Chłoniak rozlany z dużych komórek B DLBCL wyzwania w obliczu nawrotu choroby -

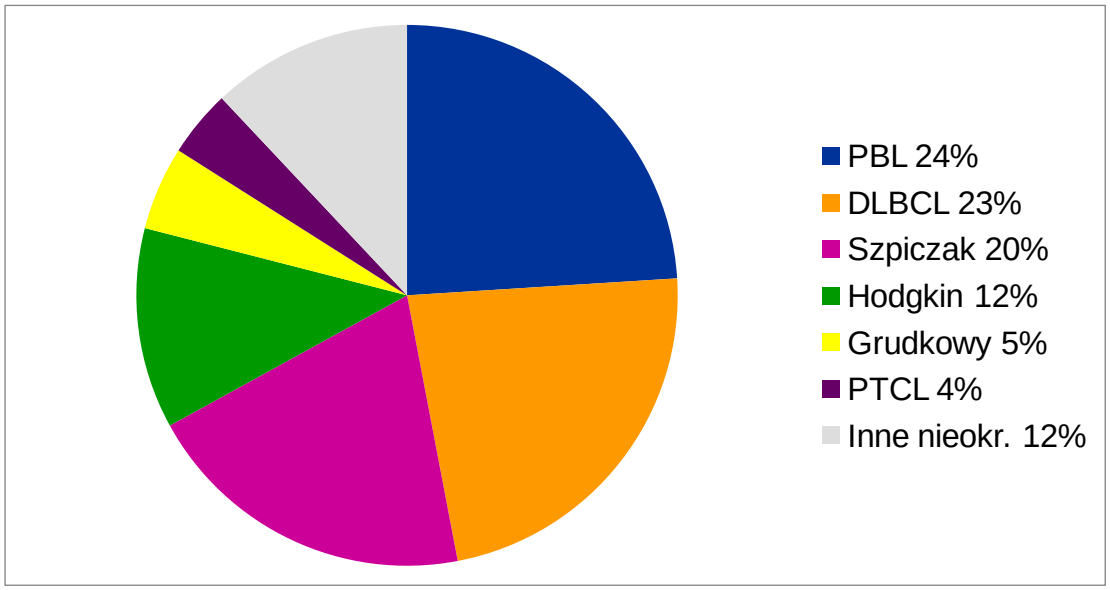
doniesienia z Lugano

Joanna Romejko-Jarosińska

Warszawa 10.08.2017

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Zarejestrowane zachorowania na nowotwory układu limfoidalnego Polska 2014



Razem 6 431

http://onkologia.org.pl/raporty

WWW.COI.PL

Chłoniaki agresywne z komórek B (WHO 2016)

WWW.COI.PL

- **Rozlany z dużych komórek B DLBCL NOS**

Podtypy DLBCL

  - TCHRLBCL
  - Pierwotny DLBCL OUN
  - Pierwotny skórny DLBCL t. kończyn
  - EBV+ DLBCL starszych

- **Inne podtypy chłoniaka z dużych komórek B**
  - Pierwotny śródpiersia BCL (grasiczy)
  - Wewnątrznaczyniowy LBCL
  - DLBCL z przewlekłym zapaleniem
  - *Lymphomatoid granulomatosis*
  - ALK+ LBCL
  - Plazmablastyczny
  - LBCL z wieloogniskową chorobą Castlemana i HHV8
  - Pierwotny wysiękowy

- Chłoniak Burkitta
- Chłoniak typu Burkitt like z aberacją 11q
- Chłoniak o wysokiej złośliwości z komórek B z rearanżacją MYC i z rearanżacją BCL2i/lub BCL6
- Chłoniak o wysokiej złośliwości z komórek B NOS
- Chłoniak z komórek płaszcza

• Chłoniak /białaczka limfoblastyczna z komórek B

- Niesklasyfikowany chłoniak z komórek B o cechach pośrednich między DLBCL a cHL

Chłoniak rozlany z dużych komórek B - (DLBCL, NOS)

Częste morfologiczne warianty

- Centroblastyczny
- Immunoblastyczny
- Anaplastyczny

Rzadkie morfologiczne warianty

Immunohistochemiczne podgrupy:

Z ośrodków rozmnażania (GCB)

- CD5+DLBCL
- Non-Germinal centre B-cell like (non-GCB)

Profil genowy (GEP) badanie molekularne wyróżnia podgrupy:

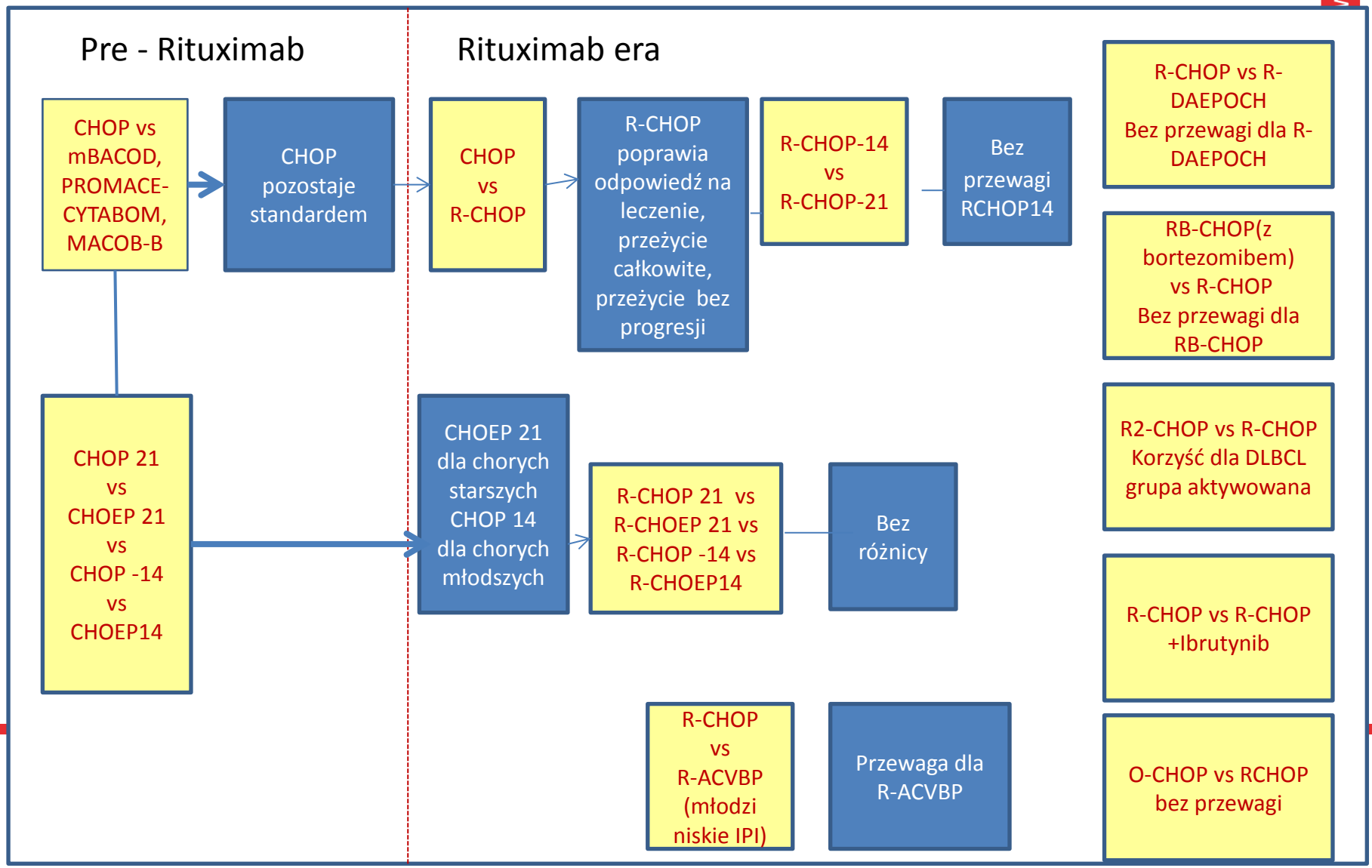
Z ośrodków rozmnażania (GCB)

Wariant aktywowany (ABC)

Immunofenotyp	% przypadków
CD19, CD20, CD22, CD79a	Może być nieobecny
Powierzchniowe i/lub cytoplazmatyczne IgM>IgG>IgA	50-75%
CD30	Anaplastyczny wariant
CD5	10%
CD10	30-60%
BCL6	60-90%
IRF4/MUM1	35-65%

WWW.COI.PL

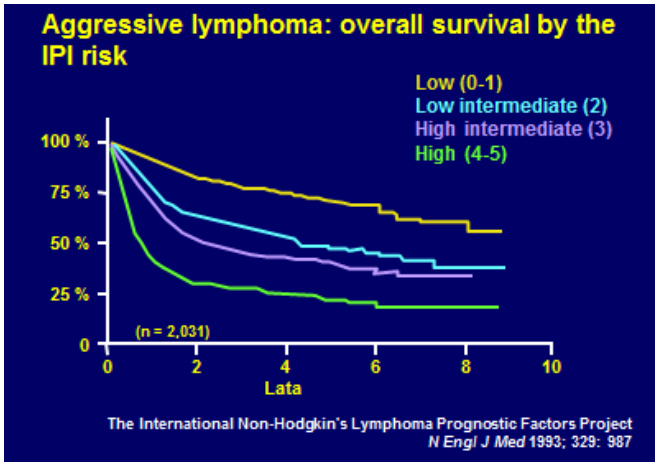
Ewolucja leczenia DLBCL w ciągu ostatnich 30 lat

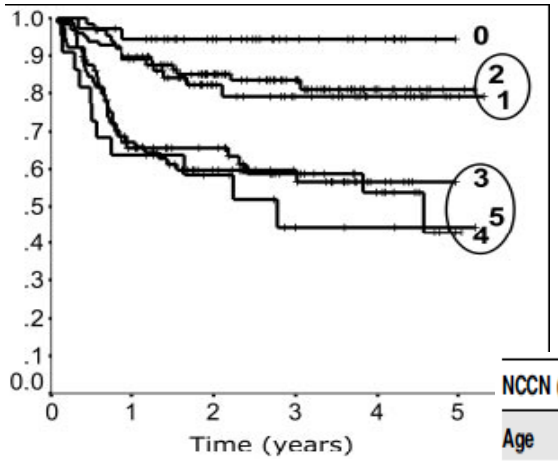


Podsumowanie

- Dodanie bortezomibu do schematu R-CHOP nie wydłużyło przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby
- Zamiana rituximabu na obinotuzumab nie wpłynęła istotnie na wyniki leczenia w całej grupie chorych na DLBCL
- Leczenie R-DA-EPOCH nie wpłynęło na wydłużenie czasu bez zdarzeń niepożądanych u chorych na LBCL
- Dodanie lenalidomidu do schematu poprawiło wyniki leczenia w grupie ABC
- R-CHOP pozostaje nadal standardem leczenia chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy: grupy ryzyka dla chorych na DLBCL leczonych R-CHOP





Sehn L et al. *Blood* 2007; 109: 1857

Czynniki ryzyka

1.	Wiek	> 60
2.	PS	>1
3.	CS	> II
4.	Liczba E	> 1
5.	LDH	> N

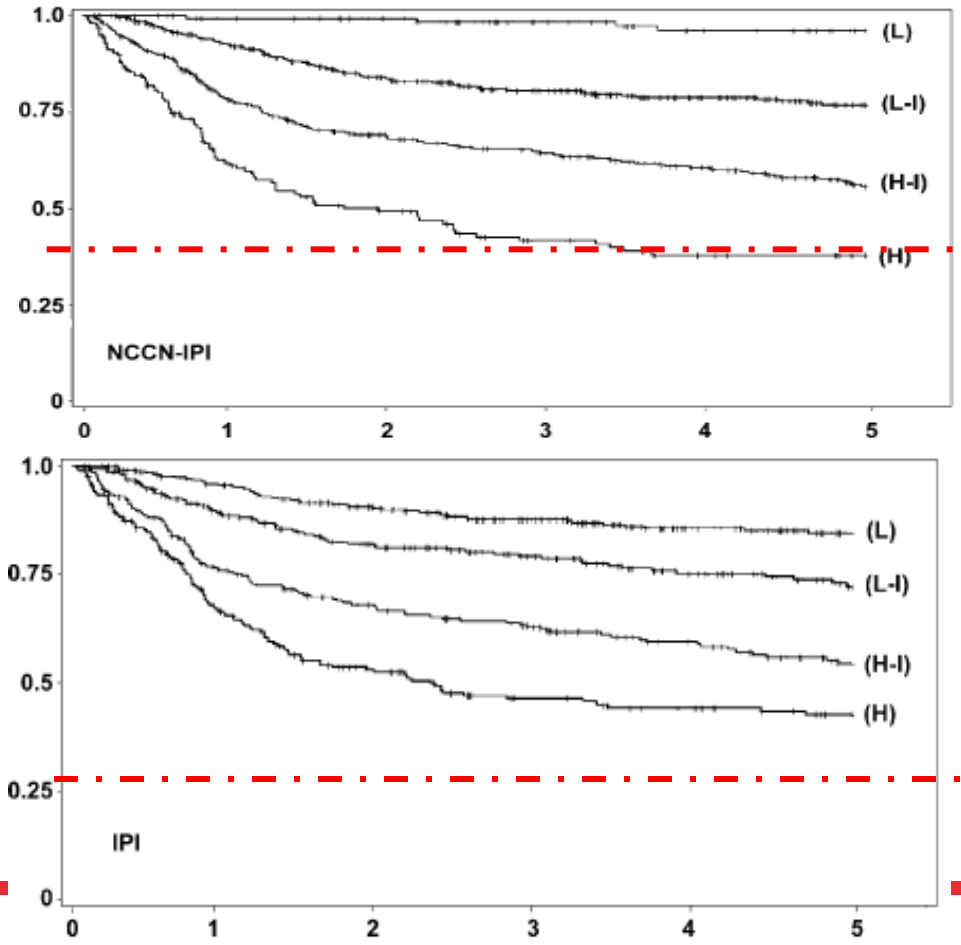
Grupy ryzyka	
Niskie	0, 1
Srednioniskie	2
Średniowysokie	3
Wysokie	4, 5

NCCN (n = 1650)	HR	95% CI	*P* value	Score
Age				
≤40 y	1.0			0
41-60 y	2.4	(1.4-4.2)	.0002	1
61-75 y)	3.2	(2.0-5.3)	<.0001	2
>75 y	6.1	(3.5–10.6)	<.0001	3
LDH-R ≤1	1.0			0
LDH-R (>1-3)	2.1	(1.6-2.7)	<.0001	1
LDH-R >3	3.3	(2.3-4.8)	<.0001	2
ECOG PS ≥2	1.9	(1.5-2.4)	<.0001	1
Ann Arbor stage, III-IV	1.5	(1.1-2.0)	.0062	1
Extranodal disease*	1.5	(1.2-1.9)	.0008	1

Dostosowany Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (NCCN-IPI) dla chorych na DLBCL leczonych R-CHOP

WWW.COI.PL

	Score		5-y OS	
	NCCN-IPI	IPI	NCCN-IPI	IPI
NCCN cohort (n = 1650)				
Low	0-1 (19%)*	0-1 (38%)	96%	90%
L-I	2-3 (42%)	2 (26%)	82%	77%
H-I	4-5 (31%)	3 (22%)	64%	62%
High	≥6 (8%)	4-5 (14%)	33%	54%
BCCA cohort (n = 1138)				
Low	0-1 (12%)	0-1 (33%)	96%	84%
L-I	2-3 (37%)	2 (24%)	77%	72%
H-I	4-5 (37%)	3 (22%)	56%	54%
High	≥6 (14%)	4-5 (21%)	38%	43%



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Zhou Z et al.: Blood 2014; 123: 837-842

Niepowodzenie leczenia

WWW.COI.PL

Nawrót choroby po CR

- wrażliwy
- oporny
- wczesny (<12m)
- późny (>12m)

Oporność (RESISTANCE)-choroba, która nie odpowiada:

- mniej niż pełna odpowiedź (PR)
- mniej niż częściowa odpowiedź

Oporność (REFRACTORY)

-obejmuje wszystko inne niż późny nawrót

Wczesny nawrót < 3 m, < 6 m, <12 m,

mniej niż pełna odpowiedź po pierwszej terapii

DLBCL: ESMO kliniczne wytyczne 2015

WWW.COI.PL

Kwalifikujący się do transplantacji	Nie kwalifikujący się do transplantacji
Pierwszy nawrót/progresja	
Programy oparte na platynie R-DHAP, R-ICE, R-GDP Dla chorych chemiowrażliwych [II, A] R-HDCT z autotransplantacją jako konsolidacja allo-HCT jeśli nawrót Po autotransplantacji lub niekorzystne czynniki ryzyka przy nawrocie	Programy oparte na platynie lub/i gemcytabinie Badania kliniczne z nowymi lekami

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M:. *Ann Oncol* 2015; 26 (S5): v116-v125.

CORAL Trial of R-ICE v R-DHAP

CD20+ DLBCL
Relapsed/Refractory
N=400

→ RANDOMIZE

R-ICE x 3

R-DHAP x 3

ASCT

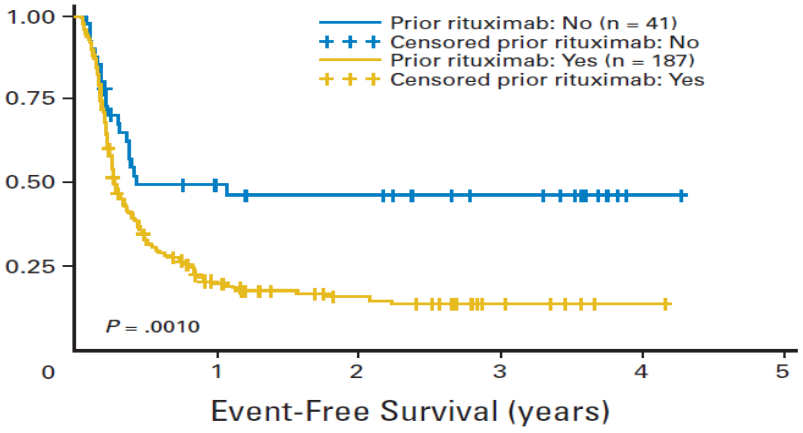
SD/PD → Off study

PR/CR → RANDOMIZE

R x 8

Obs

Failure from diagnosis < 12 months



- Bez istotnej różnicy między R-ICE i R-DHAP w EFS i OS.

3 letni EFS dla chorych:

- leczonych wcześniej rituximabem versus bez rituximabu (21% v 47%)
- nawrót mniej versus więcej niż 12 miesięcy po diagnozie (20% v 45%)
- IPI 2-3 versus 0 -1 (18% v 40%). (P < .001)

Badanie ORCHARD

WWW.COI.PL

- DLBCL po 6-8 RCHOP
- Nawrót lub oporność po 1 linii leczenia
- Randomizacja do R-DHAP vs O-DHAP (2-3 kursy)
- Chorzy w CR lub PR do ASCT
- ORR/CR dla O+DHAP vs R-DHAP 38%/15% vs 42%/22%)
- ASCT 33% vs 37%.
- 2 letnie PFS 24% vs 26% [HR] = 1.12, *P* = .33), i OS 41% vs 38% (HR = 0.90, *P* =.38)

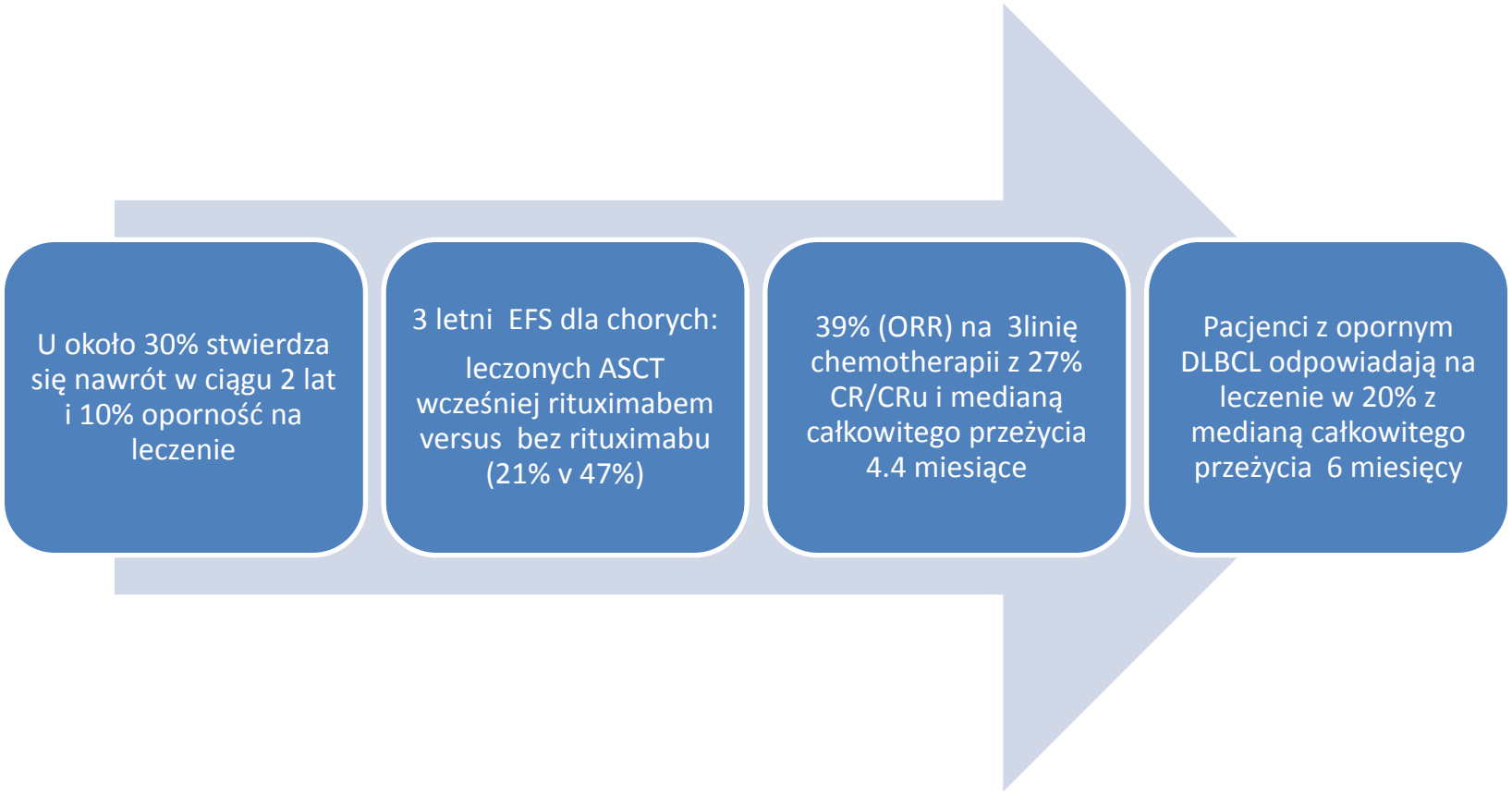
Imhoff ASH 2014:603

DLBCL: ESMO kliniczne wytyczne 2015

▪ R-DHAP vs R-ICE	Podobne wyniki	I, A
▪ R-DHAP vs R-ICE	R-DHAP korzyść w GCB vs non-GCB	IV, C
▪ R-GDP vs R-DHAP	Podobna skuteczność, mniej toksyczny	I, A
▪ BEAM	Zwykle stosowany program mieloablacyjny	III, B
▪ IFRT	W ograniczonej chorobie	IV, C
Rituximab podtrzymujacy	nie rekomendowany	I, A
▪ Allo-HCT (sibling, MUD)	Dla opornych, wczesny nawrót, nawrót po autotransplantaci	III, B
▪ R-GEMOX jeśli nie ASCT	Podobnie jak R-DHAP, -ICE, -GDP	III, B
▪ **Pixantrone**	**Zaaprobowany dla kolejnych nawrotów R/R DLBCL (EMA)**	**II, C**

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M:. *Ann Oncol* 2015; 26 (S5): v116-v125.

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE



Tylko 10% chorych na opornego/ nawrotowego chłoniaka przeżywa 5 lat

Opcje terapeutyczne w chłoniaku B komórkowym opornym i nawrotowym

WWW.COI.PL

Badania kliniczne

- Odpowiednia kwalifikacja do badań
  - -Wiek
  - -leczenie R-CHOP- co najmniej 3-6 miesięcy po zakończeniu leczenia
  - - Infekcje wirusowe HCV HBS
  - - zmiany mierzalne

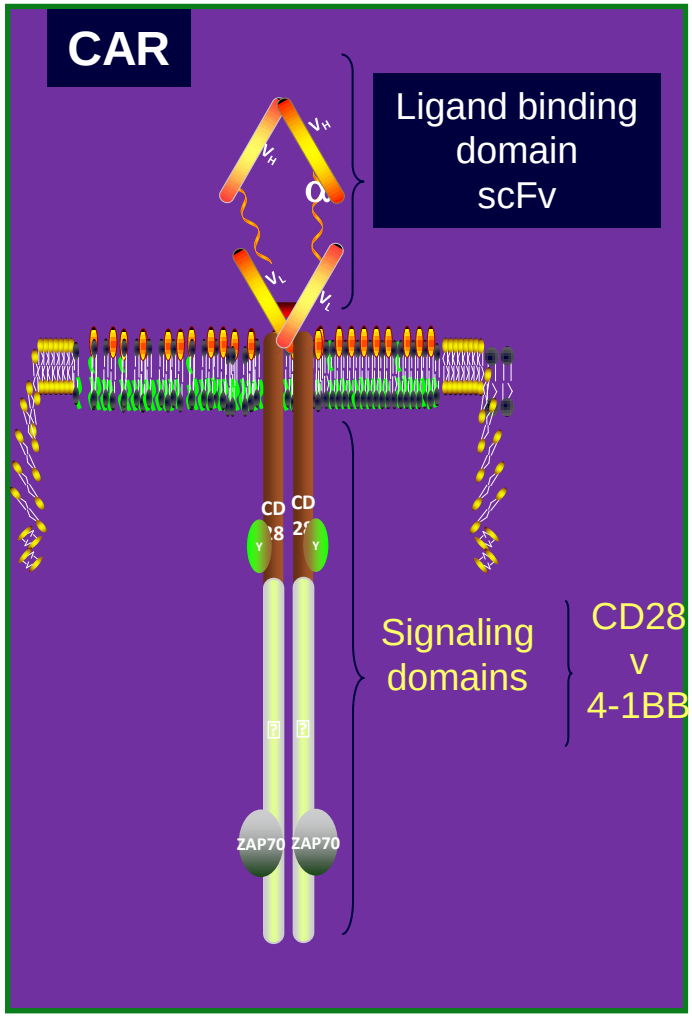
Kombinacje chemioterapii +

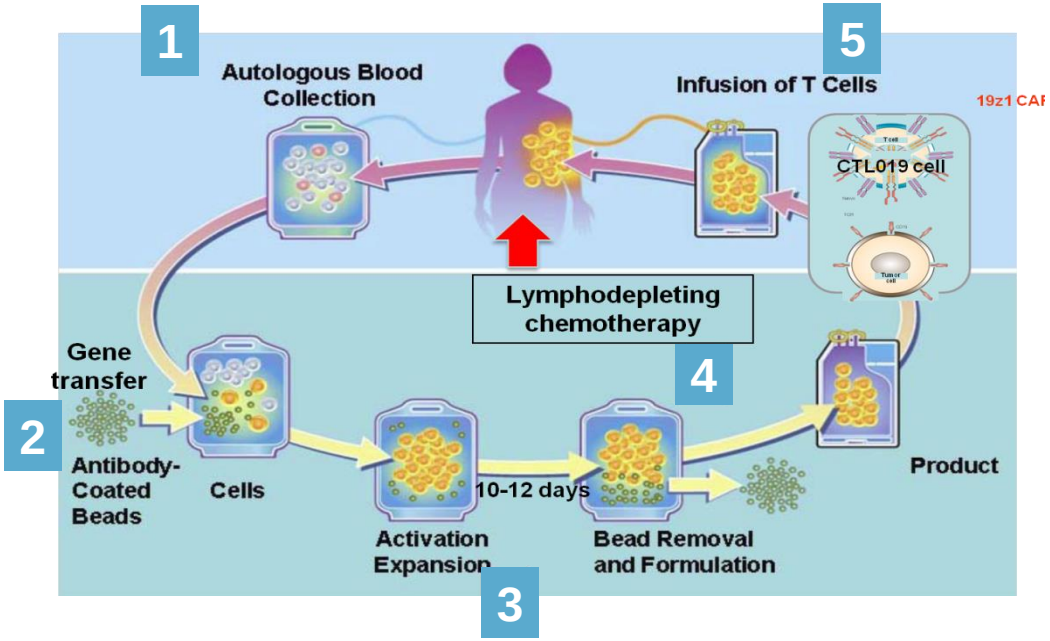
- nowe przeciwciała anty CD20,
- przeciwciała anty CD19
- CD19 CAR-T cell
- leki immunomodulujące(lenalidomid)
- Inhibitory kinaz(BKT, SYK)
- *clinicaltrial.gov*

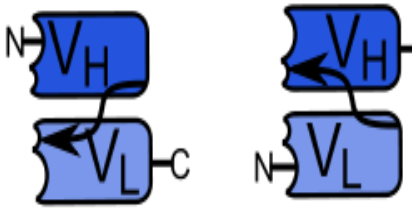
Chemioterapia

- Monoterapia pixantronem **50**mg/m^2 w dniach 1,8,15 co 28 dni
- Paliatywna chemioterapia wielolekowa
- Allo-SCT

Chimeric Antigen Receptor T Cells







CAR anty19 jest badanym receptorem chimerycznym antygenu z limfocytów T (CAR). Autologiczne limfocyty T pobierane metodą aferez są transdukowane przez wektor lentiwirusa kodującego anty-CD19 CAR i podawane pacjentom

"Single chain variable fragment" by Author's Own work. Licensed under Public domain via Wikimedia Commons

Images courtesy David Porter, MD; University of Pennsylvania

Terapia limfocytami T z obecnością chimerycznego receptora antygenu anty CD19

WWW.COI.PL

- 141 chorych leczonych fludarabiną 25 mg/m2/z cyklofosfamidem 250 mg/m2/d × 3 dni lub bendamustyną 90 mg/m2/d × 2 dni), Mediana wcześniejszych terapii 3 (2-7). 51% chorych miało autoSCT.
- 85 chorych otrzymało pojedynczą dawkę transdukowanych komórek CTL019 (mediana, 3.1×10^8) Wśród 51 chorych z obserwacją ≥3miesięcy najlepsza odpowiedź była 59% (95% CI, 44%-72%) z 43% CR i 16% PR; Wszyscy chorzy w CR w 3 miesiącu pozostawali w CR. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięta.
- Działania niepożądane :
- Zespół cytokinowy - 57% (9% - stopień 4);
- Objawy neurologiczne - 13%
- Cytopenie 3/4 stopnia >28 dni i gorączka w neutropenii 3/4 stopnia 21% i 14%
- 3 chorych zmarło w ciągu 30 dni z powodu progresji choroby.

Schuster SJ: Abstract 07 Lugano

Terapia limfocytami T z obecnością chimerycznego receptora antygenu antyCD19

WWW.COI.PL

- ZUMA 1: 111 chorych z 22 ośrodków. Mediana wieku - 58 lat (23-76), zaawansowanie choroby III i IV stopień 85%, 47% IPI 3-4, 77% oporni na 2 linię, i u 21% nawrót ≤12 m od ASCT..
- Odpowiedź na leczenie 82% (n = 92)CR 54%, PR 28% Mediana obserwacji 8.7 m. Mediana czasu odpowiedzi była 8.2 m i nieosiągnięta u chorych w CR
- Neutropenia (66%), leukopenia (44%), anemia (43%), gorączka w neutropenii (31%), encefalopatia (21%). Zespół cytokinowy (13%) neurologiczne zaburzeania (28%)

NeelapuSS Abstract 08 Lugano 2017

IMMUNOTERAPIA/ Leczenie celowane w chłoniaku DLBCL opornym i nawrotowym

WWW.COI.PL

- **MOR208** 12 mg/kg IV, (przeciwciało anty CD19) i Lenalidomid 25 mg/dz

31 z 80 planowanych chorych. ≥2 linii terapii; 23% oporność na rituximab

Działania niepożądane: neutropenia, anemia, trombocytopenia , infekcje, biegunka, gorączka wysypka

ORR – 58% (15 chorych) z 7 (27%) CR. Mediana czasu odpowiedzi 1.8m

- Buparlisib (i PIK3k) i ibrutynib (iKB)– odpowiedź na leczenie w DLBCL (10) – 14%
- Atezolizumab (iantyPDL1) + Obinutuzumab (antyCD19): ORR w DLBCL (23) - 16%
- Pembrolizumab (i antyPD1) dla R/R PMBCL : ORR), 50%: 25% (5) PR+CR , 5 SD(25%)
- Selinexor (SEL), doustny inhibitor XPO1 ORR 28%

1.Salles G Abstrakt 035
2. Batlevi C Abstakt 039
3. Palmba ML Abstrakt 127
4.Zinzani P Abstrakt 190
5. Casasnowa Abstrakt 193 Lugano2017

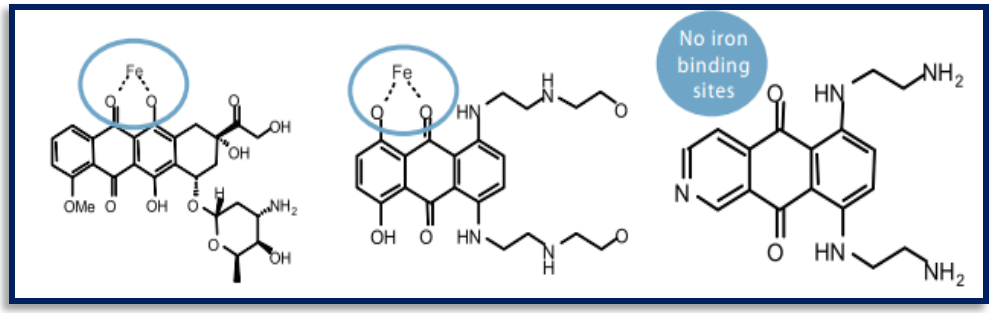
Chemioterapia II linii + lek badany

WWW.COI.PL

- IR-GDP 11 chorym podano ibrutinib, odpowiedź na leczenie 28.6% (CR - 0, PR 28.6%, SD 28.6%, PD 14.3%, nieoceniono. 8 poważnych zdarzeń (1 sepsa, zapalenie płuc i infekcje górnych dróg oddechowych
- R-DHAP + temsirolimus ORR -78% (39/50) z 28 chorych PR i 11 chorych CR. Działania niepożądane: nudności, osłabienie, gorączka i biegunka + hematologiczne
- Ibrutynib +ICE (18 chorych) ORR – 89% CR- 50% PR 39%
- Lenalidomid +R-ESHAP (ORR: 62% GCB i 44% non-GCB: ORR: 71% GCB, i 75% ABC

1. Kuruvilla Abstrakt 77
2. Witzens-Harig Abstrakt 192
3. Sauter Abstrakt 275
4. Martin Abstrakt 383

Pixantron (Pixuvri®)



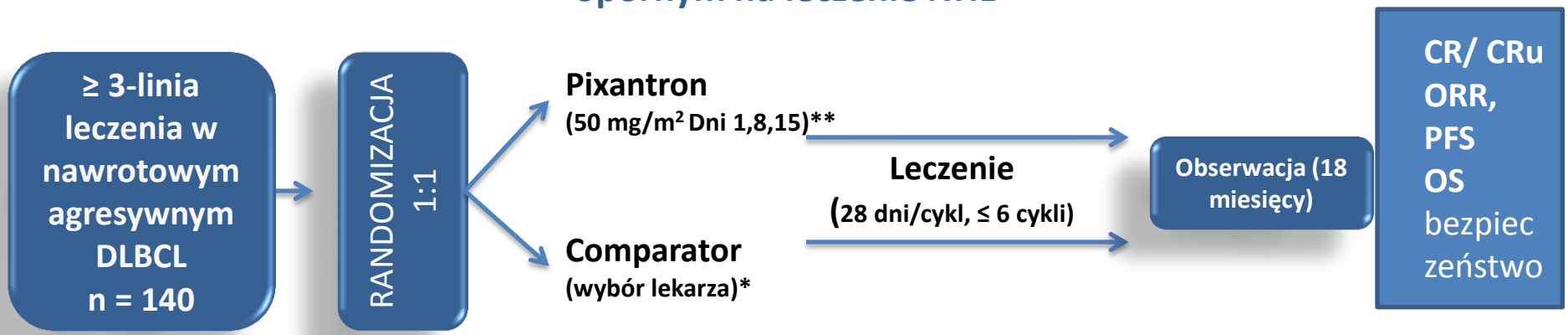
Pixantron – nowa pochodna antracyklin z odmienną budową i właściwościami fizykochemicznymi:

- Brak miejsca dla wbudowania żelaza
- Mniej rodników tlenowych
- Słaby inhibitor topoisomerazy II

Wskazanie: monoterapia u pacjentów z wielokrotnie nawracającym lub opornym na leczenie, agresywnym chłoniakiem z komórek B. Nie udowodniono korzyści z zastosowania Pixuvri w 5 lub dalszej linii.

Pixuvri Summary of Product Characteristics November 2013

Badanie międzynarodowe, wieloośrodkowe, wykonane metodą otwartej próby, randomizowane, kontrolowane czynnym komparatorem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo piksantronu u pacjentów uprzednio przeleczonych z nawrotowym lub opornym na leczenie NHL



Kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony agresywny chłoniak
- Nawrót po ≥ 2 liniach leczenia
- ECOG PS 0–2
- Wcześniejsza dawka kumulacyjna doxorubicin y < 450 mg/m² i LVEF > 50%
- Bez istotnych klinicznych objawów
- Choroba mierzalna

Kryteria wyłączenia

- Wcześniejsza ekspozycja na doxorubicin > 450 mg/m²
- NYHA st 3 lub 4 sercowo-naczyniowe zaburzenia

Leki porównawcze

- Vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, gemcitabine, rituximab

NYHA = New York Heart Association

(Pettengell et al. Lancet Oncology 2012;13:696)

Faza III: charakterystyka pacjentów

(Pettengell et al. Lancet Oncology 2012;13:696)

	Pixuvri® (n = 70)	Comparator (n = 70)
Mediana wieku, lata	60 (18–80)	58 (26–82)
IPI , n (%) 0–1 2 ≥ 3	 21 (30) 25 (36) 24 (34)	 17 (24) 27 (39) 25 (36)
Ann Arbor stopień zaawansowania, n (%) I/II III/IV	 19 (27) 51 (73)	 14 (20) 56 (80)
≥ 1 pozawęzłowa lokalizacja, n (%)	34 (49)	33 (47)
Mediana linii chemioterapii, n (zakres)	3.0 (2.0–9.0)	3.0 (2.0–9.0)
Średnia wcześniejsza dawka doxorubicyny (zakres)	292.9 mg/m^2 (51–472)	315.5 mg/m^2 (15–681)
Rituximab wcześniej podawany, n (%)	38 (54%)	39 (56%)
ASCT w wywiadzie, n (%)	11 (16%)	10 (14%)

Faza III: wyniki badania

(Pettengell et al. Lancet Oncology 2012;13:696)

Intention to treat (ITT) population [1]*

	Pixuvri® (n = 70)	Comparator (n = 70)	p
CR/CRu	**24.3%**	7.1%	0.009
ORR	**40.0%**	14.3%	0.001

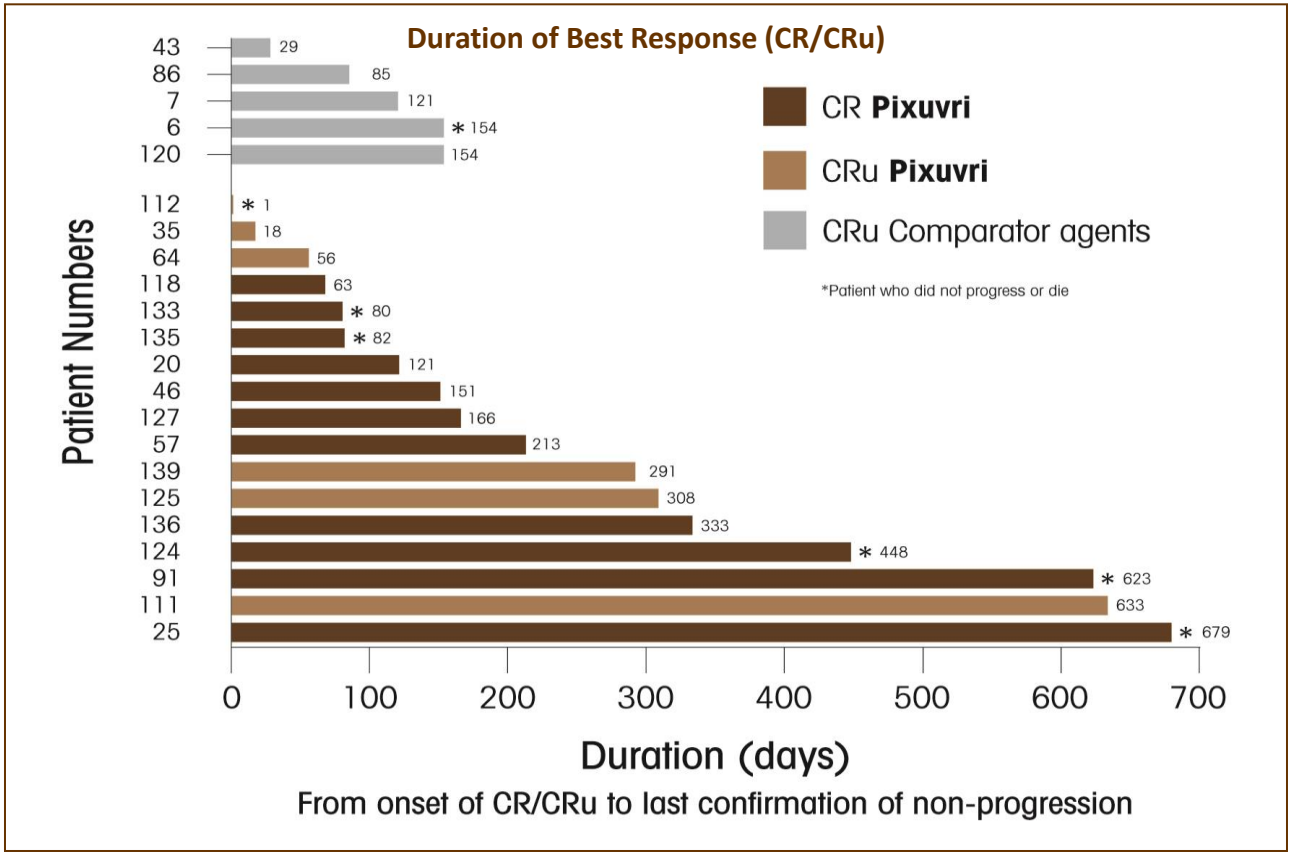
Sub-analysis of patients receiving Pixuvri as 3rd or 4th line therapy only[2]*

	Pixuvri® (n = 50)	Comparator (n = 49)	p
CR/CRu	**28.0%**	4.1%	0.002
ORR	**48.0%**	12.2%	<0.001

* End of study

1. Pettengell R, et al., *Lancet Oncology*, 2012; 13:696
2. Pettengell, R, Theocharous, P, Cernohous, P, et al., *Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; post-hoc analyses from a phase III trial.* EHA poster presentation,310-P, June 2013

Czas trwania odpowiedzi całkowitych



Adapted from reference 2. ITT population

Patients achieving CR/CRu with Pixuvri (n=17) had a median response of 9.6 months vs. 4 months in the comparator group (n=5) (p=0.081)[1]

1-Pettengell R, et al., *Lancet Oncology*, 2012;13:692.

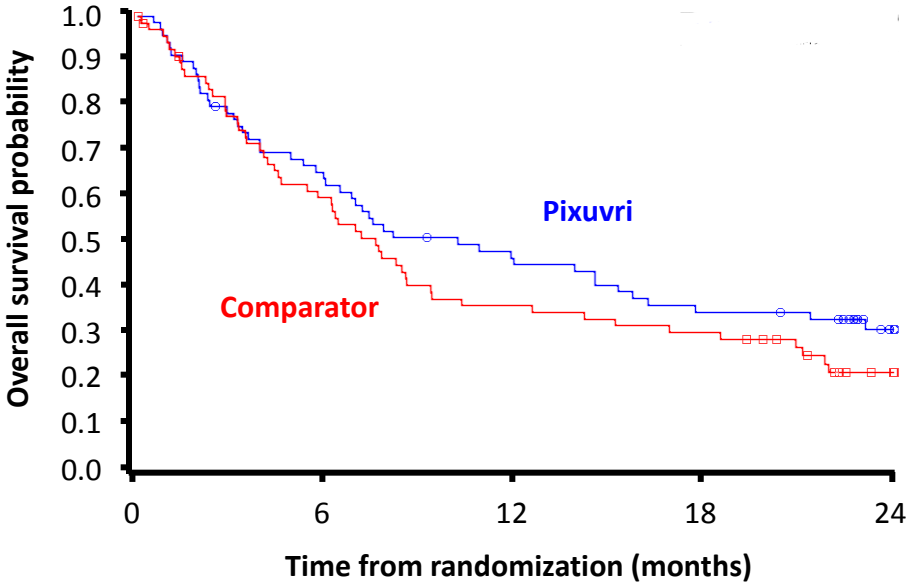
2-Pettengell, R, Theocharous, P, Cernohous, P, et al., *Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; post-hoc analyses from a phase III trial.* EHA poster presentation,310-P, June 2013

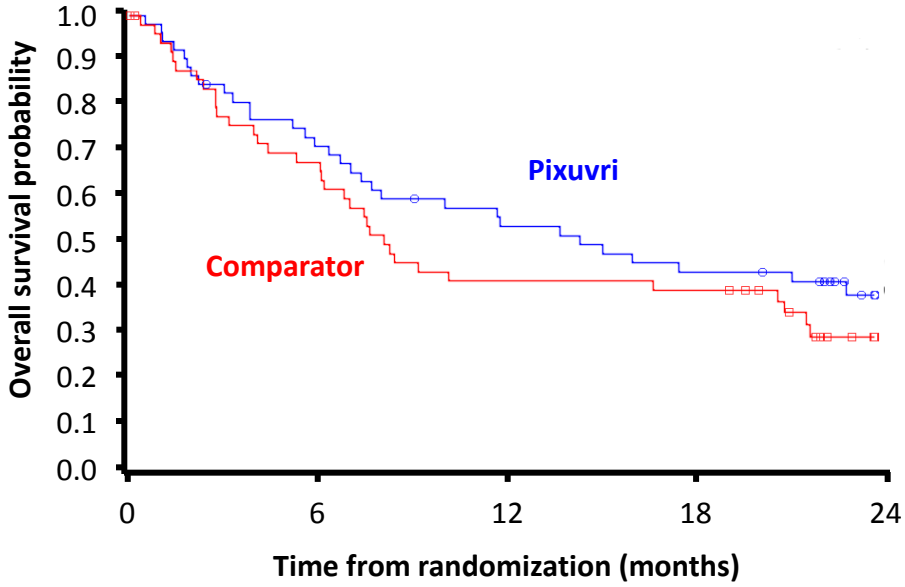
Faza III: przeżycie całkowite (OS)

(Pettengell et al. Lancet Oncology 2012;13:696)

	Pixuvri® n = 70[1]	Comparator n = 70[1]
Event (death), n (%)	47 (67%)	52 (74%)
Median OS, months (95% CI)	10.2 (6.4,15.7)	7.6 (5.4, 9.3)
	Log rank p-value = 0.251	
	HR = 0.79 (95% CI: 0.53, 1.18)	

Sub-analysis
Aggressive B-Cell 3rd & 4th line only[2]
13.9 vs 7.8 months p=0.275 HR= 0.76 (0.47, 1.24)





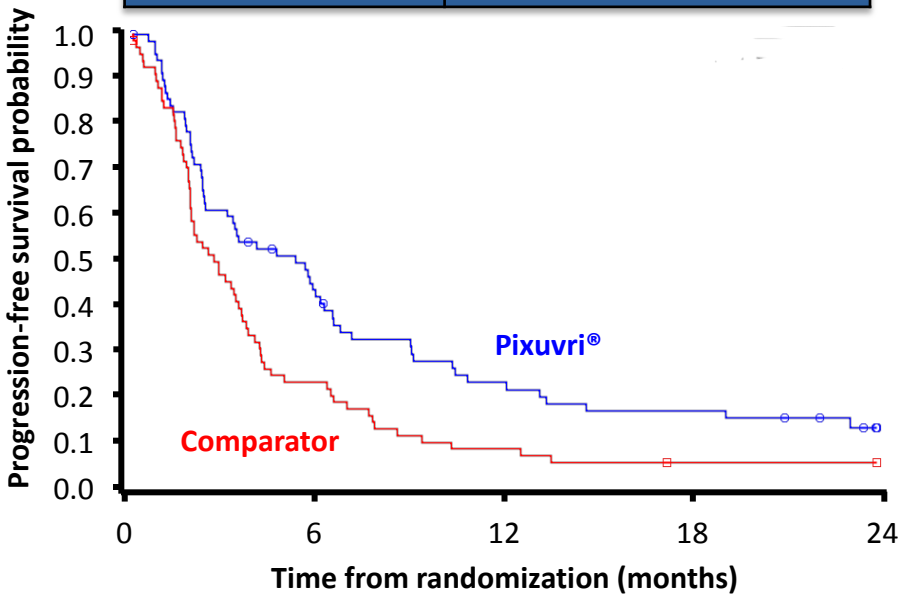
1. Pettengell R, et al., *Lancet Oncology*, 2012;13:696.

2. Pettengell, R, Theocharous, P, Cernohous, P, et al., *Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; post-hoc analyses from a phase III trial.* EHA poster presentation,310-P, June 2013

Faza III: czas wolny od progresji (PFS)

(Pettengell et al. Lancet Oncology 2012;13:696)

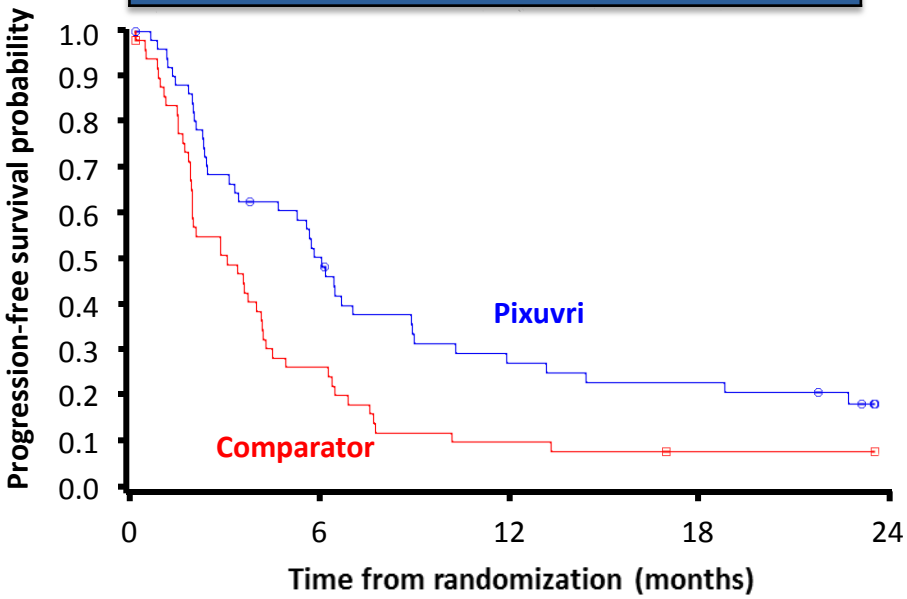
	Pixuvri® n = 70[1]	Comparator n = 70[1]
Event (PD or death), n(%)	58 (83%)	64 (91%)
Median PFS, months (95% CI)	5.3 (2.3, 6.2)	2.6 (1.9, 3.5)
	p = 0.005	
	HR = 0.60 (95% CI: 0.42, 0.86)	



Sub-analysis

Aggressive B-Cell 3rd & 4th line only[2]

5.8 vs 2.8 months p=0.002
HR= 0.50 (0.32, 0.78)



1. Pettengell R, et al., *Lancet Oncology*, 2012;13:696.
2. Pettengell, R, Theocharous, P, Cernohous, P, et al., *Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; post-hoc analyses from a phase III trial.* EHA poster presentation,310-P, June 2013

Faza III: Działanie niepożądane (AEs)

	Pixuvri (n=68)		Comparator agents (n=67)	
	Wszystkie stopnie	Stopnie 3/4	Wszystkie stopnie	Stopnie 3/4
Neutropenia	50.0%	41.2%	23.9%	19.4%
Anemia	30.9%	5.9%	32.8%	13.4%
Leukopenia	25.0%	23.5%	10.4%	7.5%
Trombocytopenia	20.6%	11.8%	19.4%	10.4%
Astenia	23.5%	4.4%	13.4%	4.5%
Gorączka	23.5%	4.4%	23.9%	9.0%
Kaszel	22.1%	0%	4.5%	0%
Nudności	17.6%	0%	16.4%	1.5%
Wymioty	7.4%	0%	14.9%	3.0%
Łysienie	13.2%	0%	4.5%	0%
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	11.8%	0%	3.0%	1.5%
Spadek EF	19.1%	2.9%	10.4%	0%

1. Pettengell R, et al., *Lancet Oncology*, 2012;13:696.

Pixantron, Etopozyd, Bendamustyna + Rituximab w CD20+ (PREBEN) w przeleczonych agresywnych chłoniakach B i T komórkowych

Phase 1/2 Study (the PREBEN Trial)

WWW.COI.PL

- Pixantron 50 mg/m^2 i.v. d 1+8, etopozyd 100 mg i.v. d1, bendamustyna 90 mg i.v. d1 +/- rituximab 375 mg/m^2 i.v. d1
- Liczba wcześniejszych linii terapii: 3, (zakres 1-7)
- 8 (27%) CMR, 7 (23%) – PMR, ORR- 50%.
- Czas odpowiedzi między 2 a 23+ miesiące
- Jako strategia pomostowa do niemieloablcyjnego alogenicznego przeszczepu
- Podawany w trybie ambulatoryjnym

Podsumowanie

- W erze rituximabu ponad 40% -50% chorych na agresywnego chłoniaka B komórkowego CD20(+) z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wymaga leczenia drugiej i kolejnej linii
- Dla chorych z pierwszym nawrotem leczeniem z wyboru jest immunochemioterapia i konsolidacja chemioterapią mieloablacyjną z przeszczepem komórek CD34 (ASCT)
- Dla chorych niekwalifikujących się do ASCT, lub nawrotem po ASCT opcją terapeutyczną są badania kliniczne, allo SCT, monoterapia pixantronem lub chemioterapia paliatywna
- Pixantron zastosowany w 3 lub 4 linii pozwala na uzyskanie odpowiedzi u ok. 50% chorych w tym 28% całkowitych remisji – i może być pomostem do przeprowadzenia procedury przeszczepowej auto SCT lub allo SCT
- Skuteczność Pixantronu nie zależy od wcześniej stosowanego przeciwciała anty CD20. Zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z innymi lekami może być stosowany ambulatoryjnie