Si attendono ulteriori evidenze.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue **ASFA 2019**

Fotoferesi extracorporea (FCE)

- Terapia immunomodulatoria basata sulla leucoaferesi delle cellule mononucleate periferiche, reinfuse *ex vivo* al paziente dopo fotosensibilizzazione con 8-MOP ed esposizione a UVA.
- Approvata da FDA nel 1988 per il trattamento del CTCL avanzato, inizialmente utilizzata più in ambito reumatologico.
- **Primo utilizzo della FCE nella GvHD cronica riportato nel 1994 .**



Separatori per la FCE

- Nel corso degli anni i separatori in uso hanno avuto un'evoluzione tecnica notevole, che ne agevola l'utilizzo al personale e rende la procedura più tollerabile per il paziente.
- Gli effetti collaterali legati alla procedura sono modesti.



Aspetti tecnici

	SISTEMA CHIUSO («in-line»)	SISTEMA APERTO («off-line»)
PRINCIPIO	Un singolo strumento ha integrate le diverse componenti	Devices separati per i diversi passaggi
FLUSSO	Continuo o discontinuo	Continuo
ACCESSO VENOSO	Singolo o doppio	Doppio
ANTICOAGULANTE	Eparina o citrato	Citrato
DURATA	1.5-2 ore	3-4 ore

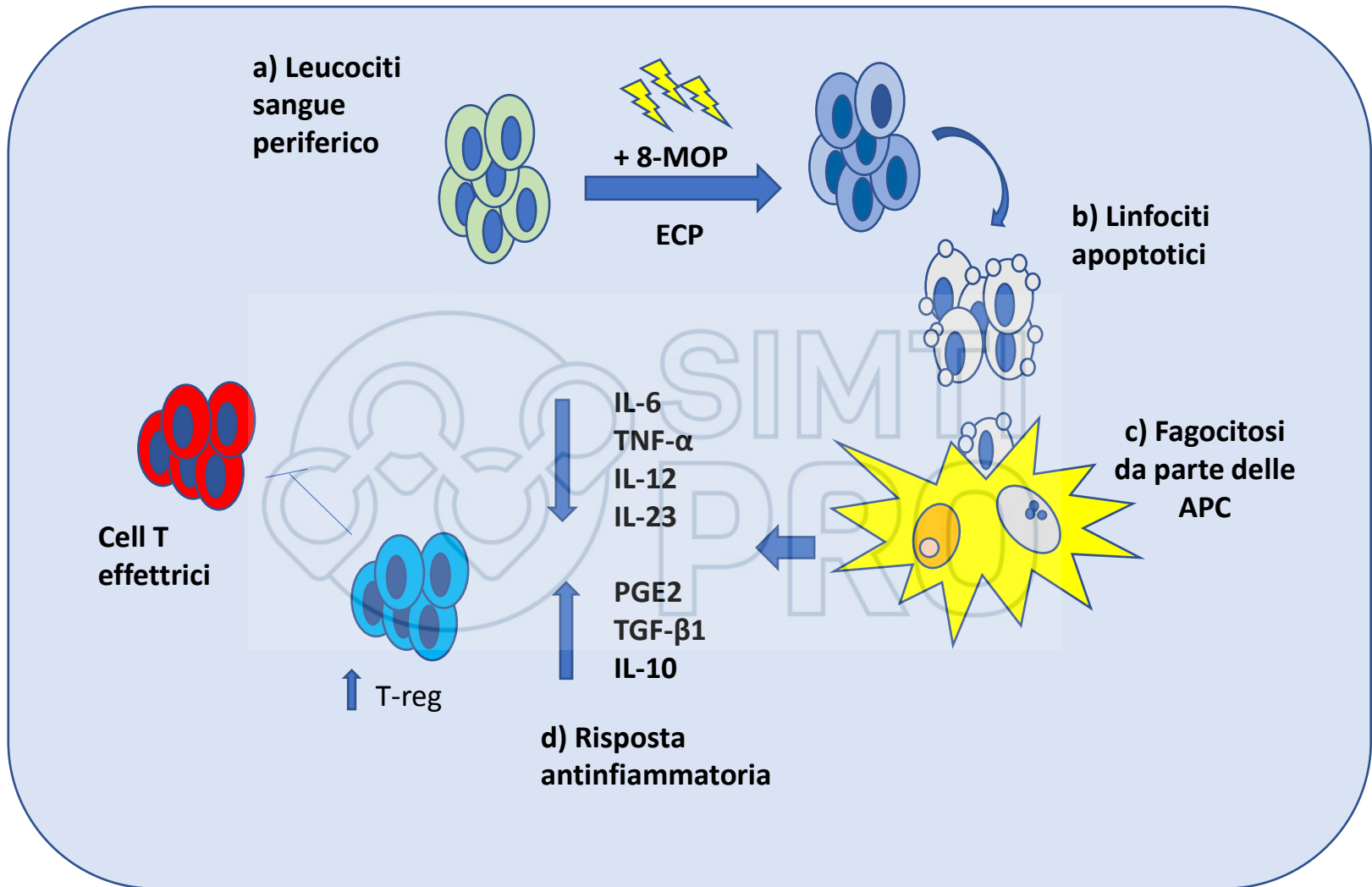
(modificato da «Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host-Disease. Drexler b et al. *Transf Med Hemoter* 2020»)

- **Mancano dati in letteratura circa un confronto diretto tra i due sistemi**

Problematiche attive e prospettive

- La difficoltà a condurre trials clinici nella GvHD e le differenze tra gli studi pubblicati (regimi di trattamento, criteri di risposta) lasciano ancora diverse domande aperte nella gestione ottimale della FCE nella GvHD.
- Negli ultimi anni è stato fatto un grande sforzo per chiarire il meccanismo d'azione della FCE e **per individuare markers biologici validi** per aiutare nella **diagnosi clinica**, nella **stratificazione del rischio** e nella previsione di risposta al trattamento (**consensus NIH 2014**).

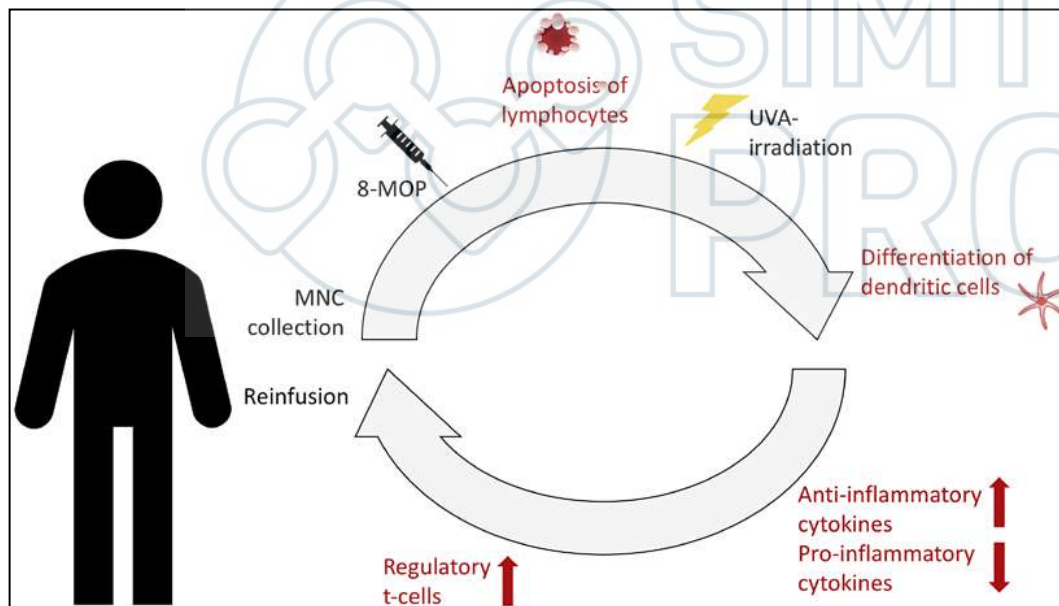
Meccanismi d'azione della FCE



Mankarious M et al. Frontiers in immunology 2020.

Azione immunomodulatoria multifattoriale

- apoptosi dei linfociti,
- differenziazione delle cellule dendritiche immature,
- modifica del profilo citochinico circolante,
- espansione dei linfociti T regolatori.



Drexler B. Transf Med Hemother 2020

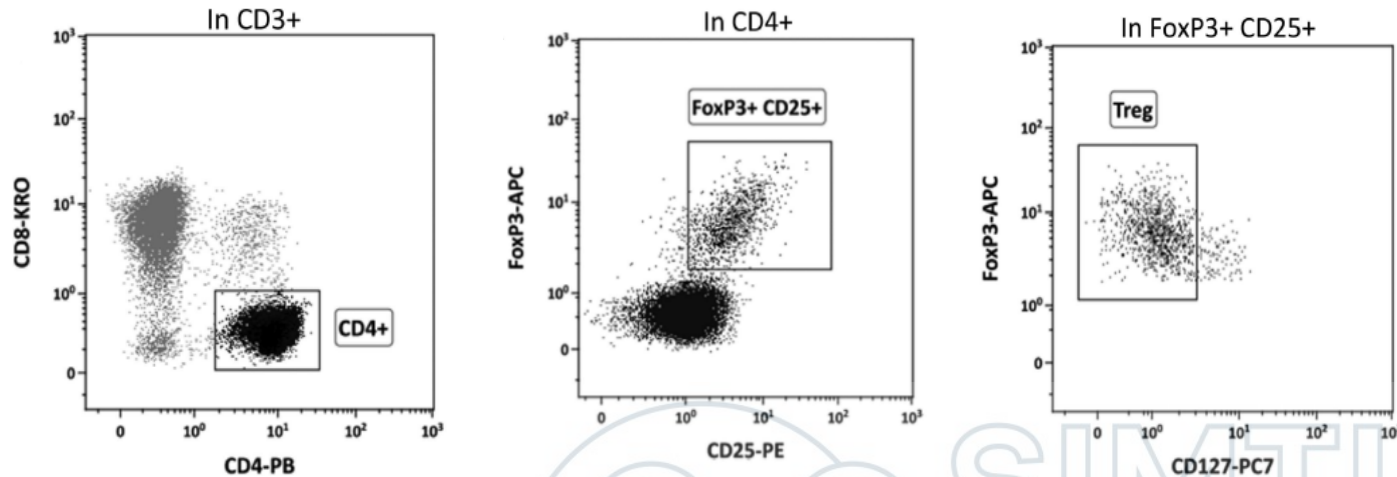
Biomarkers nella GvHD

Biomarker	Study	Pathology	Cohort	Findings	Rationale for candidate biomarker
Clonal T cells, TCR γ	French et al. (52)	cGvHD	27 HLA-matched allo-BMT patients, 10 without cGVHD and 17 with extensive cGVHD,	Increased circulating clonal T cells showed greater chance of response to ECP	In CTCL, clinical responsiveness to photopheresis has been shown to be dependent on the presence of detectable circulating clonal T cells in the peripheral blood (53)
Immature CD19 ⁺ CD21 ⁻ B lymphocytes	Kuzmina et al. (54)	cGvHD	49 with moderate (n = 25) or severe (n = 24) cGVHD	Patients who showed no response to ECP after 6 months had significantly higher proportions of immature CD19 ⁺ CD21 ⁻ cells prior to ECP	B lymphocytes have been shown to have a role in autoimmune alloimmune diseases such as SLE, and a role in the pathogenesis of cGVHD (54)
mDC, pDC, CD4 ⁺ , CD8 ⁺	Akhtari et al. (55)	cGvHD	25 patients with cGVHD. Data were collected with emphasis on blood cellular markers, clinical response to ECP, and overall survival.	Patients who responded to ECP had higher baseline circulating DCs and T cells	The main objective of the investigation was to elucidate the <i>in vivo</i> effect of ECP on numbers of circulating DCs and T cells in patients with cGVHD, which is not well defined (55)
BAFF (B-cell activating factor)	Whittle and Taylor (56)	cGvHD	46 cGVHD patients receiving ECP before and during treatment course	Lower BAFF levels after 1 month of ECP predicted better response at 3 and 6 months	BAFF has roles in immature B-cell survival and promotes production of autoantibodies. Excess BAFF may contribute to cGVHD by protecting alloreactive/ autoreactive clones from apoptosis. Elevated BAFF levels reportedly correlate with cGVHD activity (56)
CD3 ⁺	Bertani et al. (57)	cGvHD	Retrospectively assessed 15 cGVHD patients treated for at least 6 months with ECP	CD3 ⁺ numbers in early stages of ECP were correlative to subsequent clinical response	The study hypothesized the amount of lymphocytes collected and reinfused during ECP treatment might be associated with response to treatment (57)
CD56 ^{bright} , CD56 ^{bright/dim} ratio	Iniesta et al. (58)	cGvHD and aGvHD	32 patients with GVHD who underwent 552 ECP procedures	clinical response to ECP correlated to increased percentages of CD56 ^{bright} NK cells, or increased CD56 ^{bright/dim} ratio, irrespective of GvHD type	Reduction in the CD56 ^{bright} NK cell population is associated with cGVHD, could increase in those individuals responding to ECP, and that their longitudinal dynamics may correlate with the grade of response (58)

Mankarious M, Frontiers of Immunology 2020

- I più significativi includono:
 - il numero e le attività di differenti cellule (cellule B, NK, Tregs)
 - diverse citochine e recettori citochinici,
 - chemokine coinvolte nell'omeostasi e nel traffico linfocitario (TNF α , BAFF, CXCL10, CXCR3 e CXCR7).

Linfociti T regolatori (Treg)

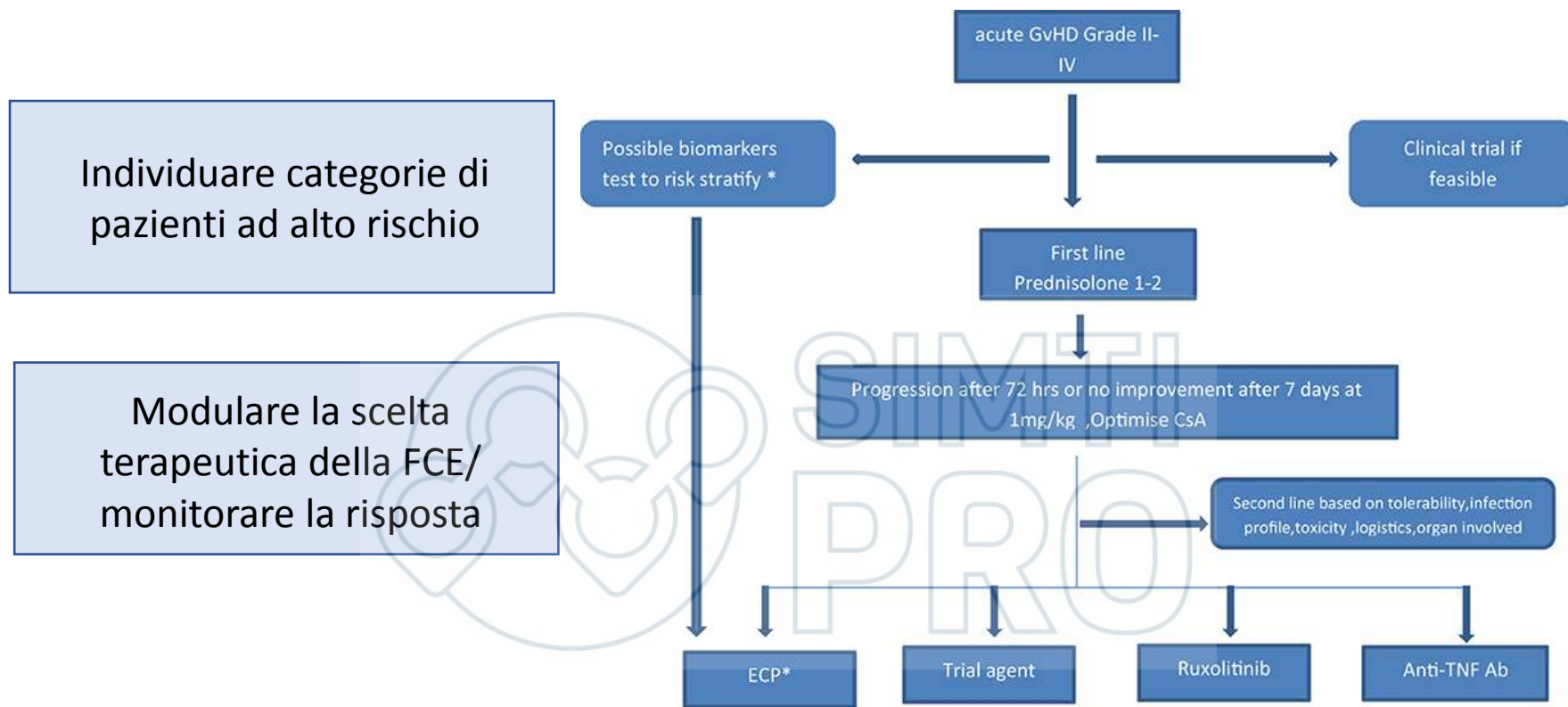


CD4+/CD25+/
CD127-/FoxP3+

Pitoiset F *et al.* Citometry Part B (2018)

- I Treg svolgono un ruolo importante nel modulare le reazioni immunitarie (promozione della tolleranza);
- I Treg risultano aumentati anche per effetto della FCE nei pazienti affetti da GvHD (Di Biasio E *et al.* Transplantation 2009);
- Tuttavia i dati presenti in letteratura circa l'effetto dell'aumento dei Treg nella risoluzione della GvHD talora sono discordi.

Biomarkers e stratificazione del rischio



*Possible addition of second line agent such as ECP if high risk

Mankarious M et al. Frontiers in immunology 2020.

Saranno necessari ulteriori studi per l'utilizzo dei biomarkers nella pratica clinica

Considerazioni finali (1)

- **La FCE è una terapia sicura ed efficace** nel trattamento della **GvHD in II linea**; ulteriori studi chiariranno un possibile ruolo della nella prevenzione o in I linea.
- E' una **forma di terapia cellulare basata sulla promozione della tolleranza immunitaria, senza determinare immunosoppressione** o rischio di recidiva per i pazienti.
- Una sempre maggior comprensione dei meccanismi d'azione della FCE nella GvHD potrebbe farla diventare una forma di **terapia cellulare personalizzata**.

Considerazioni finali (2)

- La possibilità di integrare, nella valutazione del paziente, **specifici markers biologici per la diagnosi di GvHD, il monitoraggio e la valutazione della risposta**, potrebbe essere di grande aiuto nel determinare la gestione ottimale del trattamento di fotoferesi.
- Ulteriori studi consentiranno di ottimizzare sempre di più il trattamento alle caratteristiche del paziente.



Grazie per l'attenzione!

**Servizio Aferesi,
DIMIT Vicenza**
Ospedale San Bortolo

**Dott.ssa M. Rigno
Dott.ssa G. Errigo**

K. Anzolin

I. Di Camillo

N. Leonetti

B. Sartori

G. Vezzano

C. Zampieri

