

Treatment of patients with central nervous system lymphoma

Daniil I. Schmidt, Andrey N. Gavrilenko, Alexey Y. Polushin, Elena V. Kondakova, Kirill V. Lepik, Nadezhda V. Medvedeva, Anna V. Klimovich, Yury R. Zalyalov, Natalia B. Mikhailova, Boris V. Afanasyev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, State Clinical Hospital №31, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Daniil I. Schmidt

E-mail: daniilshmidt1997@gmail.com

Introduction

Primary (PCNSL) and secondary (SCNSL) central nervous system lymphoma still carry a poor prognosis. Treatment of relapsed/refractory (r/r) CNS lymphoma remains a challenge. Biological features of CNS lymphoma determine the opportunity to use checkpoint inhibitors in r/r CNS lymphoma. Our aim was to analyze our clinical experience with these patients.

Patients and methods

Retrospective analysis included 35 patients (pts) with CNS lymphoma treated at the First Pavlov Saint Petersburg State medical University between 2010 and 2019. SCNSL comprised 54% of patients (n=19), PCNSL – 40% (n=14), and 6% (n=2) had CNS involvement in primary testicular lymphoma (PTL). Latter would further be analysed together with PCNSL due to shared biological and clinical characteristics. Median age at a diagnosis was 56 (30-65) in pts with PCNSL and 48 (20-65) in pts with SCNSL. Tumor histology was diffuse large B-cell lymphoma in 83% of cases. Relapsed or refractory CNS lymphoma was the case in 21 pts (60%): PCNSL, 81% (n=13/16); SCNSL, 42% (n=8/19). Nivolumab (nivo) was used in 12 pts: in PCNSL, 44% (n=7/16); SCNSL, 26% (n=5/19). Median follow-up was 16 months (mo) (0-99): 24.5 mo (0-99) for PCNSL, and 12 mo (1-34) for SCNSL pts. One patient had been infected with HIV prior to SCNSL diagnosis.

Results

The lesions affected brain parenchyma in 23 pts (14 with PCNSL and 9 with SCNSL), meningeal layers in 7 pts (1 PTL, 6 SCNSL), the both structures were affected in 5 cases (1 PCNSL, 4 SCNSL). Deep structures were involved in

19 pts (11 PCNSL, 8 SCNSL), and 17 pts had multiple lesions (9 PCNSL, 8 SCNSL). Treatment-related mortality was 11% (n=4/35). One-year overall survival (OS) was 74% in PCNSL, and 69% in SCNSL group. Six-months OS in r/r disease was 75% for PCNSL, and 33% for SCNSL. The patients received nivolumab at the doses of 3 mg/kg (n=3), 1 mg/kg (n=6), 100 mg (n=3) и 200 mg (n=1). Median follow-up in the pts receiving nivo was 7 mo (0-31). Objective response rate was 58% (n=7). Complete response was seen in 6 pts (3 PCNSL, 3 SCNSL), partial response – in 1 PCNSL patient, 4 pts had stable disease (2 PCNSL, 2 SCNSL). The disease progression was the case in 1 patient with PCNSL. Nivo was tolerated well. Grade 2 adverse events (AE) were observed, i.e., immune arthritis and maculopapular rash. No severe AE (grade 3-4) were registered. Eight patients who received nivolumab are alive at the moment of data evaluation. Tumor resection was performed in 8 (23%) pts (6 with PCNSL, and 2, with SCNSL). Consolidation took place in 11 (31%) pts (4 PCNSL, 7 SCNSL). Radiation therapy was performed in 11 pts (31%): 5 PCNSL, 4 SCNSL. Autologous hematopoietic stem cell transplant was performed in 1 patient with PCNSL and 5 pts with SCNSL.

Conclusions

Suboptimal number of pts receives consolidation therapy. Nivolumab therapy is a safe and efficient option in some pts with primary and secondary CNS lymphoma pts. Appropriateness, timing and optimal regimen of nivolumab treatment should be determined in prospective trials.

Keywords

Lymphoma, central nervous system, primary, secondary, nivolumab, therapy.

Лечение пациентов с лимфомами центральной нервной системы

Даниил И. Шмидт, Андрей Н. Гавриленко, Алексей Ю. Полушин, Елена В. Кондакова, Кирилл В. Лепик, Надежда В. Медведева, Анна В. Климович, Юрий Р. Залыалов, Наталья Б. Михайлова, Борис В. Афанасьев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия

Введение

Прогноз при первичной лимфоме центральной нервной системы (ПЛЦНС) и вторичных поражениях ЦНС при лимфомах (ВЛЦНС) остается неблагоприятным. Лечение рецидивов/рефрактерных (р/р) форм лимфомы ЦНС является нерешенной проблемой. Биологические характеристики лимфом ЦНС определяют потенциал использования ингибиторов иммунных контрольных точек при р/р лимфомах ЦНС. Нашей целью был анализ собственного клинического опыта лечения этих больных.

Пациенты и методы

В ретроспективный анализ включено 35 пациентов с лимфомой ЦНС, получавших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой и ГКБ№31 с 2010 по 2019 гг. Среди них – 54% (n=19) ВЛЦНС, 40% (n=14) ПЛЦНС и 6% (n=2) с вовлечением ЦНС при первичной тестикулярной лимфоме (ПТЛ). Далее пациенты с ПТЛ в силу схожих биологических и клинических характеристик будут рассматриваться вместе с пациентами с ПЛЦНС. Медиана возраста на момент постановки диагноза ПЛЦНС

составила 56 лет (30-65), ВЛЦНС – 48 лет (20-65). Гистологический тип опухоли соответствовал диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме в 83% случаев. У 21 пациента (60%) наблюдалось р/р течение заболевания: ПЛЦНС – 81% (n=13/16), ВЛЦНС – 42% (n=8/19). Ниволумаб (ниво) использовался у 12 пациентов (ПЛЦНС – 44% (n=7/16), ВЛЦНС – 26% (n=5/19)). Медиана наблюдения составила 16 мес (0-99): 24,5 мес (0-99) для пациентов с ПЛЦНС, 12 мес (1-34) для пациентов с ВЛЦНС. Один пациент был ВИЧ-инфицирован на момент диагностики ВЛЦНС.

Результаты

Поражение только паренхимы головного мозга (ГМ) наблюдалось у 23 пациентов (14 ПЛЦНС и 9 ВЛЦНС), только оболочки были затронуты в 7 случаях (1 ПТЛ, 6 ВЛЦНС), сочетанное поражение наблюдалось в 5 случаях (1 ПЛЦНС, 4 ВЛЦНС). У 19 пациентов зарегистрировано вовлечение глубоких структур (11 ПЛЦНС, 8 ВЛЦНС) и у 17 пациентов – множественное поражение (9 ПЛЦНС, 8 ВЛЦНС). У 9 пациентов (25%) (6 (38%) с ПЛЦНС, 3 (15%) с ВЛЦНС) пациентов с ПЛЦНС была выполнена резекция опухоли. Летальность, связанная с лечением, составила 11% (n=4/35). ОВ в течение 1 года составила 74% у пациентов с ПЛЦНС и 69% у пациентов с ВЛЦНС. У пациентов с р/р ВЛЦНС 6-мес. ОВ составила 33%, с р/р ПЛЦНС – 75%. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг (n=4), 1 мг/кг (n=6), 100 мг (n=3) и 200 мг (n=1). Медиана наблюдения за пациентами, получавшими ниво составила 7 мес (0-31). Общий ответ

составил 58% (n=7). Полный ответ наблюдался у 6 пациентов (3 с ПЛЦНС, 3 с ВЛЦНС), частичный ответ – у 1 пациента с ПЛЦНС, у 4 пациентов – стабилизация заболевания (2 с ПЛЦНС, 2 с ВЛЦНС), прогрессирование заболевания – у 1 пациента с ПЛЦНС. Терапия ниволумабом переносилась удовлетворительно. Нежелательными явлениями при применении ниво были иммунный артрит 2 степени, пятнисто-папулезная сыпь. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. 8 пациентов, получавших ниволумаб, живы на момент анализа. Резекции опухоли подверглись 8 (23%) пациентов (6 с ПЛЦНС и 2 ВЛЦНС). Консолидация была выполнена у 11 (31%) пациентов (4 с ПЛЦНС, 7 с ВЛЦНС): 9 пациентам проведена лучевая терапия (5 с ПЛЦНС, 4 с ВЛЦНС), аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 1 пациенту с первичной и 5 пациентам с ВЛЦНС.

Выводы

Консолидация ремиссии проводится у субоптимального количества пациентов. Терапия ниволумабом безопасна и эффективна у части пациентов с первичными и вторичными лимфомами ЦНС. Целесообразность, тайминг и оптимальный режим проведения терапии ниволумабом должны быть установлены в проспективных исследованиях.

Ключевые слова

Лимфома, центральная нервная система, первичная, вторичная, ниволумаб, терапия.

Immunochemotherapy in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma

Olesya G. Smykova, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Yury R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Elena I. Darskaya, Natalia B. Mikhailova, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olesya G. Smykova
E-mail: olesya.gen@gmail.com

Introduction

The outcome of patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (r/r NHL) remains dismal and therapeutic options for those patients are limited. Immunochemotherapy including nivolumab-based regimens and inotuzumab ozogamicin may be promising treatment for this group of patients.

Patients and methods

We analyzed clinical data of patients with r/r NHL (n=37) including 20 cases with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 13 patients with primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), and 4 cases of follicular lymphoma (FL). Their median age was 39 (range, 18–64) years. Most patients (n=29, 78%) had primary chemoresistant disease, the rest patients (n=6, 22%) had a relapse. The median of lines of prior therapy was 4 (range, 2-7) lines. Among this patients, n=23 received 1 to 3 cycles of immunochemotherapy with

nivolumab, bendamustine, gemcitabine and rituximab, within the frame of BeGeRN study (NCT03259529), and 14 patients received 1 to 3 cycles of inotuzumab ozogamicin (IO) treatment.

Results

At the median follow-up of 16 months (2 to 23), an objective response (OR) after BeGeRN treatment was noted in 12 patients (52%), with complete response (CR), and partial response (PR) observed in 7 (30%) and 5 (22%) patients, respectively. Two responding patients underwent autologous HSCT, and two other responding patients received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT). Median duration of response (DOR) for all 12 patients with OR was 5 months (range, 2 to 23+). Among eight patients who achieved OR without HSCT, only 3 remain alive in remission. Two patients who received auto-HSCT had a relapse. One patient improved the response after allo-HSCT from PR to CR, and the two patients with allo-HSCT remain