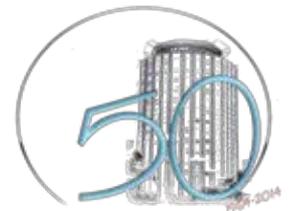


# Aproximación terapéutica al linfoma difuso de células grandes

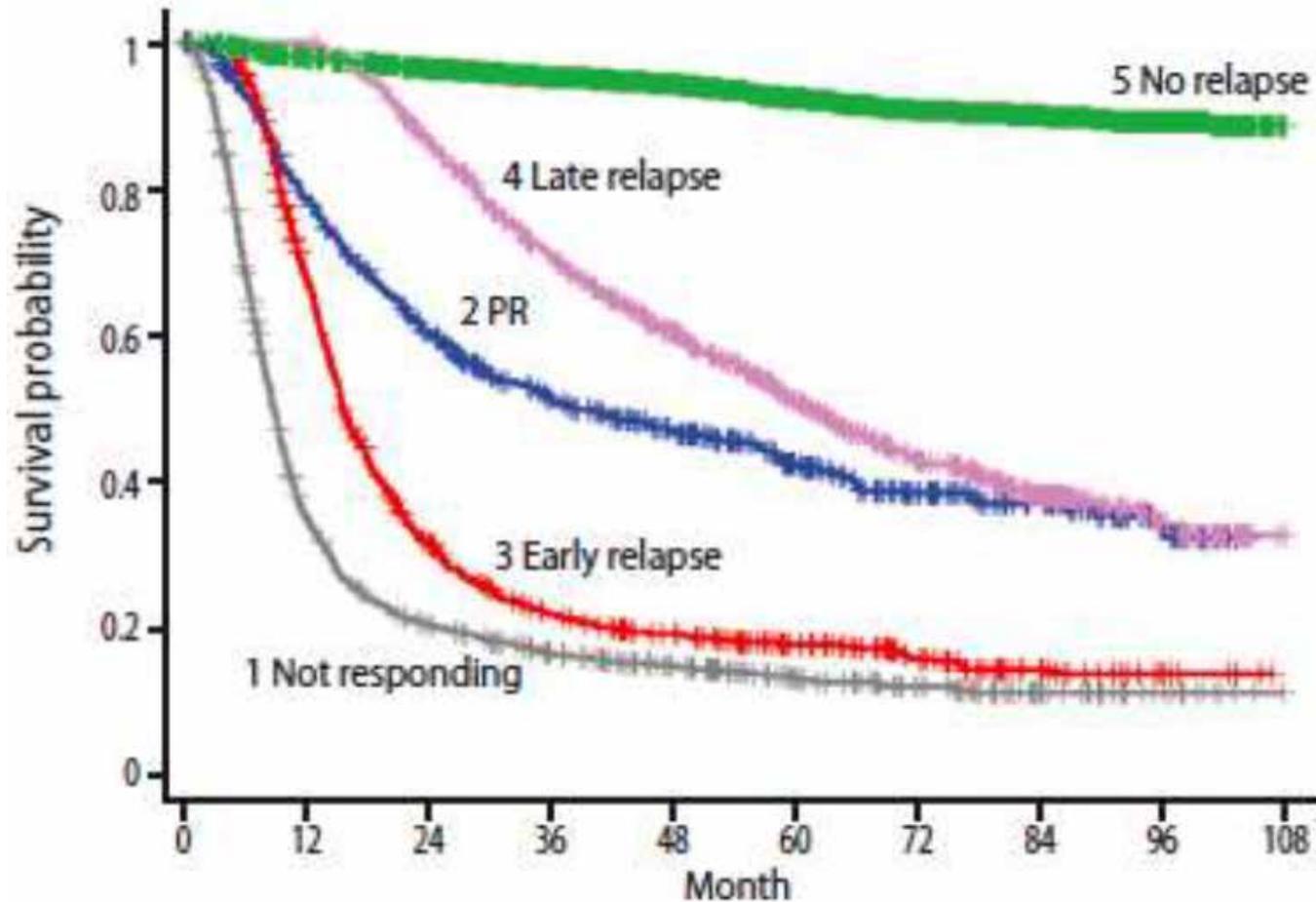
Miguel A. Canales  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid, España



# Conflictos de interés

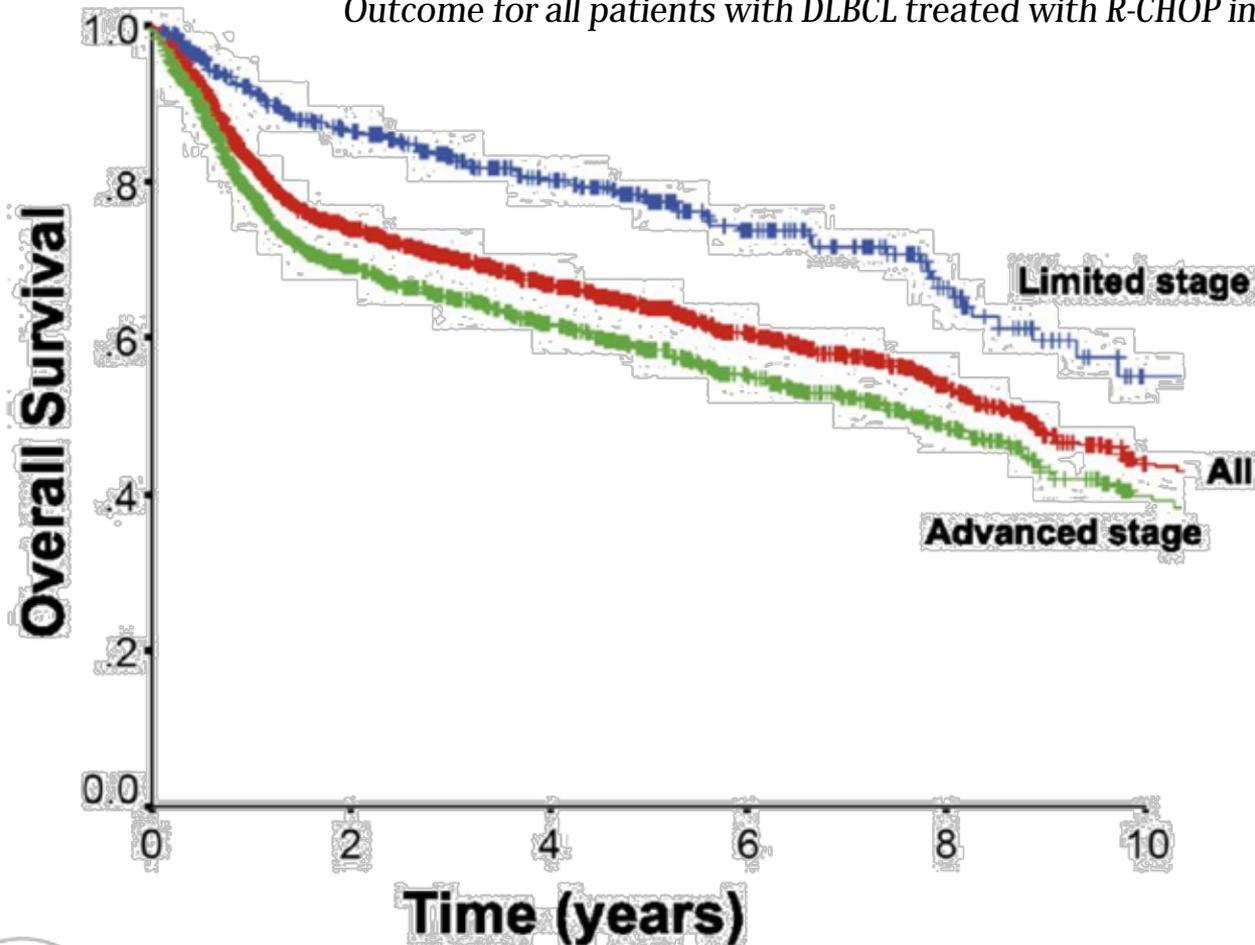
Honorarios como ponente	Celgene, Gilead, Janssen, Roche, Takeda
Consultor o asesor remunerado	Celgene, Janssen, Roche, Sanofi
Ayudas a investigación	NA
Ayudas a formación continuada	Janssen, Roche, Sanofi

# ¿Cuál debe ser el objetivo terapéutico en el linfoma B difuso de células grandes?



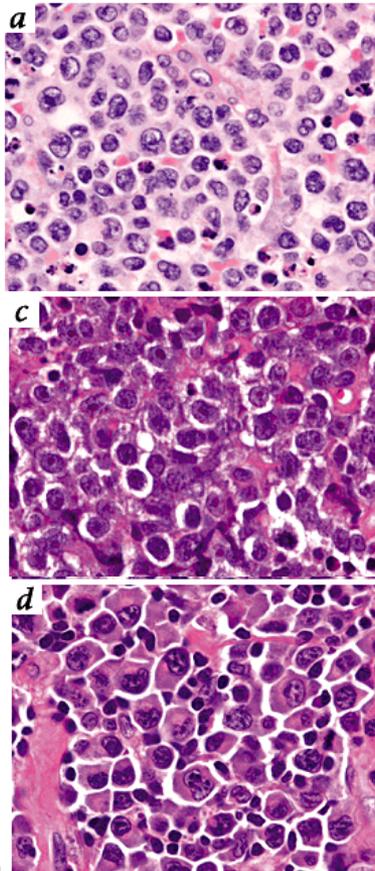
# Al menos un tercio de pacientes con LBDCG no se curan con R-CHOP

Outcome for all patients with DLBCL treated with R-CHOP in BC (2001-2013)

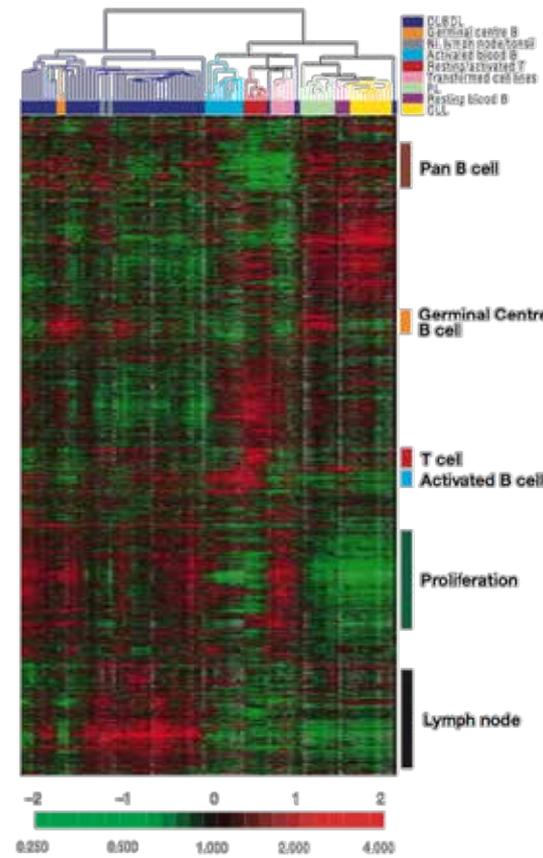


# LBDCG: una enfermedad extraordinariamente heterogénea

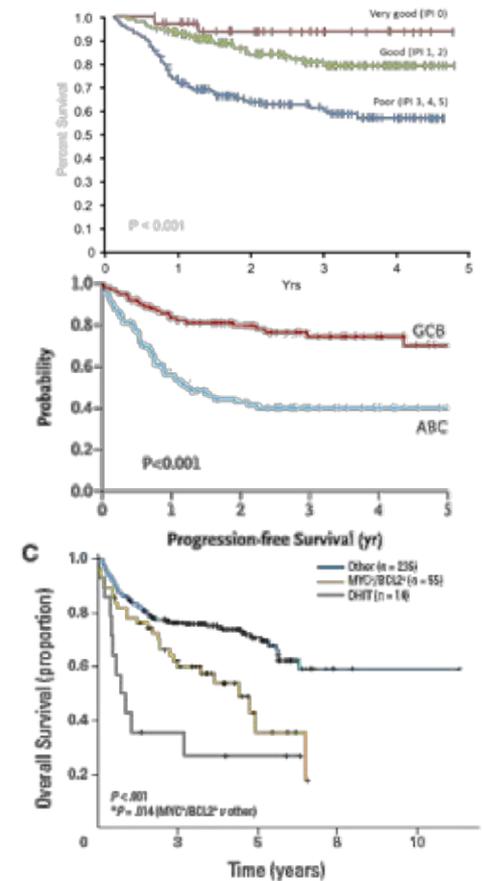
Heterogeneidad histológica



Heterogeneidad molecular



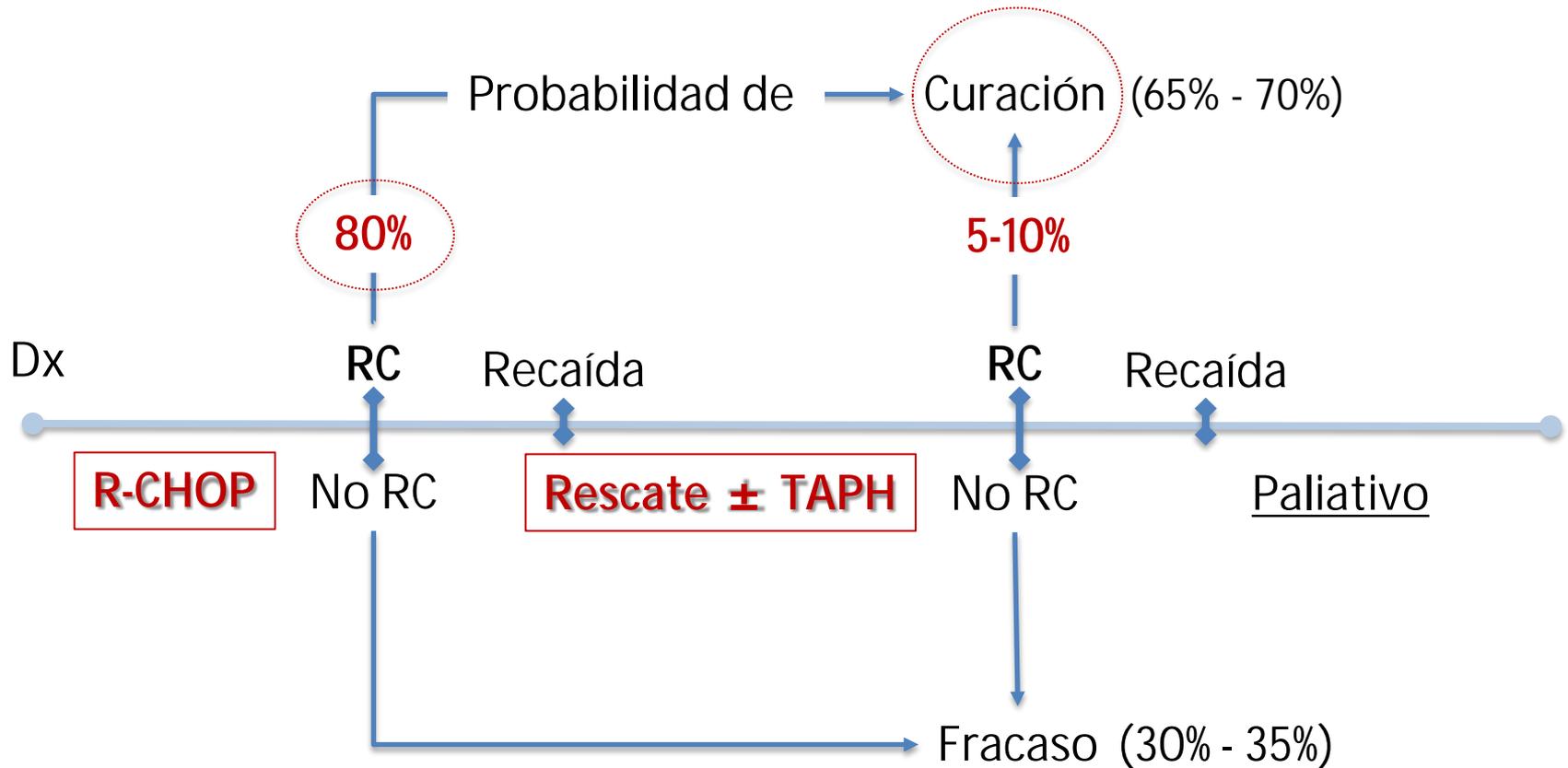
Heterogeneidad clínica



# R-CHOP no ha mejorado el pronóstico de todos los pacientes con LBDCG

<i>Subgrupo de riesgo</i>	<i>Supervivencia global</i>
IPI 4-5	59% a 3 años
R-IPI 3-5	55% a 4 años
NCCN-IPI $\geq 6$	38% a 5 años
LBDCG tipo ABC	48% a 5 años
Linfomas <i>doble-hit</i>	27% a 5 años

# En el linfoma B difuso de células grandes, ¿tenemos solo una oportunidad?



# R-CHOP-21 como tratamiento estándar

---

- ✓ En pacientes mayores de 60 años, según los datos de varios estudios aleatorizados:
  - R-CHOP vs. CHOP (GELA LNH 98-5)<sup>1,2</sup>
  - R-CHOP ± R-mantenimiento (ECOG/CALGB 4494)<sup>3</sup>
  - R-CHOP21 vs. R-CHOP14 (LNH03-6B)<sup>4</sup>
- ✓ En pacientes jóvenes (18-60) de bajo riesgo (aaIPI 0-1) de acuerdo a los resultados del ensayo MInT<sup>5</sup>
- ✓ ¿Hay evidencias para proponer R-CHOP-21 como estándar en pacientes jóvenes de alto riesgo?

1. Coiffier B, et al. N Engl J Med 2002;346:235–42
2. Coiffier B, et al. Blood 2010;116:2040–5
3. Habermann TM, et al. J Clin Oncol 2006;24:3121–7
4. Delarue R, et al. Lancet Oncol 2013;14:525–33
5. Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol 2006;7:379–91

# Es necesario mejorar R-CHOP en pacientes con LBDCG de alto riesgo

R-IPI	Grupo de riesgo	SG 3a (%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt;60</li> <li>• LDH elevada</li> <li>• Estadios III-IV</li> <li>• PS 2-4</li> <li>• Extranodal &gt;1</li> </ul>	Bajo riesgo (0)	94
	Intermedio (1-2)	79
	Alto riesgo (3-5)	55
aaIPI	Grupo de riesgo	SG 3a (%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH elevada</li> <li>• Estadio III-IV</li> <li>• PS 2-4</li> </ul>	Bajo riesgo (0)	98
	Bajo-interm (1)	92
	Alto-interm (2)	75
	Alto riesgo (3)	75
NCCN-IPI	Grupo de riesgo	SG 3a (%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad, rangos</li> <li>• LDH normalizada</li> <li>• Estadios III-IV</li> <li>• Extranodal</li> <li>• PS <math>\geq</math>2</li> </ul>	Bajo 0-1	94
	Bajo-interm 2-3	72
	Alto-interm 4-5	54
	Alto $\geq$ 6	35

# Estrategias para mejorar los resultados con R-CHOP

R (X) -  
CHOP

Independiente  
de célula de  
origen

Terapias  
dirigidas  
(GCB / ABC)

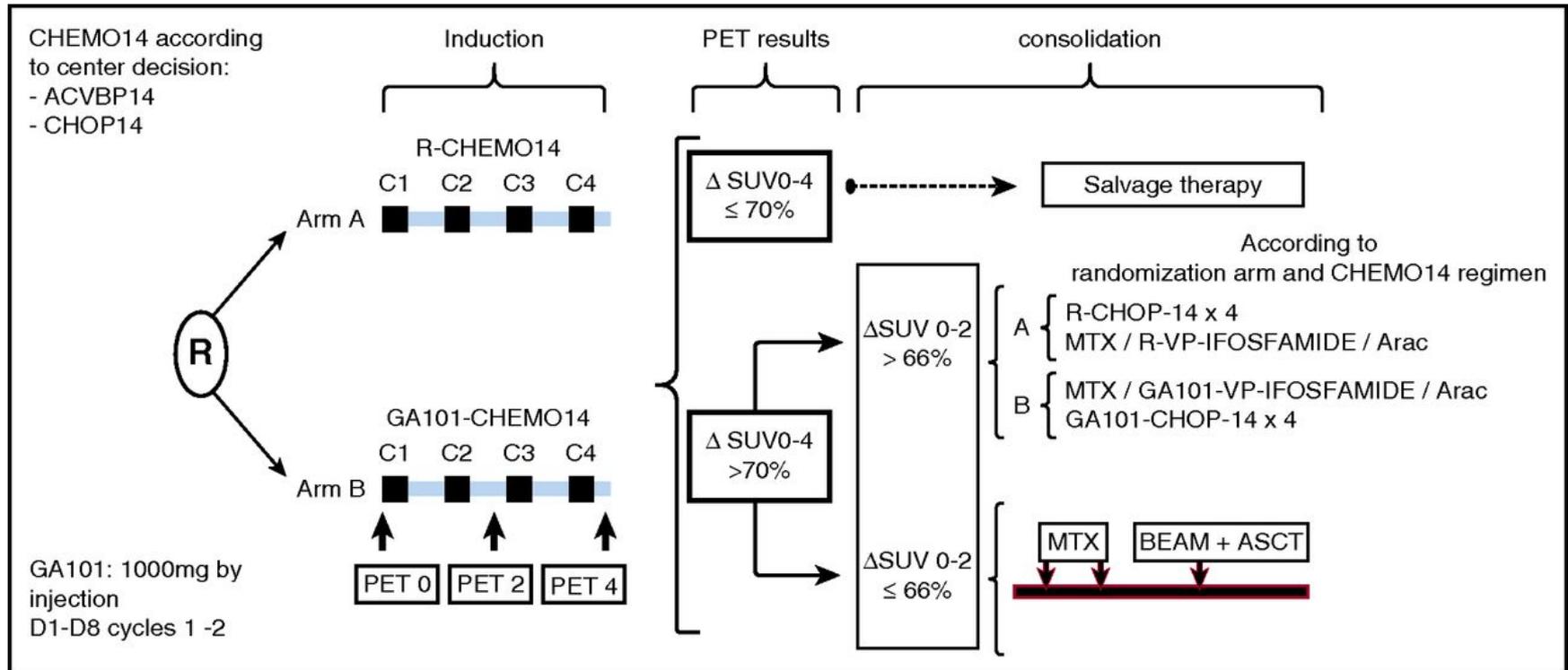
Estrategias  
PET -  
dirigidas

TMTV (basal)  
PET *interim*



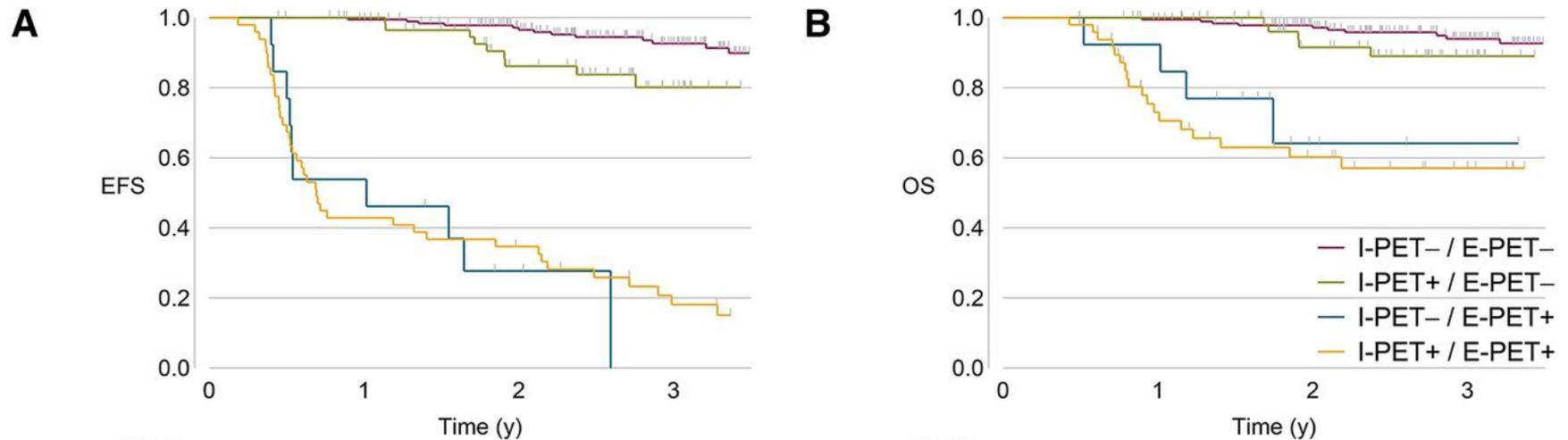
Intensificar (VPP?)  
o desescalar (VPN)  
tratamiento

# Ensayo GAINED: ejemplo de estrategia terapéutica dirigida por PET



# ¿PET intermedia o PET final? Esa es la cuestión

Kaplan–Meier plots of EFS (A) and OS (B) for cases stratified by both I-PET and E-PET



49 (79%) of 62 PET EOT positive patients had a positive iPET

58 (54%) of 107 of iPET positive patients shift to negative PET at the EOT

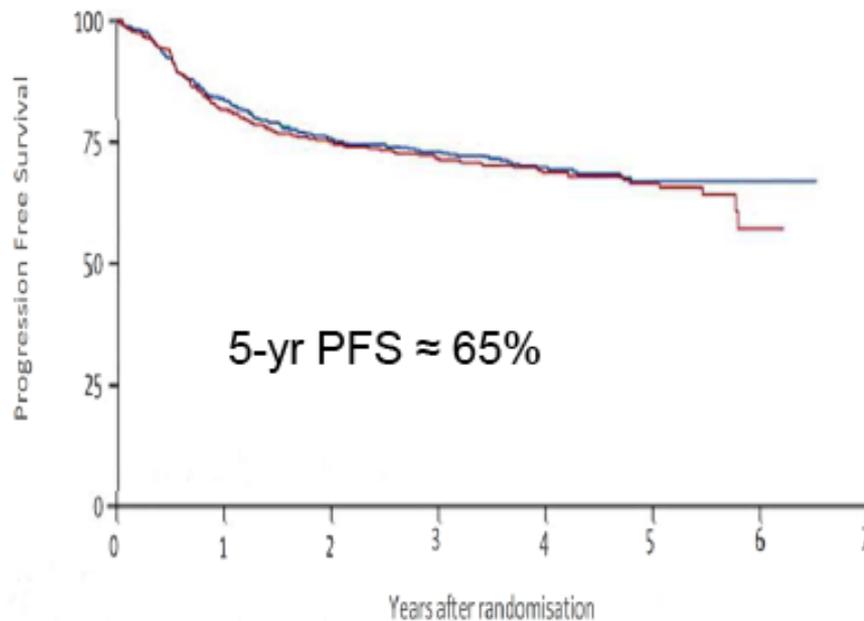
# Estrategias 'convencionales' para mejorar R-CHOP (no dirigidas por origen celular)

---

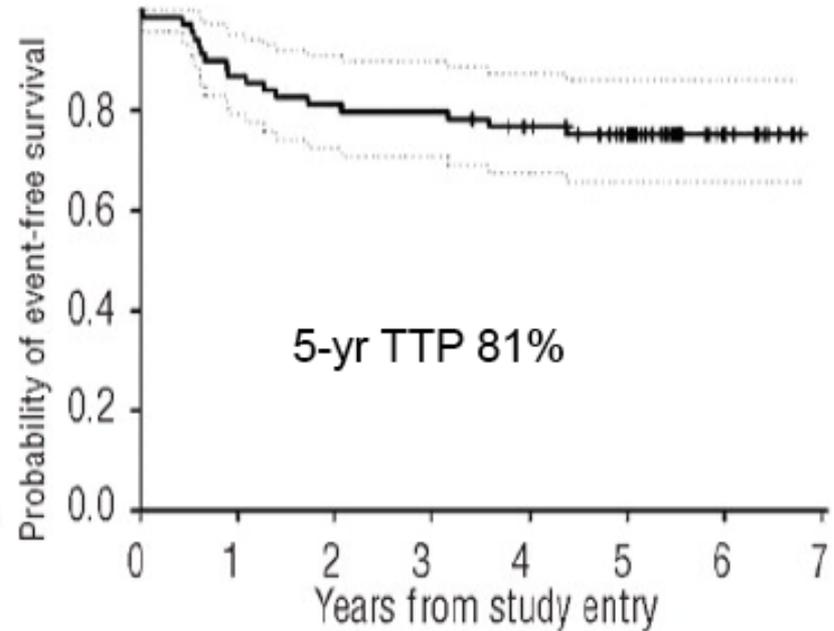
- ✓ Intensificar quimioterapia: DA-EPOCH-R vs. R-CHOP (estudio CALGB/Alliance 50303)
- ✓ Consolidación con trasplante (autólogo)
- ✓ Sustituir anti-CD20 (obinutuzumab) (estudio GOYA)
- ✓ Tratamiento de mantenimiento
  - Enzastaurina (PRELUDE)
  - Everolimus (PILLAR-2)
  - Lenalidomida (REMARC)

# Justificación para la comparación R-CHOP vs. DA-EPOCH-R (CALGB 50303)

Multicenter Phase 3  
**R-CHOP** (14 vs. 21)



Multicenter Phase 2  
**DA-EPOCH-R**



# CALGB/Alliance 50303

## Esquemas de tratamiento

	R-CHOP x 6 (mg/m <sup>2</sup> )	DA-EPOCH-R x 6 DL1 (mg/m <sup>2</sup> )
Rituximab	375	375
Cyclophosphamide	750	750 *
Doxorubicin	50	10/d CI D1-4*
Etoposide		50/d CI D1-4*
Vincristine	1.4 (2 mg cap)	0.4/d CI D1-4 (no cap)
Prednisone	40 D1-5	60 BID D1-5
GCSF	PRN	Days ≈ 6-12

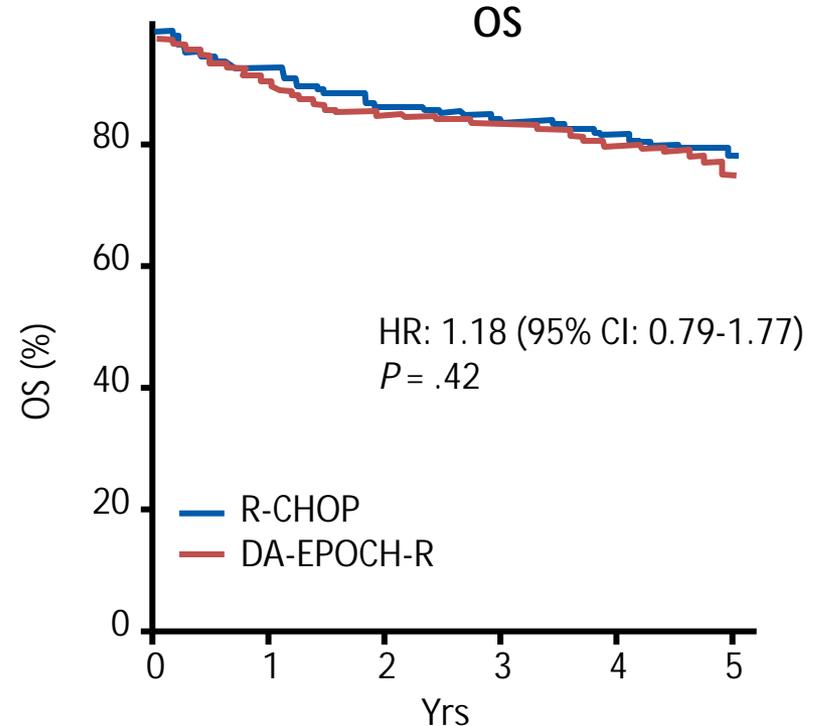
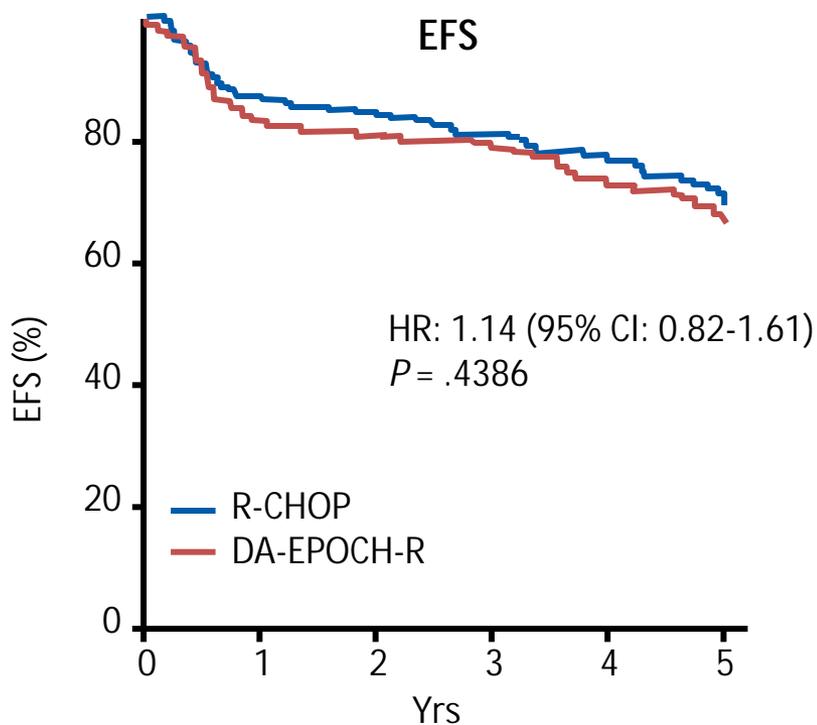
- \* Escalated by 20% if nadir ANC >0.5; de-escalated if ANC <0.5 > 3 days
- CI: Continuous infusion
- CNS prophylaxis (IT MTX x 4 doses, D1 of C3-6) required if
  - ≥ 2 extranodal sites AND elevated LDH or bone marrow or testicular involvement

# CALGB/Alliance 50303

## Efectos adversos

Event	R-CHOP	DA-EPOCH-R	P-value
Treatment related deaths*	2%	2%	0.975
ALL Gr 3-4	76.3%	96.5%	<0.001
Hematologic	73.1%	97.7%	<0.001
Non-Hematologic	41.3%	70.9%	<0.001
ANC	68%	96%	<0.001
Platelets	11%	65%	<0.001
Febrile neutropenia	17%	35%	<0.001
Infection	11%	14%	0.169
Mucositis	2%	6%	0.011
Neuropathy - sensory	2%	14%	<0.001
Neuropathy - motor	1%	8%	<0.001

# CALGB/Alliance 50303: Ausencia de beneficio de DA-EPOCH-R sobre R-CHOP



Arm	N	Events, n	3 Yrs (95% CI)	5 Yrs (95% CI)
R-CHOP	233	64	0.81 (0.75-0.85)	0.69 (0.62-0.75)
DA-EPOCH-R	232	70	0.79 (0.73-0.84)	0.66 (0.59-0.72)

Arm	N	Events, n	3 Yrs (95% CI)	5 Yrs (95% CI)
R-CHOP	233	44	0.85 (0.80-0.89)	0.80 (0.74-0.85)
DA-EPOCH-R	232	50	0.85 (0.79-0.89)	0.76 (0.70-0.71)

\*Median follow-up 5 yrs

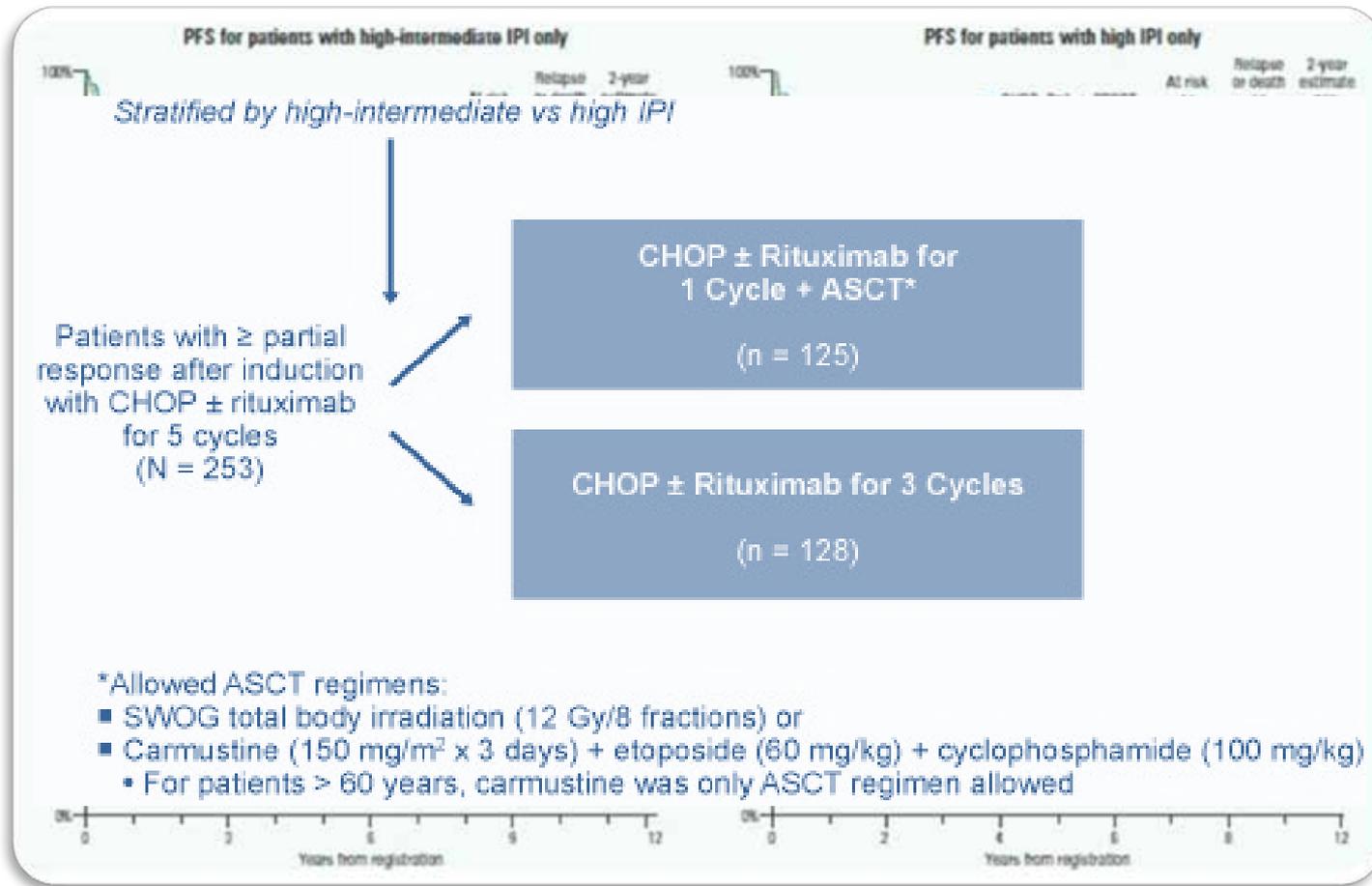


# Papel de TPH como tratamiento de consolidación de primera línea

	RC (%)		SLP (%)		SG (%)	
	TPH	Estándar	TPH	Estándar	TPH	Estándar
GOELAMS <sup>1</sup>	67	54	72	72	83	83
FIL DLCL04 <sup>2</sup>	76	72	72	65	78	77
GITIL <sup>3</sup>	78	76	75	65	77	74
SWOG 9704 <sup>4</sup>	75	71	72	62	74	71

1. Le Gouill, et al. J Clin Oncol 2011;29: abstract 8003
2. Chiappella A, et al. Lancet Oncol 2017.doi 10.1016/S1470-2045(17)30444-8
3. Cortelazzo S, et al. J Clin Oncol 2016;34:4015–22
4. Stiff PJ, et al. N Engl J Med 2013;369:1681–90

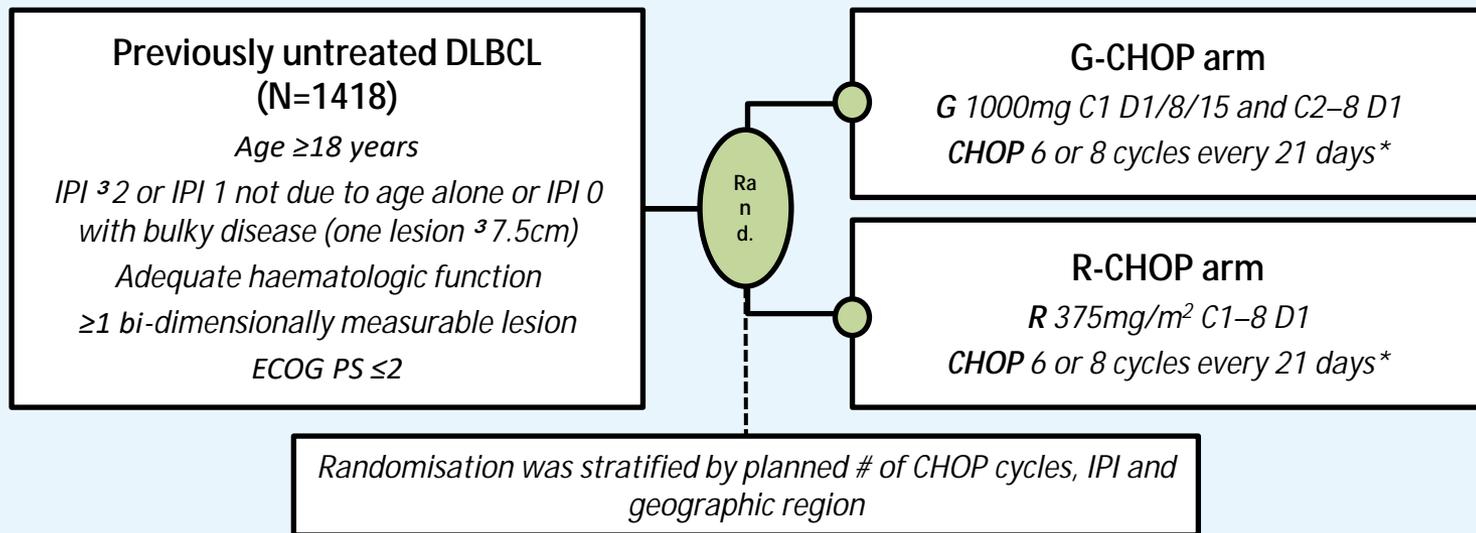
# ¿TPH en pacientes jóvenes de alto riesgo? CHOP ± R ± trasplante (SWOG 9704)



# Diseño del estudio GOYA

## G-CHOP vs. R-CHOP

Global, open-label, randomised Phase III study in 1L DLBCL pts



### Primary endpoint

- PFS<sup>†</sup> (INV-assessed)

### Secondary endpoints

- PFS<sup>†</sup> (IRC-assessed)
- OS, EFS, DFS, DoR
- ORR/CR<sup>†</sup> at EOT (+/- FDG-PET)
- Safety
- PFS by COO (subtypes determined by gene expression profiling [Nanostring])

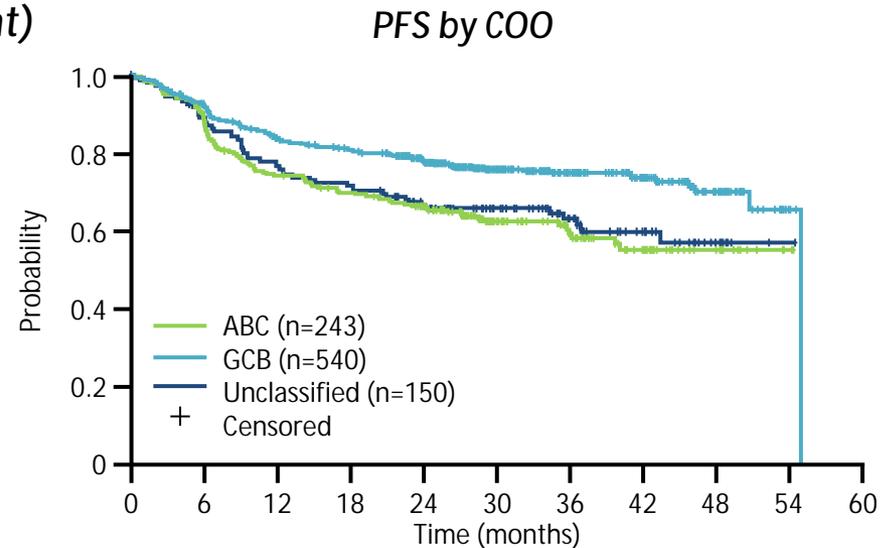
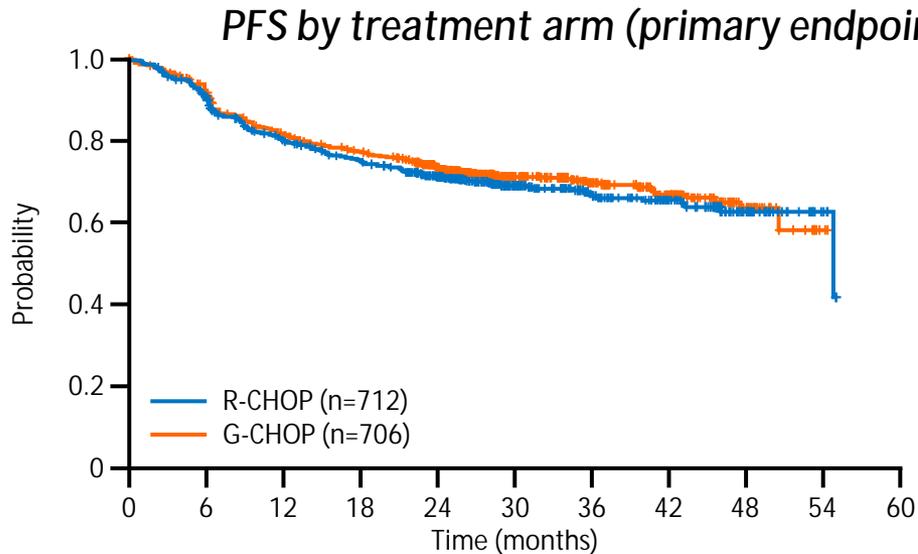
\*Number of cycles pre-planned in advance for all pts at each site

<sup>†</sup>Response and disease progression assessed using a modified version of the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson BD et al. 2007)

R-CHOP, rituximab + CHOP; G-CHOP, obinutuzumab + CHOP

Vitolo U, et al. ASH 2016 (abstract 470)

# La combinación de obinutuzumab con CHOP no mejora los resultados



	R-CHOP, n=712	G-CHOP, n=706
Pts with event, n (%)	215 (30.2)	201 (28.5)
3-yr PFS, %	66.9	69.6
HR (95% CI), p-value*	0.92 (0.76, 1.11) p=0.39	

	ABC, n=243	GCB, n=540	Unclassified, n=150
Pts with event, n (%)	92 (37.9)	129 (23.9)	54 (36.0)
3-yr PFS, %	59.3	75.0	63.2
HR (95% CI) <sup>†</sup>			
ABC vs GCB		1.71 (1.30, 2.23)	
Unclassified vs GCB		1.57 (1.14, 2.16)	

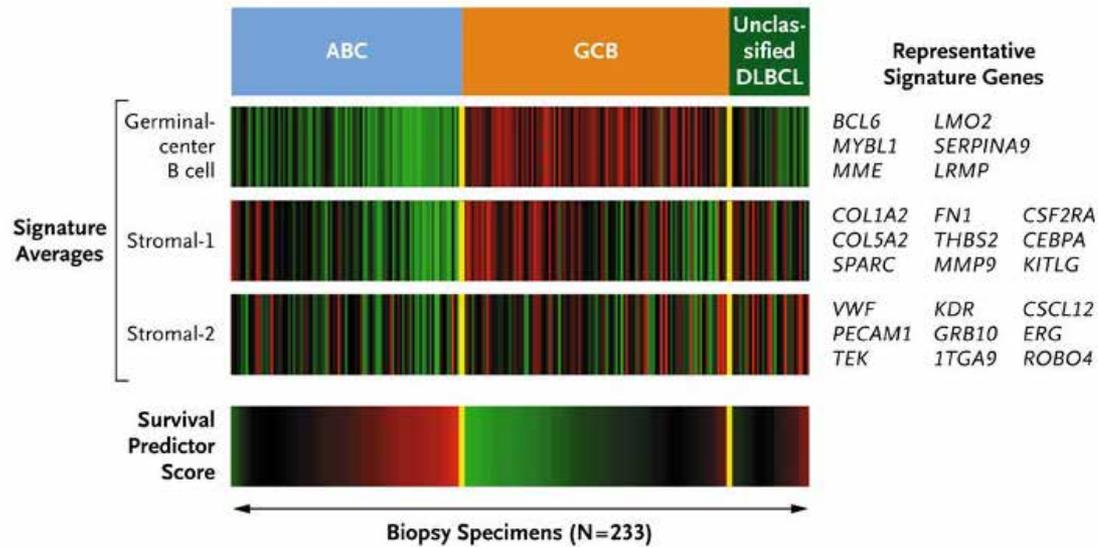
\*Stratified analysis; stratification factors: IPI score, planned # CHOP cycles

<sup>†</sup>Unstratified analysis

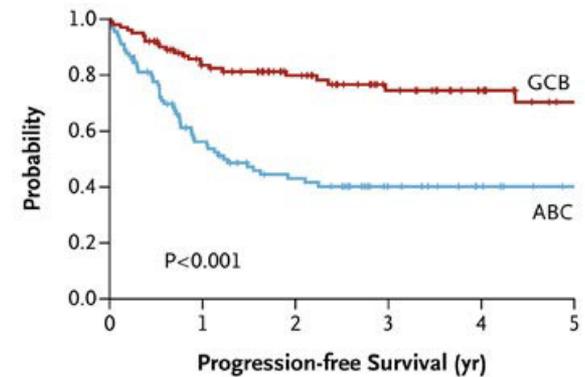
Vitolo U, et al. ASH 2016 (abstract 470)

# La célula de origen (GEP: GCB vs. ABC) ¿predice los resultados con R-CHOP?

A Gene-Expression Signatures and Survival



Survival after R-CHOP



DLBCL Subtype	3-Yr Progression-free Survival (%)
GCB	74
ABC	40

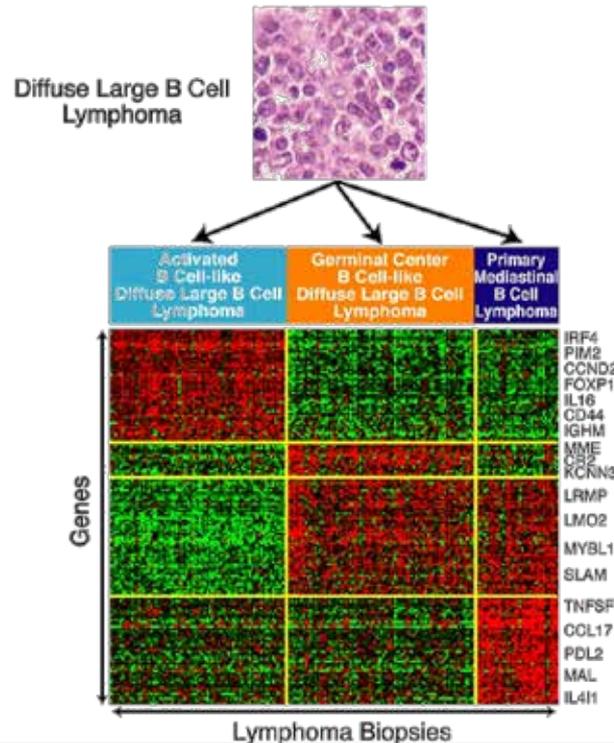
Estudio retrospectivo, análisis por GEP



# Los mecanismos patogénicos de los subtipos GCB y ABC son distintos

## LBDCG-ABC

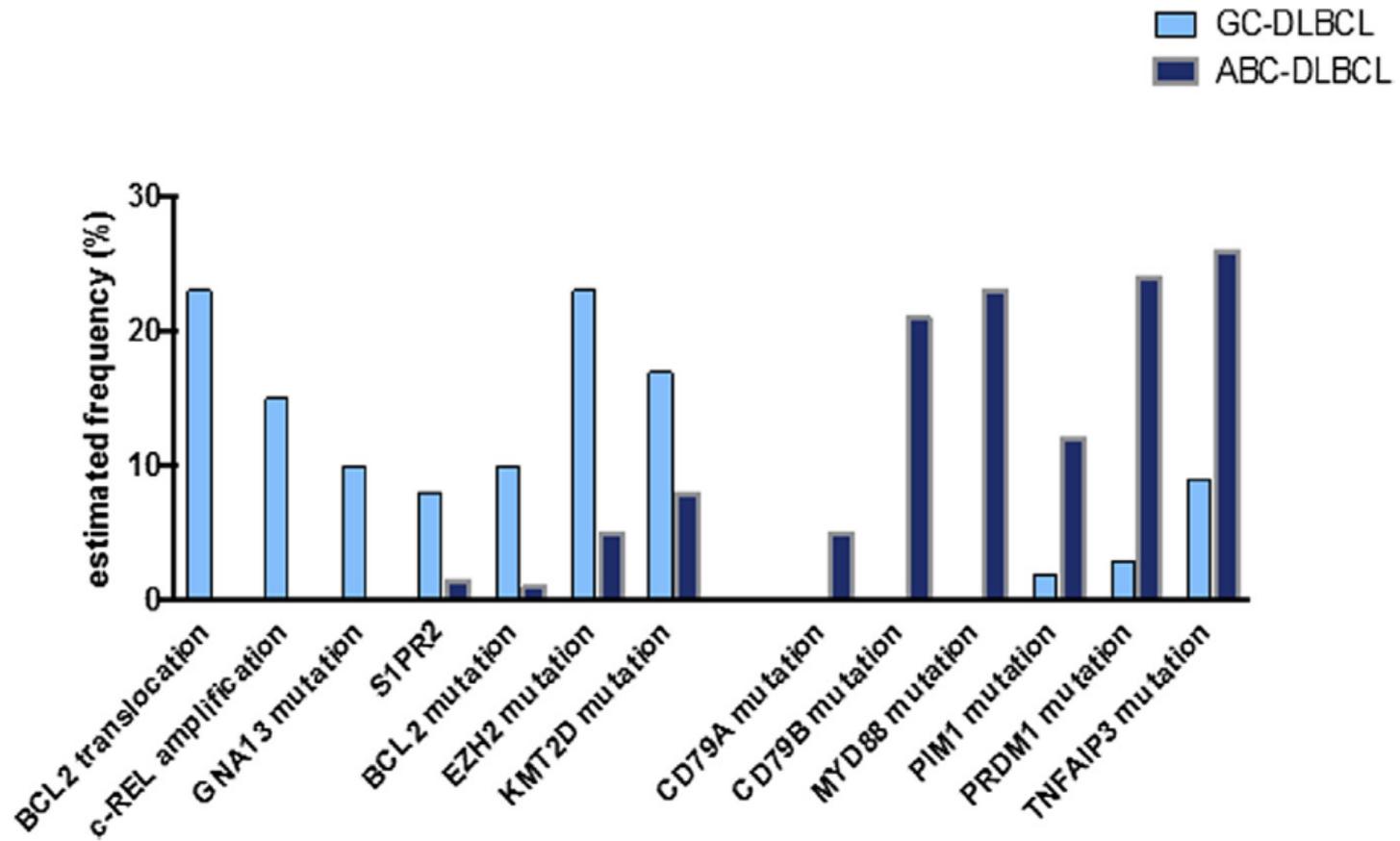
- amplificación *BCL2*
- activación NF-kB (STAT3, IRF4)
- ganancia/amp 19q (SPIB)
- trisomía 3 (FOXP1)
- del *INK4A-ARF*
- Aumento *AID*



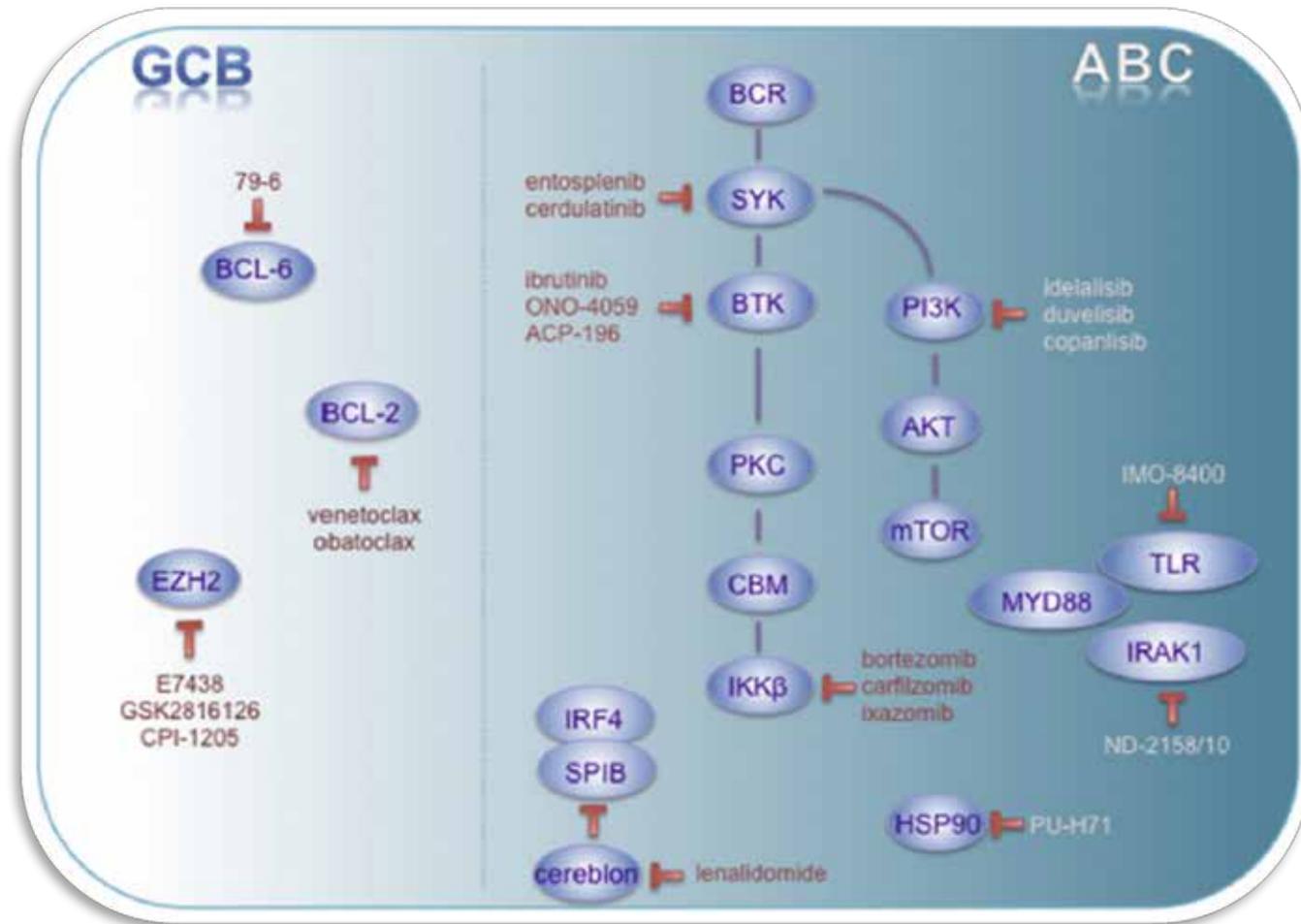
## LBDCG-GCB

- traslocación *BCL2*
- amp miR 17-92 (activación mTOR)
- del *PTEN*
- del *ING1*
- ganancia o amp *MDM2*
- mut *P53*

# Alteraciones genéticas en LBDCG

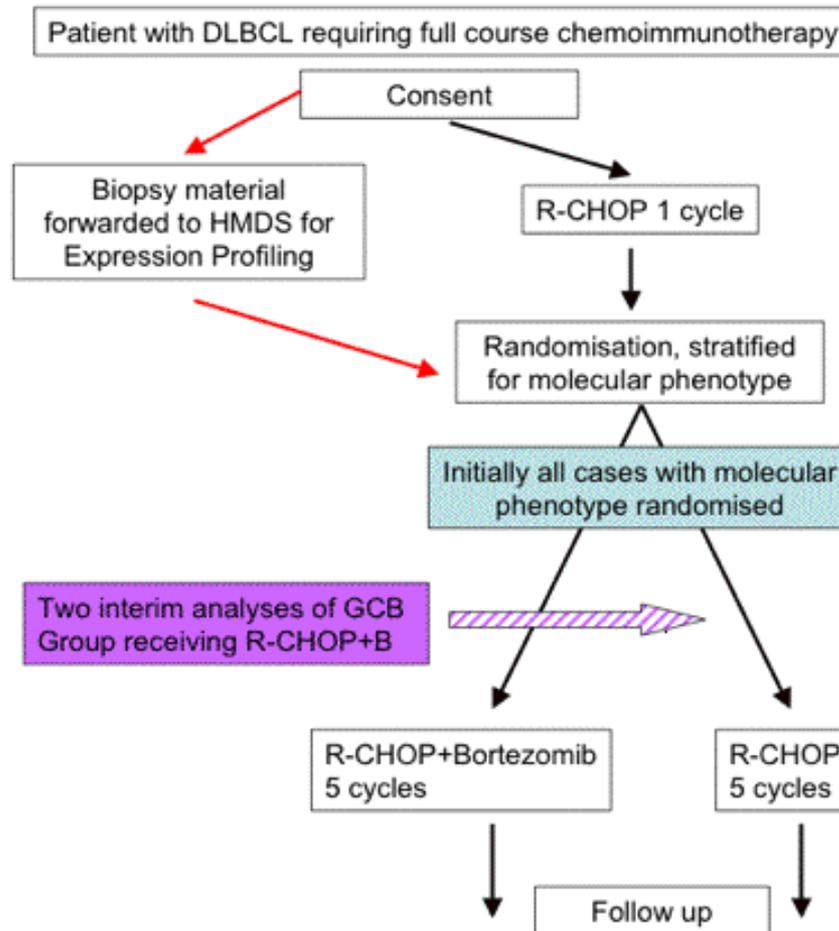


# Estrategias para mejorar R-CHOP-21 basadas en la célula de origen



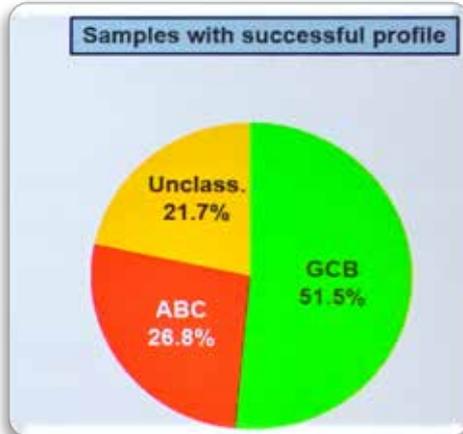
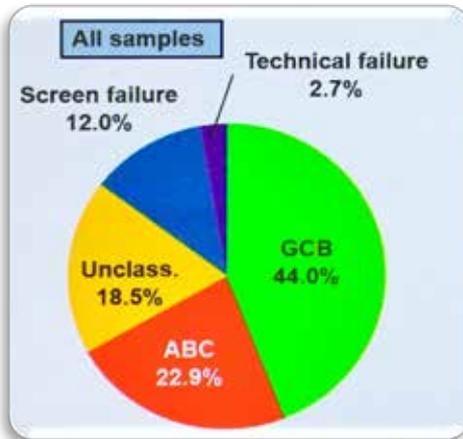
# Incorporación de bortezomib al tratamiento del LBDCG

*Estudio REMoDL-B*  
(UK NCRI y SAKK)

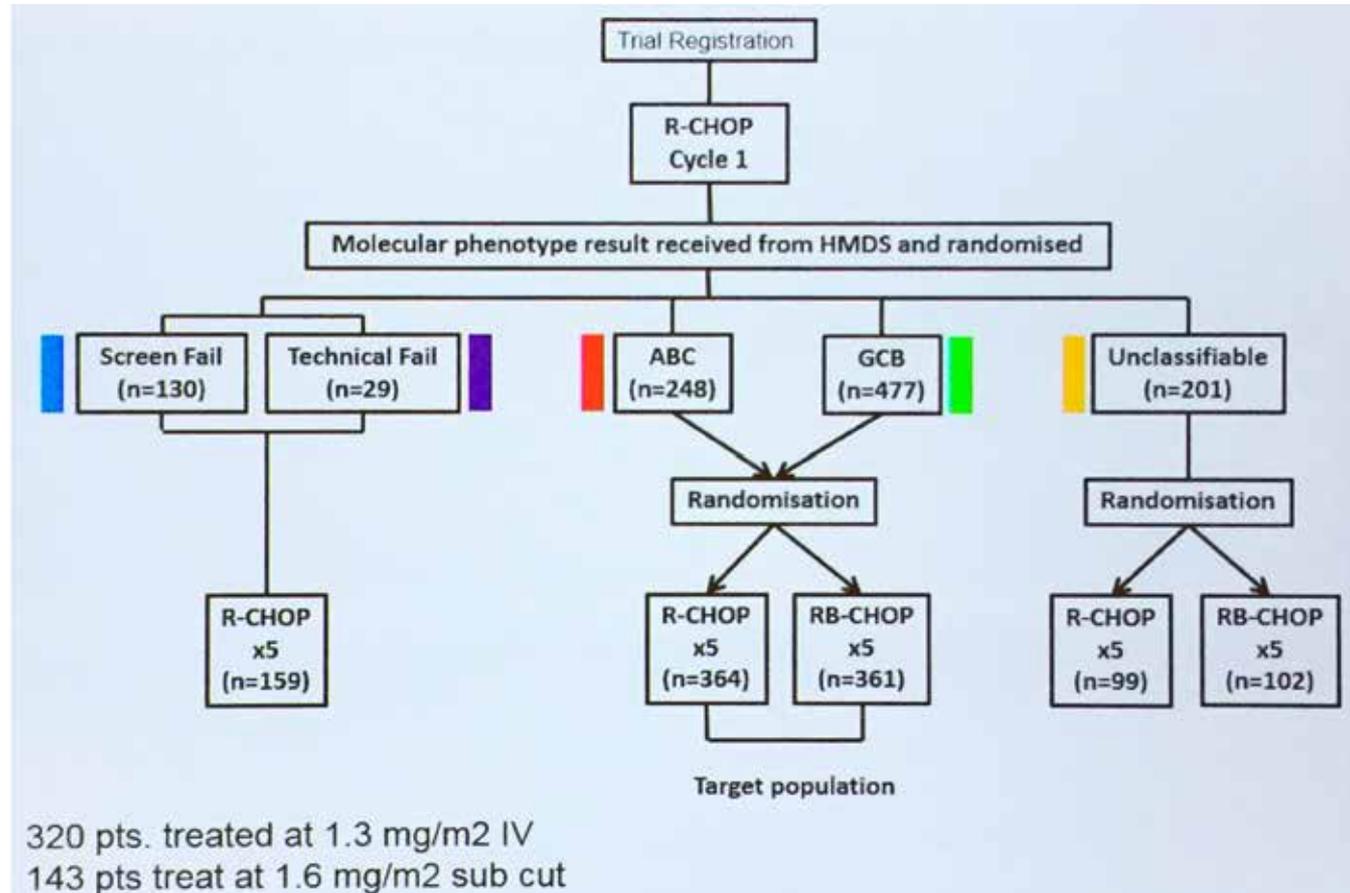


# ¿Mejoran los resultados con bortezomib?

## Estudio REMoDL-B (UK NCRI y SAKK)

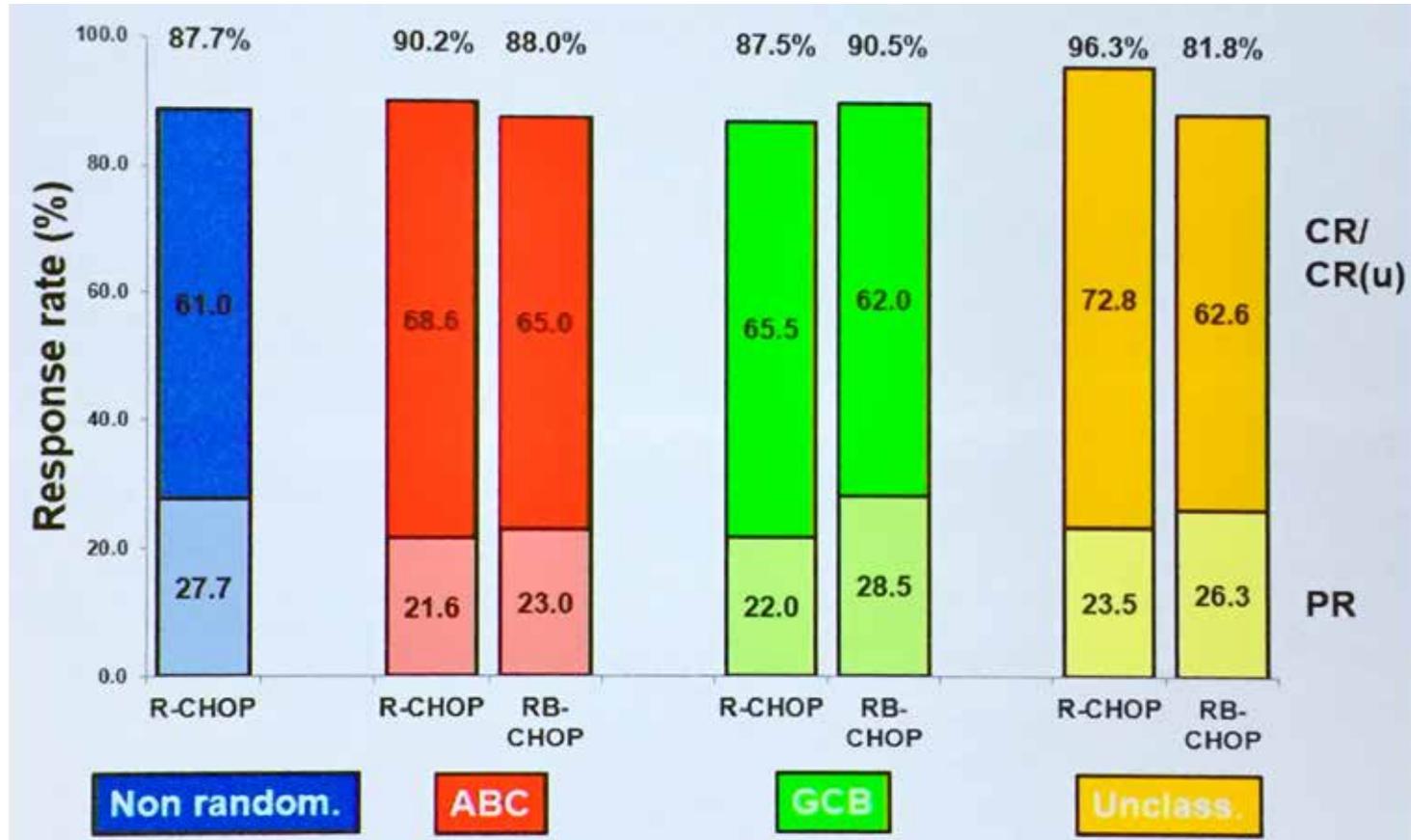


*n = 1147, classification by GEP*



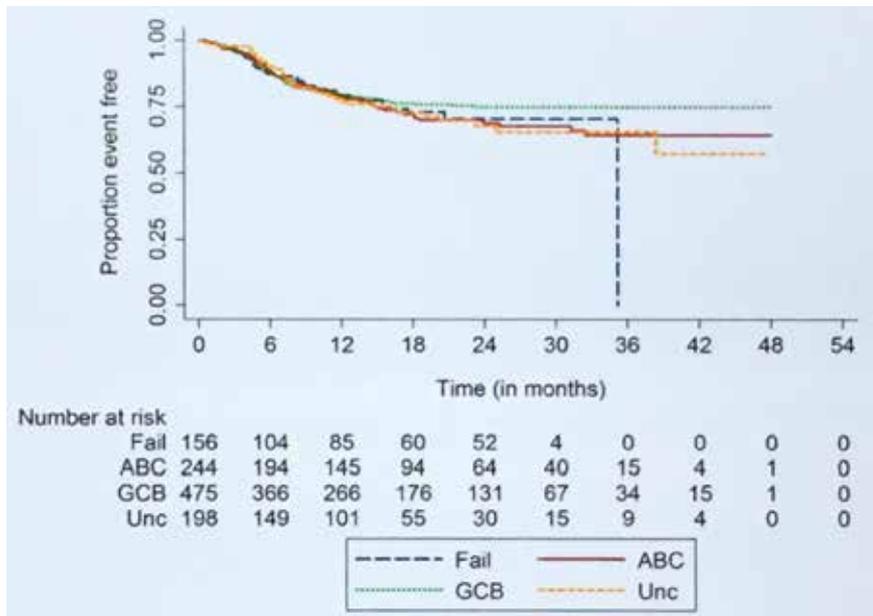
# Bortezomib + R-CHOP no mejora la proporción de respuestas

Response rate (%) according to molecular profile



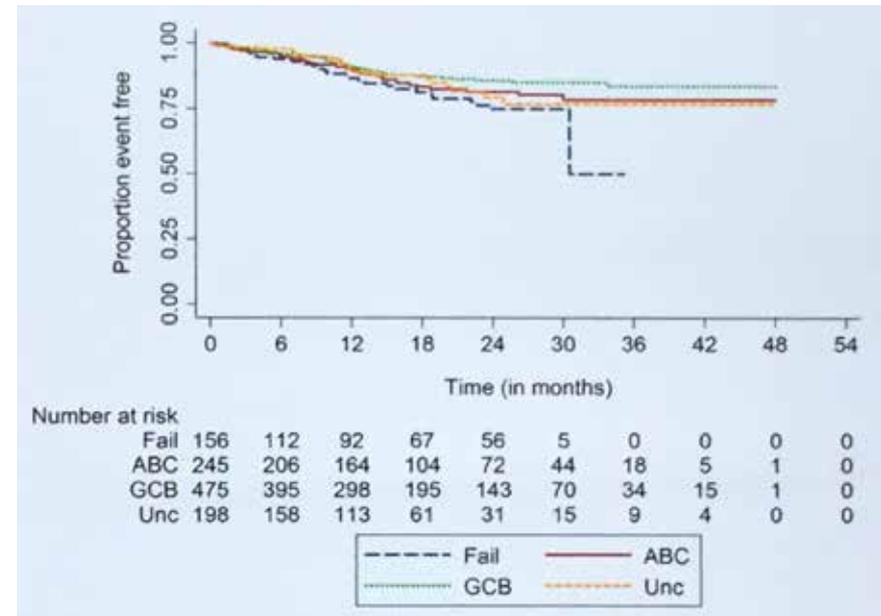
# La adición de bortezomib a R-CHOP no tiene impacto sobre los resultados

Progression-free survival



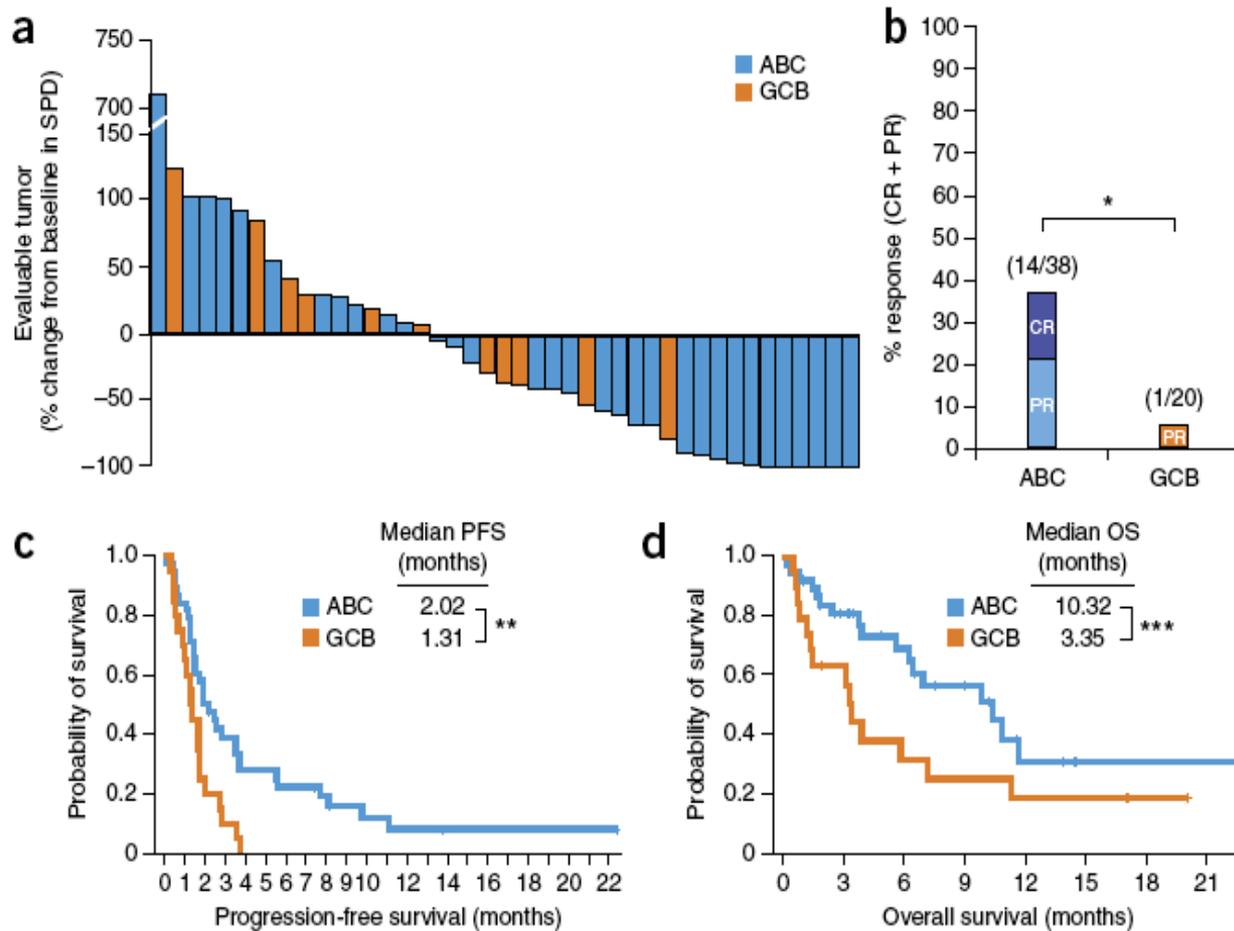
Characteristic	FAIL (n=159)	ABC (n=248)	GCB (n=475)	Unc (n=198)	Total (n=1085)
PFS at 12 months – % (95% CI)	79.3 (71.2, 85.4)	79.0 (73.0, 83.9)	79.5 (75.3, 83.1)	77.6 (70.2, 83.4)	79.0 (76.2, 81.5)
PFS at 24 months – % (95% CI)	70.5 (61.0, 78.1)	68.9 (61.5, 75.1)	75.0 (70.2, 79.1)	67.8 (58.1, 75.8)	71.7 (68.4, 74.8)
No. of events observed	36	65	98	46	245
Proportion of patients with an event	23.1%	26.6%	20.6%	23.2%	22.8%
Median follow up, in months (95% CI)	16.9 (14.3, 24.7)	17.2 (15.8, 21.6)	16.5 (15.7, 17.7)	14.3 (12.9, 15.8)	16.3 (15.7, 17.0)

Overall survival

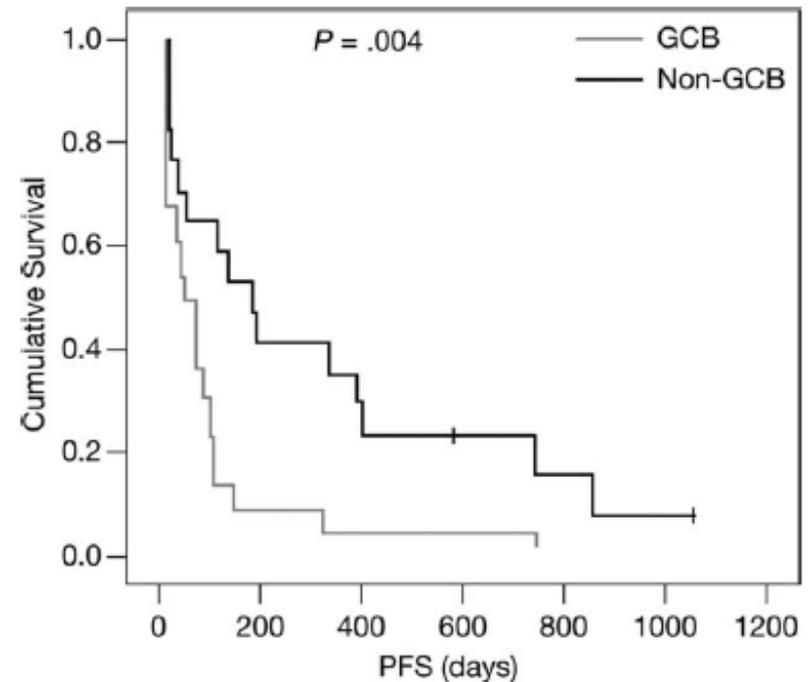
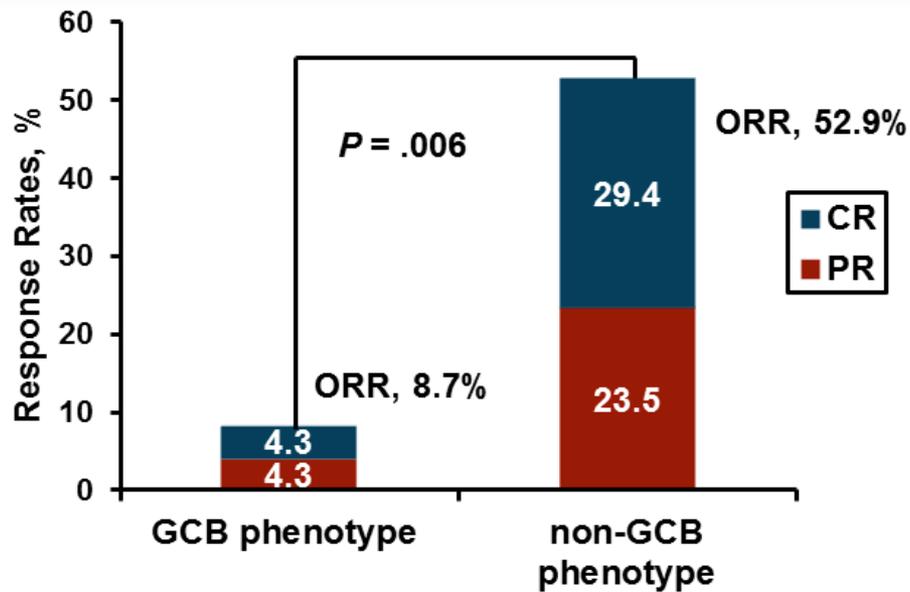


Characteristic	FAIL (n=159)	ABC (n=248)	GCB (n=475)	Unc (n=198)	Total (n=1085)
OS at 12 months – % (95% CI)	79.3 (71.2, 85.4)	79.0 (73.0, 83.9)	79.5 (75.3, 83.1)	77.6 (70.2, 83.4)	79.0 (76.2, 81.5)
OS at 24 months – % (95% CI)	70.5 (61.0, 78.1)	68.9 (61.5, 75.1)	75.0 (70.2, 79.1)	67.8 (58.1, 75.8)	71.7 (68.4, 74.8)
No. of events observed	28	36	51	23	138
Proportion of patients with an event	17.9%	14.7%	10.7%	11.6%	12.6%
Median follow up, in months (95% CI)	16.9 (14.3, 24.7)	17.2 (15.8, 21.6)	16.5 (15.7, 17.7)	14.3 (12.9, 15.8)	16.3 (15.7, 17.0)

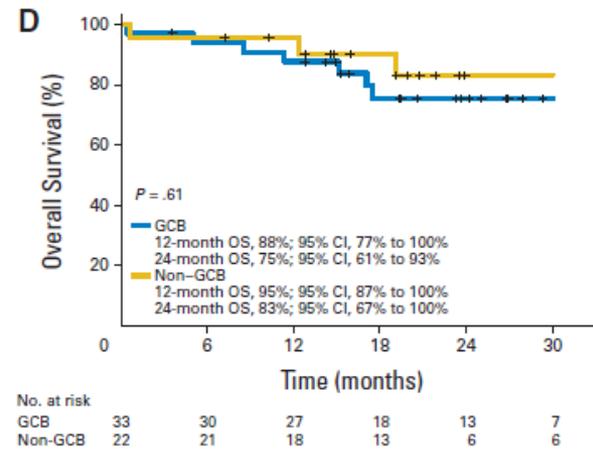
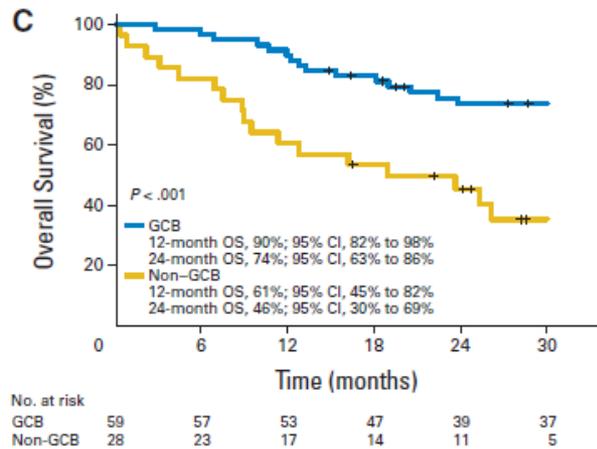
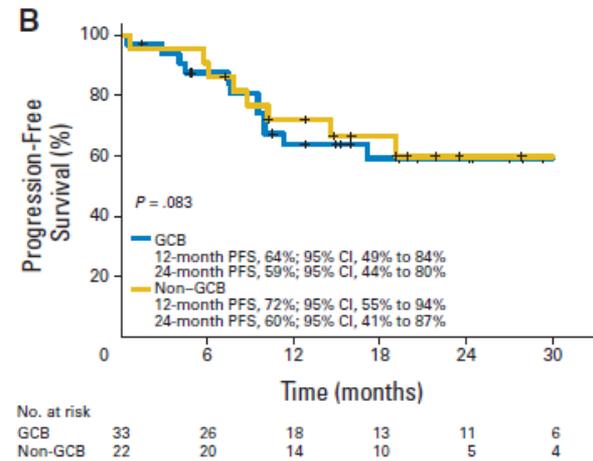
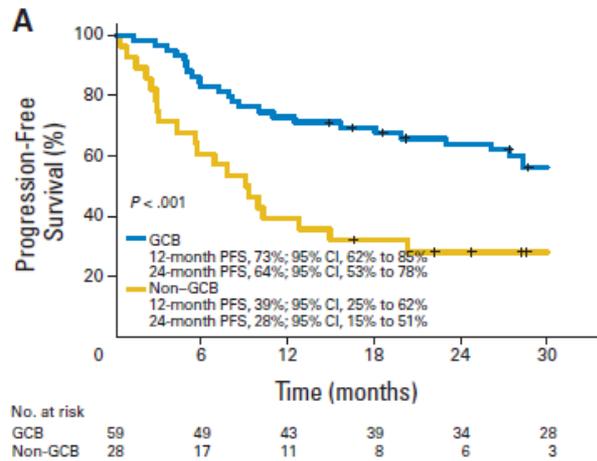
# Ibrutinib como plataforma terapéutica en el subtipo ABC



# Experiencia en LBDCG: diferencias según célula de origen (GCB vs. no-GCB)

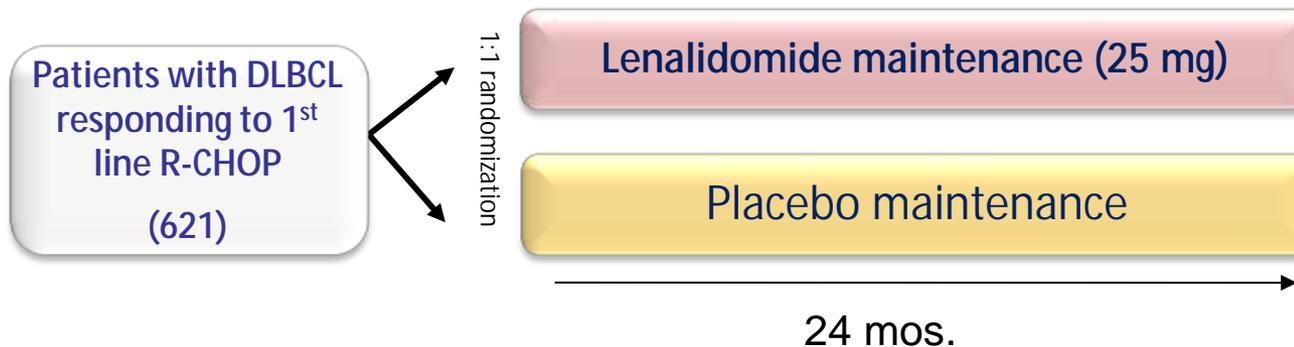


# Lenalidomida (R2-CHOP) en el tratamiento de primera línea del LBDCG

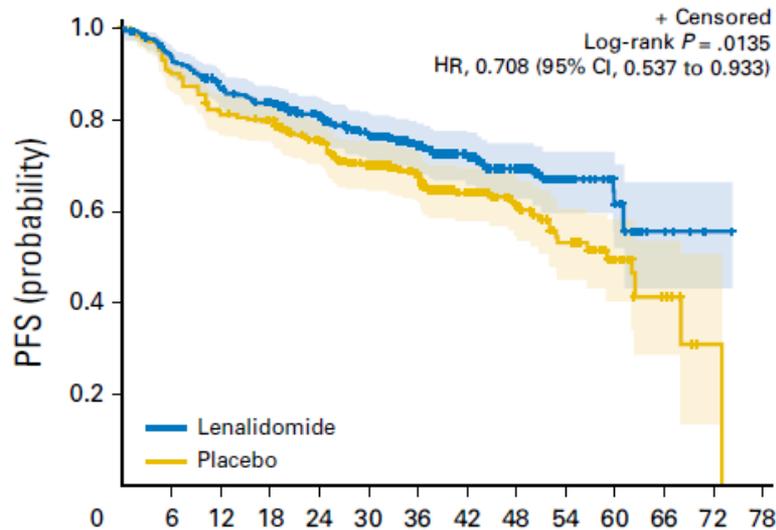


# Ensayo REMARC: tratamiento de mantenimiento con lenalidomida

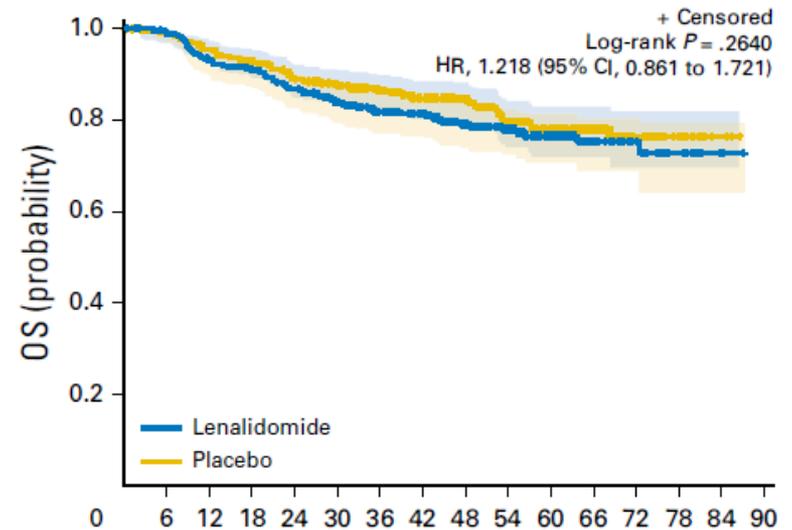
- ✓ Estudio fase III aleatorizado, doble ciego de mantenimiento con lenalidomida vs. placebo en pacientes ancianos (60-80) tratados con R-CHOP (6-8 ciclos) en 1ª línea
- ✓ *Endpoint* primario: PFS



# Mantenimiento con lenalidomida: ventaja en SLP sin beneficio en SG



No. at risk:	Time (months)													
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Lenalidomide	323	291	265	250	214	172	137	97	70	42	23	6	1	0
Placebo	327	290	259	250	213	173	137	94	62	42	19	8	1	0



No. at risk:	Time (months)															
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Lenalidomide	323	312	292	285	271	250	217	188	152	112	79	50	27	12	1	0
Placebo	327	319	308	299	285	272	240	209	164	117	83	58	34	12	3	0



# ¿Cómo integrar los nuevos fármacos en el tratamiento de primera línea del LBDCG?

Diana	Fármaco y esquema	Ensayos clínicos
Microambiente, NF-kB, IRF4	R2-CHOP (lenalidomida)	LBDCG ABC ROBUST (NCT02285062) <sup>§</sup> ECOG 1412 (NCT01856192) <sup>*</sup>
BTK	IR-CHOP (ibrutinib)	LBDCG no-GCB PHOENIX (NCT01855750) <sup>§</sup>
PKCb	Enzastaurina + R-CHOP	NCT00451178 <sup>*</sup>
BCL2	Venetoclax + R-CHOP	CAVALLI (NCT02055820) <sup>#</sup>
EZH2	Tazemetostat + R-CHOP	NCT02889523 <sup>#</sup>

*§ Fase III*

*\* Fase II aleatorizado*

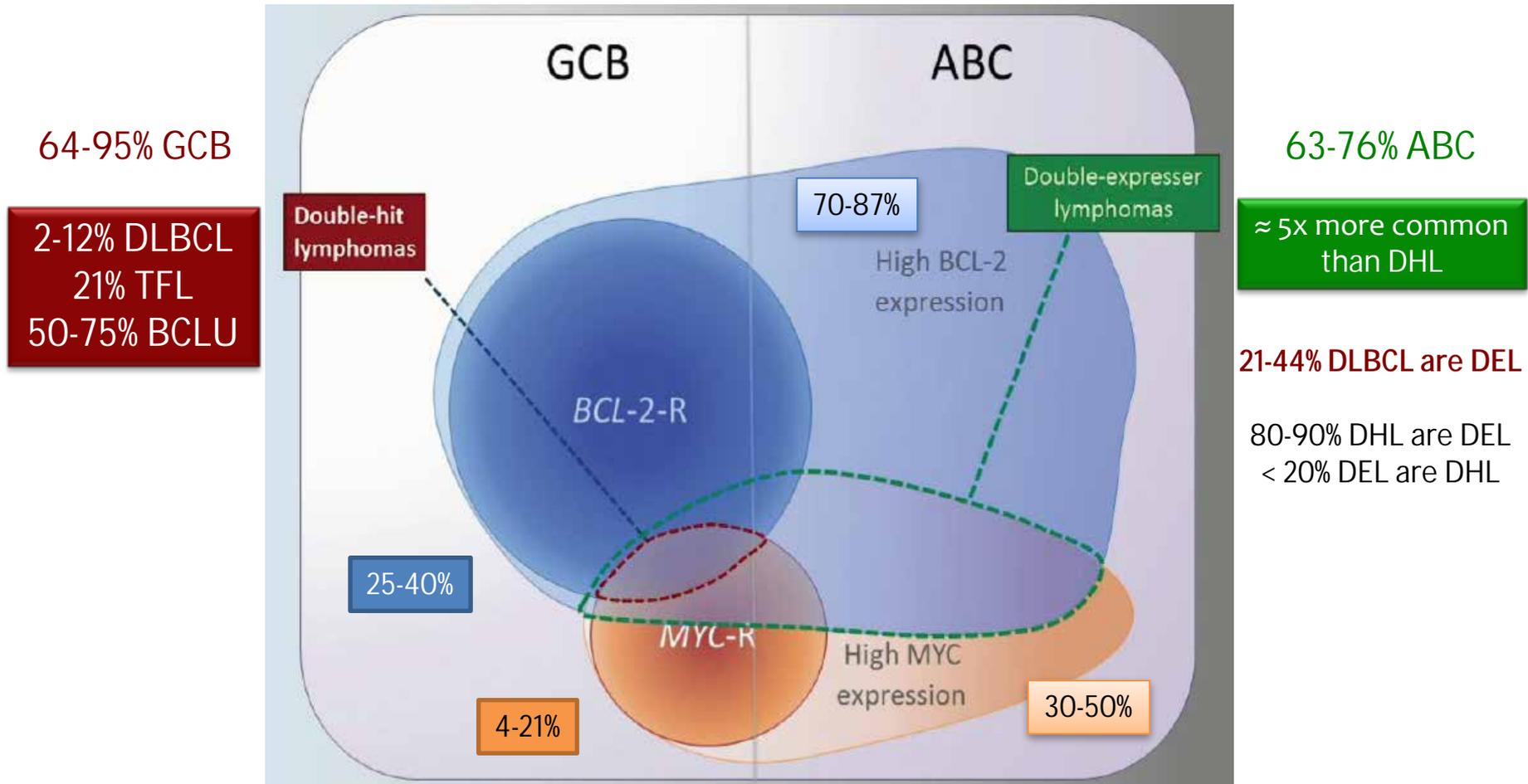
*# Fase Ib/II*

# ¿Por qué R-CHOP21 sigue siendo el tratamiento estándar en 2017?

---

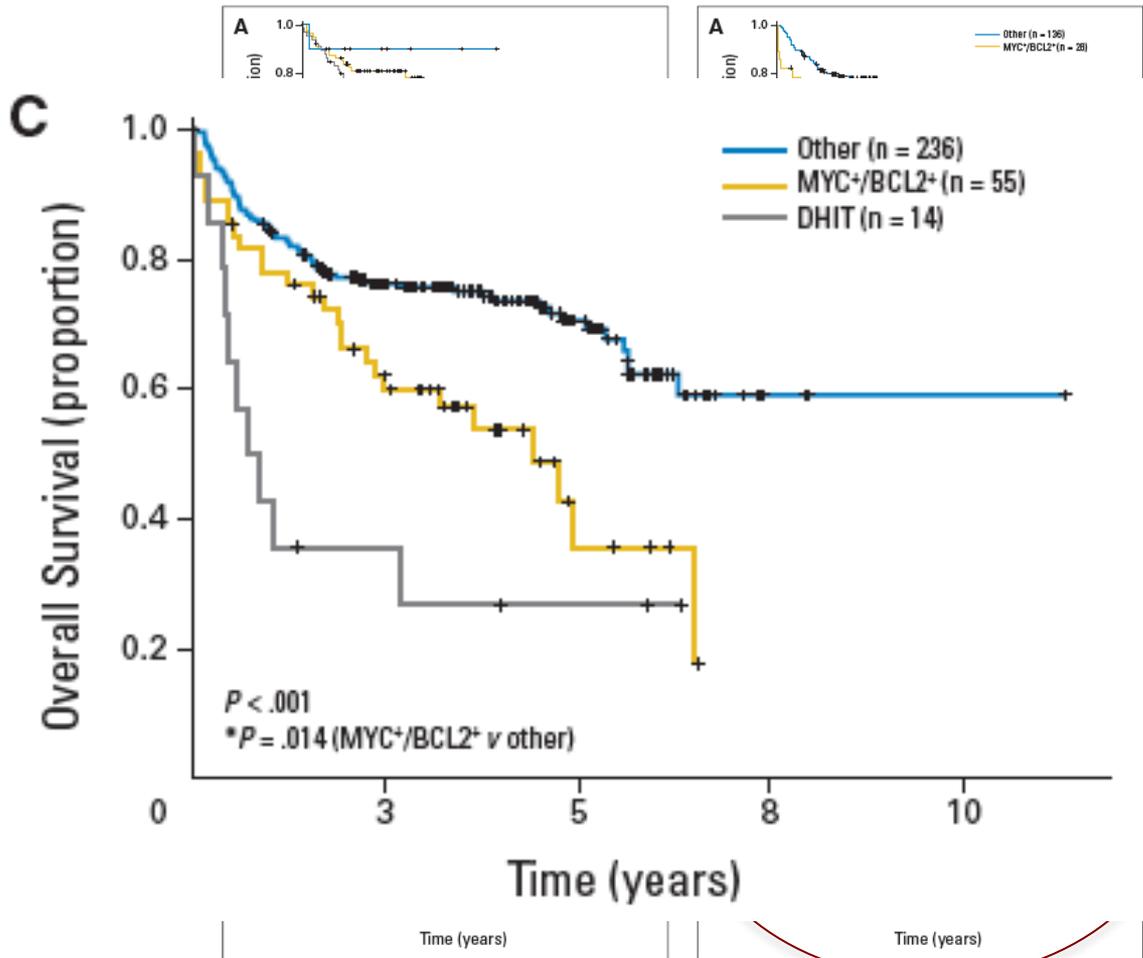
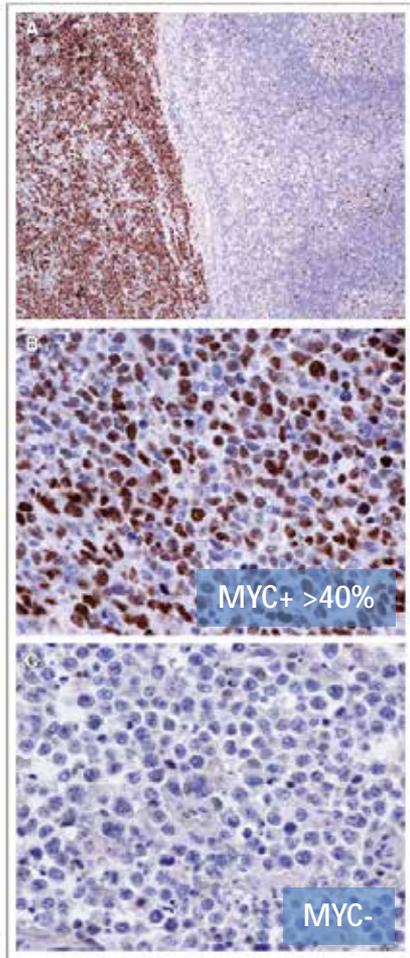
- ✓ Se han obtenido buenos resultados (inesperados) en el brazo control (R-CHOP) en varios ensayos aleatorizados (CALGB 50303, GOYA, PYRAMID, REMoDL-B)
- ✓ Los estudios no tienen suficiente poder estadístico para detectar diferencias entre subgrupos
- ✓ Los ensayos han incluido diferentes subgrupos de LBDCG
  - No estratificados para GCB y no-GCB
  - Inclusión inadvertida de DHL
  - Mezcla de DEL y no DEL

# Los subgrupos de LBDCG son heterogéneos y se solapan



# Impacto pronóstico de MYC y BCL2

Anti-c-Myc (N-term) Antibody, clone Y69



# ¿Qué debemos solicitar a los patólogos?

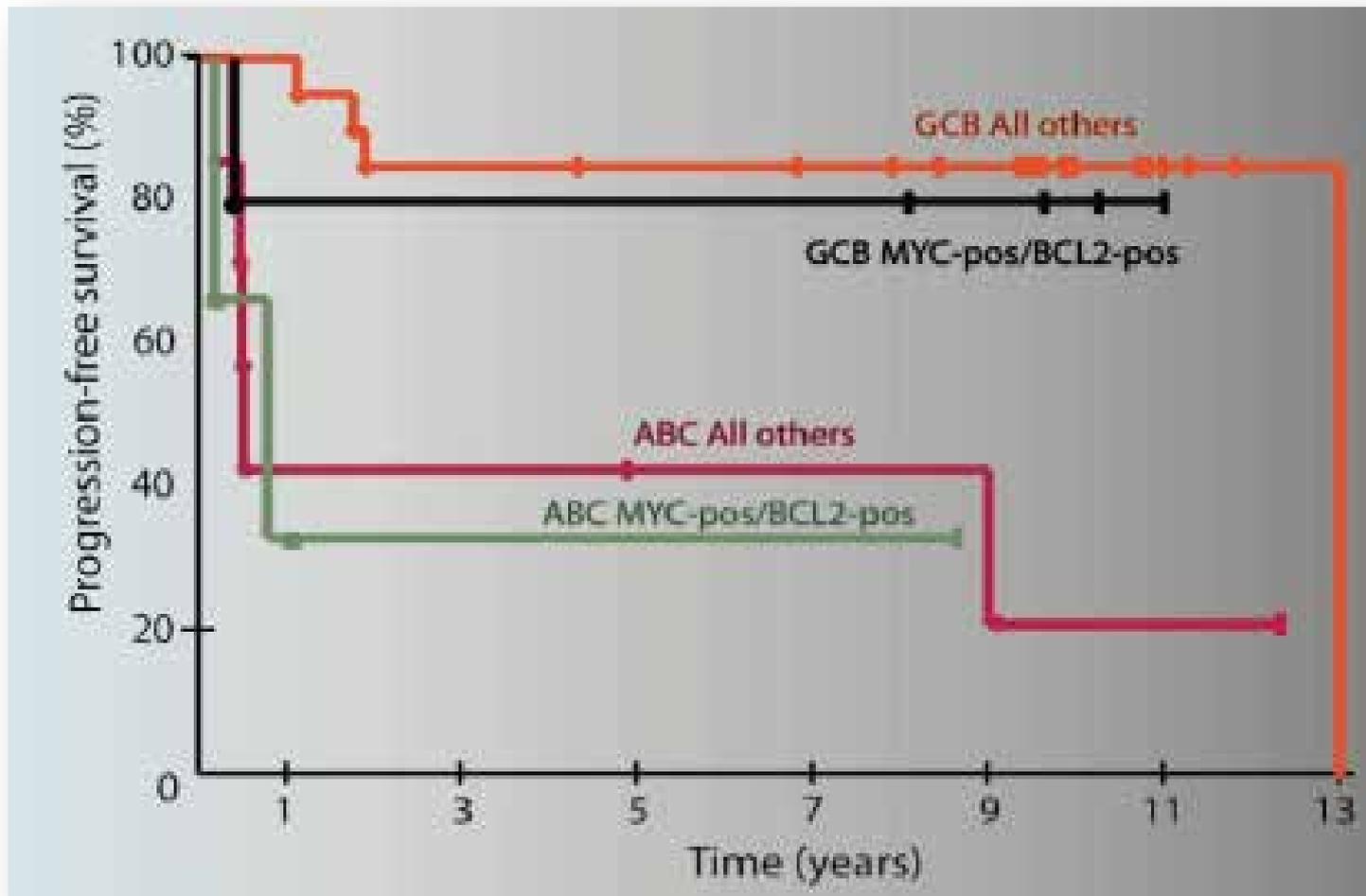
---

- ✓ Marcadores GCB
  - BCL6, CD10, GCET1, LMO2
- ✓ Marcadores ABC
  - IRF4/MUM1, FOXP1
- ✓ Ki67, MYC, BCL2, CD5 (IHQ)
- ✓ **MYC y BCL2 (FISH)**
  - Diagnóstico de linfoma B de alto grado, NOS (OMS 2016), linfoma plasmablastico y linfoma transformado
  - IPI alto y Ki-67 > 80% ( no adecuado como criterio aislado )
  - MYC >40% y BCL2 >50% (DEL, *double-expressing lymphoma*)

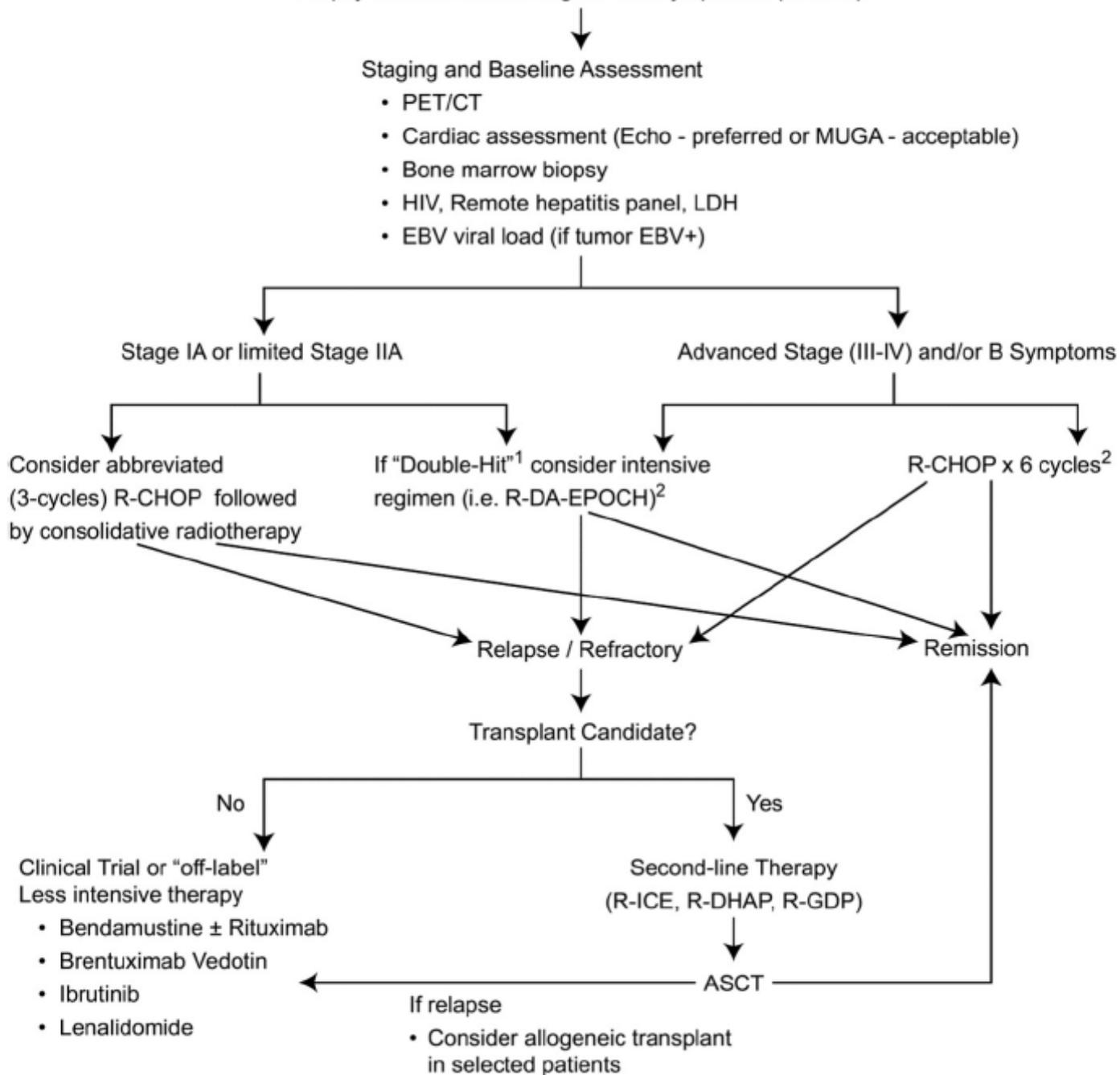
# Tratamiento de los linfomas *doble hit*: DA-EPOCH-R + profilaxis SNC

Serie	n	Esquema (n)	SLP 2a	SG 2a	Diferencias
Abramson, 2012	37	R-CHOP (15) DA-EPOCH-R (15) R-CODOX-M/R-IVAC (6) TAPH (3)	Med 19m	Med 34m	DA-EPOCH-R superior SLP/SG
Oki, 2014	129	R-CHOP (57) R-hyperCVAD/MA (34) DA-EPOCH-R (28) R-CODOX-M/R-IVAC (28) TAPH (23)	33%	44%	DA-EPOCH-R superior RC, SLP y SG  No beneficio TAPH
Petrich, 2014	311	R-CHOP (10) R-hyperCVAD/MA (65) DA-EPOCH-R (64) R-CODOX-M/R-IVAC (42) TAPH (53)	40%	49%	Regímenes intensivos superiores a R-CHOP DA-EPOCH-R superior (RC)  No beneficio TAPH

# DA-EPOCH-R, ¿debe ser el tratamiento en linfomas con doble expresión?



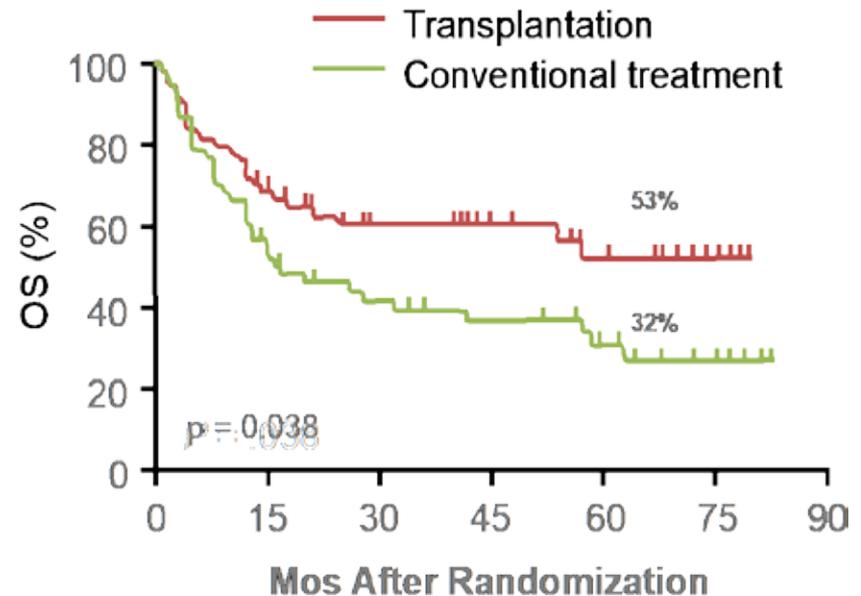
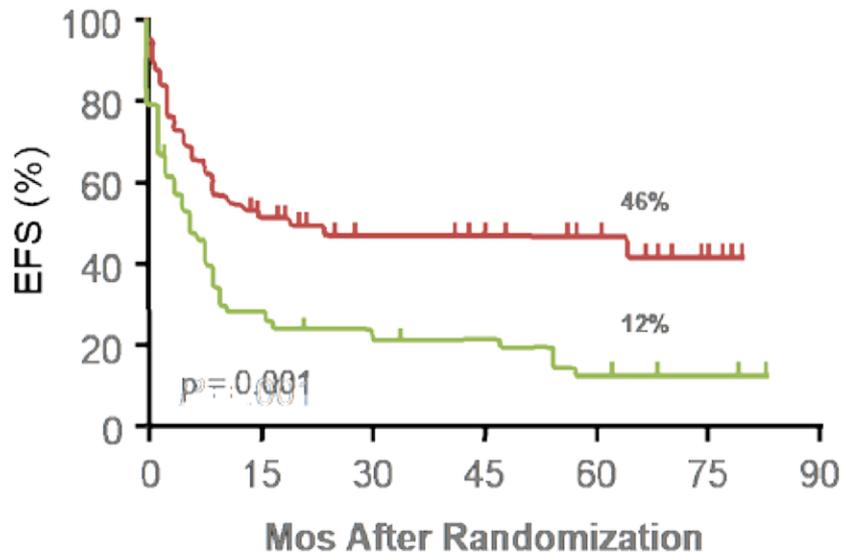
# Biopsy-Proven Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)



# Estudio PARMA (1995): TAPH vs. quimioterapia convencional (DHAP)

215 pacientes, 2 ciclos DHAP

- n = 54, DHAP x 4 (convencional)
- n = 55, TAPH (BEAC)



# Influencia del rituximab previo sobre la eficacia del tratamiento de rescate

Esquema de rescate	RR (%)	<i>p</i>	SLE 3a (%)	<i>p</i>
R-ESHAP (n=163)				
Rituximab previo	63		17	
No rituximab	81	0,045	57	<0,0001
R-ICE / R-DHAP (n=396)				
Rituximab previo	51		21	
No rituximab	83	<0,0001	47	<0,001

# Los nuevos esquemas de rescate no mejoran los resultados en LDCG R/R

Estudio	n	Régimen	RR (%)	TPH (%)	SLE (3-4a)	SG (3-4a)
CORAL	396	R-DHAP	63	54	35%	51%
		R-ICE	64	50	26%	47%
NCIC-CTG LY12	619	R-DHAP	44	49	26%	39%
		R-GDP	45	52	26%	39%

# Al menos un tercio de los pacientes con LBDCG no se curan en la actualidad

