

# Situación actual del tratamiento del linfoma Hodgkin Clásico

Carmen Martínez

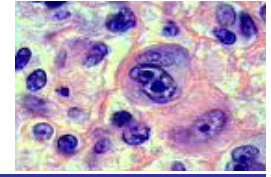
Consultor

Servicio de Hematología, ICMHO

Hospital Clínic, Barcelona

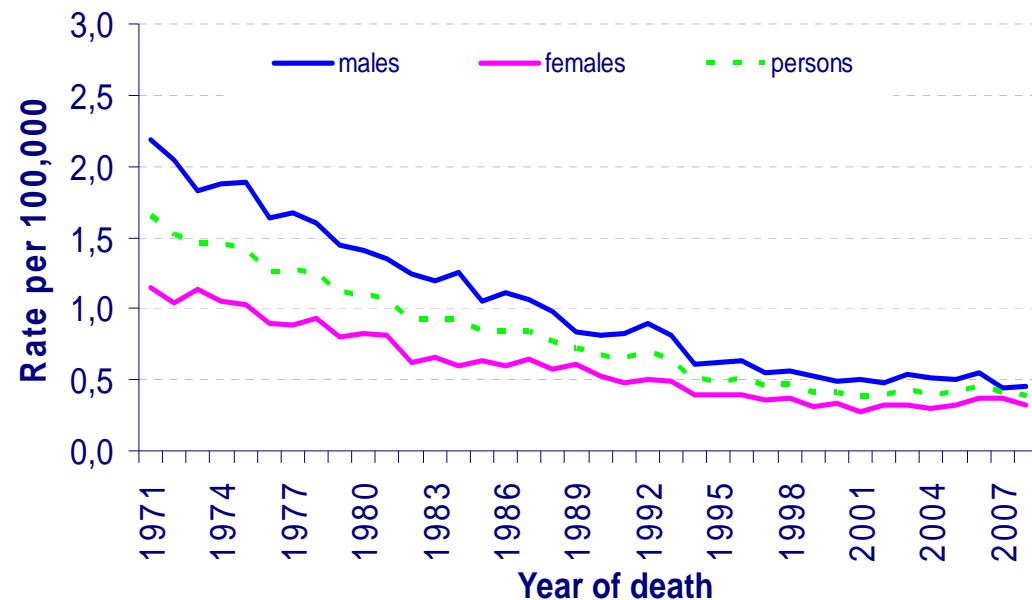


# Linfoma Hodgkin



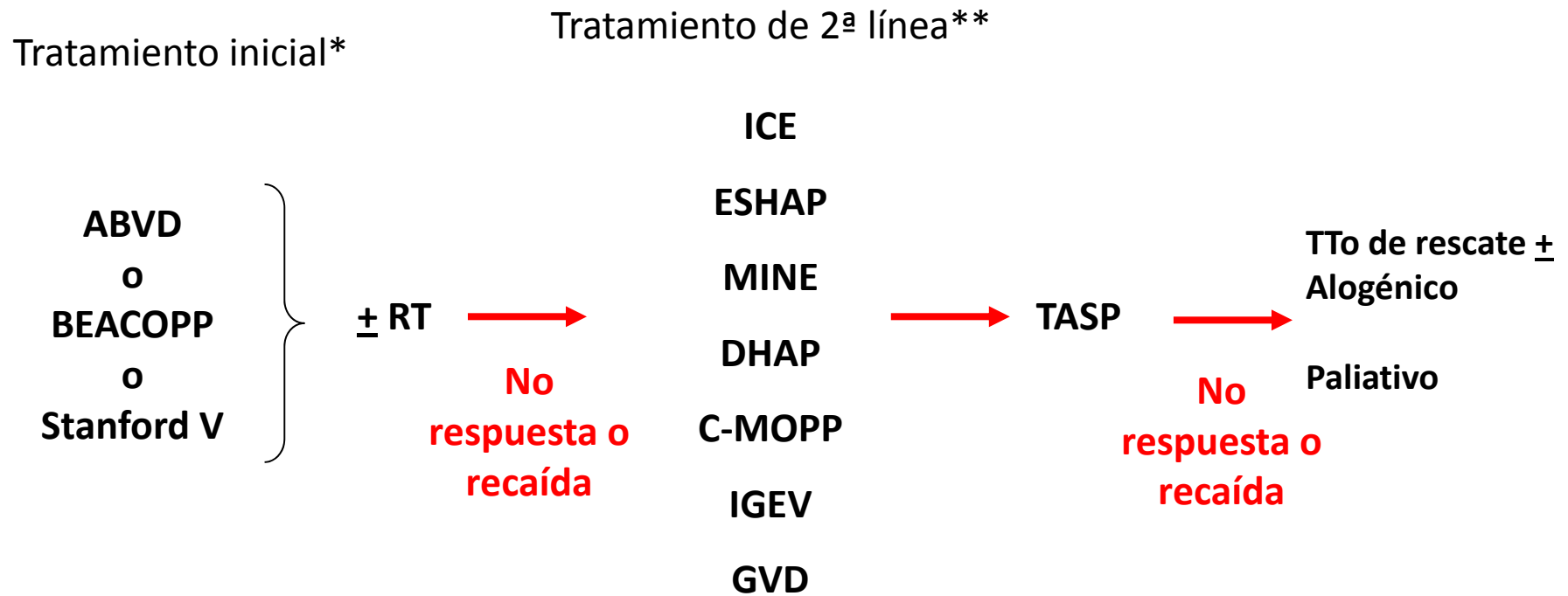
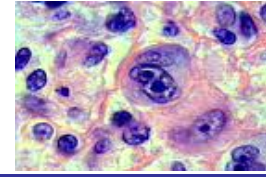
- Enfermedad infrecuente
- Progreso significativo: con tratamiento actual, tasas curación ~ 80%
- Mejoría en la tasa de supervivencia a los 5 años no equivalente en ninguna otra neoplasia

Age-standardised (European) mortality rates, Hodgkin's lymphoma, by sex, UK, 1971-2008



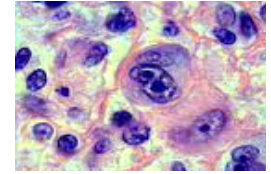
Hogdkin's lymphoma-UK mortality statistics. Cancer Research UK

# Paradigma actual del tratamiento

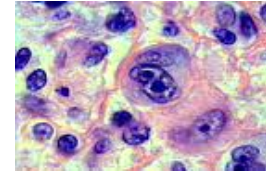


\* Según el estadio de la enfermedad, presencia de factores pronósticos adversos

\*\* Según el patrón de recaída, el tratamiento previo recibido y la experiencia-preferencia del centro

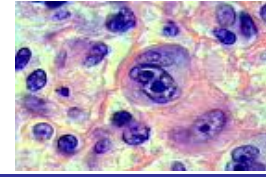


- **Tratamiento de 1ª línea**
  - Estadios iniciales
  - Estadios avanzados
  
- **Tratamiento de rescate**
  - Quimioterapia de rescate
  - Resultados del trasplante autólogo
  - Resultados del trasplante alogénico
  - Nuevas drogas



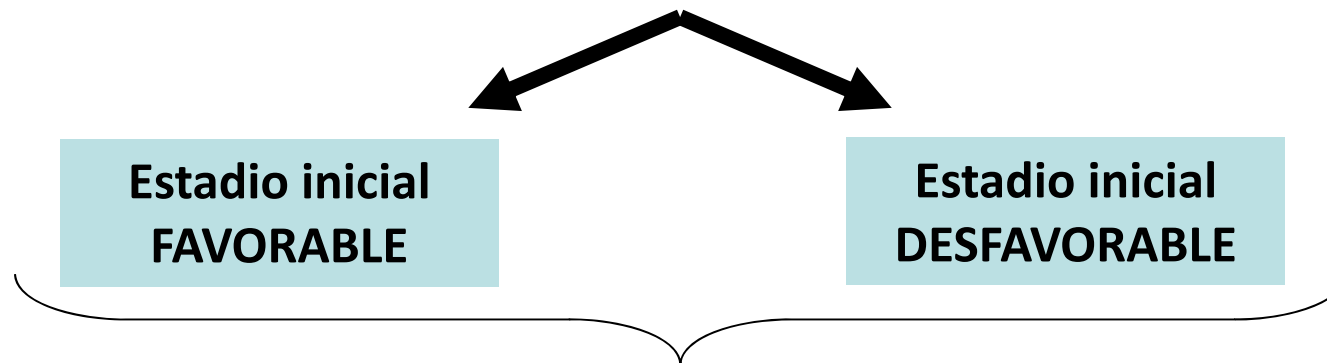
- **Tratamiento de 1ª línea**
  - Estadios iniciales
  - Estadios avanzados
  
- **Tratamiento de rescate**
  - Quimioterapia de rescate
  - Resultados del trasplante autólogo
  - Resultados del trasplante alogénico
  - Nuevas drogas

# Estadios iniciales LH: clasificación pronóstica



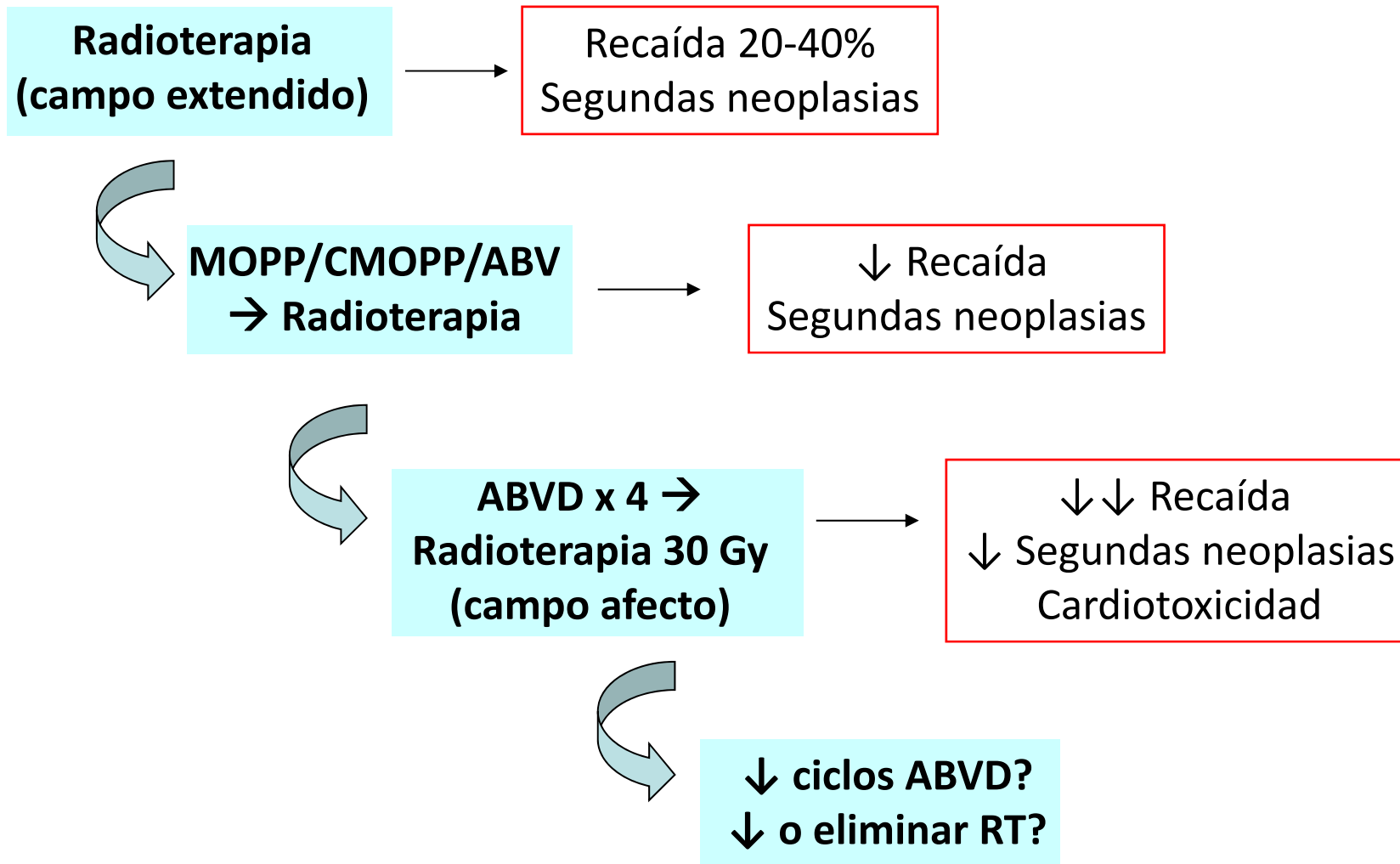
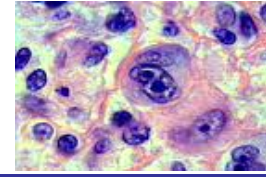
- Factores de riesgo para LH estadios Ann Arbor I-II:

- ✓ Masa mediastínica voluminosa
- ✓ Edad ( $\geq 40$  /  $\geq 50$  años)
- ✓ VSG ( $\geq 30$  /  $\geq 50$  mm/h)
- ✓ Número áreas ganglionares afectas ( $\geq 3$  /  $\geq 4$ )
- ✓ Enfermedad extranodal



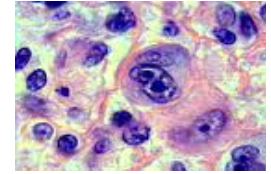
EORTC, GHSG, NCIC/ECOG, NCCN 2010

# Tratamiento de los estadios iniciales LH: evolución histórica

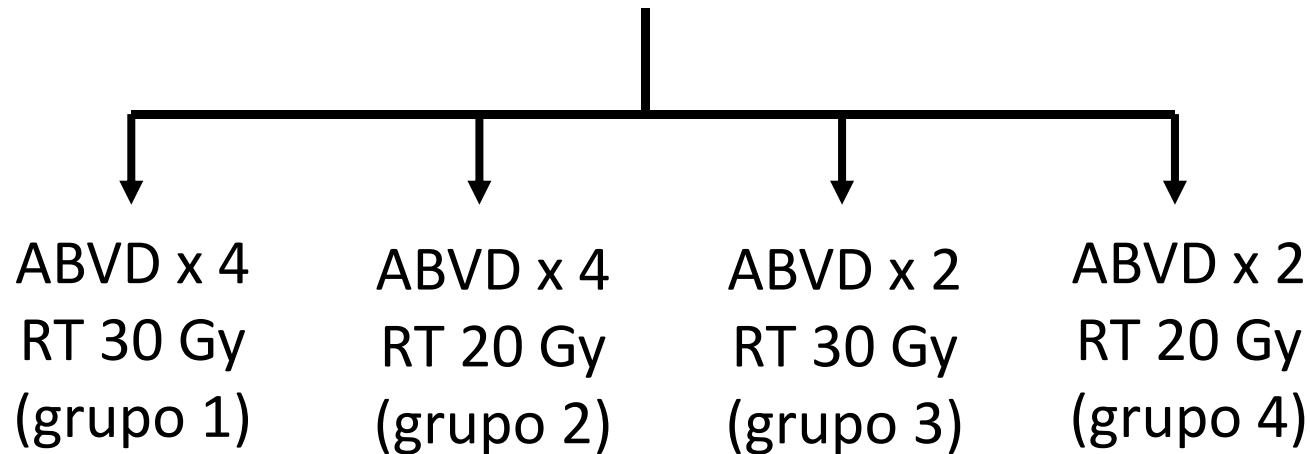


# Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

Andreas Engert,  
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



- Estudio GHSg multicéntrico, aleatorizado
- N= 1.370 pacientes con LH estadio inicial favorable (I-II sin factores de riesgo)

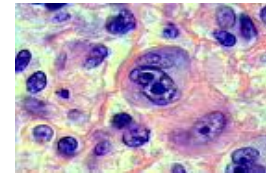




# Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

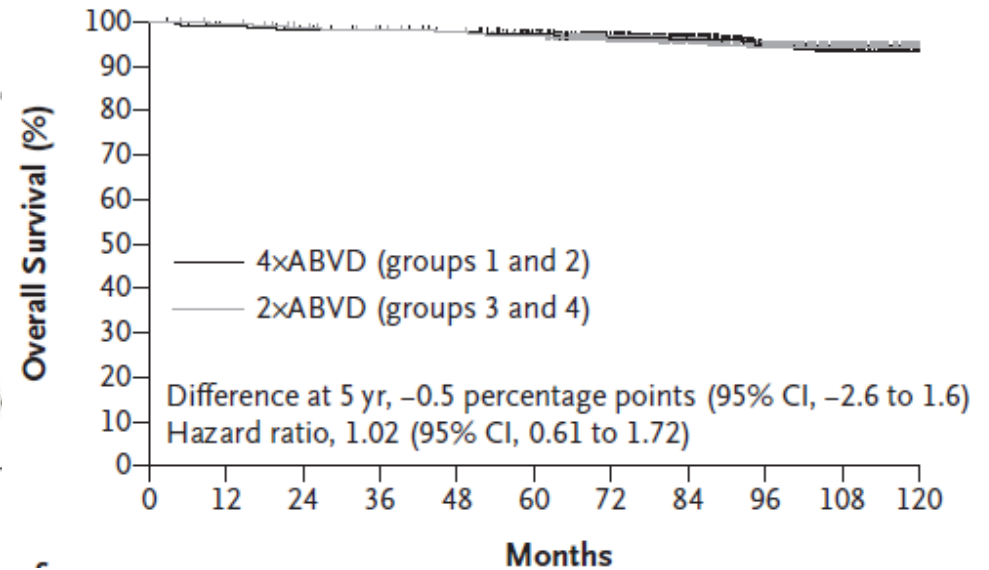
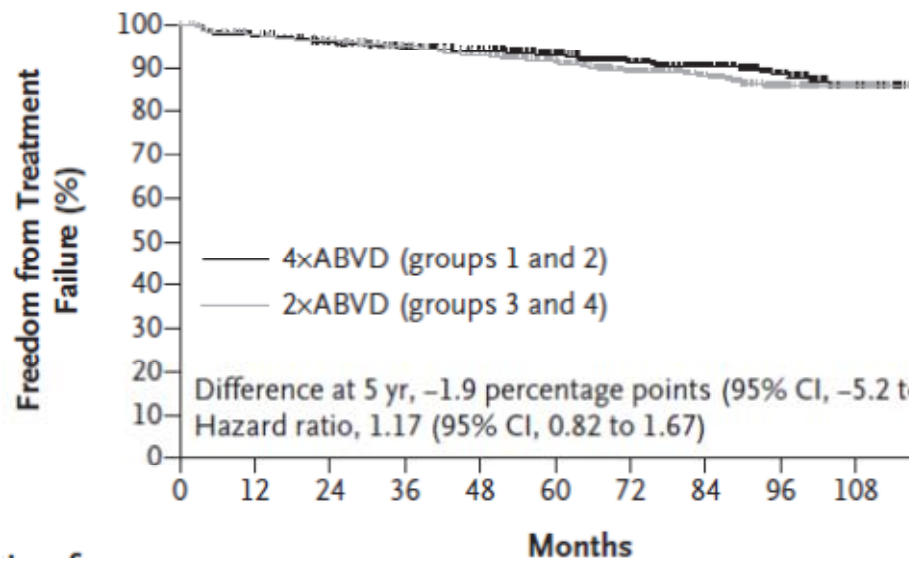
Andreas Engert,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



## ABVD x 4 vs. ABVD x 2

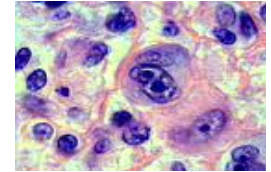
### Chemotherapy Comparison



# Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

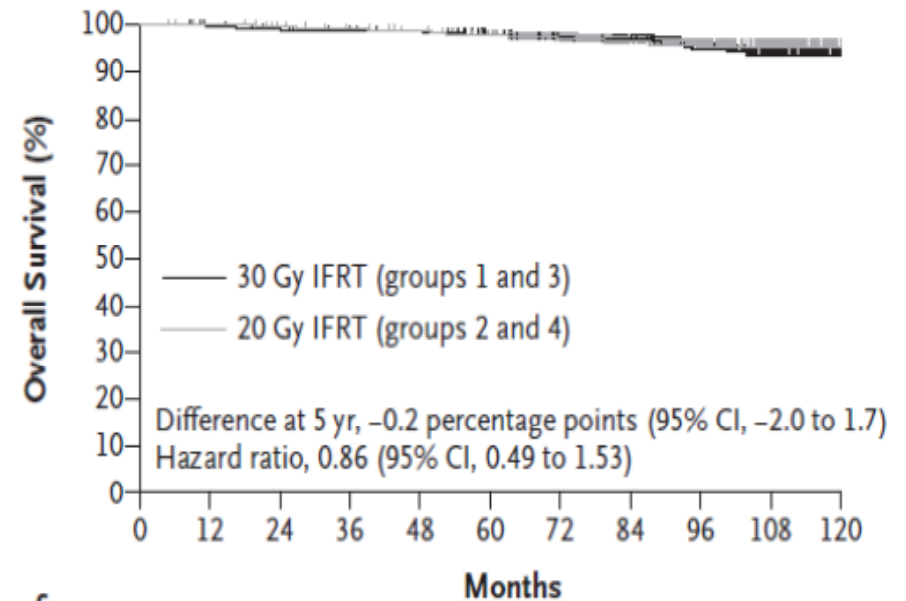
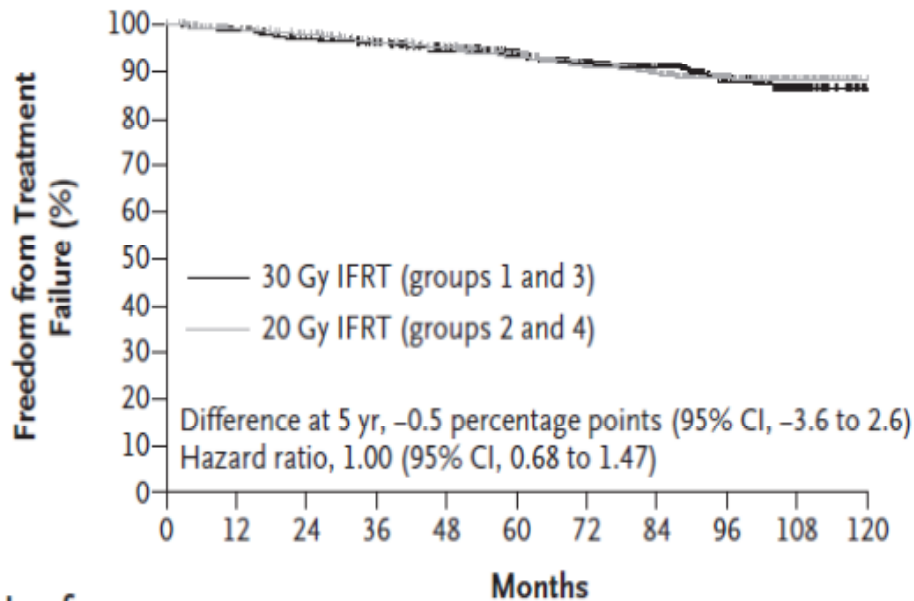
Andreas Engert,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



## Radioterapia 30 Gy vs. 20 Gy

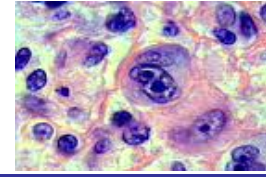
Radiation Therapy Comparison



En los pacientes con LH I-II sin factores de mal pronóstico ABVD x 2 + RT  
20 Gy es igual de efectivo y menos tóxico que ABVD x 4 + RT 30 Gy

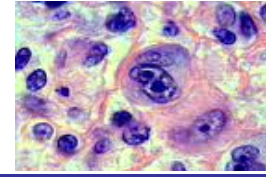
# Estadios iniciales LH desfavorables

---

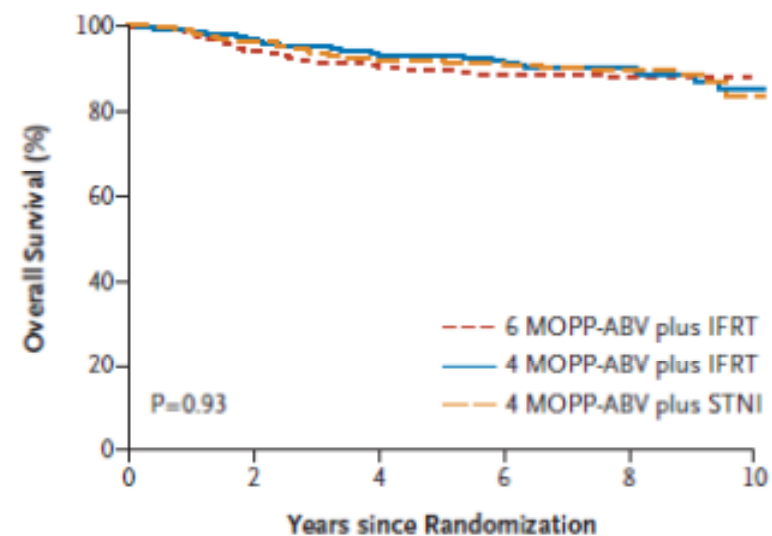
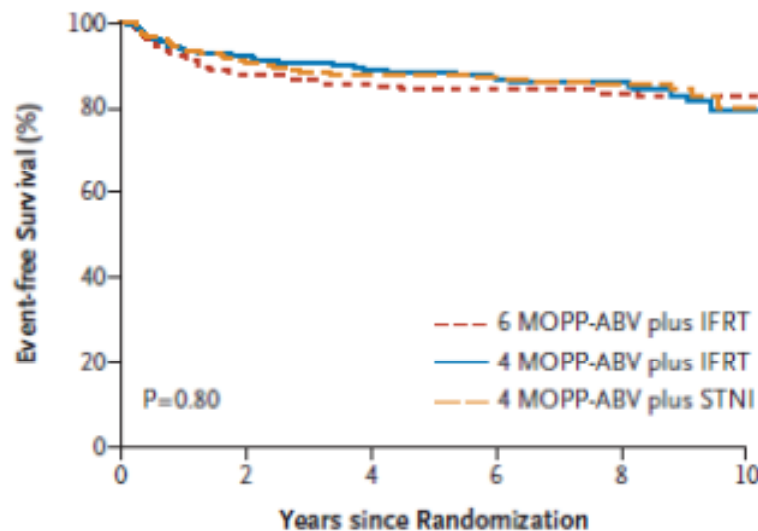


- ¿Cuál es el número de ciclos óptimo?
- ¿ABVD es suficiente?
- ¿Cuál es el papel de la radioterapia?

# Estadios I-II desfavorables: nº de ciclos QT



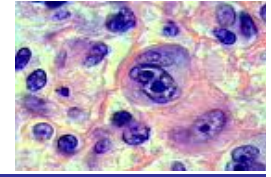
EORTC-GELA H8-U trial (*NEJM* 2007): 4 vs 6 ciclos MOPP-ABV (+ IFRT)  
N=996 → SLP 86% vs 84%



EORTC-GELA H9-U trial (*Haematol'07*): 4 vs 6 ciclos ABVD (+ IFRT) N=533 →  
SLP 87% vs 91%

**En los pacientes con LH I-II con factores de mal pronóstico 4 ciclos de ABVD + 30 Gy RT es el tratamiento estándar**

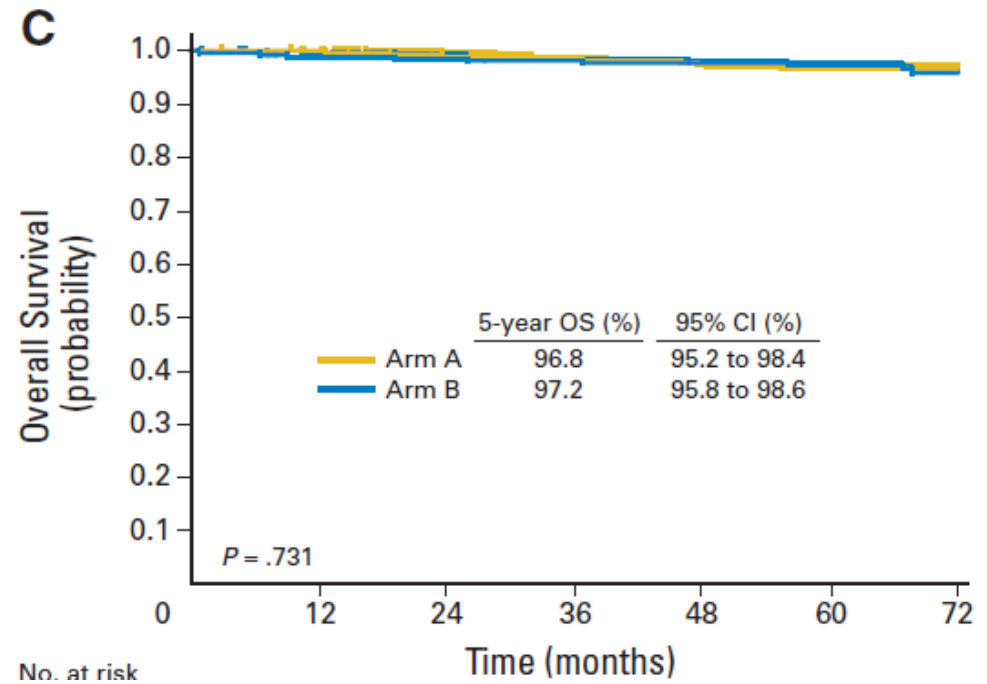
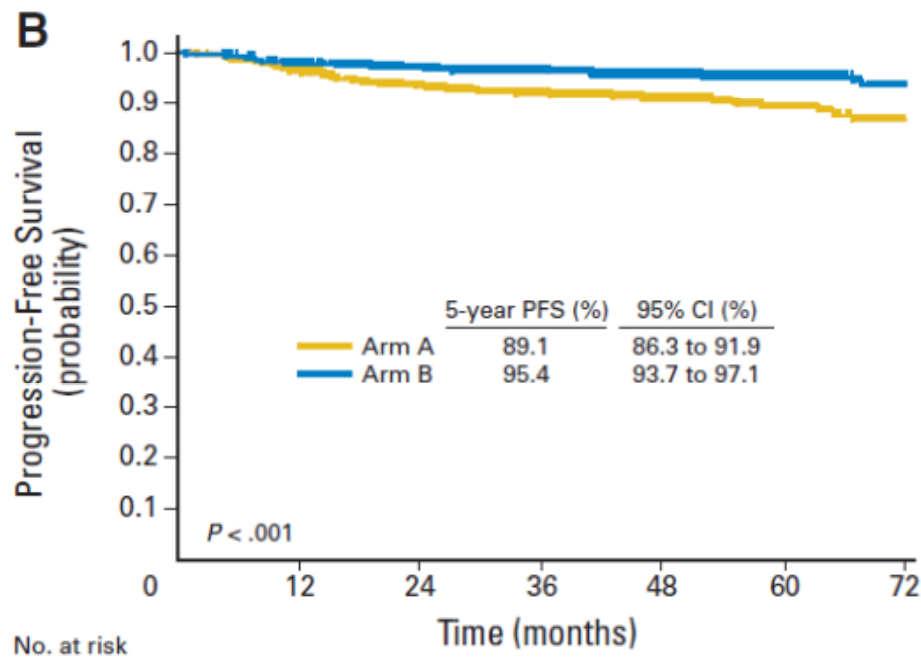
# Estadios I-II desfavorables: intensidad de QT



GHSB HD14 trial (JCO 2012) n=1.528 pacientes:

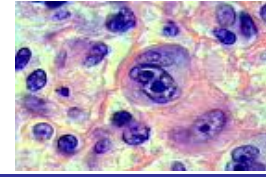
— ABVD x 4 → RT 30 Gy

— BEACOPPesc x 2 + ABVD x 2 → RT 30 Gy



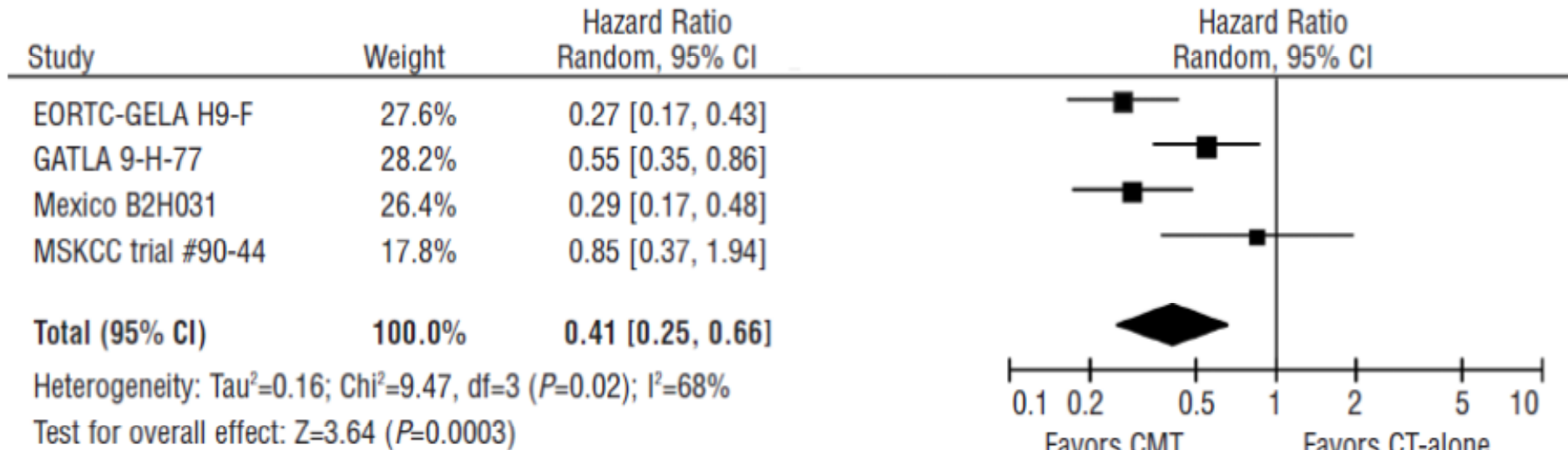
# Estadios I-II : papel de la radioterapia

---

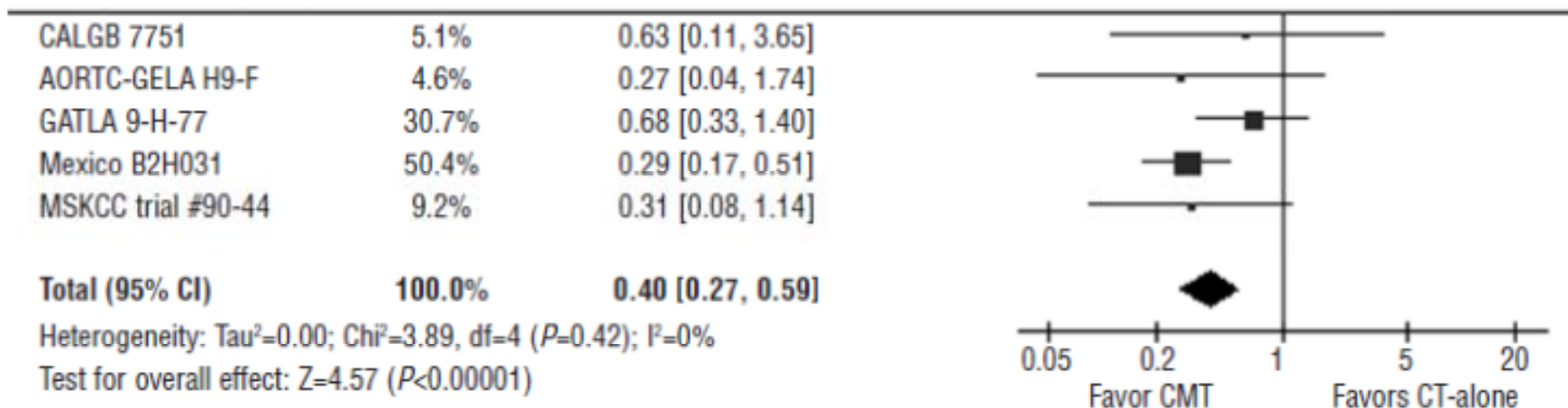


- **Meta-análisis estudios aleatorizados 1980-2009\***:
  - 5 estudios incluyendo **1.245 pacientes**
  - Estadios I-II favorables y desfavorables
  - **QT + RT vs. QT sola**:
    - No diferencias en tasa de remisión completa
    - HR 0,41 (95% IC 0,25-0,66) para control del tumor
    - HR 0,40 (95% IC 0,27-0,61) para supervivencia global

## Control del tumor

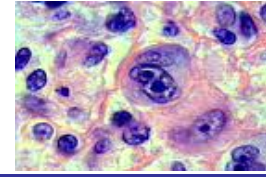


## Supervivencia global

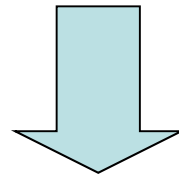


No argumentos suficientes para eliminar RT del tratamiento  
 PET → Ensayos clínicos en marcha

# Tratamiento del LH en estadios avanzados



- ABVD (6-8 ciclos) es el estándar de tratamiento para estadios avanzados
- ABVD → **Supervivencia libre de progresión 5 años 60-75% → la mitad de los pacientes que recaen se rescatan**

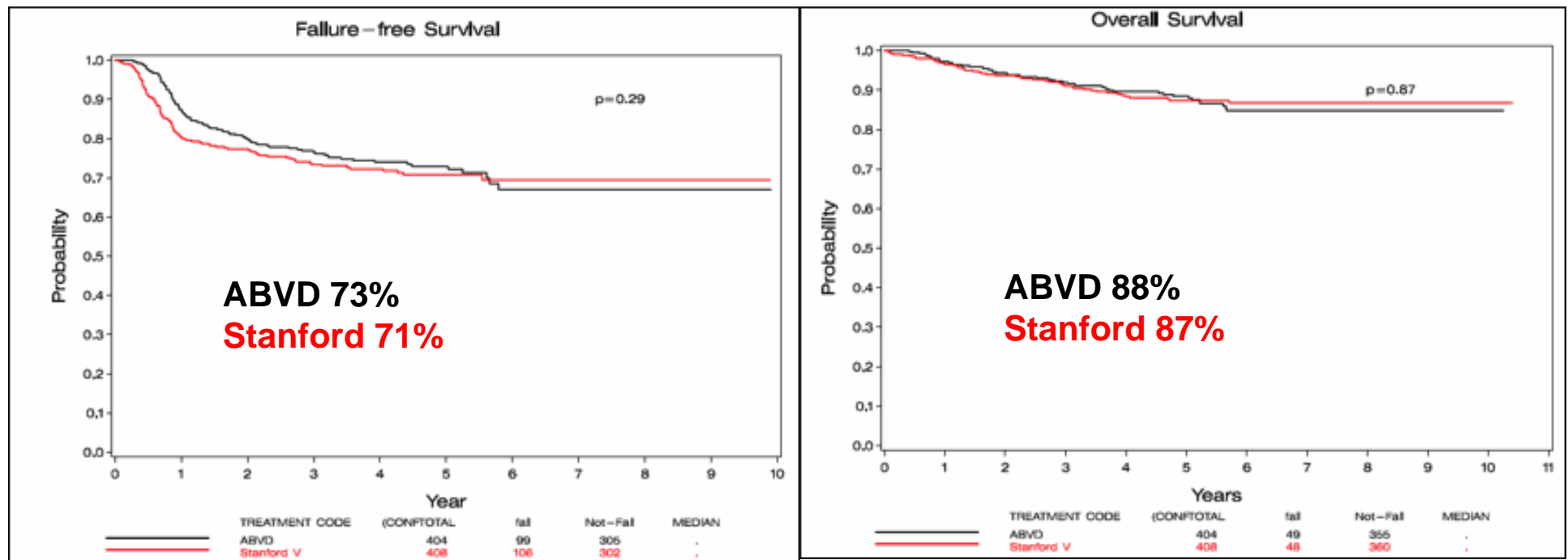


- **Diversos regímenes híbridos o alternantes:**
  - MOPP/EBV/CAD
  - ChIVPP/PABIOE
  - ChIVPP/EVA
  - Stanford V
  - BEACOPP



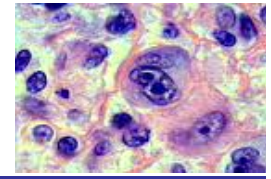
*A randomized phase III trial of ABVD vs. Stanford V ± radiation in locally extensive and advanced stage HL: Intergroup study coordinated by ECOG (Gordon L, ASH'2010)*

- N= 854, estadios I-II A/B bulky y III-IV → ABVD 6-8 + RT vs. Stanford V + RT
- No diferencias en tasa de respuesta o toxicidad



# LH estadios avanzados

---



Vs.

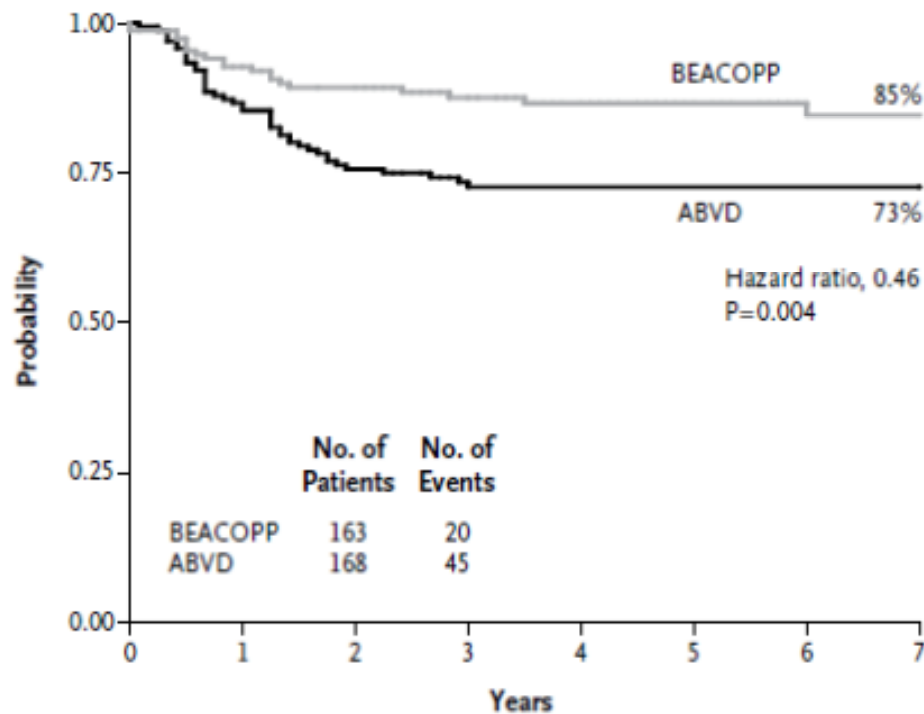


# ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned

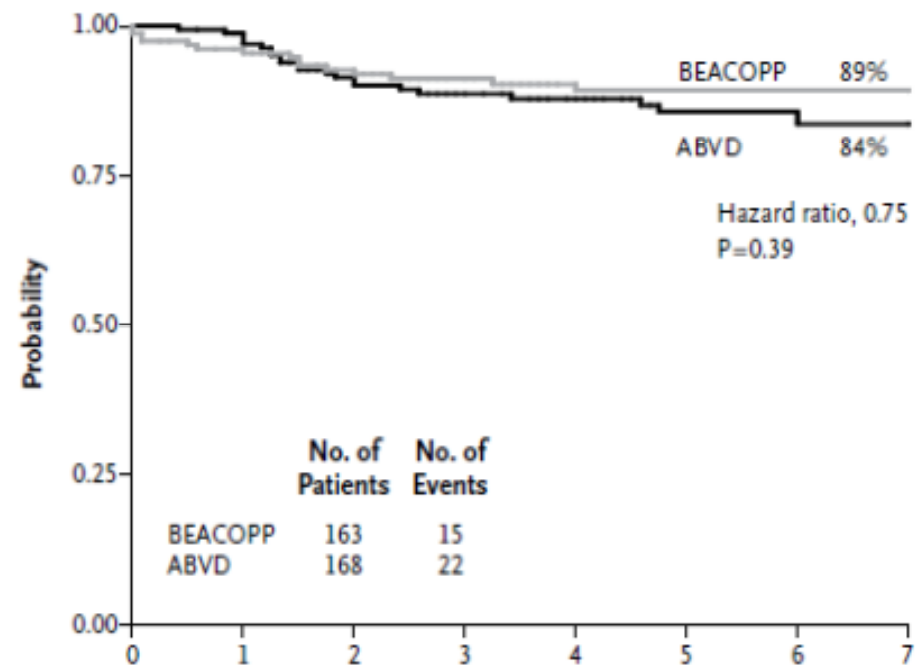
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

- N= 331 estadios IIB, III-IV → BEACOPP ± RT vs. ABVD ± RT

**A Freedom from First Progression**



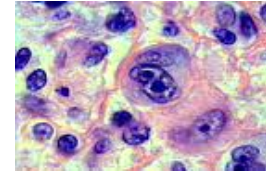
**B Overall Survival**



# ***Comparison BEACOPP vs ABVD for unfavourable or advanced HL*** Cochrane Haematological Malignancies Group

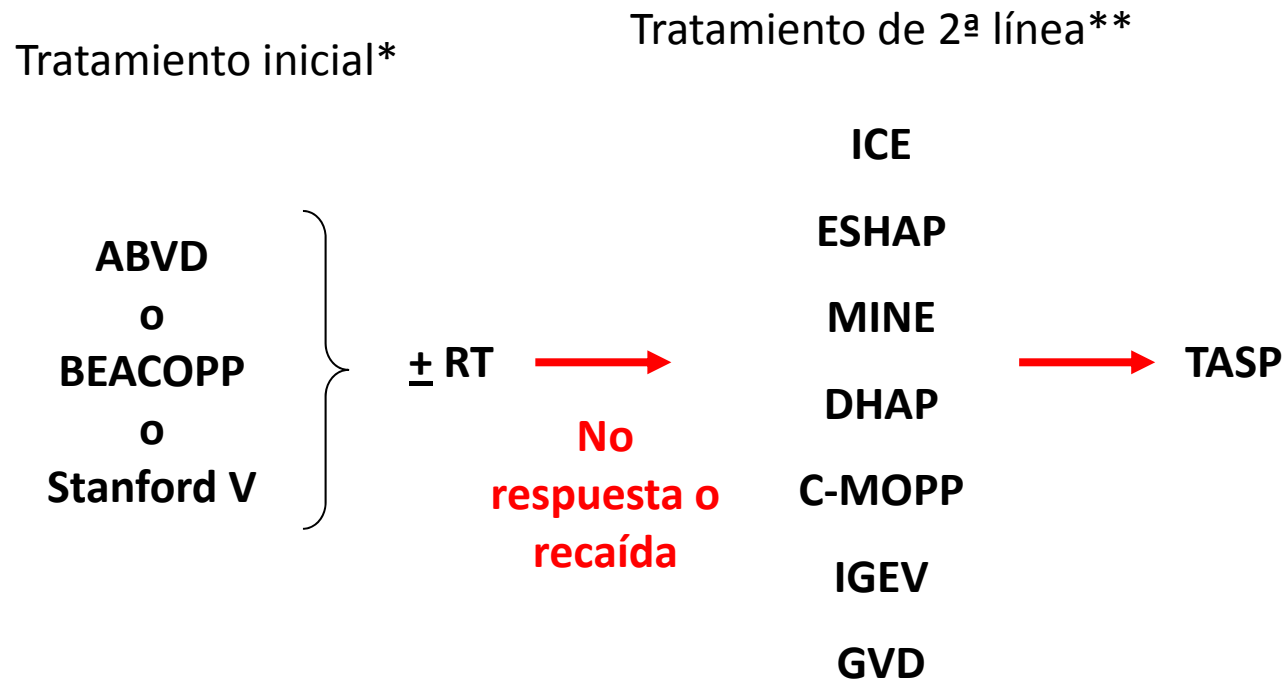
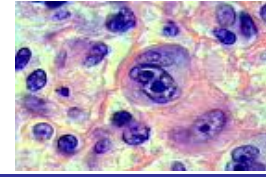
---

- **Meta-análisis 4 estudios aleatorizados con 2.868 pacientes**
  - HD9, HD14 del GHSB y HD2000 y GSM-HD de Italia
  - Resultados:
    - HR 0,53 (95% IC 0,44-0,64) para supervivencia libre de progresión a favor de BEACOPP
    - No diferencias en supervivencia global
    - BEACOPP: mayor toxicidad hematológica, infecciones y SMD/LA secundarios



- **Tratamiento de 1ª línea**
  - Estadios iniciales
  - Estadios avanzados
  
- **Tratamiento de rescate**
  - Quimioterapia de rescate
  - Resultados del trasplante autólogo
  - Resultados del trasplante alogénico
  - Nuevas drogas

# Paradigma actual del tratamiento



\* Según el estadio de la enfermedad, presencia de factores pronósticos adversos

\*\* Según el patrón de recaída, el tratamiento previo recibido y la experiencia-preferencia del centro

# Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009

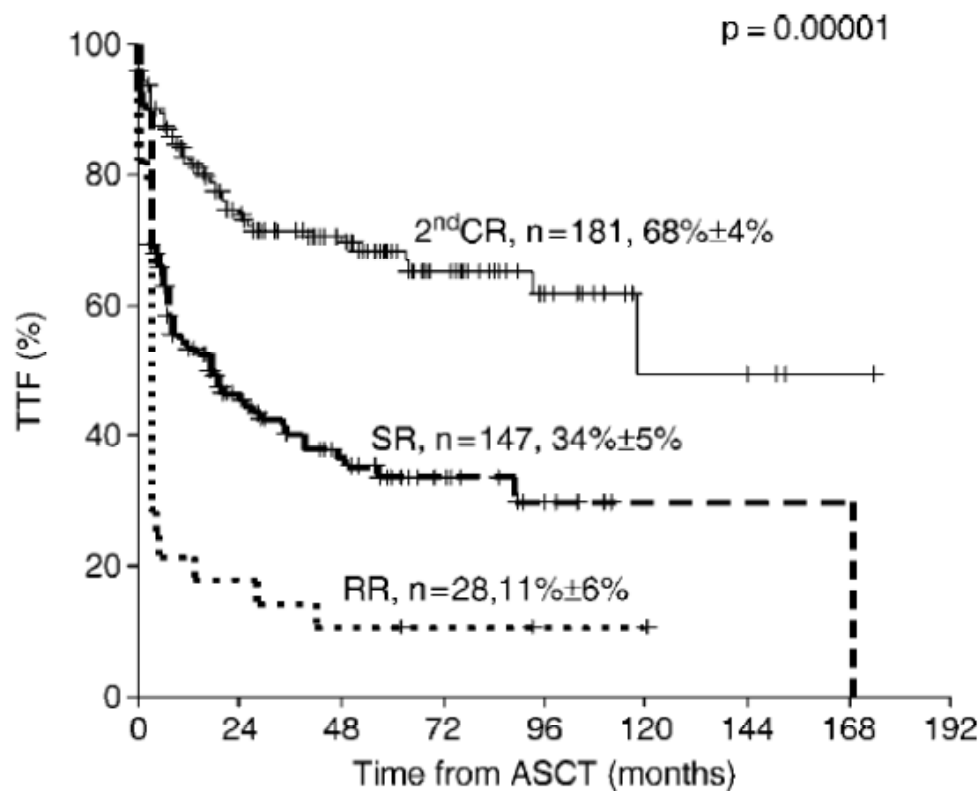
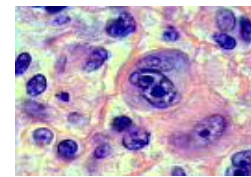
P Ljungman<sup>1</sup>, M Bregni<sup>2</sup>, M Brune<sup>3</sup>, J Cornelissen<sup>4</sup>, T de Witte<sup>5</sup>, G Dini<sup>6</sup>, H Einsele<sup>7</sup>, HB Gaspar<sup>8</sup>, A Gratwohl<sup>9</sup>, J Passweg<sup>10</sup>, C Peters<sup>11</sup>, V Rocha<sup>12</sup>, R Saccardi<sup>13</sup>, H Schouten<sup>14</sup>, A Sureda<sup>15</sup>, A Tichelli<sup>9</sup>, A Velardi<sup>16</sup> and D Niederwieser<sup>17</sup>, for the European Group for Blood and Marrow Transplantation

<i>Disease status</i> <i>Hodgkin's Lymphoma</i>	<i>Autologous</i>	<i>Sibling donor</i>	<i>Allogeneic</i>	
			<i>Well-matched unrelated</i>	<i>MM unrelated &gt; 1 Ag mm related</i>
CR1	GNR/I	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Chemosensitive Relapse; CR2	S/I	CO/II	CO/II	CO/II
Refractory	CO/II	D/II	D/II	GNR/II

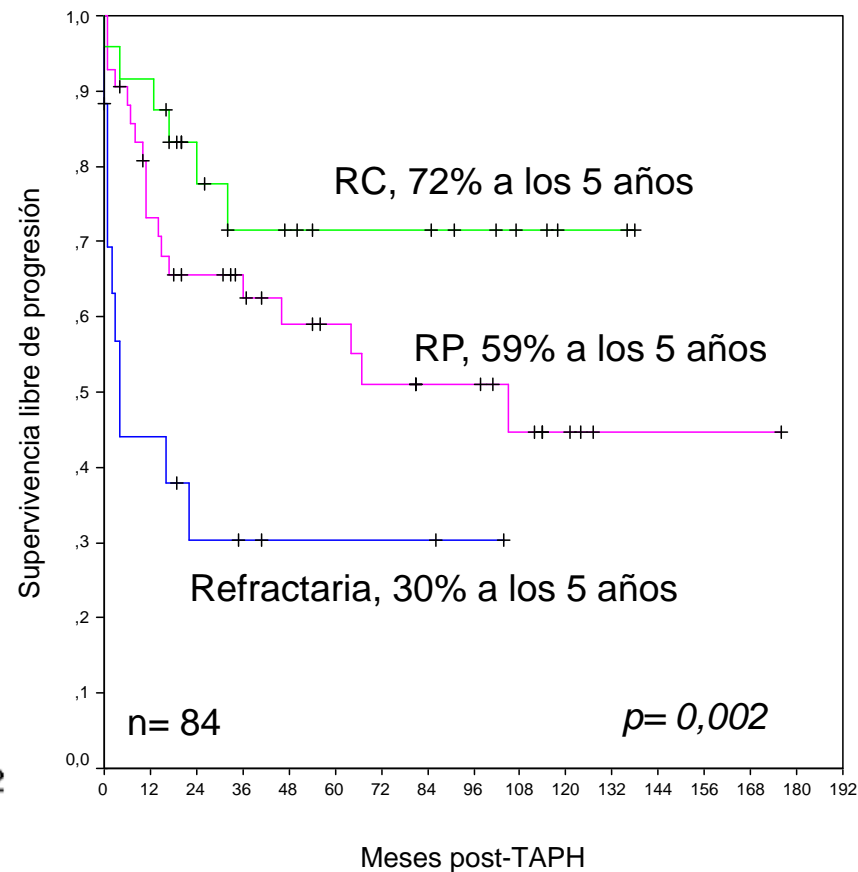
**Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 219-234**

*CR1: first complete remission; CR2: second complete remission; GNR: generally not recommended; S: standard of care; CO: clinical option; D: developmental  
I, II, III: evidence grading*

# TASP: quimiosensibilidad como factor pronóstico



Sureda A, et al. Ann Oncol 2005

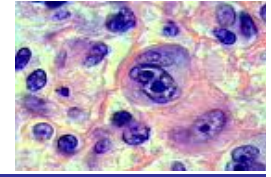


Martínez C, Hospital Clínic Barcelona



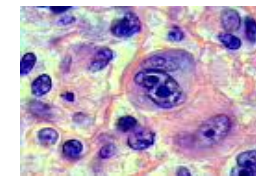
# Tratamiento de 2ª línea pre-TASP

---



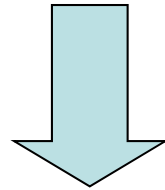
- Nueva biopsia:
  - 9 % refractarios y 5 % recaídas son reclasificados en una 2ª biopsia como LNH
- Objetivos:
  - Alcanzar la máxima respuesta
  - Aceptable toxicidad hematológica y extrahematológica
  - Óptima capacidad de movilización PHSP
- No se ha establecido el esquema de elección, no existen estudios aleatorizados

# Tratamiento de 2ª línea pre-TASP



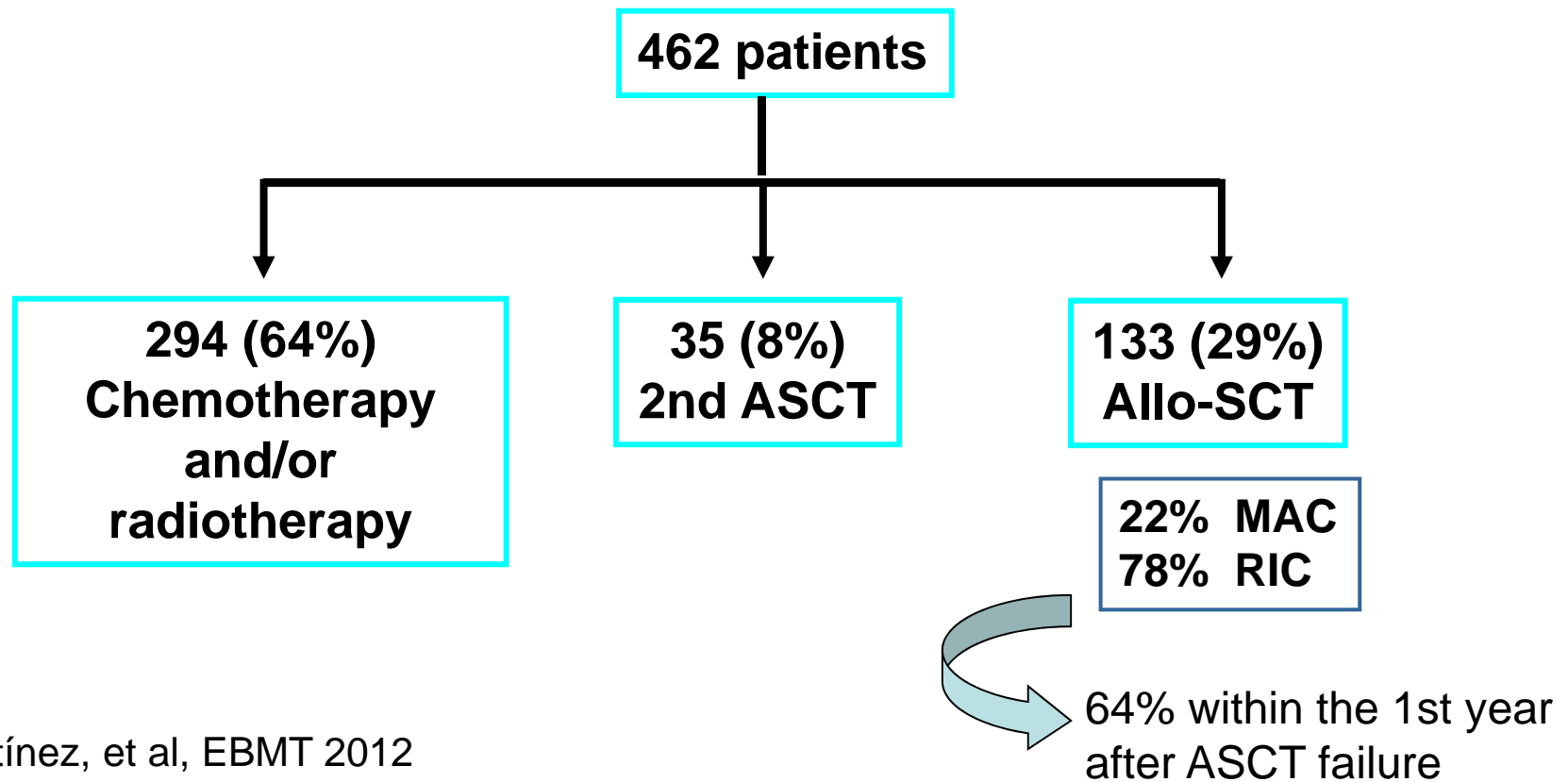
Régimen	Nº ptes	Respuesta		Toxicidad hematológica 3-4	Mortalidad tóxica	Recolecta PHSP
		RC+RP	RC			
DexaBEAM	144	81	27	-	5	-
MiniBEAM	55	82	32	60-80%	0	82%
DHAP	102	89	21	70-90%	0	97%
MINE	100	75	34	-	0	-
ICE	65	85	26	-	0	86%
IGEV	91	81	54	20-40%	0	99%
MINE-ESHAP	61	86	41	40%	0	97%

**¿Y si el paciente recae tras el autotrasplante?**



**¿?**

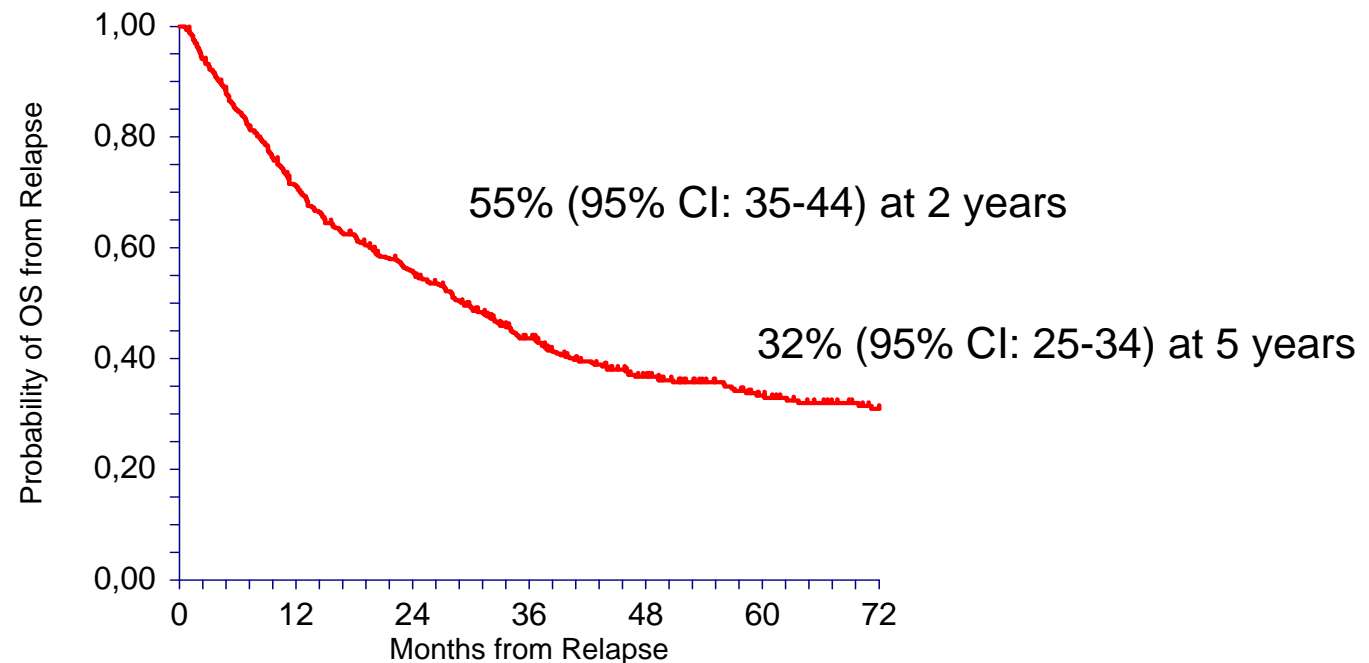
# Treatment after relapse



C. Martínez, et al, EBMT 2012

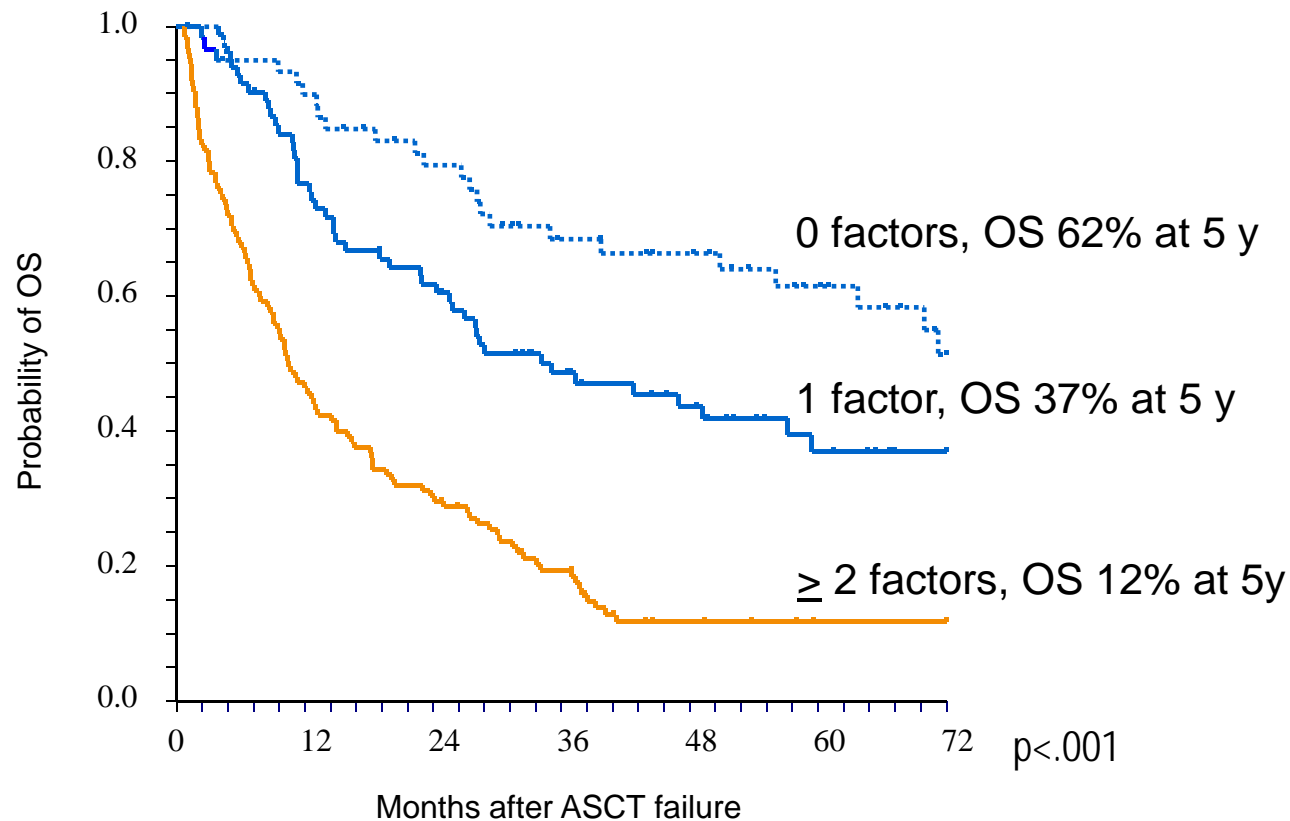
# Overall survival

- 155 patients are alive (34%), median follow-up of 49 mo (1-150)
- Median survival from ASCT failure was 29 mo

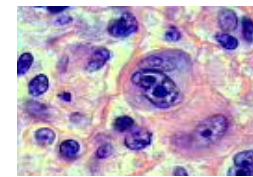


# Risk groups according to multivariate analysis

**Adverse prognostic factors:** early relapse < 6 months, stage IV, bulky disease, age  $\geq 50$ y, poor PS



# Trasplante alogénico en LH



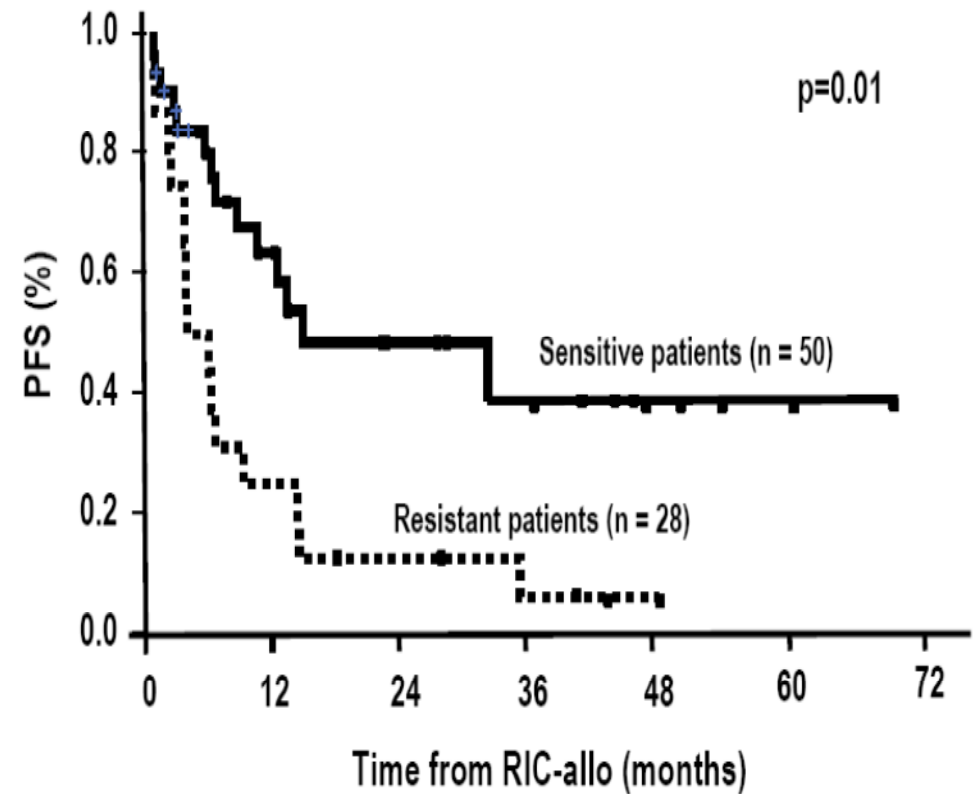
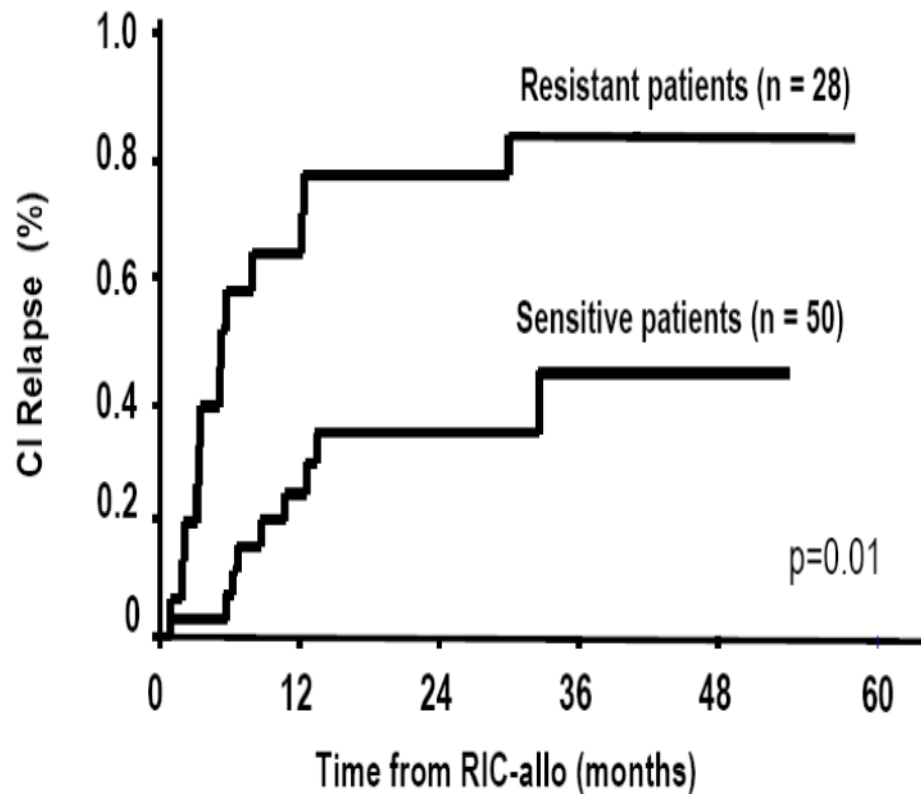
## Resultados del trasplante alogénico de intensidad reducida

Autor	Nº pacientes	Mortalidad	SLP	SG	
Peggs (2005)	49	16% a 2 años	32%	55%	a 4 años
Anderlini (2008)	58	15% a 2 años	32%	64%	a 2 años
Sureda (2008)	89	23% a 1 año	18%	28%	a 5 años
Robinson (2009)	285	21% a 3 años	25%	43%	a 3 años
Sarina (2010)	104	12% a 2 años	31%	57%	a 2 años
Sureda (2009)	78	19% a 3 años	25%	43%	a 3 años
Devetten (2009)	143	33% a 2 años	20%	37%	a 2 años

Adaptado de Corradini et al, BJH 2010

**Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/ Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation**

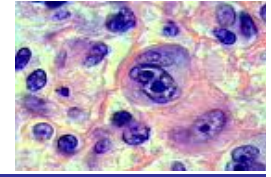
Haematologica 2012  
A. Sureda





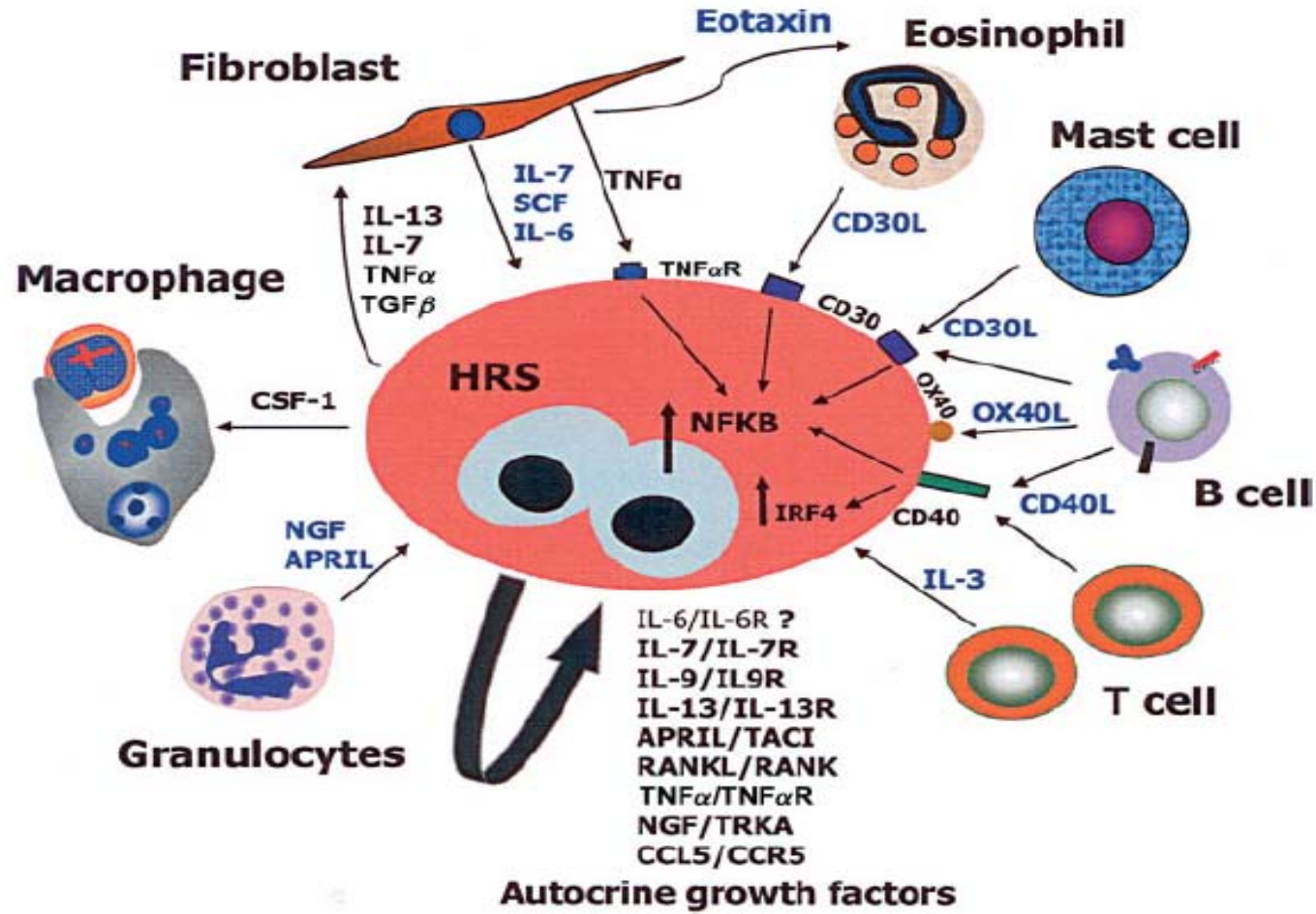
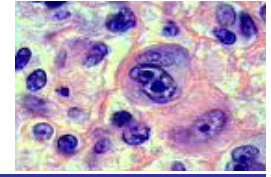
# Nuevas drogas en LH

---

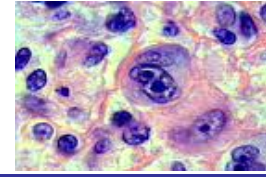


- Tratamientos de rescate nuevos
  - Enfermedad primariamente refractaria
- Recaída post-TASP
  - Como alternativa o puente al aloTPH
- Esquemas de menor toxicidad
  - En pacientes ancianos

# Microambiente tumoral en LH



# Nuevas dianas terapéuticas



Mecanismo	Ejemplos
Ag y receptores de superficie	CD25, CD30, CD40, TRAIL y receptores, IL-13 y receptores, CD80
Vías de supervivencia intracelular	HDAC, PI3K/Akt/Mtor, NF-kB, HSP90
Microambiente	CD20, lenalidomida

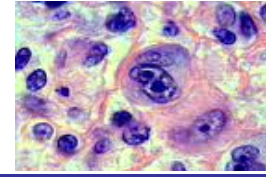
**SGN-35** (red text) points to CD30 in the first row.

**Panobinostat** (red text) points to HDAC in the second row.

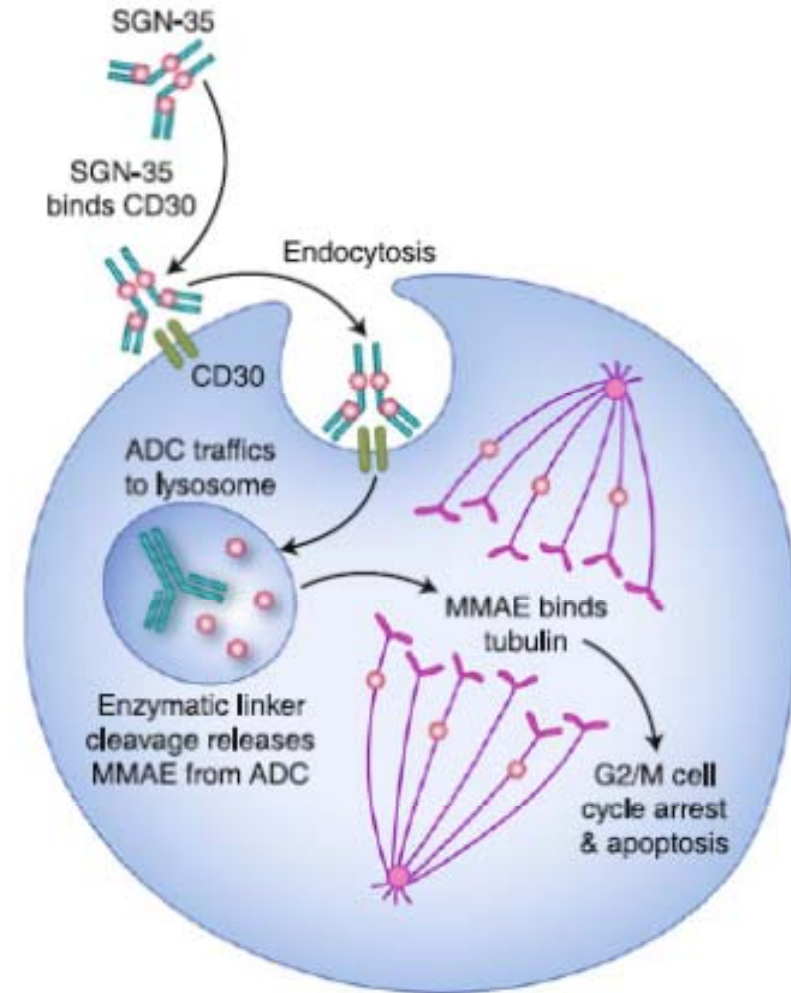
**Rituximab-Ofatumumab** (red text) points to CD20 in the third row.

**Everolimus** (red text) points to PI3K/Akt/Mtor in the second row.

# SGN-35: mecanismo de acción



- *ADC: AntiDrug Conjugate*  
Anti-CD30 conjugado con monometil auristatina E (MMAE), potente agente antitubulinico
- Libera la droga en el interior de las células CD30+
- MMAE inhibe la polimerización de túbulos resultando en parada del ciclo celular en G2M y apoptosis



Foyil KV. Curr Hematol Mailg Rep 2010

# Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas

Anas Younes, M.D., Nancy L. Bartlett, M.D., John P. Leonard, M.D.,  
Dana A. Kennedy, Pharm.D., Carmel M. Lynch, Ph.D., Eric L. Sievers, M.D.,  
and Andres Forero-Torres, M.D.

N ENGL J MED 363;19 NEJM.ORG NOVEMBER 4, 2010

Diagnosis — no. (%)	
Hodgkin's lymphoma	42 (93)
Anaplastic large-cell lymphoma (systemic)	2 (4)†
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	1 (2)
Patients with fever, night sweats, or weight loss — no. (%)	
16 (36)	
Previous therapy	
Systemic chemotherapy — no. (%)	
45 (100)	
Median no. of therapies	3
Range	1–7
Autologous stem-cell transplantation — no. (%)	33 (73)
Radiotherapy — no. (%)	27 (60)
Cancer-related surgery — no. (%)	14 (31)

- Dosis máx tolerada 1.8 mg/kg c/21d
- **Respuestas en 17 pacientes (11 RC)**
- Duración mediana respuesta 9.7 m
- Efectos secundarios:
  - fatiga, fiebre, diarrea, náuseas, neutropenia, neuropatía periférica

## Phase 2 study of brentuximab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ASCT (ASH'2010)

### Brentuximab Vedotin: Response Results

	N=102	
	IRF	Investigator
<b>Overall response rate (95% CI)</b>	<b>75% (65, 83)</b>	72% (62, 80)
Complete remission	34%	33%
Partial remission	40%	38%
Stable disease	22%	27%
Progressive disease	3%	0%
Not evaluable	1%	1%



53rd ASH® Annual Meeting and Exposition  
December 10-13, 2011

Program: Oral and Poster Abstracts  
Type: Oral. Session: 955  
Hodgkin Lymphoma - Therapy

# Frontline therapy with Brentuximab Vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage in Hodgkin's Lymphoma

A Younes, JM Connors, SI Park, NH Hunter, SM Ansel  
ASH meeting 10-13 December 2011  
San Diego CA

***Frontline therapy with Brentuximab Vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage in Hodgkin's Lymphoma***

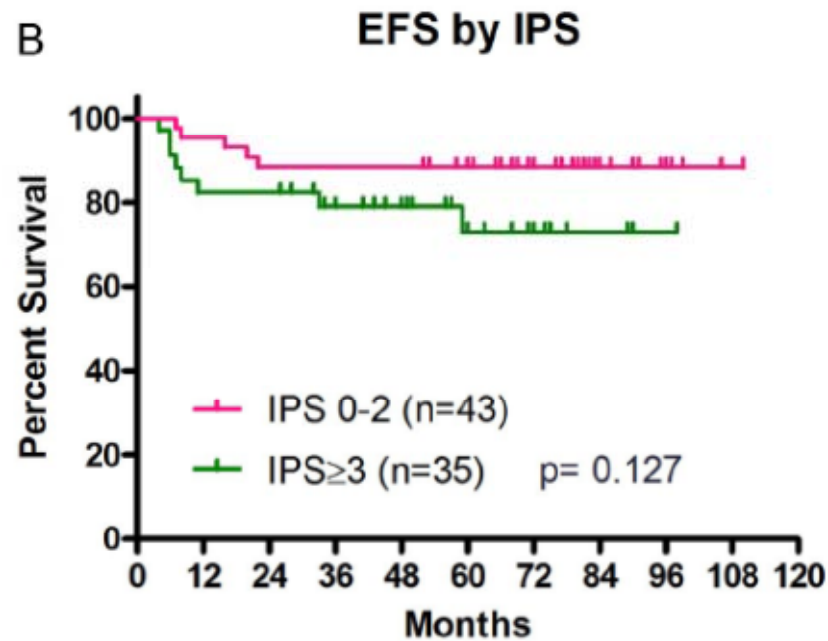
- N= 25 pacientes
- Toxicidad pulmonar 11/25 (40%) (grado III-IV 5) → stop bleomicina → BV-ABV n=19
- Respuestas:
  - Evaluables en 15/25 → 15 en remisión completa



**Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma**

A. Younes, Blood May 2012

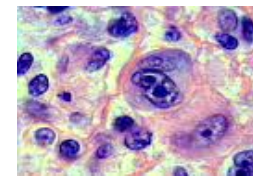
N= 78 pacientes con LH estadio avanzado → R-ABVD primera linea



Younes A et al. Blood 2012;119:4123-4128

# Conclusiones

---



- ABVD + RT tratamiento de elección en LH
- Stanford V y BEACOPP son alternativas eficaces en LH estadios avanzados
- La utilidad de la PET está aún pendiente de definirse en ensayos en marcha
- El TAPH está indicado en pacientes con fracaso al tratamiento de 1ª línea
- No existe consenso en cuál es el tratamiento de rescate pre-TAPH óptimo
- Nuevas drogas en investigación con resultados alentadores