

# Linfoma 2019



Dra. Valeska Vega  
Hematología HSJDD

# Objetivos

- Revisar los avances más importantes de los últimos 2 años en:
- Linfoma Difuso de Celulas Grandes B
- Linfoma de Hodgkin Clásico
- Linfoma no Hodgkin T.
- Revisar los cambios en el tratamiento de los Linfomas, derivados de estos avances.
- En 5 min ...

# Linfoma Difuso de Celulas Grandes B

# Manejo de LNH DCGB : Etapas I y II Riesgo Favorable:

Múltiples Intentos por mejorar Resultados respecto a estándar de tratamiento...

- SWOG 8736:
- Etapas I y II
- CHOP x3 + RT vs CHOP x 8
- similares resultados

*Miller TP N ENGL J Med 1998;339:21-26*

*Miller TP Blood 2001;98:742a*

- GELA LNH93-4

- > 60á / IPI=0

- CHOP x 4+RT vs CHOP x 4

- No hay diferencia

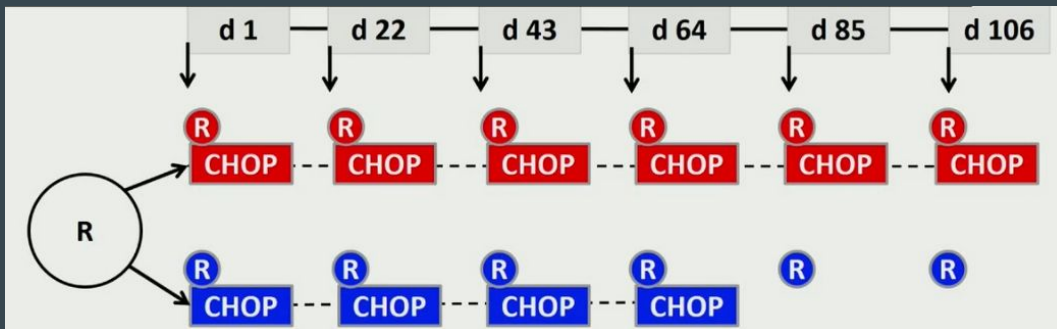
Bonnet C J Clin Oncol. 2007;25:787-92

- SWOG 0014 (controles históricos)
- Etapas I y II
- R CHOP x3 + RT vs CHOP
- Mejores resultados

*Persky DO J. Clin Oncol 2008 26:2258-2263*

# FLIER

- Riesgo Favorable: 18-60á, Etapas I-II, aaIPI=0, No Bulky (max <7.5cm). Subtipos???

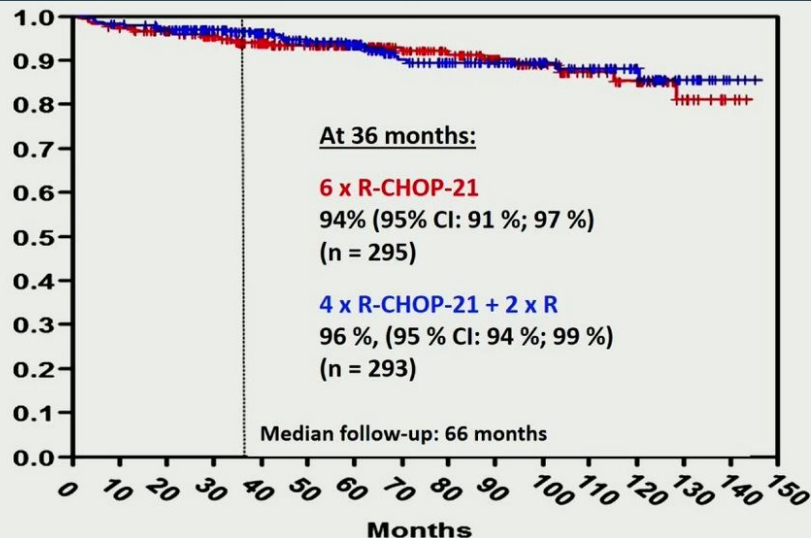


- RCHOP x 4 → PET (-) → Rx2

- No inferioridad, PFS a 3 años

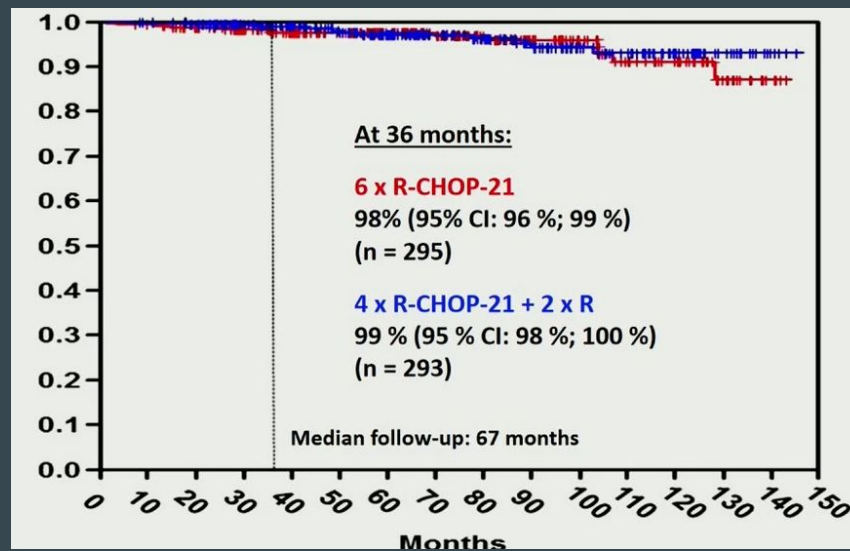
*Poeschel et al Abstract #781 ASH 2018*

# FLIER PFS



PFS

OS





# Otros intentos... en etapas avanzadas

Intentos por mejorar resultados respecto a RCHOP (en especial noCG):

- RCHOP-14 = no hay diferencia

*Delarue et al Lancet 2013*

- DA-EPOCH = no hay diferencia

*Bartlet et al ASH 2017*

# Otros Intentos, Bortezomib

- Adicionando Bortezomib = No hay diferencia

Crump et al JCO 2016  
Davies et al Lugano 2017  
Offner et al Blood 2015  
Leonard et al JCO 2017

# Otros Intentos

- Adicionando Lenalidomida = No hay diferencia

*Nowakowski et al Future Oncol 2016*

- Cambiar R por Obinutuzumab = no hay diferencia

*Vitolo et al JCO 2017*

- Agregando mantencion con  $\rightarrow$  R no hay diferencia

*Haberman et al JCO 2016*

*Jaeger et al Haematologica 2015*

# Otros Intentos ... mantenciones

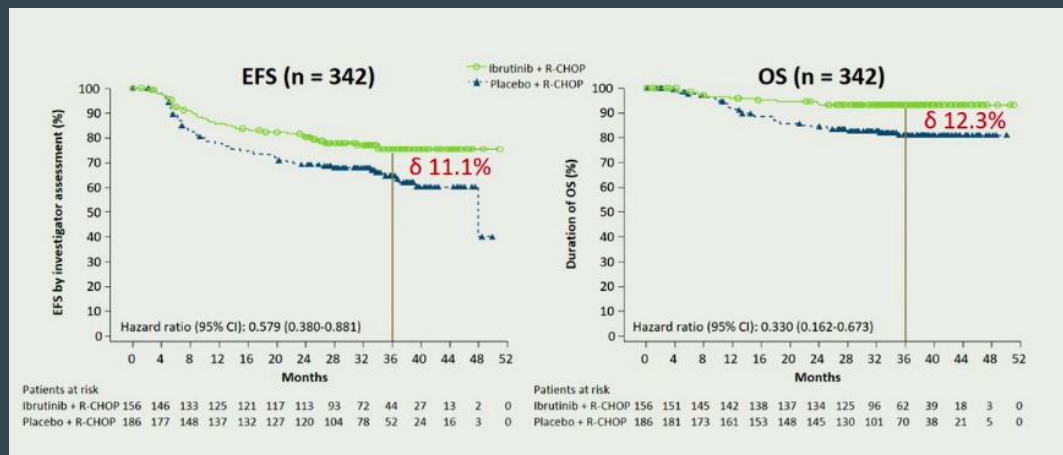
- Everolimus *Witzig et al Ann Oncol 2018*
- enzastaurin *Crump et al. JCO 2016*
- lenalidomida *Thieblemont et al JCO 2017*
- **consolidación** con ASCT = No hay diferencia *Cortelazzo et al JCO 2016*

# Phoenix

LNH DCGB NO CG, 1° linea, Etapas II a IV, R-IPI > 1 ECOG < 2

- RCHOP + Ibrutinib = RCHOP

- No encontraron diferencias peno en analisis de subgrupos...



# Conclusion ...

- Más Efectos adversos graves en grupo > 60 años, más en el grupo que recibió ibrutinib.
- Adición de ibrutinib aumenta los efectos adversos severos en grupo > 60á.
- Rol de Ibrutinib + RCHOP requiere más estudio.

**RCHOP se mantiene como estándar de tratamiento**

# Linfoma de Hodgkin Clásico

# Intro ..

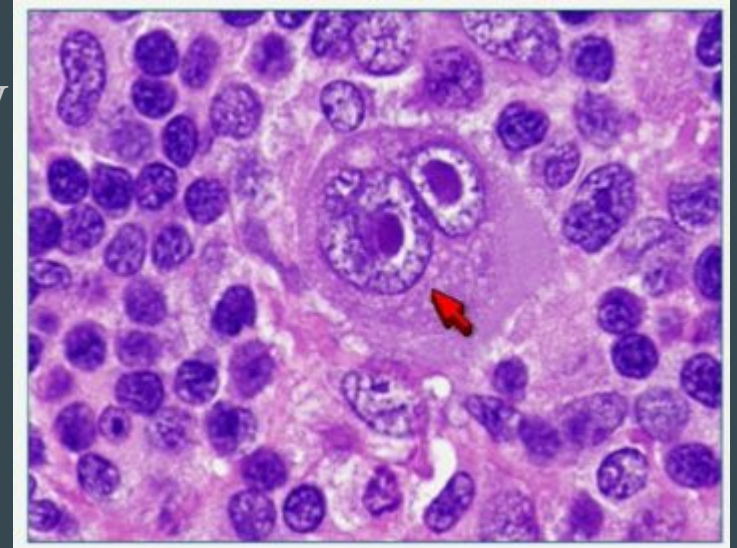
Distribucion de edad bimodal: peak a 24-24 años y 80-84 años

DFS a 5 años segun etapa:

I-II → 90% → 1° ABVD + RT

III → 80 % → 1° ABVD ó escBEACOPP ó Stanford V

IV → 70 %





# Histología

Linfoma de Hodgkin Clásico: Células de RS en infiltrado reactivo (0.1 a 10%)

CD 15 y Cd 30+ , Carecen de antígenos pan B o pan T (CD19, CD20, CD3, CD7)

Variedades:

- Esclerosis Nodular
- Celularidad Mixta
- Rico en Linfocitos
- Depleción Linfocitaria

# Outcomes ..

PFS : Sobrevida libre de progresion, tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión del linfoma o muerte de cualquier causa

EFS : Sobrevida libre de eventos: Tíepo desde el inicio del tratamiento en estudio hasta progresion de enfermedad, discotinuación de tratamiento (toxocidad, preferencia) o muerte de cualquier causa.

TTP: Tiempo a Progresión: desde el inicio del tratamiento a la progresión de la enfermedad o muerte por linfoma (otras causas no)

PET CT (-) Deauville Score 1 a 3, captación mayor que mediastino, igual o menos que hígado, al final del tratamiento. (Criterios de Lugano, JCO 2014)

# HL-16

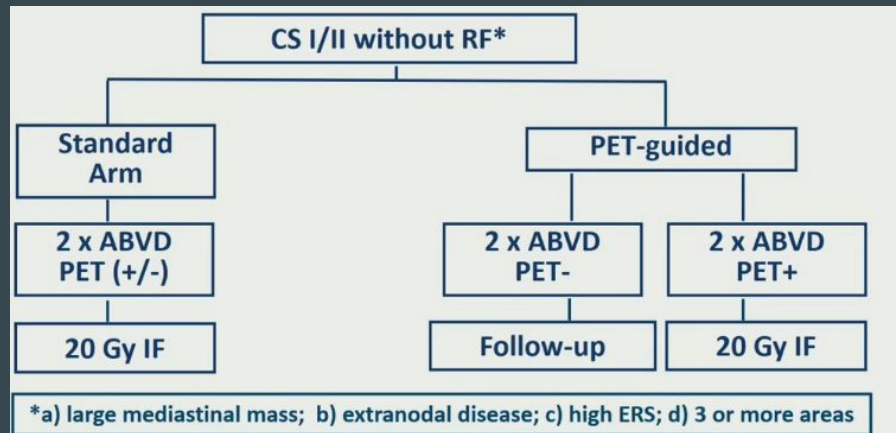
1150 pacientes

575 + 575

AVBD x2 + RT EFS 93%

AVBD x 2 s/RT 86%

a 5 años diferencia 10%



# Conclusiones

En pacientes con LH Clasico, etapas I-II y riesgo favorable,

la eliminación de RT en pacientes con PET (-) post 2° ciclo

se asocia con menor PFS a 5 años. (86.1 vs 93.4)

mayor recurrencia en la zona comprometida

El PET interino (post 2° ciclo) (3-4 vs 1-2) tiene impacto significativo en PFS (90.1 vs 93.1 %)

ABVD x 2 + RT sigue siendo estándar de tratamiento.

Otras alternativas son ABVD x 3 (RAPID) o ABVD x 4 (CALBG)

# ECHELON 1

Criterios de Inclusión

cHL Etapas III y IV

ECOG 0, 1, 2

> 18 años

Enfermedad Medible

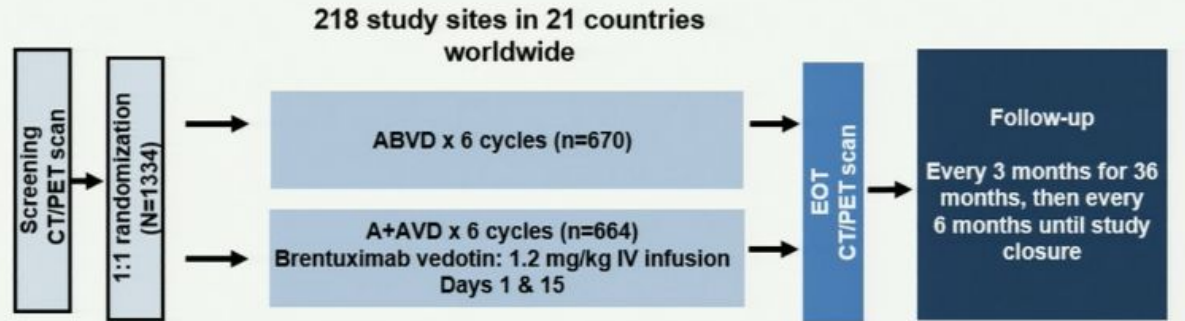
Buena Función Renal y Hepática.

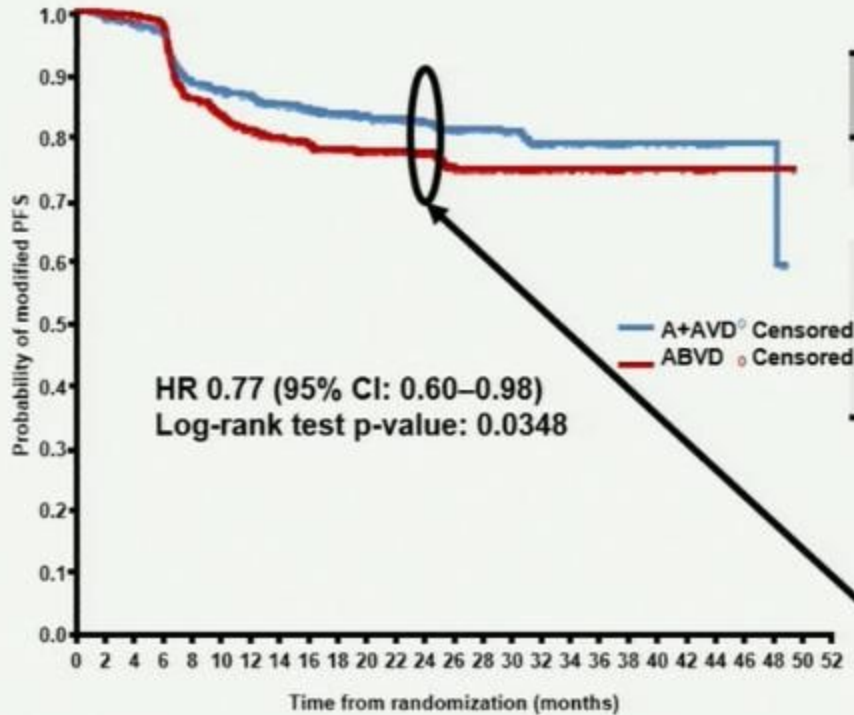
Newly Diagnosed  
Stage 3-4 cHL Patients  
≥18 y

R

Experimental Arm  
AVD + B-Vedotin x 6

Standard of Care  
ABVD x 6





### Number of events

Category	A+AVD N=117	ABVD N=146
Progression	90	102
Death	18	22
Modified progression	9	22
Chemotherapy	7	15
Radiotherapy	2	7

### Modified PFS estimates

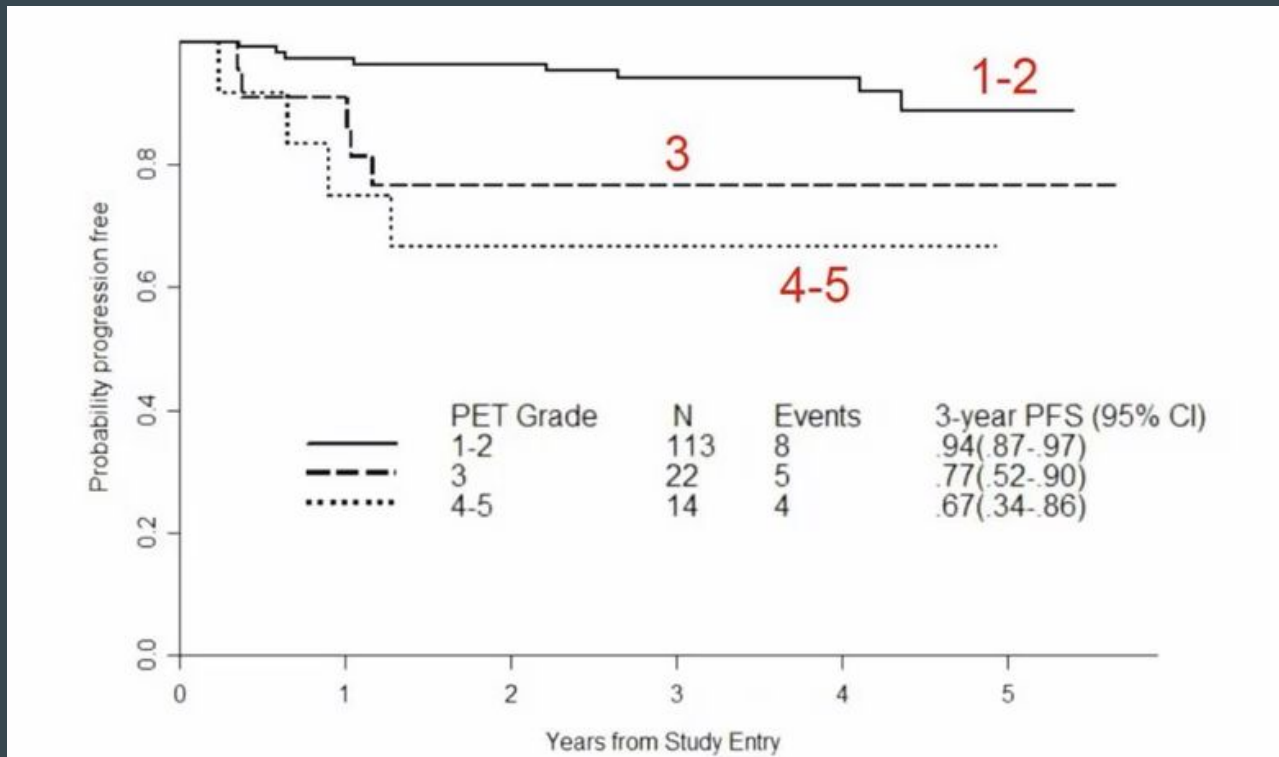
Time	A+AVD (95% CI)	ABVD (95% CI)
2-year	82.1 (78.7–85.0)	77.2 (73.7–80.4)

Median follow-up (range): 24.9 months  
(0.0–49.3)

No. of patients at risk:

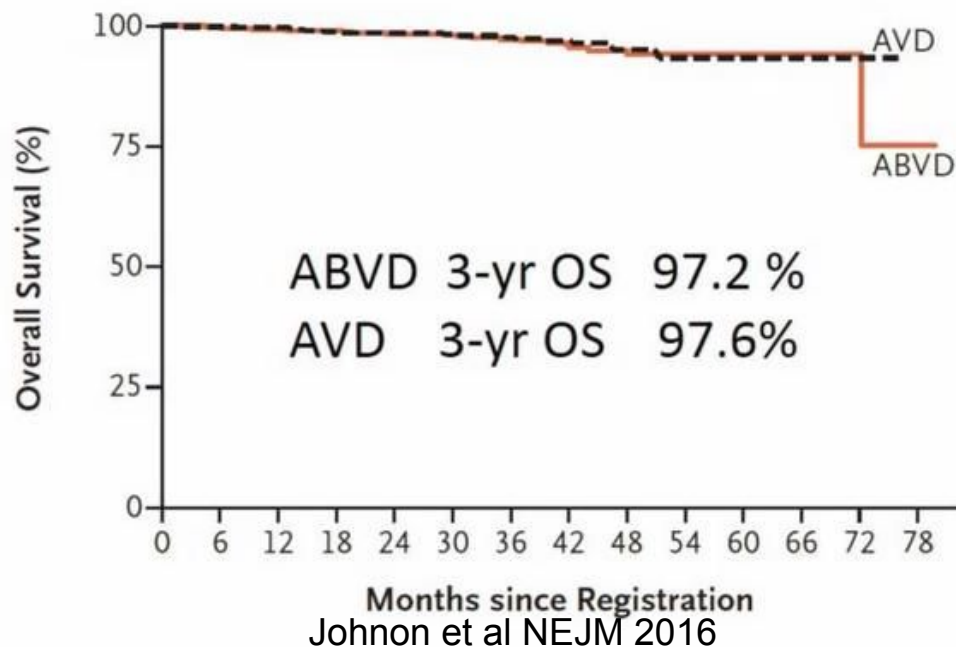
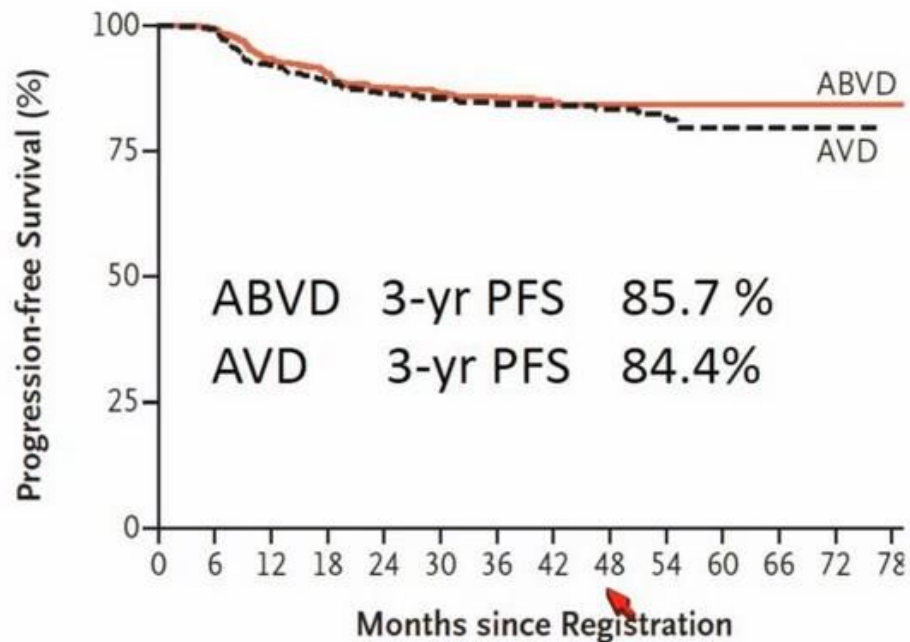
A+AVD 664 640 623 606 544 530 516 496 474 447 350 334 311 200 187 174 99 85 77 27 24 21 6 4 4 0 0  
 ABVD 670 644 626 613 522 496 476 459 439 415 328 308 294 179 168 153 78 68 62 16 13 12 1 1 1 0 0

# PET



# RATHL: PFS, OS for interim PET negative (1-3)

## ABVD x 6 vs. ABVD x 2 + AVD x 4



Johnon et al NEJM 2016



Etapa II riesgo DESfavorable

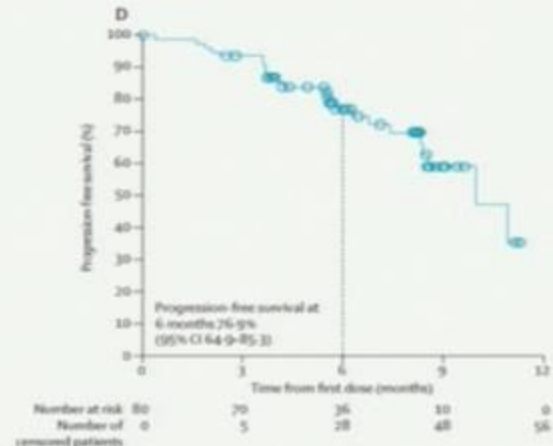
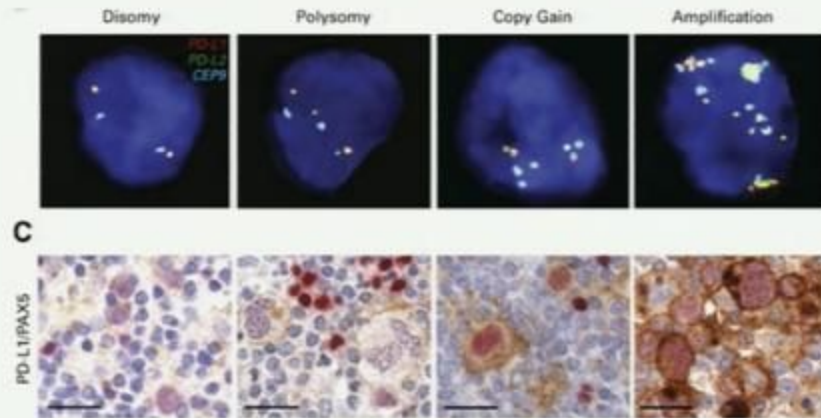
PET2 (-) → PFS 91% a 3á

Bleo x 6 = Bleo x 2 → HR1.02

Por tanto.. en pacientes etapa inicial dar al menos 2 ciclos con Bleomicina??

# Rationale for PD-1 antibody therapy in Classical Hodgkin lymphoma

- Chromosome 9p24.1 alterations (polysomy, copy number gain, amplification) in virtually all RS cells in HL
  - PDL-1, PDL-2 expression → T cell exhaustion/immune evasion
- EBV infection → ↑ PDL-1, 2
- Response rates with pembrolizumab, nivolumab ~65-75%; 6 mos PFS ~ 75%



# Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Results From the Phase 2 CheckMate 205 Study

Radhakrishnan Ramchandren,<sup>1</sup> Michelle A. Fanale,<sup>2</sup> Antonio Rueda,<sup>3</sup> Philippe Armand,<sup>4</sup> Marek Trněný,<sup>5</sup> Tatyana A. Feldman,<sup>6</sup> Stephen M. Ansell,<sup>7</sup> Mariano Provencio,<sup>8</sup> Ulrich Jäger,<sup>9</sup> Jonathon B. Cohen,<sup>10</sup> Kerry J. Savage,<sup>11</sup> Wolfgang Willenbacher,<sup>12</sup> Mariana Sacchi,<sup>13</sup> Anne Sumbul,<sup>13</sup> Eva Domingo Domenech<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Detroit, MI, USA; <sup>2</sup>University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; <sup>3</sup>Costa del Sol Hospital, Marbella, Spain; <sup>4</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; <sup>5</sup>Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic; <sup>6</sup>Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA; <sup>7</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; <sup>8</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; <sup>9</sup>Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>10</sup>Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>11</sup>British Columbia Cancer Agency Centre for Lymphoid Cancer, Vancouver, BC, Canada; <sup>12</sup>Innsbruck University Hospital & OncoTyrol - Center of Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Austria; <sup>13</sup>Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; <sup>14</sup>Institut Català d'Oncologia (ICO), Barcelona, Spain

Presented at the 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition: December 9–12, 2017; Atlanta, GA, USA

# Nivolumab

Entered monotherapy (N=51)

Entered combotherapy (n=50)

Entered follow-up (n=48)

Newly diagnosed cHL (N=51)

Nivolumab monotherapy (4 doses)

Completed monotherapy: n=49/51 (96%)<sup>a</sup>

N-AVD (12 doses)

n=49

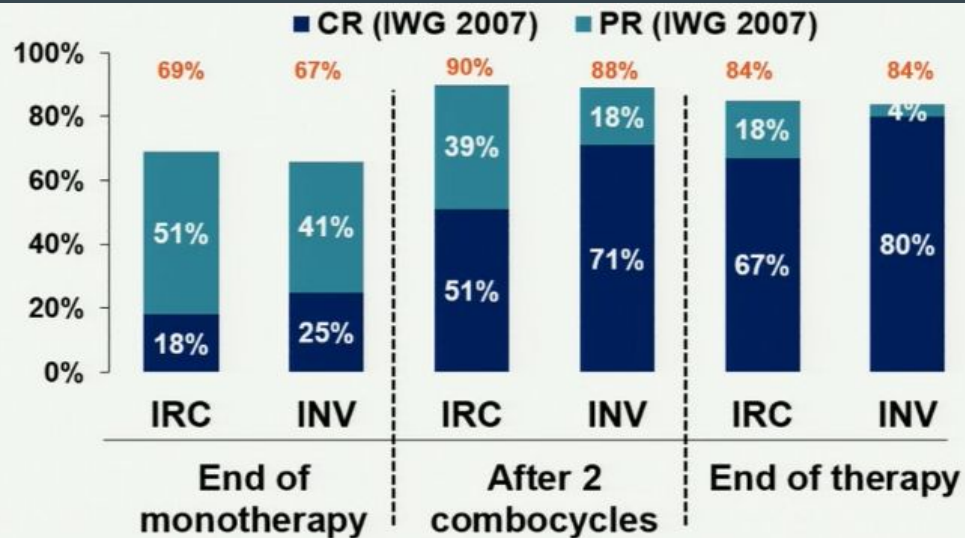
Completed N-AVD: n=44/49

n=1

Completed AVD: n=1/1

Completed combotherapy: n=45/50 (90%)

Follow-up



# Conclusiones

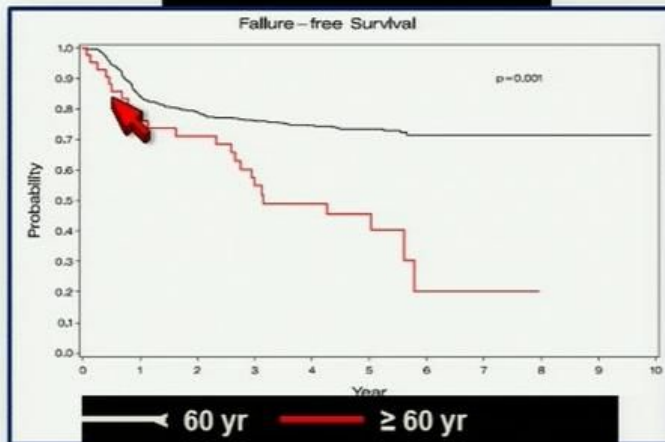
Etapas I-II	ABVD x2	→ Pet2 - /	Pet2 +
No Bulky		AVD x2	Esc BEACOPP x 2 + RT (¿?) ICE x 3 → ASCT + RT
Bulky		AVD x4	Esc BEACOPP x4 + RT (¿?) ICE x 3 → ASCT + RT

# Conclusiones

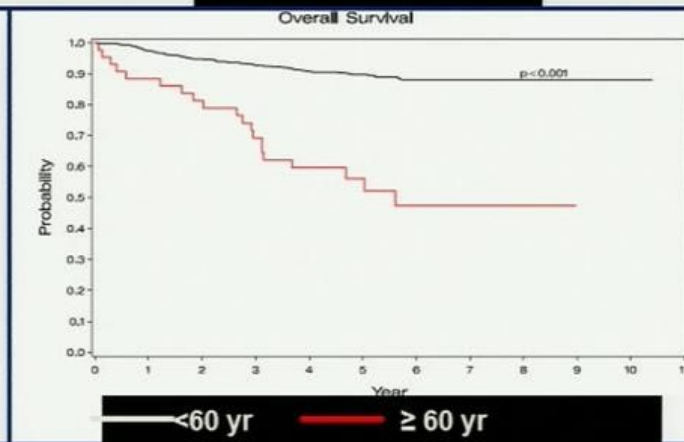
Etapas III -IV → ABVD x 2 →	PET2(-) /	PET2(+) (18% pctes)
		AVD x 4 ICE + ASCT
IPS 4-7 → EscBEACOPP x	2 ABVD	x4 EscBEACOPP x 4
→ Bv+AVD x 6		

# LH en adulto mayor

## Failure-free survival



## Overall survival



		< 60 years	≥ 60 years	P
FFS	3-year	76%	56%	0.002
	5-year	74%	48%	
OS	3-year	93%	70%	<0.0001
	5-year	90%	58%	

Toxicidad Pulmonar en pacientes > 60á

- 32% incidencia, toxicidad pulmonar por BLeo

- 21% Toxicidad Pulmonar G3-4

- 25% mortalidad entre estos

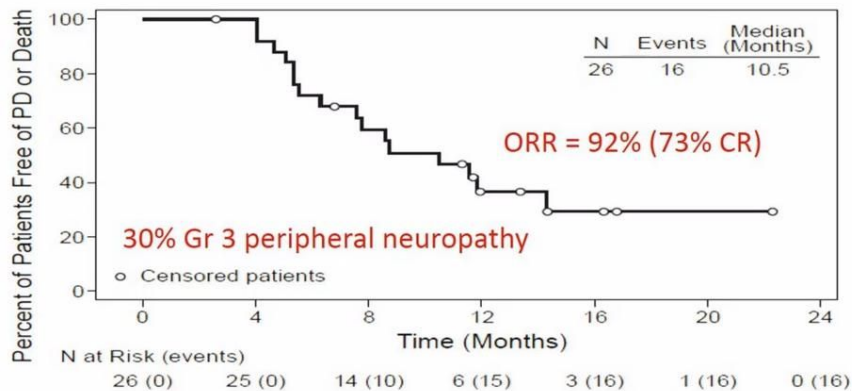
Evans AM BLOOD 2012

Stamaloullas A BJH 2015



## Phase 2 of Front-line Single Agent BV

Elig: age  $\geq 60$  (med age 78), 63% stage 3-4



Buen % Respuestas

Poca duración de éstas

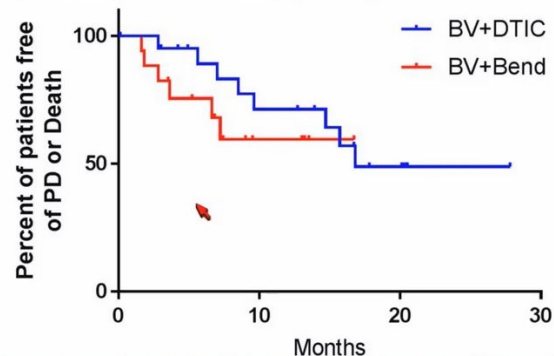
Forero - Torres Blood 2015

Bv Benda - Cerrado por excesiva toxicidad

Friedberg

## Phase 2 Front-line BV + DTIC and BV + Benda

Age  $\geq 60$ , "most" stage 3-4, 50% 3+ comorbidities



BV + Benda closed prematurely due to excessive toxicity (SAEs 60%)

>60 años

Etapas IIb a IV

Bv x 2 → AVD x 6 → Bv x 4

Evens AM et al Blood 2017

## Progression-free and overall survival (ITT)

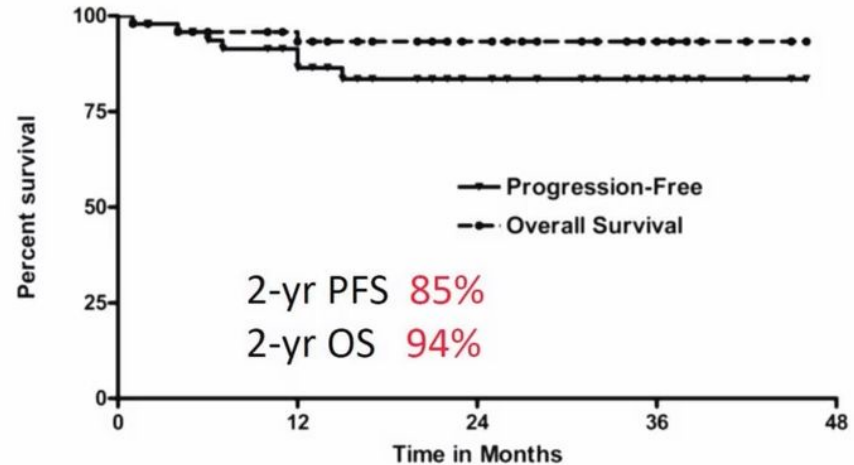
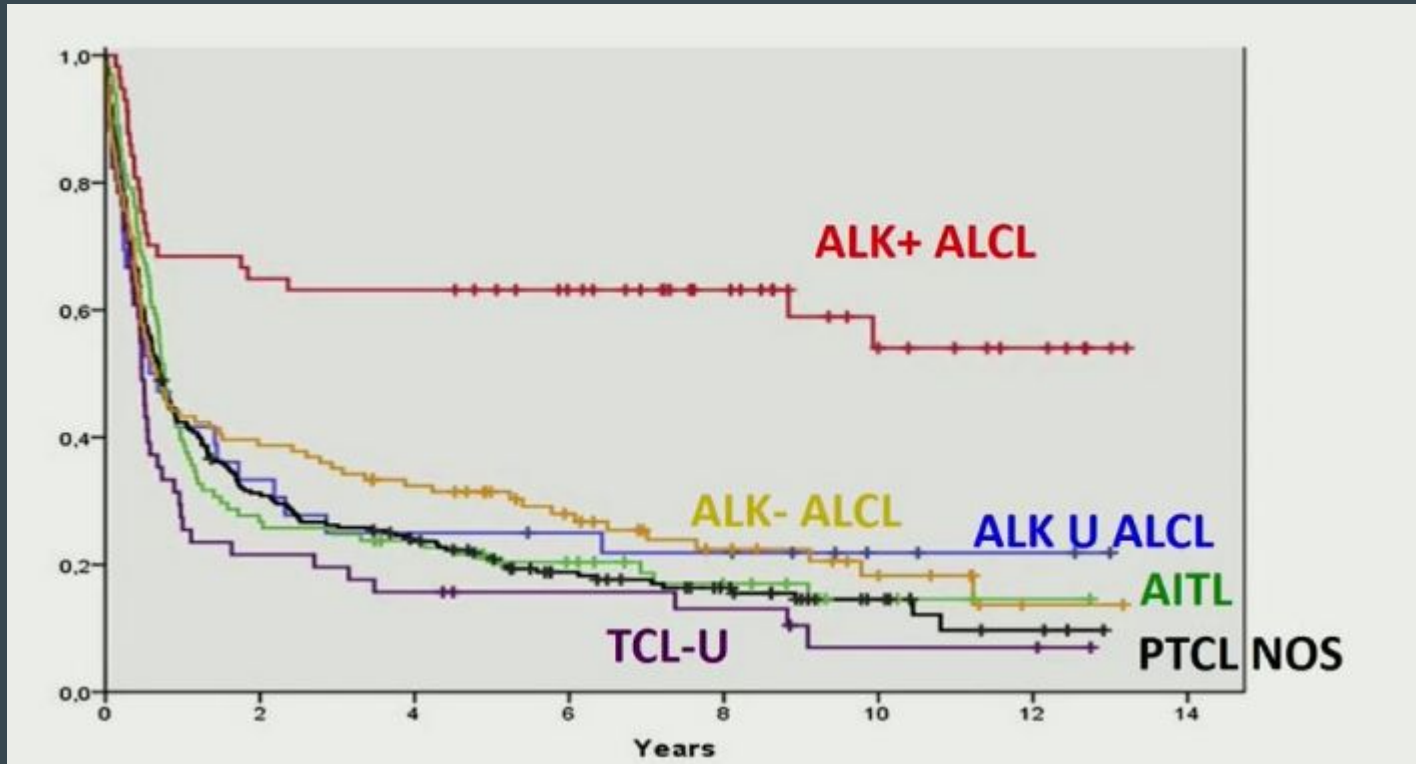


Figure. Kaplan-Meier curves for PFS and OS for all patients (n=48).

# Linfoma No Hodgkin T Periférico

# Registro nacional sueco



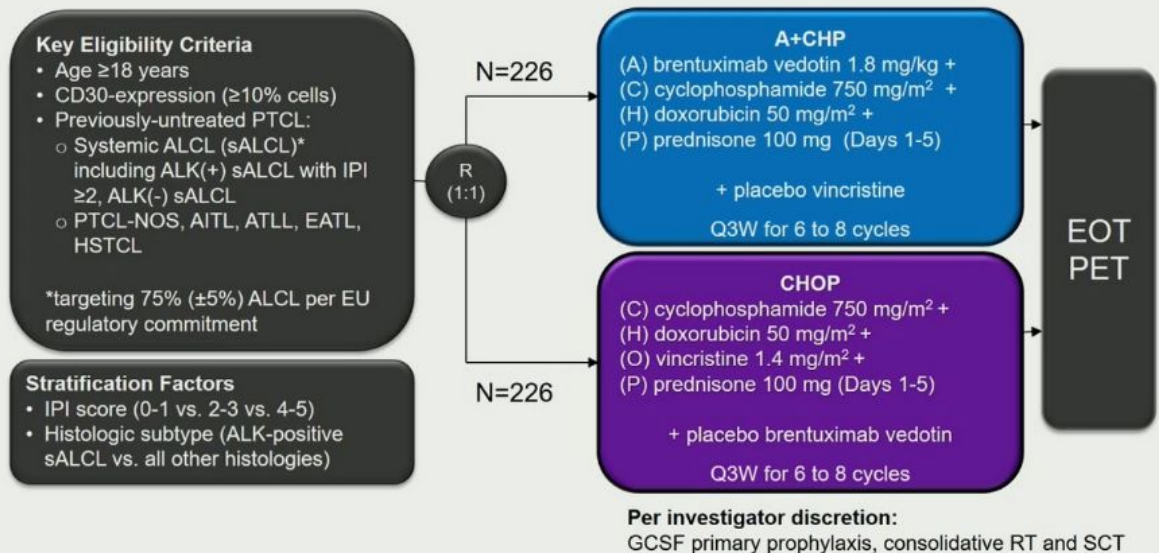
# ECHELON -2

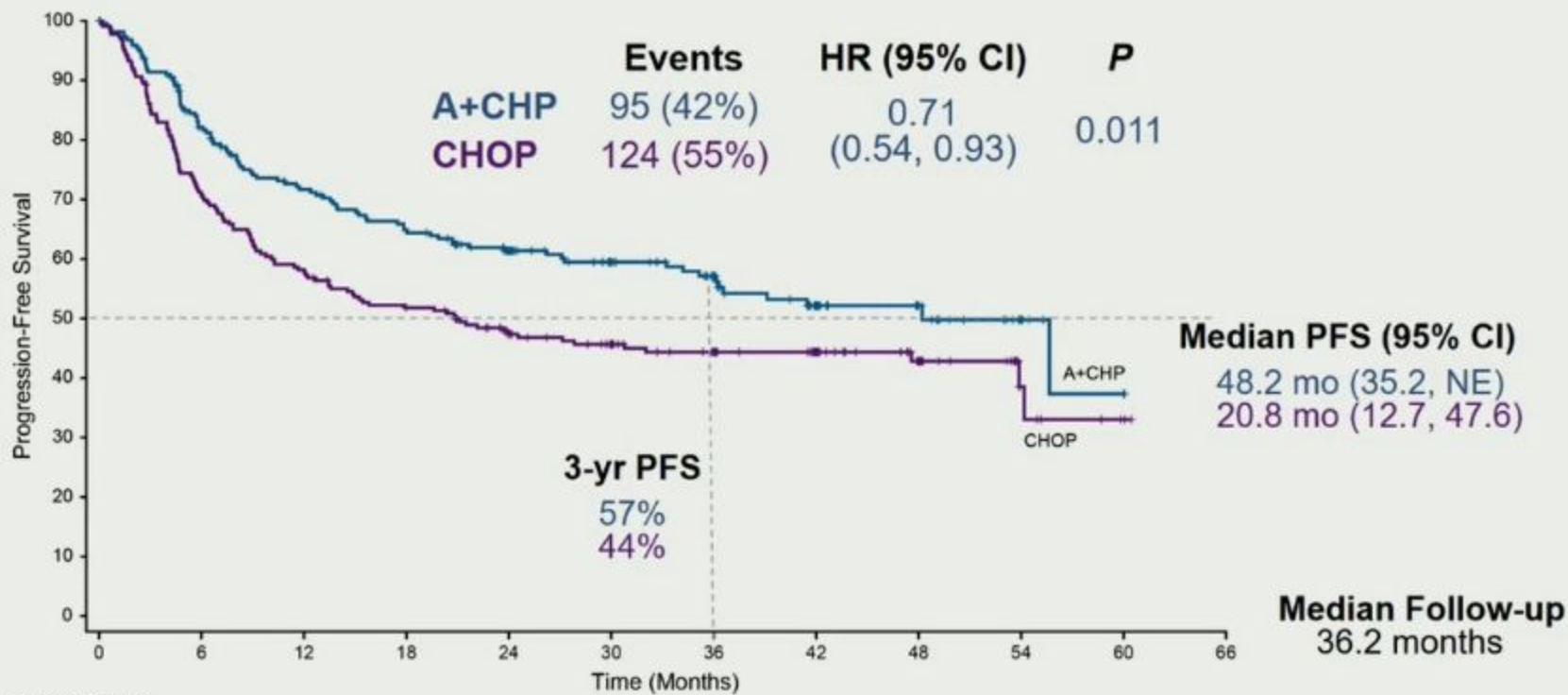
PTCL CD30+, en 1° linea,

Brentuximab Vedotin + CHP

vs CHOP

## ECHELON-2 Study Design (NCT01777152)





**N at Risk (Events)**

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
A+CHP	226(0)	175(39)	149(61)	134(75)	108(82)	81(85)	64(88)	38(93)	24(93)	9(94)	3(95)	0(95)
CHOP	226(0)	157(65)	129(93)	112(107)	87(116)	75(119)	63(121)	44(121)	26(122)	7(123)	2(124)	0(124)

# Conclusion

Bv- CHP nuevo estándar de tratamiento en 1ª línea para pacientes con PTCL CD 30+