

Con el aval científico de:

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

Organizado por

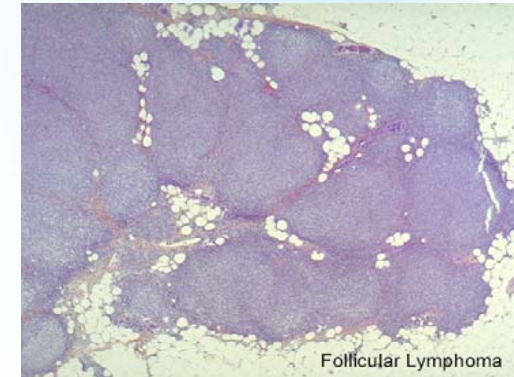
**GOTEL**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

# VII Curso GOTEL de Formación en Linfomas

Nathan Edwin Brill



Douglas Symmers



## **LINFOMA FOLICULAR** **Historia Natural y** **Tratamiento de Primera Línea y Mantenimiento**

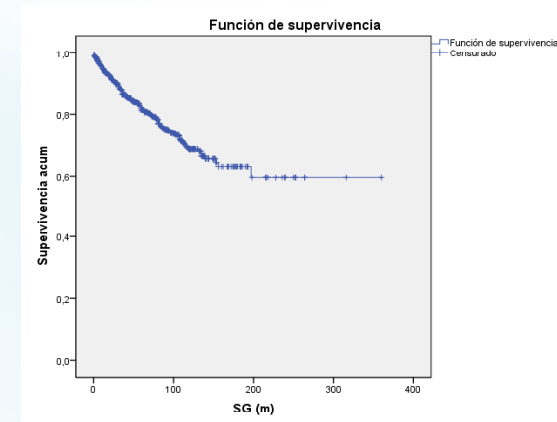
*J. Gómez Codina*  
*Oncología Médica*  
*Hospital Universitario La Fe*  
*Valencia*



# HISTORIA NATURAL

## Hechos a Recordar

- Larga Historia Natural: Serie GOTEL > 1000 pacientes; SG > 20 años
- Comportamiento clínico inicialmente indolente
- Buena respuesta a los tratamientos oncológicos
- Curvas de supervivencia decayentes, *sin aparentes curaciones a largo plazo.*
- Un 15-30 % de los enfermos tienen remisiones espontáneas
- La transformación histológica hacia formas agresivas (1,4-4,4% anual), ocurre con igual frecuencia, independientemente del tratamiento o no tratamiento administrado



# HISTORIA NATURAL

## Hechos a Recordar

Organizado por

**GOTE**   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

- Larga Historia Natural: Serie GOTE con 1000 pacientes; SG > 20 años
- Comportamiento clínico indolente
- Buen pronóstico
- **En los últimos 40 años, la mejoría de la supervivencia global ha sido menor que en los LNH agresivos, aunque significativa...**
- Un 10% de los pacientes (1000) relapsan a formas agresivas
- La transformación hacia formas agresivas (10% anual), ocurre con igual frecuencia, independientemente del tratamiento o no tratamiento administrado

Función de supervivencia  
 Consultado

## Improved Survival of Follicular Lymphoma Patients in the United States

Wade T. Swenson, James E. Woodbridge, Charles F. Lynch, Valerie L. Fennas-Hoffman, Elizabeth Grinchillo, and Brian K. Link

### ABSTRACT

#### Conclusion

The survival of patients with FL in the United States has improved over the last 25 years. The survival improvement may be a result of the sequential application of effective therapies and improved supportive care.

*J Clin Oncol* 23:5019-5026. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

From the Division of Hematology, Oncology, and Stem and Marrow Transplantation, Department of Internal Medicine, College of Medicine, and Department of Epidemiology, College of Public Health, University of Iowa, Iowa City, IA.

Submitted April 1, 2004; accepted December 4, 2004.

Supported in part by National Cancer Institute grant Nos. T32 CA05648, R01 CA08117, and P30 CA002008.

Presented in part at the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, June 14, 2004 (abstract ID: 1080).

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Brian K. Link, MD, Cox General Hospital, Division of Hematology, Oncology, and Stem and Marrow Transplantation, Department of Internal Medicine, University of Iowa, 200 Hawkins Dr, Iowa City, IA 52242; email: brlink@iowa.edu.

© 2005 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/05/2322-5019/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2004.10.1100

med-cell FL. The interera was not observed for black patients. The interera was not observed by 1.8% per year over the 1983 to 1999 observation period.

#### Conclusion

The survival of patients with FL in the United States has improved over the last 25 years. The survival improvement may be a result of the sequential application of effective therapies and improved supportive care.

*J Clin Oncol* 23:5019-5026. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

#### INTRODUCTION

Follicular lymphomas (FL) comprise 19% of all non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in the United States and represent the majority of indolent NHL.<sup>1</sup> Approximately half of patients with FL present with disseminated disease, and most exhibit a relatively indolent clinical course that is characterized by a cyclical pattern of induced remissions and relapses with occasional transformation to a more ag-

gressive histology. Systemic therapies are not recognized as curative, and debate persists regarding the impact of treatment on survival.

Over the last 25 years, there has been a proliferation of management options in the treatment of FL, consisting of observation, alkylating agents, anthracyclines, purine nucleoside analogs, radiation therapy, combination chemotherapy, interferon, radiolabeled and unlabeled monoclonal antibodies, and autologous or allogeneic bone marrow

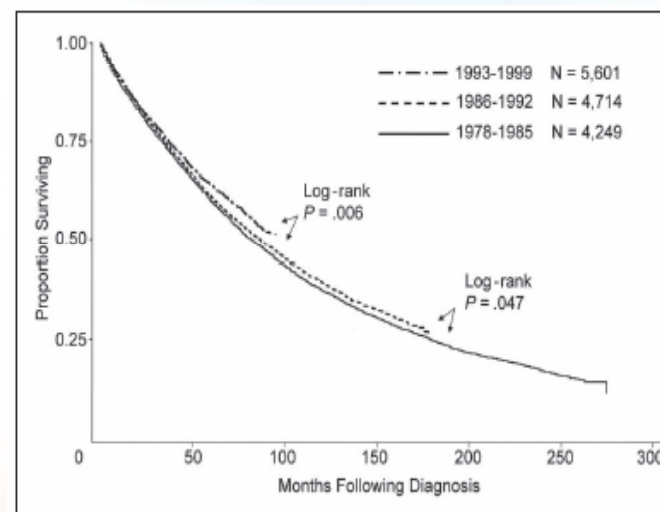
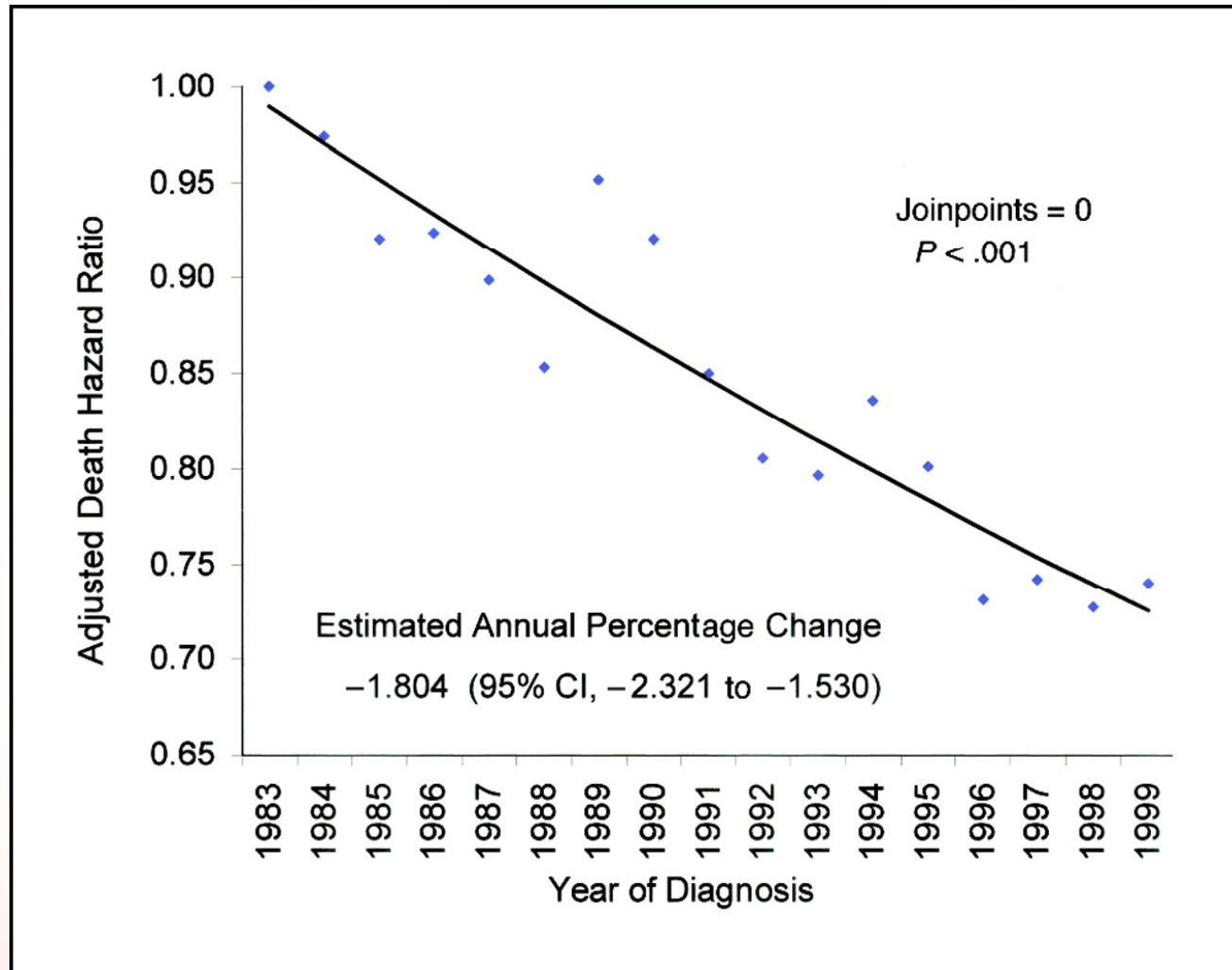


Fig 1. Kaplan-Meier survival curves of follicular lymphoma patients by diagnosis era (Surveillance, Epidemiology, and End Results-9; 1963 to 1999).

# Joinpoint analysis of adjusted death hazard ratios by diagnosis year for all patients with follicular lymphoma (SEER; 1983 to 1999)



Swenson, W. T. et al. *J Clin Oncol*; 23:5019-5026 2005

# PRONÓSTICO

- Variable y heterogéneo
- Influyen el grado histológico y el índice pronóstico internacional
  - Los grados I y II se consideran de curso indolente
  - El grado IIIa tiene un comportamiento intermedio entre L. folicular y LDCGB
  - El grado IIIb se considera un linfoma agresivo

# Índice Pronóstico: FLIPI\*

Organizado por

**GOTE**   
 Grupo Oncológico para el  
 Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

<b>Edad</b>	<60 vs > 60
<b>Hb</b>	>12 vs <12g/dL
<b>Ann Arbor</b>	III -IV
<b>LDH</b>	N o ↑
<b>Nº áreas ganglionares</b>	4 vs >4
	0 vs 1

Risk group	Number of risk factors	Percentage of patients	5-year OS rate	10-year OS rate
Low	0-1	36%	91%	71%
Intermediate	2	37%	78%	51%
High	≥3	27%	53%	36%

Solal-Céligny, et al. Blood 2004; 104: 1258-1265

# FLIPI 2

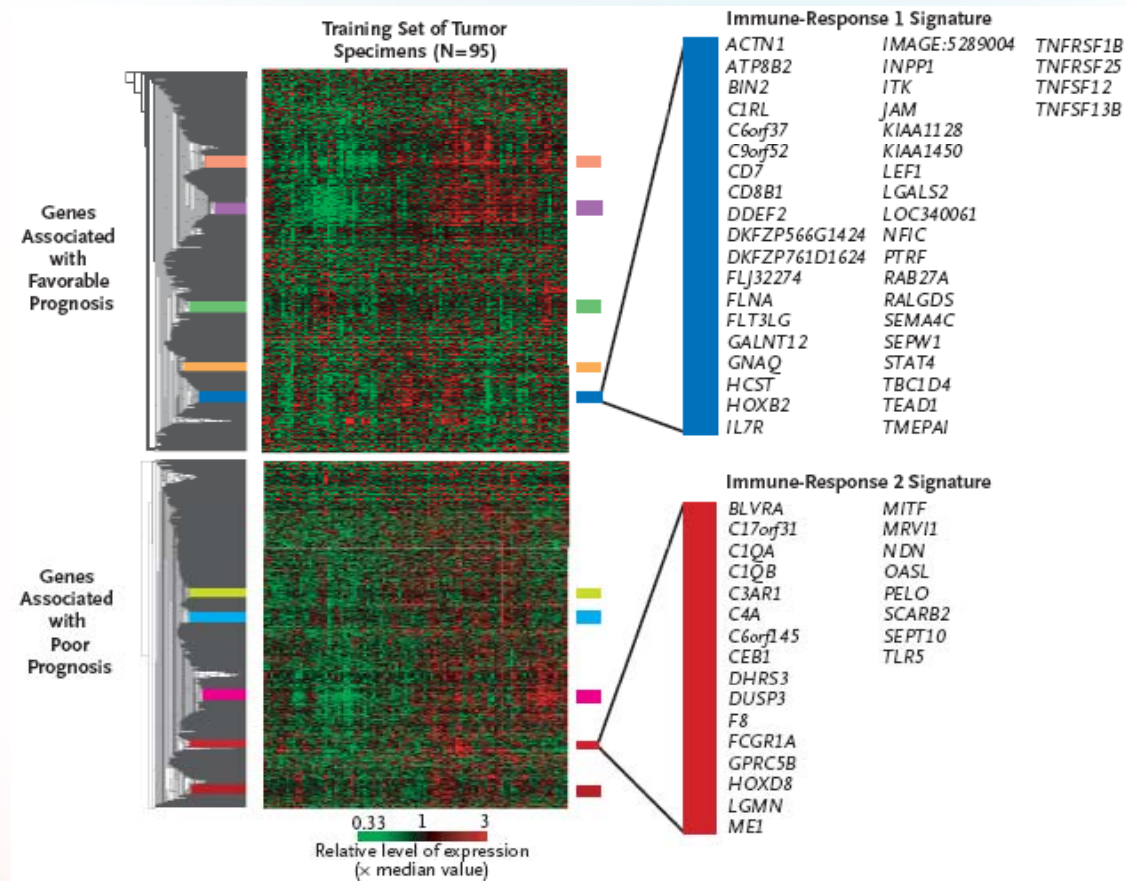
<b>Edad</b>	<60 vs > 60
<b>Hb</b>	>12 vs <12g/dL
<b>Afectación MO</b>	NO vs Sí
<b>Beta-2-Microglobulina</b>	N o ↑
<b>Diámetro del área ganglionar de mayor tamaño</b>	<6 vs > 6 cm
	0 vs 1

Risk group	Number of risk factors	Percentage of patients	3-year PFS rate	5-year PFS rate
Low	0	20%	91%	80%
Intermediate	1-2	53%	69%	51%
High	3-5	27%	51%	19%

Federico M, et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4555-4562.



# Gene Expression: Follicular NHL



Dave SS, et al. N Engl J Med. 2004;351:2159-2169.

# LNH Folicular:

## OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Organizado por

GOTE   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

- ❖ El objetivo a conseguir con el tratamiento, debe ser diferente en cada caso, en función de las características del mismo:
- ❖ **Pacientes sin factores adversos:** Superv. mediana > 10 años
  - Mayores: Calidad de Vida
  - Jóvenes: ¿Cantidad de Vida?; ¿¿Curación??
- ❖ **Pacientes con factores adversos:** Superv. mediana 3-4 años
  - Mayores/Frágiles: Paliativo
  - Jóvenes: Supervivencia (calidad de la respuesta)

# TRATAMIENTO LNH Indolentes

## ESTADIOS INICIALES

Organizado por

GOTE   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
www.grupolinfomas.es

- ✓ Los estadios I y II sin masas abultadas y sin factores adversos son el grupo menos numeroso: < 20 %  
... existen pocos estudios de calidad

**“Puede valorarse la abstención terapéutica en casos seleccionados”**

Soubeyran P. Ann Oncol 1996; 7: 713

Advani R. J Clin Oncol 2004; 22: 1454-1459

- ✓ El mejor tratamiento es la **RADIOTERAPIA**
  - Campos afectos y adyacentes (*o irradiación nodal total*)
  - RC > 80 % y > 50 % de curaciones a largo plazo

McManus MP et al. JCO 1996; 14: 1282-90

Wilder RB et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 1219-27

- ✓ No está aclarado el papel de la **QUIMIOTERAPIA**
  - COP o CHOP **parecen mejorar** los resultados al **ASOCIARSE** a RT
  - Acudir a la experiencia previa
  - **La QT nunca debe sustituir a la RT**

Seymour JF et al. JCO 2003; 21: 2115-22

## Original article

### Is there any place for a wait-and-see policy in stage I<sub>0</sub> follicular lymphoma?

*A study of 43 consecutive patients in a single center*

P. Soubeyran, H. Eghbali, M. Trojani, F. Bonichon, P. Richaud & B. Hoerni

*Institut Bergonié, Regional Cancer Center, Bordeaux, France*

VOLUME 22 · NUMBER 8 · APRIL 15 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Stage I and II Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Follow-Up of No Initial Therapy

*Ranjana Advani, Saul A. Rosenberg, and Sandra J. Horning*

- N=43
- 26 seguimiento y 17 RT
- Tiempo medio seguimiento 6.3 años
- Recaída 13/26 (50%) y 7/17 (40%)
- De los 13, 7 presentaron recaída local rescatada con RT
- N=43, retrospectivo
- Decisión del oncólogo, gran campo de irradiación, riesgo de xerostomía, rechazo del paciente
- Seguimiento 86 meses
- SLP 63%
- SG similar a tratamiento de entrada

# TRATAMIENTO L. FOLICULAR

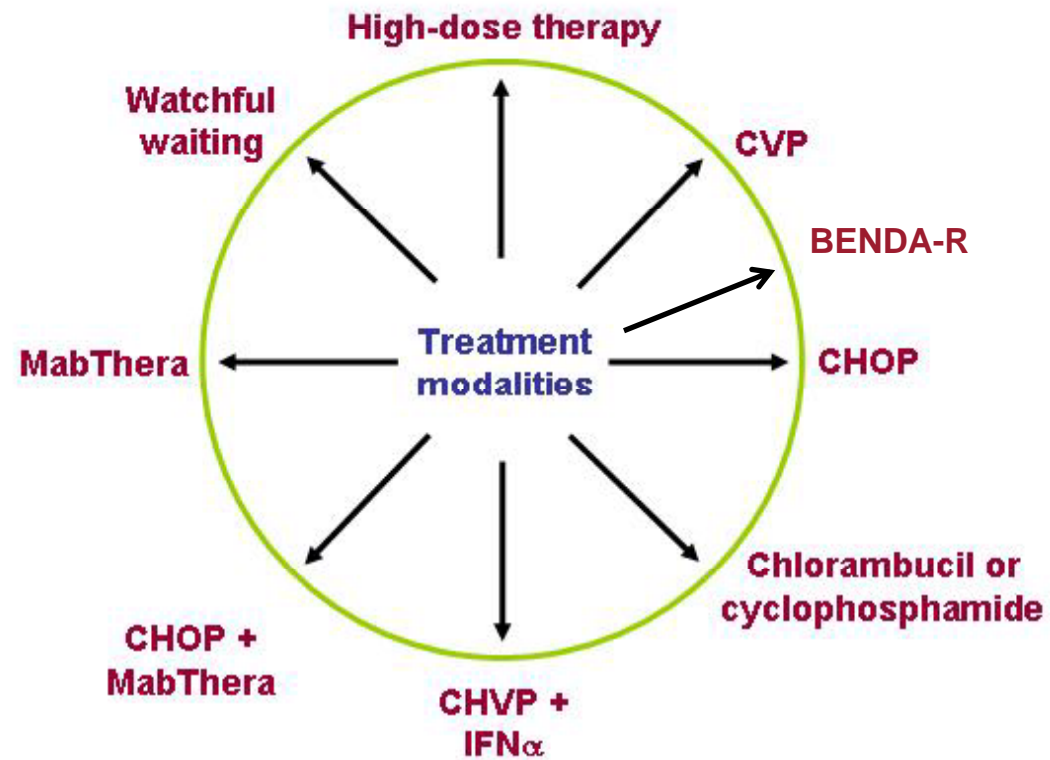
## ESTADIOS AVANZADOS

- ✓ Son el grupo más numeroso (15 % Estadio III y 65 % Estadio IV)
  - ✓ Existe una gran heterogeneidad: Edad, carga tumoral, f. pronóstico
  - ✓ Hay una enorme dispersión bibliográfica y hay pocas guías de consenso (*"Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Linfoma Folicular" GEL-TAMO/GOTEL*)
  - ✓ **ASPECTOS A CONSIDERAR**
    - ✓ **Tratamiento de 1ª línea:**
      - ✓ T. Inicial vs. *"Watch and Wait"*
      - ✓ Tratamiento QT
      - ✓ Inmunoterapia con AcMo y Quimio-Inmunoterapia
      - ✓ Radio-Inmunoterapia
      - ✓ Consolidación y Mantenimiento en Linfoma Folicular
    - ✓ Tratamiento de la Enfermedad Recidivante
      - \* De intención Paliativa
      - \* De intención ¿Curativa?
        - QT Intensiva con soporte de p.h.
- Tratamiento de la recaída con transformación histológica
- Nuevas formas de tratamiento**

# LINFOMA FOLICULAR: OPCIONES TERAPÉUTICAS

Organizado por

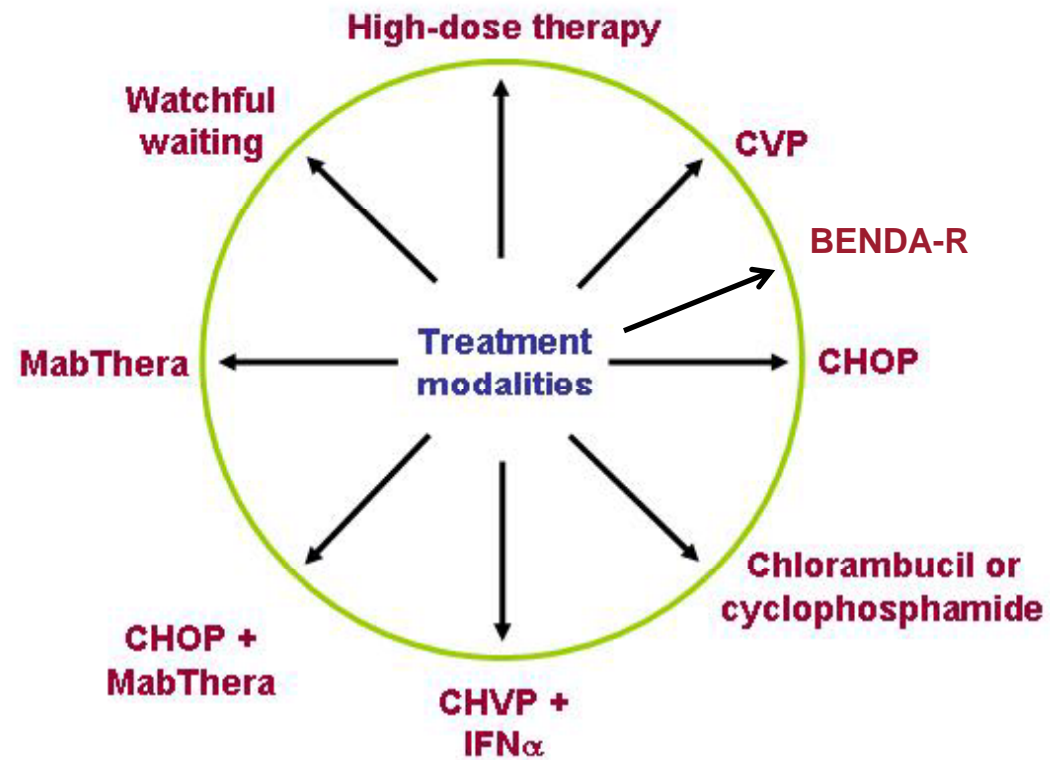
**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)



# LINFOMA FOLICULAR: OPCIONES TERAPÉUTICAS

Organizado por

**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
www.grupolinfomas.es



ASCO-2005

# LINFOMA FOLICULAR: OPCIONES TERAPÉUTICAS

Organizado por

**GOTE**   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

## OPTIMAL INITIAL TREATMENT

ASCO-2005

- ⇒ Significantly improves PFS (... and OS ?)
- ⇒ Without significant toxicity
  - Immediate
  - Cardiac sequelae
  - Secondary cancers
- ⇒ Does not compromise subsequent treatment possibilities



# LINFOMA FOLICULAR

## ENFERMEDAD AVANZADA

### Indicaciones para iniciar tratamiento (Criterios GELF):

- **Sintomatología general (Síntomas B)**
- **Enfermedad voluminosa:**
  - Cualquier masa > 7 cm
  - Más de 3 masas > 3 cm
  - Esplenomegalia > 16 cm
- **Presencia de derrames serosos**
- **Compromiso visceral por compresión o infiltración**
- **Citopenias por infiltración medular/Leucemización**
- **Rápida progresión tumoral**
- **Transformación histológica**
- ***(Preferencia/Insistencia/Ansiedad del paciente)***

**Brice P, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1110-1117**

# TRATAMIENTO INICIAL versus "WATCH and WAIT"

## Una polémica que debería estar superada...con matices

- ✓ **Existen 4 estudios aleatorizados:** **U. Stanford** (Portlock CS. Ann Intern Med 1979; 90: 10-13)  
**NCI** (Young RC. Semin Hematol 1988; 25 (Supl.2): 11-16)  
**GELF** (Brice P. J Clin Oncol 1997; 15: 1110-1117)  
**BNLI** (Ardeschna KM. Lancet 2003; 362: 516-22)
  
- ✓ **CONCLUSION:** En los pacientes *seleccionados* por sus factores de buen pronóstico (enfermedad indolente), la supervivencia global es la misma tanto si se tratan desde el diagnóstico cómo si se demora el tratamiento hasta que éste es imperativo por la progresión o las complicaciones derivadas de la misma.
  
- ✓ **COMENTARIOS:**
  - ✓ Todos los estudios son de la era pre-Rituximab
  - ✓ No conocemos cual es la utilidad de la QT-R en este grupo de pacientes
  - ✓ El nº de pacientes en que esto es posible es escaso
  - ✓ Los pacientes no tratados presentan otros problemas
  
- ✓ **COROLARIO:** La **ABSTENCION TERAPEUTICA** puede estar indicada en pacientes sin factores pronóstico adversos

## Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation

Philippe Colombat, Gilles Salles, Nicole Brousse, Pitahey Eftekhari, Piere Soubeyran, Vincent Delwail, Eric Deconinck, Corinne Haioun, Charles Foussard, Catherine Sebban, Astasia Stamatoullas, Noël Milpied, François Boué, Bruno Taillan, Pierre Lederlin, Albert Najman, Catherine Thièblemont, François Montestruc, Anne Mathieu-Boué, Aziz Benzohra, and Philippe Solal-Céligny

The clinical activity of rituximab, a chimeric monoclonal antibody which binds to the CD20 antigen, was evaluated as a single first-line therapy for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma (NHL). Fifty patients with follicular CD20<sup>+</sup> NHL and a low tumor burden were analyzed for clinical and molecular responses. They received 4 weekly infusions of rituximab at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup>. The response rate a month after treatment (day 50) was 36 of 49 (73%), with 10 patients in complete remission, 3 patients in complete remission/unconfirmed, and 23 patients in par-

tial remission. Ten patients had stable disease, and the disease progressed in 3 patients. One of 13 (8%) patients in complete remission, 9 of 23 (39%) patients in partial remission, and 5 of 10 (50%) patients with stable disease exhibited disease progression during the first year. Within the study population, 32 patients were initially informative for polymerase chain reaction (PCR) data on bcl-2-J<sub>H</sub> rearrangement. On day 50, 17 of 30 patients (57%) were negative for bcl-2-J<sub>H</sub> rearrangement in peripheral blood, and 9 of 29 (31%) were negative in bone marrow; a significant association was

observed between molecular and clinical responses ( $P < .0001$ ). At month 12, 16 of 26 patients (62%) were PCR negative in peripheral blood. These results indicate that early molecular responses can be sustained for up to 12 months and that this response is highly correlated with progression-free survival. Rituximab has a high clinical activity and a low toxicity and induces a high complete molecular response rate in patients with follicular lymphoma and a low tumor burden. (Blood. 2001;97:101-106)

© 2001 by The American Society of Hematology

- N=50
- 4 infusiones
- Tasa de respuestas objetivas: 73%

[Ardeschna et al . ASH 2010 (#6)]

Organizado por



# THE LANCET Oncology

Search for

in All Fields



GO

Advanced

[Home](#) | [Journals](#) | [Content Collections](#) | [Multimedia](#) | [Conferences](#) | [Information for](#) | [Submit](#)

The Lancet Oncology, [Volume 15, Issue 4](#), Pages 424 - 435, April 2014  
doi:10.1016/S1470-2045(14)70027-0 [Cite or Link Using DOI](#)

< [Previous Article](#) | [Next Article](#) >

This article can be found in the following collections: [Oncology \(Haematological cancer\)](#)  
Published Online: 04 March 2014

Copyright © 2014 Elsevier Ltd All rights reserved.

## Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial

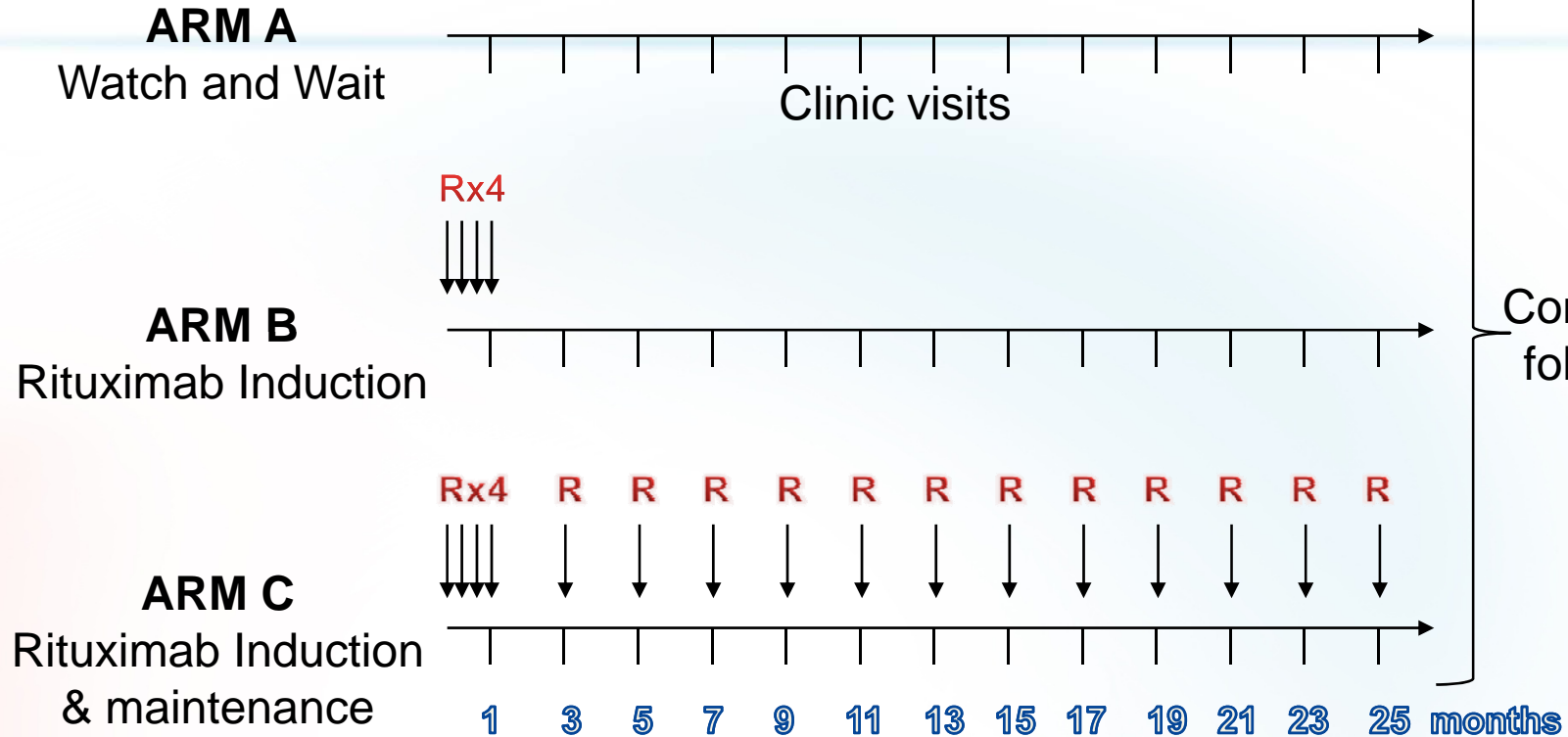
Dr [Kirit M Ardeschna](#) FRCP , [Wendi Qian](#) PhD , [Paul Smith](#) MSc , [Nivette Braganca](#) MSc , [Lisa Lowry](#) FRCPath , [Pip Patrick](#) PhD , [June Warden](#) MSc , [Lindsey Stevens](#) , [Christopher F E Pocock](#) PhD , [Fiona Miall](#) MD , Prof [David Cunningham](#) FMedSci , [John Davies](#) FRCP , [Andrew Jack](#) FRCP , [Richard Stephens](#) MA , [Jan Walewski](#) MD , Prof [Burhan Ferhanoglu](#) MD , Prof [Ken Bradstock](#) PhD , Prof [David C Linch](#) FMedSci

## Follicular lymphoma: watch and wait is watch and worry

[Stephen M Ansell](#)

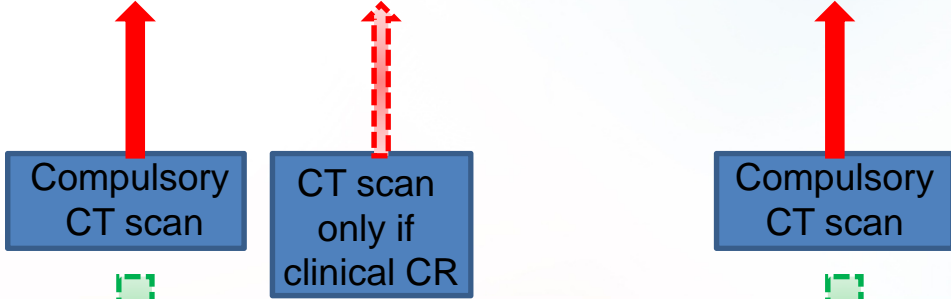
The Lancet Oncology, [Volume 15, Issue 4](#), Pages 368 - 369, April 2014

**R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
S  
A  
T  
I  
O  
N**



Continued follow up

Progressive disease requiring therapy stops protocol treatment



Bone marrow for histology and MRD only if CT shows CR

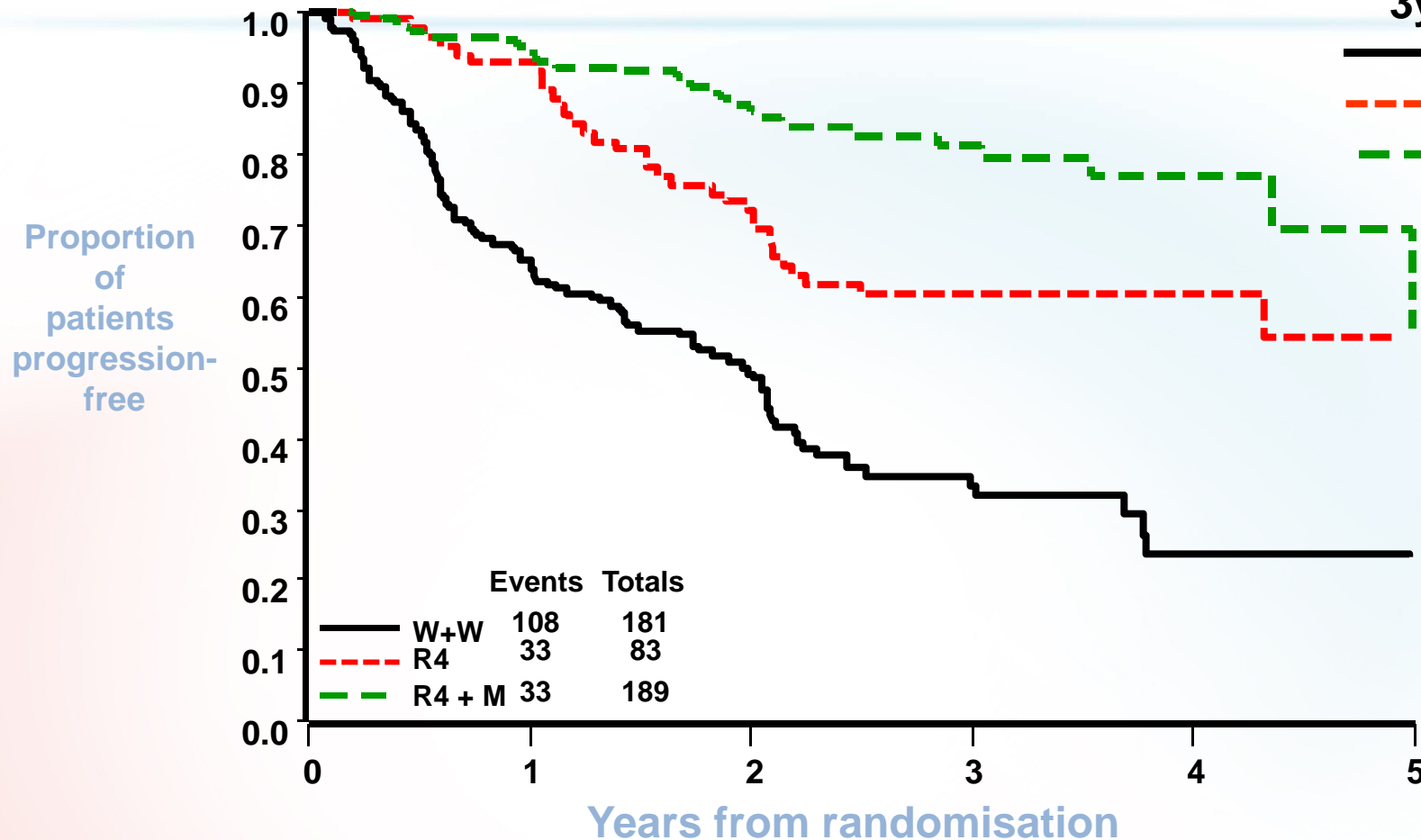
# Progression-free survival

Organizado por

GOTE   
 Grupo Oncológico para el  
 Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
 www.grupolinfomas.es

**3yr PFS**

- W+W=33%
- - - R4=60%
- - - R4+RM=81%



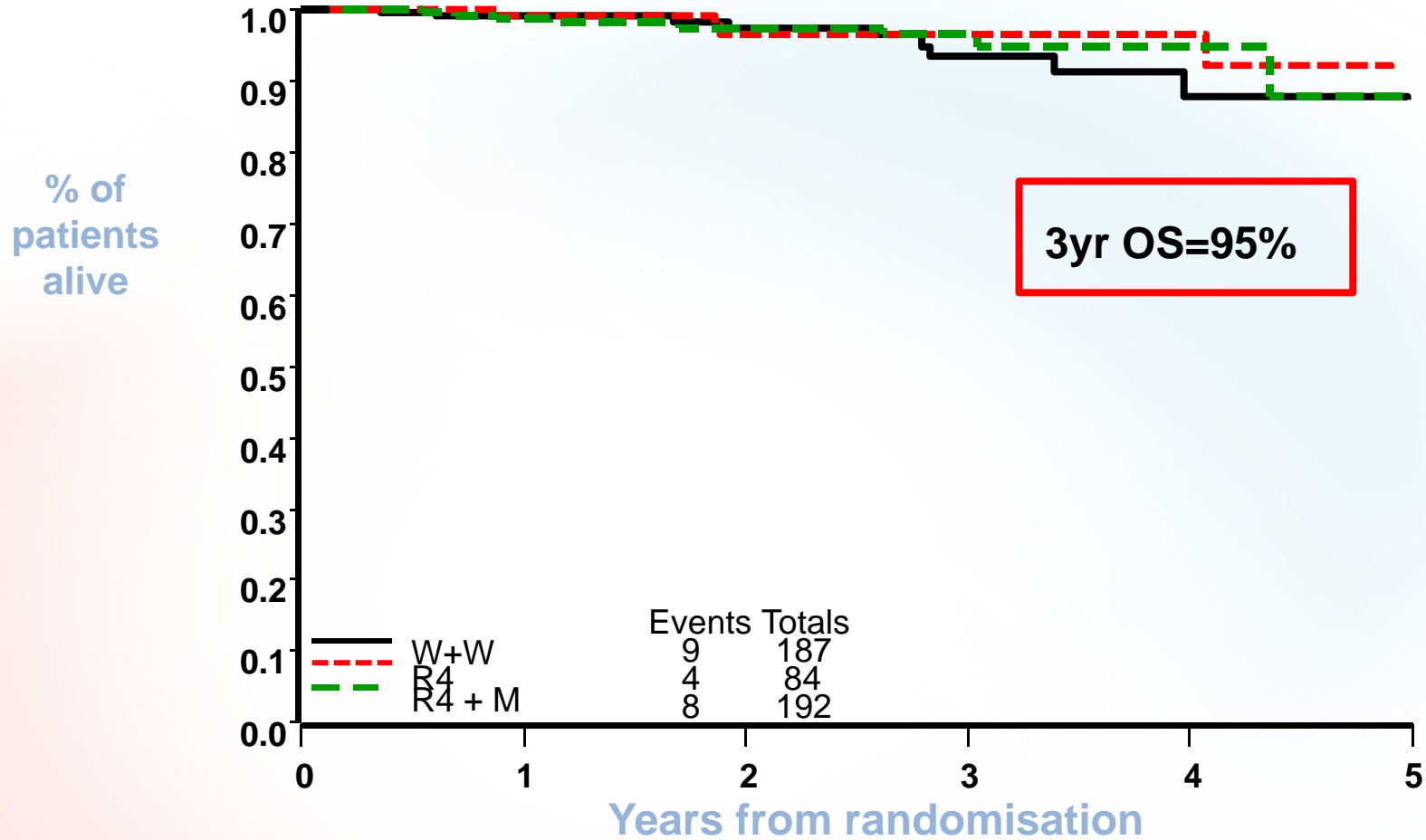
HR (Rituximab vs W+W) = 0.46, 95%CI = 0.33, 0.65, p<0.001

HR (Rituximab + M vs W+W) = 0.21, 95%CI = 0.15, 0.29, p<0.001

HR (Rituximab + M vs Rituximab) = 0.43, 95%CI = 0.24, 0.72, p=0.001

*Ardeshta et al . ASH 2010 (#6)*

# Overall survival



HR (Rituximab vs W+W) = 0.63, 95%CI = 0.21, 1.92, p=0.42  
 HR (Rituximab + M vs W+W) = 0.84, 95%CI = 0.32, 2.18, p=0.72  
 HR (Rituximab + M vs Rituximab) = 1.21, 95%CI = 0.37, 3.97, p=0.75

# LINFOMA FOLICULAR AVANZADO SIN CRITERIOS GELF

Organizado por

**GOTE**   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

***“La abstención terapéutica y la espera vigilante es una opción perfectamente válida”***



**Is there a role for “watch and wait” in follicular lymphoma in the rituximab era?**

Brad Kahl<sup>1,2</sup>

ASH Education Book **December**  
**8, 2012** vol. 2012 no. 1 **433-438**

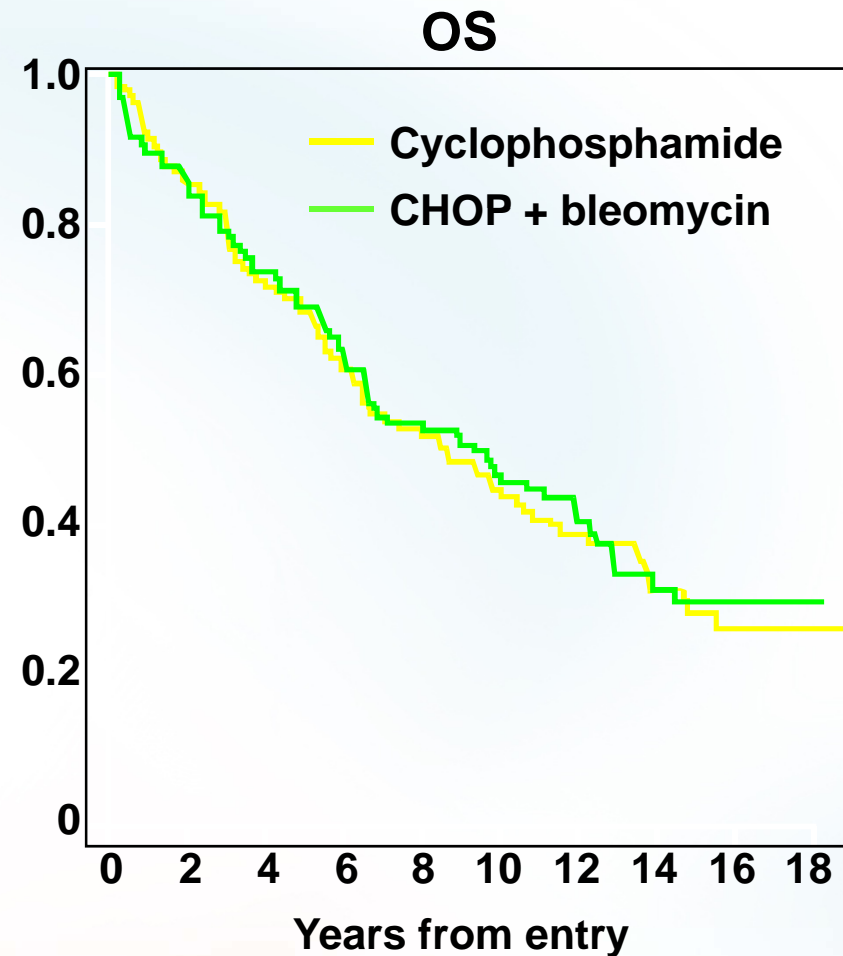
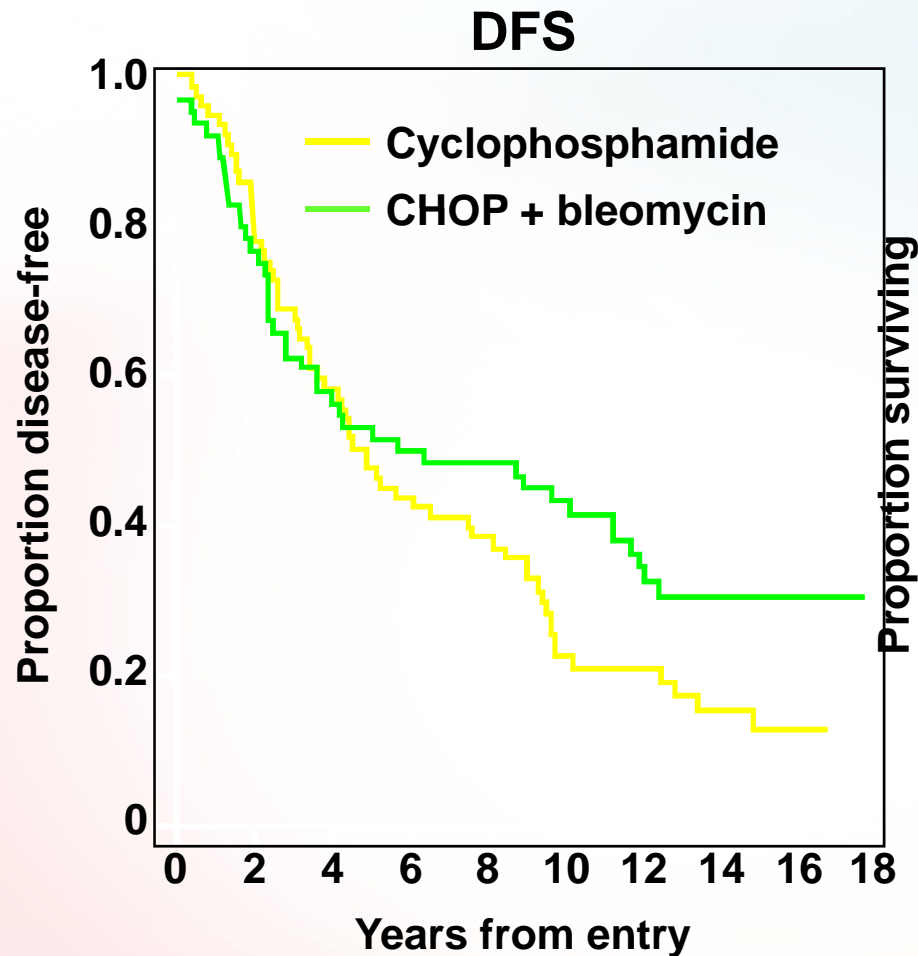


# QUIMIOTERAPIA en LF

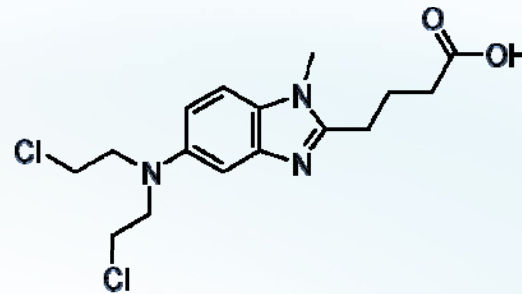
- La mayor parte de los pacientes en estadios avanzados, debe ser tratado desde el momento del diagnóstico
- En ellos, la **QUIMIOTERAPIA** es el arma fundamental; la **RADIOTERAPIA** puede ser útil.
- MonoQT: CLORAMBUCILO (**Galton !!!! 1955 !!!!**)
- Poliquimioterapia
  - ✓ COP/CVP
  - ✓ CHOP
  - ✓ BENDAMUSTINA
  - ✓ *(Análogos de las Purinas y Combinaciones)*
- RESUMEN: La PoliQT produce mayor nº de respuestas, de modo más rápido consigue una mayor s.l.e., pero la supervivencia global es similar
- *" El objetivo a conseguir con el tratamiento es crucial para la toma de decisiones "* Horning SJ. JCO 2003; 21: 1-2

# Paradigmas en Linfoma Folicular:

## MonoQT versus poliQT



Peterson BA, et al. J Clin Oncol 2003;21:5-15



# Bendamustina (Levact®)

La novedad más importante

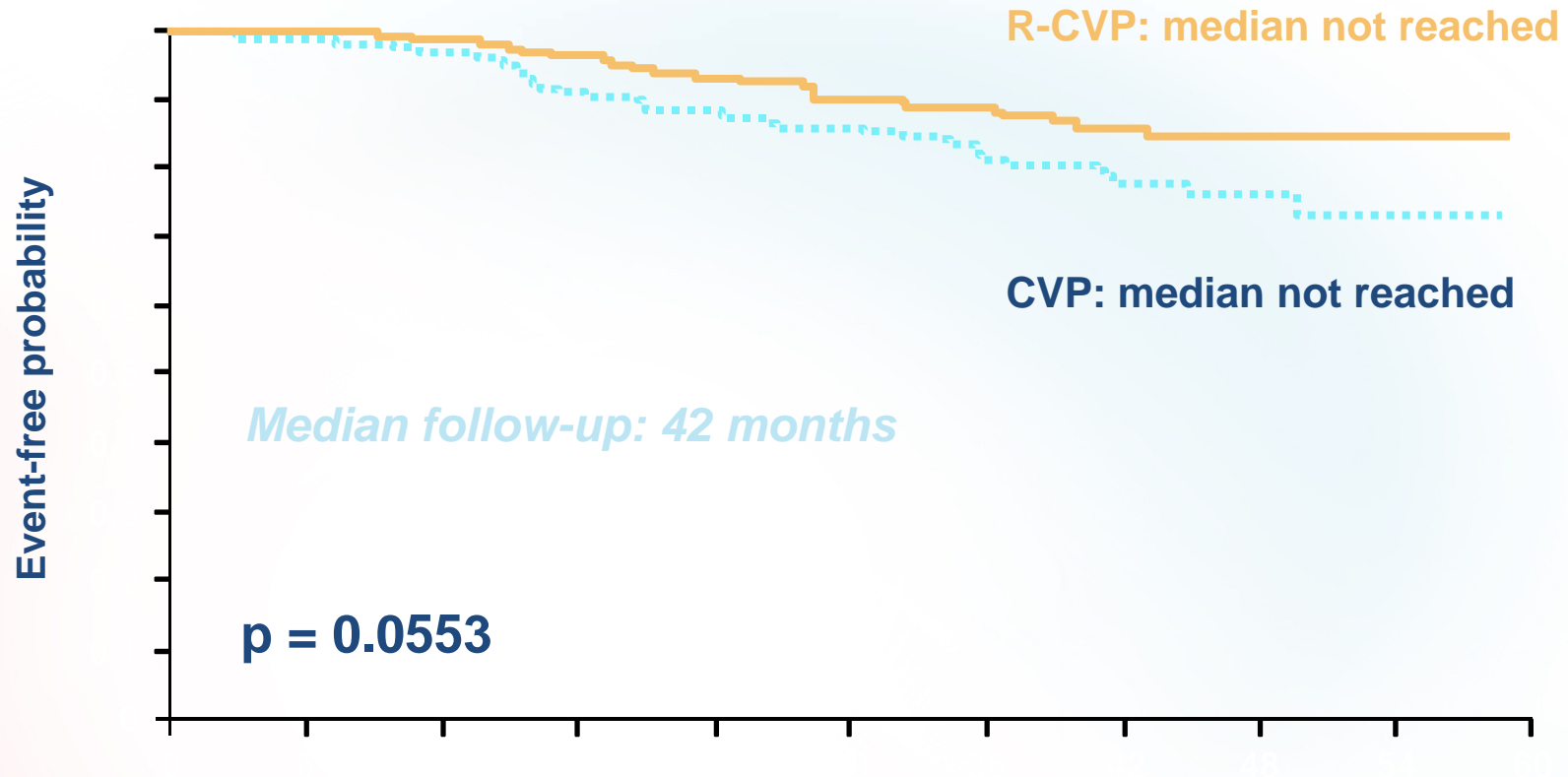
# QUIMIO-INMUNOTERAPIA (AcMo) en los LINFOMAS FOLICULARES

*“Estándar actual de  
tratamiento”*

## *Rituximab más quimioterapia en el tratamiento de primera línea del linfoma folicular avanzado*

Autor	Regimen		p
<b>Hiddemann et al</b>	<b>CHOP (n=205)</b>	<b>R-CHOP (n=223)</b>	
Respuestas	90%	96%	0,011
Mediana al fallo	31 meses	No alcanzada	<0,0001
<b>Marcus et al</b>	<b>CVP (n=159)</b>	<b>R-CVP (n=162)</b>	
Respuestas	57%	81%	<0,0001
Mediana al fallo	7 meses	27 meses	<0,0001
<b>Herold et al</b>	<b>MCP (n=96)</b>	<b>R-MCP (n=105)</b>	
Respuestas	75%	92%	<0,001
Mediana al fallo	19 meses	No alcanzada	<0,0001
<b>Salles et al</b>	<b>CHVP (n=175)</b>	<b>R-CHVP (n=184)</b>	
Respuestas	85%	94%	<0,0001
Mediana al fallo	No alcanzada	No alcanzada	<0,001

# R-CVP vs CVP (n=321): OS

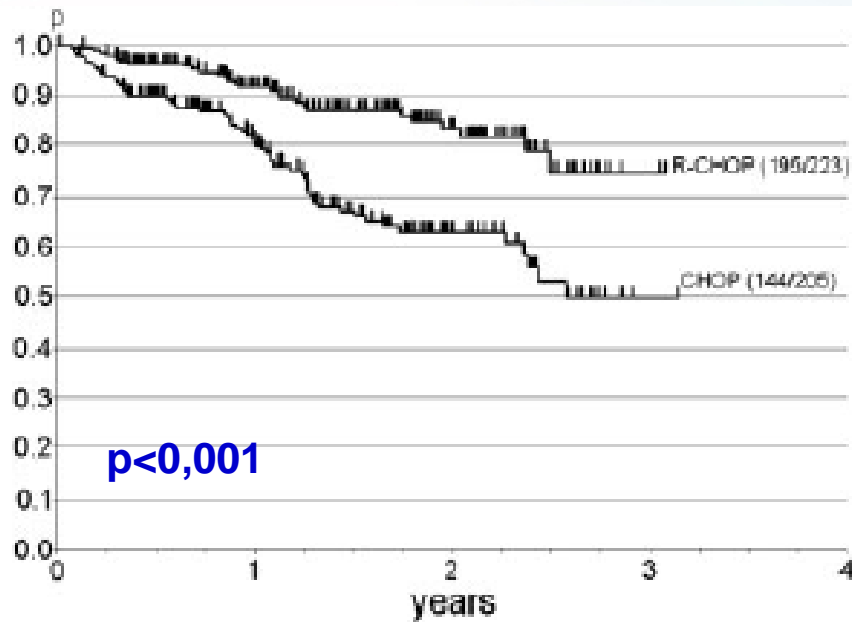


Patients at risk:

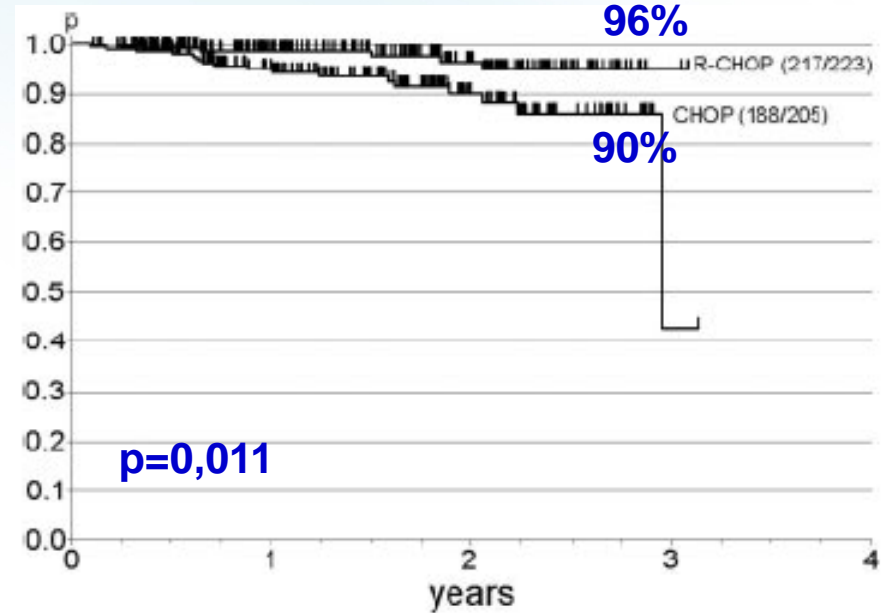
CVP	159	155	151	141	136	132	122	72	38	7	0
R-CVP	162	162	160	155	150	144	135	82	43	14	0

# R-CHOP vs CHOP (n=428)

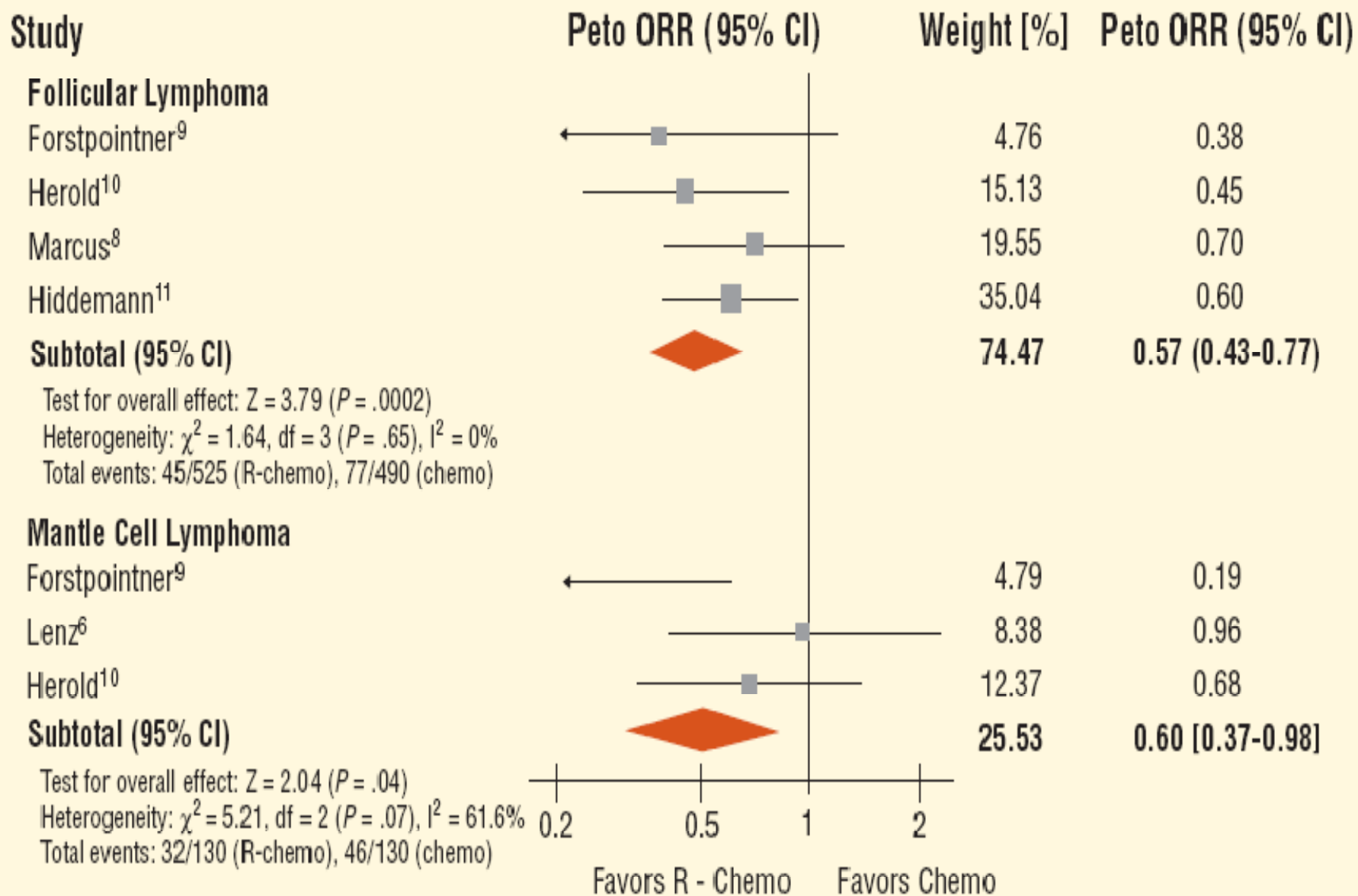
## Tiempo al fallo del tratamiento



## Supervivencia global



# Figure 3. Overall Survival: Meta-Analysis of Subgroups





---

# Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study



*Andrew Davies, Francesco Merli, Biljana Mihaljevic, Noppadol Siritanaratkul, Phillippe Solal-Céligny, Martin Barrett, Claude Berge, Beate Bittner, Axel Boehnke, Christine McDntyre, David MacDonald*

## Summary

**Background** Intravenous rituximab is a mainstay of treatment for follicular lymphoma. A subcutaneous formulation that achieves equivalent rituximab serum concentrations might improve convenience and save health-care resources without sacrificing clinical activity. We aimed to assess pharmacokinetic non-inferiority of 3 week cycles of fixed-dose subcutaneous rituximab versus standard intravenous rituximab.

**Lancet Oncol 2014**

Published Online

February 10, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70005-1)

[S1470-2045\(14\)70005-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70005-1)

DOI:10.1016/S1470-2045(14)70005-1

# Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study



Andrew Davies, Francesco Merli, Biljana Mihaljevic, Noppadol Siritanaratkul, Philippe S Axel Boehnke, Christine Mdntyre, David MacDonald

## Summary

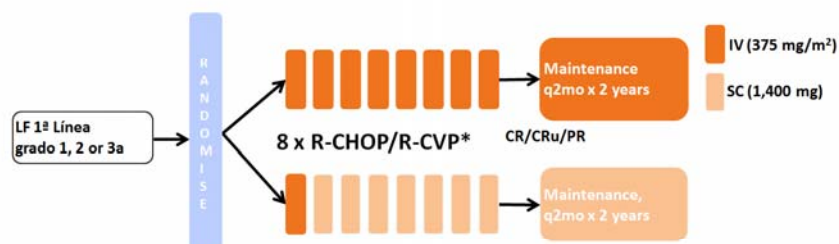
**Background** Intravenous rituximab is a mainstay of treatment for follicular lymphoma. Subcutaneous rituximab that achieves equivalent rituximab serum concentrations might improve outcomes without sacrificing clinical activity. We aimed to assess pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab versus standard intravenous rituximab.

	Intravenous rituximab plus chemotherapy (n=64)		Subcutaneous rituximab plus chemotherapy (n=63)	
	Investigator assessment	Independent review	Investigator assessment	Independent review
Overall response	54 (84%)	56 (88%)	57 (90%)	54 (86%)
CR or CRu	19 (30%)	12 (19%)	29 (46%)	17 (27%)
PR	35 (55%)	44 (69%)	28 (44%)	37 (59%)
Stable disease	3 (5%)	1 (2%)	2 (3%)	4 (6%)
Progressive disease	1 (2%)	0	0	2 (3%)
Missing or invalid*	6 (9%)	7 (11%)	4 (6%)	3 (5%)

Data are n (%). CR=complete response. CRu=unconfirmed complete response. PR=partial response. \*Patients with non-assessed, invalid, or missing response assessments were classified as non-responders; a response was classified as invalid if the response assessment was >56 days after the last rituximab intake, after the first rituximab intake of the maintenance phase, or after the start of new antilymphoma treatment.

Table 5: Tumour response at end of induction

## Diseño del estudio



- Estadio I, N = 127 (IV, n = 64; SC, n = 63)
- Estratificado por FLIPI, QT y región: 40 pacientes en cada rama (63%) recibieron R-CHOP
- Estadio I Parametro primario PK: no-inferioridad del cociente de SC:IV  $C_{min}$  en el ciclo 7 de la inducción (limite para no-inferioridad fue cociente SC:IV  $C_{min} > 0.8$ )
- Parametros secundarios: otros parámetros PK, seguridad y eficacia.

\* 8 x R con un máximo de 8 x CHOP/CVP.  
 RC = respuesta completa; RCnc = RCno confirmada;  
 $C_{min}$  = Concentración plasmática mínima; PK = Farmacocinética;  
 RP = respuesta parcial; q2mo = cada 2 meses.

Davies A, et al. published online February 10, 2014 [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology).

	Overall response (CR, CRu, PR)		Complete response (CR or CRu)	
	Intravenous rituximab plus chemotherapy	Subcutaneous rituximab plus chemotherapy	Intravenous rituximab plus chemotherapy	Subcutaneous rituximab plus chemotherapy
Overall	54/64 (84%)	57/63 (90%)	19/64 (30%)	29/63 (46%)
Low BSA*	15/16 (94%)	22/26 (85%)	5/16 (31%)	14/26 (54%)
Medium BSA*	20/26 (77%)	15/16 (94%)	7/26 (27%)	8/16 (50%)
High BSA*	18/21 (86%)	20/21 (95%)	7/21 (33%)	7/21 (33%)
Male	27/33 (82%)	25/26 (96%)	7/33 (21%)	11/26 (42%)
Female	27/31 (87%)	32/37 (86%)	12/31 (39%)	18/37 (49%)
CHOP	34/40 (85%)	37/40 (93%)	13/40 (33%)	17/40 (43%)
CVP	20/24 (83%)	20/23 (87%)	6/24 (25%)	12/23 (52%)

Data are n/n (%). CR=complete response. CRu=unconfirmed complete response. PR=partial response. BSA=body surface area. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. CVP=cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. \*Patients were grouped into low (<33rd percentile), medium (between 33rd [1.7 m<sup>2</sup>] and 66th [1.9 m<sup>2</sup>] percentile), and high (>66th percentile); one patient in each treatment group had a missing BSA reading.

Table 6: Exploratory analysis of investigator-assessed tumour responses at end of induction

# QT + RITUXIMAB en 1<sup>a</sup> Línea de Linfomas Foliculares

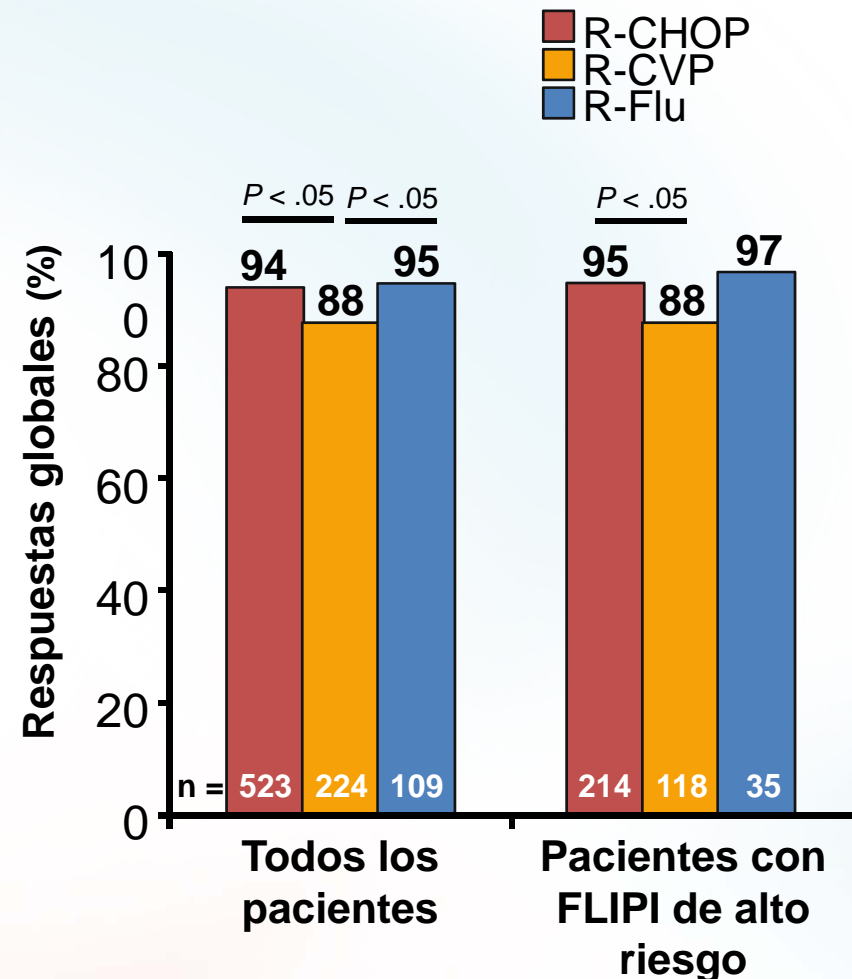
Organizado por

GOTE   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

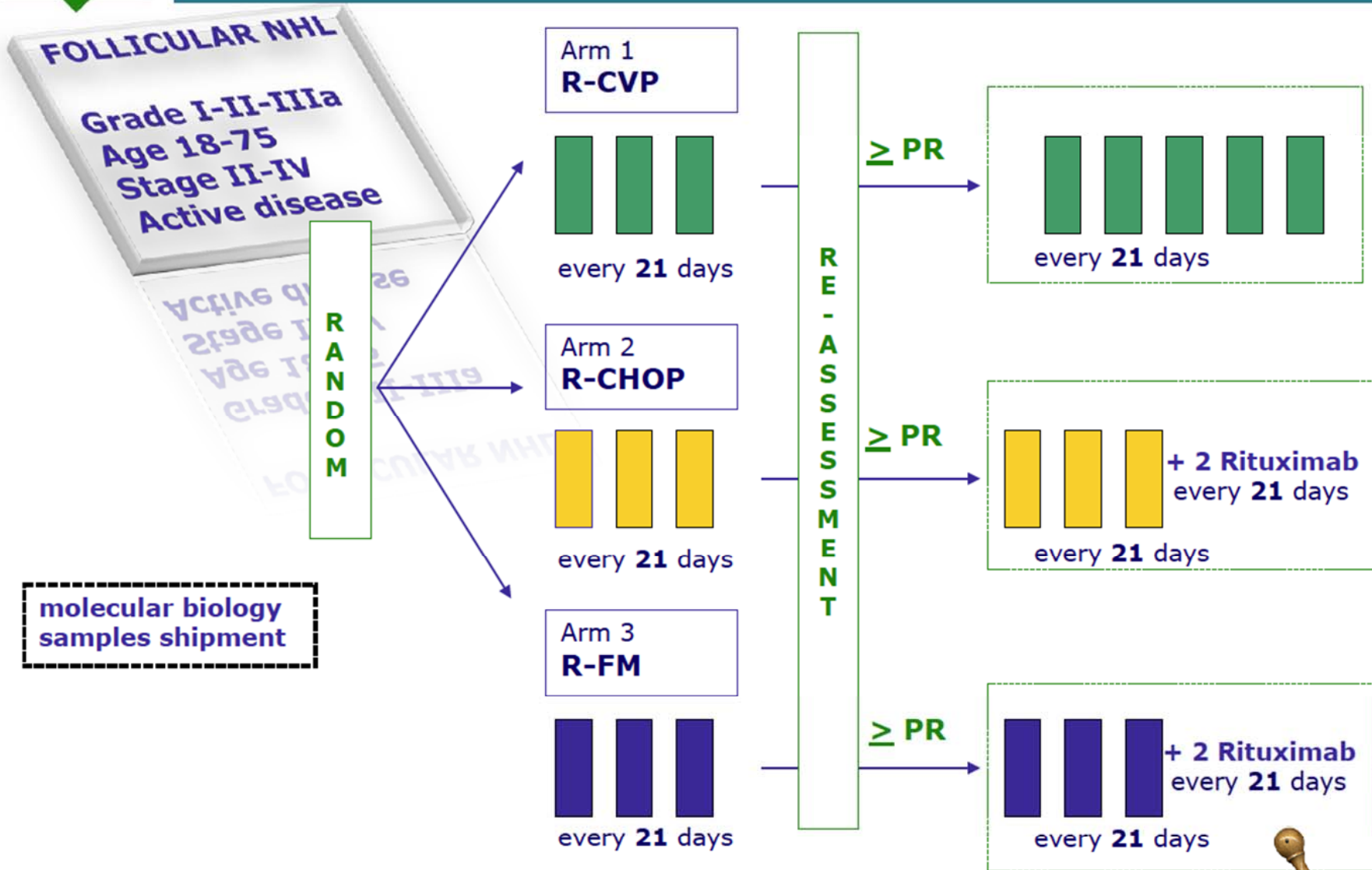
- Todos los estudios son positivos
- El Índice de respuestas aumenta un 10–40%
- El Índice de RC aumenta un 20–400%
- La SLP aumenta un 20–100%
- Aumenta la Supervivencia Global
- La Toxicidad no aumenta de modo significativo
- **¿QUE ESQUEMA DE QT EMPLEAR?**

# National LymphoCare Study: Resultados

- La edad, sexo, grado LF y localización geográfica influyeron en la elección del tratamiento inicial
- Respuestas significativamente más altas con R-CHOP o R-Flu vs R-CVP ( $P < .05$  para cada comparación) en el grupo total de pacientes con estadio III/IV
  - Entre los pacientes con FLIPI de riesgo alto, respuestas significativamente mejores con R-CHOP vs R-CVP ( $P < .05$ )



# Study design



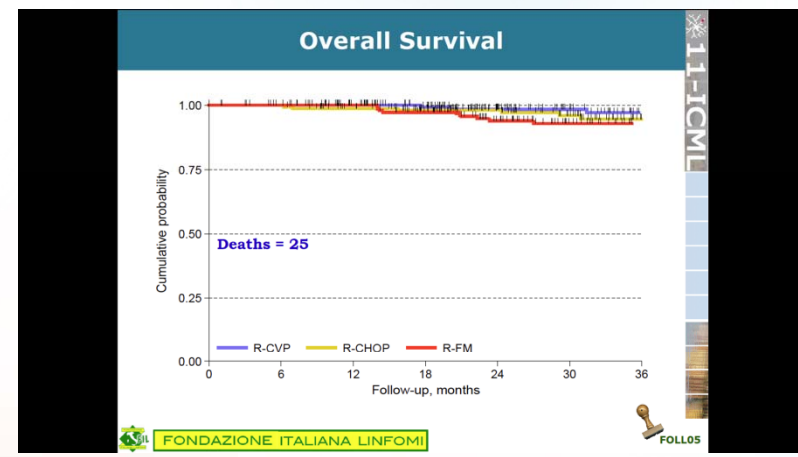
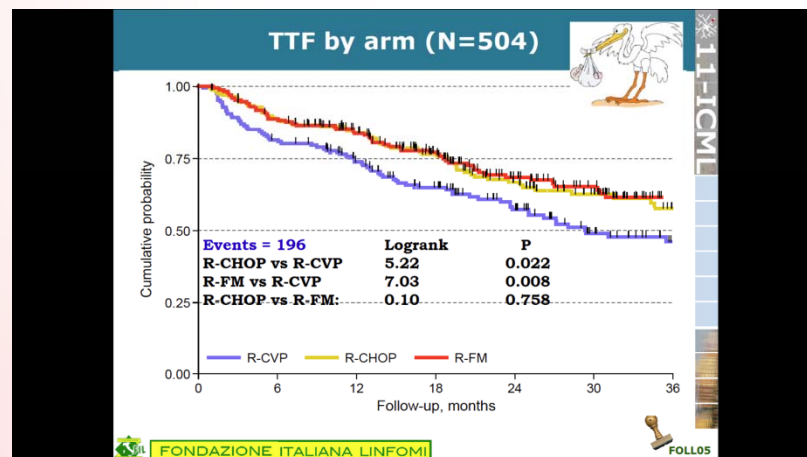
# R-CVP versus R-CHOP versus R-FM as first-line therapy for advanced-stage follicular lymphoma.

Organizado por

**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
www.grupolinfomas.es

*Federico M. J Clin Oncol 2013; 31: 1506-1513*

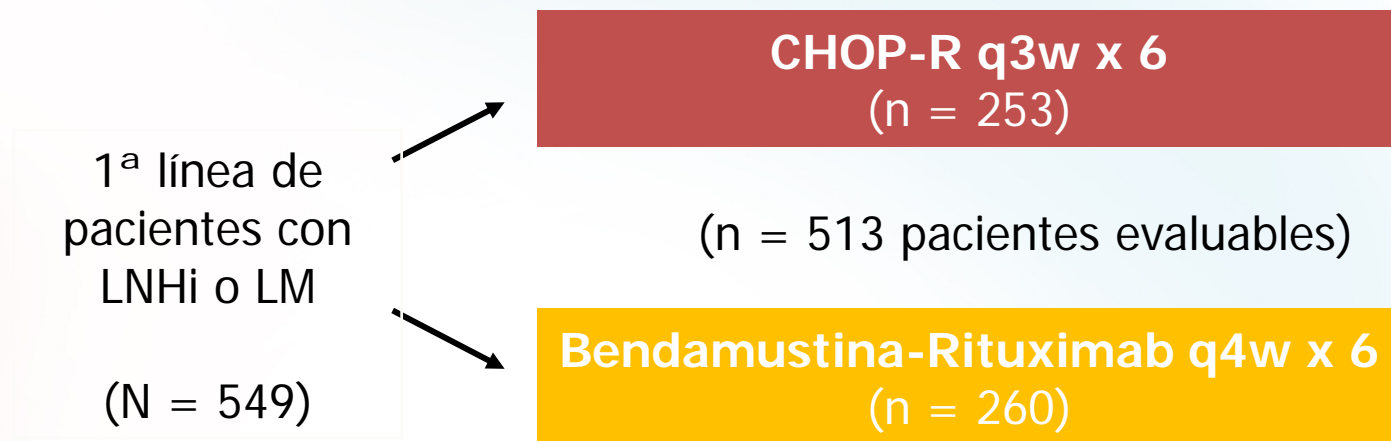
- 534 pacientes
- Mayor toxicidad (hematológica y 2as neoplasias) con R-FM
- TTF mejor para R-CHOP y R-FM: a 3 años, 45-63-59%
- *Fludarabina “is dead”*
- CHOP-R mejor relación eficacia/toxicidad
- CVP-R, válido en pacientes “unfit”



# StiL: Bendamustina + Rituximab vs CHOP-R en primera línea de LNHi

Organizado por

**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
www.grupolinfomas.es



Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1; (bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> días 1-2 q28 días)  
o (CHOP estándar q21 días) x 6

Rummel MJ *et al.* Lancet 2013; 381: 1203-1210

# Rummel. NHL 1ª línea: BR vs CHOP-R.

## Respuesta

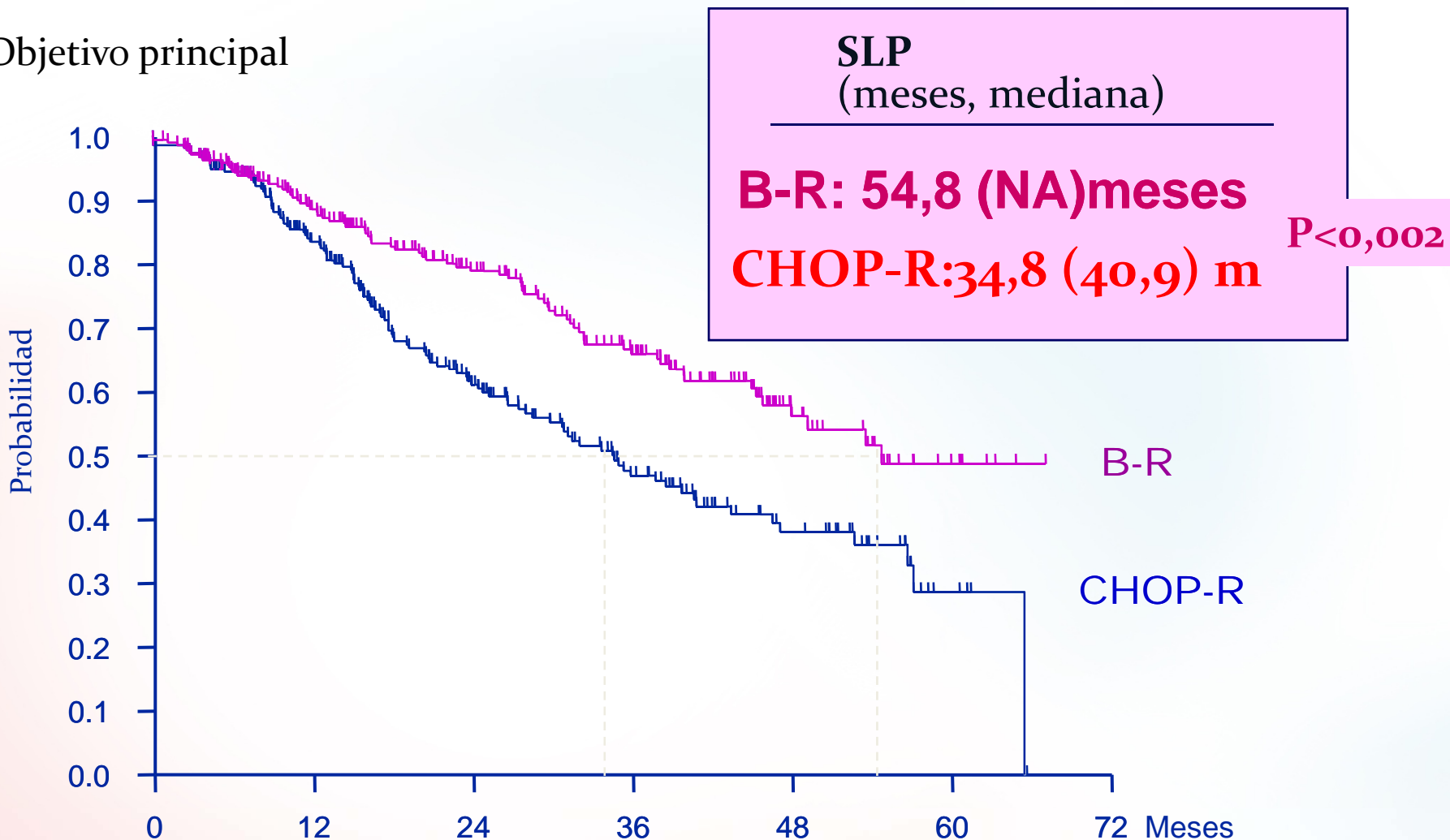
Seguimiento (mediana) 34 meses	B-R (n=260)	CHOP-R (n=253)	
<b>RG</b>	<b>92,7 %</b>	<b>91,3 %</b>	
<b>RC</b>	<b>39,6 %</b>	<b>30,0 %</b>	<b>= 0.023</b>
EE	2,7 %	3,6 %	
Prog. / recaída	n = 78	n = 111	
Exitus	n = 35	n = 33	

Rummel MJ *et al.* Lancet 2013; 381: 1203-1210



# Rummel. NHL 1ª línea: BR vs CHOP-R. Supervivencia Libre de Progresión

Objetivo principal



Rummel MJ *et al.* Lancet 2013; 381: 1203-1210

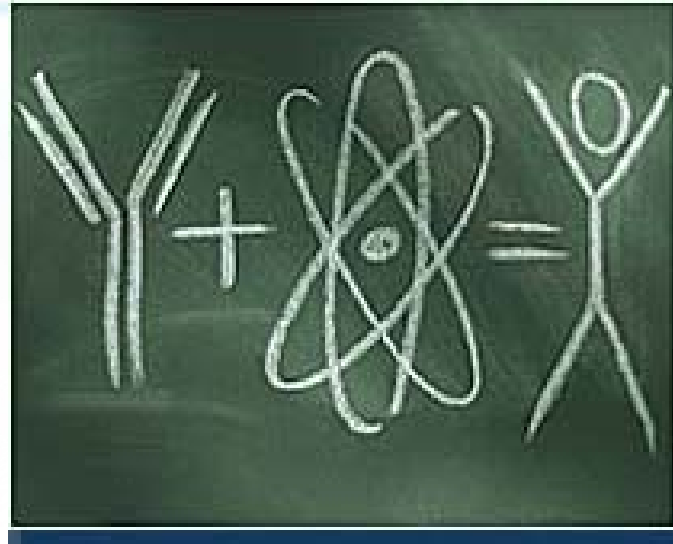
# ¿DEBE CAMBIAR EL ESTÁNDAR DE 1ª LÍNEA EN L. FOLICULAR?

- Discusor, Williams MW (ASCO-2012):
  - Resultados pobres para CHOP-R
  - No datos/beneficio en SG
  - *(Falta publicación definitiva \*)*
  - Hay en marcha estudios confirmatorios
- Mezcla de histologías en estudio de Rummel (L. Folicular 54%)
- Probablemente cambiará el estándar, pero de momento.....**PRUDENCIA!!!**

# RADIOINMUNOTERAPIA EN LINFOMAS

Organizado por

**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)



**ZEVALIN** ®



**BEXXAR** ®

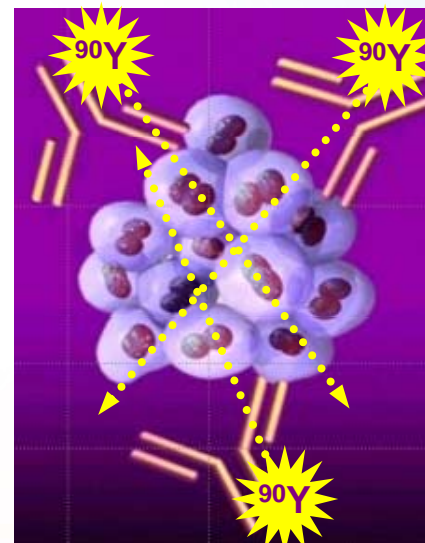
# Ventajas potenciales de la radioinmunoterapia (RIT)

Organizado por

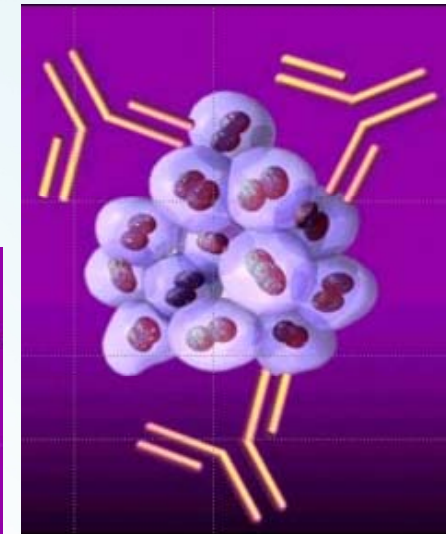
**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

- ◆ Las células de los linfomas son sensibles a la irradiación
- ◆ RIT libera una dosis baja pero continua de irradiación a las células tumorales
- ◆ RIT también destruye células vecinas mediante el efecto "fuego cruzado"
- ◆ Sinergia entre el efecto del Ac y la irradiación.
- ◆ Pueden tratarse varias localizaciones al mismo tiempo

**Zevalin®**

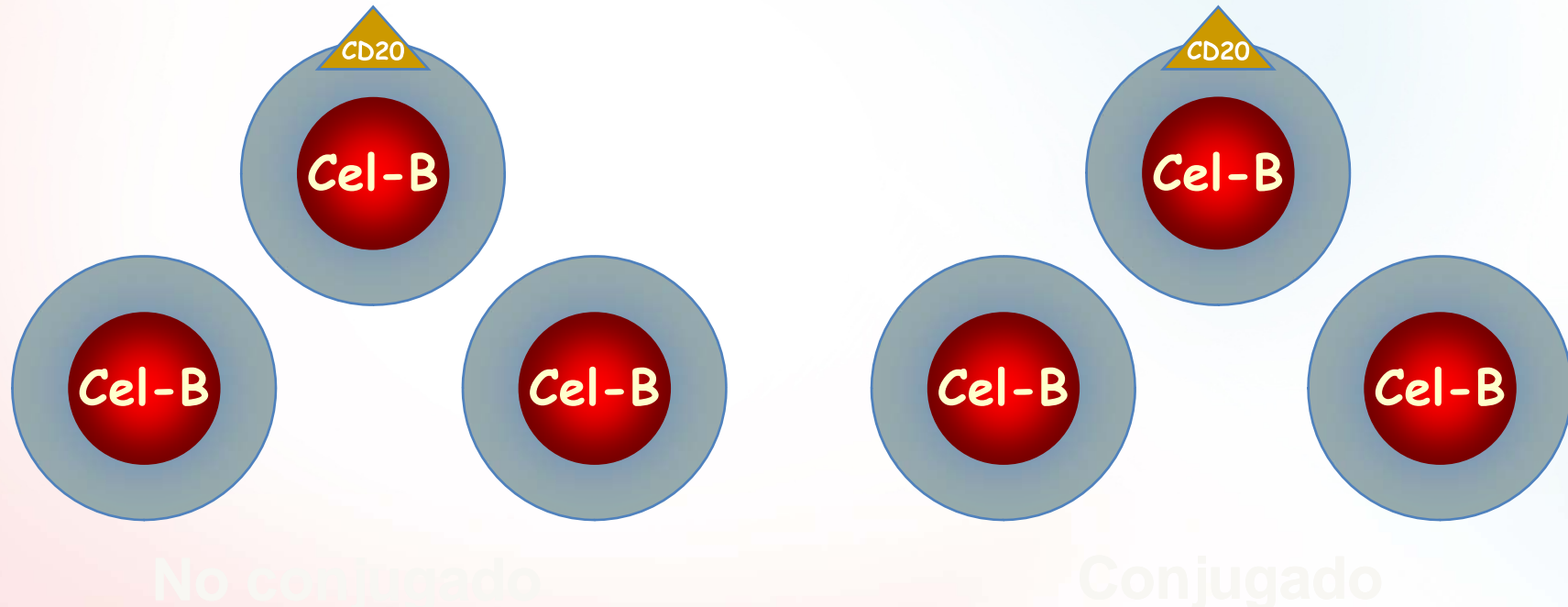


**Ac Mo**

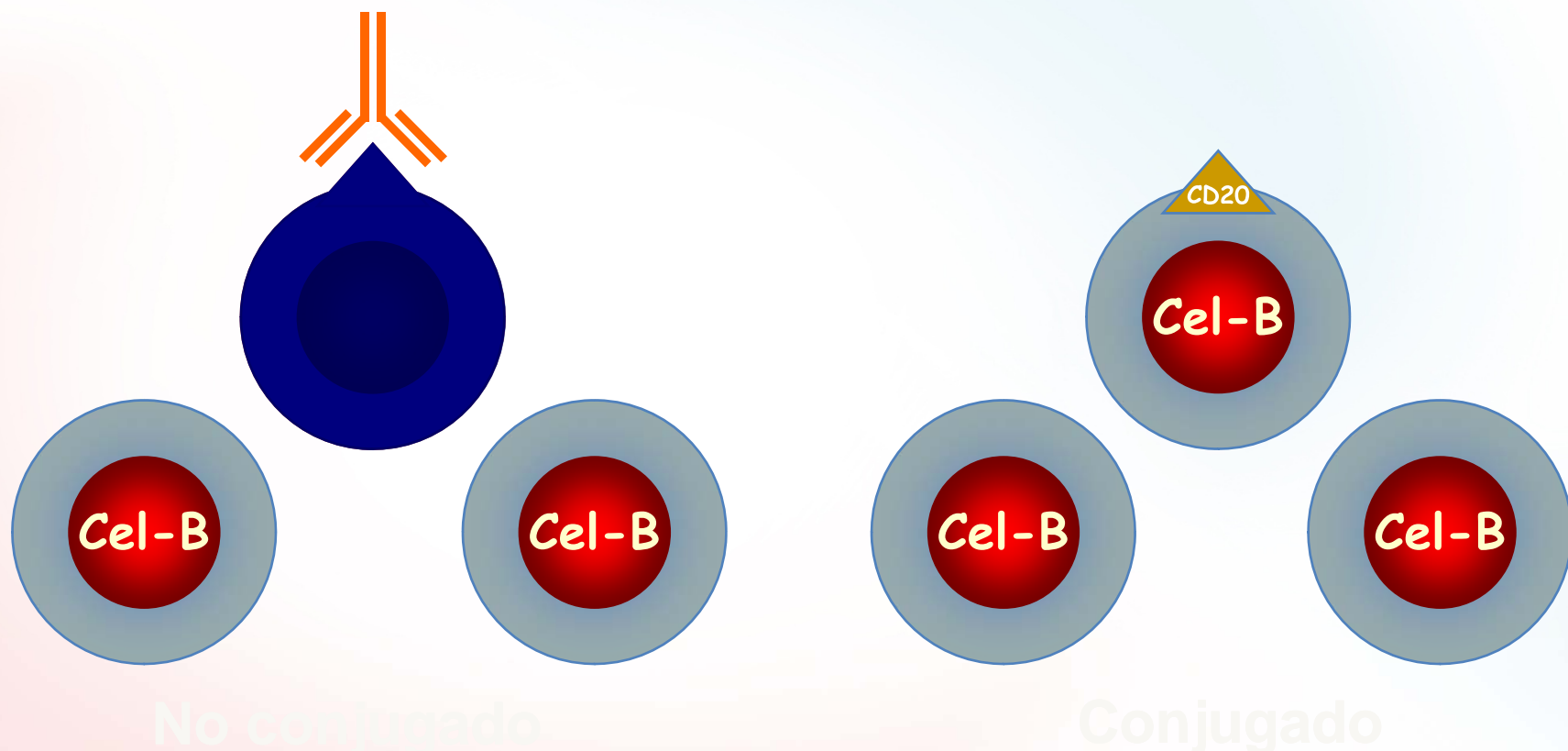


*Press. Semin Hematol 2000;37(suppl 7):2-8*  
*Krasner & Joyce. Curr Pharma Biotech 2001;2:341-349*  
*Zelenetz. Curr Opin Oncol 1999;11:375-380*

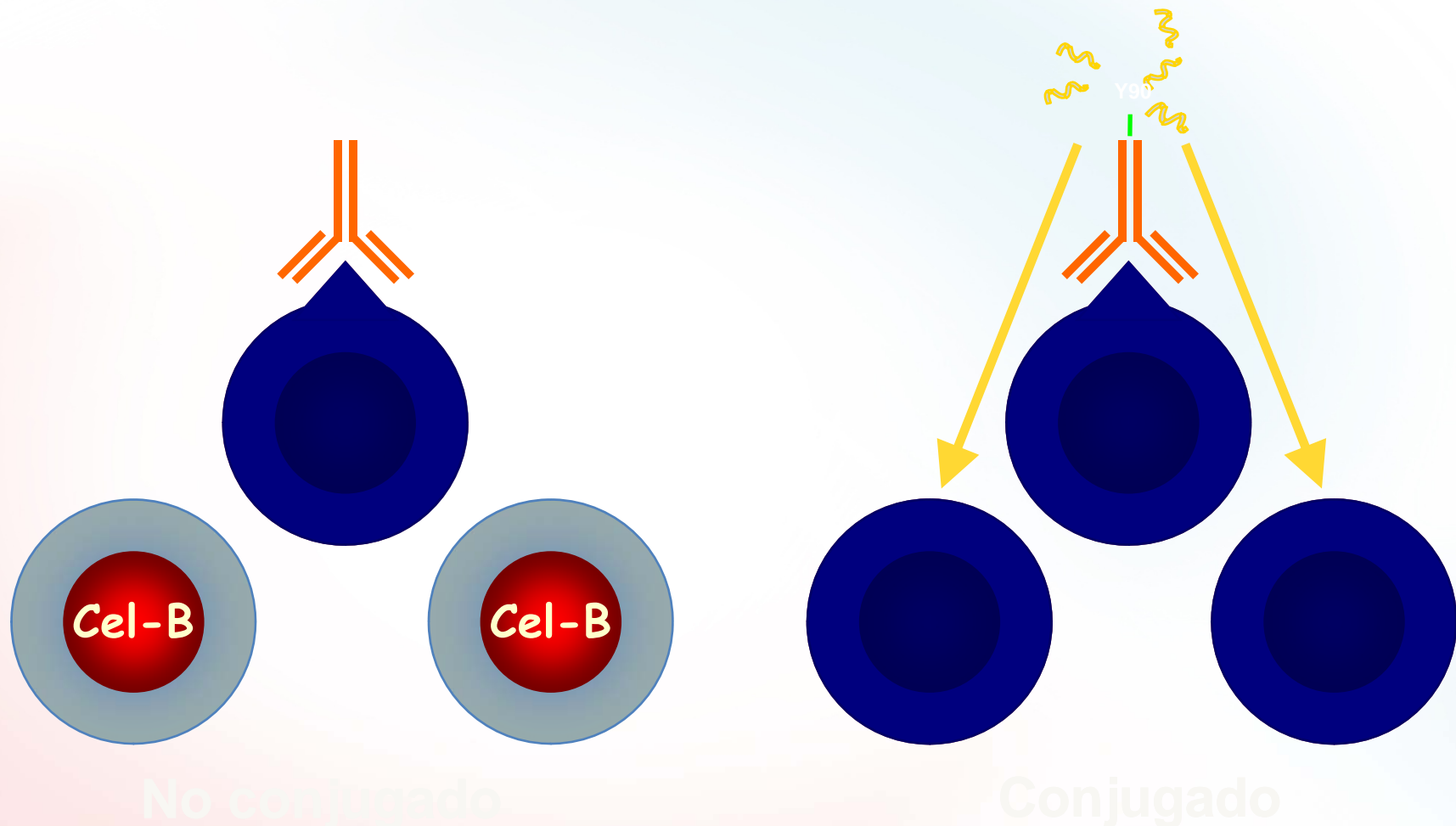
# Efecto terapéutico de un AcMo nativo frente a un Radioconjugado



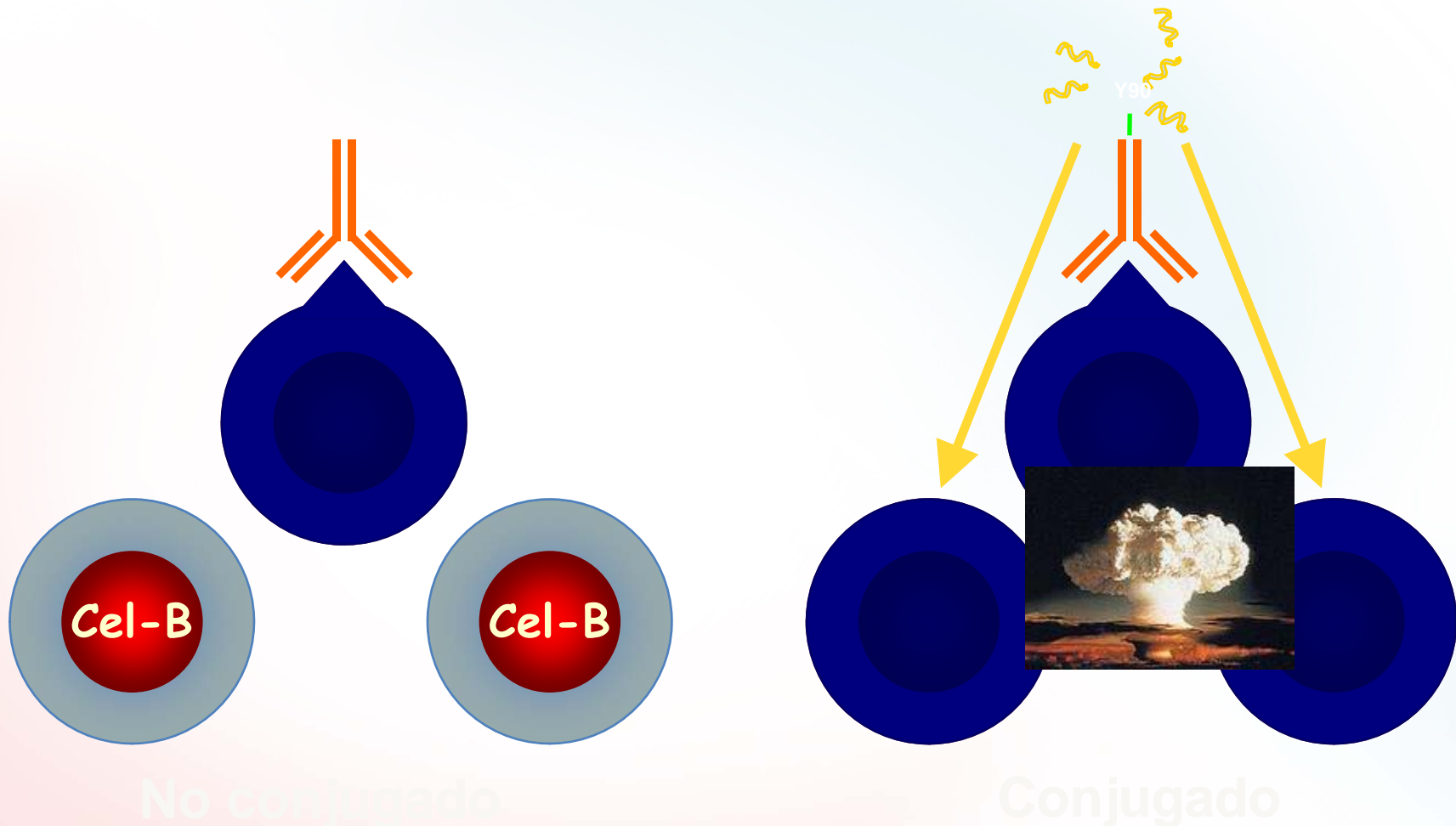
# Efecto terapéutico de un AcMo nativo frente a un Radioconjugado



# Efecto terapéutico de un AcMo nativo frente a un Radioconjugado



# Efecto terapéutico de un AcMo nativo frente a un Radioconjugado





# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

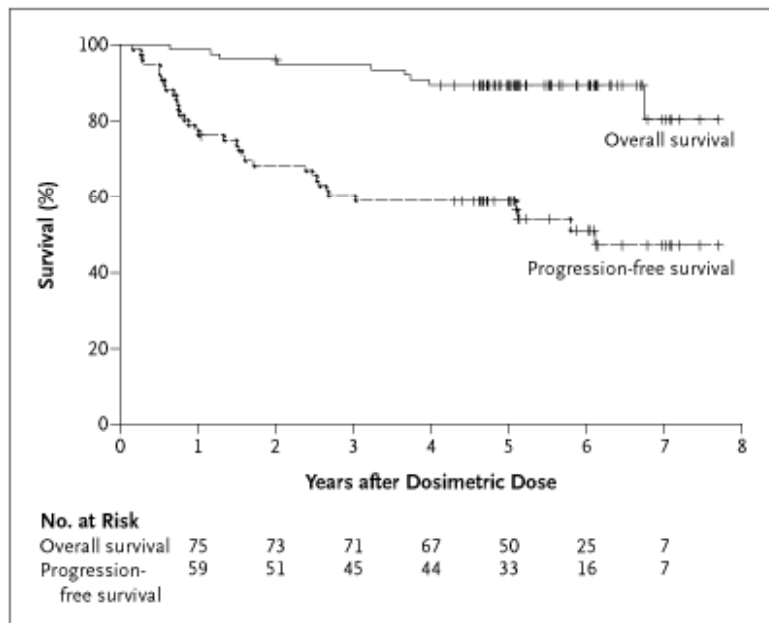
ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 3, 2005

VOL. 352 NO. 5

## <sup>131</sup>I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma

Mark S. Kaminski, M.D., Melissa Tuck, M.A., Judith Estes, M.S.N., N.P., Arne Kolstad, M.D., Ph.D.,  
 Charles W. Ross, M.D., Kenneth Zasadny, Ph.D., Denise Regan, B.S., Paul Kison, B.S.,  
 Susan Fisher, B.A., Stewart Kroll, M.A., and Richard L. Wahl, M.D.



**76 pacientes no  
 tratados con L Folicular**

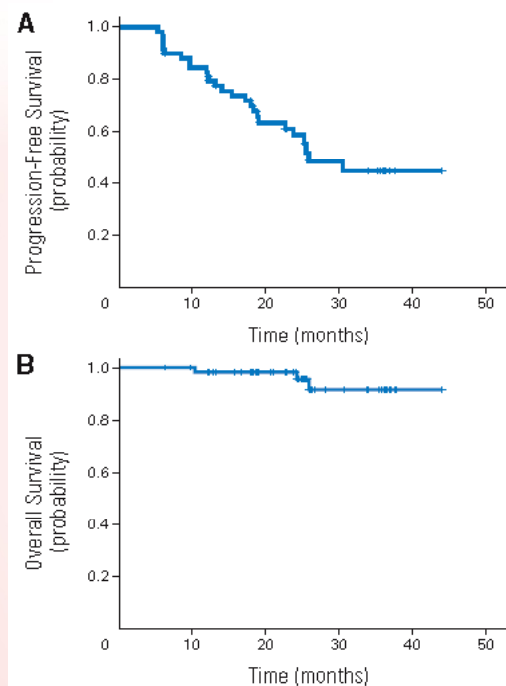
**Dosis única en  
 monoterapia**

**95 % Respuestas  
 Globales**

**75 % Respuestas  
 Completas**

## $^{90}\text{Y}$ trium-Ibritumomab-Tiuxetan as First-Line Treatment for Follicular Lymphoma: 30 Months of Follow-Up Data From an International Multicenter Phase II Clinical Trial

*Christian W. Scholz, Antonello Pinto, Werner Linkesch, Ola Lindén, Andreas Viardot, Ulrich Keller, Georg Hess, Secondo Lastoria, Kristina Lerch, Ferdinando Frigeri, Manuela Arcamone, Andrea Stroux, Bernd Frericks, Christiane Pott, and Antonio Pezzutto*

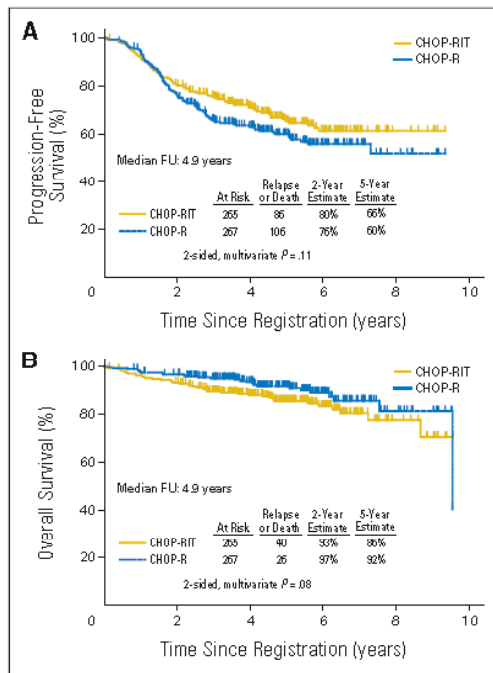


### Results

Six months after treatment with  $^{90}\text{Y}$ IT, 56% of the patients showed a CR or CRu and 31% achieved a PR. After a median follow-up of 30.6 months, the progression-free survival (PFS) was 26 months. There was a trend for shorter PFS in patients with increased lactate dehydrogenase

## Phase III Randomized Intergroup Trial of CHOP Plus Rituximab Compared With CHOP Chemotherapy Plus <sup>131</sup>Iodine-Tositumomab for Previously Untreated Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: SWOG S0016

Oliver W. Press, Joseph M. Unger, Lisa M. Rimsza, Jonathan W. Friedberg, Michael LeBlanc, Myron S. Czuczman, Mark Kaminski, Rita M. Braziel, Catherine Spier, Ajay K. Gopal, David G. Maloney, Bruce D. Cheson, Shaker R. Dakhil, Thomas P. Miller, and Richard I. Fisher



- CHOP-R x 6 versus CHOP x 6 seguido de Bexxar
- NO DIFERENCIAS EN SLP Y SG (86 vs 92 a 5 años)
- Toxicidad similar (mas Trombocitopenia con Bexxar)

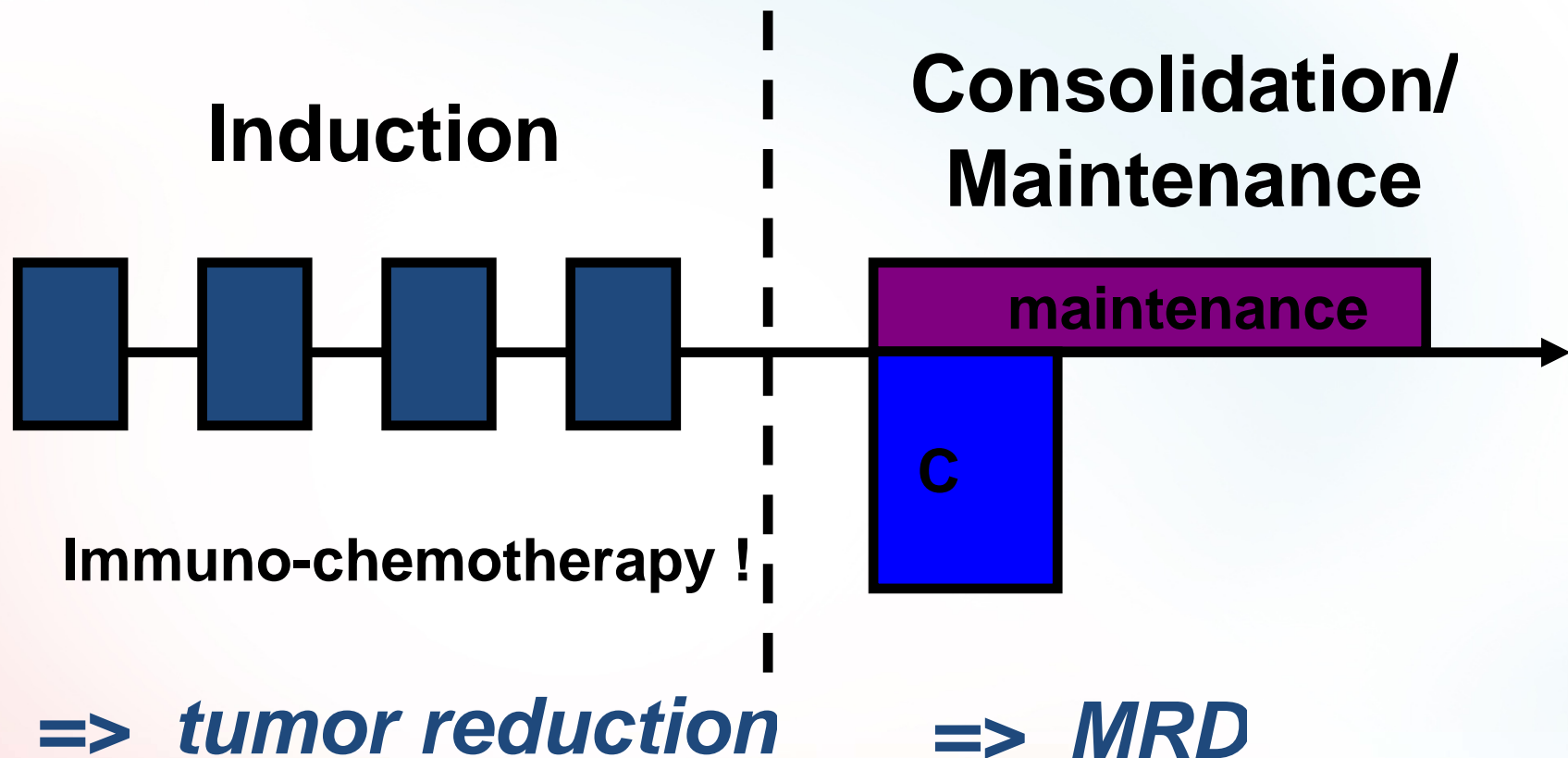
# Tratamiento de la Enfermedad Mínima Residual

¿Es válida esta estrategia en  
**LINFOMAS FOLICULARES?**

# Consolidation/Maintenance in follicular lymphoma ?

Organizado por

**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)



# ESTRATEGIAS DE CONSOLIDACIÓN Y MANTENIMIENTO

Organizado por

**GOTE**   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

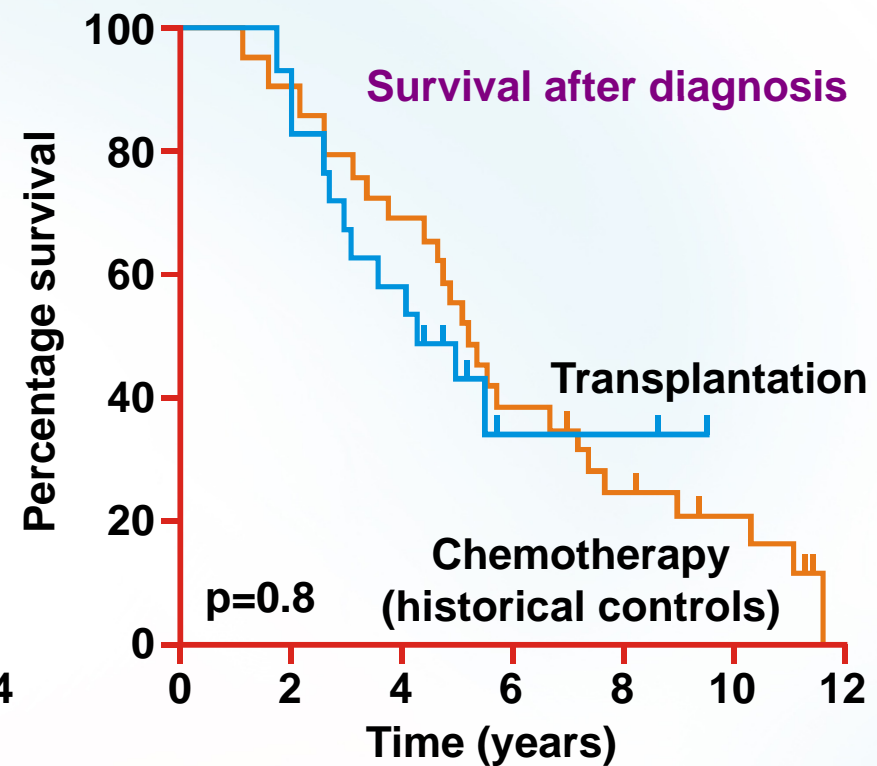
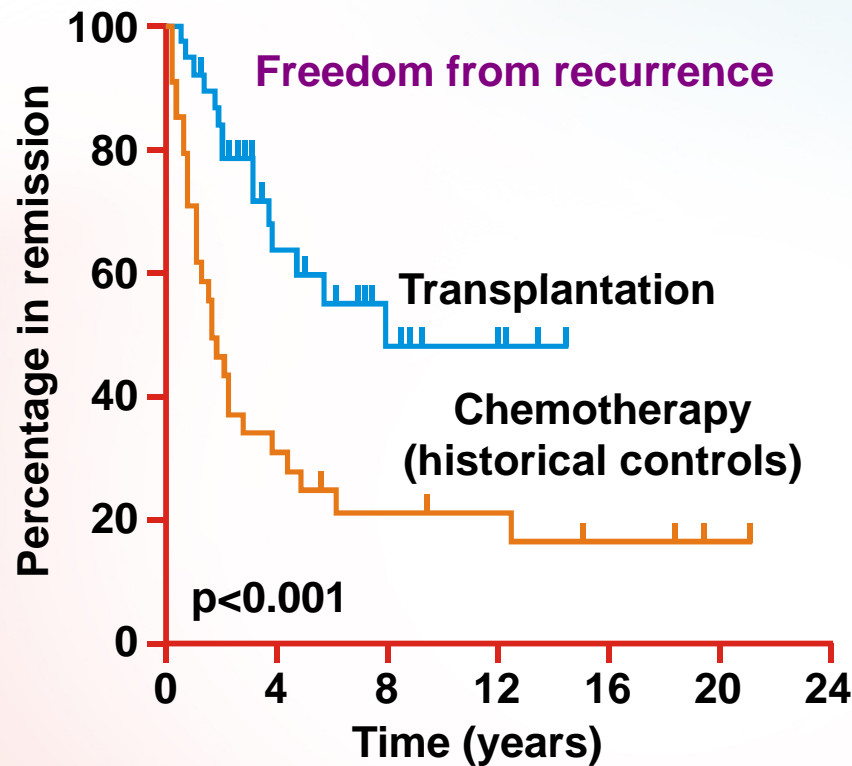
- **CONSOLIDACIÓN:**
  - QT INTENSIVA CON TASP
  - RADIOINMUNOTERAPIA
- **MANTENIMIENTO**
  - INTERFERÓN
  - RITUXIMAB

# QT INTENSIVA en los LNH Foliculares

- A pesar de los centenares de trabajos publicados..... no conocemos su utilidad real
- **Problemas Metodológicos**
  - Sesgos de selección (edad y comorbilidad)
  - Series heterogéneas
  - Tiempo de seguimiento corto
  - Estudios aleatorizados contradictorios

(Schouten HC, et al. CUP Trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3918-3927)
- **Resultados variables**
  - No se observa meseta en la supervivencia
  - Puede aumentar el ILP y Utilizada como parte de la estrategia de rescate (2ª línea), parece ser superior al tratamiento convencional (CUP Trial)

# QT Intensiva en LNH de Bajo Grado: Dudoso impacto sobre la supervivencia





# QT Intensiva el 1<sup>a</sup> Línea de Linfomas Foliculares: Ensayos Fase III

Autor	Inducción	QT Intensiva	Control	EFS (EXP.)	EFS	SG (EXP.)	SG
Lenz (GLGSG)	CHOP/MCP	TBI/Cy (n= 153)	IFN- $\alpha$ (n= 154)	64.7%	33.3 %	NA	NA
Deconinck (GOELAM)	VCAP/CHVP-IFN	TBI/Cy (n= 86)	IFN- $\alpha$ (n= 80)	60 %	48 %	78 %	84 %
Sebban (GELA)	CHOP/CHVP-IFN	TBI/Cy (n= 192)	IFN- $\alpha$ (n= 209)	40 %	33 %	76 %	71 %

**Lenz G, et al. Blood 2004; 104: 2667-2674**

**Deconinck E, et al. Blood 2005; 105: 3817-3823**

**Sebban C, et al. Blood 2006; 108: 2540-2544**

# Conclusiones QT Intensiva en 1ª Línea L. Foliculares

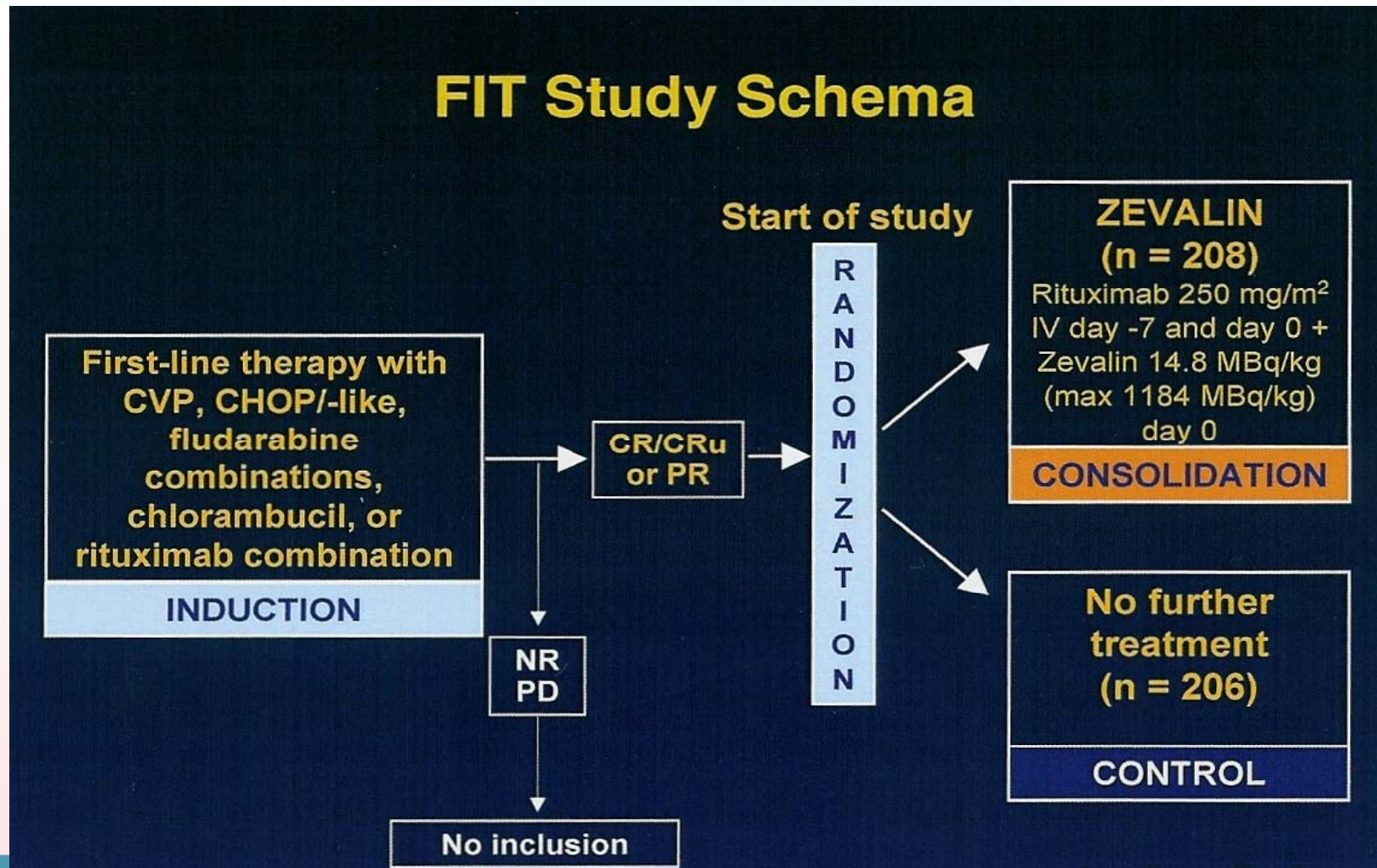
- La QT intensiva en 1ª línea puede prolongar la SLE
- El impacto sobre la SG es cuestionable (x Contradictorio)
- No hay estudios con rama control que incluya QT-AcMo
- Alta incidencia de 2<sup>as</sup> neoplasias (Brown JR, et al. JCO 2005; 23: 2208-2214)
- No puede ser considerado un tratamiento estándar
- Trasplante alogénico y Mini-Alo: Experimentales

# RIT as consolidation treatment in indolent lymphoma

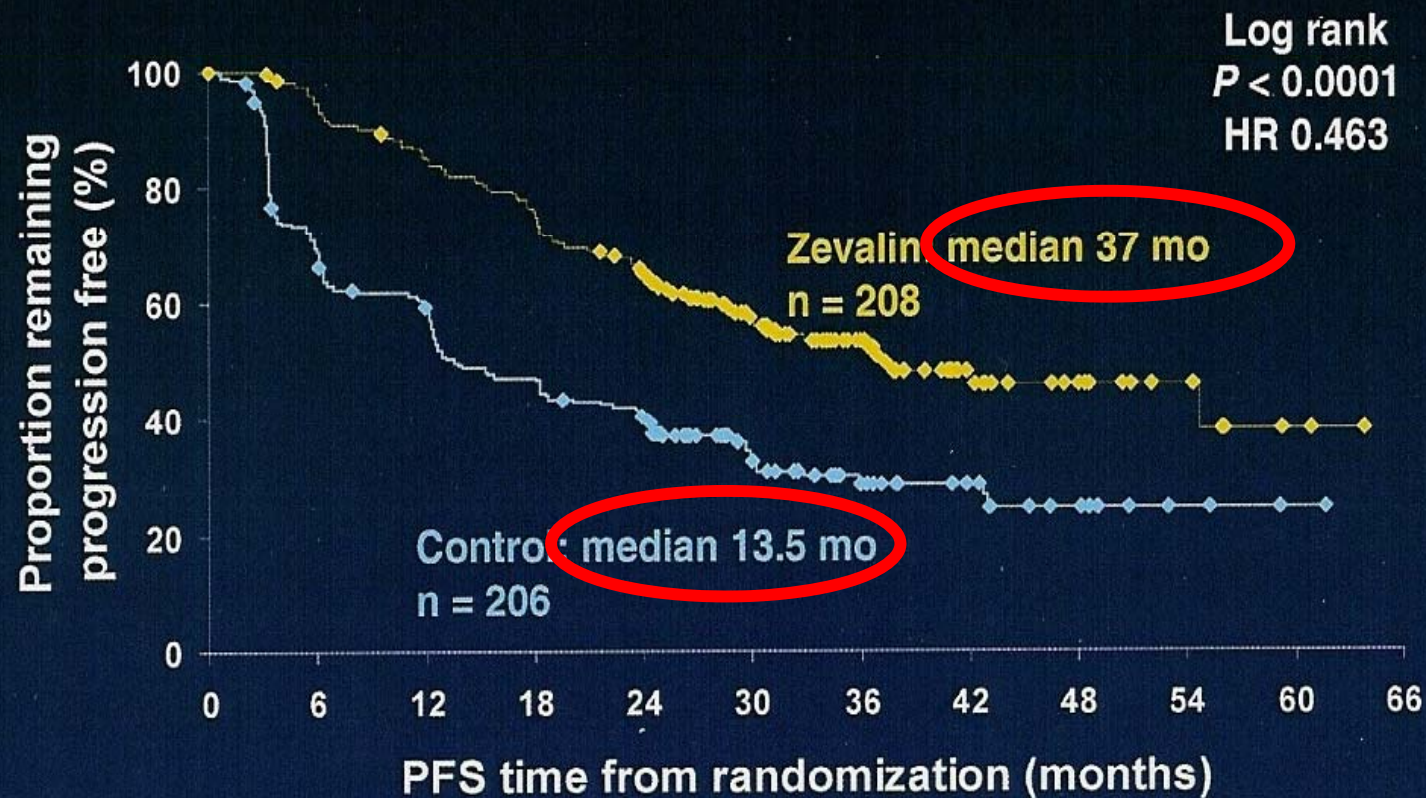
Organizado por

**GOTE**  
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
www.grupolinfomas.es

Morschhauser F. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156-5164



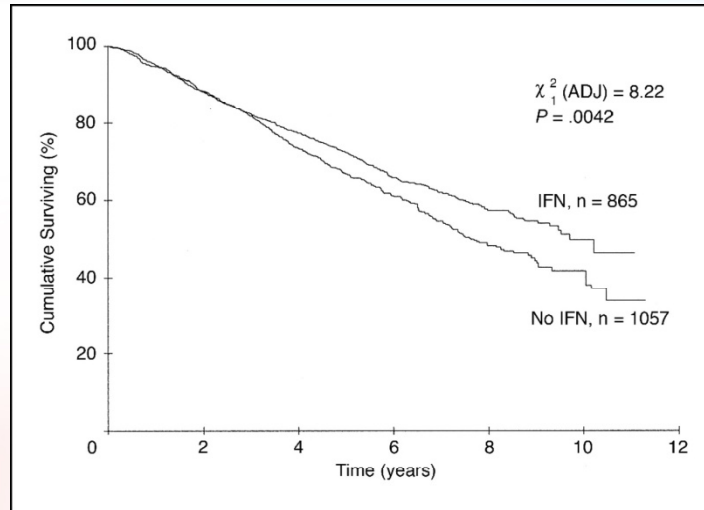
# FIT Primary End Point: Median PFS in All Patients\*



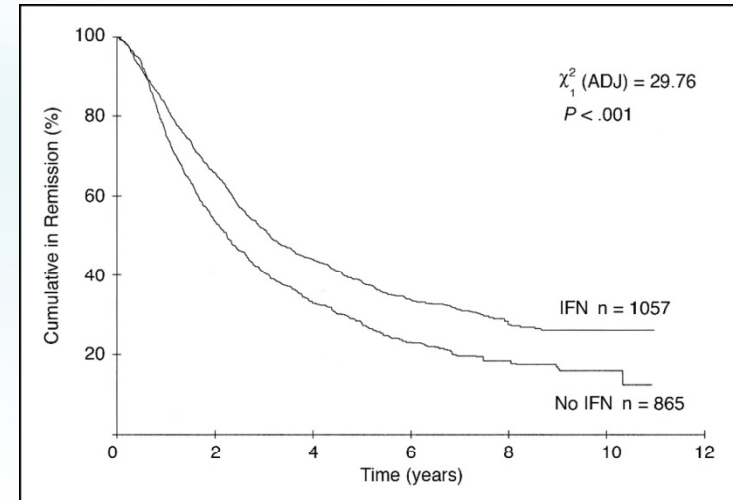
Morschhauser F. J Clin Oncol 2008; 26: 5156-5164

# IFN y LNH de Bajo Grado:

Rohantiner AZS, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2215-2223

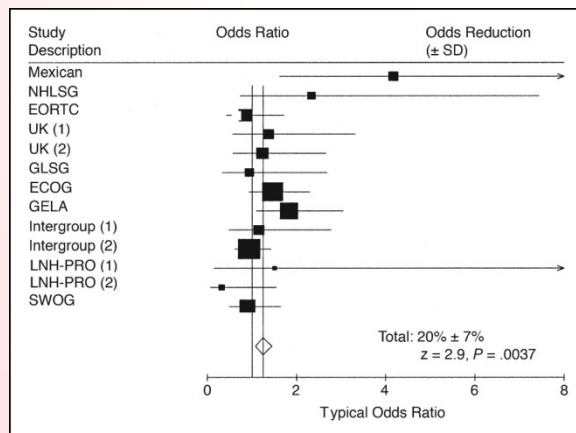


**SUP. GLOBAL**

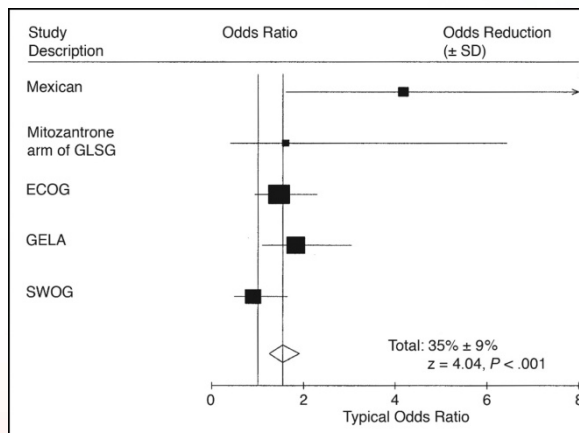


**DURACION RESP.**

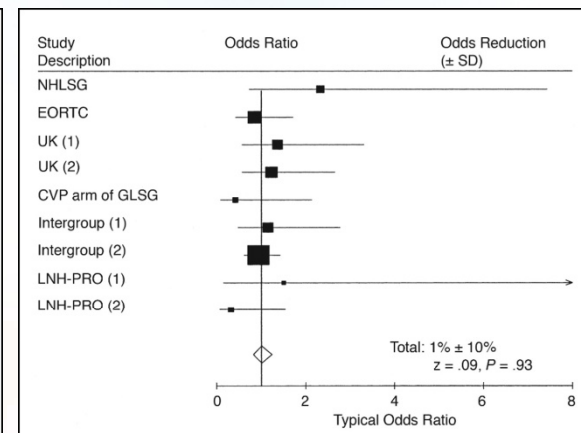
## METAANALISIS SG



## MSG QT > AGRESIVA



## MSG QT < AGRESIVA



# Estrategias de Mantenimiento con Rituximab

Organizado por

GOTE 

Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

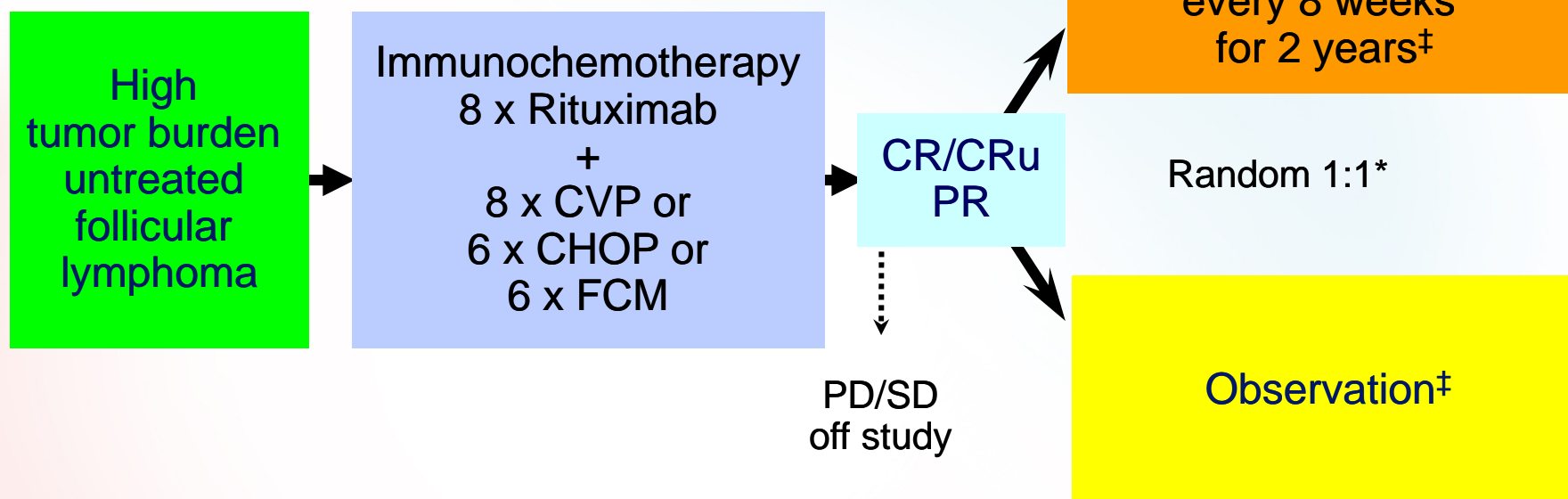
- **Tras Inducción con Rituximab**
- **Tras Inducción con Quimioterapia**
- **Tras QT-Inmunoterapia**

# PRIMA: study design

## MAINTENANCE

## INDUCTION

Registration

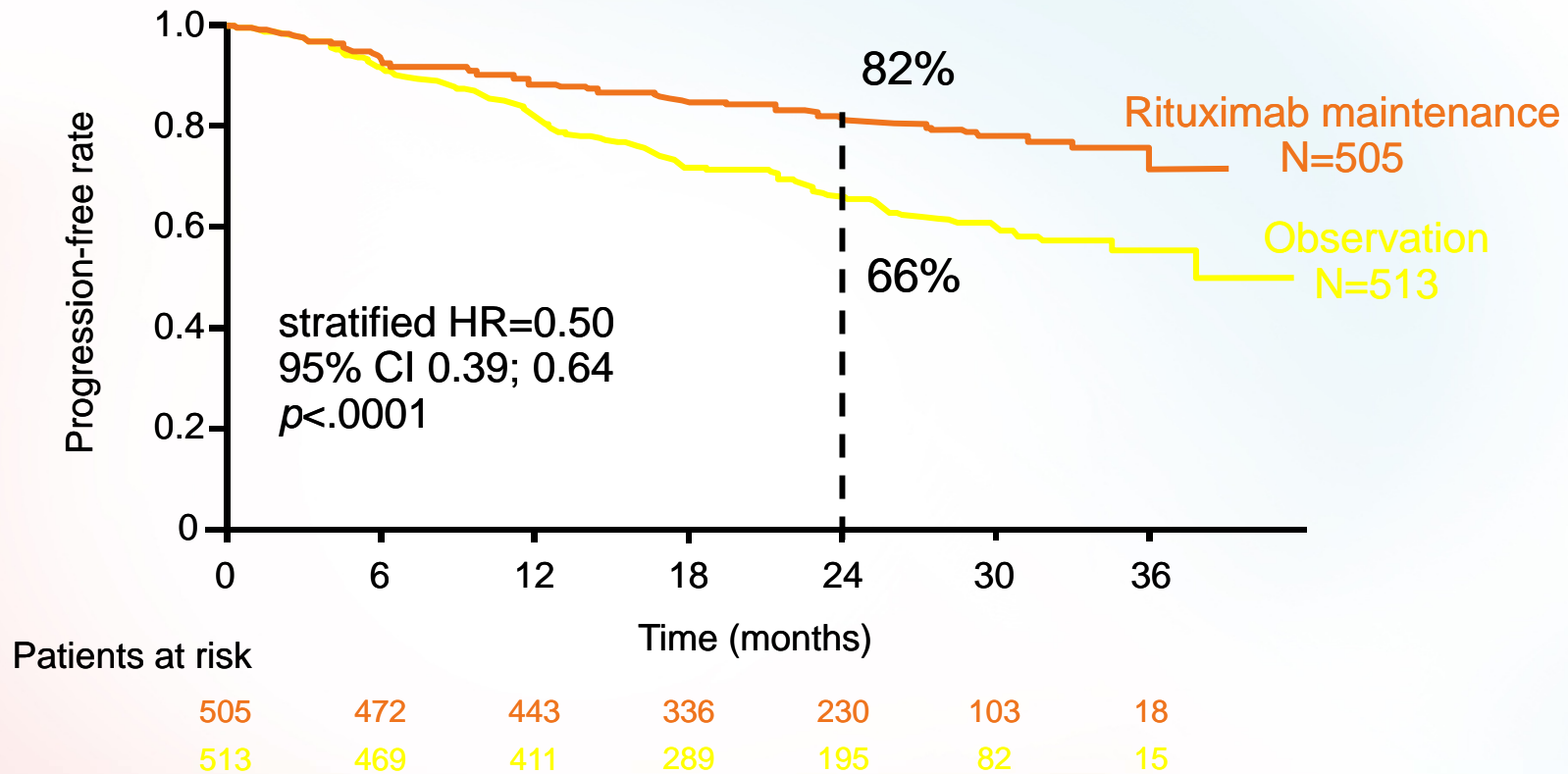


\* Stratified by response after induction, regimen of chemo, and geographic region

‡ Frequency of clinical, biological and CT-scan assessments identical in both arms  
Five additional years of follow-up

# Primary endpoint: PFS

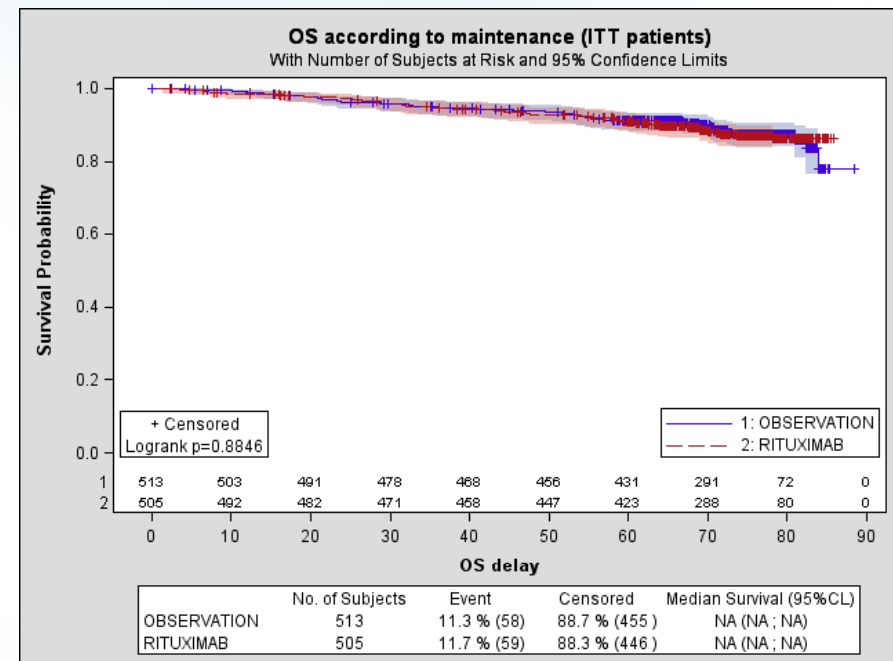
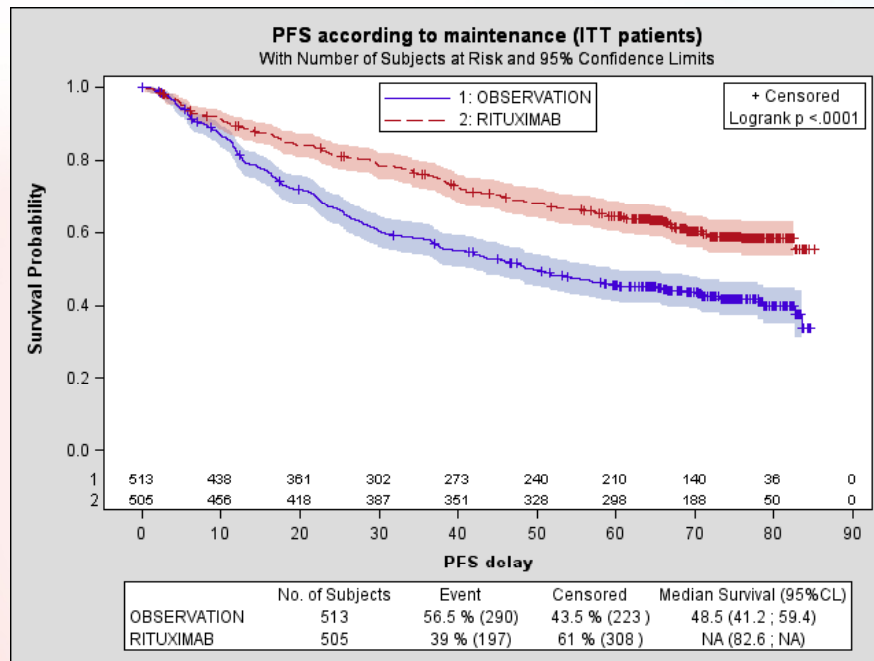
Rituximab maintenance significantly reduced the risk of progression by 50%



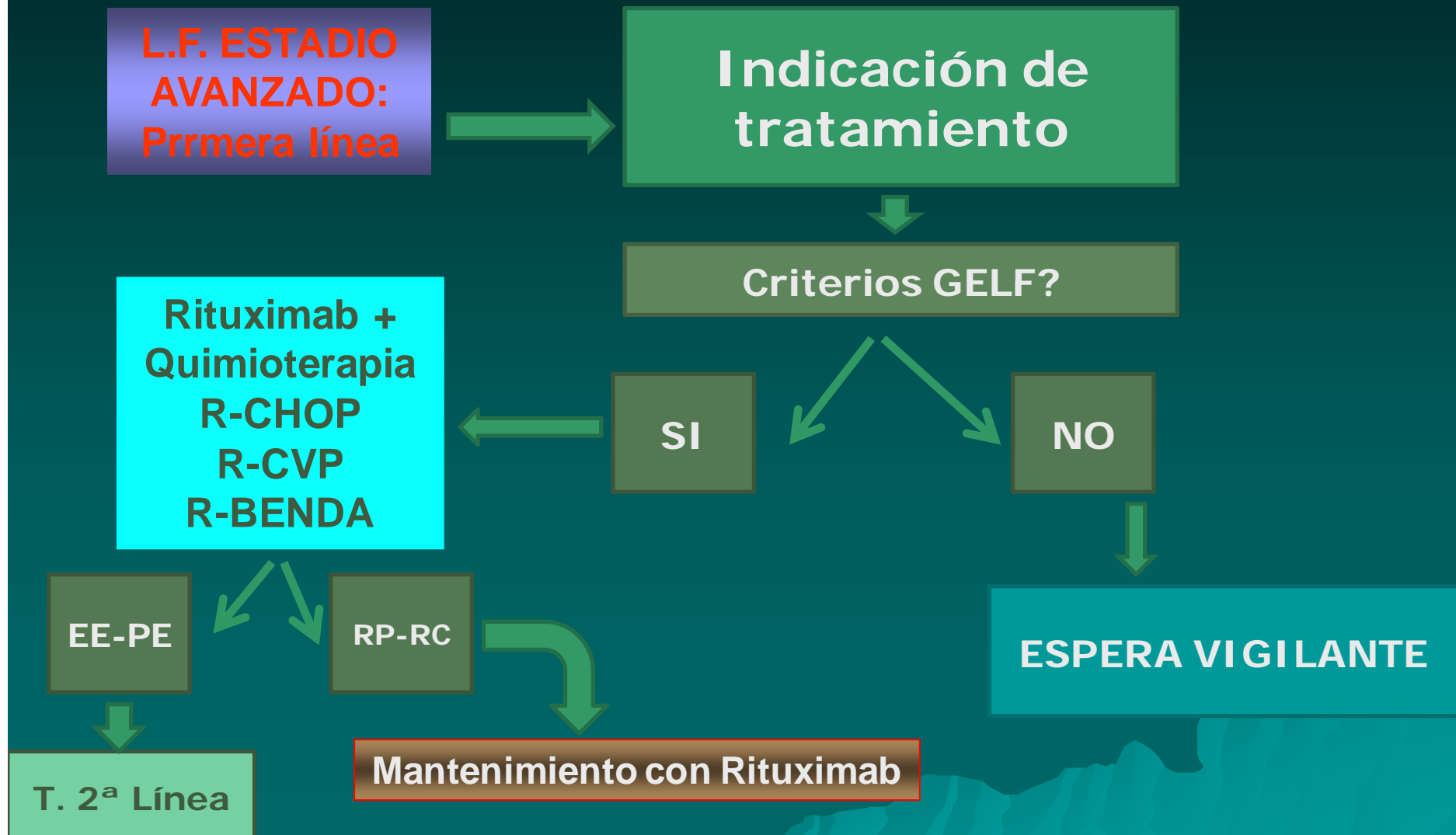
Salles G. Lancet 2011; 377: 42-51



# PRIMA: Actualización a 6 años. Salles G et al. ASH 2013; Abstract 509.



# Algoritmo de Tratamiento de los Linfomas Foliculares en Estadios Avanzados (I)



# NUEVOS FÁRMACOS en LF:

Organizado por

**GOTE**   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

- Oblimersen (**Genasense**®) –oligonucleótido antisentido anti-bcl-2-
- **Bortezomib (Velcade**®)–inhibidor del proteasoma
- **Lenalidomida (Revlimid**®)
- Temsirolimus, Everolimus –Inhibidor m-TOR-
- Dinileukin-Diftitox (**Ontak** ®)
- **Inhibidores de PI3K** (Idelalisib; Copanlisib...)
- **Ibrutinib**
- Autovacunación con HSPP-96
- **Nuevas moléculas:** PCI-32765, CAL-101, navitoclax, obatoclax...
- **Nuevos Anticuerpos Monoclonales:** Ofatumomab, Obinotuzumab (GA101), veltuzumab, inotuzumab ozogamicin, epratuzumab...

# Tratamiento de los L. Foliculares

Organizado por

GOTE   
Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas  
[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

*“Patiente is not a virtue but a necessity in the clinical investigation of the Follicular Lymphomas”*

*Sandra J Horning; 1993*

*“ The art of the practice of medicine (as opposed to quasi-science) comes into play here...”*

*Ama Z. Rohatiner; 2006*