

News dal mondo “LINFOMI”



NAPOLI - 18 SETTEMBRE 2023 - ROYAL HOTEL CONTINENTAL

**Il ruolo del trapianto allogenico come consolidamento post
Pembrolizumab – case report**

**Dr.ssa A. Laura Caruso
UOC Ematologia e TMO
AOU Policlinico G. Rodolico – San Marco
Catania**

No Disclosures

Caso clinico

Gennaio 2018: Donna di 22 anni si presenta al pronto soccorso con una storia di tosse da circa 1 mese, febbre e dispnea progressiva.

- **Esami ematochimici:** Emocromo: Hb 9,8 gr/dl; PLTs 254.000/mmc; WBC 12.500/mmc; ANC 8.900/mmc; VES 50 mm; PCR 30 (ULN 5), enzimi cardiaci nella norma, **LDH 900 UI / L (ULN 248)**
- **Rx torace standard:** «esclusi focolai polmonari di natura flogistica, presenza di **slargamento del mediastino**»
- **TAC:** «... Presenza di una **massa mediastinica anteriore di 12,1 cm x 7,4 cm** che determina effetto compressivo sull'arco aortico e sull'arteria polmonare principale con compressione della VCS, linfonodi sotto claveare sinistro e sub pettorale sinistro, modesta quota di versamento pericardico e pleurico bilaterale...»
- **Biopsia della massa mediastinica:** «Tessuti molli densamente fibrotici con diffusa infiltrazione di elementi linfoidi atipici di media e grande CD20+ PAX5+ CD19+ CD79a+ CD23+ bcl2+ bcl6+ CD30 +/- MUM1- CD10- CD3-; focale positività di PD-L1 (circa 10% delle cellule neoplastiche); frazione di crescita molto alta (Ki-67/Mib-1 pari a circa 80%). Esame istologico coerente con **PMBCL**»
- **PET/TC:** «...massa mediastinica anteriore (SUV max 20,4 vs ME 2,3) e linfonodi sotto claveare sinistro e sub pettorale sinistro (SUV MAX 15)...»
- **BOM** negativa
- **Rachicentesi** negativa

Caso clinico

Febbraio – Luglio 2018

TRATTAMENTO DI I LINEA: 6 cicli di DA-EPOCH-R

Complicanze:

1° ciclo: trombosi venosa profonda degli arti superiori trattata con EBPM

3° ciclo: neutropenia febbrile non complicata

RIVALUTAZIONE DI MALATTIA:

➤ **TC:** «... la massa mediastinica ridotta di dimensioni (4 cm x 1,2 cm), linfonodi infra clavicolari e sotto pettorali risolti.

➤ **PET:** «... Deauville score 2

Non riceve RT

DA-EPOCH-R Dosing Schedule

Drug	Dose	Treatment days
Etoposide (CIV)	50 mg/m ² /day	1,2,3,4
Doxorubicin (CIV)	10 mg/m ² /day	1,2,3,4
Vincristine (CIV)	0.4 mg/m ² /day	1,2,3,4
Rituximab (IV)	375 mg/m ² /day	1
Cyclophosphamide (IV)	750 mg/m ² /day	5
Prednisone (PO)	60 mg/m ² /day	1,2,3,4,5

- Radiation therapy (30 Gy): For bulky/residual disease
- Cycles administered q3wk if ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ and platelet $\geq 100 \times 10^9/L$
- After every cycle, doses were adjusted according to known hematological parameters
- For neutropenic fever, dose reduced 20% below the last cycle

Purroy N et al. *Proc ASH* 2011;Abstract 593.

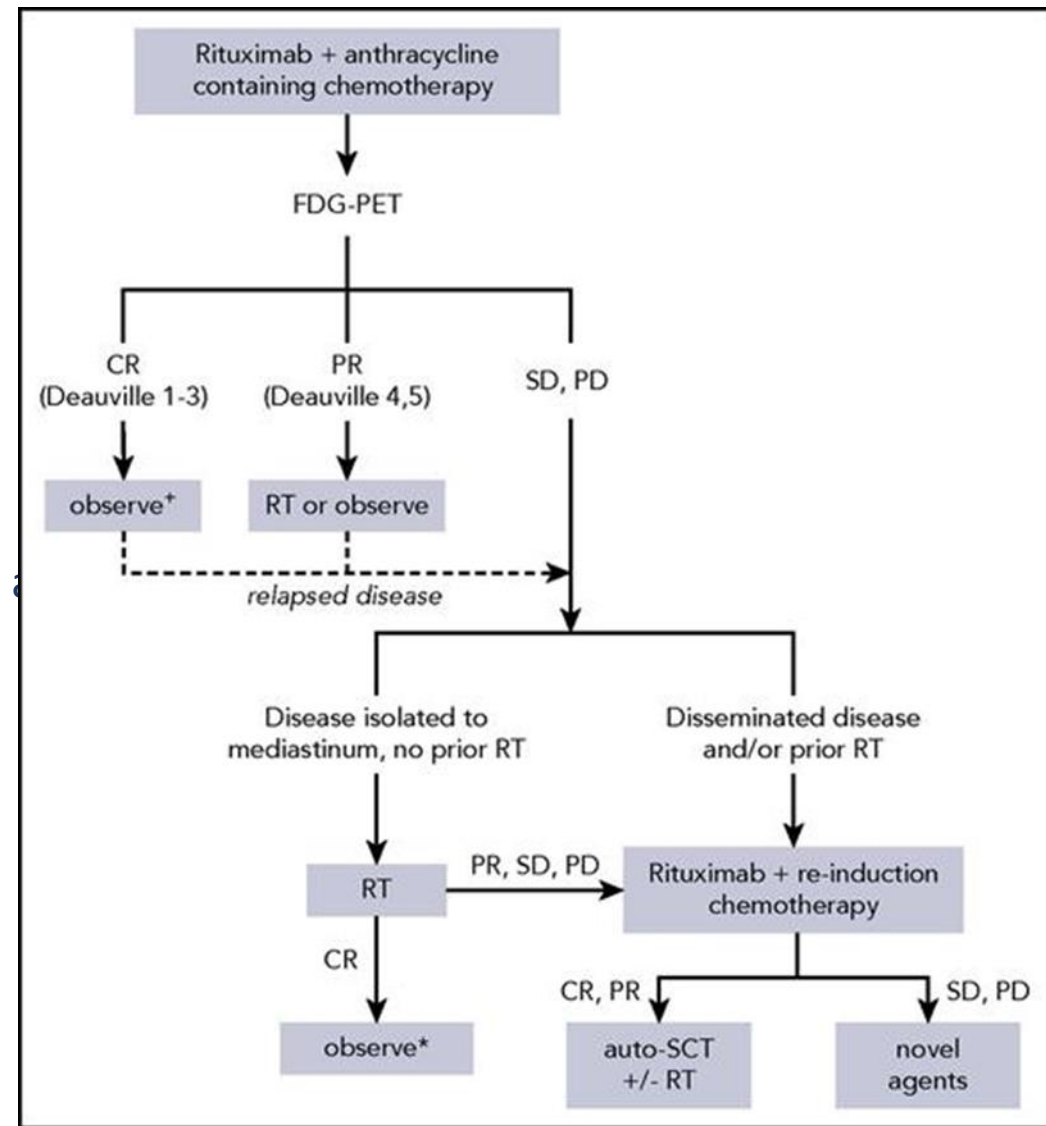
Caso clinico

Gennaio 2019:

Circa sei mesi dopo si presenta a controllo riferendo febbre, tosse e affanno

All'esame obiettivo tumefazione laterocervicale bilaterale...

- **TC:** «... aumento volumetrico delle dimensioni della massa mediastinica (9 x 4 cm vs 4 x 1,2 della TC post terapia), comparsa di noduli polmonari, adenopatie laterocervicali, lesioni livello polmonare sinistro sospette per localizzazione di malattia ...»
- **PET:** «...aumento dell'indice di uptake del FDG a livello mediastinico (SUV MAX 14, ME 2.1, multiple captazioni polmonari, linfonodali laterocervicali ...»
- Nuova biopsia conferma la recidiva di PMBCL



Caso clinico

L'approccio scelto per la paziente è stata una chemioterapia ad alte dosi e successivo trapianto autologo. Eventuale RT prima o dopo AHCT, visto che non eseguita prima.



R-DHAP terapia di II linea

Febbraio – Marzo 2019

La paziente inizia R – DHAP per due cicli
Aferesi PBSCs autologhe dopo il II ciclo: fallita

Dopo il 2° ciclo la PET/TC dimostra un quadro di PR sia a livello mediastinico che polmonare.

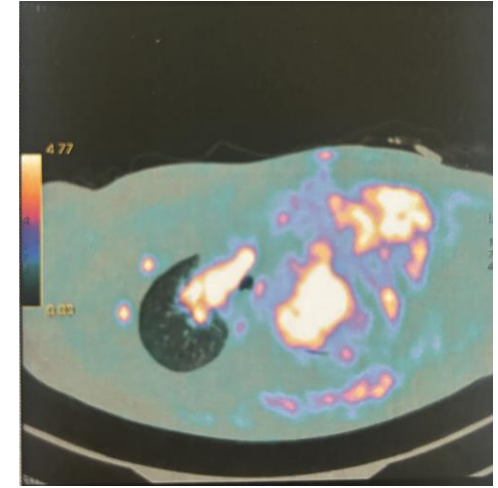
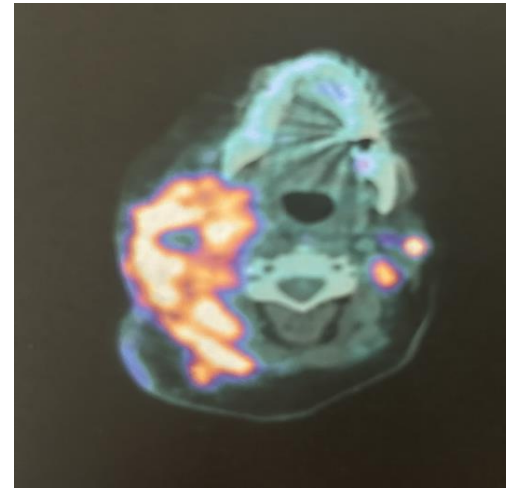
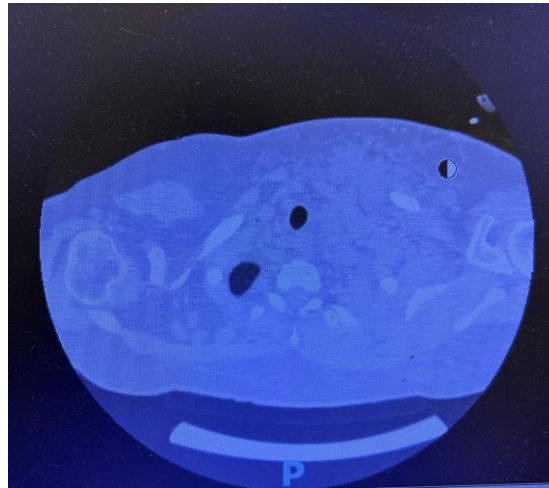
Tipizzazione HLA propositus e familiari: sorella di 25 anni HLA aploidentica

Aprile - Maggio - 2019: 3 e 4° ciclo R DHAP

Desametasone	40 mg UNA volta al giorno	IV/PO	1 a 4
Rituximab	375 mg/m ²	Infusione endovenosa	1
ciSplatino	100 mg/m ²	Infusione endovenosa nell'arco di 24 ore	1
Citarabina (Ara-C)	2.000 mg/m ² DUE volte al giorno (a distanza di 12 ore)	Infusione endovenosa	2

Caso clinico

Luglio 2019 ulteriore progressione clinica di malattia con bulky laterocervicale e sovra clavare bilaterale, progressione della massa mediastinica con interessamento della parete toracica, del muscolo pettorale sx e progressione polmonare con epatizzazione polmone sx



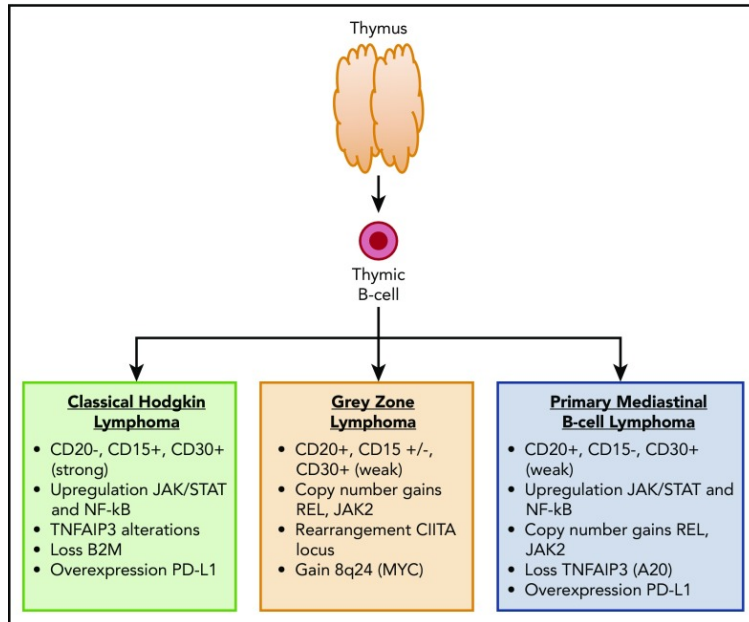
Quale terapia di III linea



I pazienti con linfoma primitivo a grandi cellule B del mediastino recidivante o refrattario (rrPMBCL) hanno una prognosi infausta e il loro trattamento rappresenta un unmet medical need

PMBCL è associata alla over espressione di PD-L1, è stato ipotizzato che sia suscettibile al blocco di PD-1.

Pembrolizumab in RR PMBCL



Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Final Analysis of the KEYNOTE-170 Study

Context of Research

Patients

- Richter syndrome
PMBCL cohort (N = 53)
- Age ≥18 years
 - Diagnosis of rrPMBCL
 - Failed/ineligible auto-SCT
 - Failure of ≥2 prior Tx

Pembrolizumab
200 mg Q3W

Response assessment:
PET/CT scan at wk 12 then
Q12W per
IWG 2007 criteria

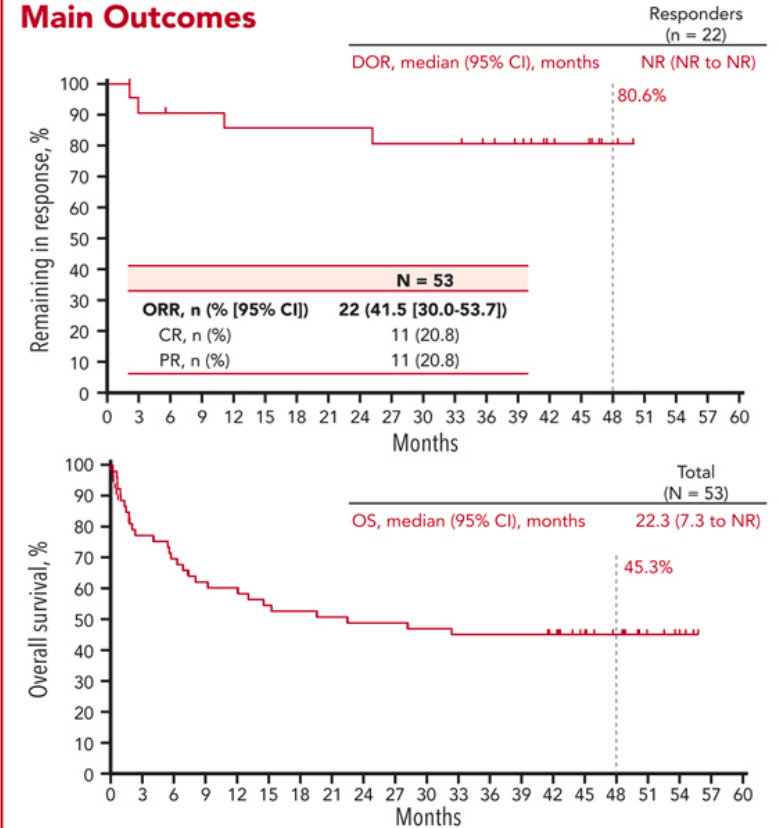
Treatment up to 2 years
or until unacceptable toxicity,
disease progression, or
patient/physician withdrawal

End points:

- ORR, DOR, and PFS by investigator
- OS
- Safety

- At data cutoff, median duration of follow-up was 48.7 months (range, 41.2-56.2)

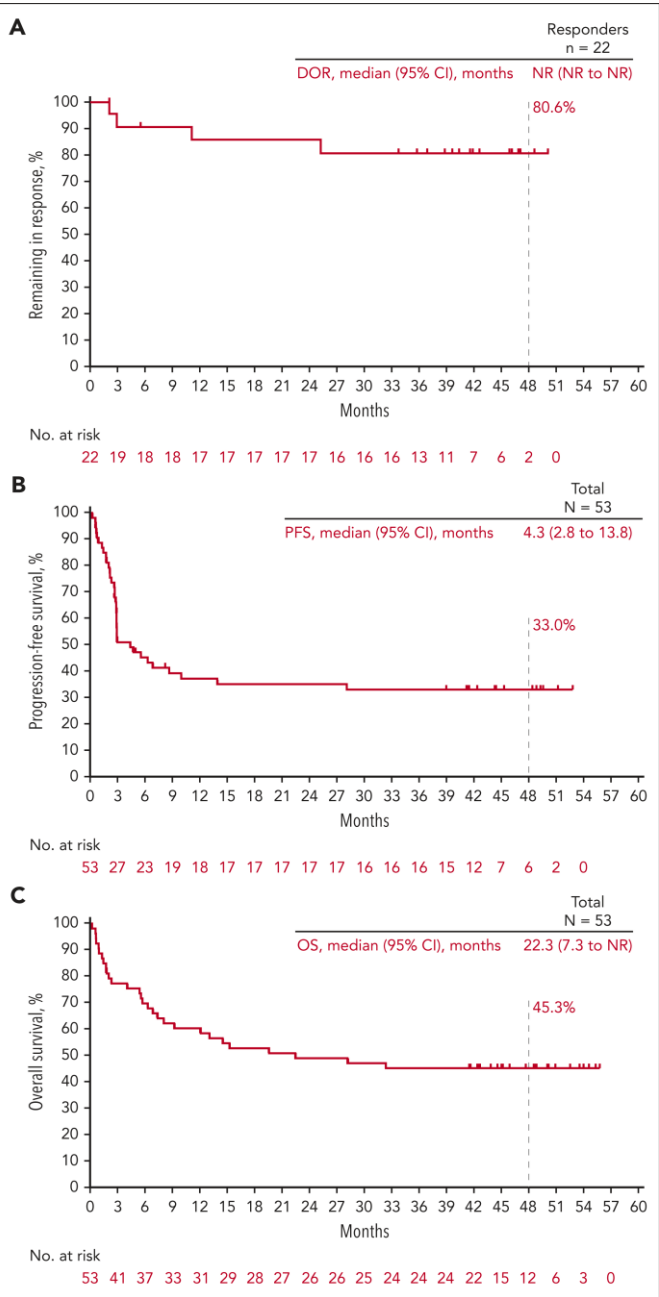
Main Outcomes



Conclusion: Pembrolizumab monotherapy provides sustained antitumor activity in heavily pretreated R/R PMBCL, with long-lasting complete responses (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02576990).

Zinzani et al. DOI: 10.1182/blood.2022019340.

Risultati dello studio



Efficacy: Best Response (BICR)

Response, n (%)	KEYNOTE-013 N = 21	KEYNOTE-170 N = 53
Overall response	10 (48)	24 (45)
Complete response	7 (33)	7 (13)
Partial response	3 (14)	17 (32)
Stable disease	5 (24)	5 (9)
Progressive disease	4 (19)	12 (23)
Non-evaluable/No assessment*	2 (10)	12 (23)

Data cutoff: April 4, 2018 (KN013); April 13, 2018 (KN170).
BICR, blinded independent central review; *Patients with insufficient data for assessment of response.

Safety

30 pazienti (56,6%) hanno avuto eventi avversi correlati al trattamento (AE) di qualsiasi grado: neutropenia, astenia e ipotiroidismo. AE di grado 3/4 si sono verificati nel 22,6% dei pazienti; Nessun EA di grado 5

Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Özcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero MD, Walewski J, Gulbas Z, Ribrag V, Christian B, Perini GF, Salles G, Svoboda J, Zain J, Patel S, Chen PH, Ligon AH, Ouyang J, Neuberg D, Redd R, Chatterjee A, Balakumaran A, Orlowski R, Shipp M, Zinzani PL.

Pembrolizumab lin R/R PMBCL

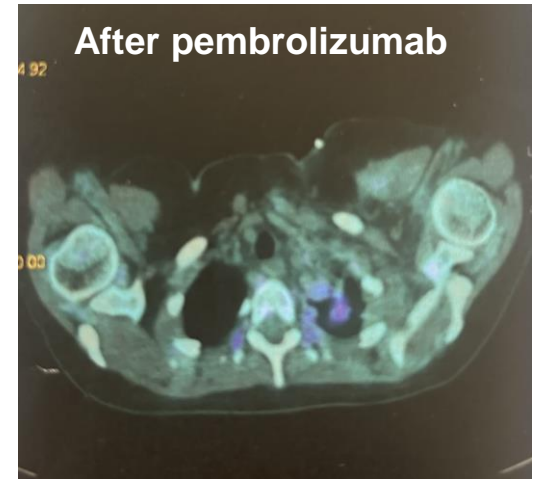
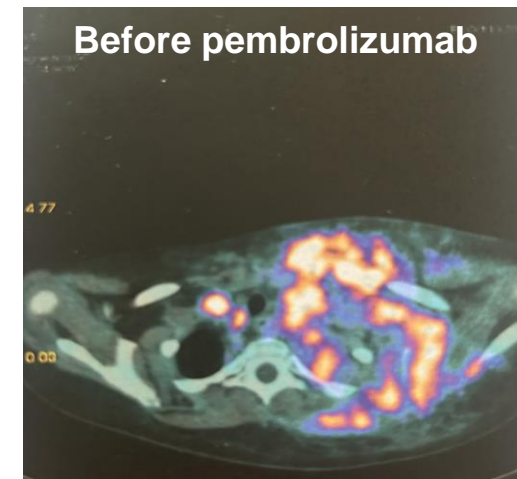
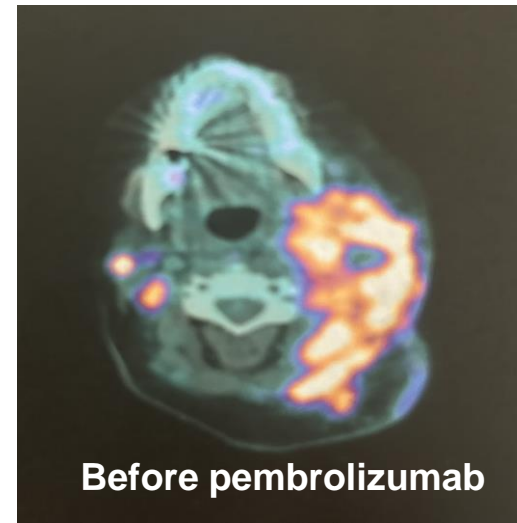
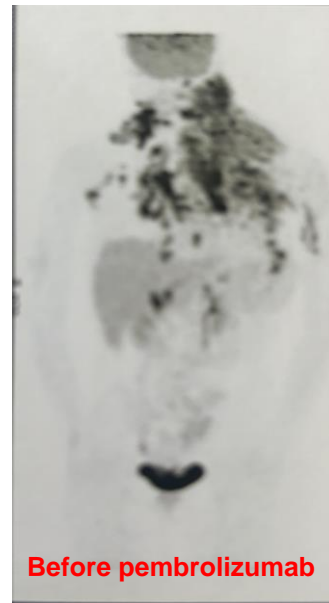
J Clin Oncol. 2019 Dicembre 1;37(34):3291-3299. DOI: 10.1200/JCO.19.01389. EPUB 2019 Ottobre 14.

Caso clinico

Agosto 2019: La paziente inizia Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane

- Novembre 2019 PET/TAC dopo 3 mesi PR
- Febbraio 2020 PET/TAC dopo 6 mesi mantiene PR
- Agosto 2020 PET/TAC quadro SD

Migliore risposta
ottenuta: PR



Accumuli di tracciante laterocervicale (SUV MAX 3,1 ME 2) e accumuli a livello polmonare bilaterale (SUV MAX 11), ridotti in numero ed estensione rispetto al precedente esame.

Come proseguire?

1. Proseguire Pembrolizumab fino a progressione o tossicità
2. Trapianto autologo
3. Trapianto allogenico
4. CAR T



Caso clinico

- Ottobre 2020 **ALLO TMO** da familiare HLA aploidentico
- Condizionamento secondo schema TBF (tiotheпа, busulfano, fludarabina) e mini TBI

Gennaio – Febbraio 2021

Rivalutazione post trapianto:

- **TAC:** «...piccoli elementi linfonodali (6 x 9 mm) senza enhancement contrastografico; ridotto l'ispessimento dei muscoli posteriori del collo, dello sternocleidomastoideo, del grande pettorale e del trapezio di sinistra...ridotto il tessuto solido localizzato cranialmente all'arco aortico (14 x 8 mm)... totale risoluzione dell'addensamento parenchimale polmonare del LSD e del segmento basale posteriore del LIS e del LSS... **quadro radiologico in remissione...**»
- **PET: « RISPOSTA COMPLETA AL TRATTAMENTO »**

La paziente mantiene a tutt'oggi risposta al trattamento

Questioni aperte

Il ruolo del Pembrolizumab e la sua posizione nelle linee di terapia...è modificabile o migliorabile nel setting dei pazienti primary refractory?

CAR T o ALLO TMO... ? come posizionare le due opzioni terapeutiche?

E' possibile trovare un partner terapeutico al check point inhibitor per ottimizzare le risposte nei pazienti che ottengono PR o SD?



Grazie per l'attenzione

