



*Conclusiones de The American Society of
Hematology 54th Annual Meeting*

Linfomas Agresivos

Tratamiento de 1^a Línea

Javier Briones
Hospital Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

- Linfoma Difuso Células Grandes B (LDCGB)
 - LDCGB NOS
 - Nuevos fármacos en combinación con RCHOP
 - Mantenimiento tras RCHOP
 - TASP en 1ª línea
 - LDCGB 1º SNC
- Linfoma Células del Manto

Nuevos fármacos en combinación con RCHOP

The addition of bevacizumab to standard therapy with RCHOP in patients with previously untreated DLBCL is associated with an increase rate of cardiac events: final analysis of safety and efficacy outcomes from the placebo-controlled phase 3 MAIN study (Seymour et al. Abstr. 58)

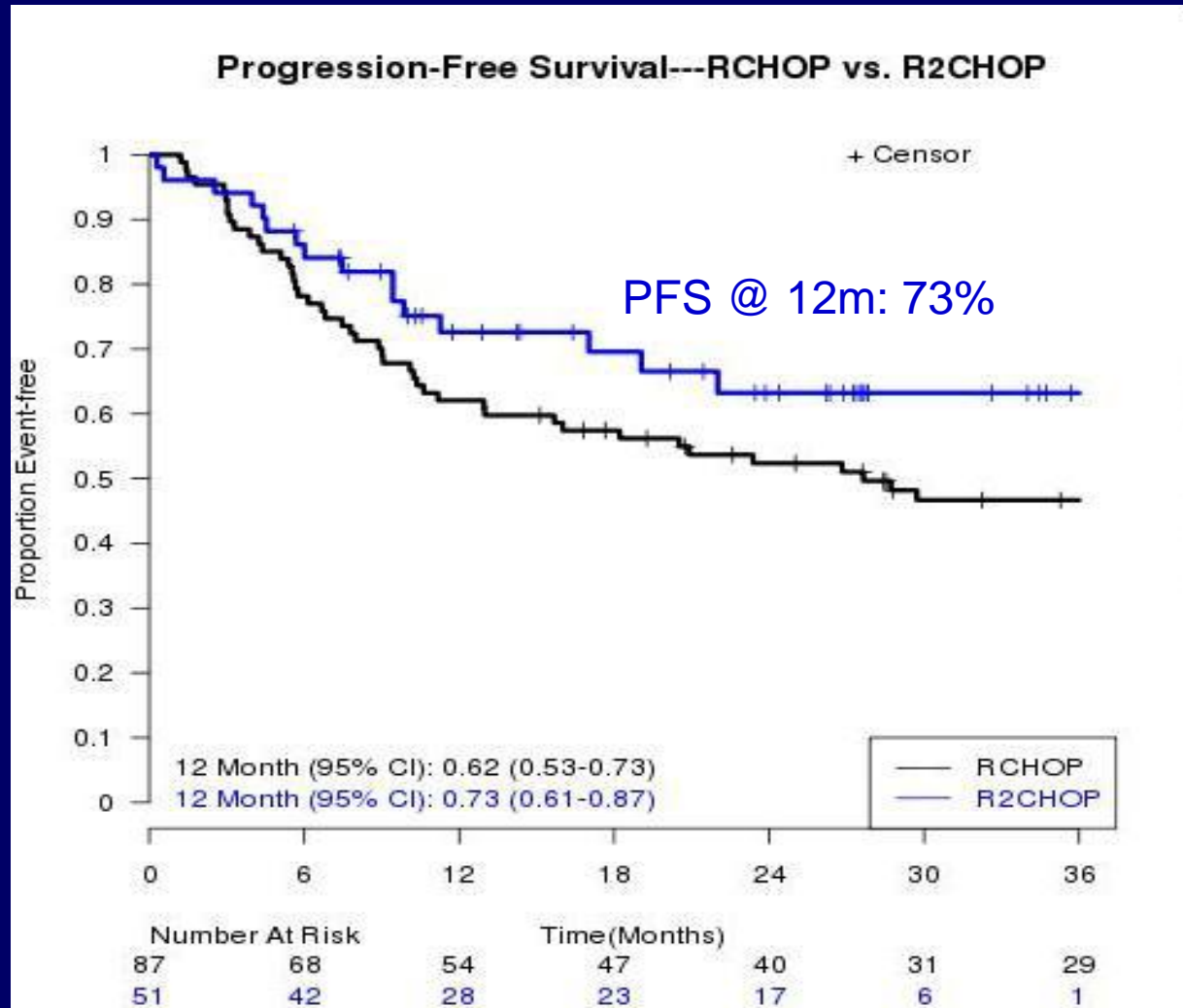
- RCHOP vs. RCHOP + Bevacizumab (antiVEGF) d1 ciclo
- N= 787 pacs.
- PFS 42.9 meses (RCHOP) vs. 40.2 (RCHOP-Bev) (P=.49)
- Eventos cardíacos:
 - Aumento a partir de adriamicina 200 mg/m²
 - Disminución FEVI: 8% vs 18%; OR:2.5
 - Fallo cardíaco: 6.5% vs. 16%
 - En >65 años: 9% vs 20%

Adición de Bevacizumab a RCHOP: incremento eventos cardíacos sin mejora en respuestas.

Nuevos fármacos en combinación con RCHOP

Combination of lenalidomide with RCHOP (R2CHOP) is well tolerated and effective as initial therapy for aggressive B-cell lymphomas. A phase II study. (Nowakowski et al. Abstr. 689)

- RCHOP-21 + Lenalidomida 25 mg d 1-10 x 6 ciclos
 - Profilaxis TVP: AAS
- N= 51 pacs. Edad mediana 65 años (19-87)
 - Estadio IV: 60%; IPI 3-5: 49%
- RG: 98%
- RC: 83% (PET neg)
- Toxicidad:
 - Neutropenia gr 4: 70%; febril:10%
 - Trombosis: 1 pac (2%). MRTx: 2% (1 pac: sepsis)

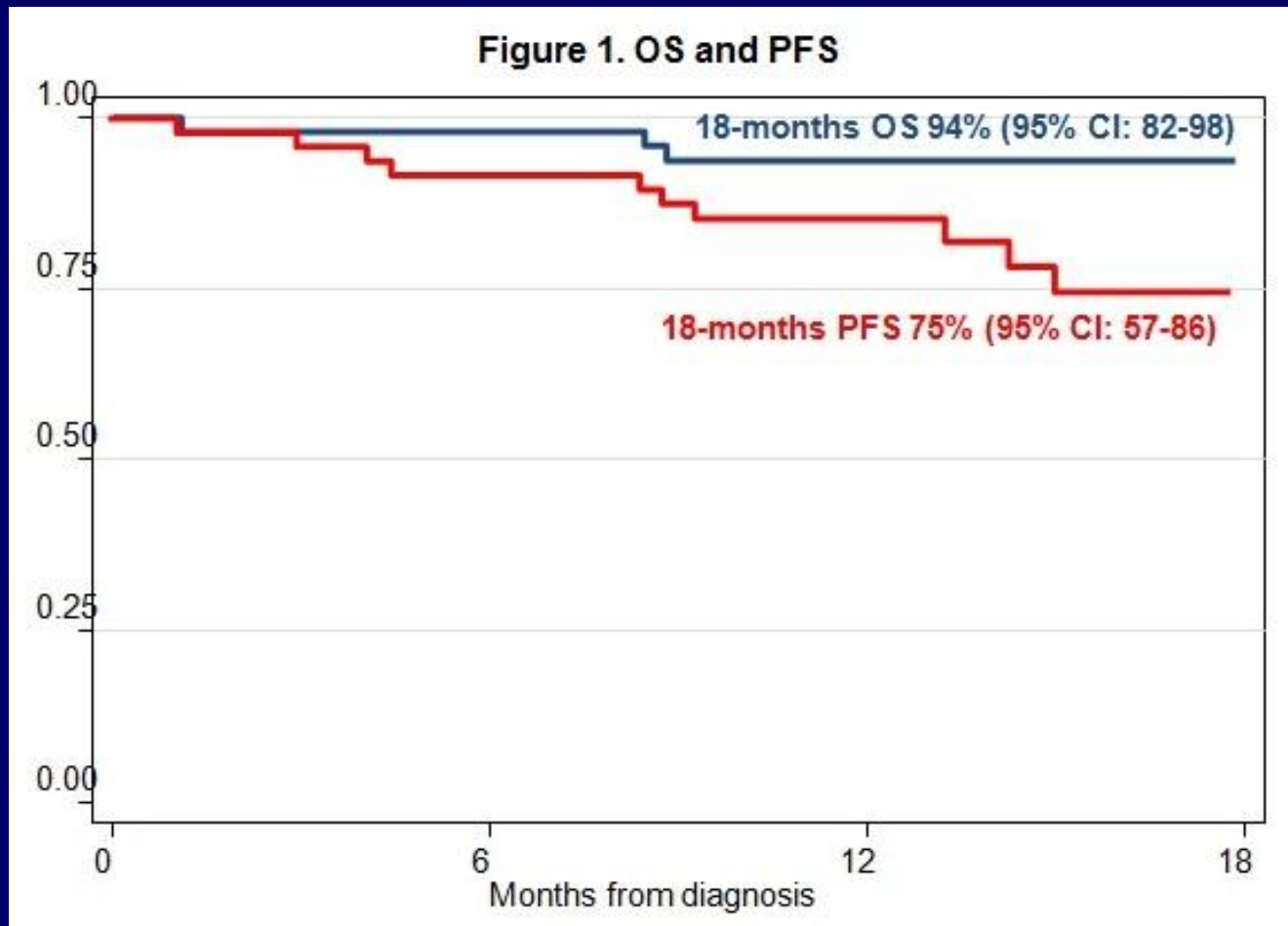


Adición de Lenalidomida a RCHOP: incrementa respuesta sin aumentar toxicidad. Fase III pendiente.

Nuevos fármacos en combinación con RCHOP

RCHOP 21 plus lenalidomide (LR-CHOP21) is effective and feasible in elderly untreated DLBCL: Results of phase II REAL07 study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL)(Chiappella et al. Abstr. 903)

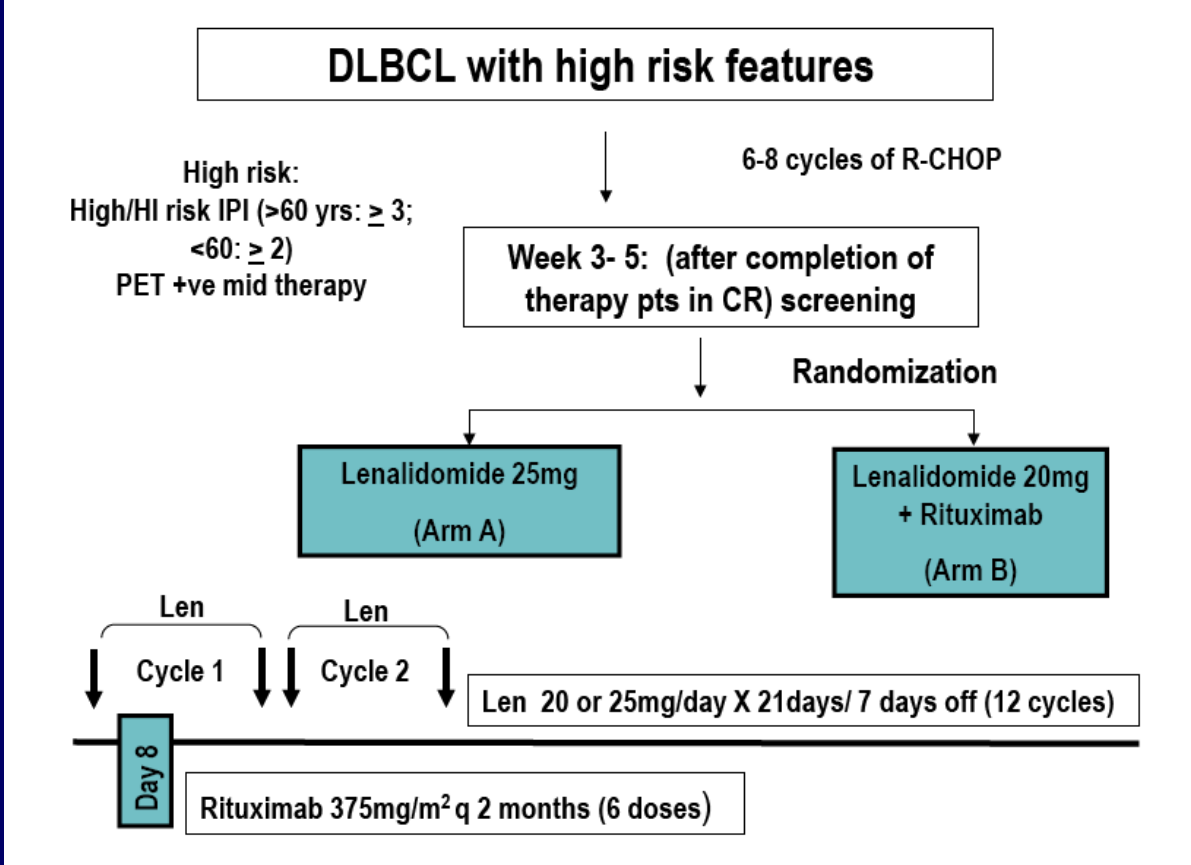
- RCHOP-21 + Lenalidomida 15 mg d 1-14 x 6 ciclos
 - Profilaxis TVP: AAS ó HBPM
- N= 49 pacs. (60-80 años)
 - 88% estadio III-IV; 61% IPI 3-5
- RG: 45/49 (92%)
- RC: 42/49 (86%)
- Toxicidad:
 - Neutropenia gr 3-4: 33%; febril 4%
 - TVP: 1 pac (no profilaxis). MRTx: 0%



Adición de Lenalidomida a RCHOP: incremento respuestas completas sin aumentar toxicidad. Fase III pendiente.

Nuevos fármacos en Mantenimiento tras RCHOP

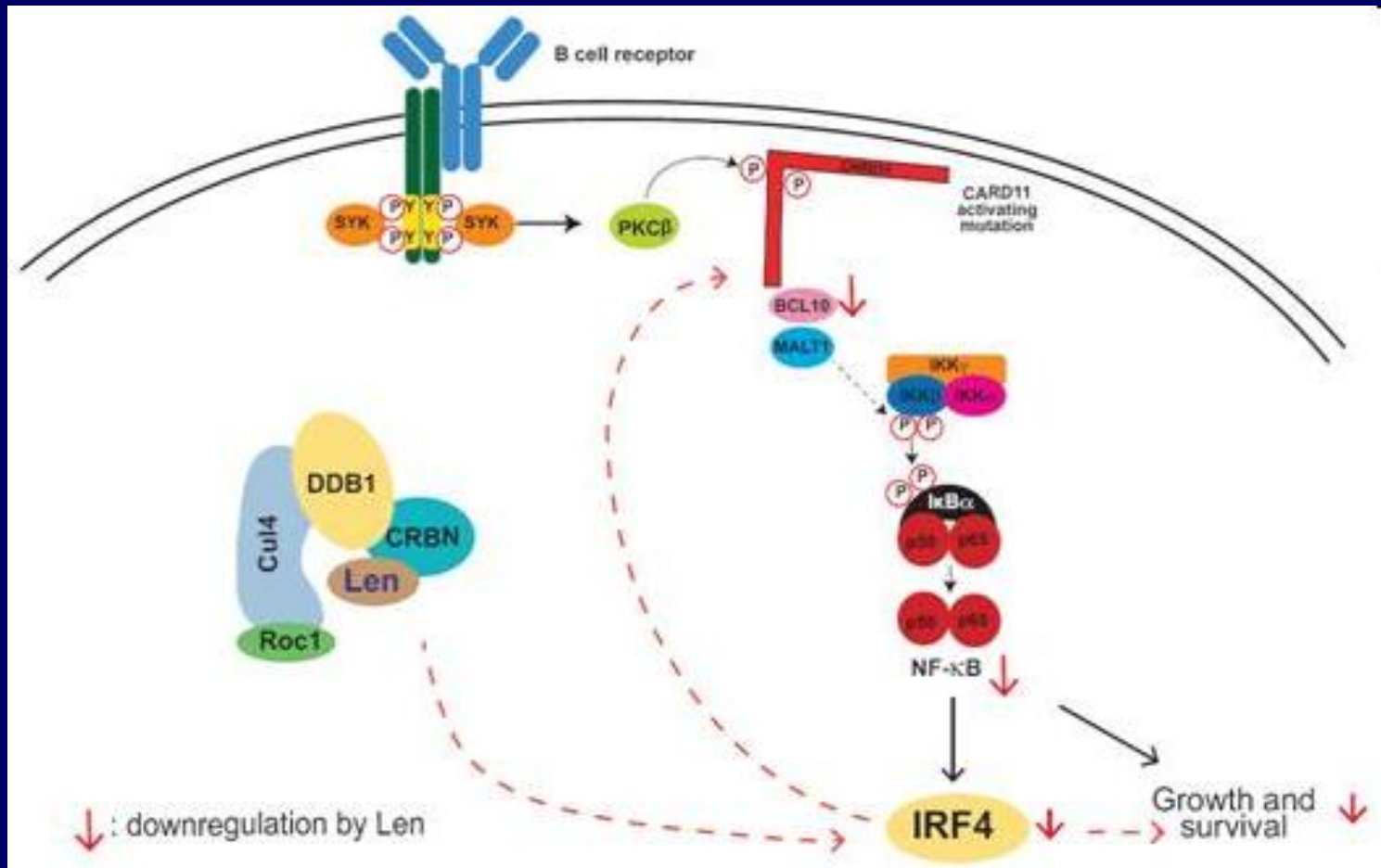
A phase II randomized study of lenalidomide or lenalidomide and rituximab as maintenance therapy following RCHOP chemotherapy for patients with high risk DLBCL (Reddy et al. Abstr. 3668)



- N= 35 pacs. (30-85 años)
 - 19 lenalidomida
 - 16 lenalidomida + R
- Toxicidad:
 - Neutropenia gr. 3-4: 25%; febril: 3%
 - Fatiga: 17%; TVP: 3%; hipotiroidismo: 11% (L+R)
 - Reducción dosis lenalidomida: 26%
- PFS @ 2 años:
 - 92% (L) / 83% (L+R) (p=.45)
 - Grupo “control” retrospectivo: 70%

Mantenimiento con Lenalidomida: toxicidad aceptable; posible aumento PFS. Efecto sobre LDCGB no-CG. Fase III pendiente.

Lenalidomide efficacy in activated B-cell like subtype DLBCL is dependent upon IRF4 and Cereblon expression (Zhang et al. Abstr. 3287)



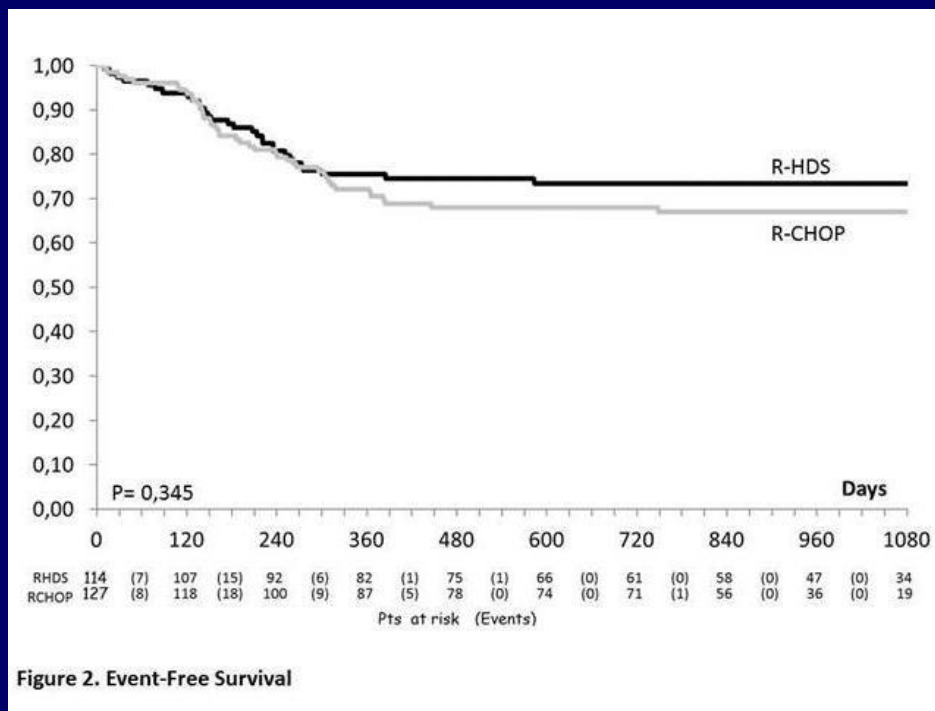
TASP en 1ª Línea en LDCGB

Chemoimmunotherapy with RCHOP or high dose sequential therapy with autologous stem cell transplantation for high risk diffuse large B-cell lymphoma patients: results of the randomized R-HDS0305 trial by Gruppo Italiano Terapia Innovative Nei Linfomi (Cortelazzo et al. Abstr. 746)

- N= 248 pacs. (18-65 años). IPI Int-alto (51%) ó Alto (49%).



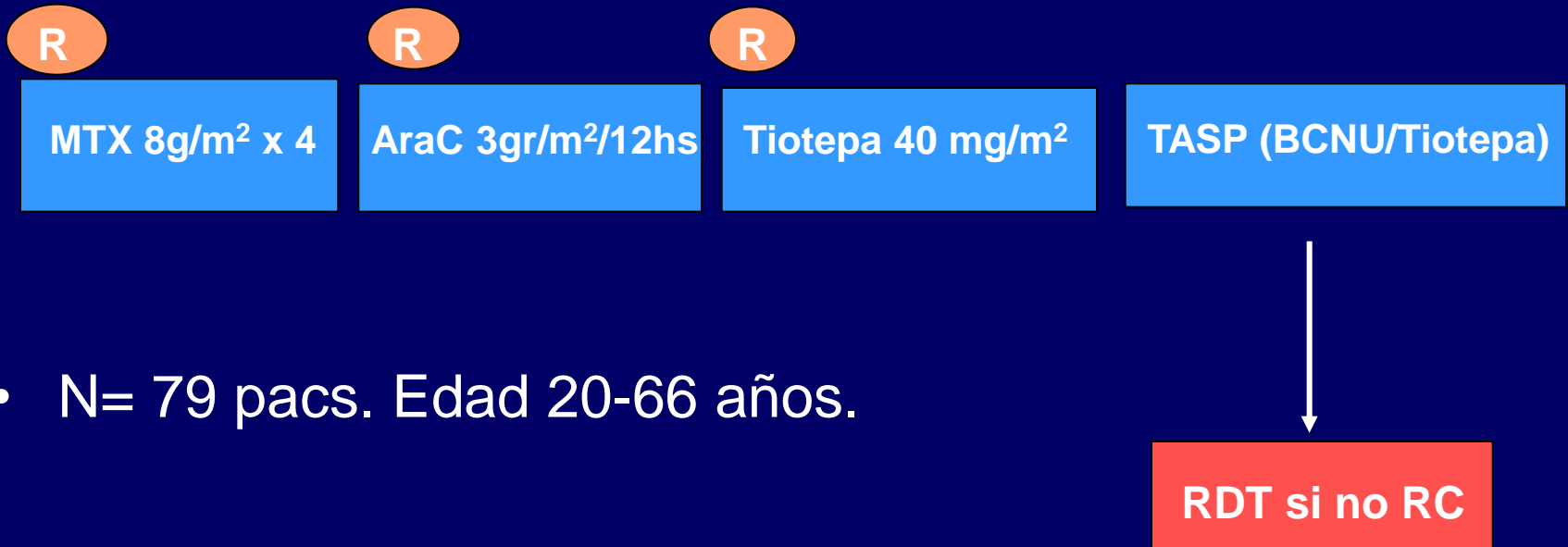
- Respuestas tras Inducción (RCHOP vs. RHDS)
 - CR: 76% (ambos grupos)
 - Mortalidad relac. Tx (preTASP): 2.4% vs 4.4% (infecciones)
 - EFS @ 2 años: 68% vs 73% (p=.34)



TASP en 1ª línea LDCGB- IPI alto: mayor toxicidad sin beneficio claro.

LDCGB 1º SNC

Sequential high dose immunochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with untreated primary central nervous system lymphoma: a multicentre study by the collaborative PCNSL study group Freiburg (Illerhaus et al. Abstr 302)



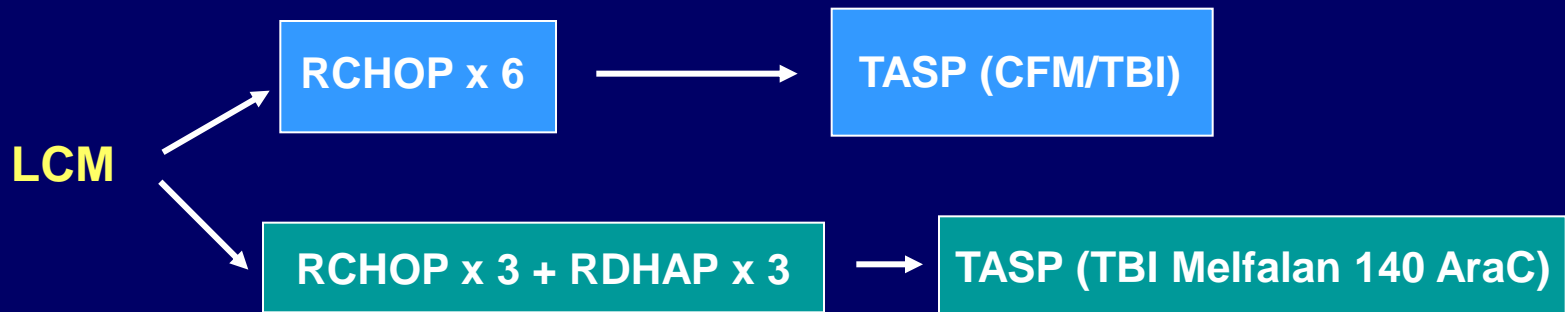
- Respuesta tras inducción:
 - RG: 96%; RC: 27%
 - Mortalidad relacionada Tx: 2.5%
- TASP: 73 (96%) pacs.
 - Toxicidad: infecciones gr 3-4: 56%
 - RG: 91%; RC: 77%
 - SG @ 3 años: 77%
 - SLP @ 3 años: 69%

**QT intensiva + TASP en 1ª línea LNH SNC: efectivo, toxicidad relevante.
Recidiva tardía y papel rituximab desconocido.**

- Linfoma Difuso Célula Grande B (LDCGB)
 - LDCGB NOS
 - Nuevos fármacos en combinación con RCHOP
 - Mantenimiento tras RCHOP
 - TASP en 1ª línea
 - LDCGB 1º SNC
- Linfoma Células del Manto

Combinaciones QT en 1ª Línea

Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose Ara-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation increases overall survival when compared to 6 courses of RCHOP followed myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma (Hermine et al. Abstr 151)



- N= 497 pacs. (455 evaluables)
- Edad 18-65 años (mediana 55)
- Respuesta tras inducción:
 - RG: 90% vs. 95%
 - RC: 25% vs. 36%

- TASP en 73% pacs.
 - RG: 98% ambos grupos; RC: 62%
 - Mayor N° recidivas en grupo no Ara-C (81 vs 40)
 - PFS @ 4.5 años: 49m vs. 84m (p=.0001)

Ara-C dosis altas en inducción y TASP: superior resultado que CHOP + TASP (sin Ara-C). Fase III RCHOP vs. RDHAP

Clinical, metabolic and molecular responses after 4 courses of R-DHAP and after autologous stem cell transplantation for untreated mantle cell lymphoma patients included in the LyMa trial: a Lysa study (Le Gouill et al. Abstr 152)



- Datos inducción + TASP sólo
- N= 200 pacs.
 - 13 % manto blástico
- Respuesta tras inducción: RC 76% (PET neg)

- TASP: 82% pacs.
 - RC: 85% (PET neg)
- Enf. Mínima residual (PCR IgH)
 - MO ó SP
 - Negativa en 70-80% tras DHAP
 - NO EMR 80-90% tras TASP
 - Asociación con SLP

**DHAP + TASP (BEAM) en 1ª línea LNH Manto: excelente respuesta.
Mínima residual asociada a pronóstico.**

Nuevos Fármacos LCM

Mature results from ECOG study E1405: a phase II study of VcR-CVAD with maintenance rituximab for previously untreated mantle cell lymphoma (Khal et al. Abstr. 153)

- QT inducción (6 ciclos/21d) + rituximab mantenimiento ó TASP (fuera de protocolo)
 - bortezomib 1.3 mg/m² d1, 4
 - rituximab 375 mg/m² d1
 - Ciclofosfamida 300 mg/m²/12 hs d1-3
 - Adriamicina 50mg/m² inf. cont 48 hs d1-2
 - Vincristina 1mg d3
 - DXM 40 mg d1-4
- Mantenimiento: 4 semanas/6 meses x 2 años

- N= 75 pacs.
- Edad mediana: 62 (40-76)
- MIPI alto: 20%
- RG: 97%; RC: 67%
 - Mantenimiento: 44 pacs.
 - TASP: 22 pacs.
- PFS @ 3 años: 73% ambos grupos
- OS @ 3 a: 88%

**Adición de bortezomib en 1ª línea: incremento de respuesta completa.
Larga duración respuesta con mantenimiento R: Sustituye al TASP?**

Conclusiones

- **LDCGB**

- Adición de Lenalidomida a RCHOP aumenta tasa de respuestas.
- Lena en mantenimiento: posible prolongación de SLP (F. III pend).
- TASP en 1ª RC LDCGB IPI alto: no beneficio claro.
- LNH 1º SNC: R-Qt intensiva + TASP consigue alta tasa de respuestas. Toxicidad importante. Estudio randomizado en marcha (>100 pacs.)

- **LNH MANTO**

- AraC en inducción (DHAP) y TASP aumenta respuestas y SLP.
- EMR molecular negativa se asocia a mejor pronóstico.
- Alta tasa de respuestas duraderas con Bortezomib en combinación con Qt. Ensayo fase III en marcha.