



Aktuální přístup k Richterově transformaci

Martin Šimkovič

Hradec Králové, 11.10.2023

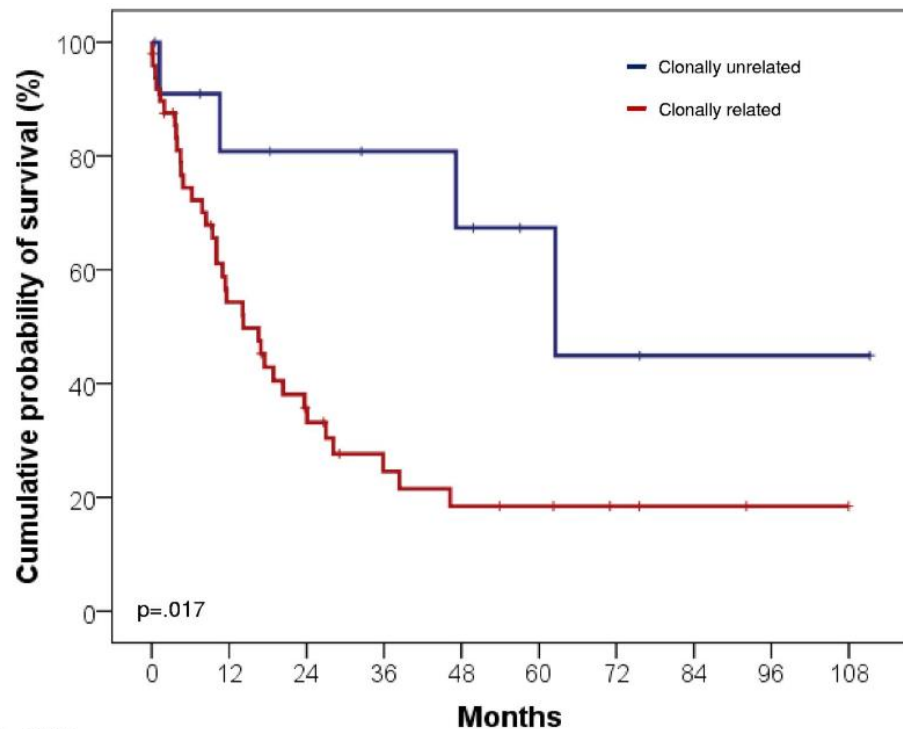


Goya, *Átropos*, 1819-1823

Diagnostika Richterovy transformace

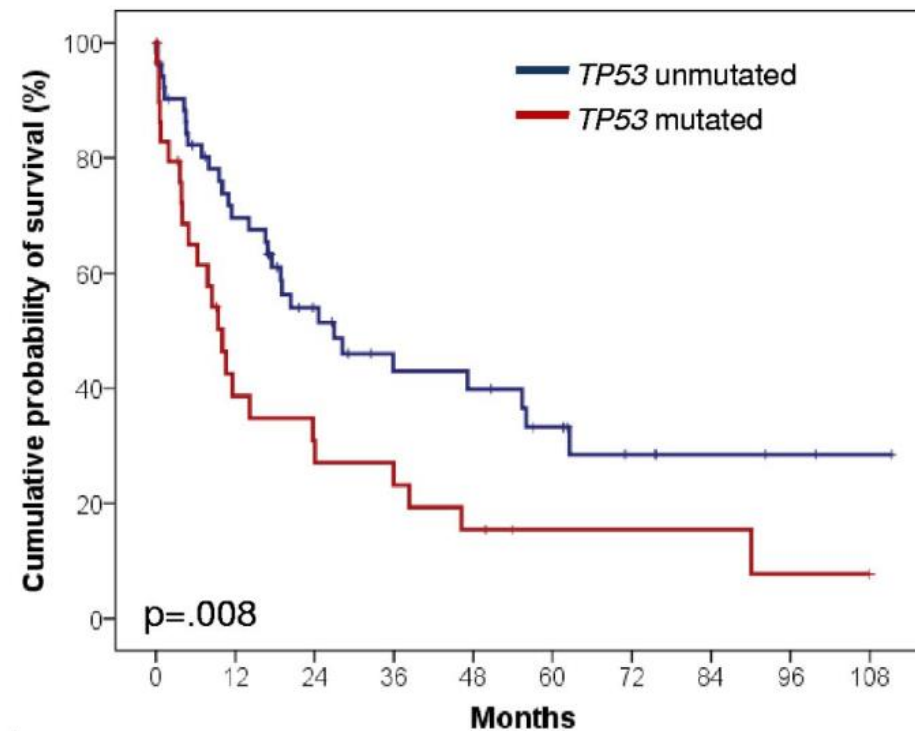
- Výskyt: 2-15 % nemocných s CLL
- Klinické podezření: rychlá progresse onemocnění, masivní lymfadenopatie, ↑ LDH, B-příznaky
- Zobrazovací metody: PET/CT k identifikaci FDG avidního postižení
- Histologická verifikace: DLBCL (90 %) či Hodgkinův lymfom
- Ostatní vyšetření: klonální příbuznost (80 %), mutace *TP53*, přestavby *MYC*, mutace *NOTCH1* a další genetické aberace (např. tris 12)

Význam klonální příbuznosti a *TP53* u RT



No. at Risk

Clonally unrelated	12	8	6	6	5	3	2	1	1	0
Clonally related	49	24	14	8	6	5	3	2	1	0



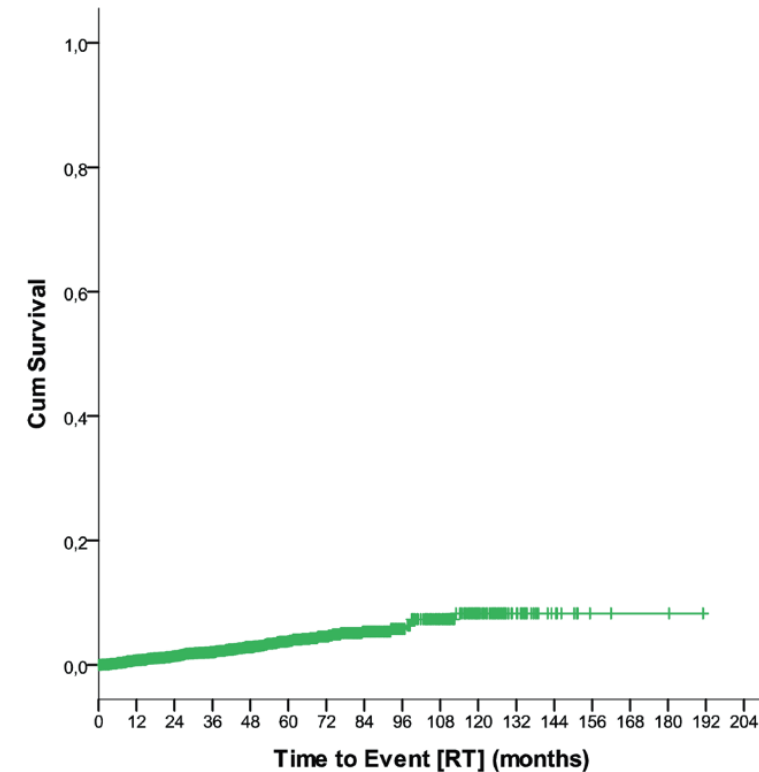
No. at risk

<i>TP53</i> unmutated	52	33	21	14	13	9	5	3	2	1
<i>TP53</i> mutated	31	10	8	6	4	2	2	2	1	0

Riziko rozvoje Richterovy transformace po léčbě CLL

- retrospektivní analýza 8 studií GCLLSG pro 1. linii léčby CLL, n=2975
- nemocní s RT ↓ medián doby od stanovení diagnózy CLL do léčby CLL (12 vs. 90 měsíců)
- RT u 3 % nemocných, 92 % DLBCL-RS
- medián OS od RT 8 měsíců

Time to RT from first-line CLL treatment



RT-free	Pts, N	Events, N	Median months	3-year Survival, %	6-year Survival, %	9-year Survival, %	12-year Survival, %
All patients	2971	99 (3.3)	NR	97.9	95.4	92.6	91.7

Postavení FDG PET/CT v diagnostice RT

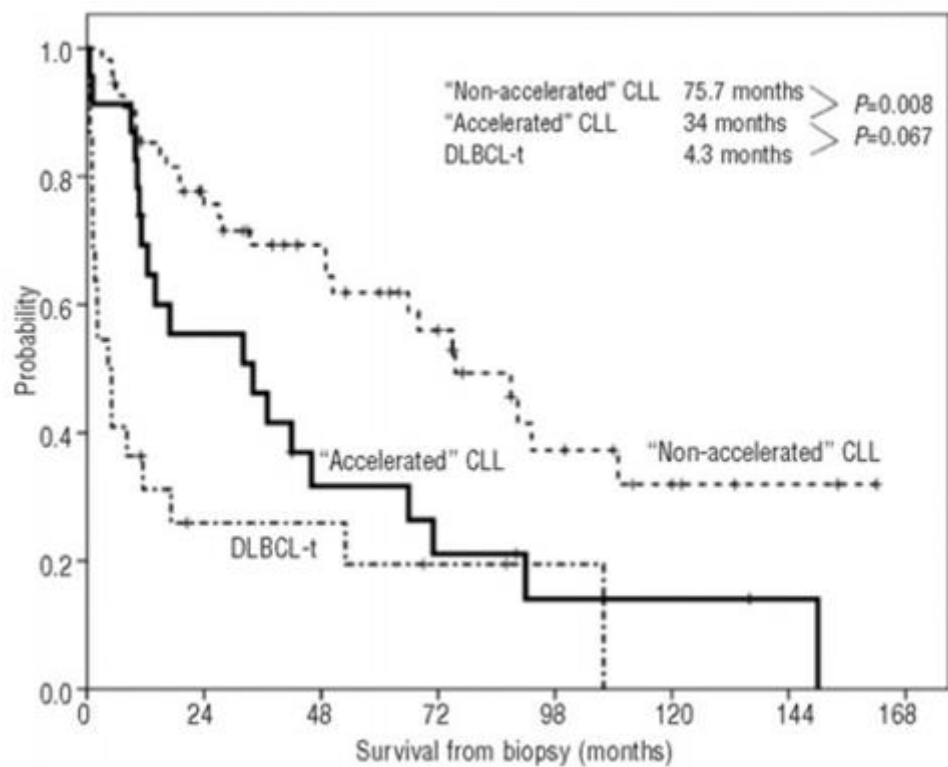
- cut-off SUVmax >5 u n=37: senzitivita 91%,
specificita 80%
- medián SUVmax:

v době dg. CLL	3,1
R/R CLL	3,4
RT	16,5
- omezený význam v éře cílených inhibitorů
- SUVmax>10 u nemocných po-BCRi na
venetoklaxu: senzitivita 71 %, specificita 50%

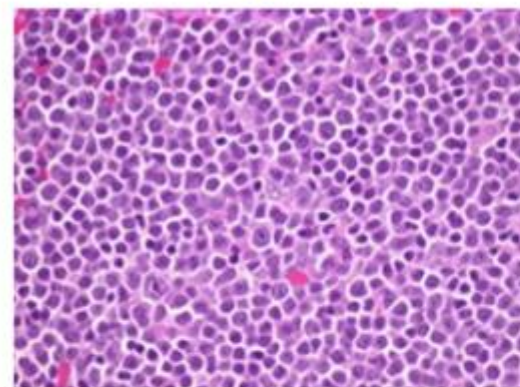


Odlišení agresivní “akcelerované” CLL od Richterovy transformace

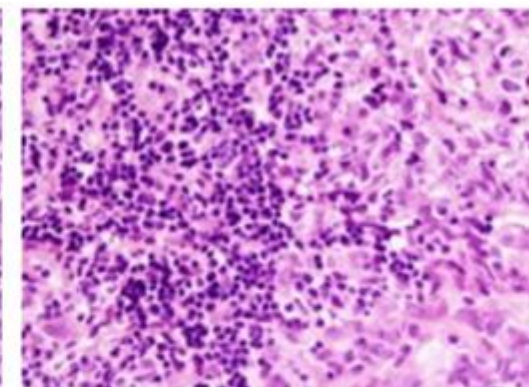
Survival from biopsy according to the histology



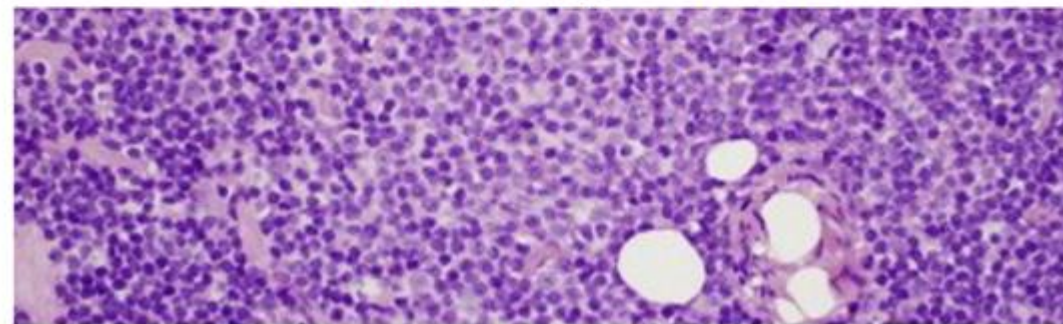
CLL



RS



Histologically aggressive CLL



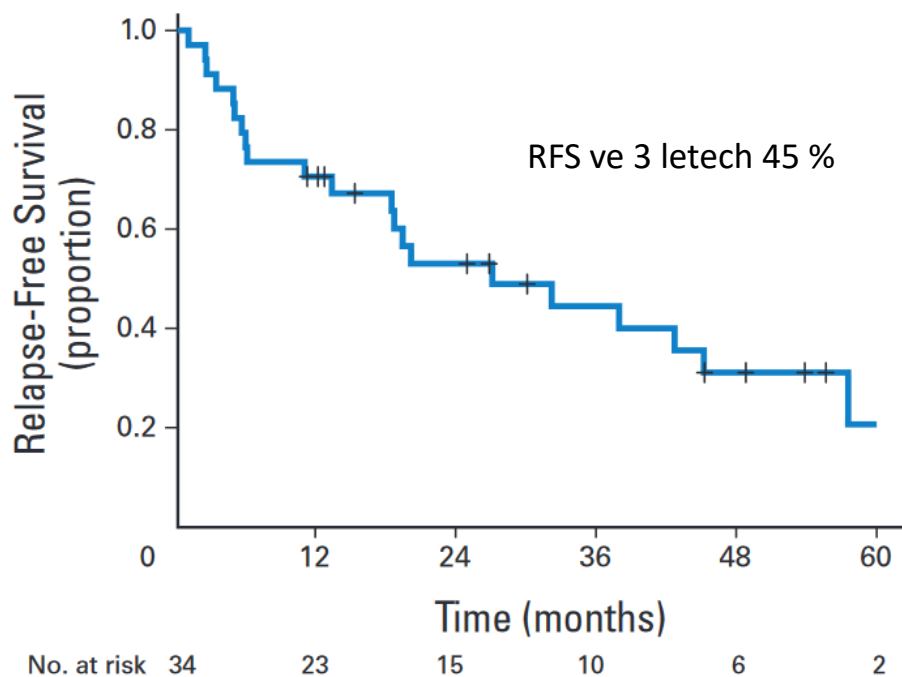
Chemoimunoterapické režimy pro RT

Léčba	N	Věk (rozmezí)	Léčebná odpověď (%)		Medián OS (měsíce)	Literární odkaz
			CR	ORR		
Režimy založené na antracyklinech						
HyperCVXD	29	61 (36-75)	38	41	10	Dabaja 2001
R + GM-CSF + alternující hyperCVXD a MTX/cytarabin	30	59 (27-79)	27	43	8	Tsimberidou 2003
R-CHOP	15	69 (NA)	7	67	27	Jenke 2011
Platinové režimy						
OFAR1	20	59 (34-77)	10	50	8	Tsimberidou 2008
OFAR2	35	63 (40-81)	6	43	6,6	Tsimberidou 2013
Fludarabinové režimy						
PFA či CFA	12	59 (49-74)	18	45	17	Giles 1999
FACPGM	15	62 (42-74)	5	5	2,2	Tsimberidou 2003
Radioimunoterapie						
⁹⁰ Y ibritumomab tiuxetan	7	56 (44-70)	0	0	NA	Tsimberidou 2004

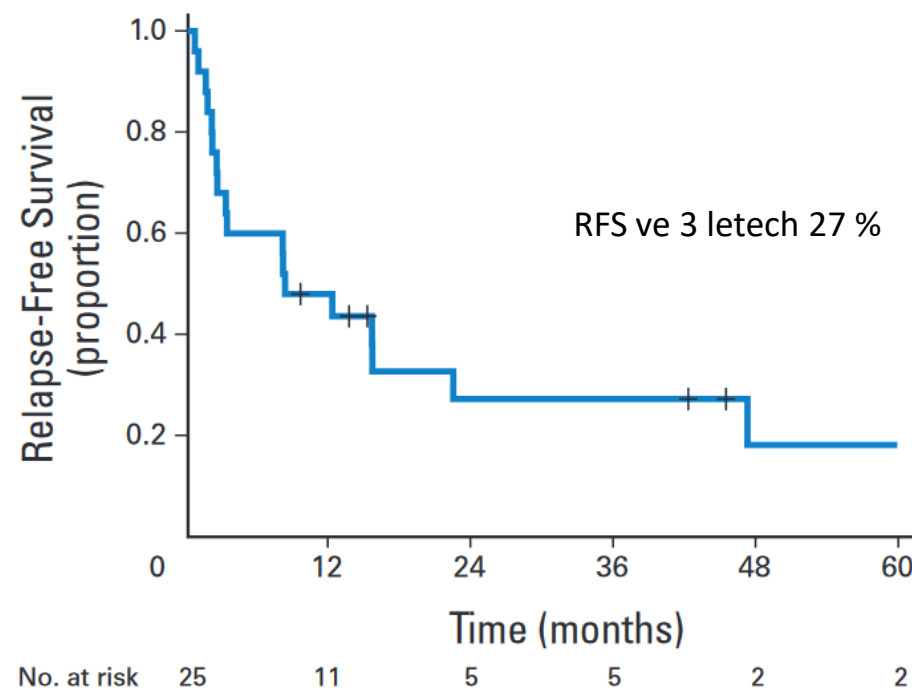
Transplantace krvetvorných buněk v léčbě RT

Retrospektivní analýza EBMT, n=59, věk 57 (31-70)

Konsolidace autoTKB



Konsolidace alogenní transplantací *

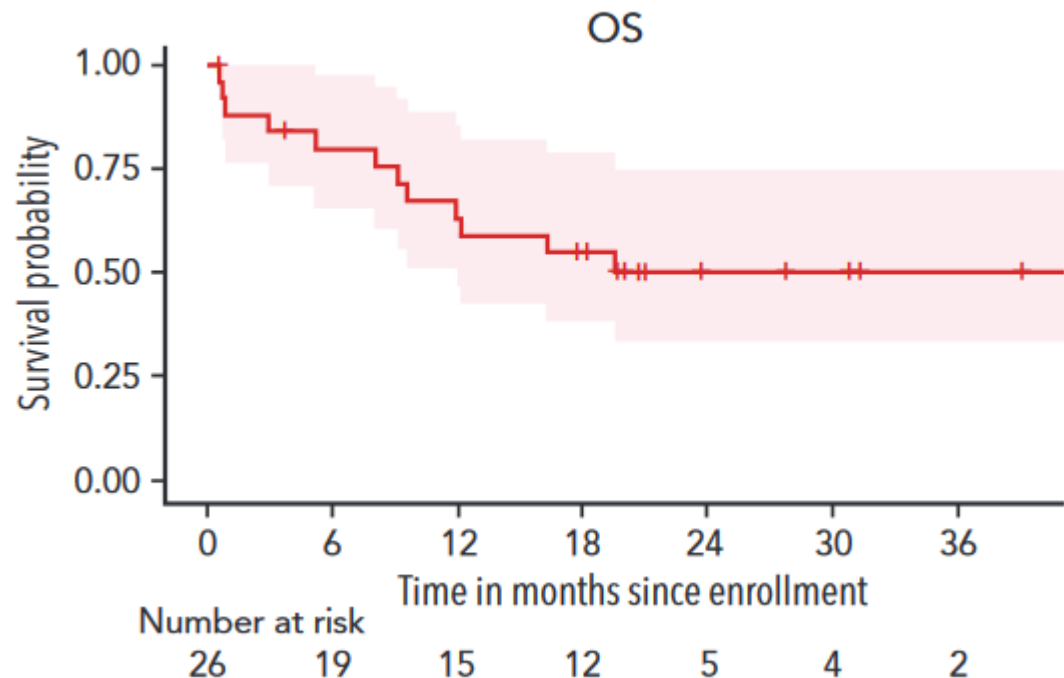
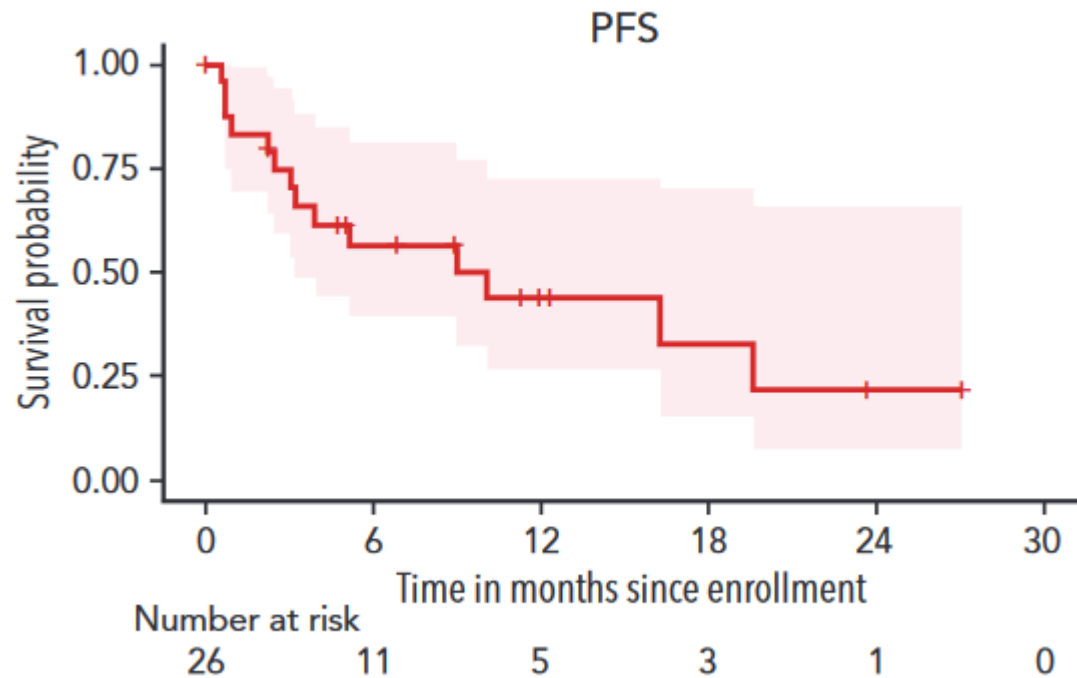


* 36 % chemorefrakterních pac. v době aloT; naopak AutoTKB při PR/CR

* 72 % RIC

VR-EPOCH v terapii Richterovy transformace

Studie fáze 2, n=26, 1x R-EPOCH, 5x VR-EPOCH (zrychlený ramp-up)



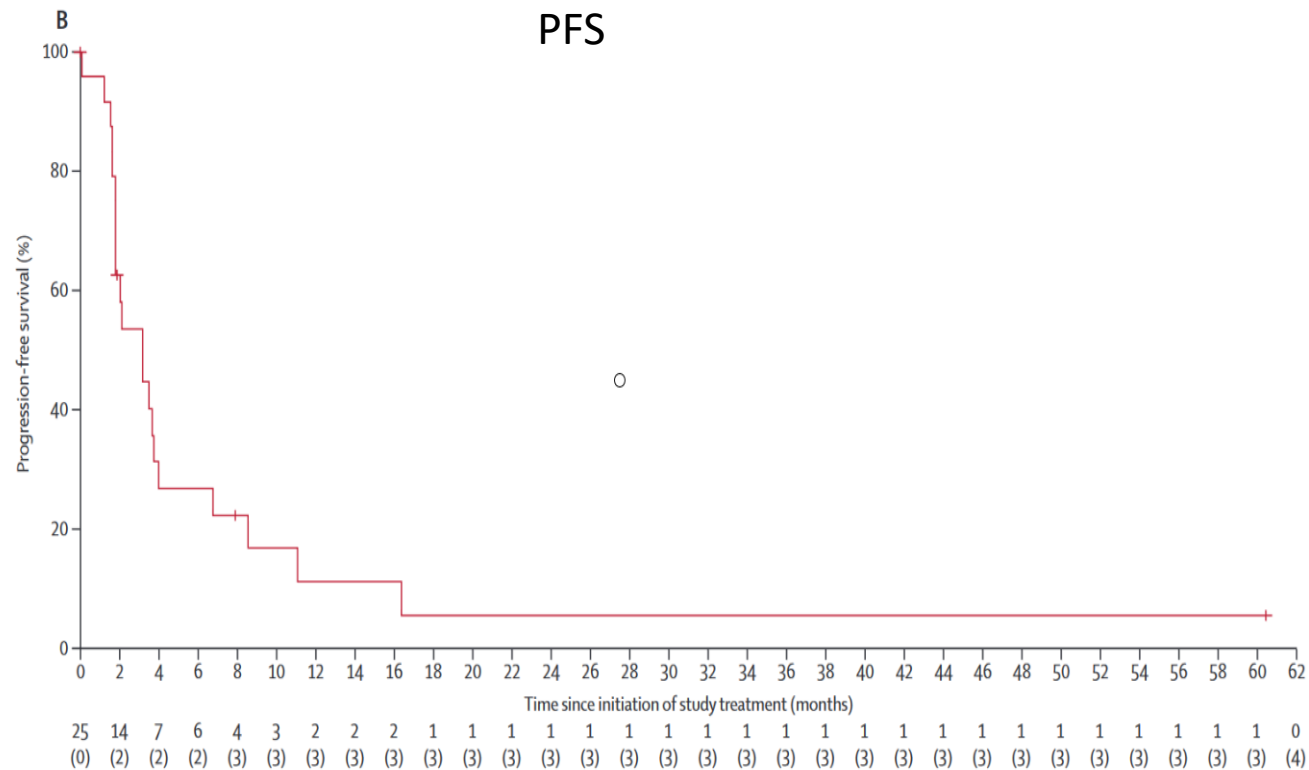
ORR/CR 80/65 %

PFS 10 měsíců, OS 19,6 měsíců

Febrilní neutropenie 38 %

Akalabrutinib v léčbě Richterovy transformace

Studie ACE-CL-001, fáze 1-2



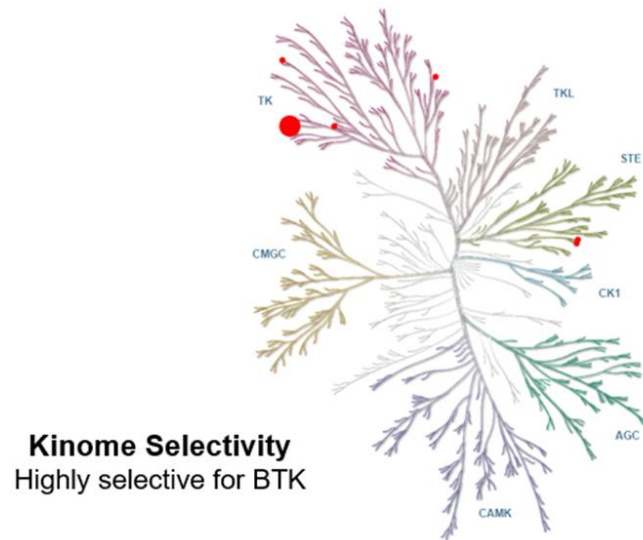
	Overall cohort (n=25)
Overall response rate (complete response plus partial response)	10 (40%; 95% CI 21.1–61.3)
Best response	
Complete response	2 (8%)
Partial response	8 (32%)
Stable disease	3 (12%)
Progressive disease	10 (40%)
Unknown	2 (8%)
Median time to initial response, months (IQR)	1.9 (1.6–2.1)
Median duration of response, months (95% CI)	6.2 (0.3–14.8)

Table 3: Response to acalabrutinib in patients with Richter transformation

→ studie STELLAR (R-CHOP +/- akalabrutinib)

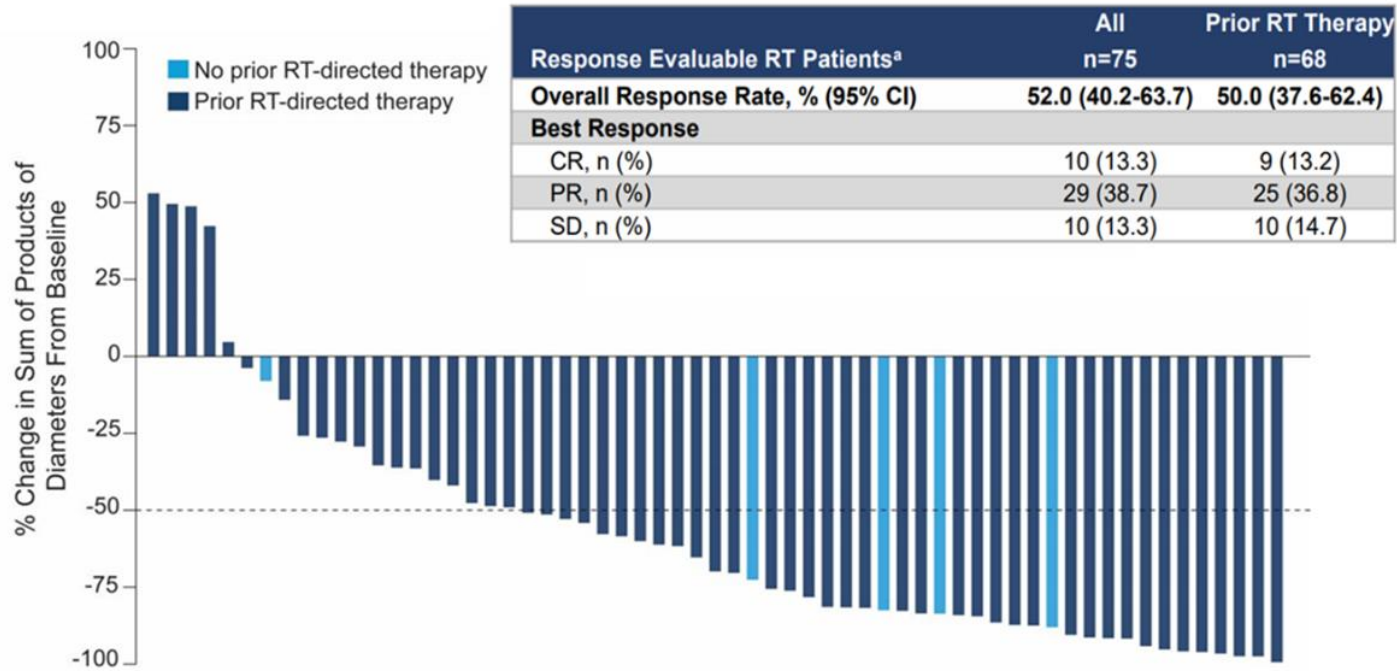
Pirtobrutinib v léčbě Richterovy transformace

- výsledky studie BRUIN fáze 1/2, kohorta nemocných s RT
- n=82, medián věku 67 let



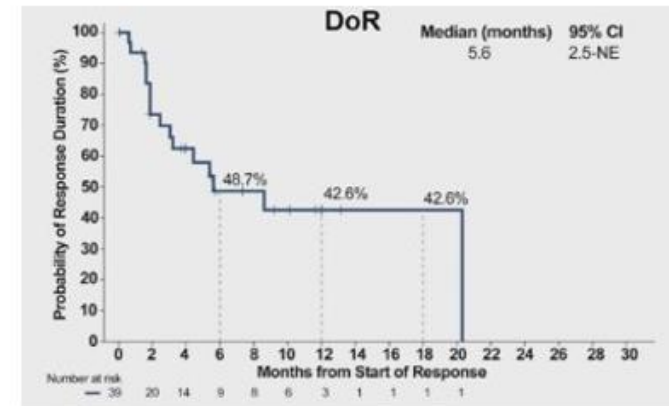
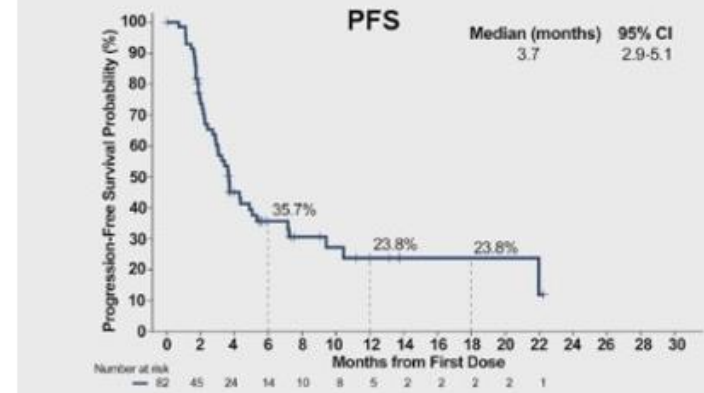
Characteristics	All n=82	Prior RT Therapy n=74
Median number of prior lines of CLL therapy (range) ^a	2 (0-13)	2 (0-11)
Median number of prior lines of RT therapy (range)	2 (0-8)	2 (1-8)
Median number of prior lines of CLL and RT therapy (range)	4 (0-13)	4 (1-12)
Prior RT therapies, n (%)		
Anti-CD20 antibody	64 (78)	64 (87)
Chemotherapy	62 (76)	62 (84)
BCL2 inhibitor	31 (38)	31 (42)
BTK inhibitor	28 (34)	28 (38)
CAR-T cell therapy	9 (11)	9 (12)
PI3K inhibitor	8 (10)	8 (11)
Stem cell transplant	5 (6)	5 (7)
Allogeneic	4 (5)	4 (5)
Autologous	1 (1)	1 (1)
Immunomodulator ^b	3 (4)	3 (4)
Other systemic therapy	25 (31)	25 (34)

Pirtobrutinib v léčbě Richterovy transformace



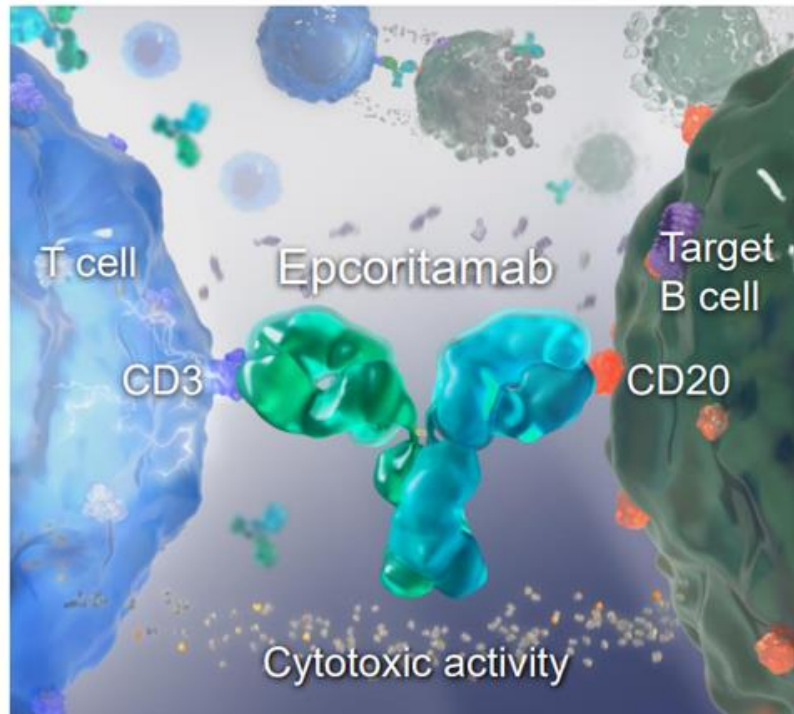
PFS 3,7 měs., OS 13,7 měs.

PFS, OS, and DoR in All RT Patients



Epcoritamab v léčbě Richterovy transformace

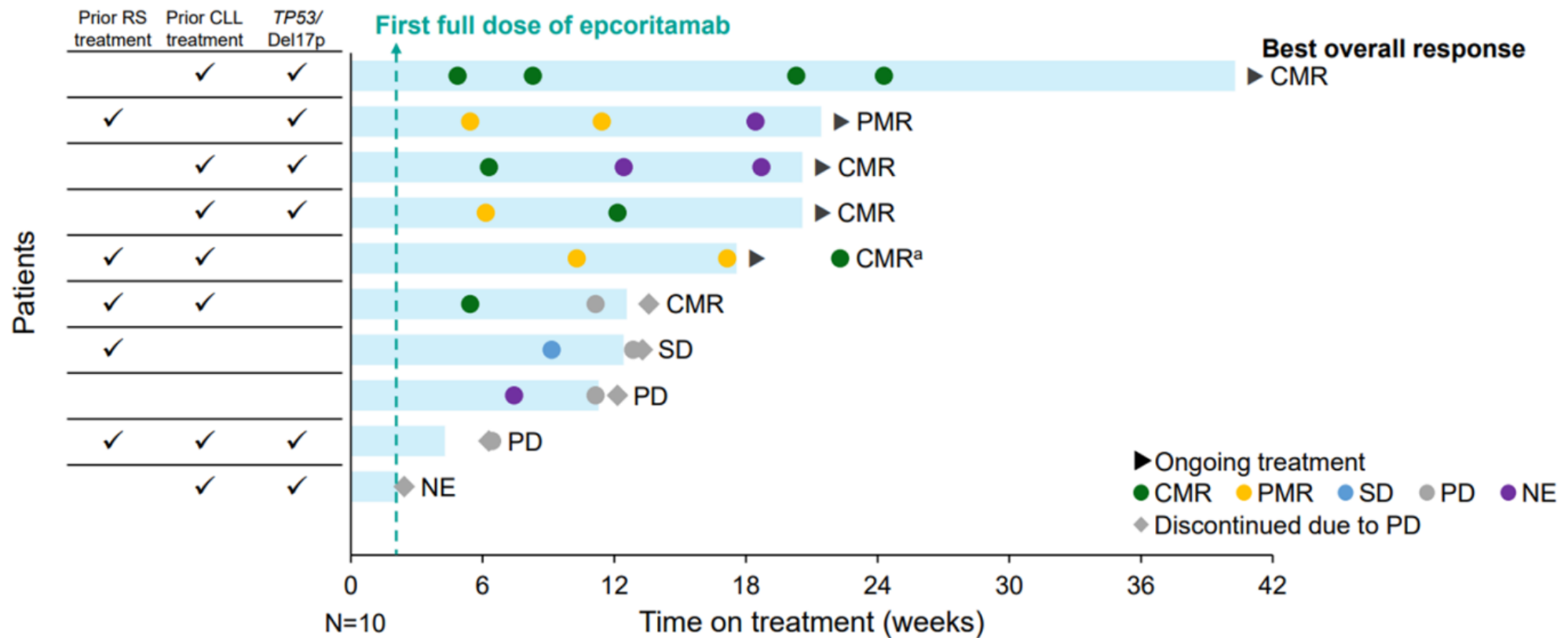
- první zkušenosti s epcoritamabem u RT ze studie EPCORE CLL-1



Characteristic of Prior RS-DLBCL Therapy	Total N=10
1 prior line of RS-DLBCL therapy, n (%)	5 (50)
R-CHOP	3 (30)
No response	2 (20)
R-DHAP	1 (10)
No response	1 (10)
VR-EPOCH ^a	1 (10)
Median time from disease transformation to first dose, mo (range)	3.4 (0.5–21.4)
Median time from end of last line of RS-DLBCL therapy to first dose, mo (range)	2 (0.5–5.4)

Epcoritamab v léčbě Richterovy transformace

ORR/CMR 60/50 %



Další léčebné možnosti RT

Léčba	n	Věk (rozmezí)	Léčebná odpověď (%)		Medián PFS/OS (měsíce)	Literární odkaz
			ORR	CR		
Checkpoint inhibitory						
Ibrutinib + nivolumab	23	65 (49-88)	43	35	9,3*/13,8	(Jain et al. 2022)
Ibrutinib + nivolumab	20	68 (56-71)	65	10	5/6,9	(Younes et al. 2019)
Pembrolizumab	9	69 (46-78)	44	0	NA/NA	(Ding et al. 2017)
Pembrolizumab	23	68 (31-80)	5	0	1,6/NA	(Armand et al. 2020)
Venetoklax + obinuzutumab + atezolizumab	7	70 (52-80)	100	71	NA/NA	(Jain et al. 2021)
Bispecifické protilátky						
Blinatumomab	9	66 (50-76)	22	11	1,9/NA	(Thompson et al. 2022)
Blinatumomab po R-CHOP (Blinart study)	41	66 (38-82)	46	36	NA/NA	(Guieze et al. 2022)
Epcoritamab	10	71 (53-80)	60	50	2,5*/NA	(Kater et al. 2022)
Glofitamab	11	71 (48-77)	64	46	NA	(Camelo et al., 2023)
Konjugát protilátka a cytostatikum						
Zilovetamab vedotin	6	NA	67	17	NA/NA	(Wang et al. 2022)
CAR-T						
CD19 CAR-T	6	64 (54-73)	67	67	NA/NA	(Benjamini et al. 2020)
Axicabtagene ciloleucel	8	64 (40-77)	100	63	NA/NA	(Kittai et al. 2020)

* medián doby trvání efektu

Závěry

- K potvrzení diagnózy RT je nutné histologické vyšetření (90 % DLBCL-RS)
- Prognóza RT do Hodgkinova lymfomu je příznivější
- Léčba RT dle věku, výkonostního stavu, klonální příbuznosti, *TP53*
- Autologní či alogenní TKB pro vybranou skupinu nemocných s DLBCL-RT
- Včasná paliativní péče u vysoce předléčených komorbidních pacientů
- Slibné výsledky poskytuje bispecifická protilátka epcoritamab či CAR-T
- Vždy zvážit možnost zařazení do klinické studie



The Great Wave off Kanagawa, Hokusai 1831