

Eppur si muove...

La terapia nel MONDO LINFOMI

Caso clinico n.3

Alessandro Re
UO Ematologia,
Spedali Civili di Brescia



MILANO, 4 APRILE 2022

F.S. donna, d.n. 27/07/1944

Nel 2004 (60 anni): gammopatia monoclonale IgMk, nota dal 1996, riferita in Ematologia per incremento progressivo della componente monoclonale.

APR 1975 ulcera duodenale (HP pos)

- Esami ematochimici: Hb 11.9 (MCV 90); GB 11,700 (N42, L46, M5, E3); plt 357.000. LDH 135, PT 8.7 (gamma 34%), viscosimetria 2.4, IF U neg, IgA 89; IgG 843; IgM 3240. Beta-2 microglobulina 2.3. HCV neg, HIV neg, HBV neg. Crioglobuline: neg
- Non sintomi
- RX torace ed ecografia addome: negativi
- EO: negativo
- Tipizzazione linfocitaria su sp: CD19 31%: CD5 neg, CD23 neg, CD10 neg, FMC7 neg, Smlg k +++
- Biopsia midollare: LNH B linfoplasmacitico (linfociti 15-20% della popolazione cellulare nucleata) a crescita interstiziale e nodulare, con associata componente plasmacellulare monotipica Kappa. Matrice emopoietica normocellulata e normomaturante

Diagnosi: MACROGLOBULINEMIA di WALDENSTROM (LPL + IgMk)

LPL (MACROGLOBULINEMIA di WALDENSTROM)

Paziente asintomatica

2004-2010: follow-up

Marzo 2011: comparsa di astenia progressiva e cefalea

- Esami ematochimici: Hb 8.3, GB 13.010 (N45, L44, M9, E2) , plt 269.000, PT 10.7 (gamma 47%), viscosimetria: 4.2; IgM 5740, IgA 59, IgG 572, beta-2-microglobulina 4.4
- BOM: linfoma linfoplasmocitico (linfociti 55-60% della popolazione cellulare nucleata a crescita interstiziale, nodulare e paratrabecolare con restrizione monotipica Kappa)
- TAC CTAP: Non significativa

Programma terapeutico:

Fludarabina-Ciclofosfamide-Rituximab (programmati 6 cicli)

Dal 3° ciclo riduce dosaggi per neutropenia, **dopo il 4° ciclo quadro di pancitopenia**

BOM: midollo ipercellulato, con diseritropoiesi e disgranulopoiesi (46,XX); plasmacitosi monotipica K (10%). PT 7.8 con gamma 28%. IgM 2561, IgA 41, IgG 547, viscosimetria normale

Sospende terapia in Remissione Parziale, per pancitopenia persistente a +2 mesi dal 4° ciclo (N < 500, plt < 75.000, Hb < 10)

Da Maggio 2011 follow-up con RP mantenuta (progressivo calo IgM) con normalizzazione emocromo in 6-12 mesi e paziente asintomatica. 2016: infezione da herpes zoster

Gennaio 2020: comparsa di dolori ossei e febbre + adenopatie polistazionali palpabili

- Esami ematochimici: lieve anemia e linfocitosi (5600/mmc), CM stabile, viscosimetria normale, LDH fino a 2700, ipercalcemia
- Tipizzazione linfocitaria su sp: popolazione B clonale Kappa, CD20+, CD19 dim/+, CD200+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, CD79B+
- BOM: localizzazione di LNH B a cellule di piccola e media taglia (60%), minima componente plasmacellulare. Cellularità 15%, matrice emopoietica nei limiti. MYD88: mutazione L265P
- TAC: adenopatie polistazionali (2-6 cm), laterocervicali, ilo-mediastiniche, ascellari, addominali e inguinali + tessuto solido ipodenso a livello uterino, + alcune lesioni ossee tra cui osteolisi tibia sin con tessuto solido esteso per 6.5 cm e interruzione corticale
- PET: plurimi patologici accumuli (linfonodi polistazionali, milza, fegato, utero, accumuli ossei)
- Biopsia linfonodale inguinale sin: DLBCL nos, Ki67 90%, non GC (Hans), Double Expressor (bcl-2 100%, c-myc 50%), FISH neg (c-myc, bcl-2, bcl-6).

DLBCL

Valutazione Geriatrica Multidimensionale (FIL): paziente UNFIT (per IADL)

DBCL, trasformato da basso grado, double expressor (stadio IVB, IPI 5/5, CNS IPI 5/6), in paziente di 75 anni, UNFIT, con PS 3, LDH molto elevato, ipercalcemia

Febbraio 2020: fa «debulking» con steroide + ciclofosfamide 200 mg/mq per 3 gg + Radioterapia 8 Gy tibia sin (antalgica + rischio frattura)

Programma terapeutico ???

- R-DA-EPOCH
- R-CHOP
- R-mini-CHOP, R-COMP
- Protocolli sperimentali ??

Terapia: R-CHOP + TIT	Complicanze	Risposta
I ciclo R-CHOP		Risposta clinica
II ciclo R-CHOP + TIT Rachicentesi medicate triplici 2/sett	Rachicentesi: POSITIVA (30 cell./mcl) RM rachide: interess. radici della cauda Sepsi CVC correlata da st.haemoliticus, + enterite e mucosite erpetica	Non sintomi neurologici
III ciclo R-CHOP 75% + TIT	Neutropenia febbrale	Rachicentesi negativizzata
IV ciclo R-CHOP 50% + TIT	diabete steroideo + IVU da enterococcus VRE + JC virus + pancitopenia prolungata	TAC: RC BOM: non linfoma, cell 20% (46, XY) RM rachide: RC
Prosegue con Rituximab fino a 8 dosi totali	dopo 6° Rit: Hb 11.6, N 900, plt 58.000 dopo 8° Rit: Hb11.9, N 370; plt 61.000	TAC: ricompaiono linfonodi inguinali + un nodulo polmonare PET: persistenza in mediastino, compaiono captazioni inguinali + polmonare RM rachide e TIT: negative BOM: negativa con matrice normocellulata, LDH: 290

Biopsia linfonodale inguine sin: LNH BDLC (c-myc 70%, bcl-2 100%), ki-67% > 90%

DLBCL Refrattario

LNH BDLCL **Refrattario, DE, stadio IV (polmone), IPI 3/5, 76 anni, Unfit, PS 1,**

Programma terapeutico ???

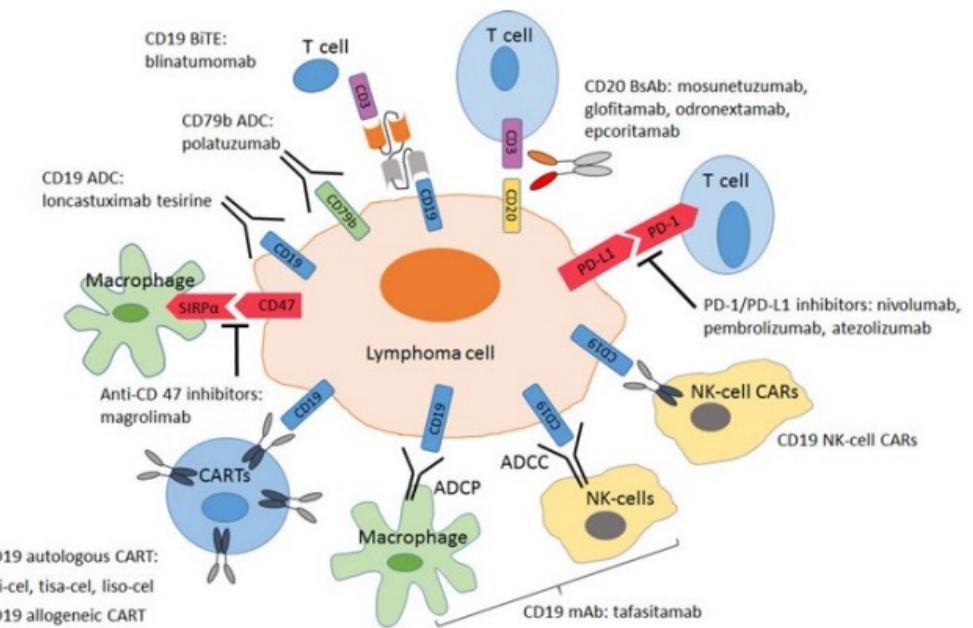
- **Seconda linea standard (+/- ASCT)**
- **Lenalidomide**
- **Palliazione/contenimento**
- **Terapia immunologica
(protocolli sperimentali)**

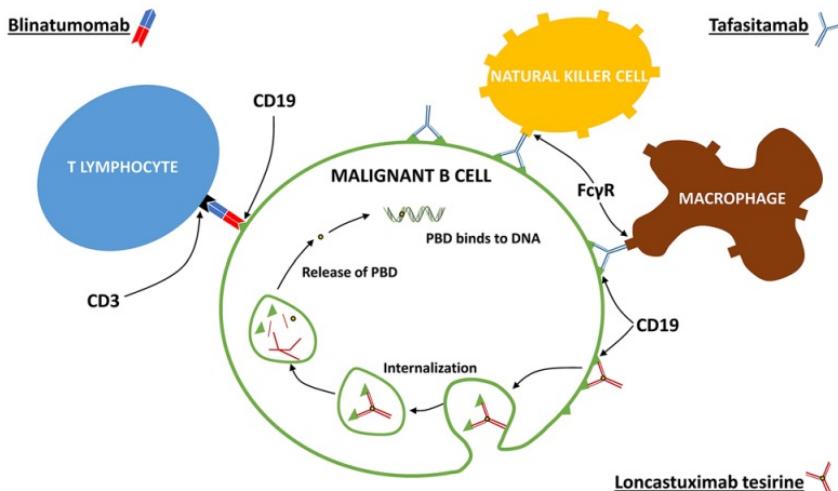
CAR-T

Ac bispecifici

Ac anti CD 19

...





Anticancer mechanism of action of antibodies directed against CD19:

Blinatumumab, Tafasitanab, Loncastuximab tesirine

**Protocollo ADCT-402-103 (fase2):
Loncastuximab tesirine + ibrutinib**

- Loncastuximab 60 mcg/Kg ogni 21 gg, cicli 1,2 - 5,6 - 9,10 (2 cicli/21 gg, poi /28 gg)
- Ibrutinib 560mg continuativo
- fino a 1 anno di terapia

Risultati con Loncastuximab tesirine single-agent

Table 4 Subgroup analysis of loncastuximab tesirine on the overall response rate of DLBCL patients [3, 20]

	LOTIS-1 (N=137)	LOTIS-2 (N=145)
Subgroup	ORR (%)	ORR (%)
Sex		
Female	41.4	50.0
Male	43.0	47.1
Age group		
< 65	34.2	49.2
65–74	48.6	45.8
≥ 75	55.6	52.4
Presence of bulky disease	Yes 22.2 No 45.4	
WHO classification		DLBCL NOS 50.4 PMBCL 14.3 HGBCL 45.5
Double/triple expressor		Yes 50.0 No 48.0
Cell of origin		GCB 54.2 ABC 47.8
Presence of double/triple hit	Yes 21.7 No 46.5	Yes 33.3 No 50.0
Response to first-line therapy	Relapse 50.6 Refractory 23.3	Relapse 53.5 Refractory 37.9
Response to any prior line		Relapse 52.2 Refractory 36.0
Response to last-line therapy	Relapse 53.1 Refractory 35.9	Relapse 67.4 Refractory 36.9
Prior CAR-T therapy		Yes 46.2 No 48.5
Prior stem cell transplant		Yes 58.3 No 46.3
Transformed or de novo disease	Transformed 45.7 De novo 41.2	Transformed 44.8 De novo 49.1
Number of lines of prior therapy	≤ 3 45.2 > 3 37.7	= 2 47.6 = 3 48.6 > 3 48.9

Lotis-1

183 pts R/R B-cell NHL (fase I). Loncastuximab (dose esc + dose expansion 120 e 150 mcg/Kg q3w)
ORR 46% CR 27%; mDOR 4.5 ms; mPFS 3.1 mo; mOS 8.3 mo

Lotis-2

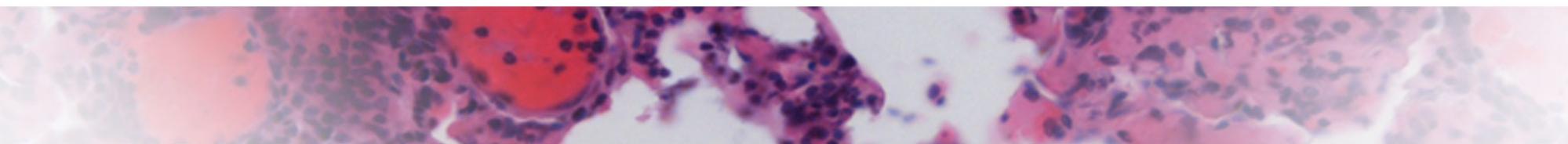
145 pts R/R DLBCL (fase II). Loncastuximab (150 mcg/Kg cicli 1-2 e 75 mcg/Kg cicli 3+ q3w); ORR 48% CR 24%; mTTR response 41 gg; mDOR 10.3 mo (13.4mo in CR); mPFS 4.9 mo; mOS 9.9 mo

Loncastuximab tesirine: single agent activity and durable RR in DLBCL pts, with acceptable toxicity even in HR pts.



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Place video here



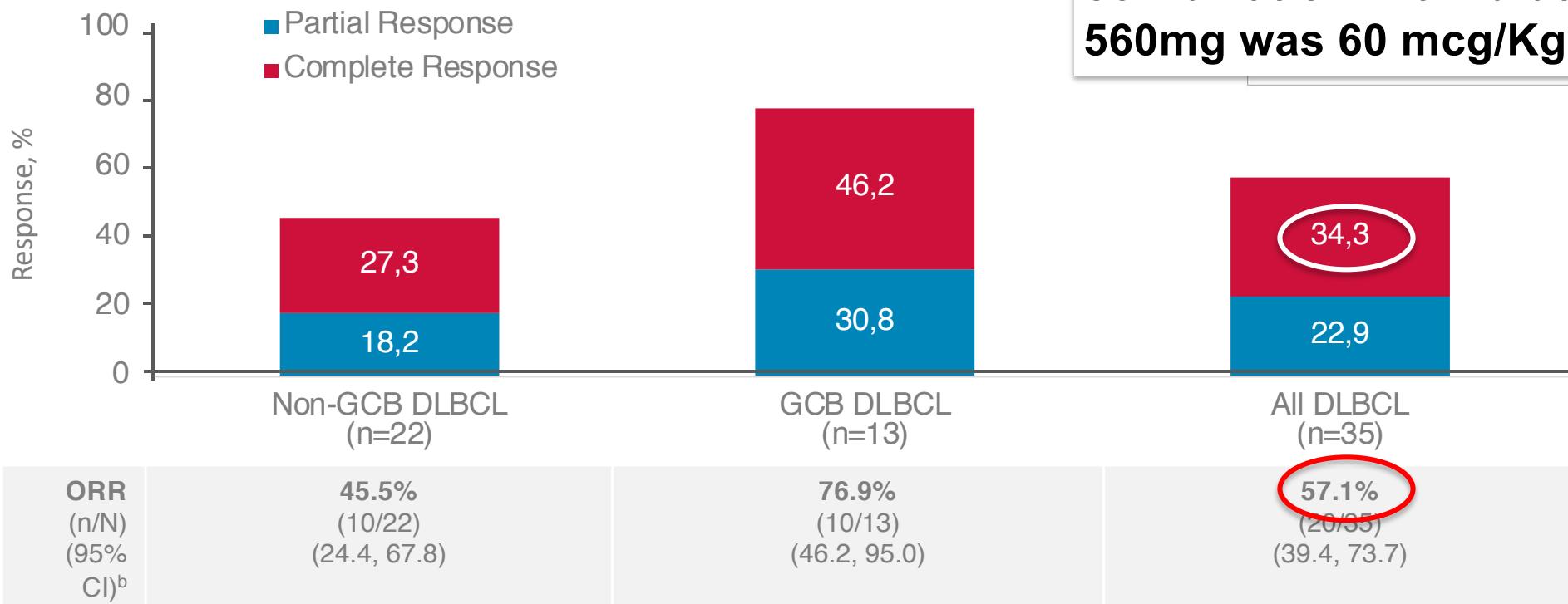
Planned Interim Analysis of a Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine Plus Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-3)

Oral Presentation, 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 11–14, 2021

Carmelo Carlo-Stella, MD¹, Pier Luigi Zinzani, MD², Murali Janakiram, MD, MS³, Vivian Dai, MD⁴, Xiaomin He, PhD⁴, Annette Ervin-Haynes, DO, MPA⁴, Julien Depaus, MD⁵

¹Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, and Department of Oncology and Hematology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Humanitas Research Hospital, Milan, Italy; ²IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Istituto di Ematologia "Seragnoli," and Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale Università di Bologna, Bologna, Italy; ³Division of Hematology, Oncology and Transplantation, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ⁴Clinical Development, ADC Therapeutics America, Inc., Murray Hill, NJ, USA; ⁵Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Université Catholique de Louvain Site Godinne, Yvoir, Belgium

Efficacy: Response Rates^a



Max tolerated dose of Loncastuximab in combination with Ibrutinib 560mg was 60 mcg/Kg

^aOverall response rates by IRC assessment; COO designation by local IHC assessment according to the Hans criteria. Patients who do not have a post-baseline radiological assessment due to early clinical progression or death (after receiving study drugs) were also included.

^bThe exact 95% CIs are two-sided and calculated using the Clopper-Pearson method.

BL, baseline; CI, confidence interval; COO, cell of origin; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; GCB, germinal center B-cell; IHC, immunohistochemistry; IRC, independent review committee; ORR, overall response rate.



American Society of Hematology

Arruolata nel protocollo LOTIS-3 (expansion phase) con Loncastuximab e Ibrutinib

- 1°e 2°ciclo: tox plt gr 2, Fibrillazione Atriale

Dopo 2 cicli: TAC RP; PET RP

- 3°e 4°ciclo: episodio febbrile

Dopo 4 cicli: TAC e PET RP migliorata

- 5°e 6°: tox N gr 3 e plt gr 3 (stop Ibrutinib e riprende a 420 mg)

Dopo 6 cicli: TAC e PET ulteriore miglioramento

- 7°ciclo: Edema ed eritema del volto (reazione da farmaci in polifarmacologica?) gr 3, stop Ibrutinib, e si risolve, e si ripresenta in maniera non chiaramente correlabile ad un farmaco + tox N gr 3

- 8°ciclo con Ibrutinib a 280 mg + episodi di cardiopalmo aritmico

Dopo 8 cicli: TAC RP stabile; **PET negativa** (Giugno 2021)

- 9°e 10° ciclo: Nuovo eritema del volto (terapia topica)

Dopo 10 cicli: **TC RC e PET negativa** ed eritema spento

- 11°,12°, e 13° ciclo: edema ed eritema arto superiore destro + viso e sospensione definitiva Ibrutinib

Dopo 13° ciclo: **TC RC e PET negativa**

Stop terapia Ottobre 2021 (anticipata di un mese)

Ad oggi (Marzo 2022): RC! Buone condizioni generali; emocromo normale, non CM IgM
Cute....ancora un episodio di riaccensione del rash poi risolto spontaneamente....

Safety

Dose reductions, interruptions, or discontinuations due to TEAEs occurred in 57.1% of all patients

- Potential Cutaneous toxicity:**
- Ibrutinib: skin toxicity reported as rash in sun exposed areas
 - Loncastuximab: skin related toxicity including photosensitivity rash
- Suggested:** High potential topical steroid cream

TEAE (all grades) in ≥20% of all patients	Non-GCB (n=22)	GCB (n=13)	All patients (n=35)
Any TEAE, n (%)	20 (90.9)	13 (100)	33 (94.3)
Thrombocytopenia	15 (68.2)	6 (46.2)	21 (60.0)
Neutropenia	10 (45.5)	4 (30.8)	14 (40.0)
Diarrhea	6 (27.3)	5 (38.5)	11 (31.4)
Anemia	6 (27.3)	2 (15.4)	8 (22.9)
Hypophosphatemia	4 (18.2)	4 (30.8)	8 (22.9)
Fatigue	5 (22.7)	2 (15.4)	7 (20.0)

TEAE (grade ≥3) in ≥5% of all patients	Non-GCB (n=22)	GCB (n=13)	All patients (n=35)
Any TEAE, n (%)	16 (72.7)	2 (15.4)	18 (51.4)
Neutropenia	7 (31.8)	1 (7.7)	8 (22.9)
Thrombocytopenia	6 (27.3)	0	6 (17.1)
Coronavirus infection	3 (13.6)	0	3 (8.6)
Febrile neutropenia	2 (9.1)	0	2 (5.7)
General physical health decline	2 (9.1)	0	2 (5.7)

Data cutoff: August 30, 2021.

Adverse event terms are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0 and graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.



American Society of Hematology

Commenti

- L'immunoterapia sta rivoluzionando la terapia dei linfomi B (non solo CAR-T, ma anche Ac anti CD19 e Ac bispecifici)
- Vantaggio dei MoAb sulle CAR-T: rapidamente disponibili, facili da usare, meno costosi. Svantaggi: terapia piu' lunga, apparentemente meno efficaci e risposte meno durature
- Utilizzabili in pazienti non FIT per la chemioterapia
- Possibile uso dei MoAb in associazione (a chemioterapici o farmaci biologici)
- Tossicità non trascurabile
- Potenziale uso in chi non risponde o recidiva dopo CAR-T
- Servono studi prospettici per identificare la migliore sequenza dell'utilizzo di questi farmaci (per ora spesso dettata dalla disponibilità dei farmaci o dei protocolli sperimentali)