

# ***Caso clinico n.3***



MONDO  
**LINFOMI:**  
UN'INCREDIBILE DINAMICITÀ

**Alessandro Re**  
UO Ematologia,  
Unità Linfomi  
ASST Spedali Civili di Brescia

13 SETTEMBRE 2023

Starhotels E.c.Ho.

**Milano**

## Disclosures – Alessandro Re

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	other
Takeda					X	X	
Servier					X		
Incyte						X	
Italfarmaco						X	



**Giugno 2007****Uomo, 47 anni****Anamnesi familiare**

- Genitori deceduti in età avanzata
- Figlio unico
- Non sposato, non ha figli

**Anamnesi fisiologica**

- Parroco
- Appetito regolare, alvo e diuresi regolari
- Non fumatore, astemio

**Anamnesi patologica remota**

- Ipertensione arteriosa in terapia (atenol, quinazide)
- Calcolosi renale sinistra
- BBDX focale

**Anamnesi patologica prossima**

- A Giugno 2007 durante ricovero per colecistectomia episodio di emorragia intestinale severa; EGDS e colonscopia negative; esegue videocapsula che evidenzia sanguinamento da una massa addominale che ingloba il digiuno:  
→ **resezione digiunale il 6/7/2007: LNH B a grandi cellule**
- Calo ponderale (18 Kg in 6 mesi), non febbre, non sudorazioni patologiche



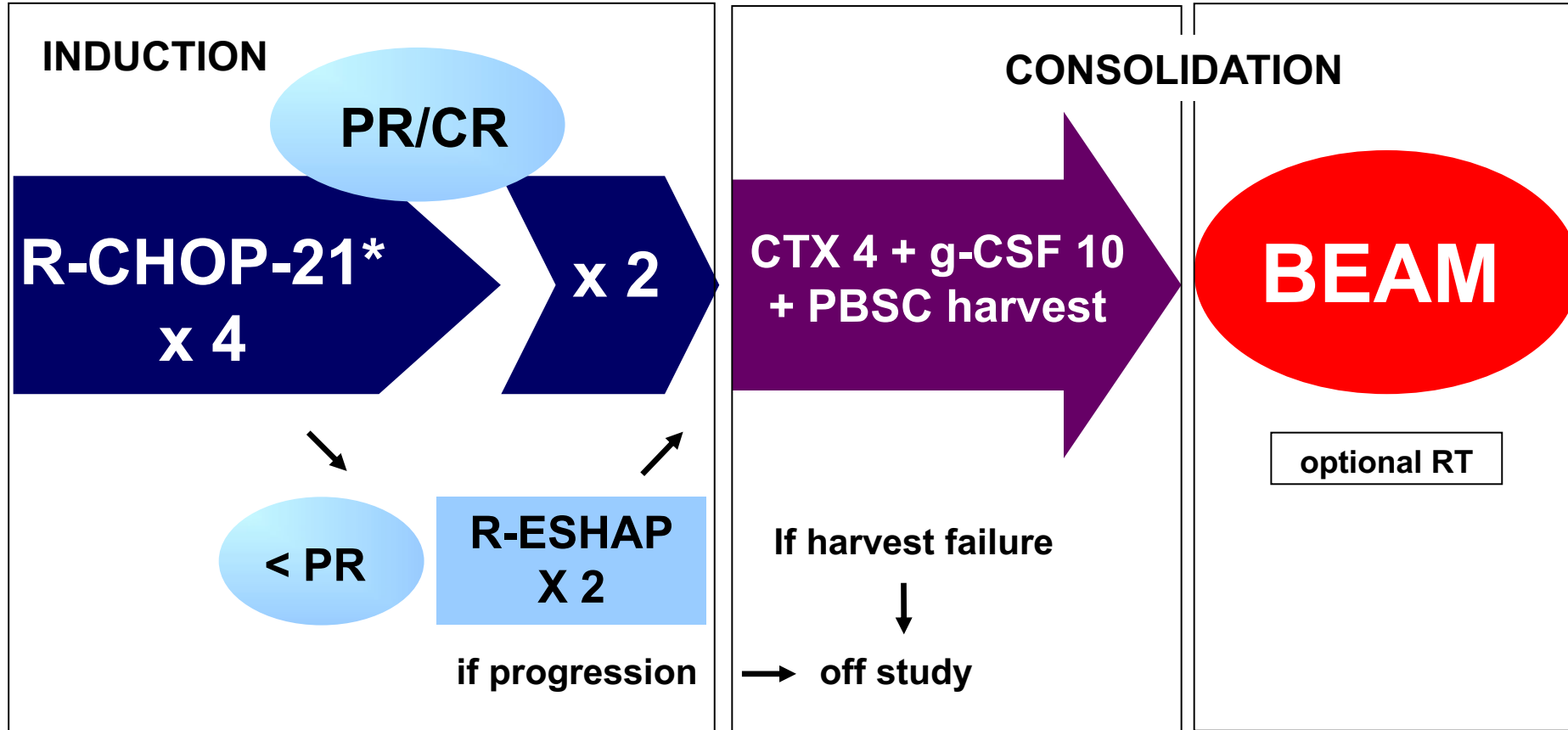
## Stadiazione

- **ESAME ISTOLOGICO:** DLBCL, NOS. IHC: Ki67 95%, c-Myc >40%, Bcl2 <50%; GCB sec Hans  
FISH: negativa per c-MYC, bcl-2, bcl-6
- **EO:** Tumefazioni parotidie (dx 3x 3.5 cm > sin); lesioni violacee alle gambe (leggermente rilevate). ECOG: 2
- **TC CTAP con mdc:** Esiti di resezione digiunale, adenopatie addominali non bulky, coinvolgimento parotidi
- **PET:** captazione di adenopatie addominali multiple, parotidi
- **BOM:** negativa
- **EE:** crasi ematica normale, LDH 140, sierologia negativa per HBV e HCV
- **Sierologia positiva per HIV (primo riscontro): CD4 365, HIV-RNA: 17.764 copie/ml**
- **Biopsia lesioni cutanee: Sarcoma di Kaposi (EGDS e colonscopia neg)**

**LNH B DLC, NOS, non “double expressor”, non SH/DH, Ki-67 95%  
St. IVB (linfonodi, digiuno, parotidi), aalPI: 2/3  
Riscontro consensuale di HIV positività, con SK cutaneo**



# HIV-associated LBCL at high risk (aa-IPI 2-3)



(\*No Rituximab for CD20 neg lymphoma)

**cART**



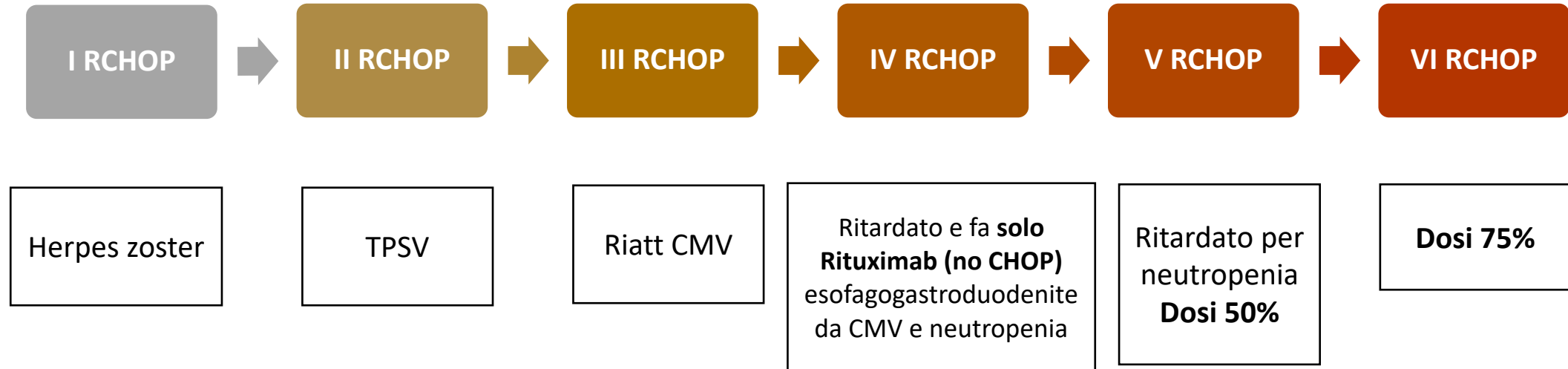
# Terapia di I linea

Agosto 2007

Inizia R-CHOP x6 + TIT (+ raccolta CS con CTX 4 gr/mq + ASCT)  
Inizia cART (Truvada e Kaletra)

Marzo 2008

6 R-CHOP 21 + TITx6



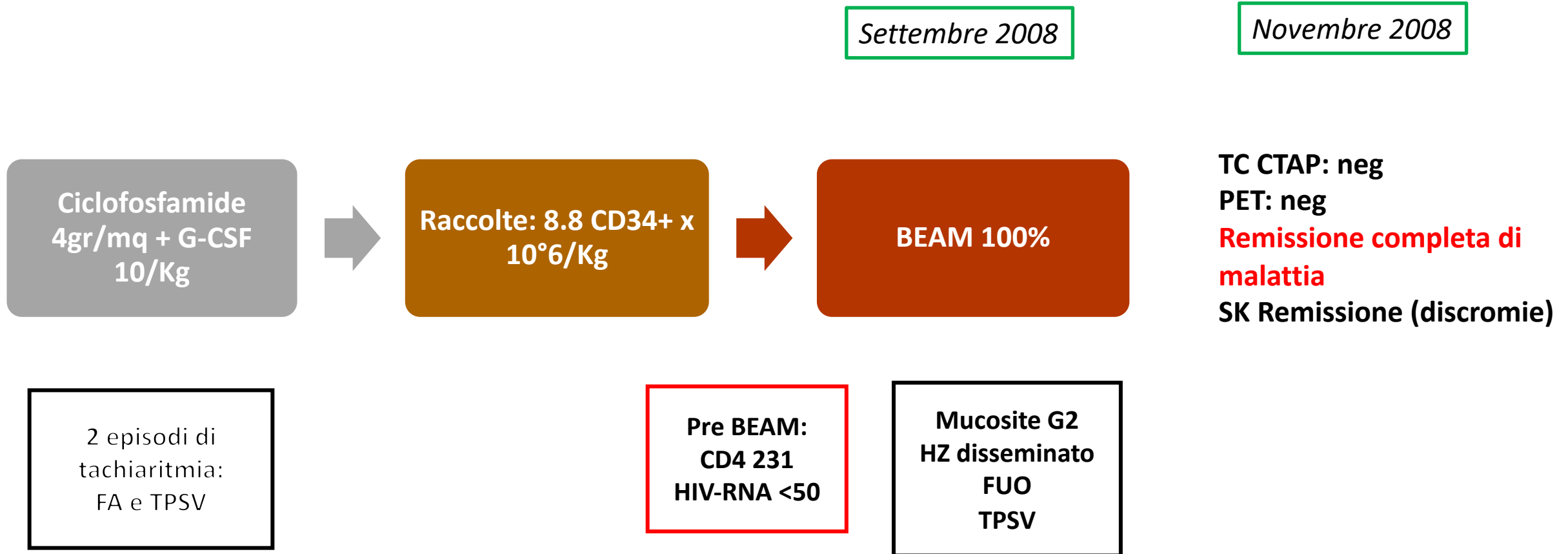
**RISPOSTA COMPLETA** dopo R-CHOP x6 + TITx6 (con ritardi, complicanze, dosaggi ridotti)

CTAP: RC  
Eco collo: RP  
HIV-RNA neg, CD4 116

TC CTAP RC; PET NEG  
Eco parotidi: cisti linfoepitelioidi HIV-correlate  
BOM: neg con citogenetica nn  
HIV-RNA neg, CD4 154  
SK: remissione



# Terapia di consolidamento con terapia ad alte dosi



# HIV-associated LBCL at high risk (aa-IPI 2-3)

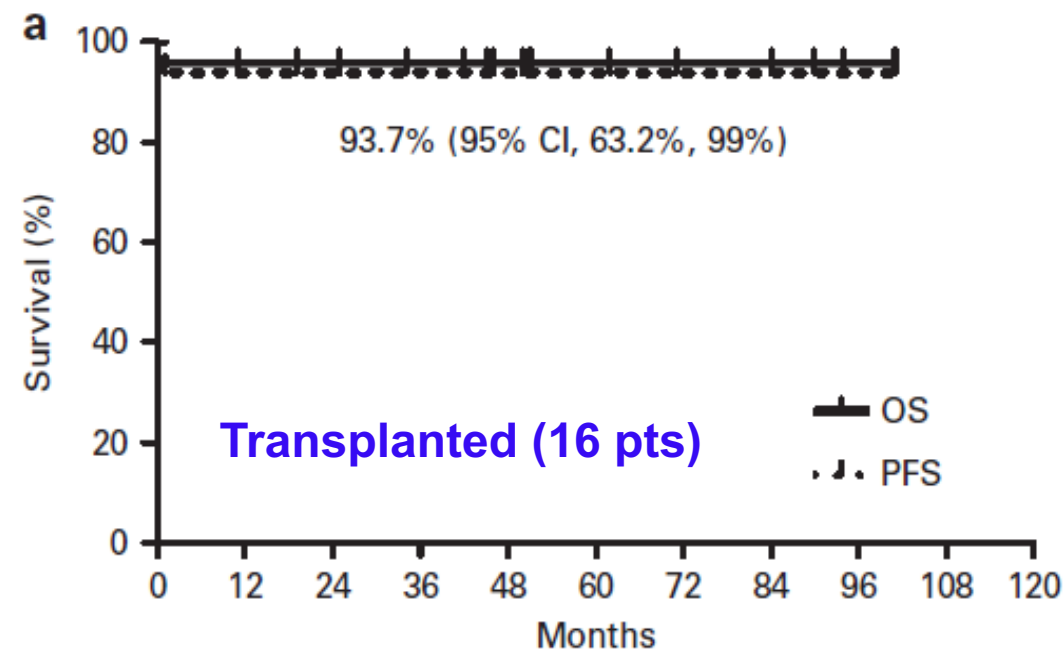
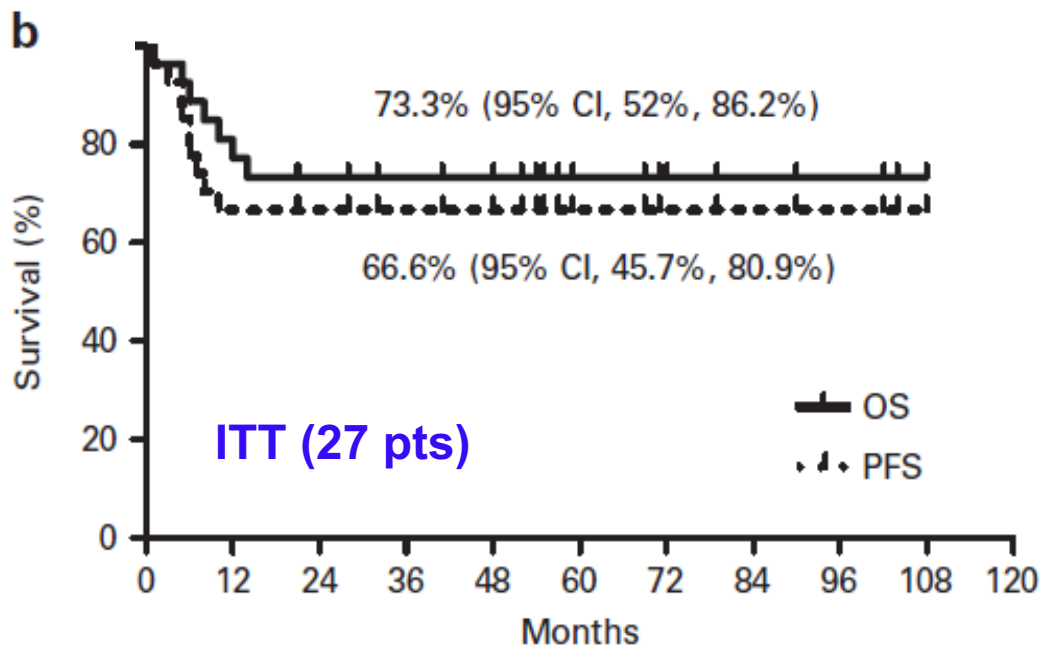
## Inclusion criteria

- HIV + pts with untreated aggressive NHL
- Age 18-60 ys
- aaIPI 2-3
- Stage IB-IV

## Histology

- 20 DLBCL
- 6 Plasmablastic
- 1 Anaplastic

(median f-up 50 ms, 11-101)



*Re A et al, Bone Marrow Transplant 2018*





NOV 2008-OTT 2022

**RC mantenuta, ECOG PS 0, CD4+ > 700/mmc e viremia-HIV negativa (Triumeq), SK in remissione  
Erisipela arto inferiore destro, episodi di TPSV, FA parossistica (CVE), TVP AAll, OSAS lieve,  
cardiopatía ipertensiva**

NOV 2022  
(62 aa)

Astenia, sudorazioni notturne e dolori addominali. Ricovero in altro Centro:

- TAC e PET: conglomerato adenopatico PET pos addominale indissociabile da intestino e multipli noduli peritoneali PET pos adesi a fegato, milza, stomaco, surrene dx
- Agobiopsia: **DLBCL, NOS. ICH: GCB, C-myc pos, bcl-2 neg; FISH: neg per c-myc, bcl-2, bcl-6**
- BOM negativa

**Recidiva tardiva (+ 14 anni da I linea), stadio IVB (linfonodi, intestino, peritoneo)**

Gennaio 2023

Trasferito presso nostro Centro: ECOG PS 3, Hb 11, LDH 1500, creatinina 1.4, uricemia 18, alterazione indici epatici; viremia-HIV neg, CD4+ 58/mmc; FE cardiaca 52%

- **Inizia «pre-fase» con CTX (200 mg/mq x 4 gg) e completa un ciclo R-CHOP (adri frazionata)**
- Dolore addominale e subocclusione: TAC perforazione intestinale
- 8/1: *Resezione digiunale*, trasferito in CR (instabilità di circolo)
- 10/1: Nuova *resezione digiunale* (confermato DLBCL)
- 16/1: Ricanalizzazione digiuno-digiunale e *resezione ileale* per stenosi

ECOG PS 3, LDH 235: trasferito in struttura riabilitativa

- **R-COMP 3 cicli (dosi ridotte): miglioramento progressivo delle condizioni generali e segni di risposta del linfoma**



Maggio 2023

### Rivalutazione dopo IV ciclo R-COMP:

- TAC: Risposta parziale (residui multipli max 3 cm)
- PET: Persiste positività in piu' sedi addominali (noduli solidi adesi al peritoneo + aree di captazione fianco destro: adenopatie, anse intestinali?). Deuille 5
- LDH 405
- Viremia-HIV neg; CD4+ 150/mmc (intercorrente riattivazione CMV-DNA)
- Peggioramento fx cardiaca (FE 40-45%)
- Buon recupero motorio; autonomo nelle attività quotidiane



- **Malattia persistente (DLBCL, no DEL, no DH) in piu' sedi, dopo II linea R-COMPx4**
- Buon controllo dell'infezione da HIV (viremia negativa, SK in remissione)
- Funzione cardiaca ridotta (controindicazione ad antracicline)
- ECOG PS 1



# Strategie terapeutiche per DLBCL recidivato, chemioresistente, in paziente di 63 aa, HIV+ (già sottoposto a ASCT)

**Bispecific**  
Epcoritamab (CD20/CD3)  
Glofitamab (CD20/CD3)  
Mosunetumab (CD20/CD3)  
Blinatumumab (CD19/CD3)

**Monoclonal Abs**  
Tafasitamab  
(CD19)(+lenalidomide)

**Antibodies Drug Coniugates**  
Polatuzumab vedotin (CD79b)  
Loncastumab-tirine (CD19)

**Allogeneic TMO**

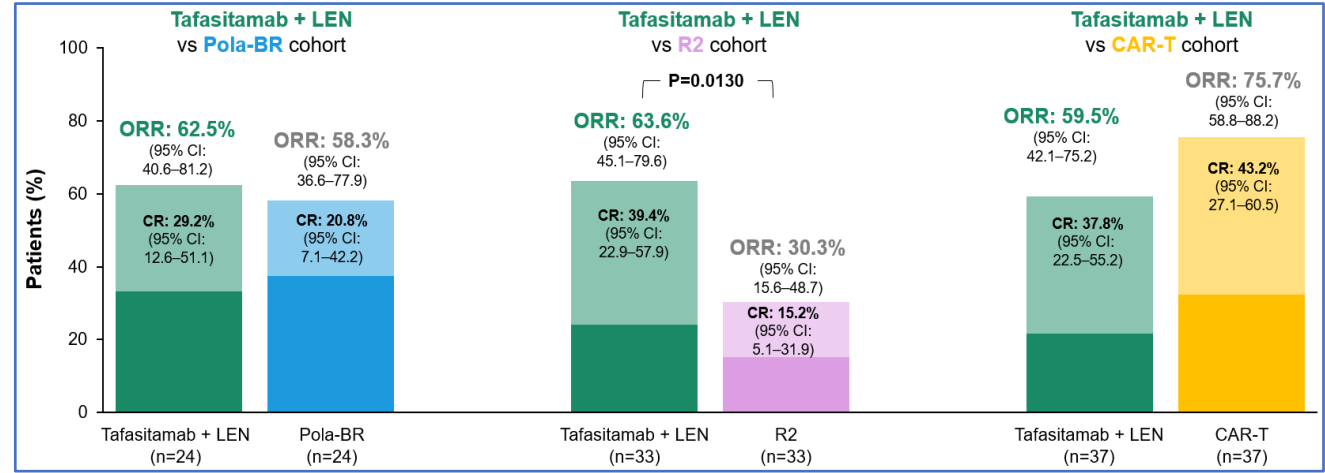
**CT**

**Monotherapy CT**  
Lenalidomide  
Palliative care



# RE-MIND2: outcome

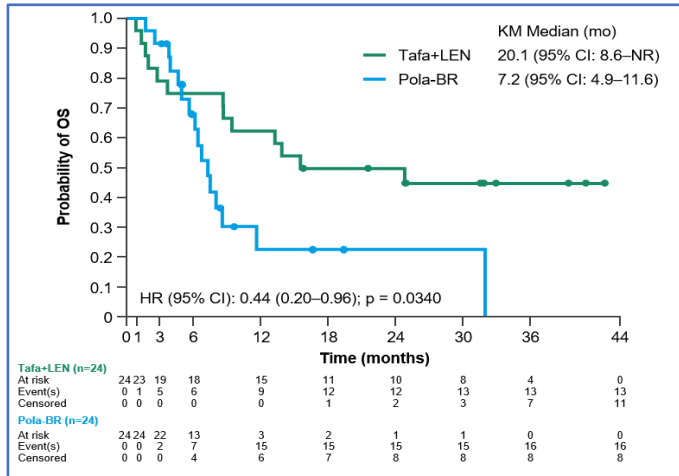
ORR



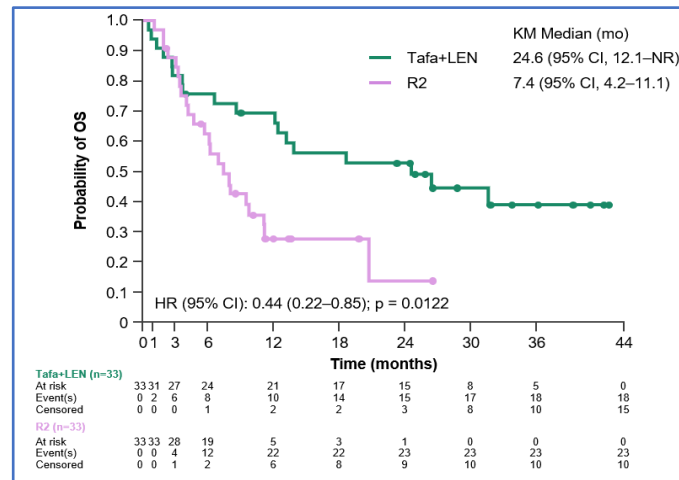
OS (primary end-point)



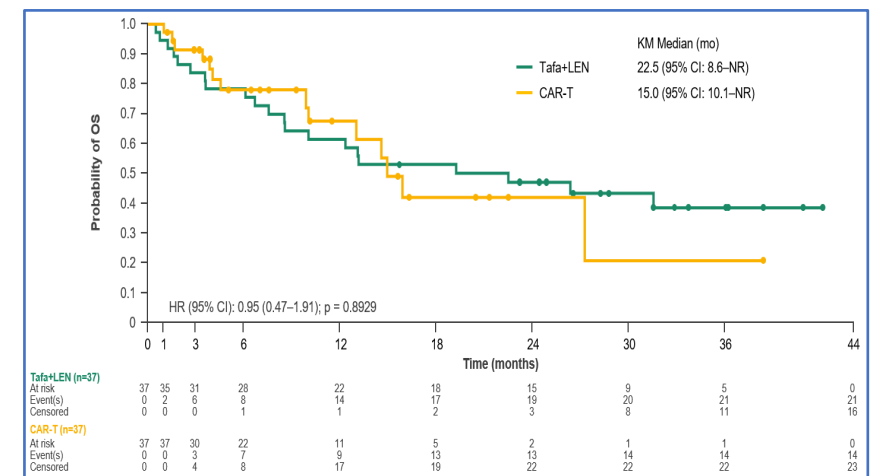
Tafa +Len vs Pola BR



Tafa +Len vs R2



Tafa +Len vs CART

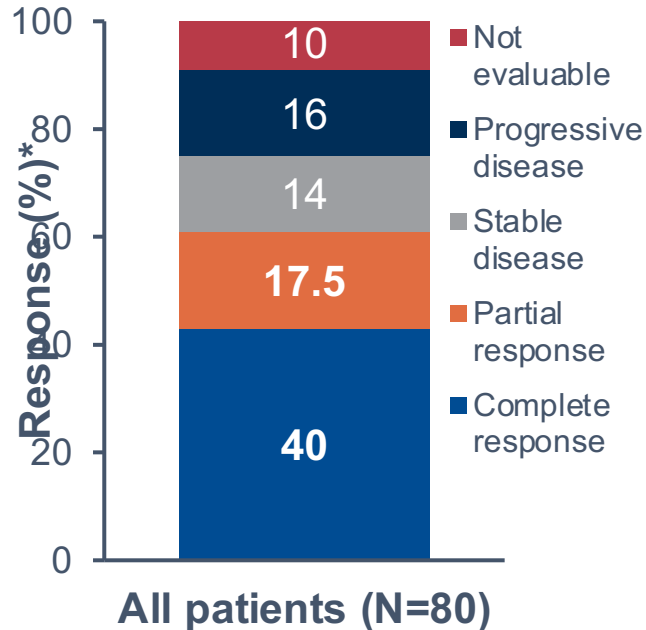


- ORR: **62.5%** for tafa + LEN vs **58.3%** for pola-BR, **63.6%** vs **30.3%** for R2, and **59.5%** vs **75.7%** for CAR-T
- OS: significant benefit was associated with tafa + LEN vs pola-BR and vs R2 (HR: 0.44 in both matched comparisons)
- There was no significant difference in OS benefit between tafa + LEN vs CAR-T (HR: 0.95)

**Tafasitamab** is a MoAb, that targets CD19, Fc engineered to increase its affinity for FcγR to increase ADCC and ADCP

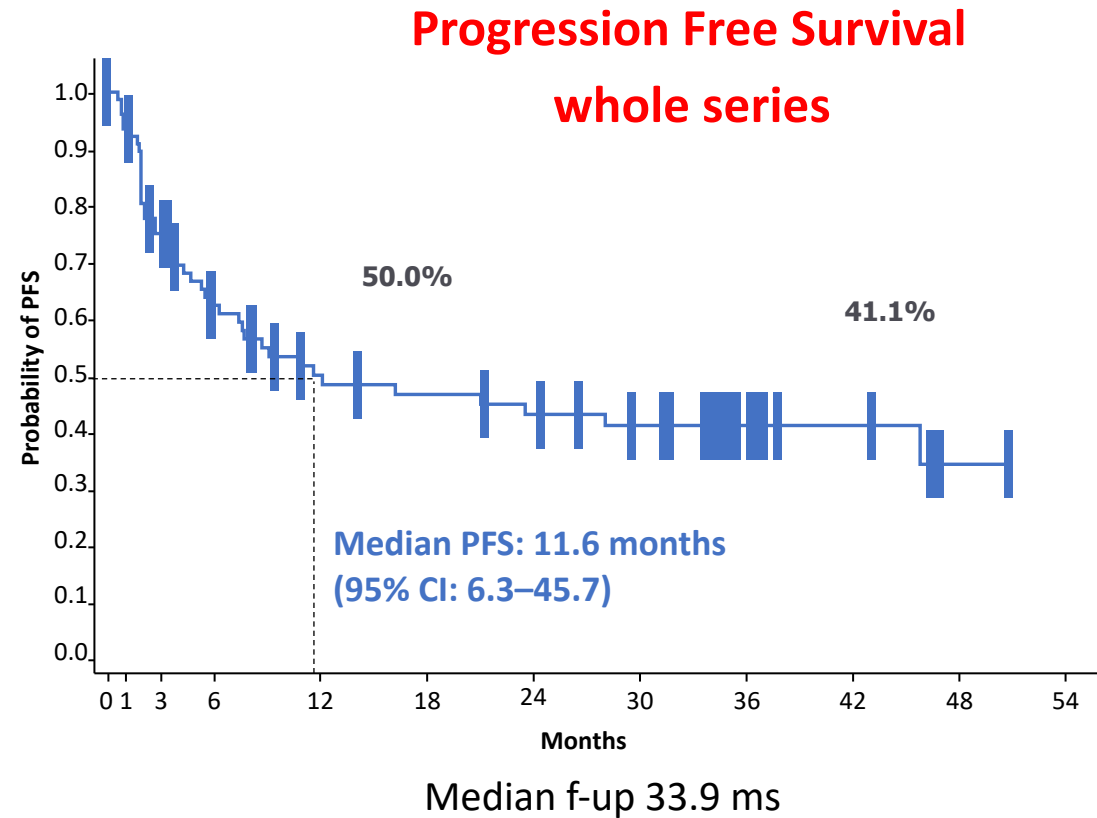
**TAFA + LENA**

## L-MIND



**57.5%**  
ORR by IRC

**40%**  
CRR by IRC



Duell, Haematologica, 106:2417, 2021



**TAFA + LENA**

## Potential toxicity

**Table 3.** Treatment-emergent adverse events occurring in  $\geq 10\%$  of patients, or grade 3-5 treatment-emergent adverse events in  $>1$  patient, reported at the updated L-MIND analysis.

	All grades ( $\geq 10\%$ ) n (%)	Grade $\geq 3$ ( $>1$ patient) n (%)
<b>Hematologic events</b>		
Neutropenia	41 (50.6)	40 (49.4)
Anemia	30 (37.0)	6 (7.4)
Thrombocytopenia	25 (30.9)	14 (17.3)
Leukopenia	12 (14.8)	9 (11.1)
Febrile neutropenia	10 (12.3)	10 (12.3)
Lymphopenia	6 (7.4)	3 (3.7)
<b>Non-hematologic events</b>		
Diarrhea	29 (35.8)	1 (1.2)
Asthenia	20 (24.7)	2 (2.5)
Cough	22 (27.2)	1 (1.2)
Peripheral edema	19 (23.5)	0
Pyrexia	19 (23.5)	1 (1.2)
Decreased appetite	18 (22.2)	0
Back pain	16 (19.8)	2 (2.5)
Hypokalemia	15 (18.5)	5 (6.2)
Fatigue	14 (17.3)	2 (2.5)
Constipation	14 (17.3)	0
Muscle spasms	12 (14.8)	0
Nausea	12 (14.8)	0
Bronchitis	13 (16.0)	1 (1.2)
Vomiting	12 (14.8)	0
All infective pneumonia*	10 (12.3)	8 (9.9)
All urinary tract infection*	10 (12.3)	2 (2.5)
Dyspnea	10 (12.3)	1 (1.2)
C-reactive protein increased	9 (11.1)	0
Respiratory tract infection	9 (11.1)	0
Upper respiratory tract infection	8 (9.9)	2 (2.5)
Hypertension	7 (8.6)	3 (3.7)

**Table 4.** Summary of hematologic and non-hematologic treatment-emergent adverse events (any grade) by patient-years of exposure to tafasitamab.

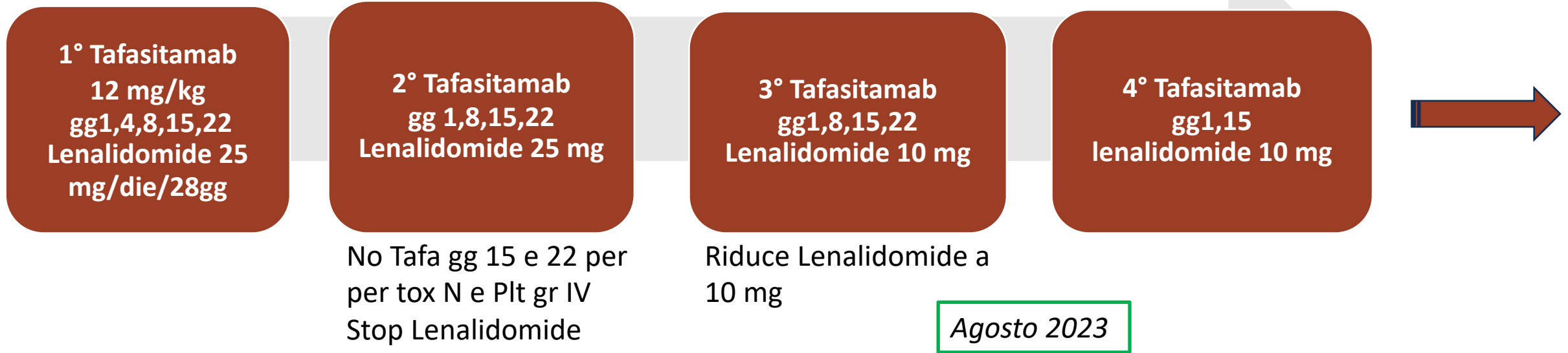
	Overall <sup>†</sup>	N=81 Tafasitamab plus lenalidomide <sup>‡</sup>	Extended tafasitamab monotherapy <sup>†</sup>
Any TEAE, events/PYE	13.95	25.77	6.64
<b>Hematologic, events/PYE*</b>			
Neutropenia	1.73	3.79	0.48
Anemia	0.58	1.16	0.22
Thrombocytopenia	0.55	1.39	0.06
Leukopenia	0.44	0.91	0.14
Lymphopenia	0.13	0.30	0.04
Febrile neutropenia	0.06	0.16	0
<b>Non-hematologic, events/PYE<sup>†</sup></b>			
Diarrhea	0.51	0.89	0.28
Pyrexia	0.31	0.48	0.18
Asthenia	0.30	0.52	0.17
Peripheral edema	0.29	0.64	0.08
Cough	0.24	0.39	0.17
Hypokalemia	0.23	0.52	0.04
Fatigue	0.19	0.39	0.08
Nausea	0.18	0.43	0.03
Hypomagnesemia	0.18	0.27	0.10
Constipation	0.17	0.36	0.06
Bronchitis	0.17	0.27	0.11
Decreased appetite	0.16	0.32	0.06
Respiratory tract infection	0.15	0.14	0.15
Hyperglycemia	0.15	0.09	0.19

Duell J, et al; Haematologica 2021



Maggio 2023

### 3° linea: tafasitamab + lenalidomide



Settembre 2023

Prosegue terapia, ben tollerata (riduzione dosaggio lenalidomide)  
CD4: 215, viremia-HIV: negativa; crasi ematica normale; ECOG PS: 0  
**Linfoma in II Remissione Completa**

Agosto 2023

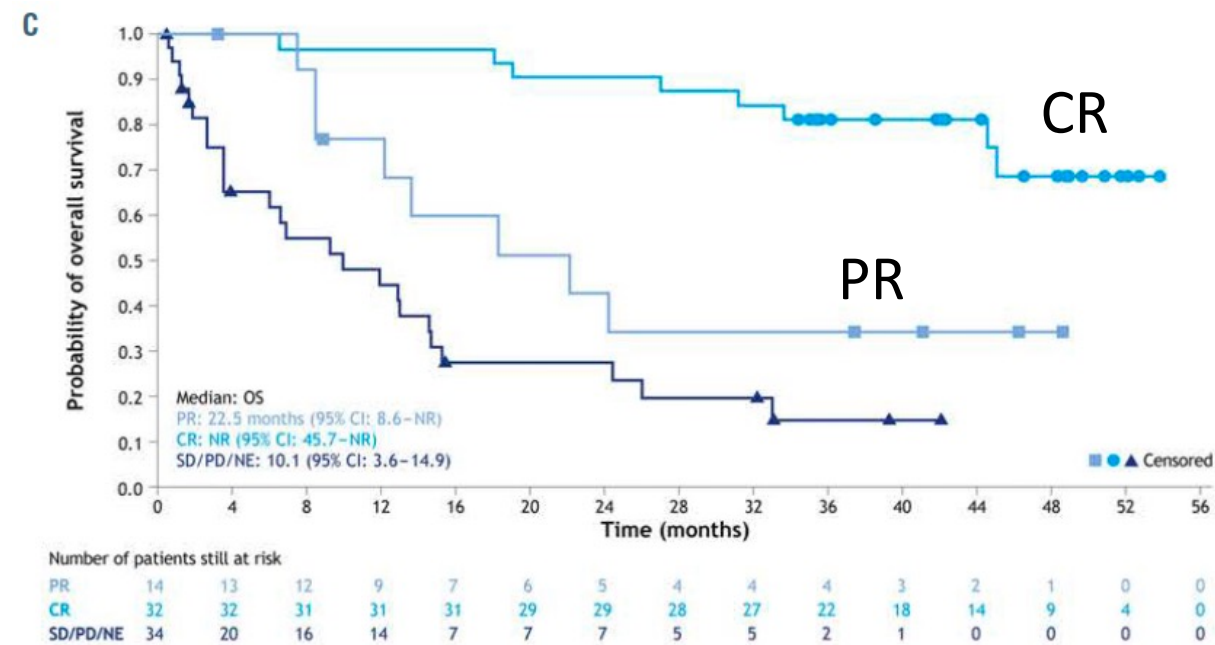
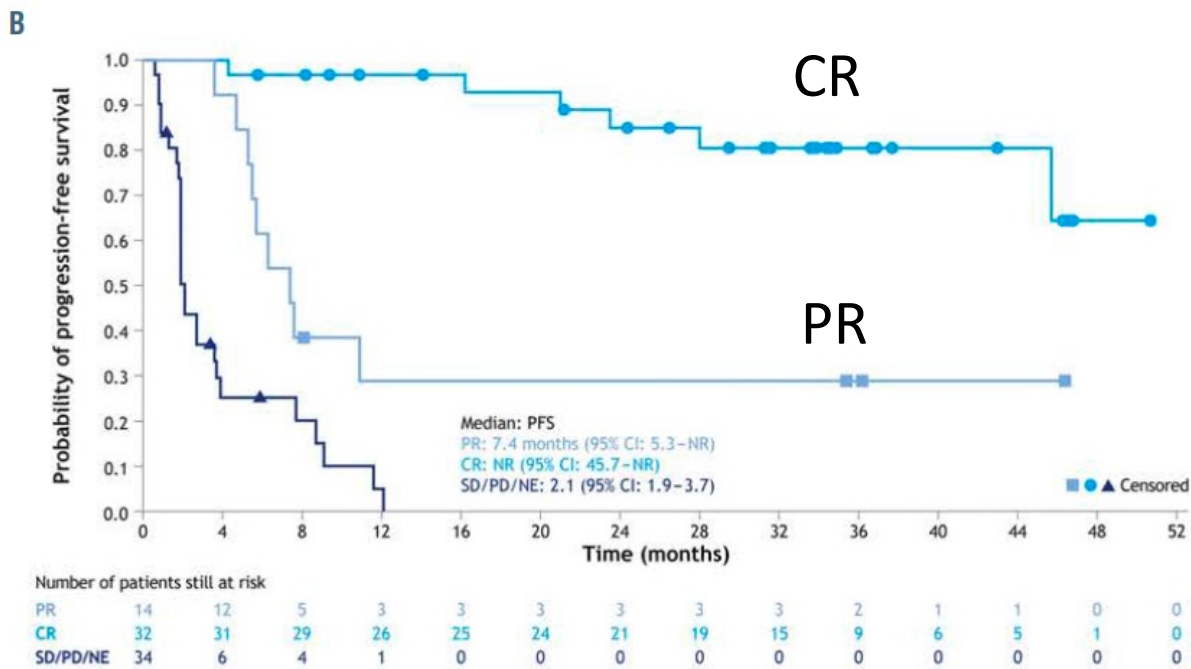
#### Ristadiazione:

- **TAC CTAP: Remissione Completa**
- **PET: negativa**



Median PFS: 11.6 months

Median OS: 33.5 months



**Median duration of Response: 43.9 mos among the 46 responders**  
**Not reached, among patients achieving a CR**  
**(median follow-up 35 months)**

Duell, Haematologica, 106:2417, 2021





# ***Commenti***

- **L'immunoterapia ha offerto nuove possibilità di cura per la terapia dei linfomi B (un follow-up piu'lungo ci aiuterà a capirne le potenzialità curative)**
- **MoAb: Svantaggi rispetto alle CAR-T: terapia piu' lunga, apparentemente meno efficaci e risposte meno durature. Vantaggi: rapidamente disponibili, minor tossicità, meno costosi, piu' facili associazioni con altri farmaci (in corso di valutazione)**
- **Utilizzo in pazienti chemiorefrattari o non passibili di chemioterapia standard**
- **Potenziabile uso in chi non risponde o recidiva dopo CAR-T**
- **Possibili nuove chances terapeutiche anche per i pazienti HIV pos (esclusi dagli studi registrativi)**



## **EPICO trial**

# **International single-arm phase 2 trial addressing feasibility and efficacy of epcoritamab in HIVpositive patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma**

**Primary Investigator: Andrés J.M. Ferreri, MD**

Co-Principal Investigators: Alessandro Re, Michele Spina

