

Tratamiento de rescate en LNH agresivos

Carlos Grande

Hospital 12 de Octubre. Madrid

Esquema de la presentación

- Algunos datos del rescate en los linfomas agresivos
- Limitaciones actuales del tratamiento de rescate
 - Implicaciones del tratamiento previo con rituximab
- Estrategias de trasplante en el rescate
 - Valor de la PET en el trasplante en recaída
 - Nuevos esquemas de rescate pretrasplante
 - Nuevos esquemas de acondicionamiento
- Rescate en situaciones especiales: afección SNC
- Nuevas dianas / nuevos fármacos
- Nuevos datos en linfoma del manto

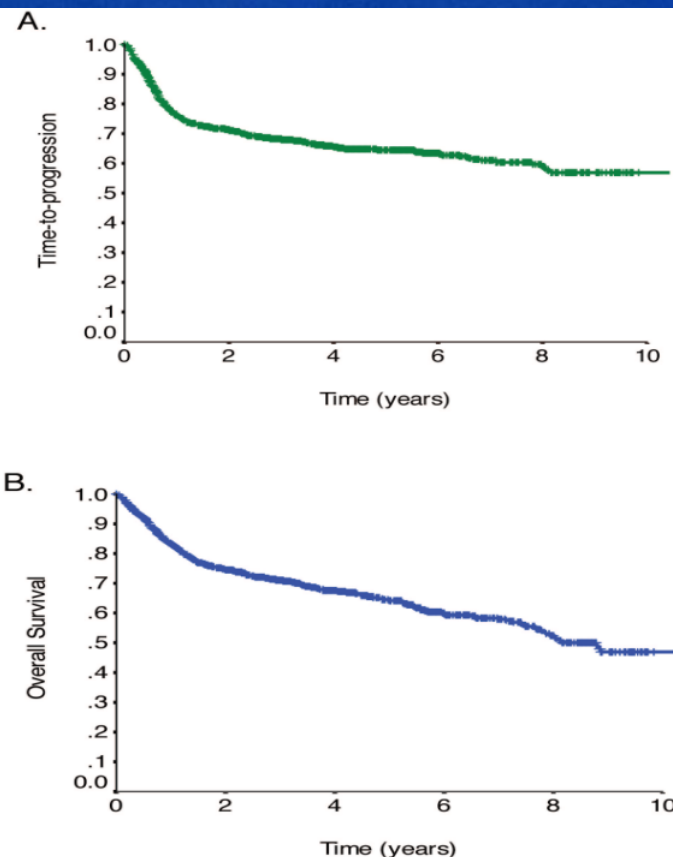
Los retos del rescate en el LNH agresivo

- El 10 -15 % de pacientes tienen enfermedad refractaria primaria y un 20-25% recaen tras una respuesta inicial.
- La mayoría de los pacientes que fracasan al tratamiento inicial fallecen por el linfoma.
- La quimioterapia alta dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es el tratamiento estándar en recaída quimiosensible. Por edad o comorbilidad, sólo un 50% de pacientes son elegibles y muchos de ellos recaen tras el trasplante.
- 50% de fracasos en rescate previo a TAPH (estudio CORAL): cuestión clave en las estrategias actuales de rescate.
- El rescate obtiene peores resultados en la era de rituximab.
- En pacientes mayores que recaen tras R-CHOP la supervivencia tras la progresión es muy limitada.

Limitaciones del rescate en linfomas agresivos

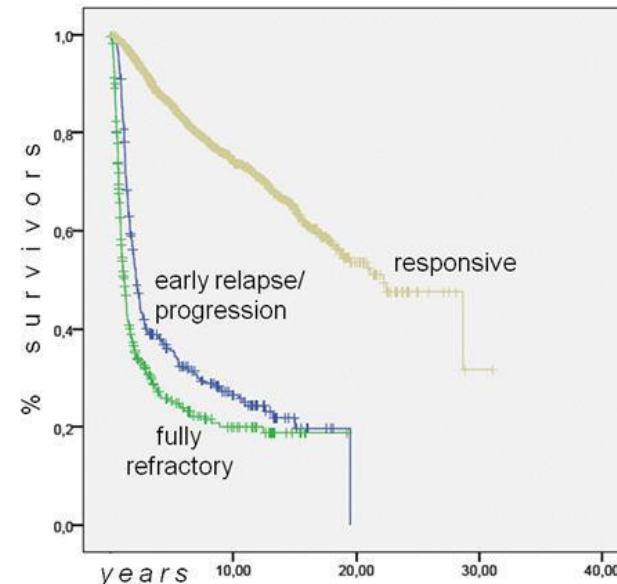
Serie de British Columbia:
N=1366 tratados con R-CHOP
2001-2011 en 1ª línea

L. Sehn. Prog. Educ. ASH 2012



305 Refratariedad primaria en LNH
C. Tarella et al. ASH 2012

Figure 1. Overall survival curves of 1,894 responsive, 344 fully refractory and 289 early relapse/progression NHL patients undergoing first-line therapy

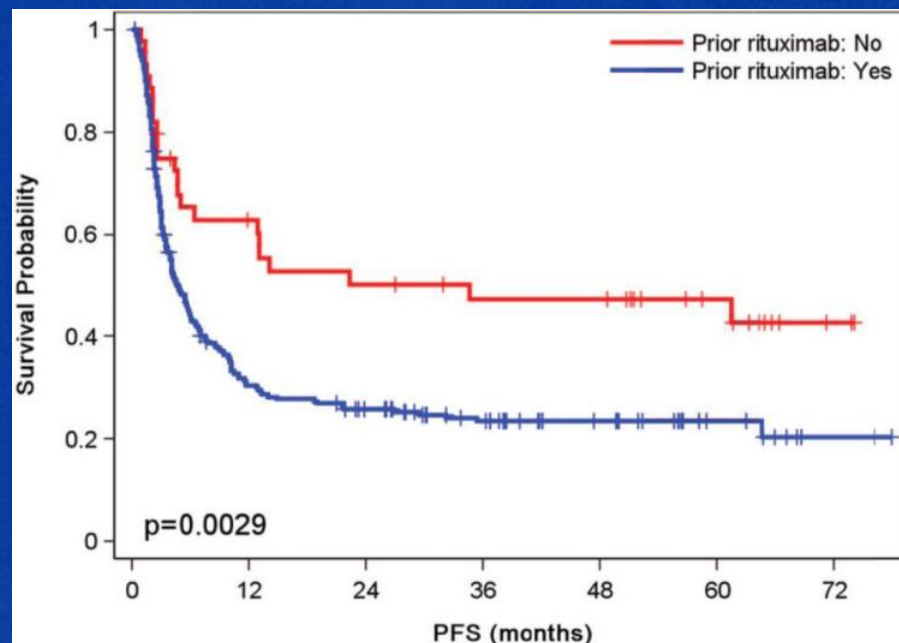
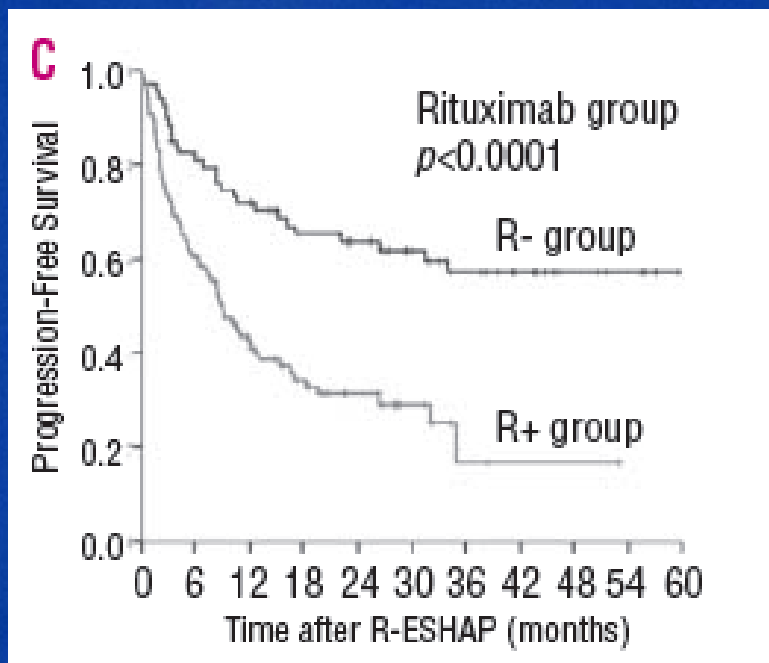


Estudio retrospectivo (N=2543) LNH
Incidencia de Refratariedad 1ª
Pre rituximab: 23% en LBDCG; 27% en LCM
Con rituximab: 16% en LBDCG; 12% en LCM

Necesidad de estrategias terapéuticas alternativas

Impacto de rituximab en 1ª línea, en el rescate

- La adición de antiCD20 a la quimioterapia inicial del LNH B difuso de células grandes (LBDCG) se asocia con peor resultado del tratamiento de segunda línea.



Efecto de tratamiento previo con rituximab en el rescate con Rituximab-ESHAP. GELTAMO

A. Martin et al. Haematologica 2008

CORAL study: SLP en pacientes con recaída precoz (<12 meses del Dx)
C. Gisselbrecht Prog. Educ. ASH 2012

Mayor eficacia en 1ª línea selecciona pacientes más resistentes

#3142 TAPH en rescate en la era del rituximab.

AM Redondo (GELTAMO)

- Estudio retrospectivo
- N = 377 (LBDCG = 342, Folicular 3 = 35) en recidiva o refractariedad
- Rituximab previo: Si (R+ = 250) No (R- = 127)
- No diferencias en IPI ni estado de enfermedad al TAPH

RESPUESTA TRAS TAPH

Respuesta	R+ (N=250) N (%)	R- (N=127) N (%)	P
RC	178(71)	90(71)	ns
RG	204 (82)	101 (79)	ns

SUPERVIVENCIA

	R+ (N=250)	R- (N=127)	P
SLP (5 a)	63 %	48 %	.041
SG (5 a)	72 %	61 %	.02

Factores adversos en análisis multivariable

RP al TAPH, recaída precoz, edad > 60 y no Rituximab previo

El TAPH es eficaz en pacientes previamente tratados con rituximab

#748 Resultados de distintas estrategias de trasplante en LBDCG. Experiencia del EBMT.

- Análisis base de datos EBMT: 2002 →2010
- LBDCG en recaída quimiosensible o refractariedad

Recaída quimiosensible	AUTÓLOGO N= 2652	ALOGÉNICO IR N=61	ALOGÉNICO MA N=54	P
NRM (1 a), %	3.2	11.7	20	<0.0001
NRM (4 a), %	6.4	20	23.9	<0.0001
Recidivas (4 a), %	49	44.5	39.4	ns
SLE (4 a), %	45.5	37	37	0.007
SG (4 a), %	55	57	42	0.02
Refractariedad primaria / Recaída refractaria	AUTÓLOGO N= 769	ALOGÉNICO IR N=65	ALOGÉNICO MA N=29	P
NRM (1 a), %	6.6	15.4	19.2	0.004
NRM (4 a), %	7.6	15.4	19.2	0.004
Recidivas (4 a), %	73	81.1	61.3	ns
SLE (4 a), %	20.7	3.9	20.7	0.04
SG (4 a), %	28	8.6	17.9	0.02

Mortalidad asociada al Alogénico alta, sin asociarse a menos recidivas

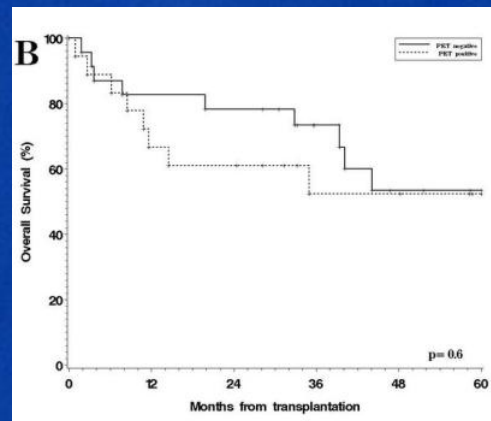
#1980 Valor pronóstico de la PET preTAPH

S. Welch. Dana Farber, Boston.

- N=163 (122 LBDCG R/R; 22 L Indolente transformado R/R)
- 98% quimiosensibles al rescate con criterios convencionales
- PET postrescate + → 43%

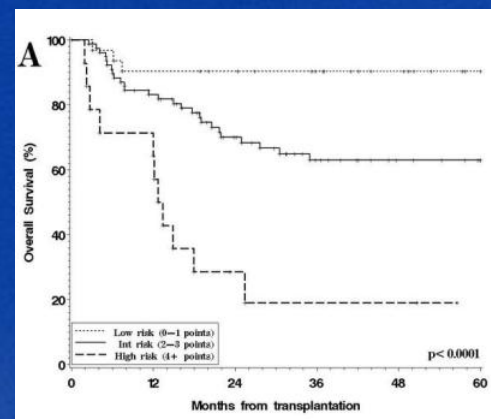
SUPERVIVENCIA

	PET +	PET -	P
SG (4 a), %	54	74	0.016
SLP (4 a), %	30	63	< 0.0001



Estudio Multivariable

- PET +
- Edad >60 a
- Afección SNC
- Rec. Sintomática
- Enf. avanzada



La PET preTAPH es trascendental y facilita la identificación de pacientes de muy mal pronóstico

#1999 Valor pronóstico de la PET pre trasplante alogénico

V. Bachanova. Minnesota.

- N=73 con Tx alogénico en linfomas mayoritariamente B
- 98% quimiosensibles al rescate con criterios convencionales
- 2/3 tratados con MiniAlo
- PET + 57% (RP 77%, RC 7%, Ref 16%)
- PET - 43 % (RP 25%, RC 68%, Ref 7%)

PET preAlogénico

	Toda la cohorte	PET +	PET -	Valor P
SG (5 a), %	60	63	56	ns
SLE (5 a), %	51	50	52	ns
Recidivas (3 a) %	17	19	15	ns
TRM (1 a), %	11	-	-	-

PET a día + 100 de Alogénico

	PET +	PET -	Valor P
SG (5 a), %	59	68	ns
SLE (5 a), %	25	57	< 0.01
Recidivas (1 a) %	42	9	< 0.01

La PET pre Tx alogénico no predice los resultados del procedimiento

#745 GDP vs DHAP previo a TAPH en rescate. Fase III

M. Crump. NCIC CTG Study LY12

Estudio fase III, randomizado “no inferioridad” (2003 →2011)

- GDP: Gemcitabina 1000 mg/m² d1 y d8; Dex 40mg d1-d4; Platino 75mg/m² d1
- DHAP estándar
(Rituximab en CD20+ desde 2005)
- N=619
- Edad mediana 55 a(28% >60 a)
- 71% LBDCG (65% recibieron rituximab)

	GDP (N=310)	DHAP (N=309)	P	
EFICACIA	% Respuestas	45.2	44	ns
	% Trasplantes	51.8	49.3	ns
	SLE (4 a)	25.6%	26.1%	ns
	SG (4 a)	39 %	26.1 %	ns
TOXICIDAD	Toxicidad 3-4	47%	61%	0.0003
	Neutropenia Febril	9%	23%	<0.0001
	Transf. Plaquetas	18%	32%	<0.0001
	Hospitalizaciones	18%	30%	0.0005

GDP no es inferior a DHAP y tiene menor toxicidad

Acondicionamiento con radioinmunoterapia en TAPH

#811 Fase II I-131-Tositumomab-VP16-Cy en TAPH. AK. Gopal, Seattle

- N=107: 58% LNH B agresivos, 40% QT resistentes
- RC: 81%, RP: 7% EE/EP: 11%
- SG (5 a): 72%, SLP (5 a): 56%, Recaídas (5 a): 36%
- Buen perfil de toxicidad

#1978 Fase II Zevalin-BEAM en LBDCG refractario. J. Briones, GELTAMO

- N=30: Refractoriedad primaria o recaída refractaria
- RG: 70%, RC: 60%, EE/EP: 27%
- SG (2 a): 65%, SLP (2 a): 63 %
- Toxicidad a corto plazo favorable. A largo plazo: 2 casos de SMD/LMA

#2726 Estudio retrospectivo BEAM vs Zevalin-BEAM. L. Terriou, Lille

- N=123: 50% en segunda línea

	Z-BEAM	BEAM	P
SG(3 a), %	80	78	ns
SLP (3 a), %	65	63	ns

- Toxicidad mayor con Z-BEAM, especialmente en mujeres (Mortalidad: 23%)

Eficacia elevada en pacientes quimiorrefractarios. Toxicidad incierta

#473 Intensidad de acondicionamiento en AloTx en linfoma refractario. *M. Mahadani. CIBMTR*

- Comparación de acondicionamiento mieloablativo (MA) vs intensidad reducida (IR) en LBDCG y Folicular III quimiorrefractario.

	ALO MA (N=307)	ALO IR (N=226)	Valor P
Mediana edad (rango)	46(19-66)	53 (20-70)	<0.001
Sexo varón , %	60	44	ns
LBDCG, %	90	79	0.001
Auto previo, %	16	38	< 0.001
Intervalo Dx-TX (med, m)	15	24	< 0.001
Ref. primaria, %	52	39	0.005
Recidiva resistente, %	48	61	
EICH crónico (1 a), %	33	38	ns
Mortalidad NR (3 a), %	53	42	0.03
SLP (3 a), %	19	23	ns
SG (3 a), %	19	28	0.02

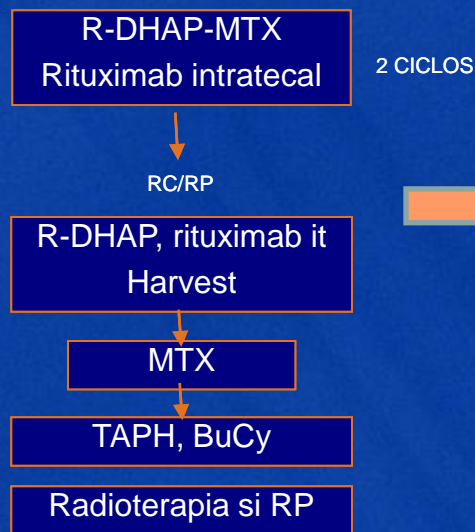
ALO MA se asoció con menor riesgo de recaída/progresión en el estudio multivariable

La intensidad del trasplante no se asocia con mejores resultados en pacientes quimiorresistentes

Rescate en LNH con afección secundaria de SNC

#306 R-DHAP/HD MTX y Rituximab intratecal. J Doorduyn, Grupo HOVON

- N=36 (LBDCG 35). 58% con recidiva sistémica, 50% con afección LCR.
- 4 dosis de rituximab intratecal por ciclo. Dosis: 10 mg.



- Respuesta en SNC: RC=10 RP=13
- Respuesta global: 53% (RC 28%)
- SLP (1 a): 21%; SG (1 a): 22%
- Buena tolerancia a rituximab intratecal

#3664 ICE como rescate en LNH primario del SNC. S. Choquet, París

- N=17
- RC en 13/17: 76%.
- Posibilidad de intensificación con TAPH

Expresión de CD30 y actividad de Brentuximab en LBDCG

#1558 Expresión de CD30 en LBDCG. GW Slack, British Columbia

- 95/385 casos de LBDCG (25%) son CD30+ por Inmunohistoquímica
- La positividad es algo más frecuente en la variante GCB
- Se asocia a mejor SLP y SG en la variante GCB, pero no en ABC

#2746 Brentuximab vedotin en LNH CD30+ en Ref/Recaída. E. Jacobsen

Best Clinical Response by Disease Classification and Diagnosis^a

Disease classification and diagnosis ^d	Best Clinical Response ^b per Investigator				Overall Response
	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD ^c n (%)	CR + PR n (%)
Non-Hodgkin lymphoma (N=64)	12 (19)	10 (16)	18 (28)	24 (38)	22 (34)
B-cell neoplasms (n=42)	6 (14)	8 (19)	12 (29)	16 (38)	14 (33)
All DLBCL (n=25)	5 (20)	6 (24)	3 (12)	11 (44)	11 (44)
DLBCL (n=19)	3 (16)	6 (32)	3 (16)	7 (37)	9 (47)
EBV+ DLBCL of the elderly (n=4)	2 (50)	-	-	2 (50)	2 (50)
Plasmablastic lymphoma (n=1)	-	-	-	1 (100)	-
T-cell-rich B-cell lymphoma (n=1)	-	-	-	1 (100)	-
Other B-cell neoplasms (n=17)	1 (6)	2 (12)	9 (53)	5 (29)	3 (18)
Grey zone lymphoma* (n=6)	-	2 (33)	3 (50)	1 (17)	2 (33)
PMBL [†] (n=6)	-	-	4 (67)	2 (33)	-
Follicular lymphoma (n=3)	-	-	2 (67)	1 (33)	-
PTLD (n=2)	1 (50)	-	-	1 (50)	1 (50)
Mature T-/NK-cell neoplasms (n=22)	6 (27)	2 (9)	6 (27)	8 (36)	8 (36)
AITL (n=10)	4 (40)	1 (10)	2 (20)	3 (30)	5 (50)
PTCL-NOS (n=12)	2 (17)	1 (8)	4 (33)	5 (42)	3 (25)

LBDCG

- N=25
- R. Global: 44%
- RC: 5/25 (20%)
- RP: 6/25 (24%)

Actividad de lenalidomida en el rescate

#3964 Estudio retrospectivo de uso compasivo de lenalidomida en Italia en pacientes con linfoma previamente muy tratados. **L Rigacci, Italia**

Table 1. Baseline Characteristics

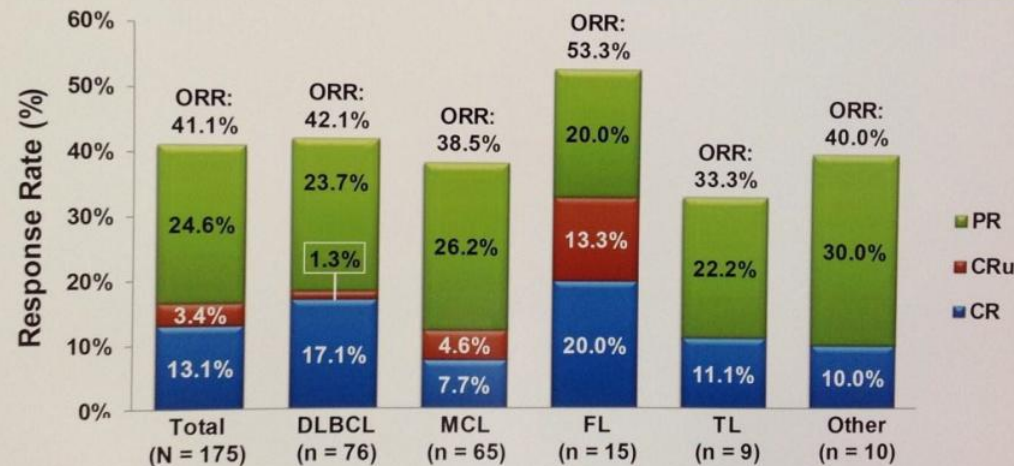
Evaluable Population	N = 175
Median age, years (range)	70 (19-91)
Stage IV, n (%)	112 (64)
Median number of prior treatments, n (range)	3 (1-17)
Prior treatment with rituximab, n (%)	165 (94.3)
Prior stem cell transplant, n (%)	57 (32.6)

Efectos adversos 3-4 (> 10%)

Neutropenia 43 %

Trombopenia 14 %

Figure 1. Responses to Lenalidomide Treatment



CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; PR, partial response; TL: transformed lymphoma.

Supervivencia

SLP (med) 6 meses

SG (med) 24 meses

Actividad de lenalidomida en el rescate

Abstract Autor	Estudio	Nº	RG (%)	RC (%)	DR (med)	SLP (med)	SG (med)
# 905 A. Goy	Fase II, LCM R/R tras Bortezomib	134	28	8	16.6 m	4 m	19 m
# 2738 Zinzani	Fase II, LCM R/R monoterapia	57	35	12	16.3 m	8.8	--
# 3696 VA Morrison	Fase II, LCM R/R. Lena + Bortezomib	54	40	15	--	6 m	24 m
# 3710 T. Feldman	Fase I/II, LBDCG R/R Lena d1→d7 + RICE	15	67	60	--	--	--

RG: respuesta global; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta;
SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global

Índice de respuestas significativo con lenalidomida en pacientes de muy mal pronóstico. Combinaciones por estudiar.

Otros esquemas de rescate en linfoma del manto

#1627 R-GEMOX en manto en recidiva/refractario. M. Gironella, Barcelona

- Rituximab 375 mg/m² d1; Gemcitabina 1000 mg/m² d2, Oxaliplatino 100 mg/m² d2
- N=28 (53% recidiva tras RC; 47%: progresión tras RP o resistentes)

RESPUESTAS	
R Global, n (%)	22 (78.5)
RC, n (%)	21 (75)
RP, n (%)	1 (3.5)
EE/EP, n (%)	6 (21)

SUPERVIVENCIA	
SLP, mediana	18 m
SG, mediana	30 m

- Buenas respuestas en > 70 años
- Buen perfil de toxicidad

#3662 R-Bendamustina en manto en recidiva/refractario. M. Czuczman, Buffalo

- Rituximab 375 mg/m² d1; Bendamustina 90 mg/m² d1-d2
- N=45 (40% recidiva tras RC; 60%: progresión tras RP o resistentes)

RESPUESTAS	
R Global, n (%)	37 (82)
RC, n (%)	17 (38)
RP, n (%)	20 (44)
EE/EP, n (%)	8 (21)

SUPERVIVENCIA	
SLP, mediana	16.4 m
SG, mediana	na

- Buen perfil de toxicidad
- Neutropenia 3-4 en 44%

Nuevos fármacos / nuevas dianas en LBDCG y LCM

Abstract	Fármaco / Diana
# 56	AntiCD79b - DCDS4501A / CD79b
# 59	AntiCD22 – DCDT2980S / CD22
# 159	Alisertib / Aurora quinasa
# 304	ABT-199 / BCL-2
# 1626	PTK787-ZK222584 / VEGF
# 3677	MEDI-551 / AntiCD19
#686 / #904	Ibrutinib (PCI-32765) / Bruton Tirosin Kinasa (BTK)



- La BTK es esencial en la vía de señalización del receptor de la célula B
- Los inhibidores de BTK bloquean la señal del BCR e inducen apoptosis
- Ibrutinib es un inhibidor potente de BTK, altamente específico que se administra vía oral en una única dosis

PCI-32765 (Ibrutinib). Inhibidor de BTK

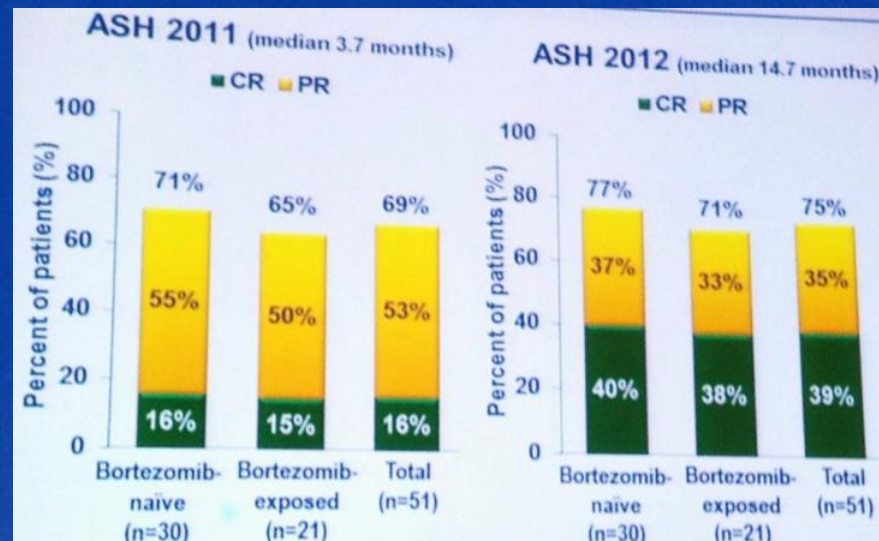
#904 Fase II de Ibrutinib en linfoma de células del manto en recidiva o refractario. **M. Wang, MD Anderson, Houston.**

- N=110. Bortezomib previo: 47; Refractario a línea previa: 52
- Muy buen perfil de toxicidad: mielotoxicidad 3-4 <15%

Respuesta según características de los pacientes

	n/N	RG %
Bulky	9/14	64%
Refractariedad, Si	32/49	65%
Refractariedad, No	43/61	70%
Nº líneas < 3	37/52	71%
Nº líneas ≥ 3	38/58	66%
QT intensiva previa, Sí	28/38	74%
QT intensiva previa, No	47/72	65%
Lenalidomida previa, Sí	19/25	76%
MIPI bajo	11/15	73%
MIPI intermedio	25/40	63%
MIPI alto	39/53	74%

Incremento de respuesta con el tiempo



- Mediana SLP: 13.9 meses
- Mediana SG: no alcanzada

PCI-32765 (Ibrutinib). Inhibidor de BTK

#686 Fase II en LBDCG R/R. Actividad preferente en subtipo ABC.
Análisis interino. **W. Wilson, Bethesda.**

- N=70. N° líneas previas 3 (1-7); Tx previo 23%, Enf. Refractaria 54%
- Subtipos: ABC=29; GCB=20; Inclasificable=16
- Respuesta global (RG) 23%: RC 9%, RP 14%
- RG subtipo ABC: 10/29 → 40% (RC 8%)
- RG subtipo GCB: 1/20 → 5%

Ibrutinib obtiene respuestas en monoterapia en LCM y la calidad de la respuesta mejora con el tiempo.

En LBDCG actividad preferente en subtipo ABC.

Tratamiento oral con buen perfil de seguridad.