

# Eerstelijns behandelopties bij Waldenström Macroglobulinemie



**Jorge J. Castillo, MD**  
Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School

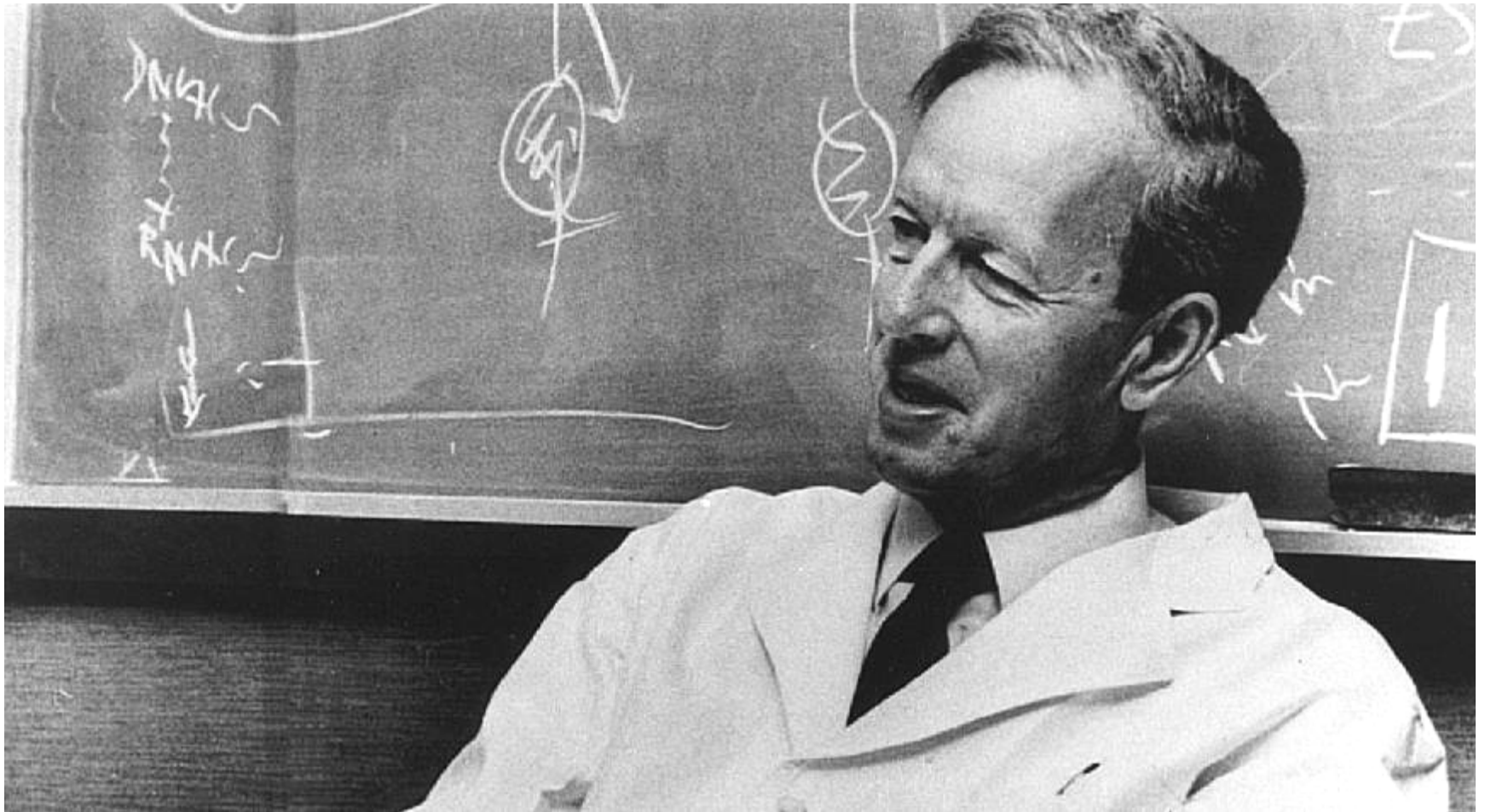
# Disclosures

## Consulterend

- Otsuka Pharmaceuticals
- Biogen IDEC
- Alexion Pharmaceuticals

## Research Ondersteuning

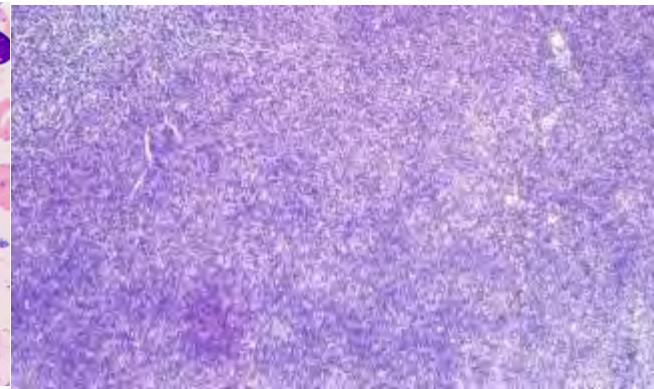
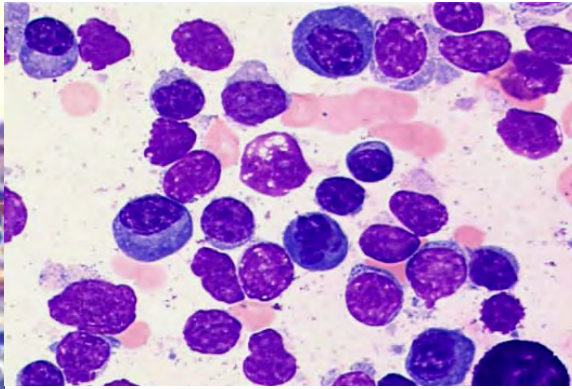
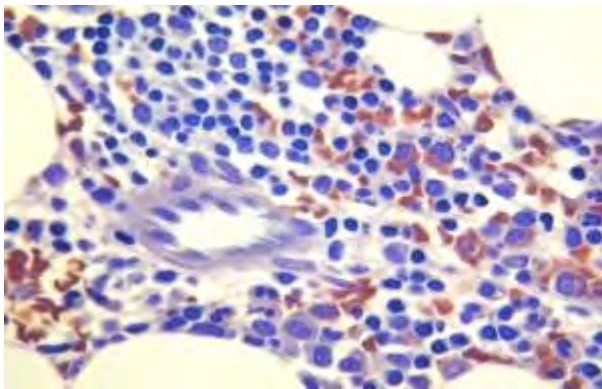
- Millennium Pharmaceuticals
- Gilead Sciences
- Pharmacyclics Inc.
- Abbvie Inc.



Waldenström's Macroglobulinemia – eerst beschreven door Jan Gosta Waldenström in 1944.

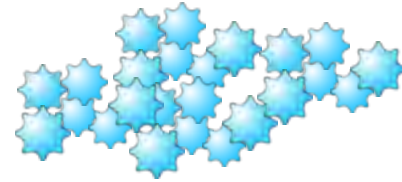
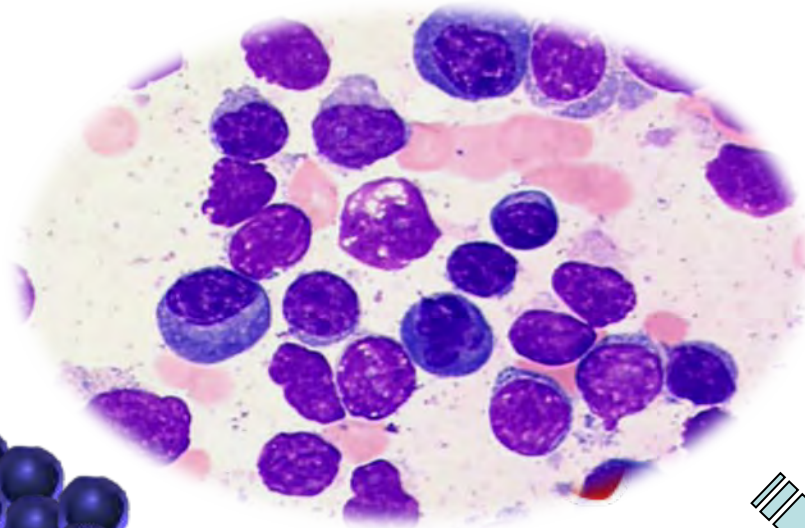
# Lymphoplasmacytair Lymfoom

- Cellulaire Morfologie: lymfocyten, lymfoplasmacytaire cellen, plasma cellen
- Beenmerg patroon: interstitieel met diffuse of nodulaire infiltraten met teveel mestcellen
- Lymfklier patroon: diffuus

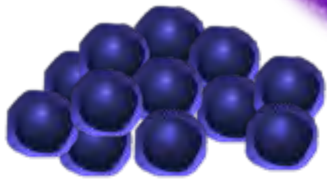


# Manifestaties van MW

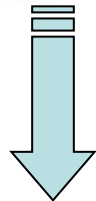
↓HCT, ↓trombo's, ↓WBC



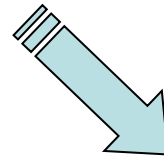
Hyperviscositeits-  
syndroom:  
Neusbloedingen,  
hoofdpijn,  
Wazig zien  
>4.0 CP



Vergrote lymfklieren,  
milt  
≤20% (bij diagnose)



Hepcidin  
↓ ijzer, bloedarmoede



IgM Neuropathie (22%)  
Cryoglobulinemie (10%)  
Koude Agglutinines (5%)

Treon, Hematol Oncol 2013

# NCCN Richtlijn voor het starten van therapie bij WM

- Hemoglobine  $\leq 6.2$  mmol/l als veroorzaakt door WM
- Bloedplaatjes  $< 100,000/\text{mm}^3$
- Symptomatische hyperviscositeit
- Matig ernstige/ernstige perifere neuropathie
- Symptomatische lymfadenopathie of vergrote lever/milt
- Symptomatische cryoglobulines, koude agglutinines, autoimmuun aandoeningen, amyloidose
- Symptomatische extramedullaire ziekte (nier, longen, hersenen, etc.)

Kyle, Semin Oncol 2003  
Anderson, JNCCN 2016.

# Rituximab

## Eigenschappen

- Anti-CD20 monoclonale antistof
- CD20 komt voor op alle B-cellen, goedaardig en kwaadaardig
- Activeert het afweersysteem om tumorcellen aan te vallen
- Stapelt zich op in het lichaam

## Treon et al (2001)

- N=30, retrospectieve study
- 1-11 toedieningen; alleen rituximab
- IgM daalde van 24 to 15 g/l
- Beenmerginfiltratie ging van 60% naar 15%
- 60% respons

Treon J Immunother 2001

# Rituximab

## Dimopoulos et al (2002)

- N=17; prospectieve studie
- 4 wekelijkse doseringen; herhaald na 3 maanden
- 40% respons
- Tijd tot respons was 3 maanden
- Tijd tot progressie was 16 maanden

Dimopoulos Clin Lymphoma 2002

## Treon et al (2005)

- N=29; prospectieve studie
- 4 wekelijkse doseringen; herhaald na 3 maanden
- 65% respons
- Tijd tot beste respons was 17 maanden

Treon Ann Oncol 2005



# Rituximab

## Bijwerkingen

- Infusie-gerelateerde reacties
- Verhoogd risico op infecties
- Lage witte bloedcellen
- Hepatitis B reactivatie

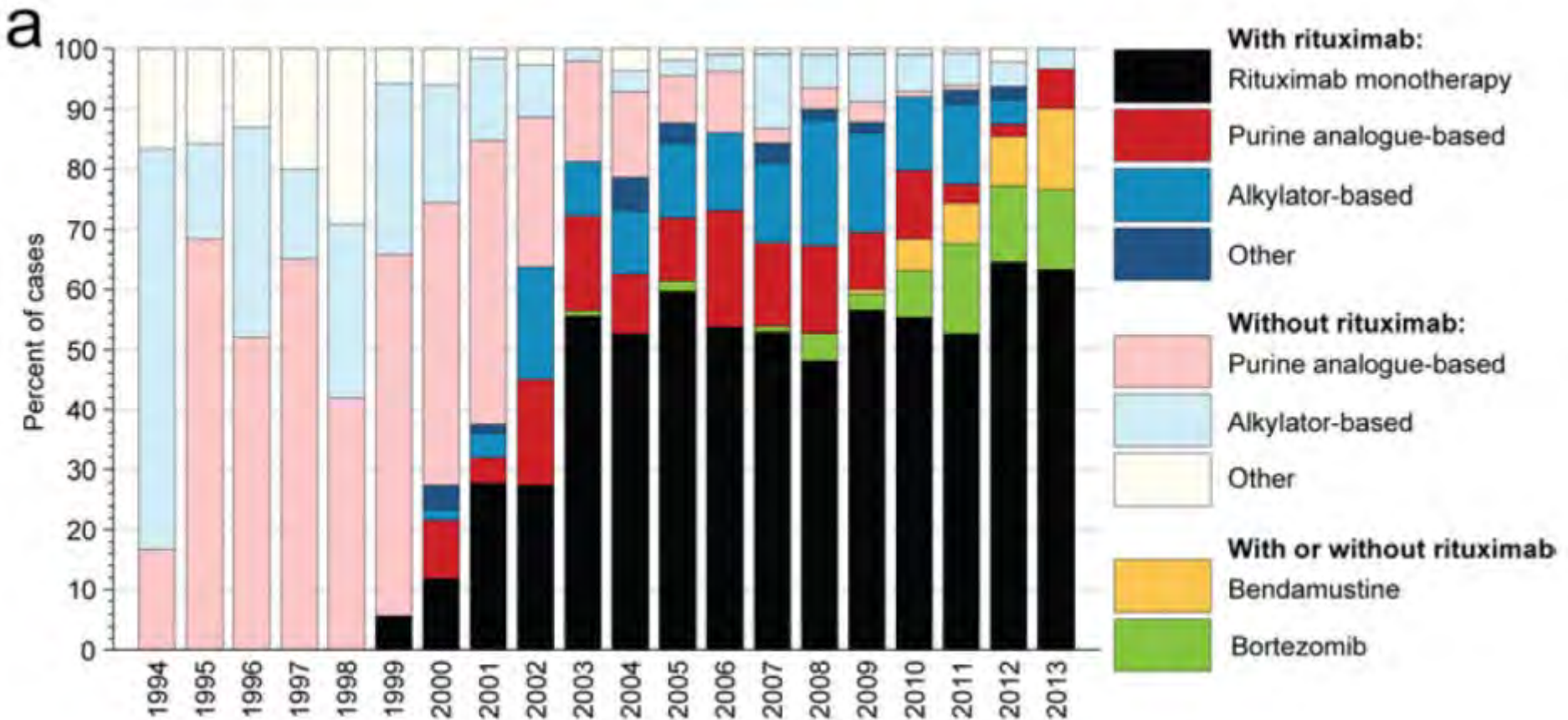
## Nadelen

- Trage responsen
- IgM flare
  - 40% van de patienten
  - Vermijd Rituximab tot IgM in “veilige range”
- Rituximab Intolerantie
  - 7% van de patienten
  - Overweeg Ofatumumab

Treon Ann Oncol 2004

Castillo Br J Haematol 2016

# Hot off the press!



Olszewski Oncologist 2016

# Cyclofosfamide-gebaseerde Therapie

## Griekse ervaringen

- N=72; onbehandeld
- Cyclofosfamide/Dexamethason/Rituximab
- ORR 83%
- CR 7%
- Mediane PFS 3 jaar

## Duitse studie

- N=64; onbehandeld
- R-CHOP (n=34) vs. CHOP (n=30)
- Respons: R-CHOP 94%; CHOP 67%
- Tijd tot falen: R-CHOP 63 maanden; CHOP 22 maanden

Dimopoulos J Clin Oncol 2007  
Kastritis Blood 2015

Buske Leukemia 2009

# Cyclofosfamide-gebaseerde Therapie

## Nadelen

- Haaruitval
- Lage bloedgetallen
- Misselijkheid en braken
- Verhoogd risico op infecties
- Secondaire leukemie ~1%

# Proteasoomremmer-gebaseerde therapie

## Werkingsmechanisme

- Remt (o.a.) het proteasoom
- Proteasoom is de afvalfabriek van een cel
- “Afval” hoopt zich op in de cel waardoor deze dood moet gaan

## Chen et al (2007)

- N=27
- Bortezomib: IV 2x per week
- Respons: 70%
- CR: 0%
- Minder klierrespons
- Tijd tot respons: 2 kuren

Chen J Clin Oncol 2007

# Proteasoomremmer-gebaseerde therapie

## Treon et al (2009)

- BDR; N=25
- Bortezomib: IV 2x per week
- Respons 96%
- CR 12%
- Progressie-vrije overleving  
66 maanden

## Dimopoulos (2015)

- N=59
- Bortezomib: IV 1x per week
- 1e kuur zonder rituximab
- Respons: 85%
- CR: 3%
- Progressie-vrije overleving  
42 maanden

Treon, JCO 2009

Treon, ASH 2015

Dimopoulos, Blood 2013

# Nadelen

- Perifere neuropathie
  - Minder wanneer 1x per week gegeven en SC ipv IV
- Lage bloedplaatjes
- Steroiden in kuur
- Profylaxe nodig tegen gordelroos
  - Aciclovir or valaciclovir

# Proteasoomremmer-gebaseerde therapie

## Carfilzomib

- CARD; N=31
- Intraveneus 2x per week
- Respons 87%
- CR 3%
- Minder neuropathie (<5%)
- Responsen minder duurzaam bij patienten met lymphadenopathie

## Nadelen

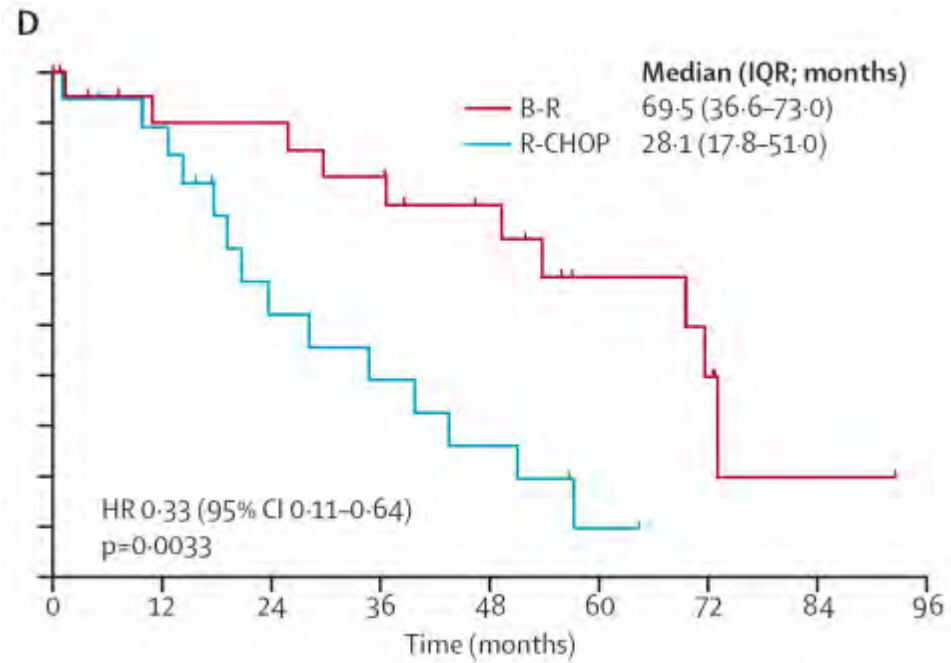
- Verhoogt glucose en cholesterol
- Hypogammaglobulinemie
- Licht verhoogd risico op hartproblemen
- Steroiden in kuur
- Prophylaxe gordelroos nodig



# Bendamustine en rituximab

## Nog een Duitse studie

- Bendamustine-R (N=22) vs. CHOP-R (N=19)
- Goede optie voor patienten met lymfadenopathie of vergrote lever/milt
- Respons 80%
- Progressie-vrije overleving 69 maanden



Rummel, Lancet 2013

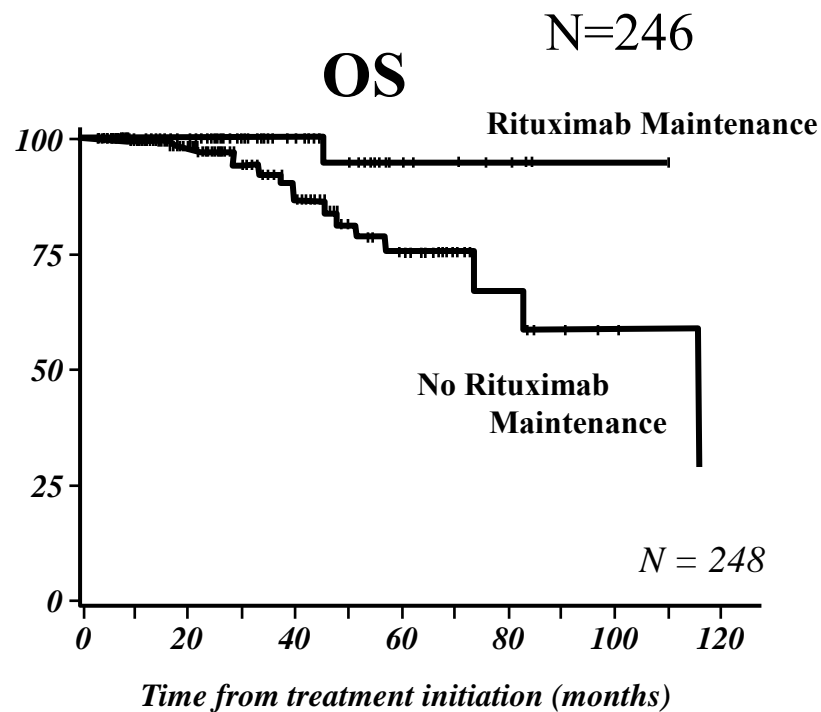
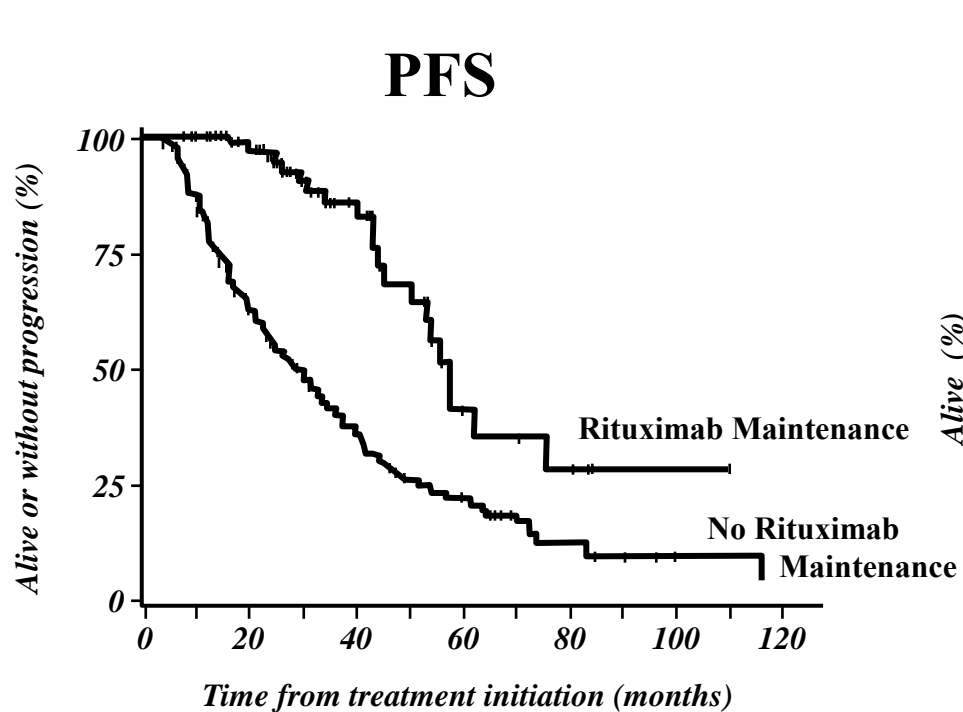
# Nadelen

- Mogelijk toxisch voor stamcellen
- Lage bloedgetallen
- Kans op infusie-reactie
- 1/200 kans op secundaire leukemie

# Onderhouden of niet onderhouden?



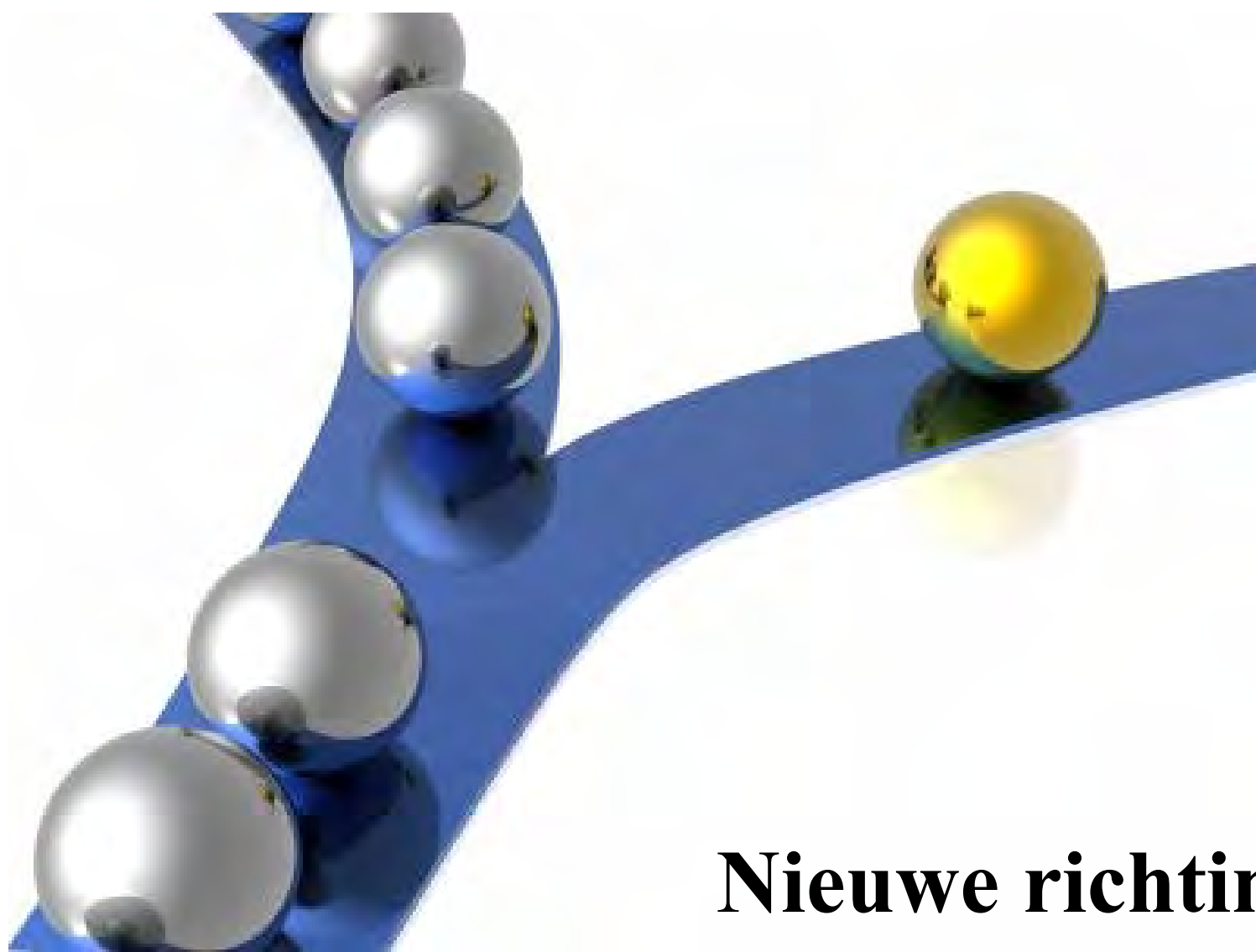
# Observatie vs. onderhoud rituximab therapie bij rituximab-naïve patienten behandeld met rituximab-bevattende therapie



## Problems:

Infusion reactions, increased risk of infections, hypogammaglobulinemia.

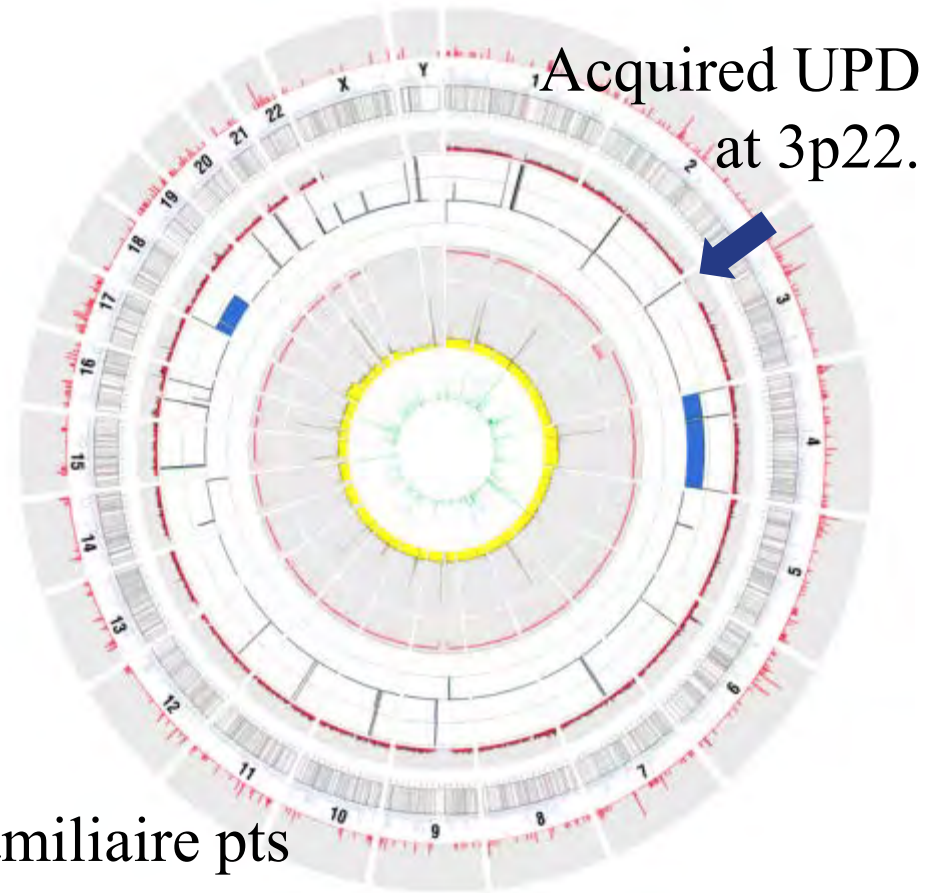
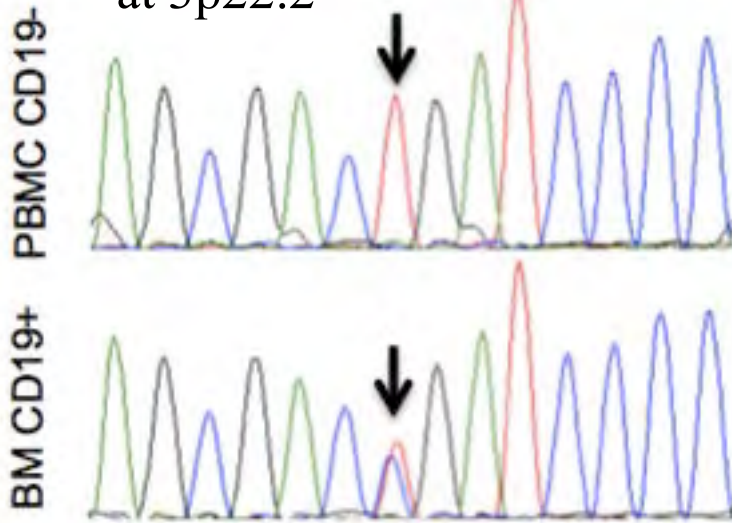
Treon Br J Haematol 2011



# Nieuwe richtingen in behandeling WM

# MYD88 L265P Somatische Mutatie




C to G at position 38186241  
at 3p22.2



- 91% van de WM patienten
- 10% IGM MGUS
- Geen verschil sporadische vs. familiale pts

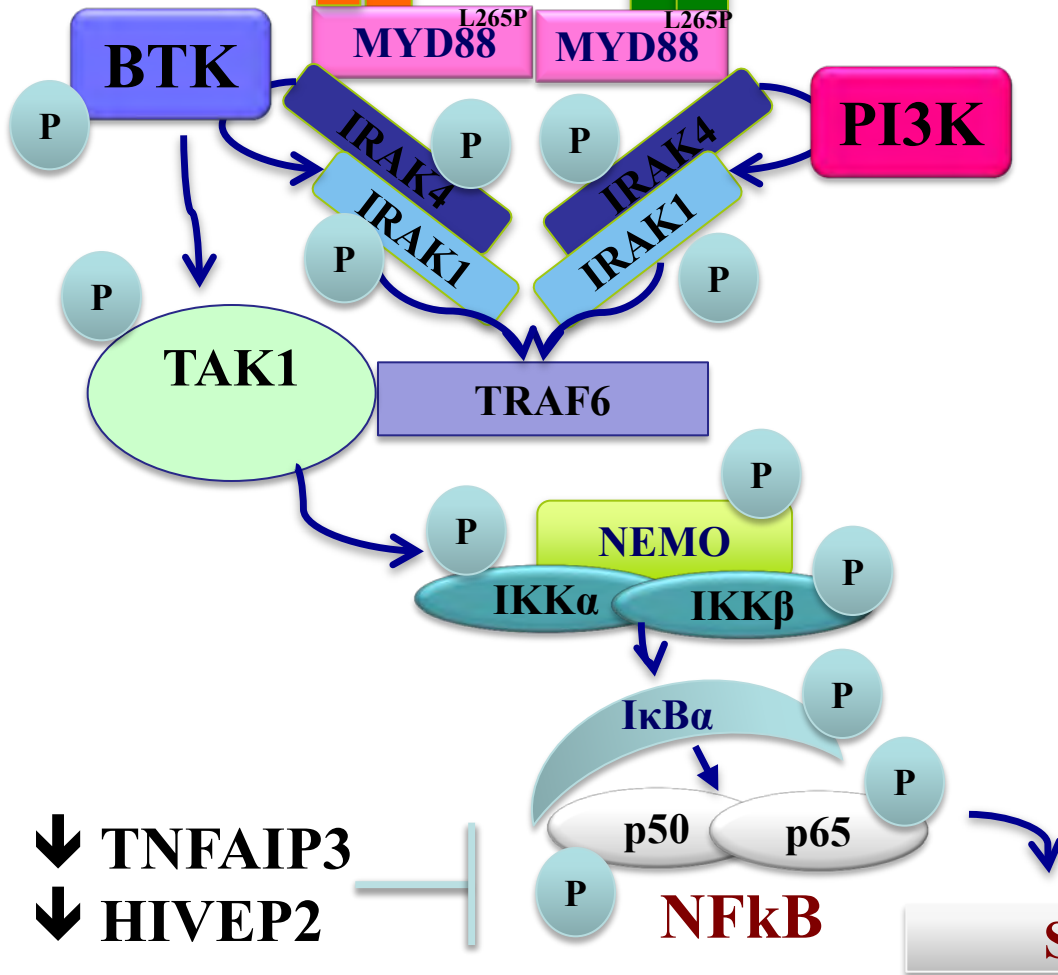
Treon, NEJM 2012

# MYD88 L265P in WM/IGM MGUS

		METHOD	TISSUE	WM	IGM MGUS
Treon		WGS/Sanger	BM CD19 <sup>+</sup>	91%	10%
Xu		AS-PCR	BM CD19 <sup>+</sup>	93%	54%
Gachard		PCR	BM	70%	
Varettoni		AS-PCR	BM	100%	47%
Landgren		Sanger	BM		54%
Jiminez		AS-PCR	BM	86%	87%
Poulain		PCR	BM CD19 <sup>+</sup>	80%	
Argentou		PCR-RFLP	BM	92%	1/1 MGUS
Willenbacher		Sanger	BM	86%	
Mori		AS-PCR/BSiE1	BM	80%	
Ondrejka		AS-PCR	BM	100%	
Ansell		WES/AS-PCR	BM	97%	
Patkar		AS-PCR	BM	85%	

**TLR**

**IL1R**



# MYD88 L265P Signal Pathway



Yang et al,  
Blood 2013

**SURVIVAL**



ORIGINAL ARTICLE

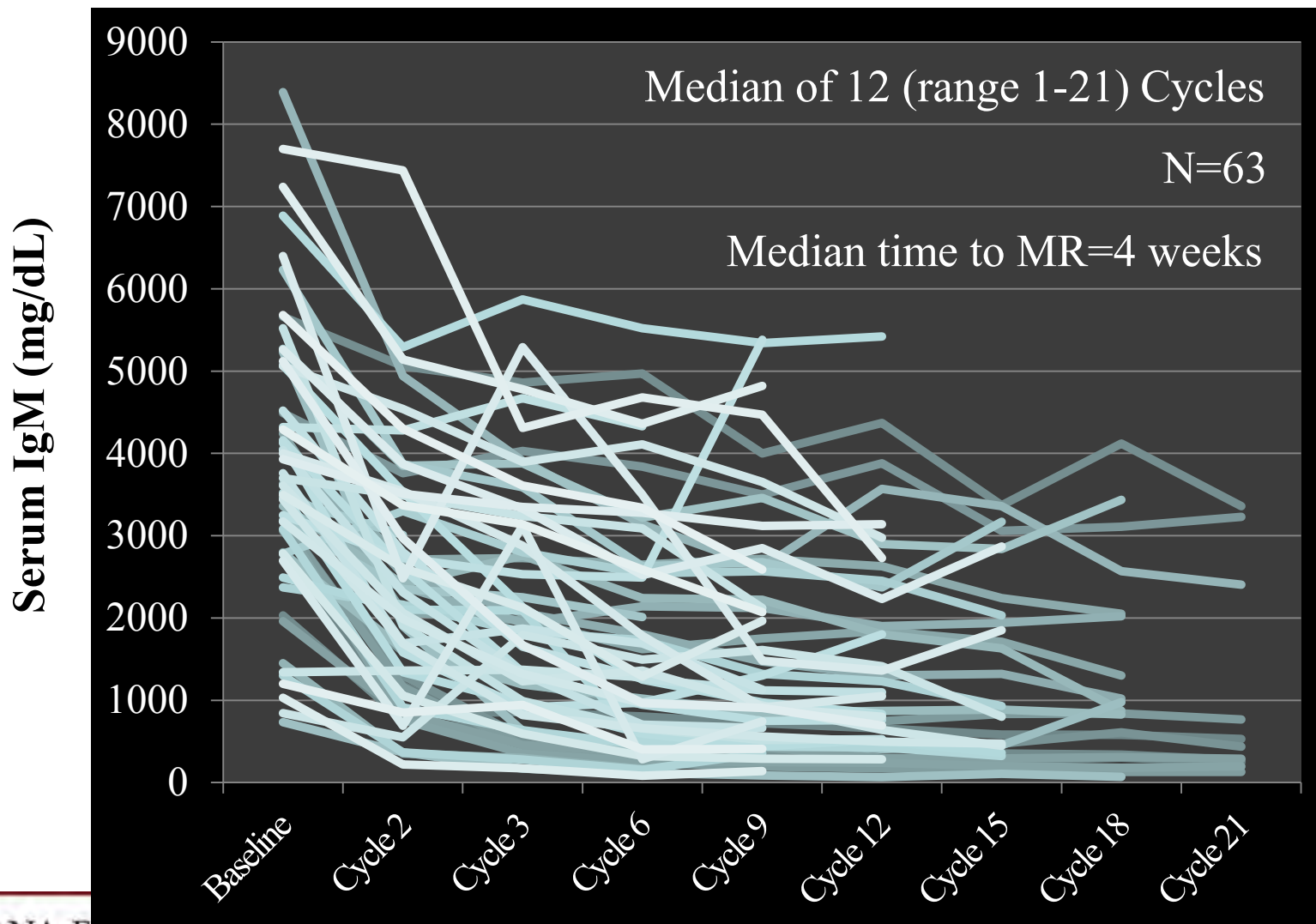
# Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D., Christina K. Tripsas, M.A., Kirsten Meid, M.P.H., Diane Warren, B.S., Gaurav Varma, M.S.P.H., Rebecca Green, B.S., Kimon V. Argyropoulos, M.D., Guang Yang, Ph.D., Yang Cao, M.D., Lian Xu, M.S., Christopher J. Patterson, M.S., Scott Rodig, M.D., Ph.D., James L. Zehnder, M.D., Jon C. Aster, M.D., Ph.D., Nancy Lee Harris, M.D., Sandra Kanan, M.S., Irene Ghobrial, M.D., Jorge J. Castillo, M.D., Jacob P. Laubach, M.D., Zachary R. Hunter, Ph.D., Zeena Salman, B.A., Jianling Li, M.S., Mei Cheng, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Thorsten Graef, M.D., M. Lia Palomba, M.D., and Ranjana H. Advani, M.D.

Treon NEJM 2015

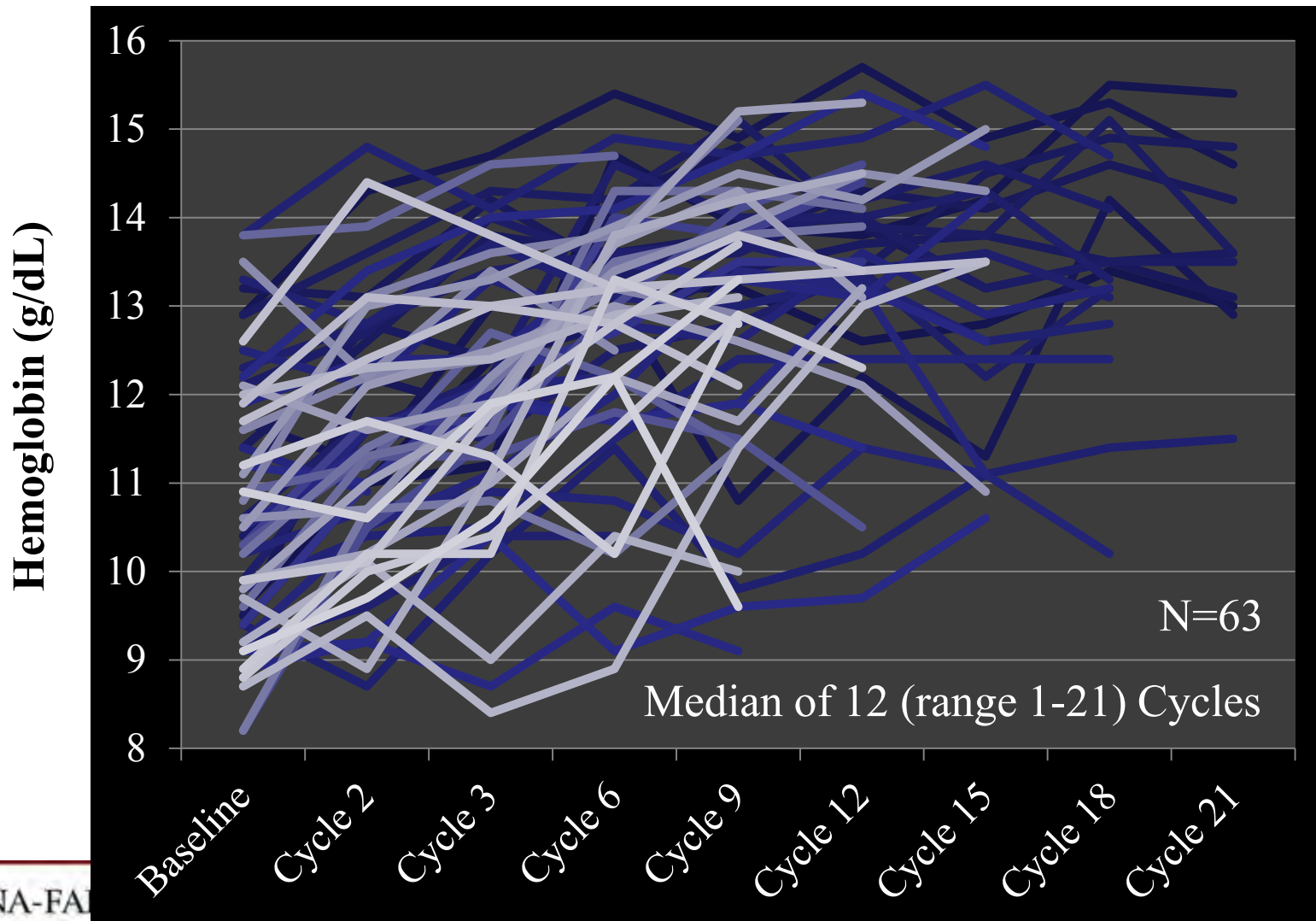
# Opeenvolgende Serum IgM Levels na Ibrutinib

Beste IgM Respons: 36,1 naar 9,15 mg/dL;  $p < 0.0001$



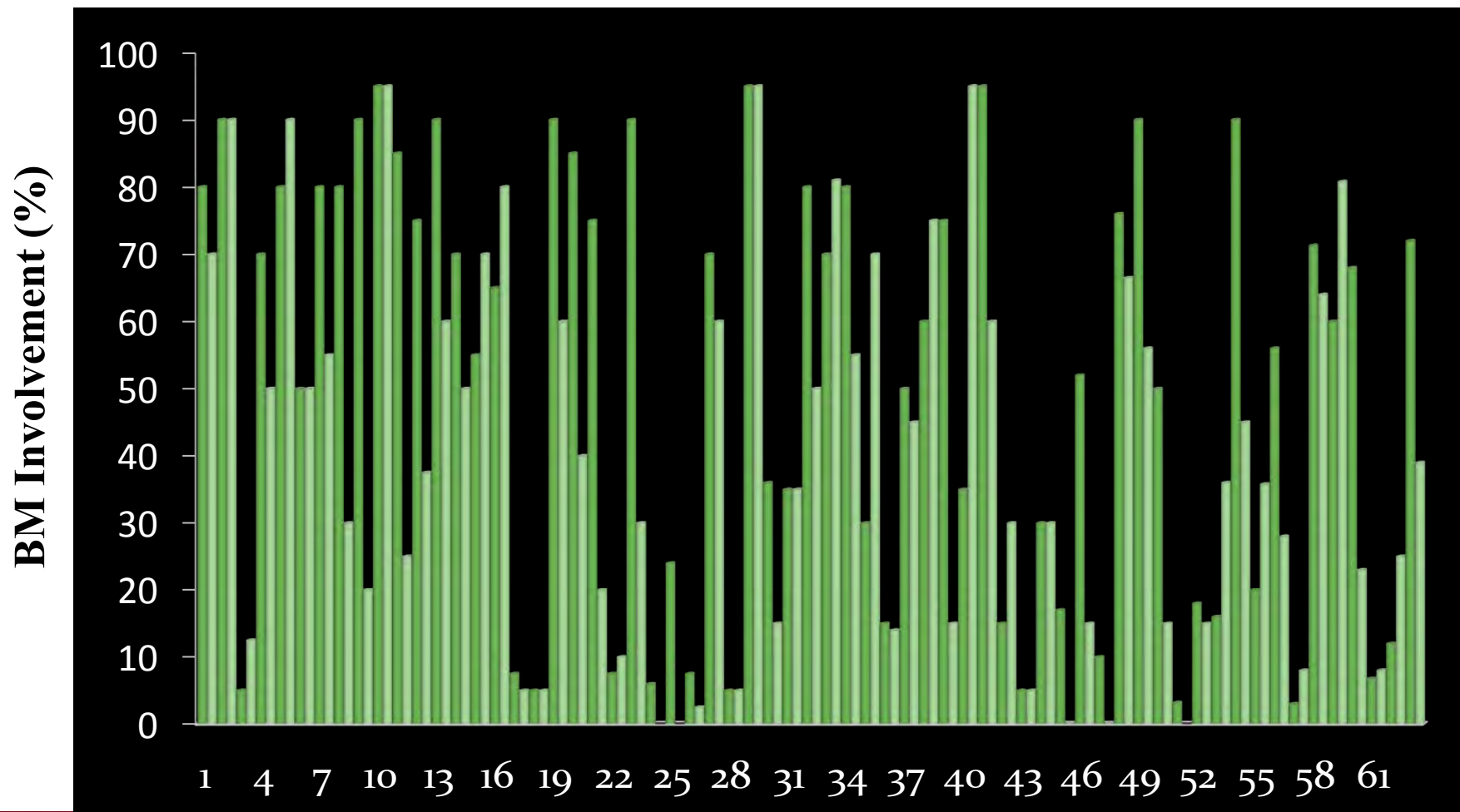
# Opeenvolgende Hemoglobine Levels na Ibrutinib

Beste Hemoglobine Respons: 6.6 naar 8.4;  $p < 0.0001$



# Beenmerginfiltratie voor en na Ibrutinib

Beste Respons 60% naar 30%;  $p < 0.001$

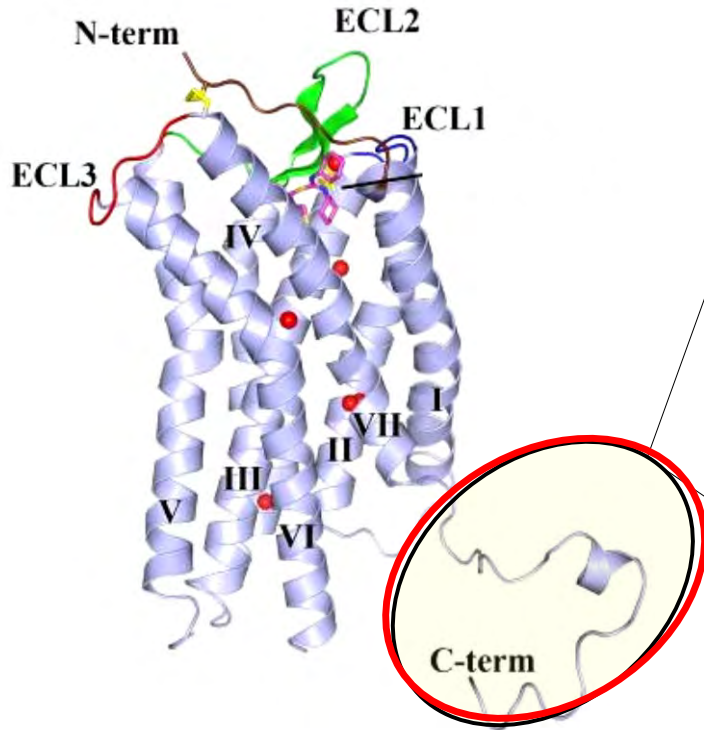




# WHIM-like CXCR4 C-start mutations in WM

*Warts, Hypogammaglobulinemia, Infection, and Myelokathexis.*

Most common: CXCR4<sup>C1013G</sup> (S338X)



CXCR4 C-tail mutation in WM

308	320	330	340	350
KFKTSAQHALT	SVSRGSSLKILSKG	KRGGH	SSVST	ESESSSFHSS

CXCR4 C-tail mutation in WHIM

308	320	330	340	350
KFKTSAQHALT	SVSRGSSLKILSKG	KRGGH	SSVST	ESESSSFHSS

Somatic WHIM-CXCR4 Mutations were detected in 21/63 patients (34%) on ibrutinib study.

# MYD88 en CXCR4 mutatie status en Respons op Ibrutinib

	<b>MYD88<sup>L265P</sup> CXCR4<sup>WT</sup></b>	<b>MYD88<sup>L265P</sup> CXCR4<sup>WHIM</sup></b>	<b>MYD88<sup>WT</sup> CXCR4<sup>WT</sup></b>	<b>p-value</b>
N=	34	21	7	
Overall Respons	100%	80.9%	57.1%	<0.01
Major Respons	88.2%	57.1%	28.6%	<0.01

Treon NEJM 2015

# Geselecteerde studies bij onbehandelde patienten met Waldenstrom macroglobulinemia

Agent	N	Overall response rate	Major response rate	Time to response	Progression-free survival
Rituximab	29	66%*	48% (untreated and treated)	3-6 months	14 months
Bortezomib	27	85%*	48% (treated)	1.4 months	8 months
CDR	72	83%	74% (untreated)	4 months	35 months
BDR twice weekly	23	96%	83% (untreated)	1.4 months	66 months
BDR once weekly	38	85%	68% (untreated)	Not reported	42 months
Bendamustine/ rituximab	22	Not reported	Not reported (untreated)	Not reported	69 months
CARD	31	87%	68% (untreated)	2.1 months	Not reached at 36 months

Castillo Ther Adv Hematol 2016

# Frontline klinische studies DFCI

## **Ixazomib, dexamethasone, rituximab**

- N=26/26 geïncludeerd
- 20 hebben inductie behandeling afgesloten
- Minimale toxiciteit
- Respons 80%
- Major respons 50%

## **Ibrutinib**

- N=18/30 geïncludeerd
- Jaarlijks WGS in alle patienten
- MYD88 +/- CXCR4



# Nieuwe pathways: nieuwe middelen

- Orale proteasoomremmers – ixazomib, marizomib
- BTK remmers – acalabrutinib, BGB-3111
- PI3K-delta – idelalisib, TG-1202
- BCL2 antagonisten – venetoclax
- Anti-CD38 therapie - daratumumab
- Anti-CXCR4 therapie – ulocuplomab
- TLR remmer – IMO8400
- IRAK1/4 remmer
- MYD88 assembly remmer

# Samenvatting

- Er zijn meerdere effectieve opties voor de eerstelijns-behandeling de ziekte van Waldenstrom
- Rituximab kan als monotherapie worden ingezet
- Bendamustine, bortezomib, carfilzomib en cyclofosfamide zijn zeer effectief i.c.m. rituximab.
- Veelbelovende klinische studies lopen met nieuwe middelen.
- Behandelingen in de toekomst zijn waarschijnlijk effectiever en minder toxisch!

# Frontline treatment options in Waldenström Macroglobulinemia



**Jorge J. Castillo, MD**  
Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School