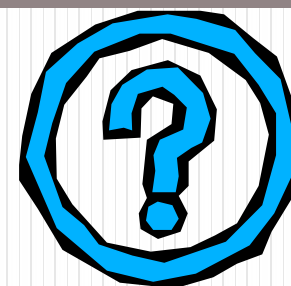


Tratamiento del Linfoma No Hodgkin Indolente: el Linfoma Folicular



Dr. José Gómez Codina
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

LINFOMAS: “Tumores malignos de las células del sistema linfático”



Rudolf VIRCHOW

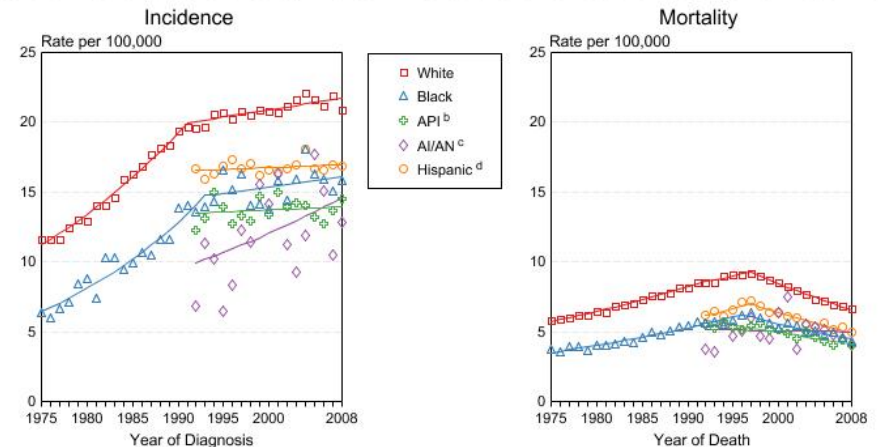


Theodor Billroth

LINFOMAS NO HODGKINIANOS:

- **Tumores Frecuentes**
 - **USA:** 5º Incidencia; 6º Mortalidad; Tasa Bruta > 10; en aumento
 - **España:** 8º Incidencia; 12ª Mortalidad
- **Elevada supervivencia (> 70 % a 5 años)**
- **Novedades terapéuticas y mejoría del pronóstico**
- **Heterogeneidad / Complejidad**
- **Reto profesional y compromiso ético**

SEER Incidence and US Death Rates^a
Non-Hodgkin Lymphoma, Both Sexes
Joinpoint Analyses for Whites and Blacks from 1975-2008
and for Asian/Pacific Islanders, American Indians/Alaska Natives and Hispanics from 1992-2008



Source: Incidence data for whites and blacks are from the SEER 9 areas (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta). Incidence data for Asian/Pacific Islanders, American Indians/Alaska Natives and Hispanics are from the SEER 13 Areas (SEER 9 Areas, San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry and Rural Georgia). Mortality data are from US Mortality Files, National Center for Health Statistics, CDC.

^a Rates are age-adjusted to the 2000 US Std Population (19 age groups - Census P25-1103). Regression lines are calculated using the Joinpoint Regression Program Version 3.5, April 2011, National Cancer Institute. Joinpoint analyses for Whites and Blacks during the 1975-2008 period allow a maximum of 5 joinpoints. Analyses for other ethnic groups during the period 1992-2008 allow a maximum of 3 joinpoints.

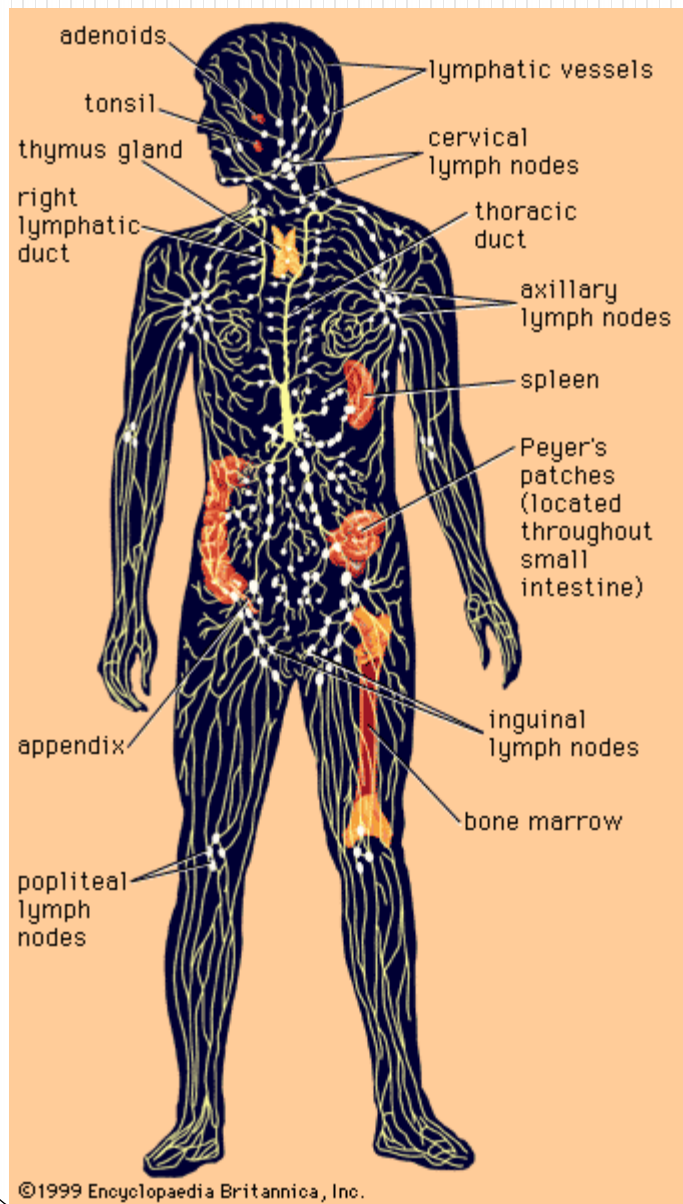
^b API = Asian/Pacific Islander.

^c AI/AN = American Indian/Alaska Native. Rates for American Indian/Alaska Native are based on the CHSDA (Contract Health Service Delivery Area) counties.

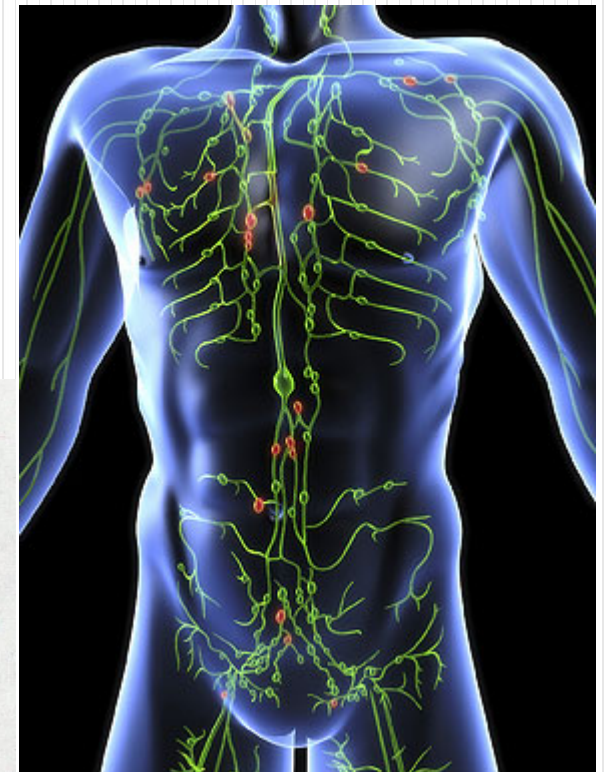
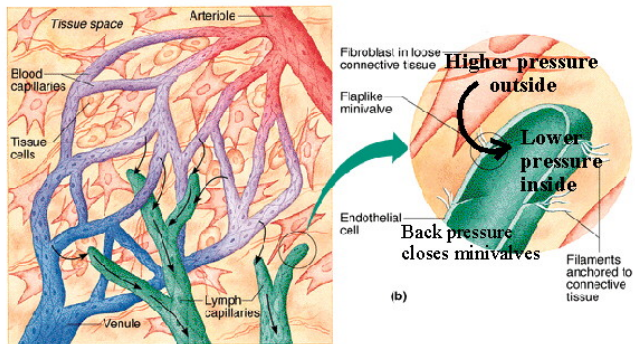
^d Hispanic is not mutually exclusive from whites, blacks, Asian/Pacific Islanders, and American Indians/Alaska Natives. Incidence data for Hispanics are based on NHIA and exclude cases from the Alaska Native Registry. Mortality data for Hispanics exclude cases from Connecticut, the District of Columbia, Maine, Maryland, Minnesota, New Hampshire, New York, North Dakota, Oklahoma, and Vermont.

Figure 19.2

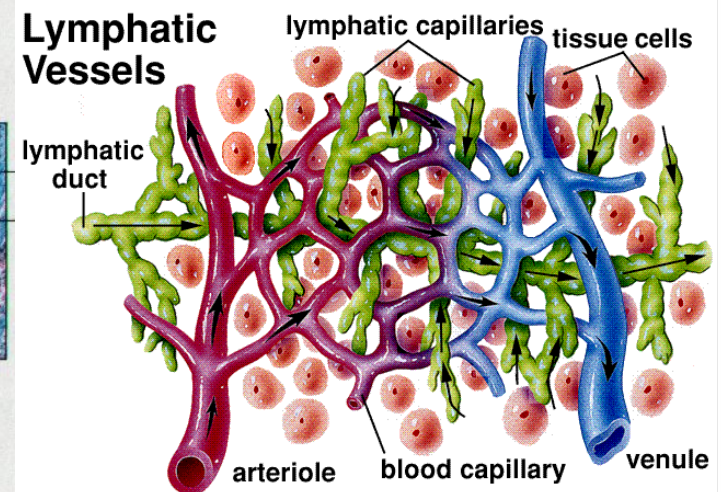
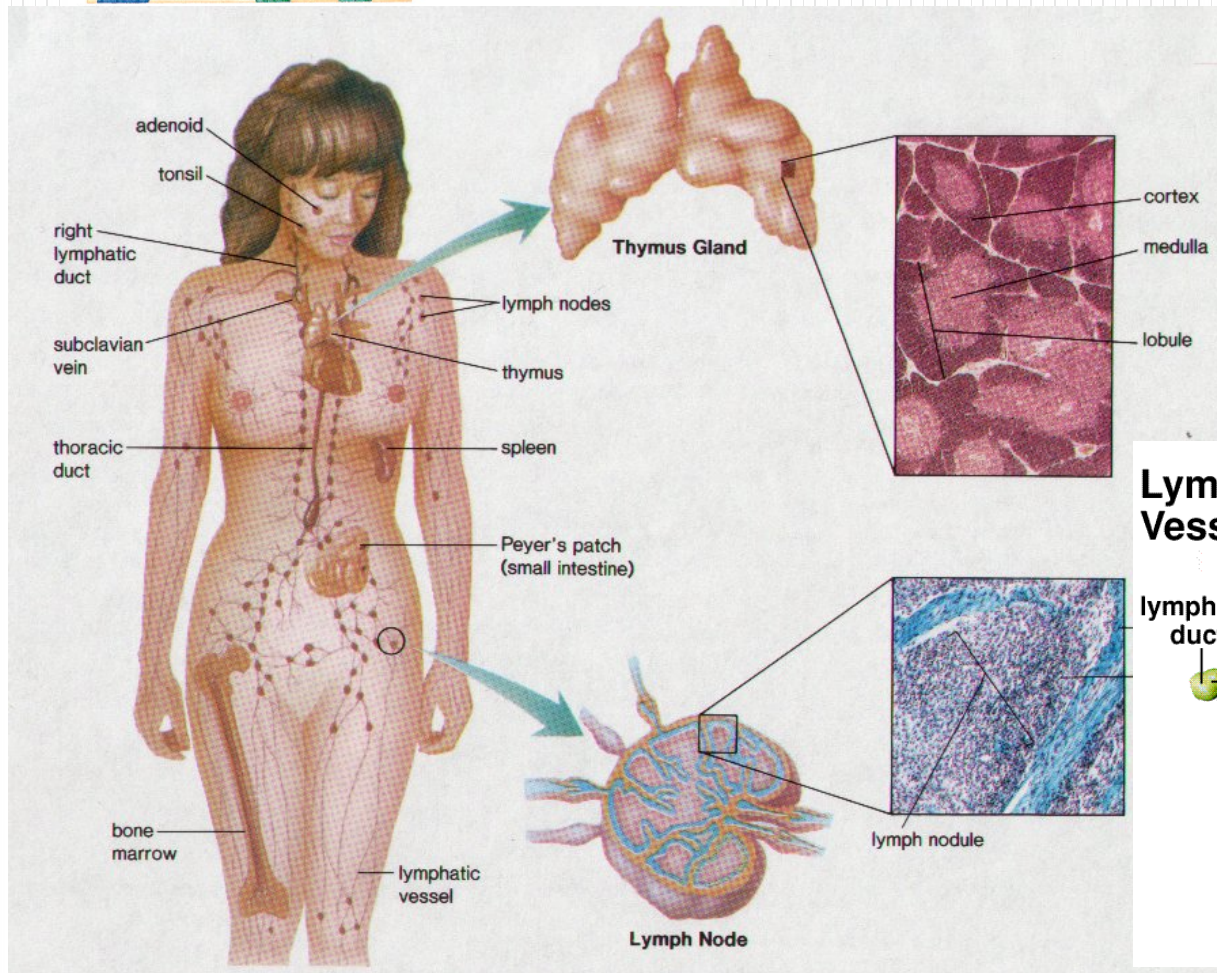
SISTEMA LINFÁTICO:



”Conjunto de tejidos y órganos que producen, almacenan y transportan una parte de los glóbulos blancos que combaten las infecciones y otras enfermedades. El sistema incluye la médula ósea, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los vasos linfáticos (por todos los tejidos del cuerpo)”



Sylvia S. Mader, Inquiry Into Life, 8th ed. Copyright © 1997 Wm. C. Brown Publishers



PERO....

Los linfocitos no siempre están en los “órganos”
linfáticos... y por eso existen **linfomas “Ganglionares”**
(los que surgen en los ganglios linfáticos) –los más
frecuentes-; y **linfomas “Extraganglionares”** (que pueden
aparecer en cualquier órgano: Tubo digestivo, piel,
mama, tiroides, cerebro...)



TIPOS DE LINFOMAS

**EXISTEN MUCHOS SUBTIPOS DE
LINFOMAS, CON GRANDES
DIFERENCIAS ENTRE ELLOS: DESDE
FORMAS MUY AGRESIVAS A OTRAS
MUY INDOLENTES**

~~LINFOMAS~~

¡LOS LINFOMAS NO EXISTEN!

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 Monoclonal B-cell lymphocytosis*
 B-cell prolymphocytic leukemia
 Splenic marginal zone lymphoma
 Hairy cell leukemia
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia-variant
 Lymphoplasmacytic lymphoma
 Waldenström macroglobulinemia
 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
 μ heavy-chain disease
 γ heavy-chain disease
 α heavy-chain disease
 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
 Plasma cell myeloma
 Solitary plasmacytoma of bone
 Extramedullary plasmacytoma
 Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 Nodal marginal zone lymphoma
Pediatric nodal marginal zone lymphoma
 Follicular lymphoma
 In situ follicular neoplasia*
 Duodenal-type follicular lymphoma*
 Pediatric-type follicular lymphoma*
 Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*
 Primary cutaneous follicle center lymphoma
 Mantle cell lymphoma
 In situ mantle cell neoplasia*
 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 Germinal center B-cell type*
 Activated B-cell type*
 T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
 Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
 Primary cutaneous DLBCL, leg type
 EBV* DLBCL, NOS*
EBV mucocutaneous ulcer**
 DLBCL associated with chronic inflammation
 Lymphomatoid granulomatosis
 Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 Intravascular large B-cell lymphoma
 ALK* large B-cell lymphoma
 Plasmablastic lymphoma
 Primary effusion lymphoma
 HHV8* DLBCL, NOS*
 Burkitt lymphoma
*Burkitt-like lymphoma with 11q aberration**
 High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
 High-grade B-cell lymphoma, NOS*
 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Mature T and NK neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia
 T-cell large granular lymphocytic leukemia
 Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
 Aggressive NK-cell leukemia
 Systemic EBV* T-cell lymphoma of childhood*
 Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
 Adult T-cell leukemia/lymphoma
 Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 Enteropathy-associated T-cell lymphoma
 Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
*Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract**
 Hepatosplenic T-cell lymphoma
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 Mycosis fungoides
 Sézary syndrome
 Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
 Lymphomatoid papulosis
 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
 Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
 Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma*
 Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
 Peripheral T-cell lymphoma, NOS
 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 Follicular T-cell lymphoma*
 Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
 Anaplastic large-cell lymphoma, ALK+
 Anaplastic large-cell lymphoma, ALK-
 Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*
Hodgkin lymphoma
 Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
 Classical Hodgkin lymphoma
 Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
 Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
 Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
 Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
 Plasmacytic hyperplasia PTLD
 Infectious mononucleosis PTLD
 Rofid follicular hyperplasia PTLD*
 Polymorphic PTLD
 Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
 Classical Hodgkin lymphoma PTLD
Histiocytic and dendritic cell neoplasms
 Histiocytic sarcoma
 Langerhans cell histiocytosis
 Langerhans cell sarcoma
 Indeterminate dendritic cell tumor
 Interdigitating dendritic cell sarcoma
 Follicular dendritic cell sarcoma
 Fibroblastic reticular cell tumor
 Disseminated juvenile xanthogranuloma
 Erdheim-Chester disease*

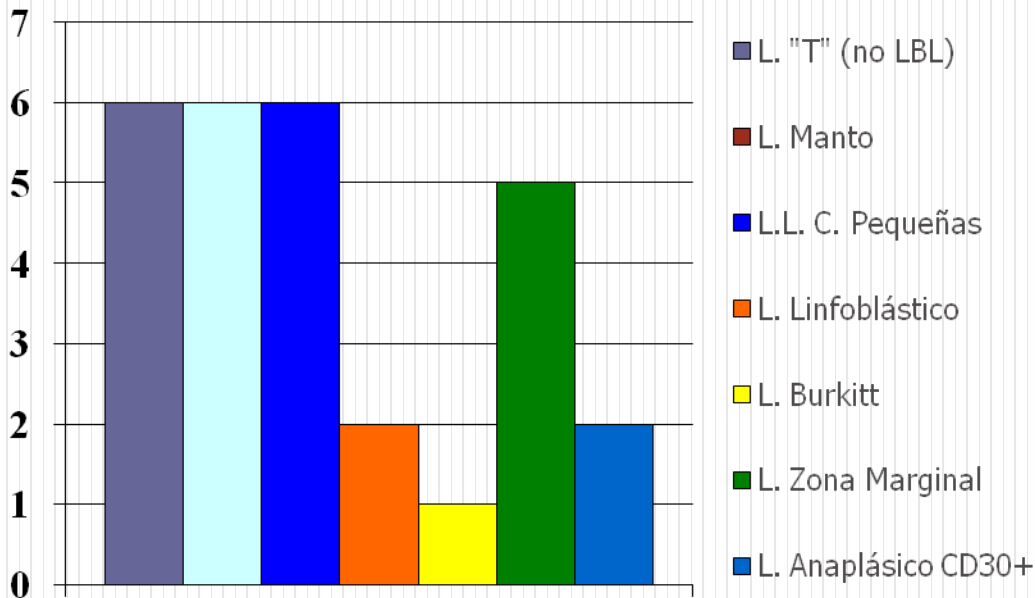
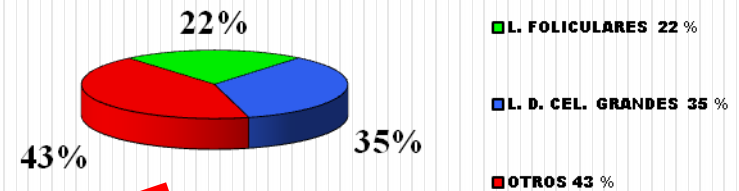
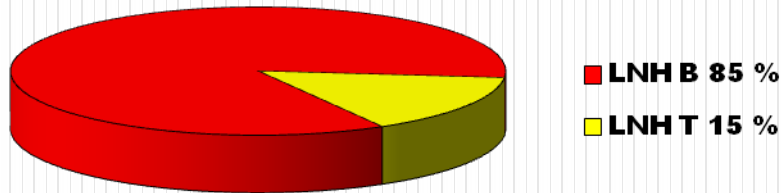
The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms

Bood 2016; 127: 2375-2390



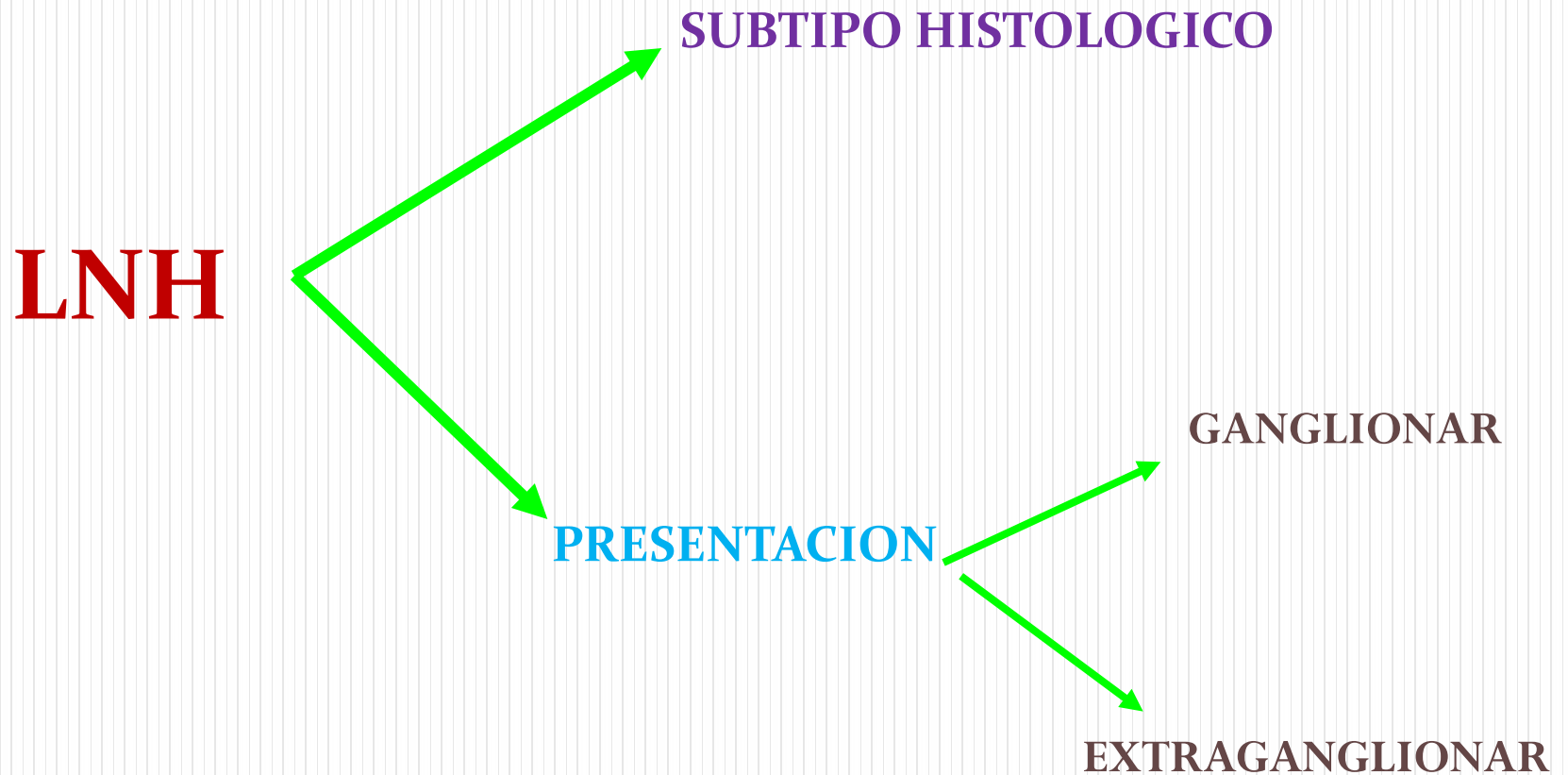
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (edit.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. Lyon: IARC Press, 2017

FRECUENCIA RELATIVA DE LOS LNH



JO Armitage. JCO 1988; 16: 2780

ASPECTOS QUE DEFINEN UN LINFOMA





ETIOPATOGENIA: ¿Porqué aparecen?

ETIOLOGÍA (Causa): Desconocida

PATOGENIA (“Cómo”): Alteraciones Genéticas

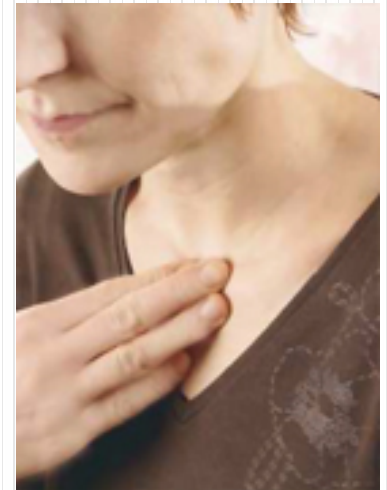
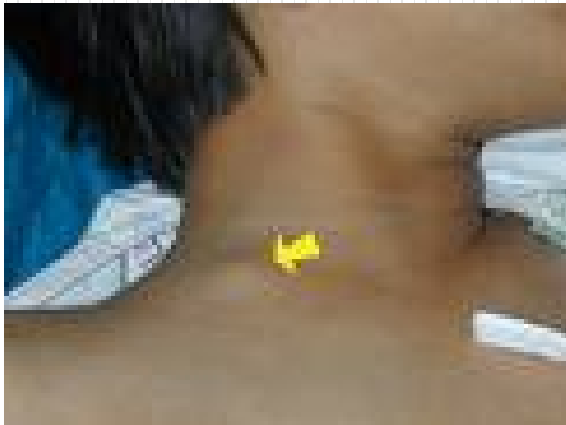
**(Activación de Oncogenes
producidas por traslocaciones
cromosómicas)**

SÍNTOMAS y SIGNOS

- **Aumento del tamaño de uno o varios ganglios linfáticos (Adenopatías)**
 - No duelen casi nunca
 - Pueden aparecer simultáneamente en varias áreas ganglionares del cuerpo
- ***Cansancio fácil (Anemia!)***
- ***Pesadez abdominal***
- ***Fiebre persistente, sudoración nocturna, pérdida de peso (“Síntomas B”)***



ADENOPATÍAS



LINFOMAS

¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN?

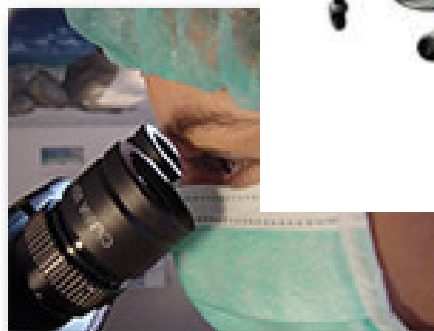
ASÍ NOOOOO!!!!.....





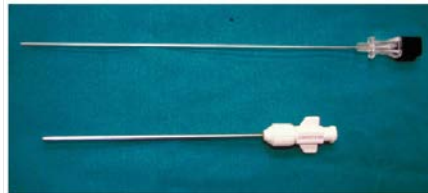
DIA

**La
teji
Aná**

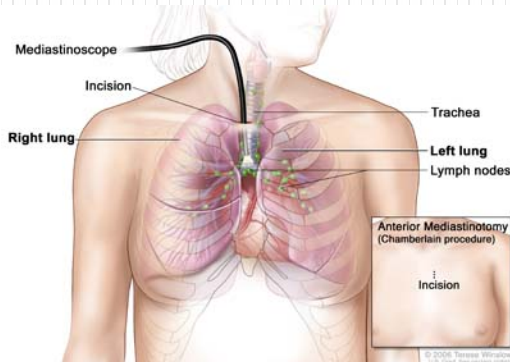
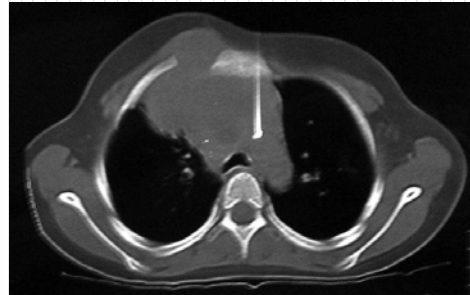
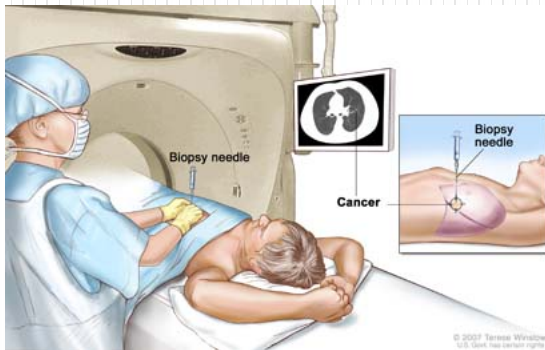


¿Cómo se hace la biopsia?

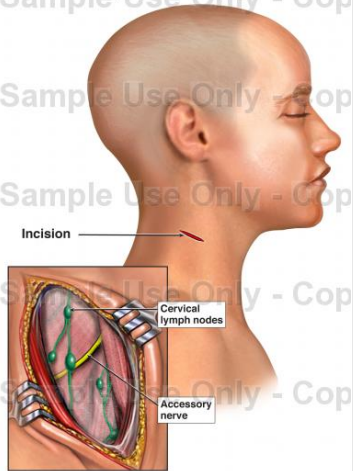
- **Dependerá del lugar anatómico donde estén los ganglios sospechosos**
- **La punción con agujas finas o gruesas puede ayudar y orientar, pero casi siempre se precisará una biopsia quirúrgica**



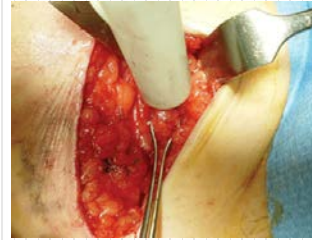
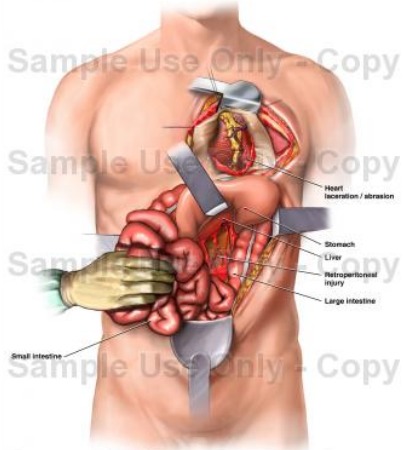
BIOPSIA “DIRIGIDA” CON AGUJA y BIOPSIA ENDOSCÓPICA



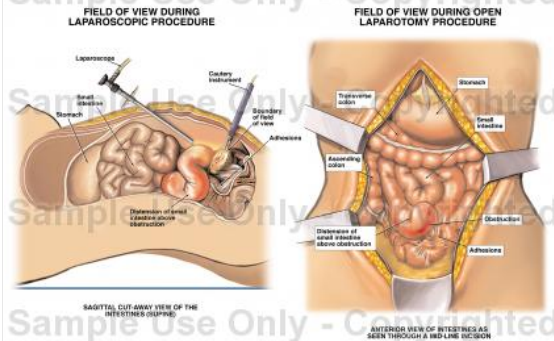
Lymph Node Biopsy



Open Laparotomy Procedure and Open Thoracotomy

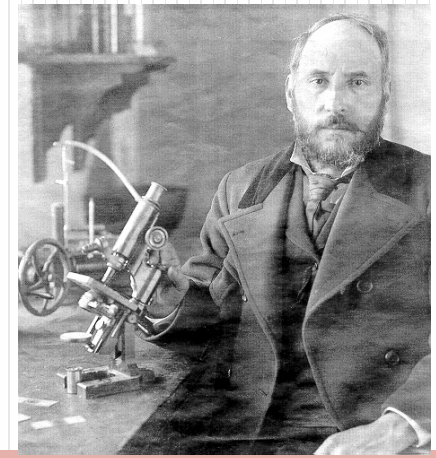


Laparoscopy vs. Open Laparotomy

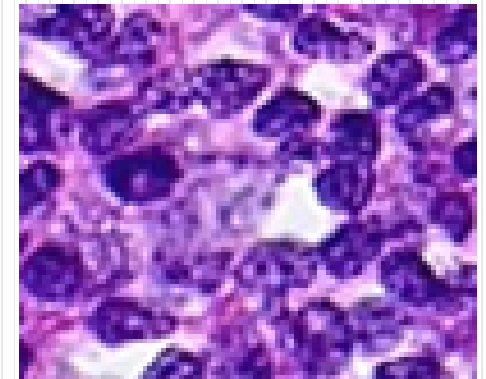
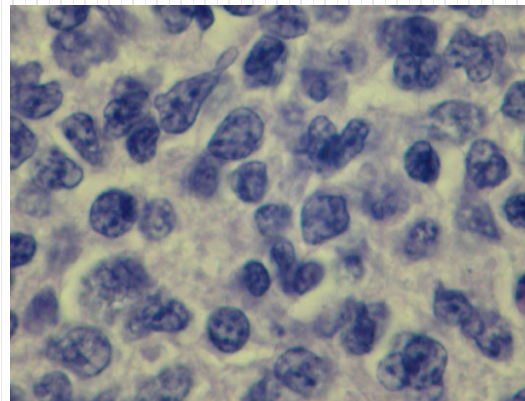
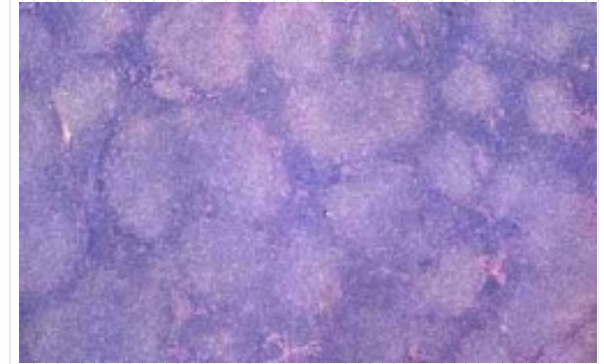
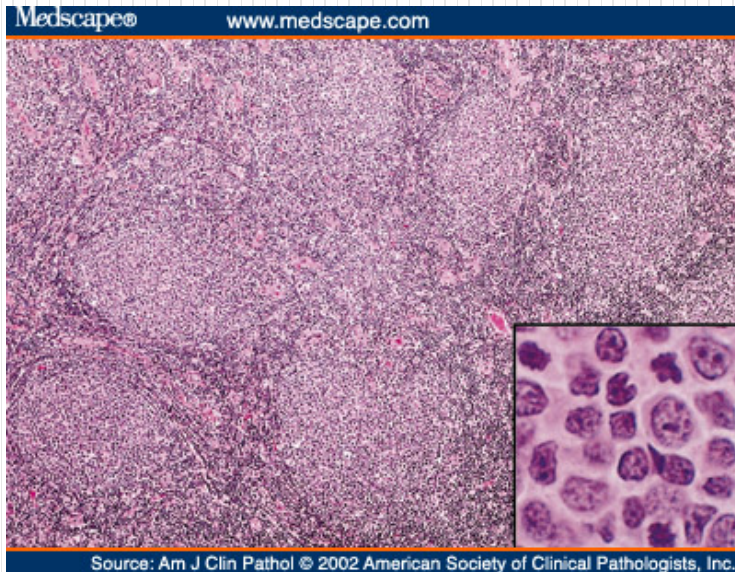


La Biopsia quirúrgica



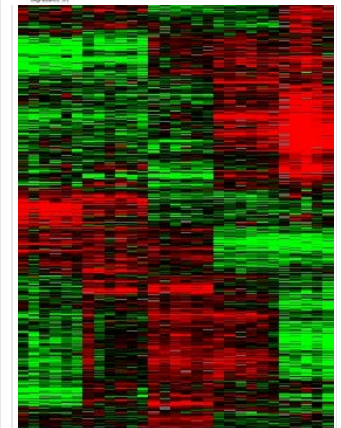
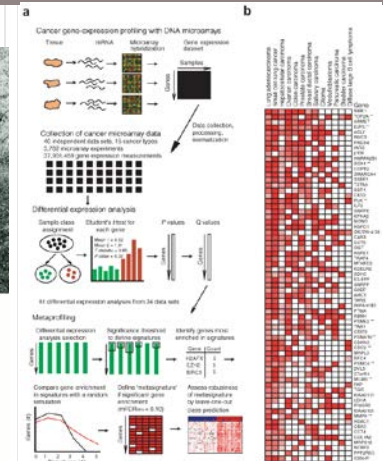
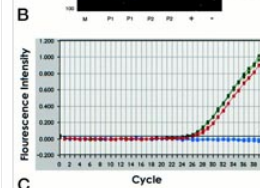
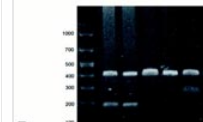
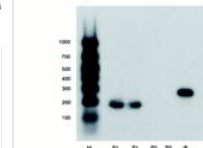
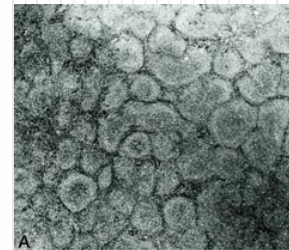
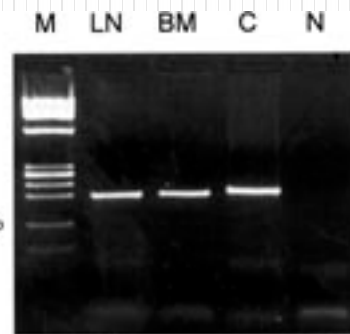
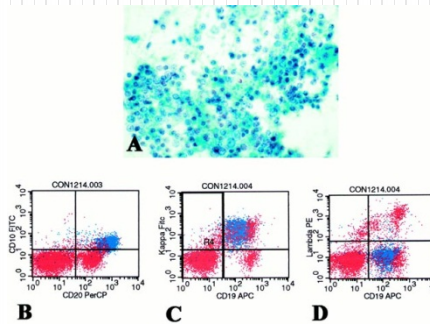
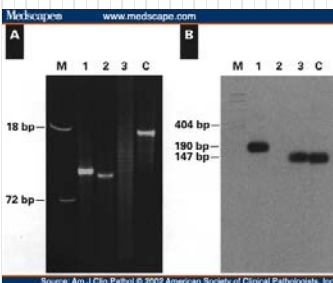
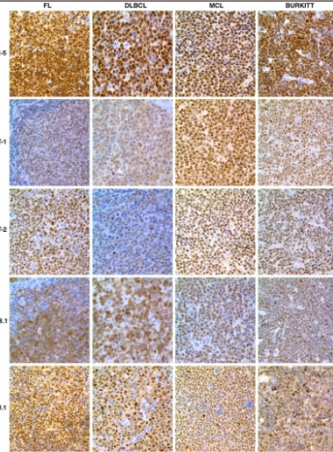
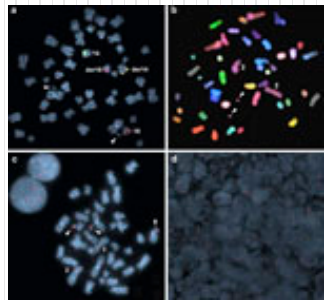
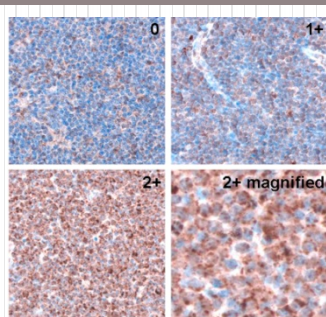


El estudio Anatomopatológico



Nuevas herramientas Diagnósticas y Pronósticas:

- Inmunohistoquímica
- Biología Molecular
- Citometría; Citogenética
- Firma Genética/Perfiles Genéticos
- ...





Una vez establecido el diagnóstico...

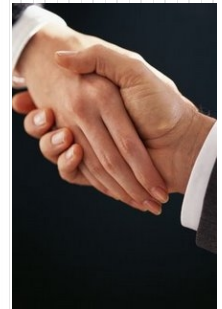
ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Estadiación

Estadificación

“Procedimiento sistematizado que permite averiguar si la enfermedad está presente en determinados órganos o sistemas.

Conjunto de exploraciones a las que hemos de someter a los pacientes durante el estudio de extensión inicial, para poder definir su estadio”



- **ENTREVISTA-ANAMNESIS**



- **EXPLORACIÓN FÍSICA**

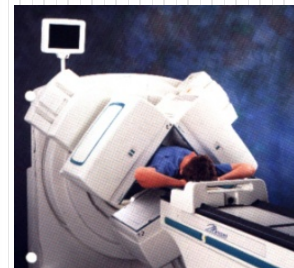
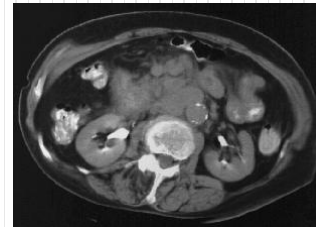
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **ANALÍTICA**

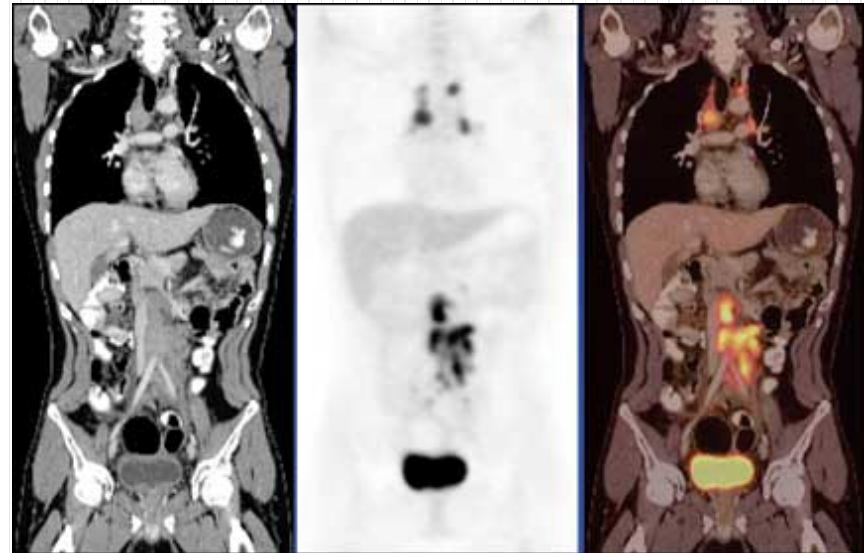
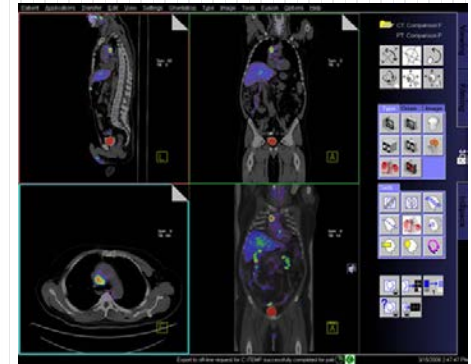
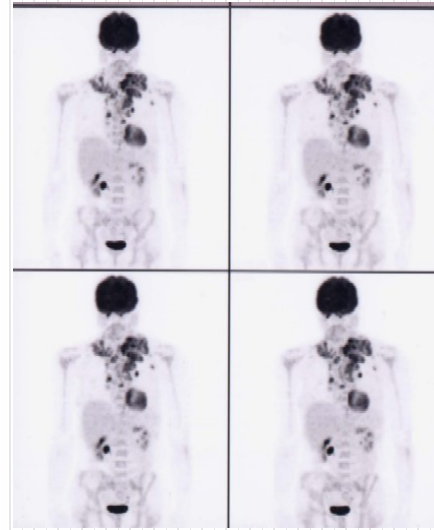
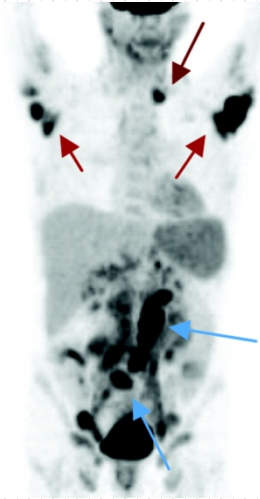
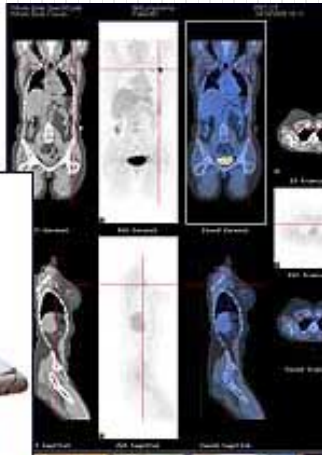


- **PRUEBAS DE IMAGEN**

- **TAC**
- **PET**
- **OTRAS**



- **BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA**

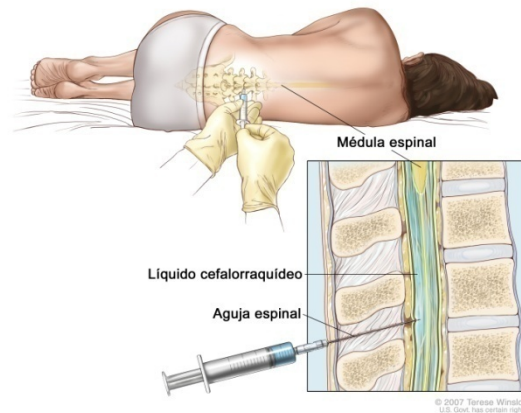


PET y PET-TAC

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA



OTRAS



TRABAJO EN EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

Comité de Neoplasias Hematológicas

- * Oncólogo Médico**
- * Hematólogo Clínico**
- * Patólogo**
- * Grupo de Diagnóstico Hematológico**

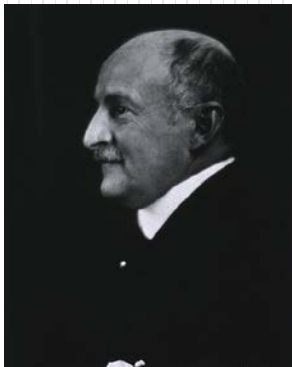




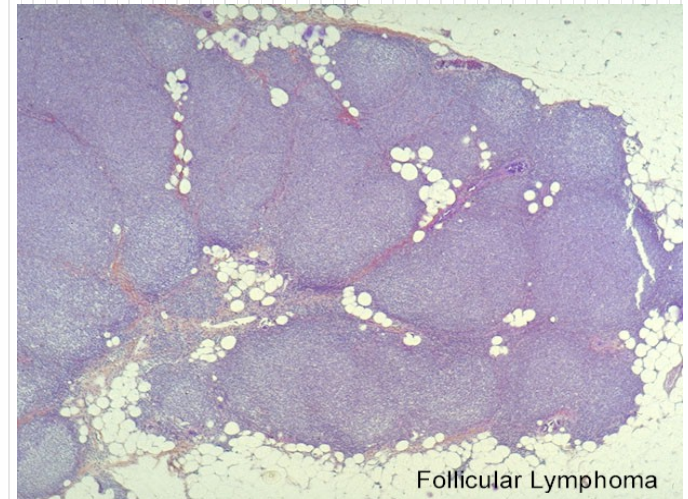
LINFOMAS FOLICULARES

Cómo son?...

Nathan Edwin Brill



Douglas Symmers



Follicular Lymphoma

Linfoma Folicular



- **Definición:**
 - Los linfomas foliculares son neoplasias malignas de células linfoides de origen centro-germinal (centrocitos y centroblastos transformados) que adoptan un patrón histológico folicular o nodular
 - Son el segundo linfoma más frecuente
- **Grupo heterogéneo**
 - Formas “indolentes” que no precisan tratamiento y tienen una supervivencia muy larga
 - Formas más agresivas, con rasgos de mal pronóstico, con expectativa de vida más corta
 - Entre ambos, todas las formas intermedias...

¿Cómo son los Linfomas Foliculares?

- **Larga Historia Natural:** Serie GOTEL > 1000 pacientes; SG > 20 años
- **Afectan a hombres y a mujeres, desde jóvenes a ancianos, aunque son mucho más frecuentes entre la gente mayor**
- **Comportamiento clínico inicialmente poco agresivo; poca sintomatología**
- **Buena respuesta a los tratamientos oncológicos**
- **Curvas de supervivencia decaentes, sin “aparentes” curaciones a largo plazo.**
- **Un 15-30 % de los enfermos tienen remisiones espontáneas**
- **Uno de sus peores peligros es la transformación histológica hacia formas agresivas (hacia otros linfomas)**



Photograph by Michael Melford

Glen Canyon Revealed
National Geographic, April 2006
© 2006 National Geographic Society. All rights reserved

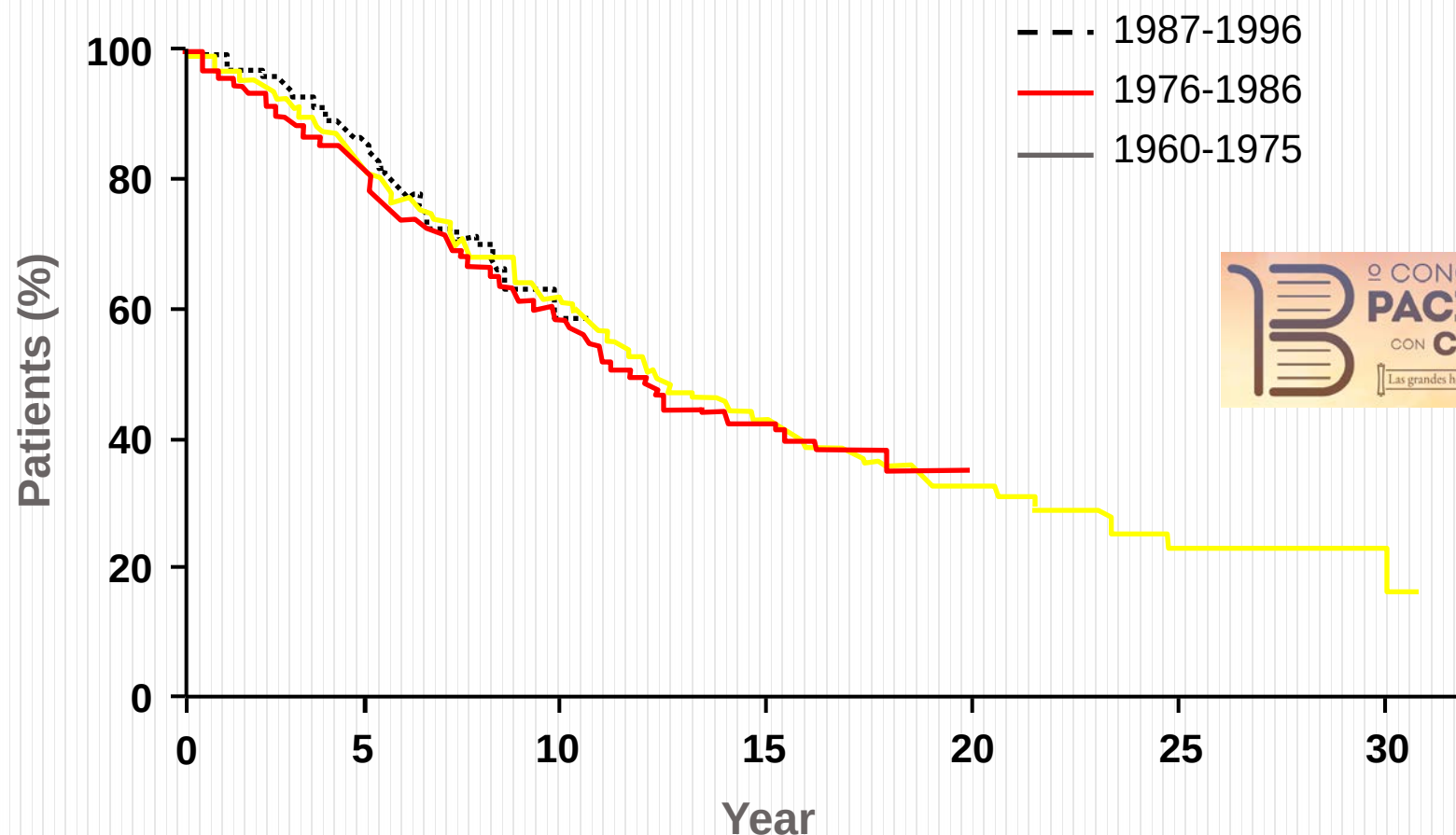
¿SE PUEDEN CURAR LOS LINFOMAS FOLICULARES?

- ✓ **SI**, EN LOS ESTADIOS LOCALIZADOS (20%)
- ✓ **¿SI?** EN LOS ESTADIOS AVANZADOS (80%)



Supervivencia de los pacientes con Linfomas Indolentes.

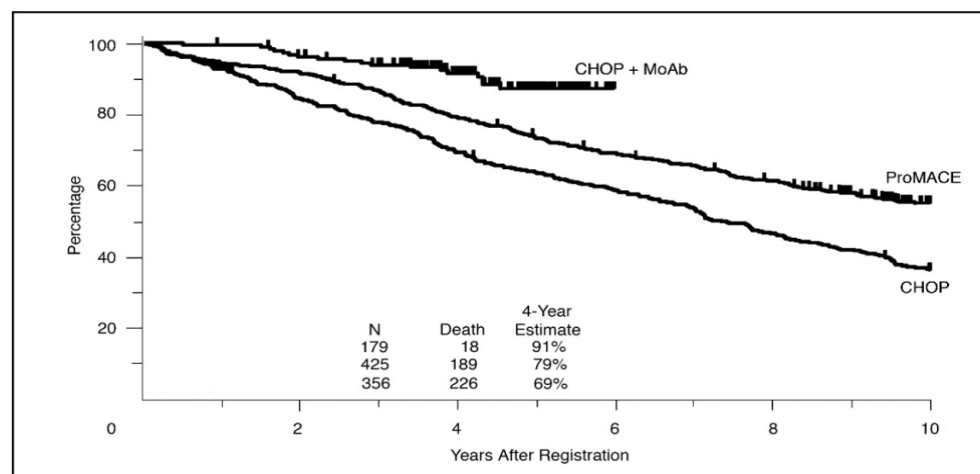
Experiencia de la U. Stanford, 1960-1996



New Treatment Options Have Changed the Survival of Patients With Follicular Lymphoma

Richard I. Fisher, Michael LeBlanc, Oliver W. Press, David G. Maloney, Joseph M. Unger, and Thomas P. Miller

Fig 2. Overall survival according to treatment program



Fisher, R. I. et al. J Clin Oncol; 23:8447-8452 2005





NATIONAL CANCER INSTITUTE

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program



Home

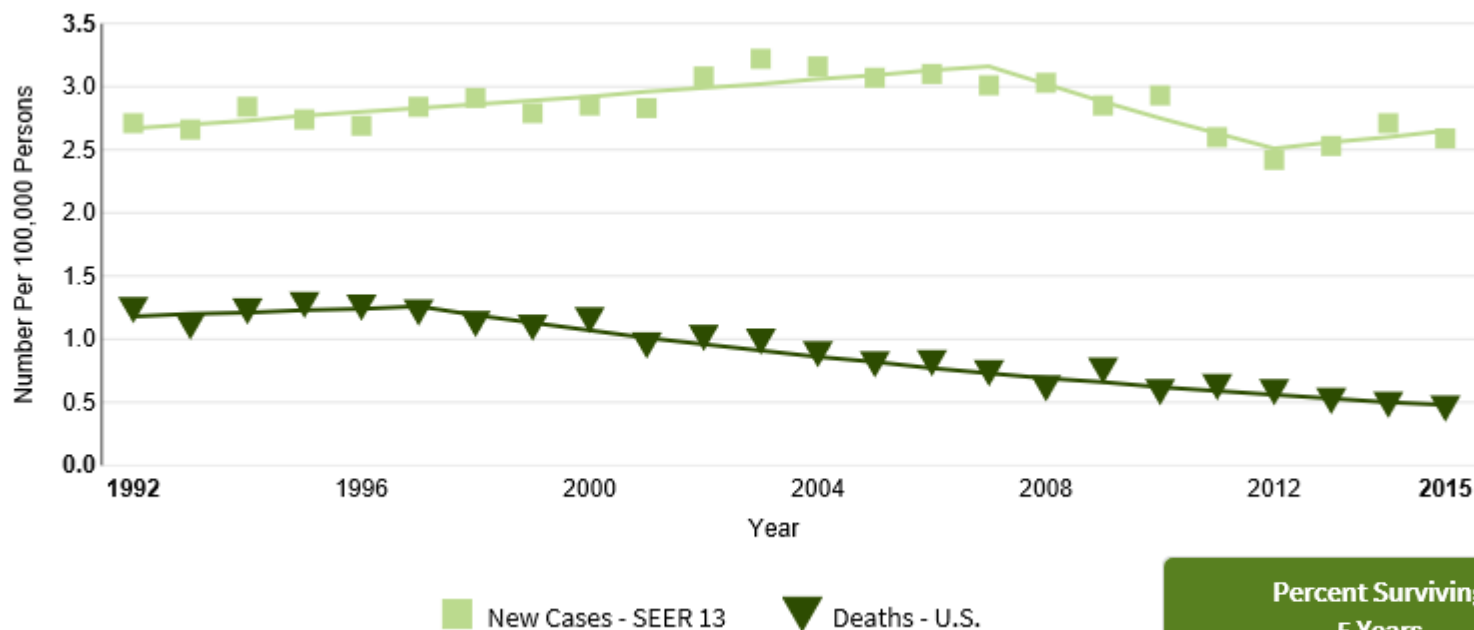
Cancer Statistics ▾

SEER Data & Software ▾

Registry Op

[Home](#) ▶ [Cancer Statistics](#) ▶ [Reports on Cancer](#) ▶ [Cancer Stat Facts](#) ▶ [More Cancer Types](#) ▶ Follicular Lymphoma

Cancer Stat Facts: NHL - Follicular Lymphoma



Percent Surviving
5 Years

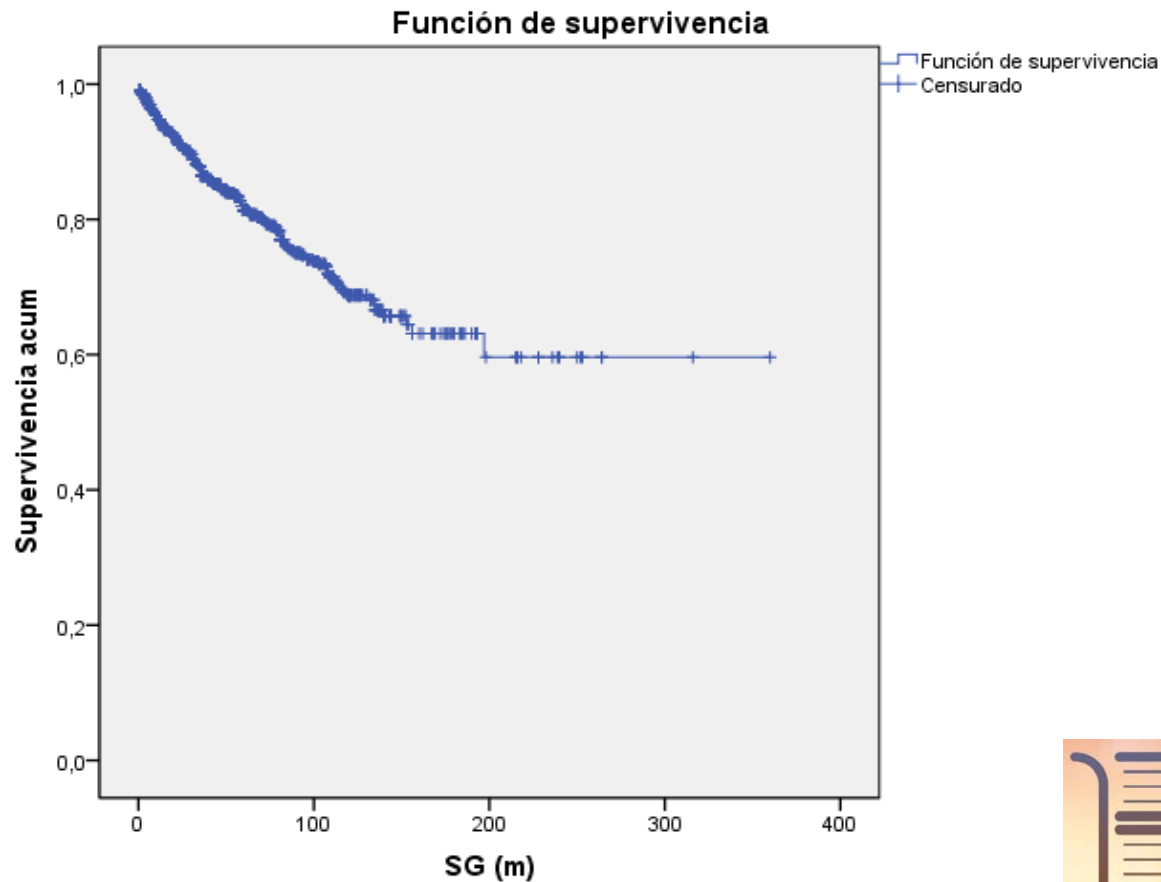
87.8%

2008-2014

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html>

Serie española GOTEL

> 1.100 pacientes con Linfoma Folicular



¿SE PUEDEN CURAR LOS LINFOMAS FOLICULARES?

- **Si, en algunos casos**
- **En muchos otros la enfermedad se comporta de modo “crónico” (recaídas sucesivas, que suelen responder de nuevo a los tratamientos)**
- **Hay algunos casos –los menos- más agresivos y que pueden matar en pocos años**



LINFOMAS FOLICULARES

TRATAMIENTO...



1960 - - - - - 1990 - - - - - 2018 - - - - - 2025

Quimioterapia

**Anticuerpos monoclonales
Rituximab**

Radioterapia

Interferón

Nuevos Fármacos

¿ Cómo lo organizamos ?



QT INTENSIVA

**RIT
ZEVALIN**

Es una cuestión de estrategia.....



TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

CONSIDERAR 5 FACTORES:

- + Tipo Histológico
- + Presentación G. o ExtraG
- + Edad/Comorbilidad
- + Factores Pronóstico
- + (Experiencia del Centro)

TRATAMIENTO LNH FOLICULARES

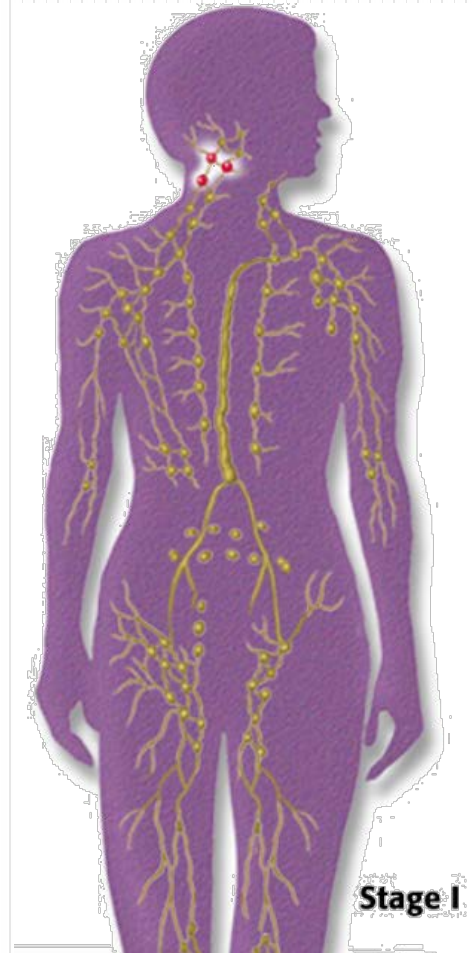
Consideraciones Generales a tener en cuenta

- * **Factores Pronóstico**
- * **Historia Natural**
- * **Objetivo del Tratamiento**
- * **Tipo de Paciente**



Actitud terapéutica en estadios localizados

- No parece justificada actitud conservadora
 - Riesgo de progresión a estadios avanzados
 - Factores de riesgo clínicos y biológicos
 - Transformación histológica
- Posibilidad de curación con radioterapia



TRATAMIENTO LNH Indolentes

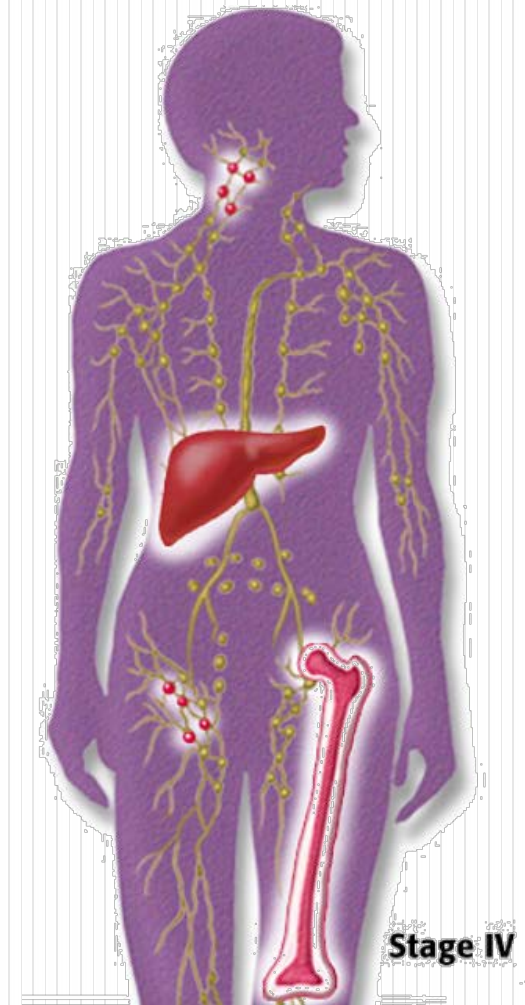
ESTADIOS INICIALES

- De elección: **RADIOTERAPIA**
- No está establecido el papel de la QT o de la Inmunoterapia en este contexto; podría mejorar los resultados de la RT (?)
- La reducción de los campos de irradiación no compromete los resultados



LINFOMA FOLICULAR:

Actitud terapéutica en estadios Avanzados



TRATAMIENTO LNH Indolentes

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

OPTIMAL INITIAL TREATMENT

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

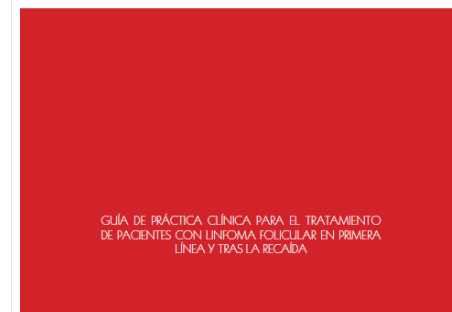
-2005

Ante esta variabilidad.... Se hacen necesarios...

- CONSENSOS DE TRATAMIENTO
- GUÍAS CLÍNICAS
- Avalados por:
 - Grupos de Expertos
 - Asociaciones Profesionales Onco-Hematológicas (ESMO; SEOM; GOTEL-GELTAMO)

“Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Linfoma Folicular” GEL-TAMO & GOTEL

- Avalada por los dos Grupos Cooperativos Españoles dedicados a los Linfomas
 - GEL-TAMO: Hematología Clínica
 - GOTEL: Oncología Médica







...TRATAR ...O NO TRATAR...

LINFOMA FOLICULAR...



TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

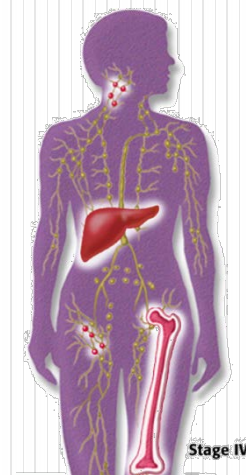
- **ESTADIOS AVANZADOS:**
 - **Indicación de tratamiento:** En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo, puede ser una opción razonable posponer el tratamiento sistémico hasta la progresión de la enfermedad
 - Se recomiendan unos criterios para el inicio del tratamiento

LINFOMA FOLICULAR

ENFERMEDAD AVANZADA

Indicaciones para iniciar tratamiento (Criterios GELF):

- **Afectación de ≥ 3 áreas ganglionares, cada una con un tamaño ≥ 3 cm**
- **Cualquier masa de tamaño ≥ 7 cm**
- **Sintomatología general (Síntomas B)**
- **Esplenomegalia**
- **Derrame Pleural o Ascitis**
- **Citopenias por infiltración medular**
- **Leucemización**
- **Transformación histológica**
- ***(Preferencia/Insistencia del paciente)***



TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- ESTADIOS AVANZADOS:
 - *Si se precisa tratamiento:*
 - QT + Inmunoterapia (Rituximab)
 - No está establecido cuál es el mejor esquema de QT
 - CHOP; CVP; Bendamustina
 - Evitar antraciclinas en pacientes mayores o con cardiopatía
 - N° de ciclos: 6-8



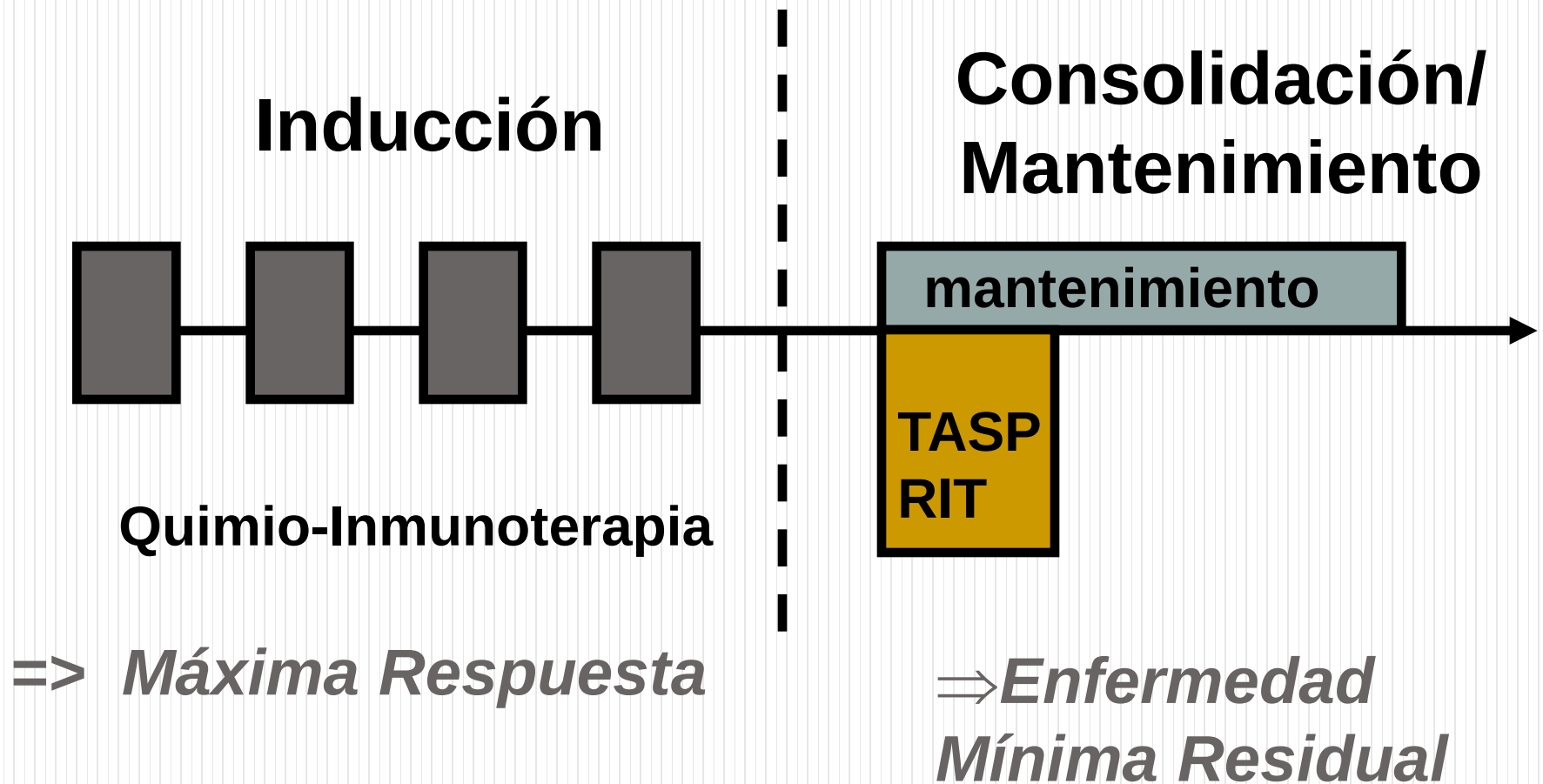
Photograph by Michael Melford

Glen Canyon Revealed
National Geographic, April 2006
© 2006 National Geographic Society. All rights reserved.

¿Podemos hacer algo después de la Inducción?

**En los LINFOMAS
FOLICULARES, las recaídas
son frecuentes...**

Consolidación / Mantenimiento en L. Folicular

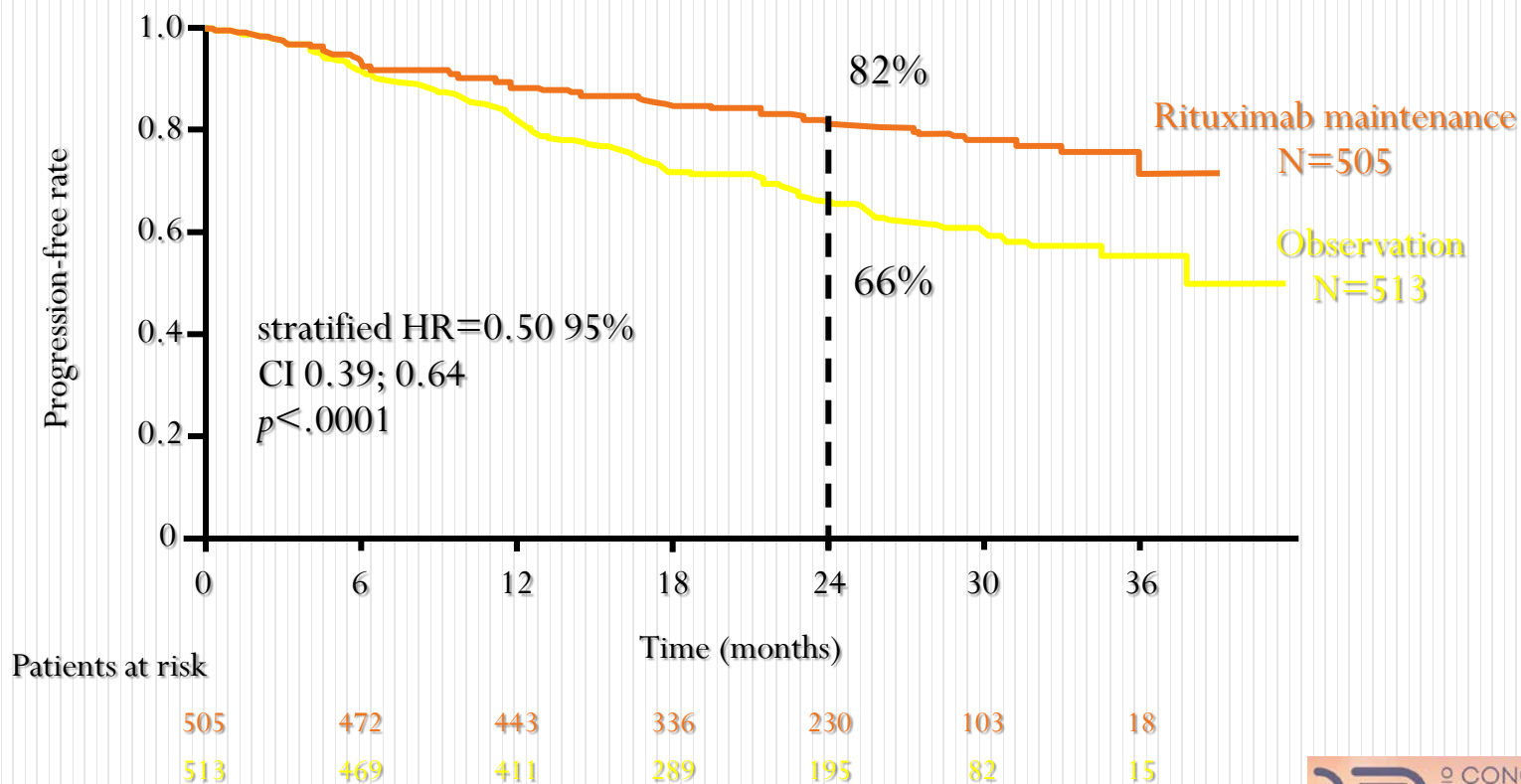


- **TRATAMIENTO POST-INDUCCION:**

- En pacientes que alcanzan Respuesta Completa o Parcial con la inducción: **MANTENIMIENTO** con **Rituximab** (1 dosis cada 2 meses x 2 años); mejora la SLP
- Interferón (en desuso)
- **Radioinmunoterapia**: Puede estar indicada en algunos casos; aumenta la SLP; dudas en pacientes tratados con QT-Rituximab
- **QT intensiva** con soporte de TASP: No se ha demostrado su utilidad; no debe hacerse fuera de ensayos clínicos

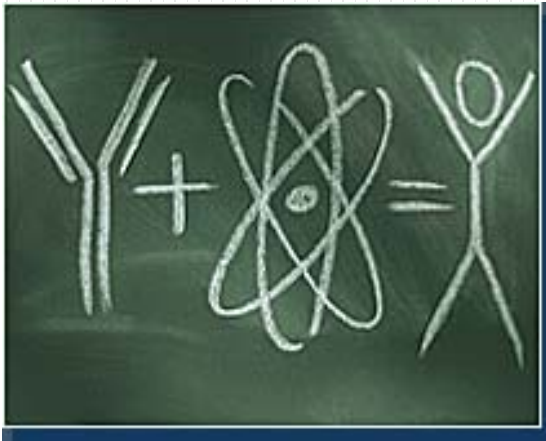
Estudio PRIMA: Mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab reduce el riesgo de progresión en un 50%



Salles G. Lancet 2011; 377: 42-51





RADIOINMUNOTERAPIA EN LINFOMAS



BETALUTIN®

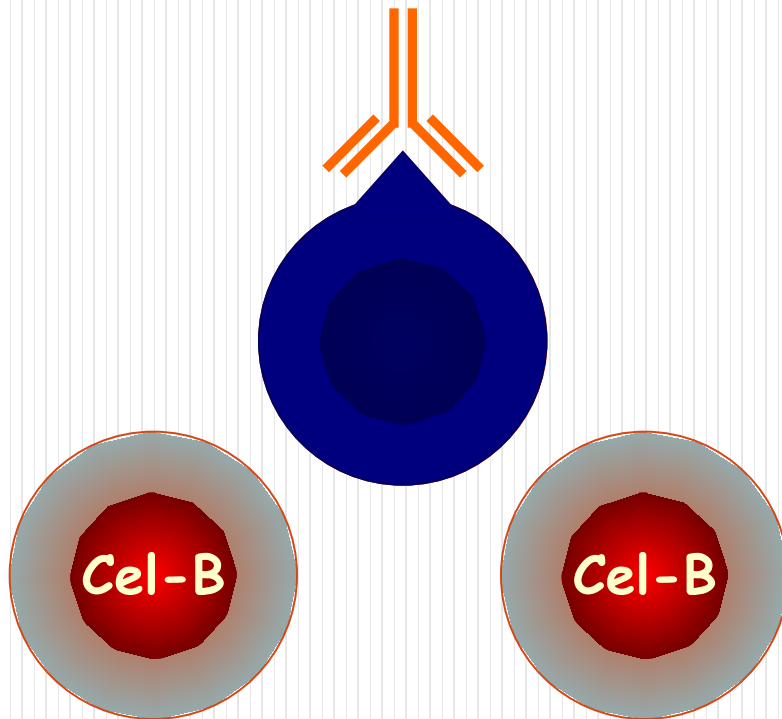


ZEVALIN®

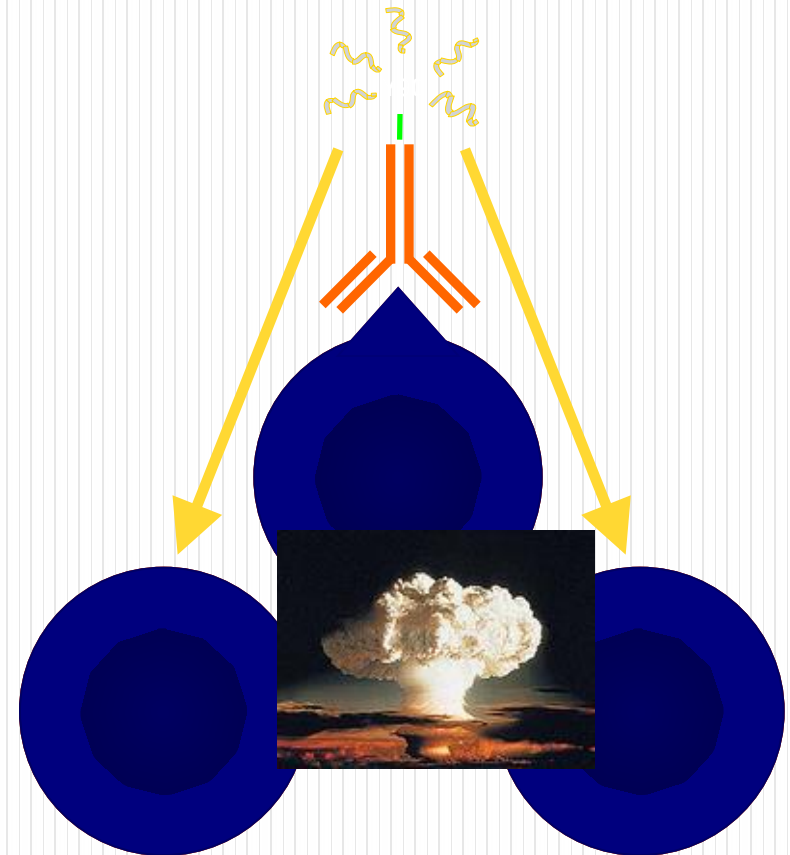


BEXXAR®

Efecto terapéutico de la RIT



No conjugado



Conjugado



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

**L.F. ESTADIO
AVANZADO:
Prmera línea**

**Indicación de
tratamiento**

Criterios GELF?

SI

NO

**Rituximab +
Quimioterapia
R-CHOP
R-CVP
R-BENDA**

EE-PE

RP-RC

ESPERA VIGILANTE

T. 2ª Línea

Mantenimiento con Rituximab



Tratamiento de las recaídas de los Linfomas Foliculares

Problemas clínicos en los pacientes con linfoma en recaída

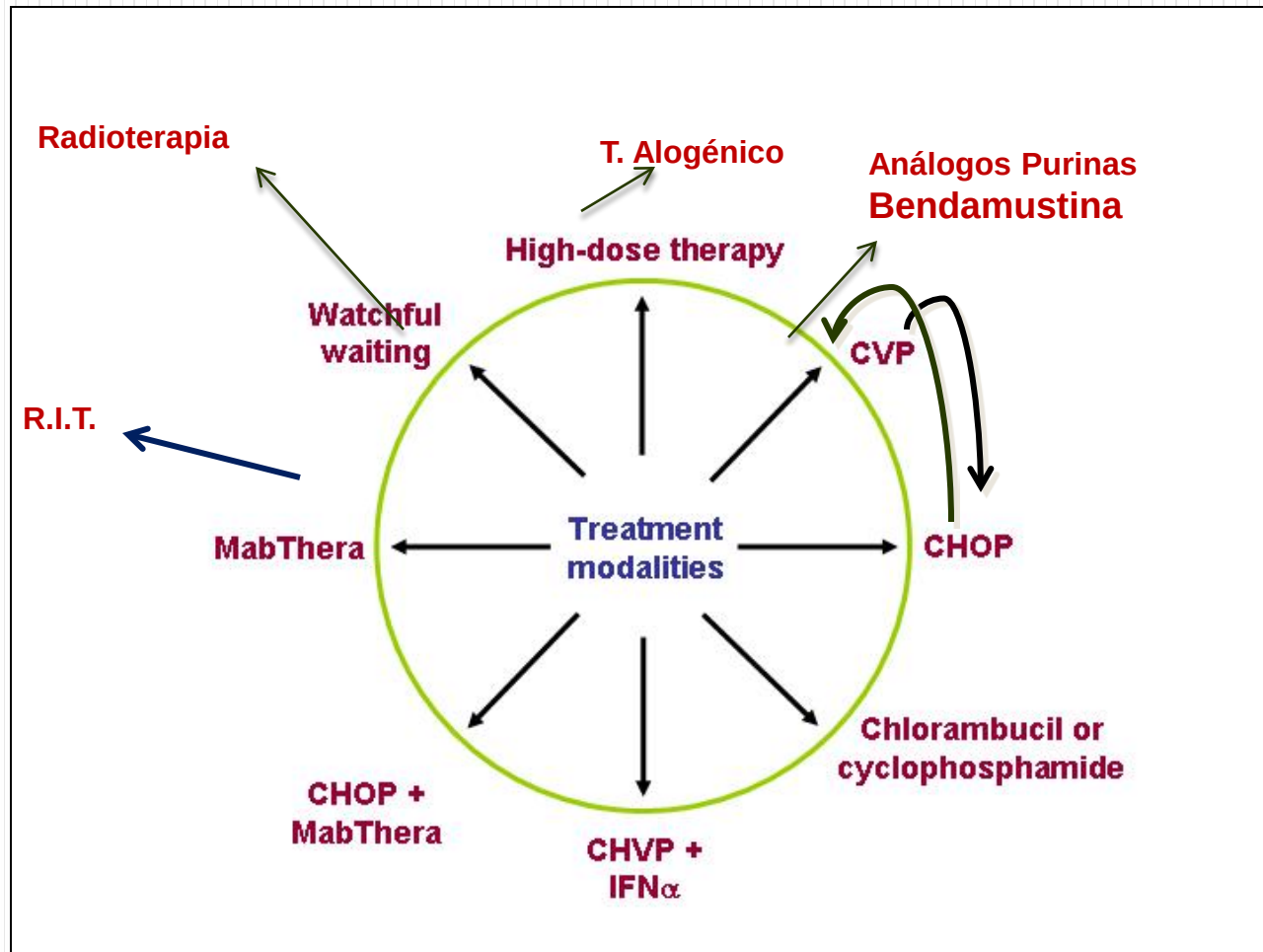
Impacto psicológico de la recaída

Peor tolerancia a la QT de 2ª línea

UNA RECOMENDACIÓN GENERAL:

REBIOPSIAR SIEMPRE QUE SEA POSIBLE

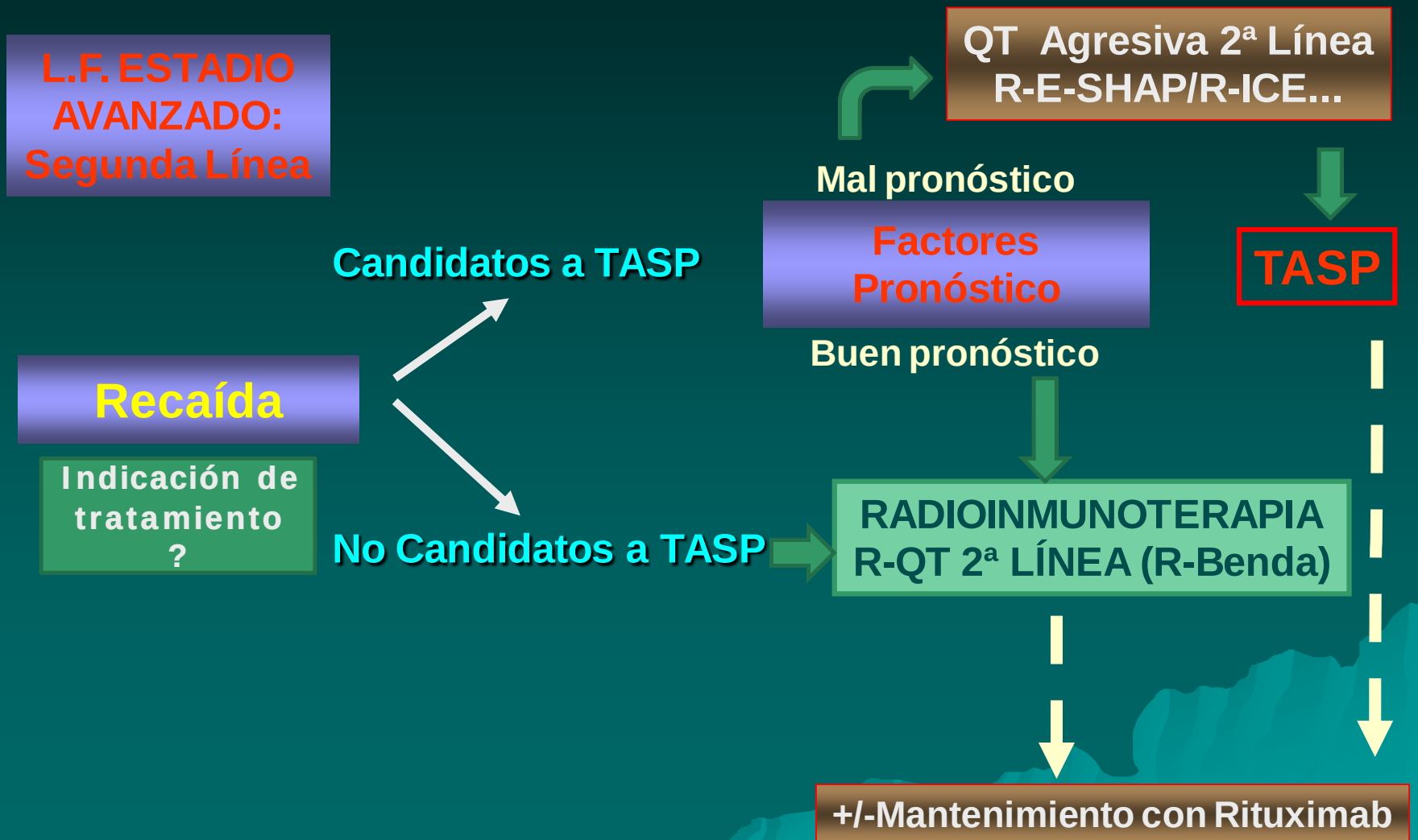
OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA RECAÍDA DE LOS LINFOMAS FOLICULARES



TRATAMIENTO DE RESCATE

- Rebiopsiar siempre que sea posible
- Opciones terapéuticas:
 - Abstención Terapéutica (“Esperar y ver”)
 - Pueden aplicarse los mismos criterios que en la primera línea
 - Los pacientes se clasifican en función del riesgo y la comorbilidad
 - ALTO RIESGO
 - BAJO RIESGO

Algoritmo de Tratamiento de los Linfomas Foliculares en Estadios Avanzados (II)



Tratamiento de los Linfomas Foliculares en recaída

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

Ama Z. Rohatiner (2006)



Novedades Terapéuticas en Linfomas Foliculares

RITUXIMAB: ADMINISTRACION SUBCUTANEA

Antes de la
inyección

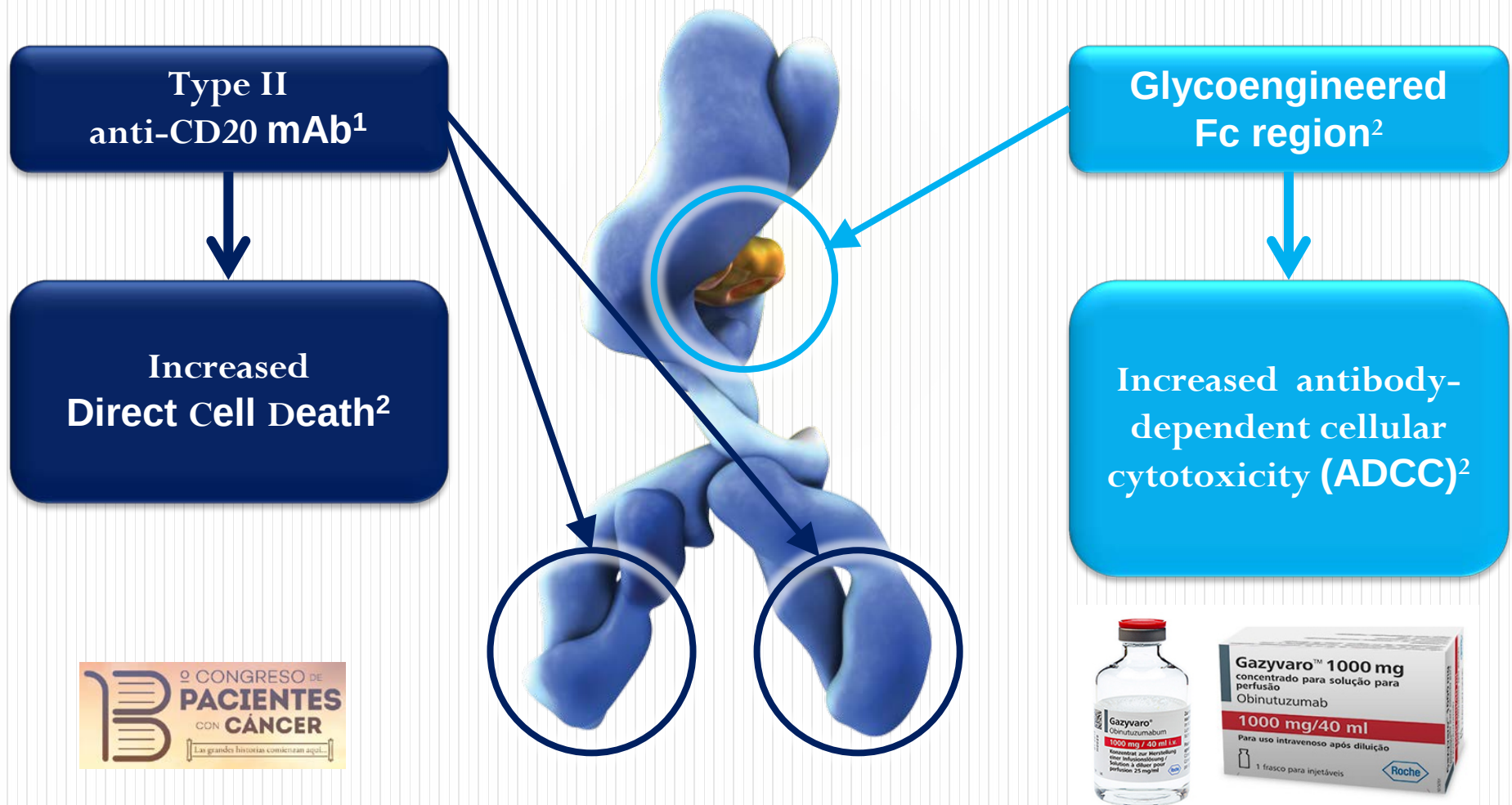


Después de la
inyección



OBINUTUZUMAB (GA101)

AcMo Humanizado Anti CD20

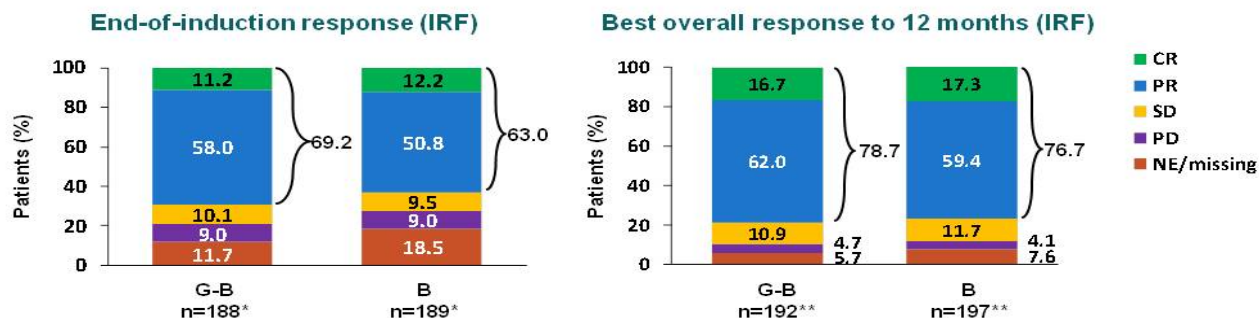


1. Niederfellner G, et al. *Blood* 2011; 118:358–367. 2. Mössner E, et al. *Blood* 2010; 115:4393–4402.

OBINUTUZUMAB



GADOLIN: Response to therapy



- 19 patients still in induction (G-B, n=6; B, n=13)

* Patients ongoing in induction therapy are excluded from analysis. Patients with end of induction response assessment performed >60 days after last induction dose shown as missing.

** Best overall response excludes ongoing patients who have not yet reached the first response assessment.

IRF, independent radiology facility

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

THE LANCET Oncology

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia About the Journal

All Content Search Advanced Search

< Previous Article

Volume 17, No. 8, p1081-1093, August 2016

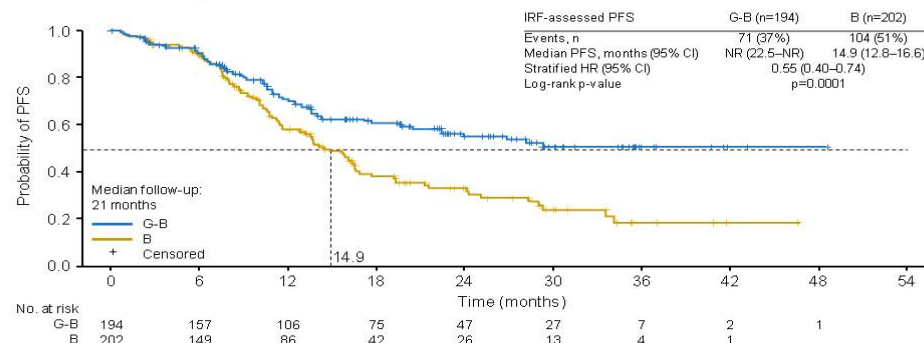
Next Article >

Articles

Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

Dr Laurie H Sehn, MD, Neil Chua, MD, Prof Jiri Mayer, MD, Gregg Dueck, MD, Prof Marek Trnny, MD, Kamal Bouabdallah, MD, Nathan Fowler, MD, Vincent Delwail, MD, Prof Oliver Press, MD, Gilles Salles, MD, Prof John Gribben, MD, Anne Lennard, MBBS, Pieterella J Lugtenburg, MD, Natalie Dimier, MSc, Elisabeth Wassner-Fritsch, PharmD, Gnter Fingerle-Rowson, MD, Prof Bruce D Cheson, MD

GADOLIN primary outcome: IRF-assessed PFS



IRF, independent radiology facility; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NR, not reached.

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

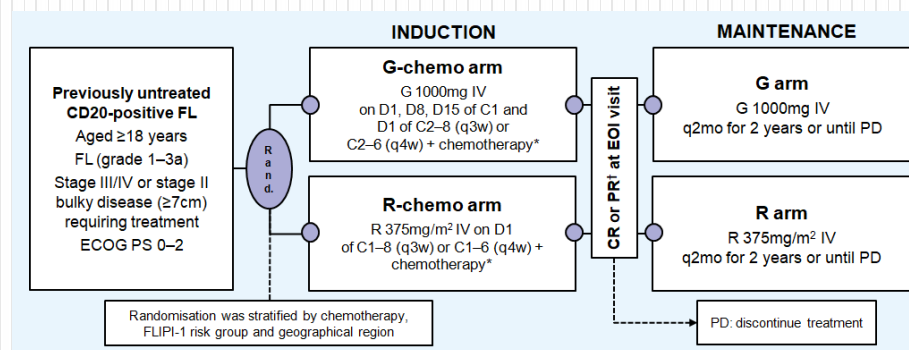
PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

Presented By Laurie Sehn at 2015 ASCO Annual Meeting

ORIGINAL ARTICLE

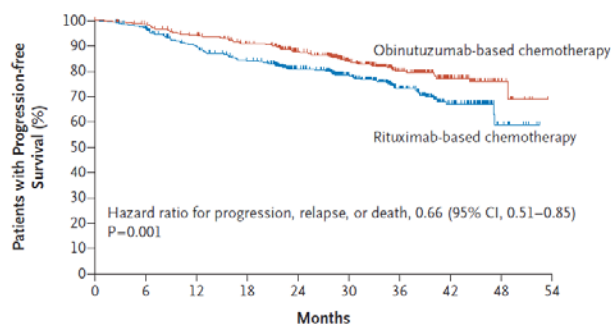
Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma

R. Marcus, A. Davies, K. Ando, W. Klapper, S. Opat, C. Owen, E. Phillips, R. Sangha, R. Schlag, J.F. Seymour, W. Townsend, M. Trněný, M. Wenger, G. Fingerle-Rowson, K. Rufibach, T. Moore, M. Herold, and W. Hiddemann

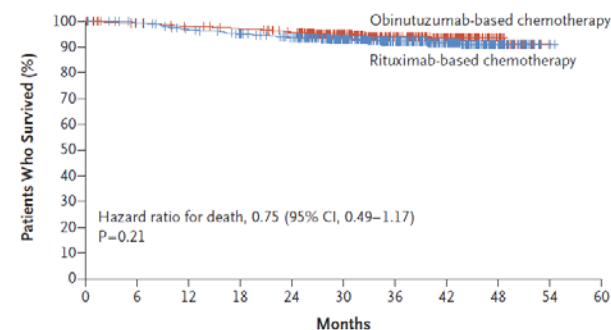


Estudio GALLIUM

A Progression-free Survival



B Overall Survival



OFATUMOMAB

AcMo Humanizado Anti-CD20

Table 3. Clinical trials evaluating ofatumumab in indolent lymphomas.

Study	Number of patients (histotypes)	Population	Treatment schedule	ORR% (CR)	PFS (months)
Hagenbeek <i>et al.</i> [2008]	40 (FL)	Rel/Ref	Ofatumumab (300 to 1000 mg x4, q7)	43	8.8
Czuczman <i>et al.</i> [2012a]	116 (FL)	Rituximab- Ref	Ofatumumab (500 or 1000 mg x8, q7)	13 <i>versus</i> 10	5.8
Czuczman <i>et al.</i> [2012b]	58 (FL)	1 st -line	Ofatumumab (500 <i>versus</i> 1000 mg + CHOP x6, q21)	90 (24) <i>versus</i> 100 (38)	
FL, follicular lymphoma; Rel/Ref, relapsed/refractory; ORR, overall response rate; CR, complete remission; PFS, progression-free survival					

OFATUMOMAB

AcMo Humanizado Anti-CD20

Chemoimmunotherapy with Ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma

Table II. Response to ofatumumab treatment by IRC evaluation

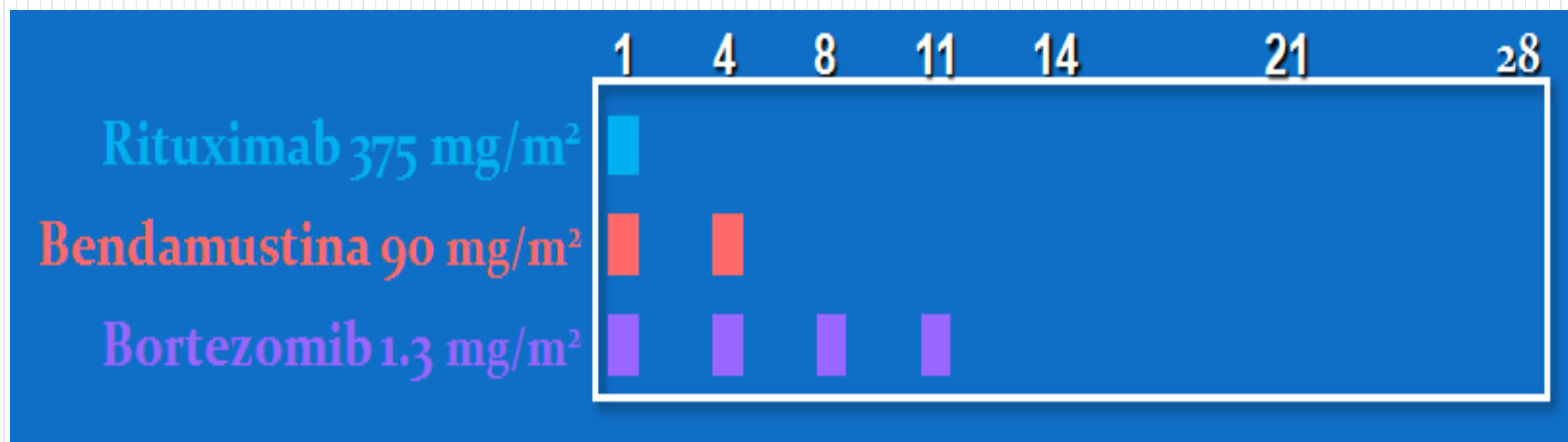
Characteristic	Ofatumumab 500 mg (<i>n</i> = 29)	Ofatumumab 1000 mg (<i>n</i> = 29)
Patients completing all 6 cycles, <i>n</i> (%) [*]	27 (93)	29 (100)
ORR, <i>n</i> (%; 95% CI)	26 (90; 73, 98)	29 (100; 88, 100)
CR, <i>n</i> (%)	7 (24)	11 (38)
CRu, <i>n</i> (%)	13 (45)	5 (17)
PR, <i>n</i> (%)	6 (21)	13 (45)
Response rates, <i>n</i> (%; 95% CI)	Combined ofatumumab 500 mg + 1000 mg	
CR	18 (31; 20–45)	
CRu	18 (31; 20–45)	
PR	19 (33; 21–46)	
Response rates by pretreatment characteristics	Combined ofatumumab 500 mg + 1000 mg	
CR/CRu rate by FLIPI score,% (95% CI)		
Low risk (0–1), <i>n</i> = 17	59 (33–82)	
Intermediate risk (2), <i>n</i> = 20	50 (27–73)	
High risk (3–5), <i>n</i> = 21	76 (53–92)	
CR/CRu rate,% (95% CI)		
Bulky disease (≥ 5 cm), [†] <i>n</i> = 37	57 (39–73)	
No bulky disease, [†] <i>n</i> = 21	71 (48–89)	
B symptoms, [†] <i>n</i> = 24	63 (41–81)	
No B symptoms, [†] <i>n</i> = 34	62 (44–78)	

ORRs and CR/CRu rates of 95% and 62%

Bortezomib en Linfoma Folicular



The combination of bendamustine, BORTEZOMIB, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma



VBR: 6 x ciclos de 28 días

Mejor Respuesta	VBR, % (Pts evaluables, n=25)
ORR	84%
CR/CRu	52%
PR	32%
SD	4%
PD	12%

ORR por subtipo:

100% FL (11/11); 64% CR/Cru
71% MCL (5/7)



VR-CP

Días: 1 5 8 14 21

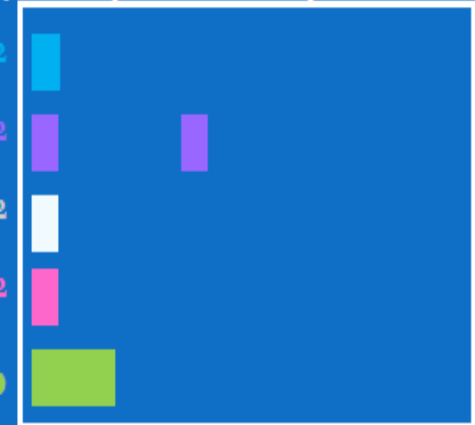
Rituximab 375 mg/m²
 Bortezomib 1.6 mg/m²
 Ciclof. 1000 mg/m²
 Prednisona 100 mg, po



VR-CAP

Días: 1 5 8 14 21

R: 375 mg/m²
 V: 1.6 mg/m²
 C: 750 mg/m²
 A: 50 mg/m²
 P: 100 mg, po



Phase II study of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide and prednisone with or without doxorubicin followed by rituximab maintenance in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma.

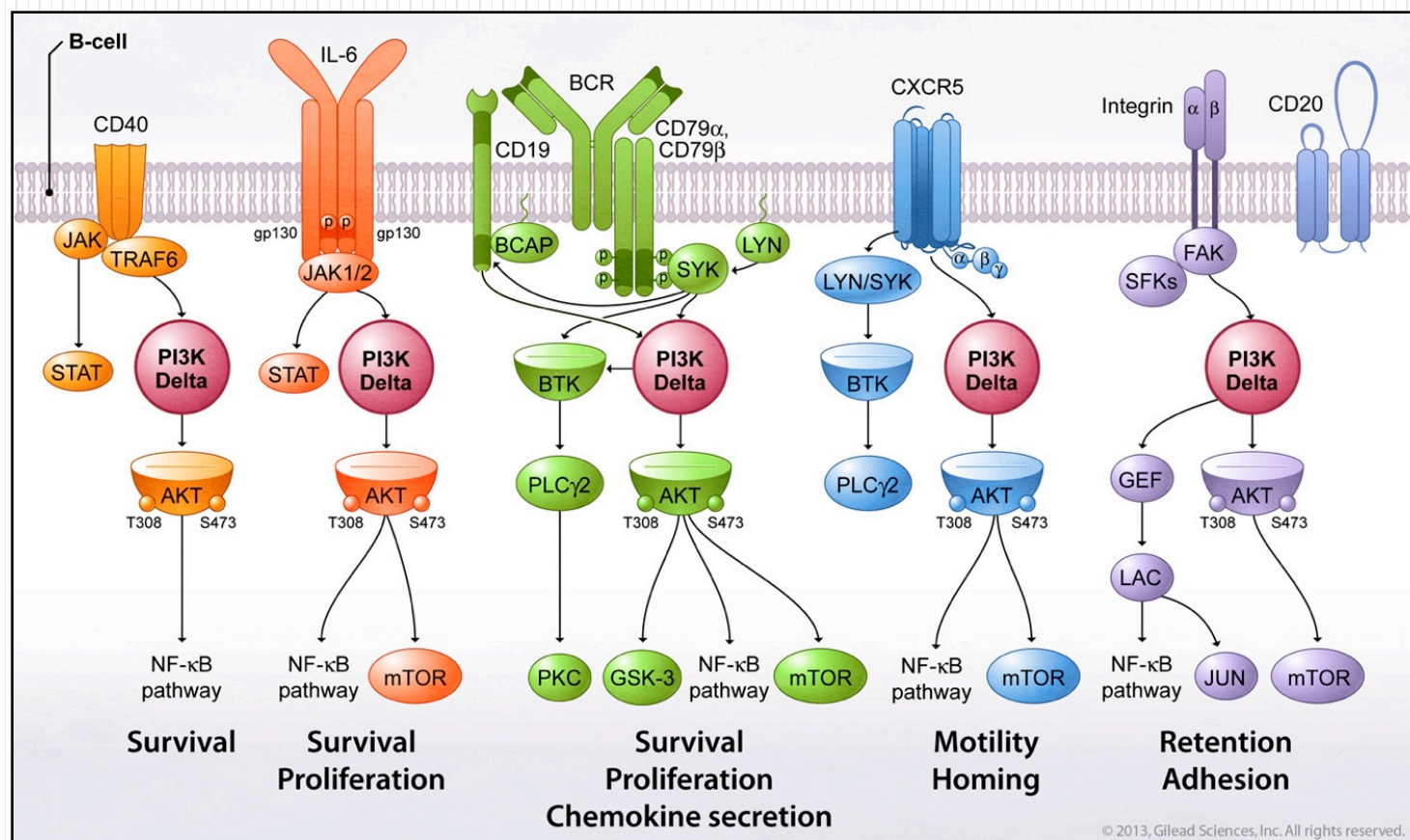
Craig M, et al. Br J Haematol 2014; 166: 920-8



Respuesta	VR-CVP, %
ORR	84.6%
CR/CRu	47%
PR	37%
SD	6.4%
PD	9%

Mejor	VR-CHOP, %
ORR	100%
CR/CRu	73%
PR	27%

INHIBICIÓN DE LA VÍA PI3K



ORIGINAL ARTICLE

PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma

Ajay K. Gopal, M.D., Brad S. Kahl, M.D., Sven de Vos, M.D., Ph.D.,
 Nina D. Wagner-Johnston, M.D., Stephen J. Schuster, M.D.,
 Wojciech J. Jurczak, M.D., Ph.D., Ian W. Flinn, M.D., Ph.D.,
 Christopher R. Flowers, M.D., Peter Martin, M.D., Andreas Viardot, M.D.,
 Kristie A. Blum, M.D., Andre H. Goy, M.D., Andrew J. Davies, M.R.C.P., Ph.D.,
 Pier Luigi Zinzani, M.D., Ph.D., Martin Dreyling, M.D., Dave Johnson, B.S.,
 Langdon L. Miller, M.D., Leanne Holes, M.B.A., Daniel Li, Ph.D.,
 Roger D. Dansey, M.D., Wayne R. Godfrey, M.D., and Gilles A. Salles, M.D., Ph.D.

This article was published on January 22, 2014, at NEJM.org.

N Engl J Med 2014;370:1008-18.
 DOI: 10.1056/NEJMoa1314583
 Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.



Idelalisib efficacy and safety in follicular lymphoma patients from a phase 2 study

Gilles A. Salles, Stephen J Schuster, Sven De Vos, Nina D. Wagner-Johnston, Andreas Viardot, Christopher Flowers, Matthias Will, Madlaina Breuleux, Wayne Russell Godfrey, Bess Sorensen, and Ajay Gopa

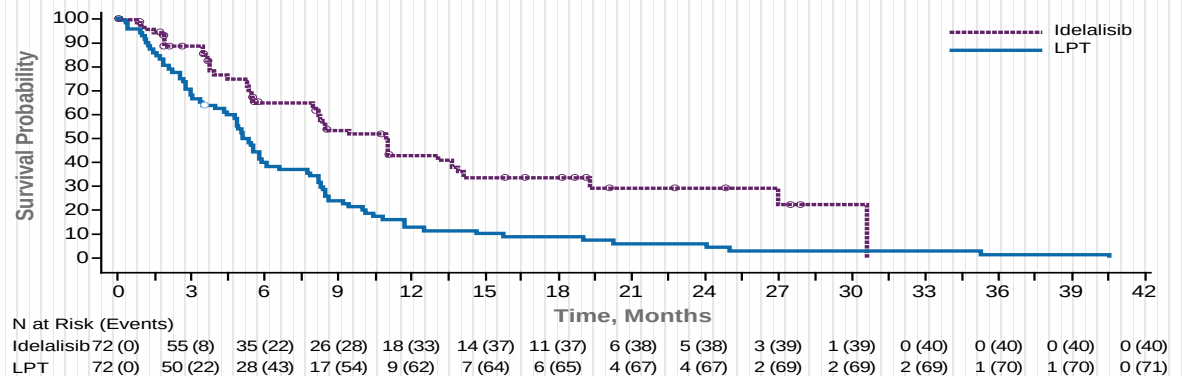
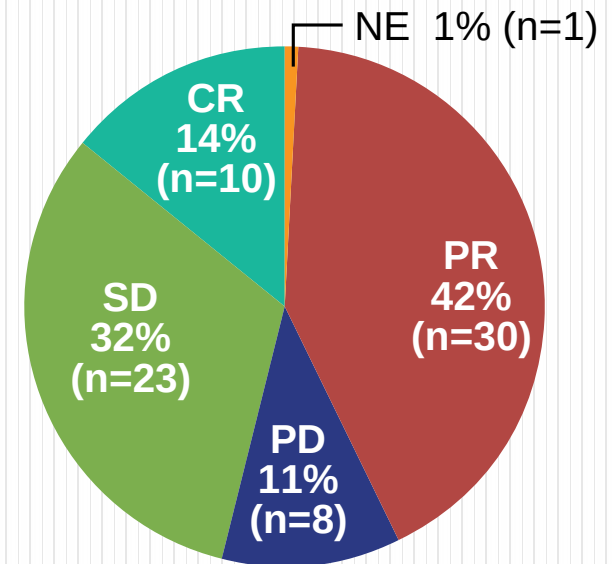
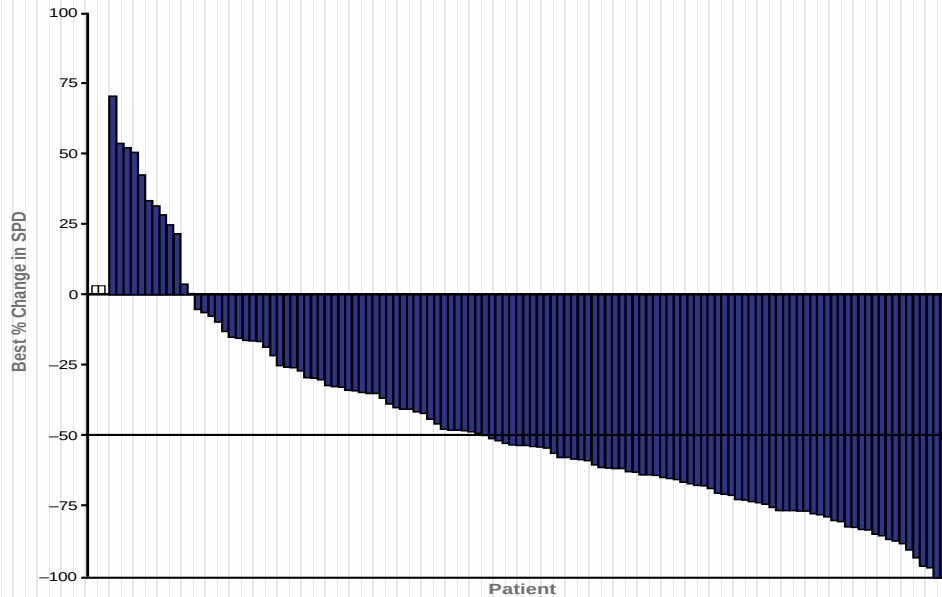
(ASCO 2015. Abstract 8529)

PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma.

Gopal AK, et al. N Engl J Med 2014; 370: 1008-18

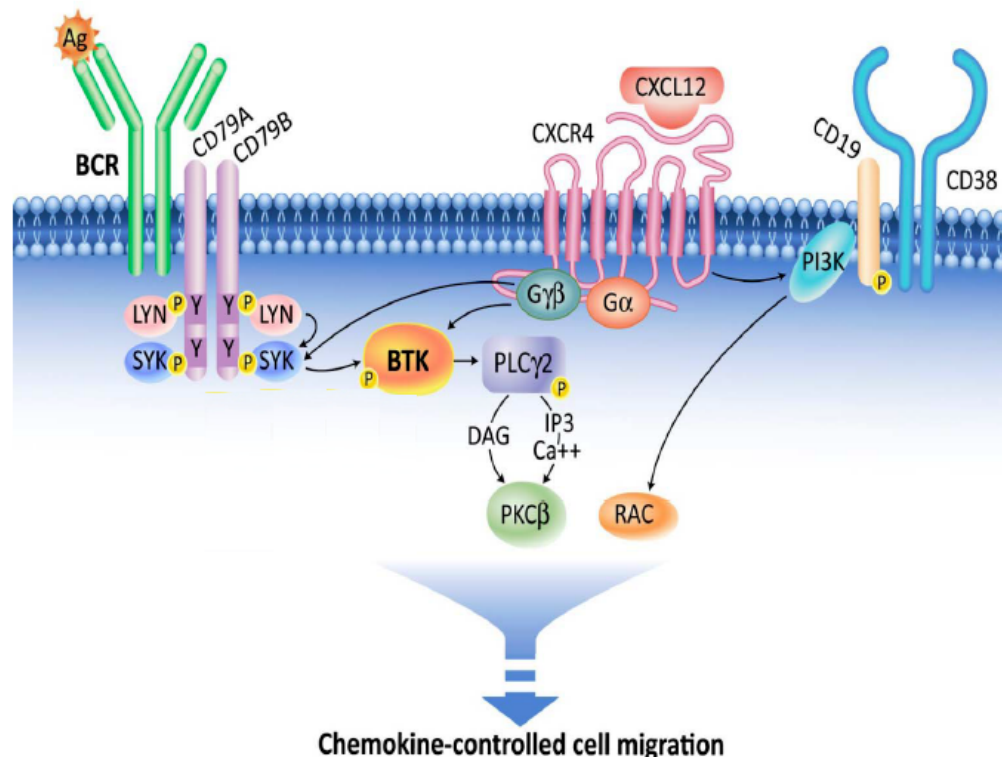
IDEALISIB. Resultados

- Median (range) treatment duration was 6.5 (0.6–31.0) months, and median (range) follow-up was 19.4 (0.7–35.6) months
- 57% of patients showed a $\geq 50\%$ SPD reduction in lymph node size



Tirosina Kinasa de Bruton (BTK)

- **BTK: un mediador esencial en la señalización del receptor de las células B**





Leading the way in experimental
and clinical research in hematology



[Advanced Search](#)

[Home](#)

[About Blood](#)

[Authors](#)

[Submit to Blood](#)

[Subscriptions](#)

[Classifieds](#)



[Current Issue](#)

[First Edition](#)

[Collections](#)

[All Issues](#)

[Abstracts](#)

[Video Library](#)

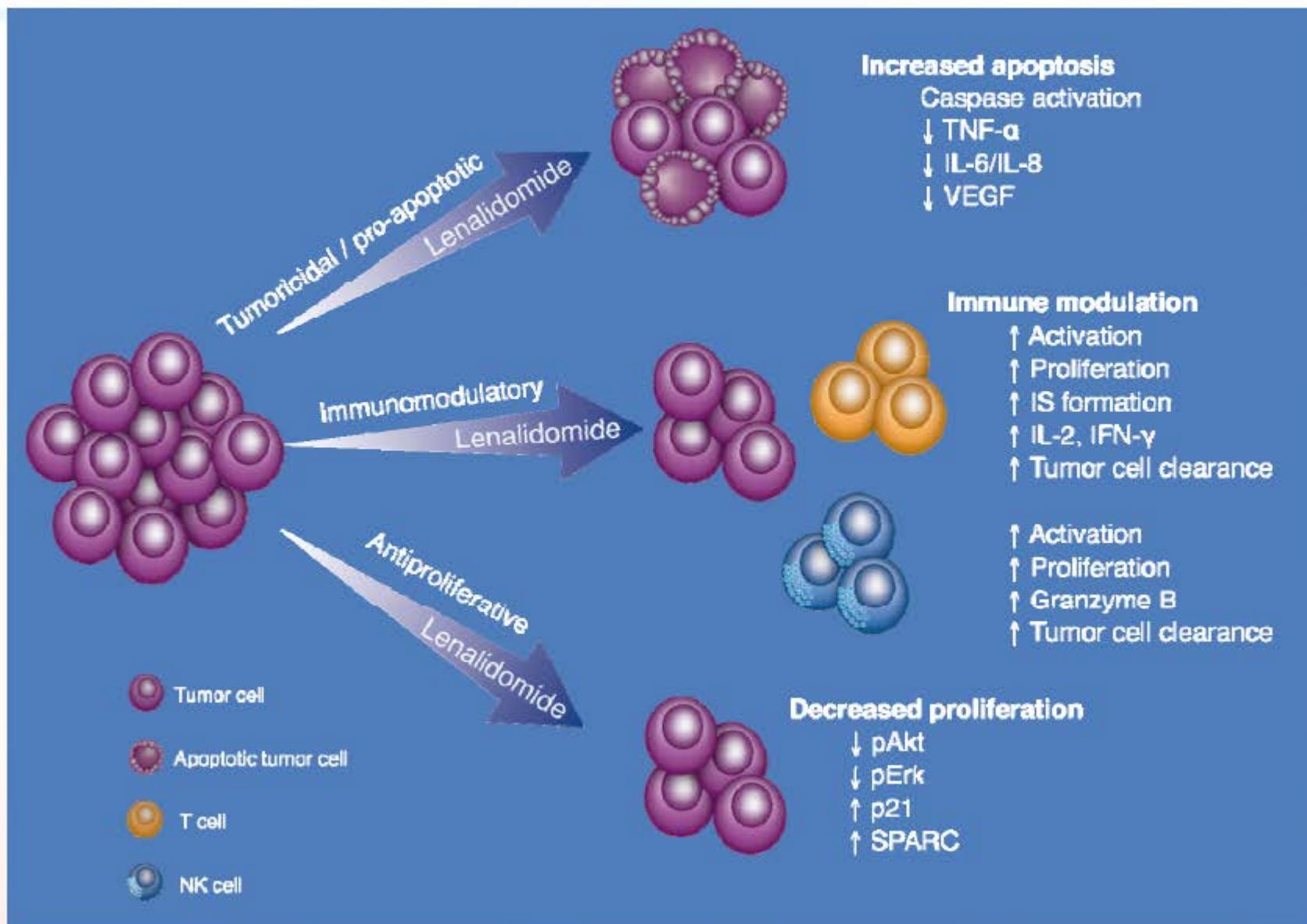
Home / December 6, 2014; Blood: 124 (21)

Ibrutinib Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FL): Preliminary Results of a Phase 2 Consortium (P2C) Trial

Nancy L. Bartlett, MD¹, Betsy R. LaPlant, MS^{*,2}, Jing Qi, MD PhD^{*,1}, Stephen M. Ansell, MD PhD³, John G. Kuruvilla, MD⁴, Craig B. Reeder, MD⁵, Lim S. Thye, MD^{*,6}, Daniel M. Anderson, MD MPH⁷, Charles Erlichman, MD^{*,8}, and Barry A. Siegel, MD^{*,1}

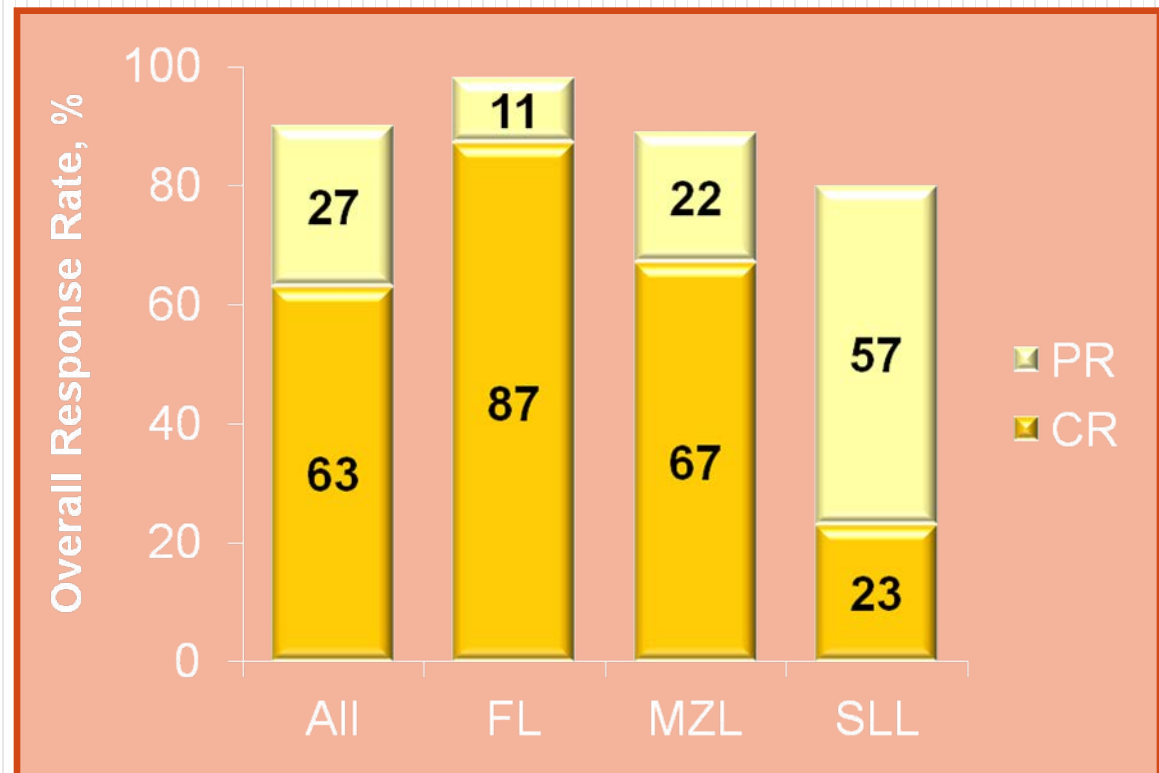
Bartlett et al. ASH Poster 2014

Lenalidomida

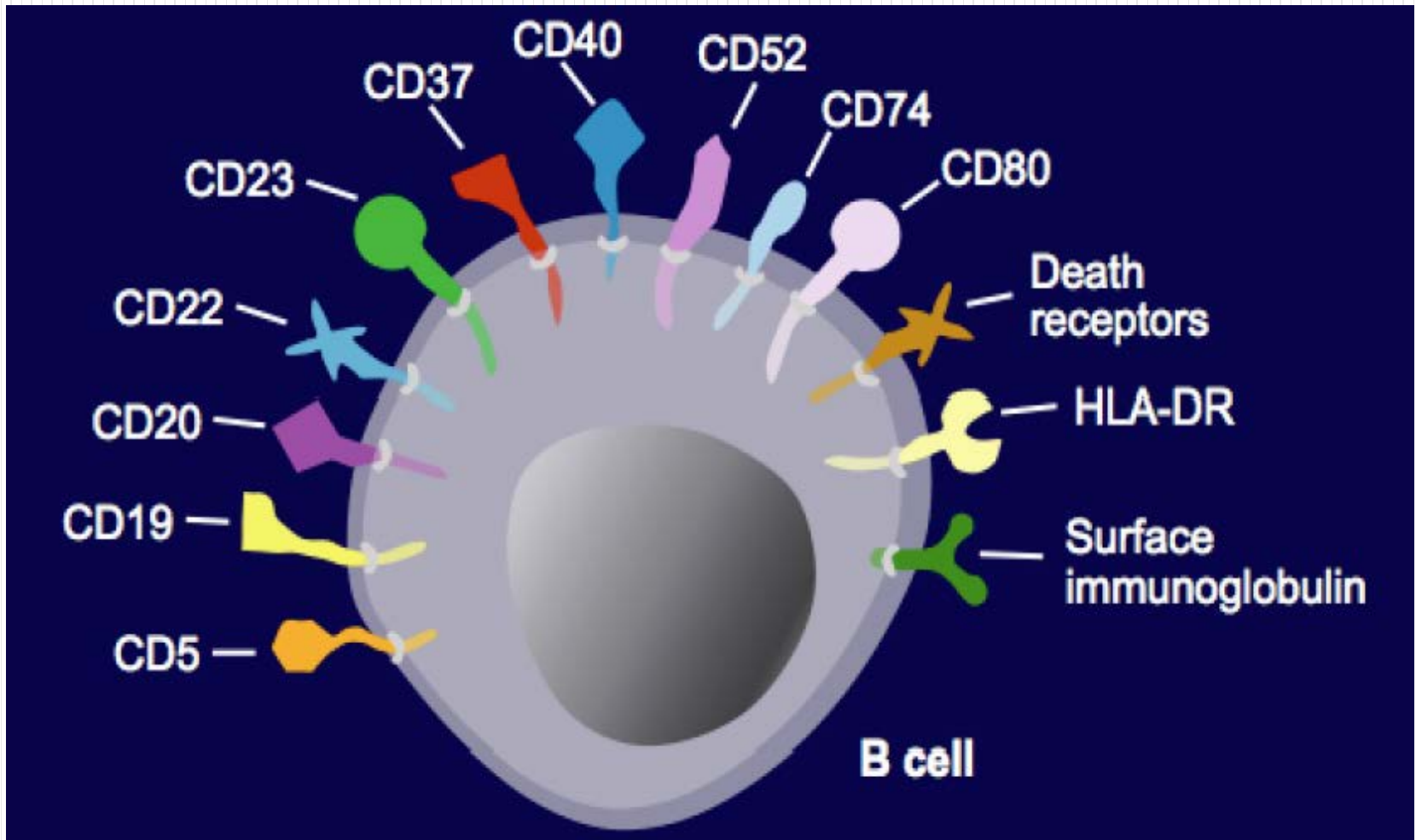


Lenalidomida-Rituximab: Results

- Overall, 93 patients (90%) achieved ORR
 - 45 (98%) of FL patients achieved ORR
 - 24 (89%) of MZL patients achieved ORR
 - 24 (80%) of SLL patients achieved ORR



Dianas antigénicas en LF



Antibody	Type
Epratuzumab	Anti-CD22
Ofatumumab	Anti-CD20
Galiximab	Anti-CD80
Dacetuzumab	Anti-CD40
Inotuzumab-ozogamicin	Anti-CD22
Veltuzumab	Anti-CD20
GA-101	Anti-CD20



ASH* AGENDA FOR
**HEMATOLOGY
RESEARCH**

Advertisement

Which scientific discoveries will take us to
the next level of patient care?

FIND OUT ONLINE >>>



About

Authors

Submit

Subscriptions

Classifieds

Blood Journals ▾



Current Issue

First Edition

Collections

All Issues

Abstracts

Video Library

Polatuzumab Vedotin Combined with Bendamustine (B) and Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Preliminary Results of a Phase Ib/II Dose-Escalation Study

Alex F Herrera, Matthew J. Matasar, Sarit Assouline, Manali Kamdar, Amitkumar Mehta, Isabelle Fleury, Won Seog Kim, Tae Min Kim, Francesc Bosch, John A Radford, Lilian Bu, Wan-jen Hong, and Laurie H Sehn

Blood 2016 128:4194;

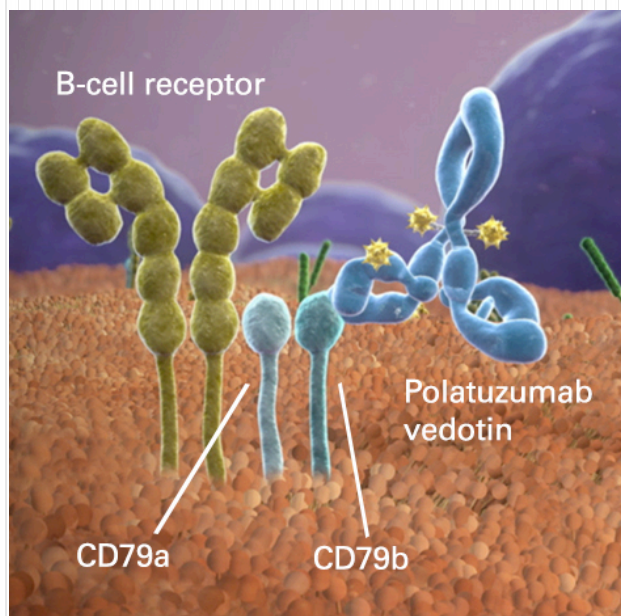


Table 2: Best Objective Response Rate by PET/CT*

	PoV + BR	PoV + BG	PoV + BR/BG
R/R FL	N=6	N=6	N=12
ORR	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
CR	5 (83%)	5 (83%)	10 (83%)
PR	1 (17%)	1 (17%)	2 (17%)
R/R DLBCL	N=6	N=25	N=31
ORR	3 (50%)	17 (68%)	20 (65%)
CR	2 (33%)	9 (36%)	11 (35%)
PR	1 (17%)	8 (32%)**	9 (29%)
SD	1 (17%)	1 (4%)	2 (6%)
PD	2 (33%)	2 (8%)	4 (13%)
Missing or UE	0	5 (20%)	5 (16%)

* Response assessment according Modified Lugano 2014 criteria (if available)

** At the time of data cut-off, 4 of 8 pts who achieved a PR have not reached the end of treatment assessment

NUEVA INMUNOTERAPIA EN LINFOMAS

THE LANCET Oncology

The Lancet Oncology, [Volume 15, Issue 1](#), Pages 69 - 77, January 2014
doi:10.1016/S1470-2045(13)70551-5

This article can be found in the following collections: [Oncology](#) ([Haematological cancer](#))
Published Online: 11 December 2013

Copyright © 2014 Elsevier Ltd All rights reserved.

Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial

[Jason R Westin](#) MD ^{a *}, [Fuliang Chu](#) PhD ^{a b *}, [Min Zhang](#) PhD ^{a b}, [Luis E Fayad](#) MD ^a, Prof [Larry W Kwak](#) MD ^{a b}, [Nathan Fowler](#) MD ^a, Prof [Jorge Romaguera](#) MD ^a, Prof [Fredrick Hagemeister](#) MD ^a, [Michelle Fanale](#) MD ^a, [Felipe Samaniego](#) MD ^a, [Lei Feng](#) MS ^c, [Veerabhadran Baladandayuthapani](#) PhD ^c, [Zhiqiang Wang](#) PhD ^{a b}, [Wencai Ma](#) PhD ^{a b}, [Yanli Gao](#) MS ^a, Prof [Michael Wallace](#) MD ^d, [Luis M Vence](#) PhD ^{b e}, Prof [Laszlo Radvanyi](#) PhD ^{b e}, [Tariq Muzzafar](#) MD ^f, [Rinat Rotem-Yehudar](#) PhD ^g, [R Eric Davis](#) MD ^{a b i}, Dr [Sattva S Neelapu](#) MD ^{a b}  

Best Response Rates

Response rate	n = 29*
ORR	66%
Complete response (CR)	52%
Partial response (PR)	14%
Tumor regression	86%

* Evaluable patients

- Median time to response: 88 days
- ORR did not correlate with FLIPI or FLIPI-2 score, amount of prior rituximab, prior chemotherapy or duration of response to prior therapy ($p > 0.05$).

Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study

Alexander M. Lesokhin, Stephen M. Ansell, Philippe Armand, Emma C. Scott, Ahmad Halwani, Martin Gutierrez, Michael M. Millenson, Adam D. Cohen, Stephen J. Schuster, Daniel Lebovic, Madhav Dhodapkar, David Avigan, Bjoern Chapuy, Azra H. Ligon, Gordon J. Freeman, Scott J. Rodig, Deepika Cattray, Lili Zhu, Joseph F. Grosso, M. Brigid Bradley Garelik, Margaret A. Shipp, Ivan Borrello, and John Timmerman

Table 3. Efficacy Results

Tumor	OR, No. (%)	CR, No. (%)	PR, No. (%)	SD, No. (%)	Median PFS, Weeks (95% CI)
B-cell lymphoma (n = 31)	8 (26)	3 (10)	5 (16)	16 (52)	23 (7 to 44)
DLBCL (n = 11)	4 (36)	2 (18)	2 (18)	3 (27)	7 (6 to 29)
FL (n = 10)	4 (40)	1 (10)	3 (30)	6 (60)	NR (7 to NR)
Other B-cell lymphoma (n = 10)	0	0	0	7 (70)	11 (3 to 39)
T-cell lymphoma (n = 23)	4 (17)	0	4 (17)	10 (43)	10 (7 to 33)
MF (n = 13)	2 (15)	0	2 (15)	9 (69)	10 (7 to 35)
PTCL (n = 5)	2 (40)	0	2 (40)	0	14 (3 to NR)
Other CTCL (n = 3)	0	0	0	0	7 (6 to NR)
Other non-CTCL (n = 2)	0	0	0	1 (50)	10 (2 to 18)
Multiple myeloma (n = 27)	1 (4)	1 (4)*	0	17 (63)	10 (5 to 15)

Abbreviations: CR, complete response; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MF, mycosis fungoides; NR, not reported; OR, objective response; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; SD, stable disease.

*CR was obtained after radiotherapy. SD was the best response to nivolumab.

Avances en el tratamiento del Linfoma Folicular:

CONCLUSIONES

- Multitud de nuevos y prometedores fármacos
- Muchos son ya una realidad
- Se necesita perfilar mejor su ubicación óptima en la estrategia terapéutica
- Pocas enfermedades neoplásicas tienen tantas y tan variadas alternativas
- Una reflexión (una más...) acerca del coste de los nuevos tratamientos y de la sostenibilidad del sistema



Photograph by Izan Petterle

Visions of Earth
National Geographic, April 2006
© 2006 National Geographic Society. All rights reserved.



SIEMPRE:

INTENTAR LA INCLUSIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS



I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

- 14082** *Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.*

La comunicación con tu médico es fundamental en tu cuidado

- Preguntas y dudas
- Preocupaciones
- Decisiones terapéuticas





Muchas gracias !