

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO-HODGKIN PEDIÁTRICO

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Rafael Fernández-Delgado Cerdá
Profesor Titular de Pediatría
Facultat de Medicina
Universitat de Valencia

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO-HODGKIN PEDIÁTRICO

Proliferación clonal de célula linfoide (progenitor o madura) que tiene su origen fuera de la médula ósea

RETI:

8% de cáncer infantil

4ª enfermedad maligna más frecuente en la infancia

INCIDENCIA:

0-14 años: 10 casos/millón

Adolescentes: 15 casos/millón

Adultos: 150 casos/millón

ASOCIACIÓN CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA O SECUNDARIA

Ataxia-Telangiectasia

Síndrome de Nimega

Deficiencia de Il10-r

Síndrome de deficiencia constitucional de reparación

Infección por VIH/Inmunosupresión

AVANCES NOTABLES EN RESULTADOS TERAPÉUTICOS EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS:



Catherine Patte



Alfred Reiter



Laurence Brugières



A. Rosolen



D. Williams



B. Burkhardt



V. Woessmann

AVANCES NOTABLES EN RESULTADOS TERAPÉUTICOS EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS:



Catherine Patte



Alfred Reiter



Laurence Brugières



A. Rosolen



D. Williams



B. Burkhardt



V. Woessmann

CLASIFICACIÓN

TABLA 1. Clasificación de las neoplasias de origen linfoide

I. Linfomas de células B

Ia. Linfomas de células B inmaduras: leucemia/linfoma linfoblásticos

Ib. Linfomas de células B maduras:

- Pre-centro germinal:
 - LLC/linfoma linfocítico
 - Linfoma de células del manto
- Centro germinal:
 - Linfoma folicular
 - **Linfoma difuso de células grandes**
 - **Linfoma de Burkitt**
- Post-centro germinal:
 - Linfoma de la zona marginal (ganglio, bazo, MALT)
 - Linfoma linfoplasmocítico
 - Tricoleucemias
 - Plasmocitoma

II. Linfomas de células T

IIa. Linfomas de células T inmaduras: leucemia/linfoma linfoblásticos

IIb. Linfomas de células T/NK maduras:

- Formas leucémicas y diseminadas:
 - Leucemia prolinfocítica T
 - Leucemia/linfoma de células granulares
 - Leucemia/linfoma de células NK
 - Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV 1+)
- Linfomas T cutáneos:
 - Micosis fungoide
 - Síndrome de Sézary
 - Linfoma anaplásico de células grandes primitivo cutáneo
 - Papulosis linfomatoide
- Otros linfomas extraganglionares:
 - Linfoma de células T/NK de tipo nasal
 - Linfoma T con enteropatía
 - Linfoma T $\gamma\delta$ hepatoesplénico
 - Linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis
- Linfomas ganglionares:
 - Linfoma angioinmunoblástico
 - **Linfoma T periférico sin otra precisión**
 - **Linfoma T anaplásico de células grandes**

En negrita las formas más frecuentes en la edad pediátrica.

OMS 2008

DISTRIBUCIÓN DE LOS LNH EN LA INFANCIA

	<i>n</i>	Sex ratio, male:female	Age, years [median (range)]
All subtypes	2084	2·7:1	9·2 (0·2–18·5)
T-LBL	335	2·5:1	8·8 (0·4–18·5)
pB-LBL	97	0·9:1	8·0 (0·2–16·9)
BL/B-AL	1004	4·5:1	8·4 (0·7–17·7)
DLBCL-CB	173	1·7:1	11·4 (2·5–17·9)
PMLBL	40	0·9:1	13·2 (1·4–17·9)
ALCL	215	1·8:1	10·8 (0·2–17·9)
Other	220	2·5:1	9·7 (0·7–17·8)

DISTRIBUCIÓN DE LOS LNH EN LA INFANCIA

	<i>n</i>	Sex ratio, male:female	Age, years [median (range)]
All subtypes	2084	2·7:1	9·2 (0·2–18·5)
T-LBL	335	2·5:1	8·8 (0·4–18·5)
pB-LBL	97	0·9:1	8·0 (0·2–16·9)
BL/B-AL	1004	4·5:1	8·4 (0·7–17·7)
DLBCL-CB	173	1·7:1	11·4 (2·5–17·9)
PMLBL	40	0·9:1	13·2 (1·4–17·9)
ALCL	215	1·8:1	10·8 (0·2–17·9)
Other	220	2·5:1	9·7 (0·7–17·8)

ANAPLÁSICO
10.3 %

DISTRIBUCIÓN DE LOS LNH EN LA INFANCIA

	<i>n</i>	Sex ratio, male:female	Age, years [median (range)]	
All subtypes	2084	2·7:1	9·2 (0·2–18·5)	
T-LBL	335	2·5:1	8·8 (0·4–18·5)	} LINFOBLÁSTICO 20,8 %
pB-LBL	97	0·9:1	8·0 (0·2–16·9)	
BL/B-AL	1004	4·5:1	8·4 (0·7–17·7)	
DLBCL-CB	173	1·7:1	11·4 (2·5–17·9)	
PMLBL	40	0·9:1	13·2 (1·4–17·9)	
ALCL	215	1·8:1	10·8 (0·2–17·9)	
Other	220	2·5:1	9·7 (0·7–17·8)	

DISTRIBUCIÓN DE LOS LNH EN LA INFANCIA

	<i>n</i>	Sex ratio, male:female	Age, years [median (range)]
All subtypes	2084	2·7:1	9·2 (0·2–18·5)
T-LBL	335	2·5:1	8·8 (0·4–18·5)
pB-LBL	97	0·9:1	8·0 (0·2–16·9)
BL/B-AL	1004	4·5:1	8·4 (0·7–17·7)
DLBCL-CB	173	1·7:1	11·4 (2·5–17·9)
PMLBL	40	0·9:1	13·2 (1·4–17·9)
ALCL	215	1·8:1	10·8 (0·2–17·9)
Other	220	2·5:1	9·7 (0·7–17·8)

CÉLULAS B
MADURAS
58,3%

- LINFOMA DE BURKITT (LINFOMA DE CÉLULAS B MADURAS)**
- LINFOMA LINFOBLÁSTICO**
- LINFOMA ANAPLÁSICO**

Clínica:

- . Presentación extranodal**
- . Alto grado (LACG: Grado intermedio)**
- . Crecimiento muy rápido**
- . Diseminación precoz a MO y SNC**

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO-HODGKIN PEDIÁTRICO

ESTADIFICACIÓN

Table 2. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System*

International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System

Stage I

Single tumor with exclusion of mediastinum and abdomen (N; EN; B or S; EN-B, EN-S)

Stage II

Single EN tumor with regional node involvement
 $\geq$ Two N areas on same side of diaphragm

Primary GI tract tumor (usually in ileocecal area), $\pm$ involvement of associated mesenteric nodes, that is completely resectable (if malignant ascites or extension of tumor to adjacent organs, it should be regarded as stage III)

Stage III

$\geq$ Two EN tumors (including EN-B or EN-S) above and/or below diaphragm

$\geq$ Two N areas above and below diaphragm

Any intrathoracic tumor (mediastinal, hilar, pulmonary, pleural, or thymic)

Intra-abdominal and retroperitoneal disease, including liver, spleen, kidney, and/or ovary localizations, regardless of degree of resection (except primary GI tract tumor [usually in ileocecal region] $\pm$ involvement of associated mesenteric nodes that is completely resectable)

Any paraspinal or epidural tumor, regardless of whether other sites are involved

Single B lesion with concomitant involvement of EN and/or nonregional N sites

Stage IV

Any of the above findings with initial involvement of CNS (stage IV CNS), BM (stage IV BM), or both (stage IV combined) based on conventional methods

NOTE. For each stage, type of examination and degree of BM and CNS involvement should be specified. Based on classification proposed by Murphy.¹⁵

Abbreviations: B, bone; BM, bone marrow; EN, extranodal; N, nodal; S, skin.

Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System

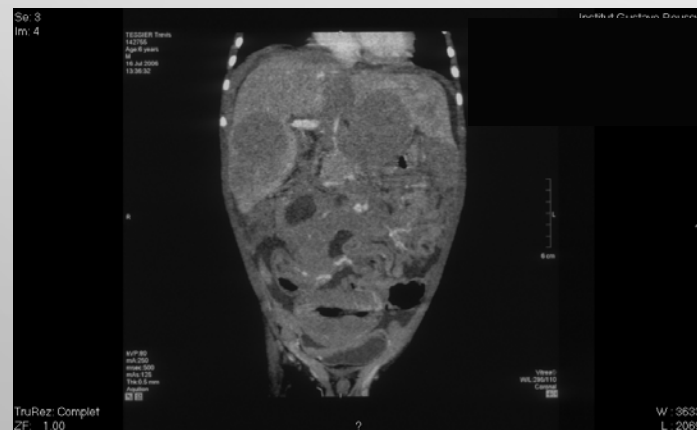
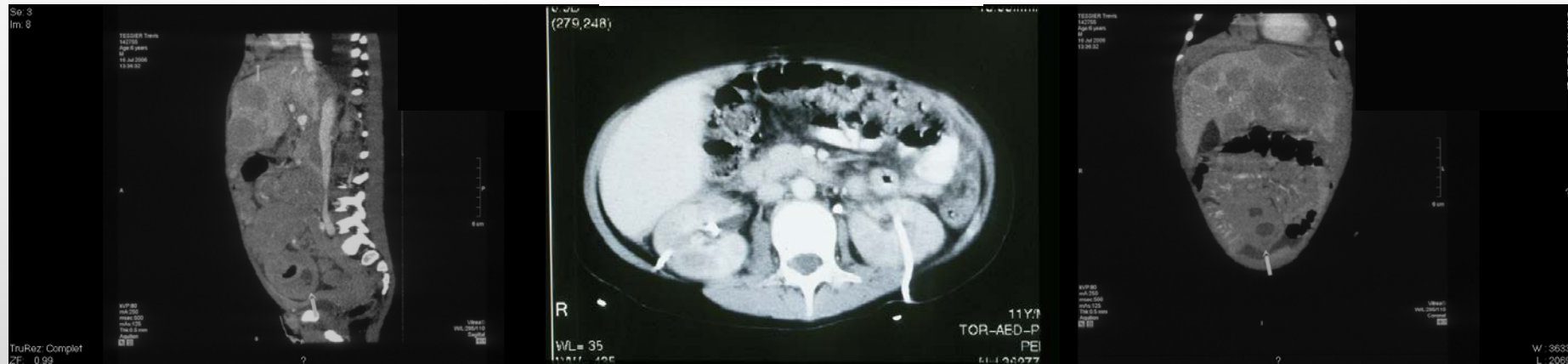
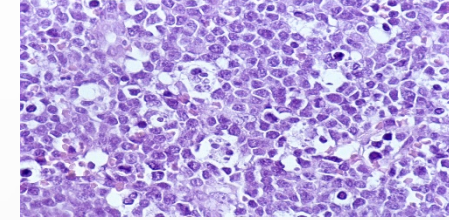
Angelo Rosolen,[†] Sherrie L. Perkins, C. Ross Pinkerton, R. Paul Guillermin, John T. Sandlund, Catherine Patte, Alfred Reiter, and Mitchell S. Cairo

J Clin Oncol 33:2112-2118. © 2015

LINFOMA DE BURKITT

Gran tamaño, diseminación rápida, tasa proliferativa muy alta,
Abdomen, cabeza y cuello.

MO y SNC 20-25%



Obstrucción intestinal
Obstrucción ureteral
Parálisis facial



LINFOMA DE BURKITT

Mejoría importante en la tasa de curación en 40 años:

10-30% al inicio de los 70

80-90% hacia el 2000

Contribuciones fundamentales:

Grupo Francés: SFOP-LMB

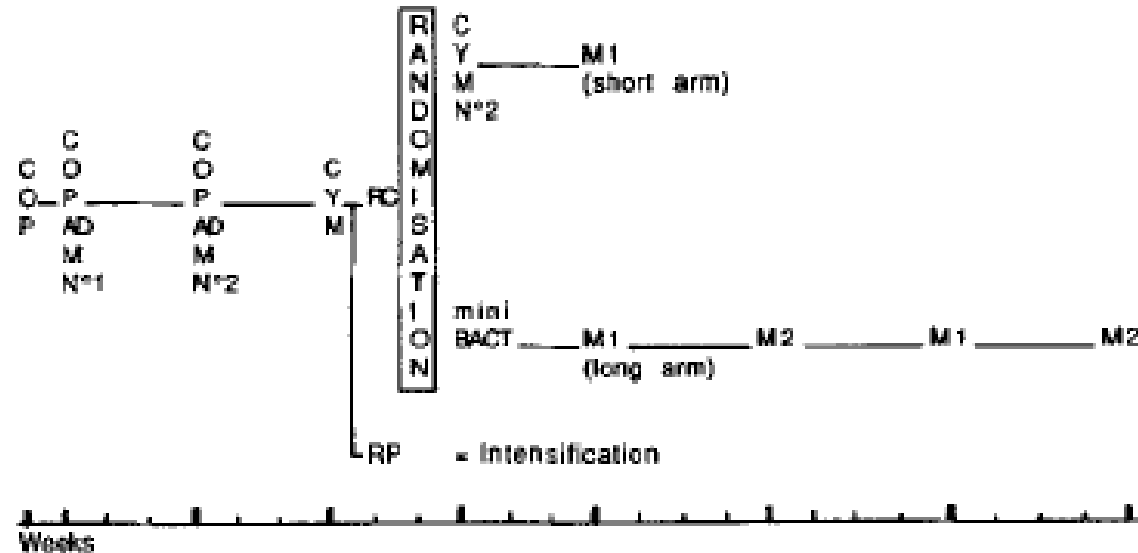
Grupo Alemán: BFM

LINFOMA DE BURKITT

High Survival Rate in Advanced-Stage B-Cell Lymphomas and Leukemias Without CNS Involvement With a Short Intensive Polychemotherapy: Results From the French Pediatric Oncology Society of a Randomized Trial of 216 Children

By Catherine Patte, Thierry Philip, Chantal Rodary, Jean-Michel Zucker, Henk Behrendt, Jean-Claude Gentet, Jean-Paul Lamagnère, Jacques Otten, Denis Duffillot, François Pein, Bernard Caillou, and Jean Lemerle

Journal of Clinical Oncology, Vol 9, No 1 (January), 1991: pp 123-132



LINFOMA DE BURKITT

Grupos de tratamiento (SFOP):

- Grupo A: Estadios I completamente resecados
y Estadios II abdominales
- Grupo B: Estadios I no resecados,
Estadios II no abdominales
Estadios III
Estadios IV con MO <70%
- Grupo C: Infiltración medular masiva
SNC (+)

LINFOMA DE BURKITT

ESQUEMA GENERAL DEL TRATAMIENTO

GRUPO A: COPAD.....COPAD

GRUPO B: COP....COPADM1....COPADM2....CYM....CYM....SECUENCIA 1

GRUPO C: COP...COPADM1...COPADM2...CYVE...CYVE...SEC.1...SEC.2.
SEC.3...SEC.4

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

- 1.- **Toxicidad muy elevada:** Aplasia, infecciones, mucositis, perforación digestiva, muerte.

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

- 1.- **Toxicidad muy elevada:** Aplasia, infecciones, mucositis, perforación digestiva, muerte.
- 2.- **Tasa de aprendizaje:** Experiencia del equipo (MRT: 10% to <1%).

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

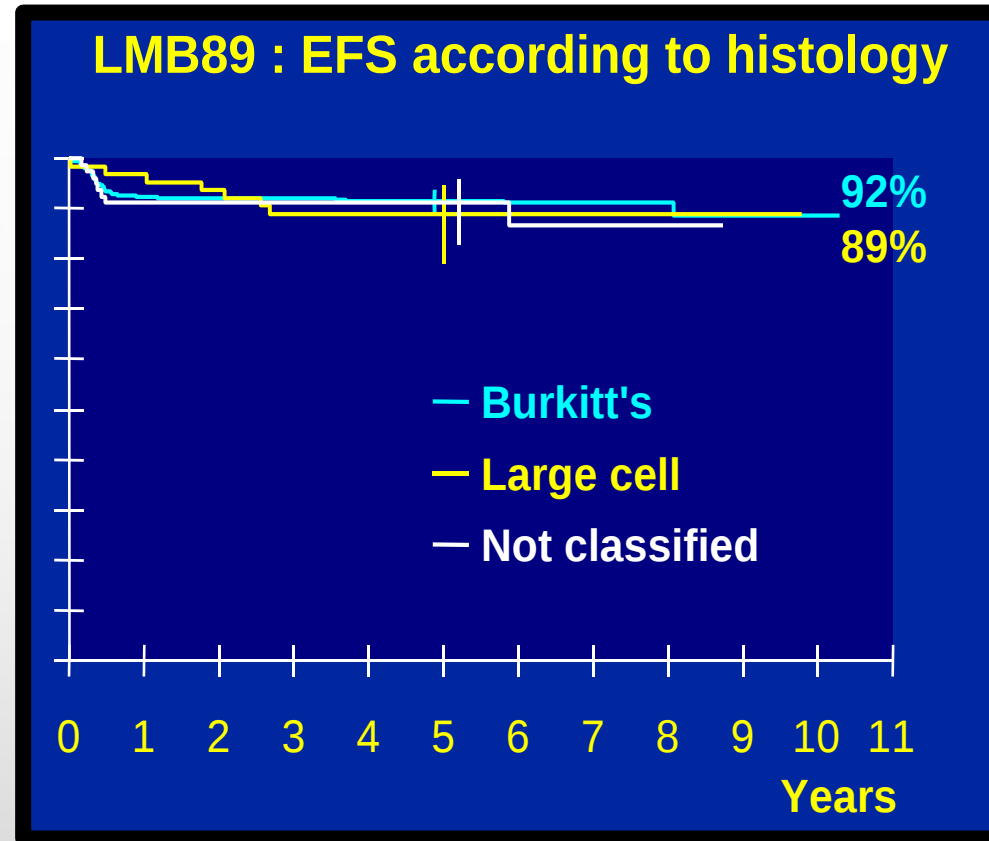
- 1.- **Toxicidad muy elevada:** Aplasia, infecciones, mucositis, perforación digestiva, muerte.
- 2.- **Tasa de aprendizaje:** Experiencia del equipo (MRT: 10% to <1%)
- 3.- Identificación de **2 factores pronósticos** (-> Necesidad de intensificación terapéutica) :
 - **RP** (histología +) tras el tercer ciclo (LMB 81)
 - **Ausencia de respuesta tras COP** al D7: SLE = 29% (LMB 84)

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

- 1.- **Toxicidad muy elevada:** Aplasia, infecciones, mucositis, perforación digestiva, muerte.
- 2.- **Tasa de aprendizaje:** Experiencia del equipo (MRT: 10% to <1%)
- 3.- Identificación de **2 factores pronósticos** (Pacientes que necesitan intensificación terapéutica) :
 - **RP** (histología +) tras el tercer ciclo (LMB 81)
 - **Ausencia de respuesta tras COP** al D7: SLE = 29% (LMB 84)
- 4.- Esquema válido para **Linfomas difusos de células B**

LINFOMA DE BURKITT



Excepto los PMBL, el resto de LDCG tienen el mismo pronóstico que los LB cuando se tratan con los mismos protocolos

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

5. Efectividad del **HDMTX** (3 g/m², 3 h) + IT para la **profilaxis del SNC** (tasa de recidiva aislada en SNC < 1%) (LMB81)

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

- 5.- Efectividad del **HDMTX** (3 g/m², 3 h) + IT para la **profilaxis del SNC** (tasa de recidiva aislada en SNC < 1%) (LMB81)
- 6.- SLE para pacientes SNC + aumenta del 19% al 75% con dosis más elevadas de MTX (**8** g/m²) y **HD AraC** (+ VP16 =CYVE) (LMB 86 & 89)

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

- 5.- Efectividad del **HDMTX** (3 g/m², 3 h) + IT para la **profilaxis del SNC** (tasa de recidiva aislada en SNC < 1%) (LMB81)
- 6.- SLE para pacientes SNC + aumenta del 19% al 75% con dosis más elevadas de MTX (**8** g/m²) y **HD AraC** (+ VP16 =CYVE) (LMB 86 & 89)
- 7.- La **duración** del tratamiento se puede **reducir** a 5 ciclos (LMB 84 estadios avanzados SNC-)

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS ESTUDIOS SFOP-LMB

- 5.- Efectividad del **HDMTX** (3 g/m², 3 h) + IT para la **profilaxis del SNC** (tasa de recidiva aislada en SNC < 1%) (LMB81)
- 6.- SLE para pacientes SNC + aumenta del 19% al 75% con dosis más elevadas de MTX (**8 g/m²**) y **HD AraC** (+ VP16 =CYVE) (LMB 86 & 89)
- 7.- La **duración** del tratamiento se puede **reducir** de 12 ciclos a 5 ciclos (LMB 84 estadios avanzados SNC-)
- 8.- Las dosis totales de Ciclofosfamida y Doxorrubicina pueden **reducirse a 3.3 g/m² y 120 mg/m²** para el **75%** de los pacientes (grupos A and B)

LINFOMA DE BURKITT

FAB 96-2001



M. Cairo

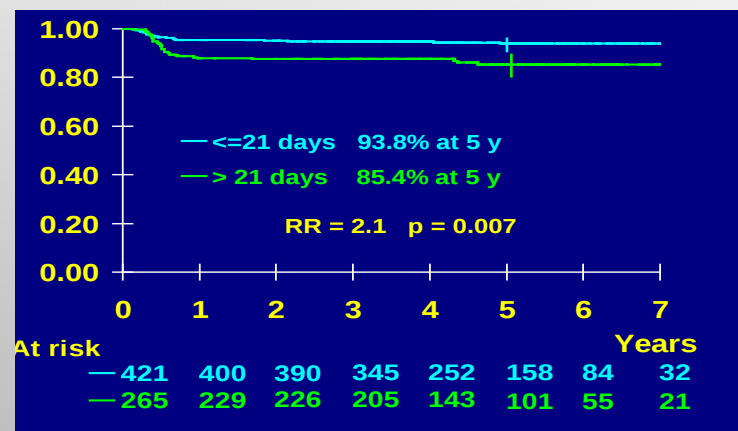
	group	prephase	induction phase		consolidation phase		maintenance
• Grupo A (10%) « Localizado resecado» • Grupo B (67%) No A, no C MTX HD = 3g/m²/3h • Grupo C (23%) SNC +, LA-B MTX HD = 8g/m²/4h	A		COPAD	COPAD			
		no resp COP	COPADM	COPADM	si RP CYM	CYM	(m1)
	C	COP	COPADM n° 1	COPADM n° 2	CYVE	CYVE	m1 m2 m3 m4

LINFOMA DE BURKITT

CONCLUSIONES

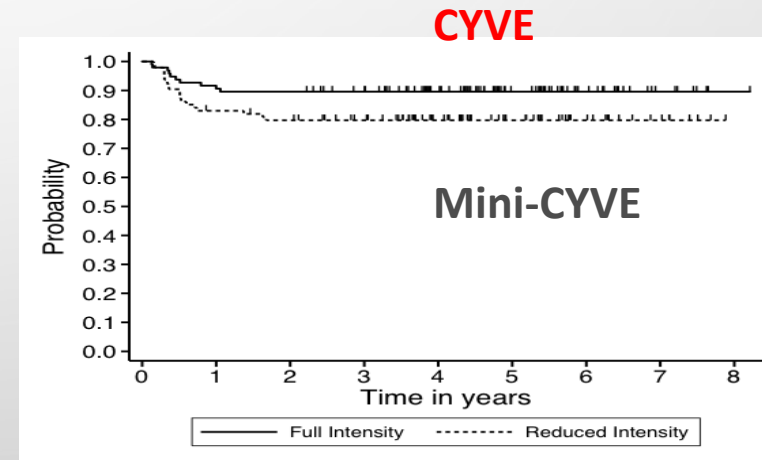
Importancia de intervalo sin quimioterapia

Intervalo entre COPADM 1 y 2 en riesgo intermedio (grupo B)



Importancia de la intensidad de dosis en la consolidación de los pacientes de alto riesgo (grupo C)

MiniCYVE < CYVE [(Ara-C:2 < 3 g, VP:100<200 mg)/m²/d x4]



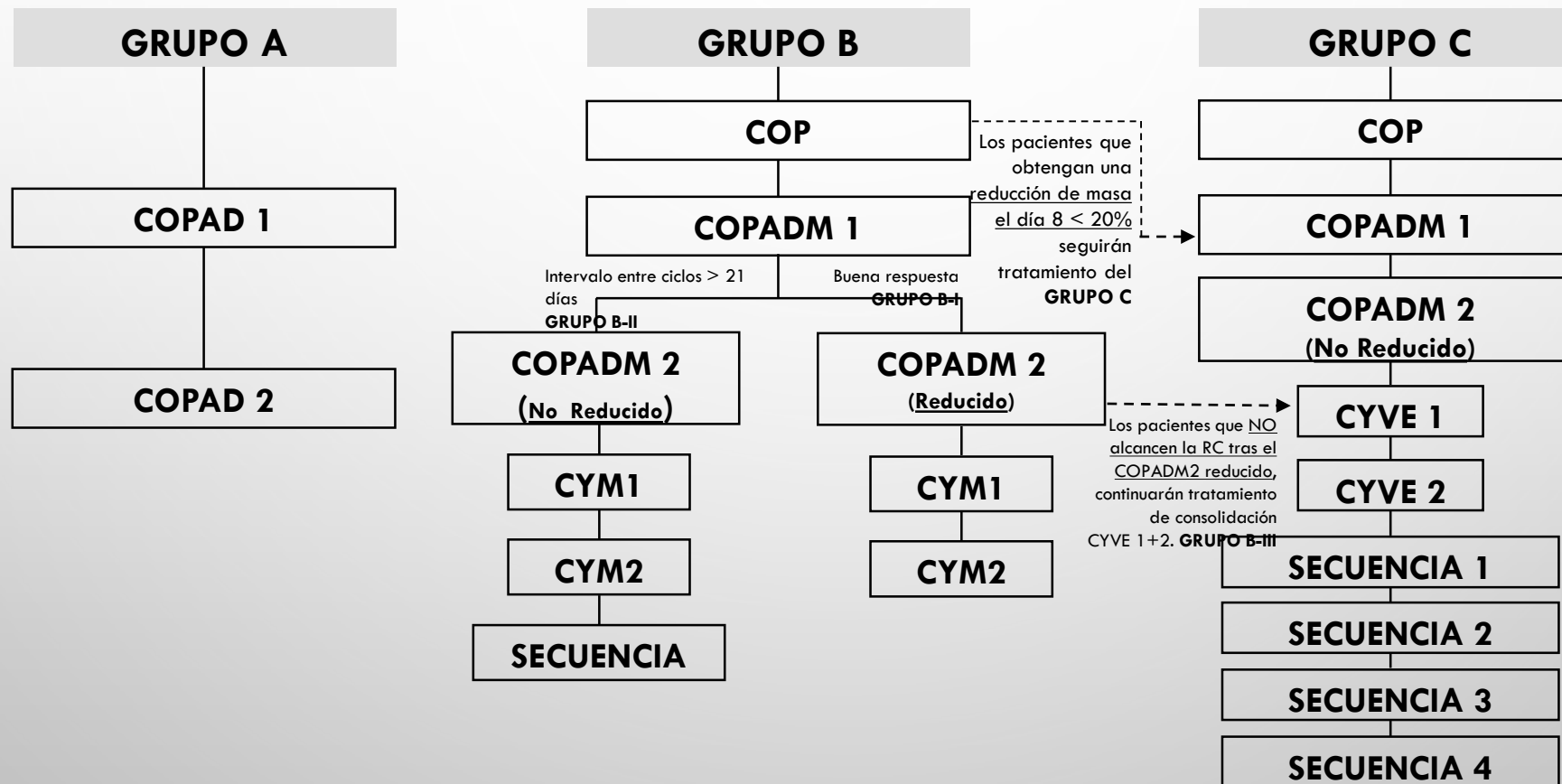
LINFOMA B

Study: SHOP GROUP, SPAIN
Number of participating institutions: 32
Central Pathology: NO



LINFOMA B. SHOP

PROTOCOLO LNH B 04 - ESQUEMA GENERAL DE TRATAMIENTO



LINFOMAS B. ESPAÑA: SHOP.

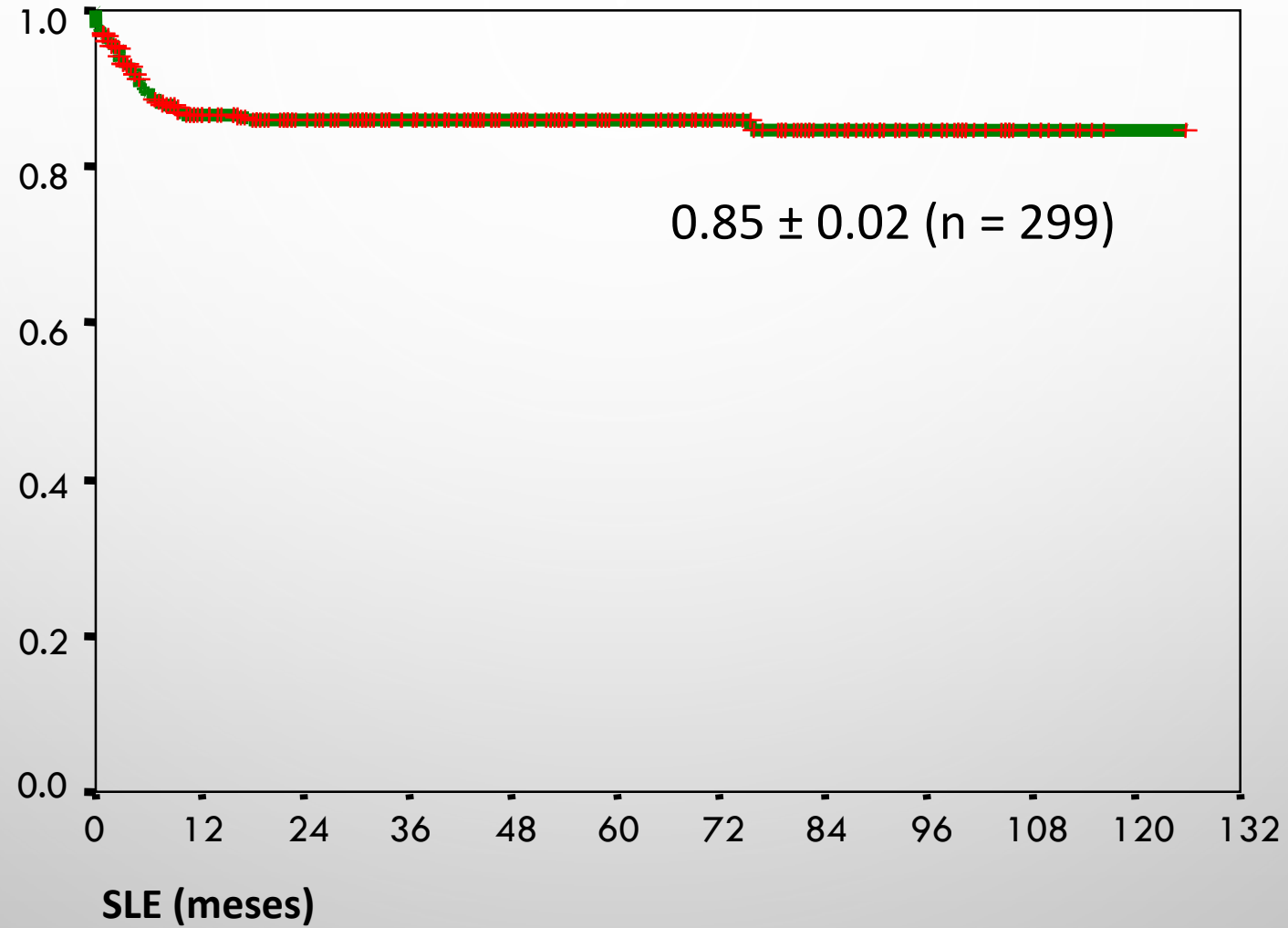
Pacientes: 299.- Centros: 32

EICNHL. Frankfurt, 2010

	N	%
Tipo		
Burkitt	225	75.3
DLBCL	49	16.4
PMLBCL	8	2.7
No clasificados	17	5.7
Estadio		
I	34	11.4
II	37	12.4
III	149	49.8
IV	57 (43)	14.4
CNS (+)	(14)	4.7
No clasificados	22	7.4

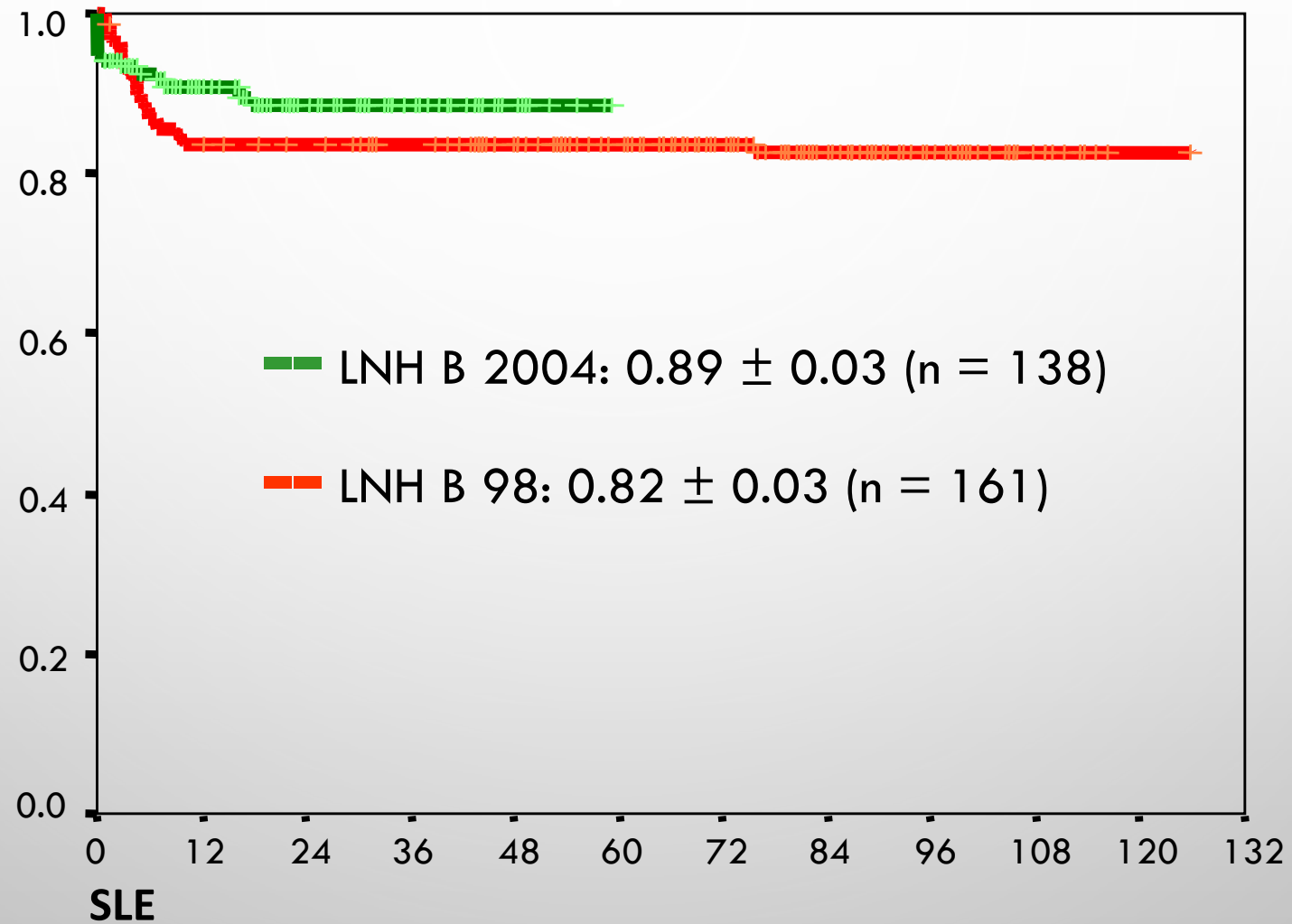
ESPAÑA. SHOP

EICNHL. Frankfurt, 2010



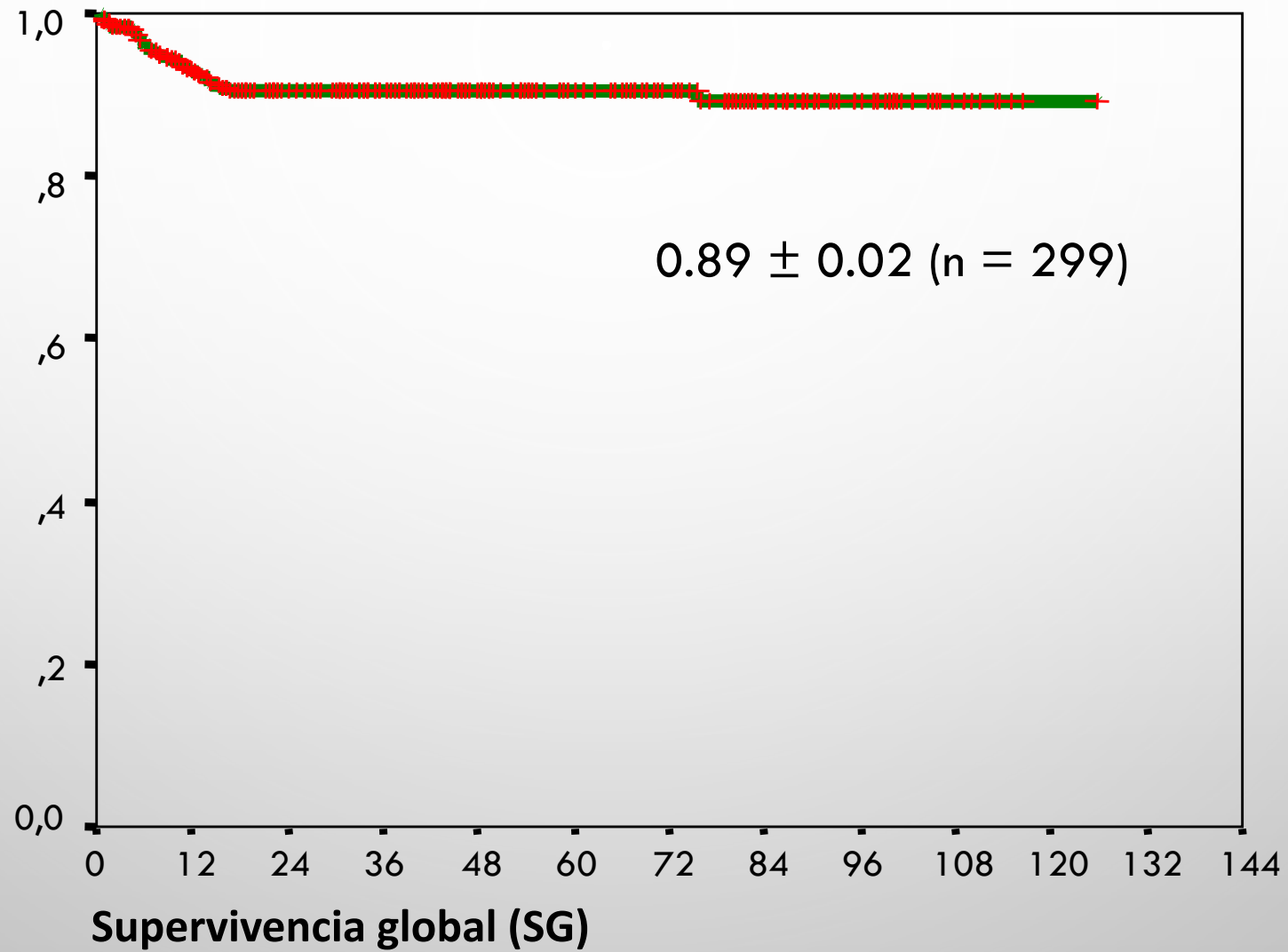
ESPAÑA. SHOP

EICNHL. Frankfurt, 2010



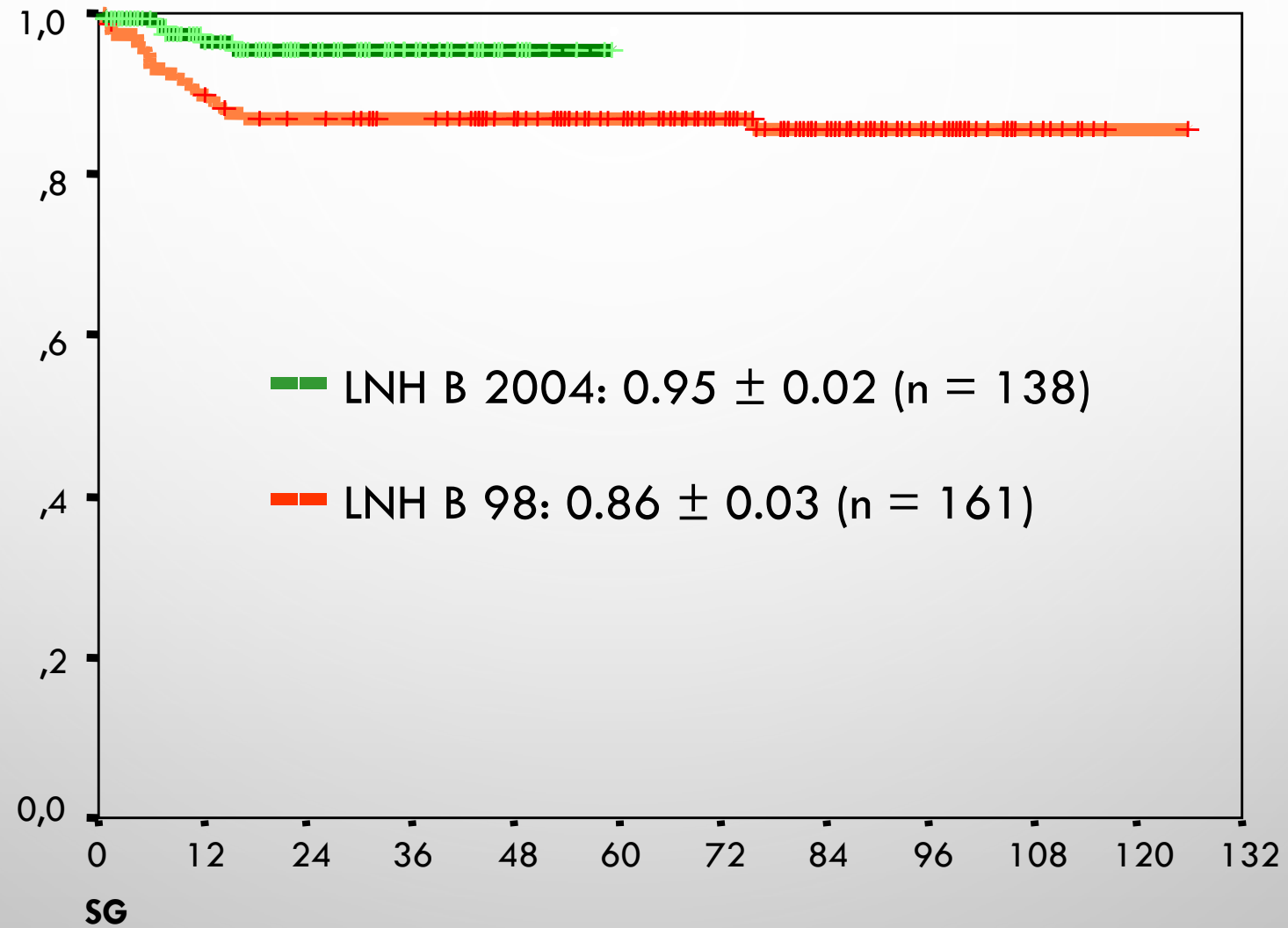
ESPAÑA. SHOP

EICNHL. Frankfurt, 2010



ESPAÑA. SHOP

EICNHL. Frankfurt, 2010



LINFOMAS DE CÉLULAS B MADURAS (LB, LDCG)

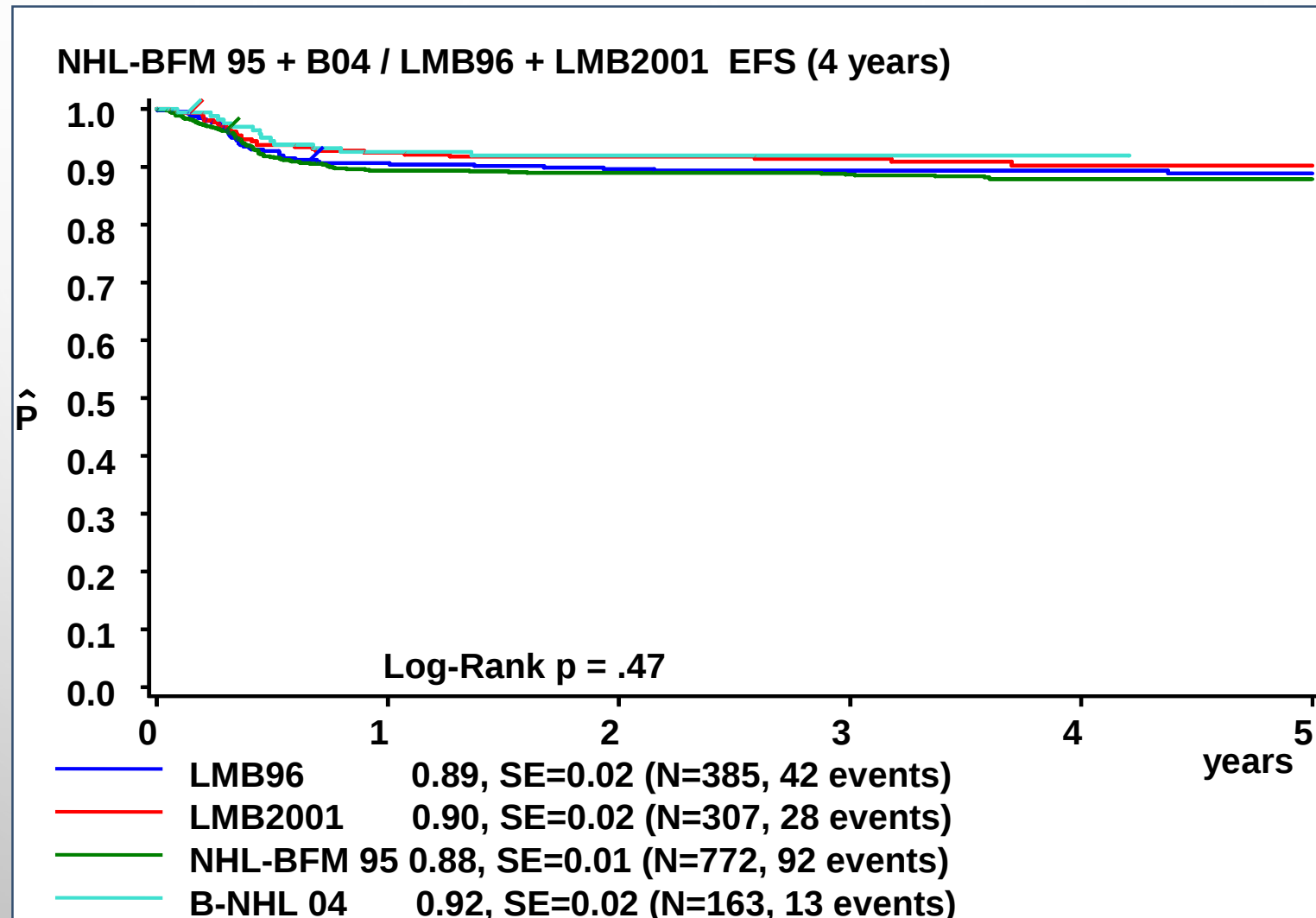
OBJETIVOS

Mejor definición de los factores pronósticos y avances terapéuticos dirigidos a mantener tasas de curación elevadas con menores complicaciones durante el tratamiento y a largo plazo

¿QUIENES SON LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO?

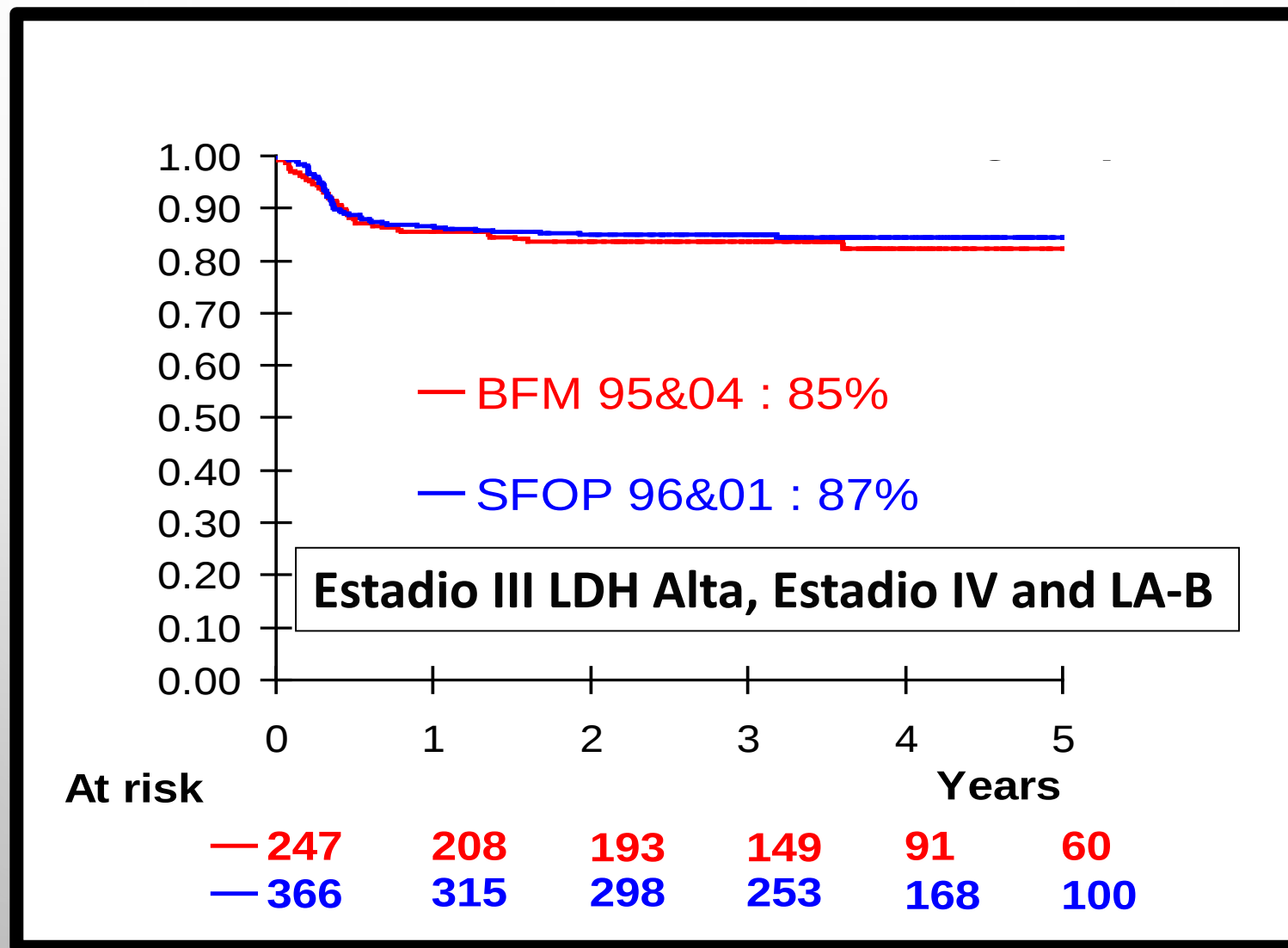
DATOS AGRUPADOS LMB & BFM (1996-2005)

Resultados semejantes para poblaciones similares



DATOS AGRUPADOS LMB & BFM (1996-2005)

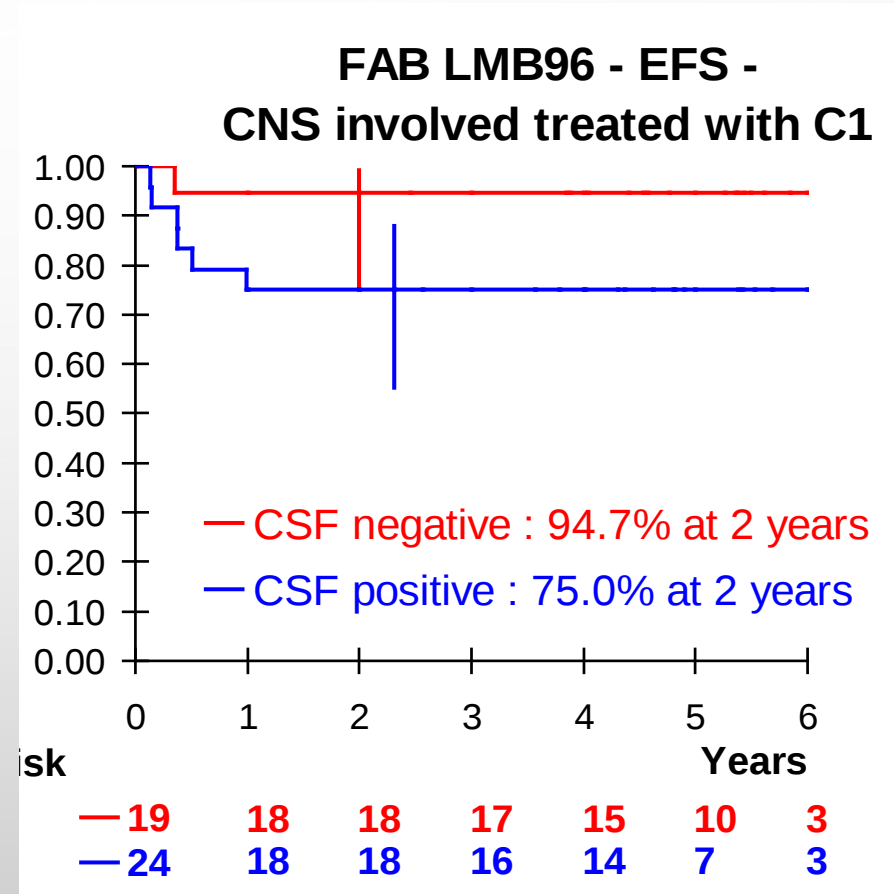
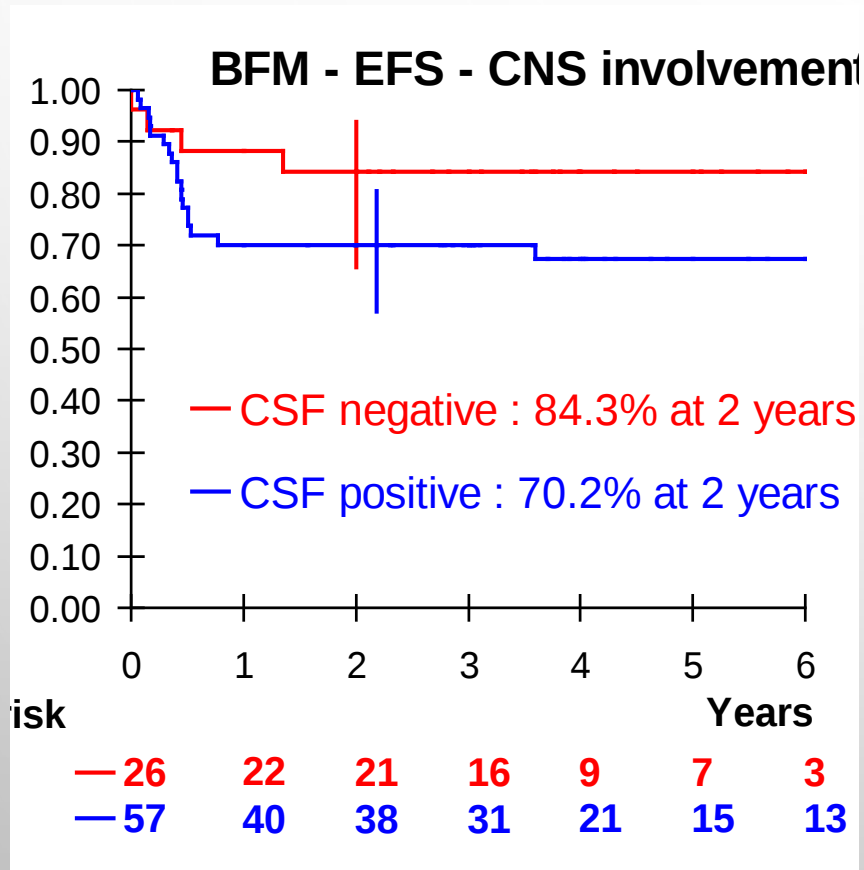
¿QUIENES SON LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO?



DATOS AGRUPADOS LMB & BFM (1996-2005)

¿QUIENES SON LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO?

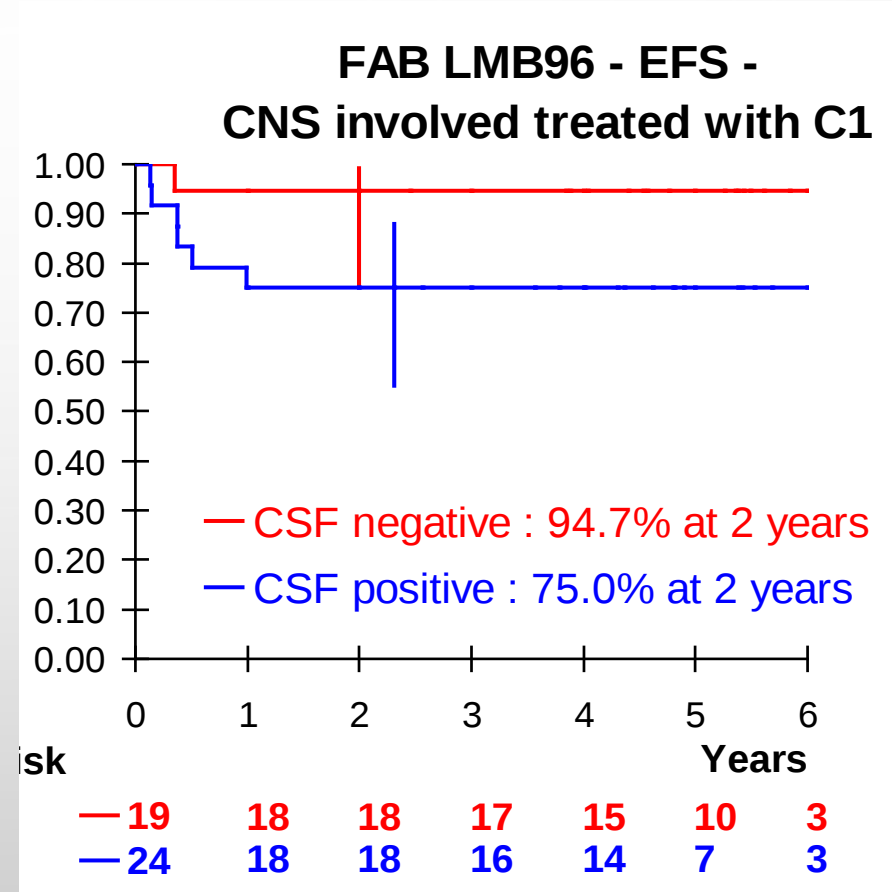
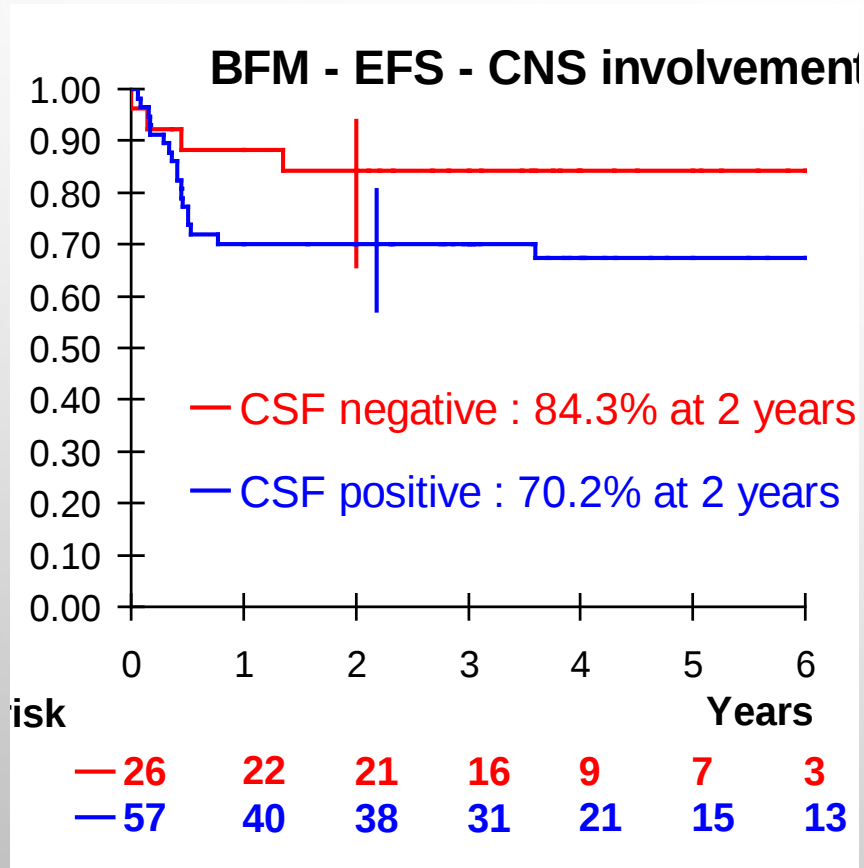
SNC + con o sin blastos en LCR



DATOS AGRUPADOS LMB & BFM (1996-2005)

¿QUIENES SON LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO?

SNC + con o sin blastos en LCR



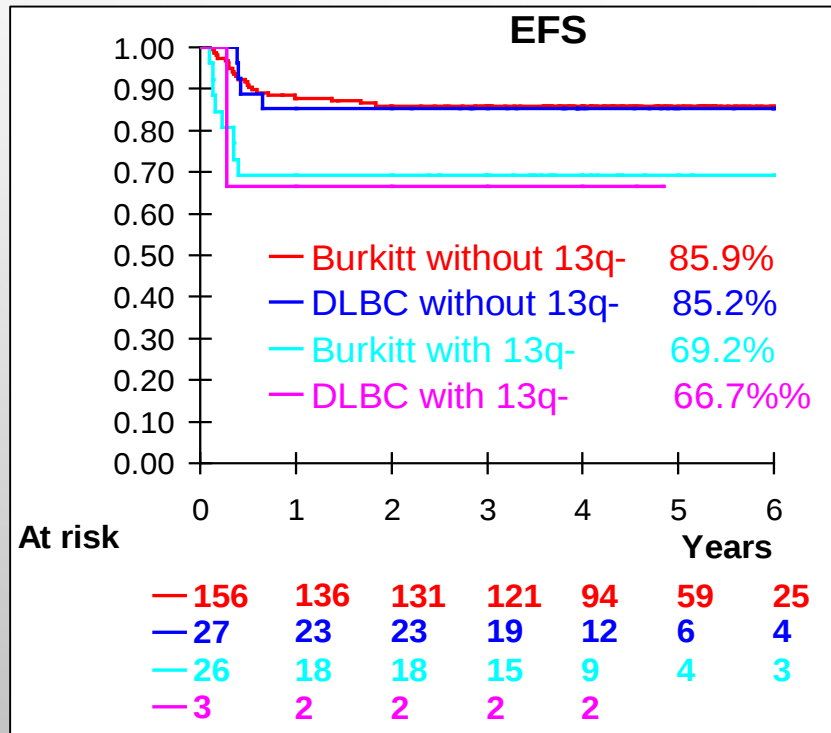
Cambio en pauta de administración de HDMTX: 8 g/m² en 24h

QUIENES SON LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO?

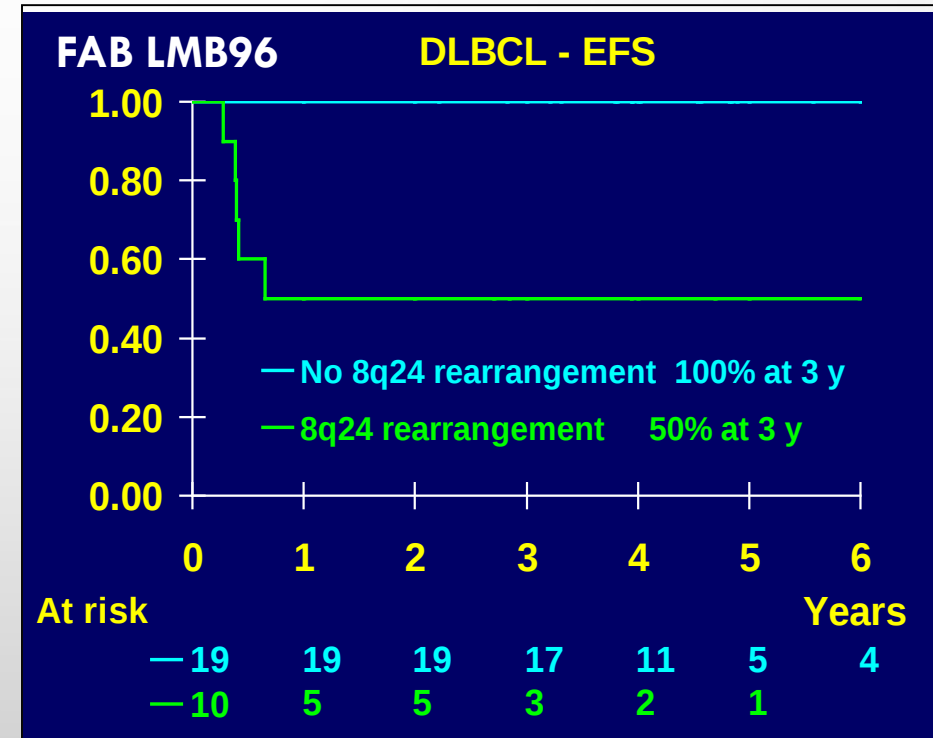
ESTUDIO CITOGENÉTICO BIOLOGIA (H Poirel, M Cairo, Leukemia 2008)

→ ¿Identificación de pacientes con peor pronóstico?

Deleción 13q



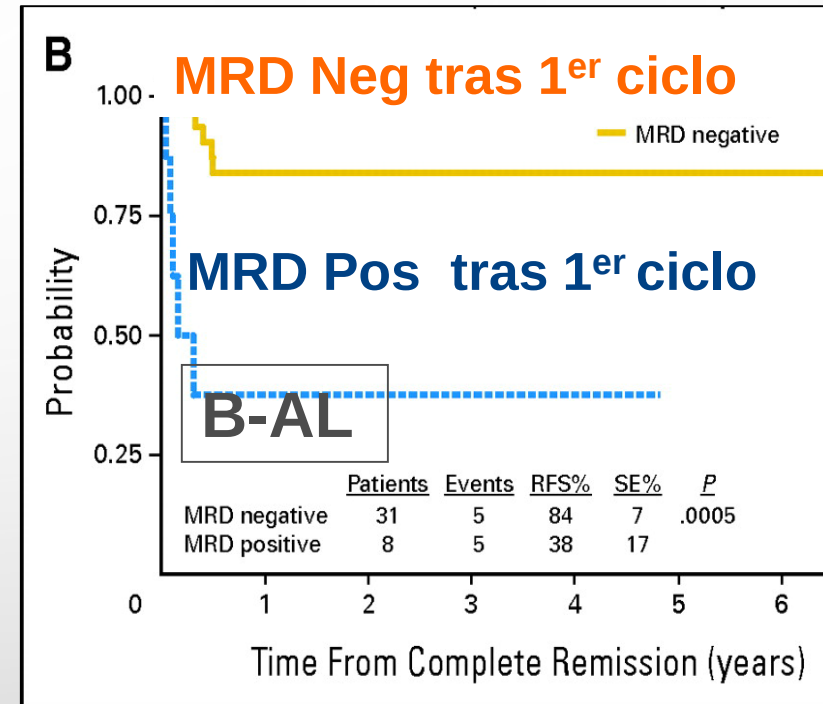
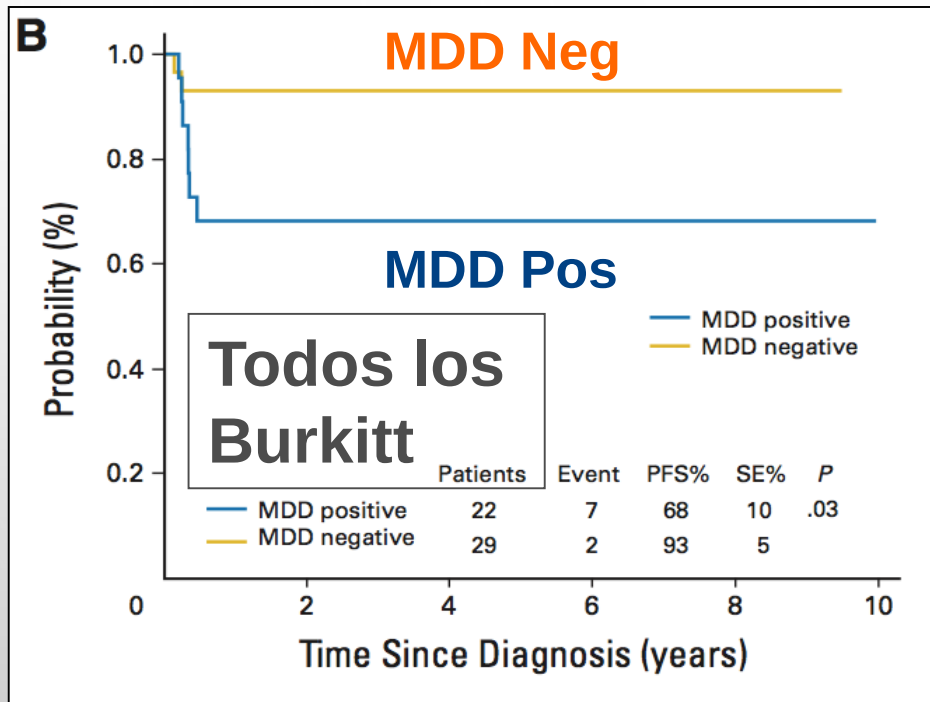
Reordenamiento 8q24 en DLBCL



➤ A validar en otras series

QUIENES SON LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO?

¿Factores pronósticos biológicos?



No confirmado en una serie
pequeña del COG

Shiramizu B, BJH 2015

¿COMO MEJORAR?

Rituximab (Ac. Monoclonal anti-CD20)

CUESTIONES PREVIAS

- ☐ Elevadas tasas de curación en niños
- ☐ Medicamento caro con toxicidad potencial grave:
inmunosupresión duradera, infecciones,
leucoencefalopatía

**Necesidad de demostrar eficacia y
seguridad en LNH-B pediátrico**

ENSAYO INTER B-NHL RITUX 2010

EVALUACIÓN DEL BENEFICIO DEL RITUXIMAB EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON LNH DE CÉLULAS B MADURAS O LA-B

- FASE III: para pacientes de Alto riesgo con LNH-B o LA-B

ALEATORIZACIÓN: ¿Puede el Rituximab añadido a la quimioterapia aumentar la SLE del 84% al 92% (600 pacientes)?

- Fase II: para PMBL

¿Podemos reproducir los resultados del régimen DA-EPOCH-R en niños y adolescentes ?

INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL: EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY IN HIGH RISK PATIENTS

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

**CHILDREN'S
ONCOLOGY
GROUP**

12 países
292 centros

eicnhl
European Inter-Group for Childhood
Non-Hodgkin Lymphoma

Children's Cancer
Trials Team

@Cancer Research UK Clinical Trials Unit
@CRCTU

Magyar Gyermekonkológusok és
Gyermekehémológusok Társasága
MGYGYT



SEHOP

**CHILDREN'S
ONCOLOGY
GROUP**

USA

Canada

Australia

INTER-B NHL Ritux

- QUIMIOTERAPIA TIPO LMB

- Aleatorización +/- rituximab 375 mg/m² (↑) - 6 dosis

Grupo B: Estadio III LDH > 2N; Estadio IV SNC neg

Inducción

Consolidación

COP

(R)COPADM

(R)COPADM

(R)CYM

(R)CYM

HDMTX 3 g/m² i.v. 3h

Grupo C1: LA-B; Estadio IV CNS pos

Grupo C3: LCR pos

Inducción

Consolidación

Mantenimiento

COP

(R)COPADM1

(R)COPADM2

(R)CYVE

(R)CYVE

M1

M2

HDMTX 8 g/m² i.v. 4h (C1) or 24h (C3)

INTER-B NHL Ritux

RESULTADOS

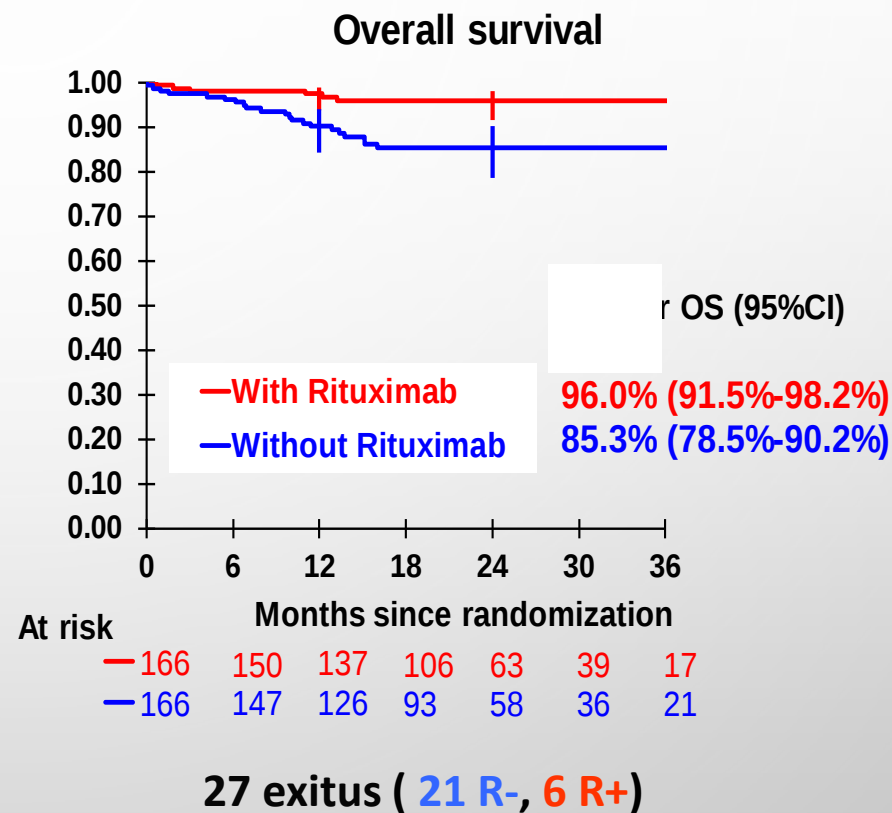
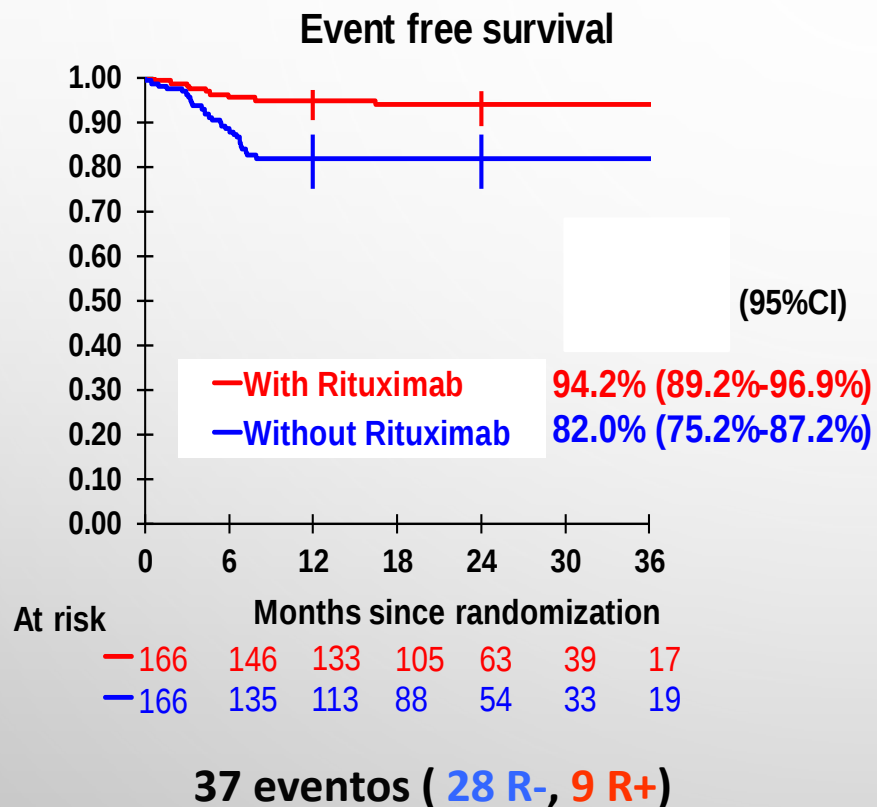
332 pacientes (189 Europa – 143 COG) (24 España)

Rama sin Rituximab: 166 pacientes (R-)

Rama con Rituximab: 166 pacientes (R+)

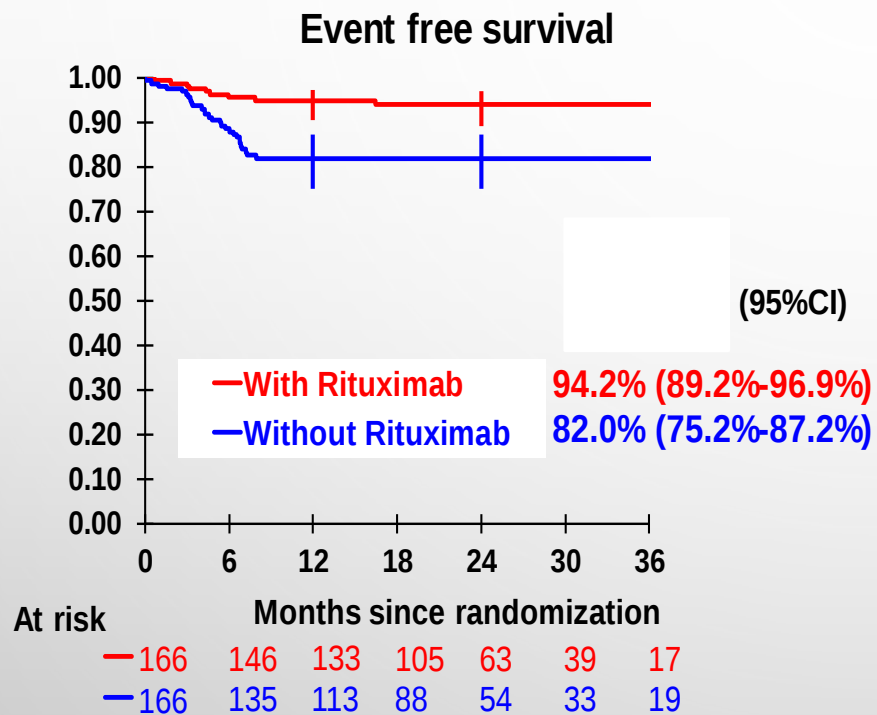
RESULTADOS

Supervivencia a 2 años

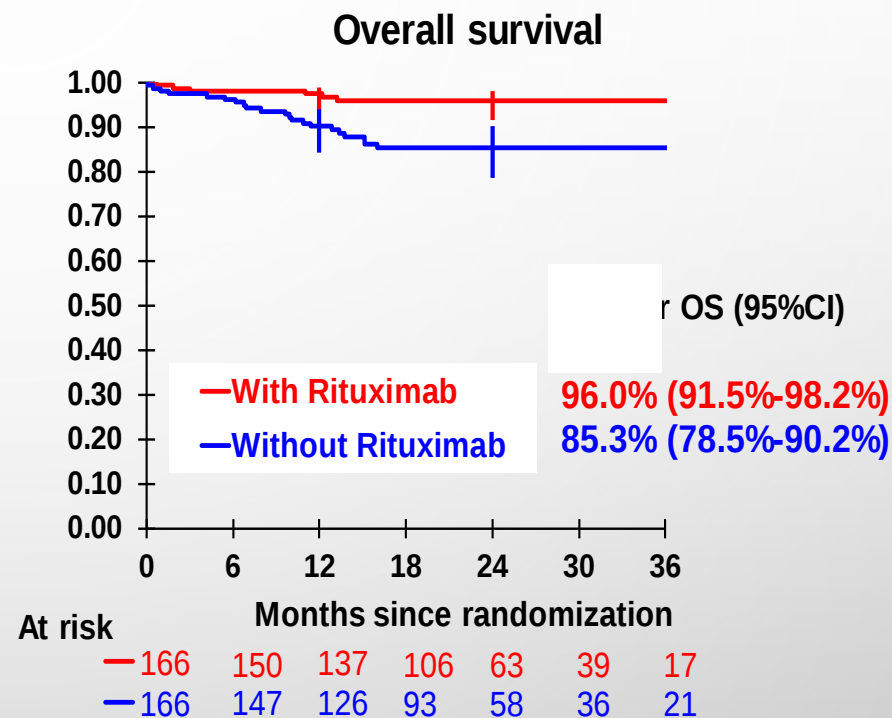


RESULTADOS

Supervivencia a 2 años



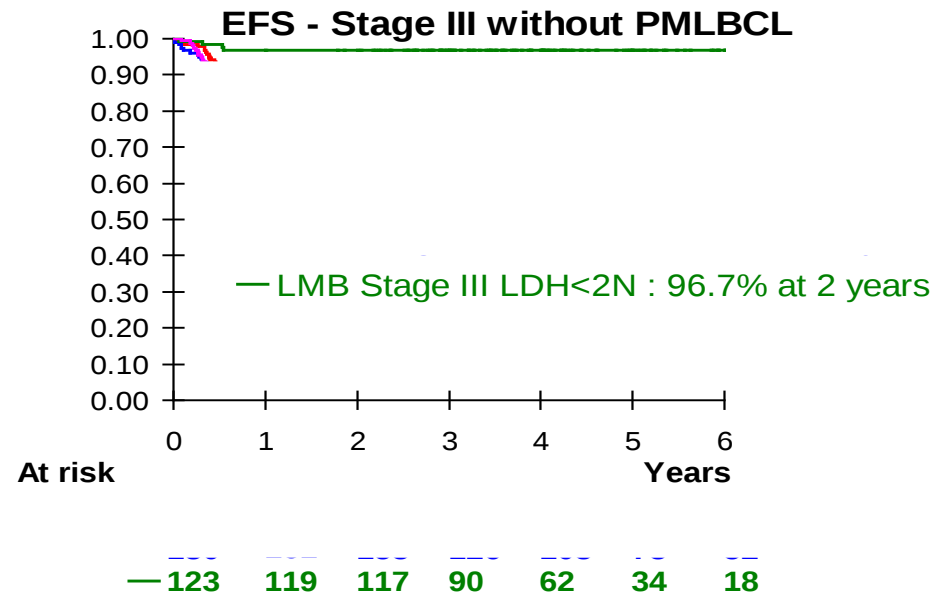
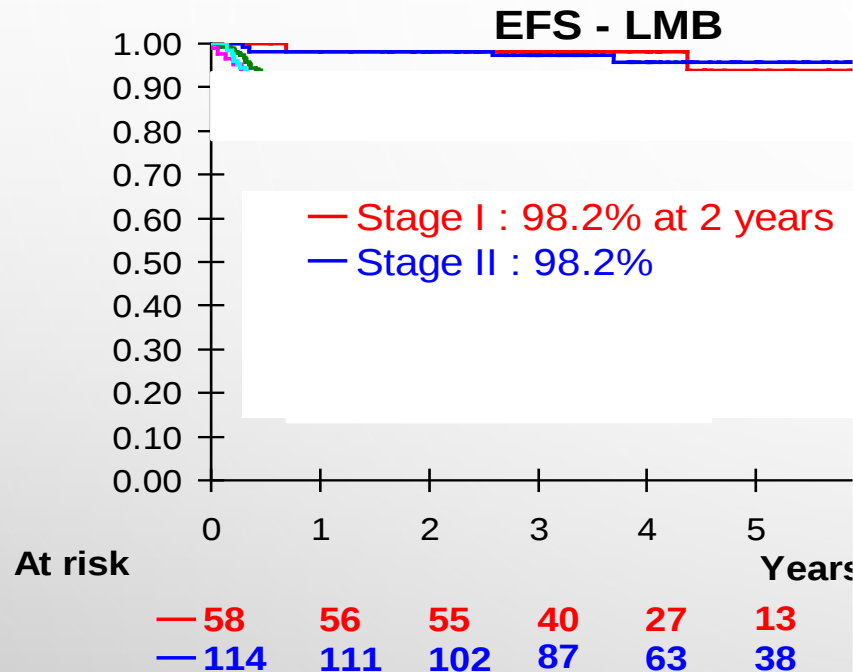
37 eventos (28 R-, 9 R+)



27 exitus (21 R-, 6 R+)

RITUXIMAB NECESARIO EN LNH DE ALTO RIESGO

¿Se debe añadir Rituximab al tratamiento de los pacientes de Riesgo Estándar (Estadios I/II/III LDH<2N)?



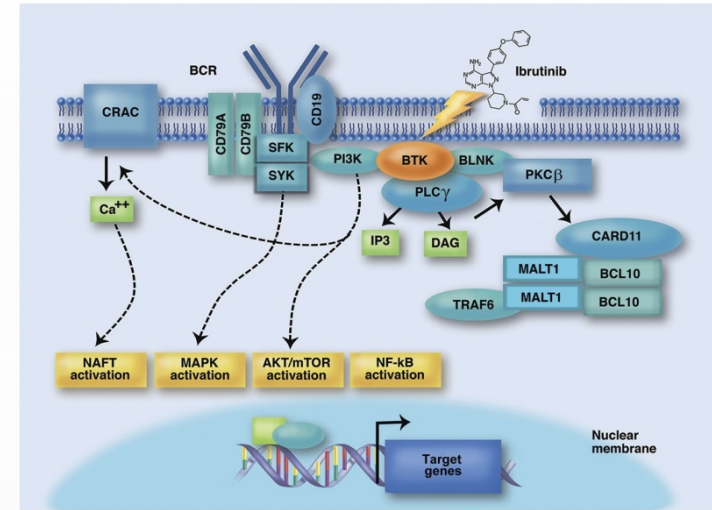
Toxicidad aguda de la QT pero no toxicidad a largo plazo

→ Uso de Rituximab cuestionable sin mayores criterios de seguridad a largo plazo

LNH-B. **RECIDIVAS**

- Mal pronóstico.
- Factores desfavorables:
 - . Histología Burkitt
 - . Recidiva en varias localizaciones
 - . Grupo inicial de alto riesgo (B-AR, C)
 - . Tiempo < 6 meses
- Propuestas terapéuticas:
 - TPH autólogo o alogénico
 - Nuevos medicamentos

IBRUTINIB



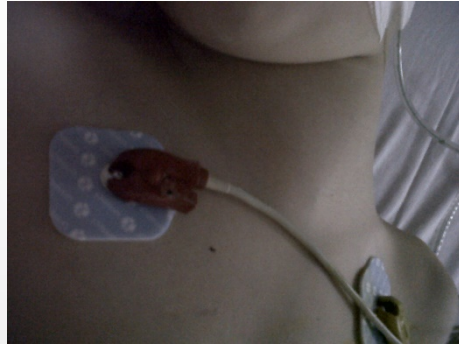
- Inhibidor de la tirosín-kinasa de Bruton
- Uso aprobado en adultos para LLC y varios tipos de linfoma B
- Ensayo clínico para LNH-B en recaída o refractario (QT + Ibrutinib)

CONCLUSIONES

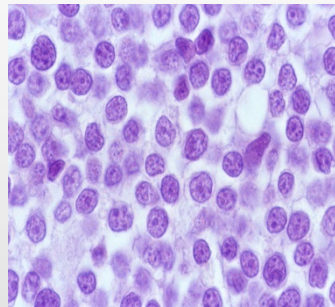
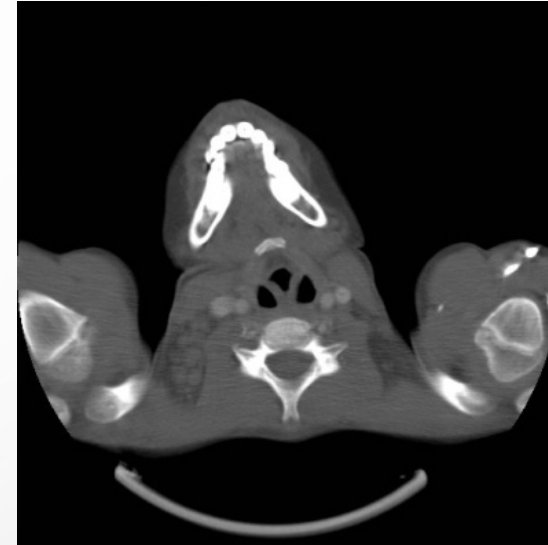
- Tasa de **curación muy elevada** en LNH-B pediátrico: necesidad de tratamiento de **soporte** adecuado y mantenimiento de **vigilancia**
- Rituximab** asociado a QT mejora la supervivencia de pacientes con enfermedad avanzada. No necesario en estadios iniciales
- Retos** pendientes:
 - Recidivas/Enfermedad refractaria
 - Curación en países desfavorecidos
- Necesidad de **colaboración** entre grupos nacionales e industria farmacéutica para seguir avanzando

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

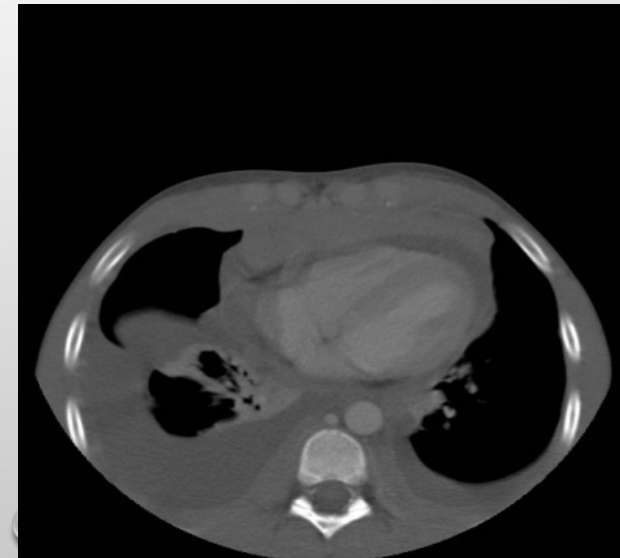
Proliferación clonal de precursores linfoides (T/B)



Masa torácica de crecimiento rápido.
Derrame pleural/pericárdico
Estadio III/IV: 90%
MO: 30%



TdT +, T: 80-90%

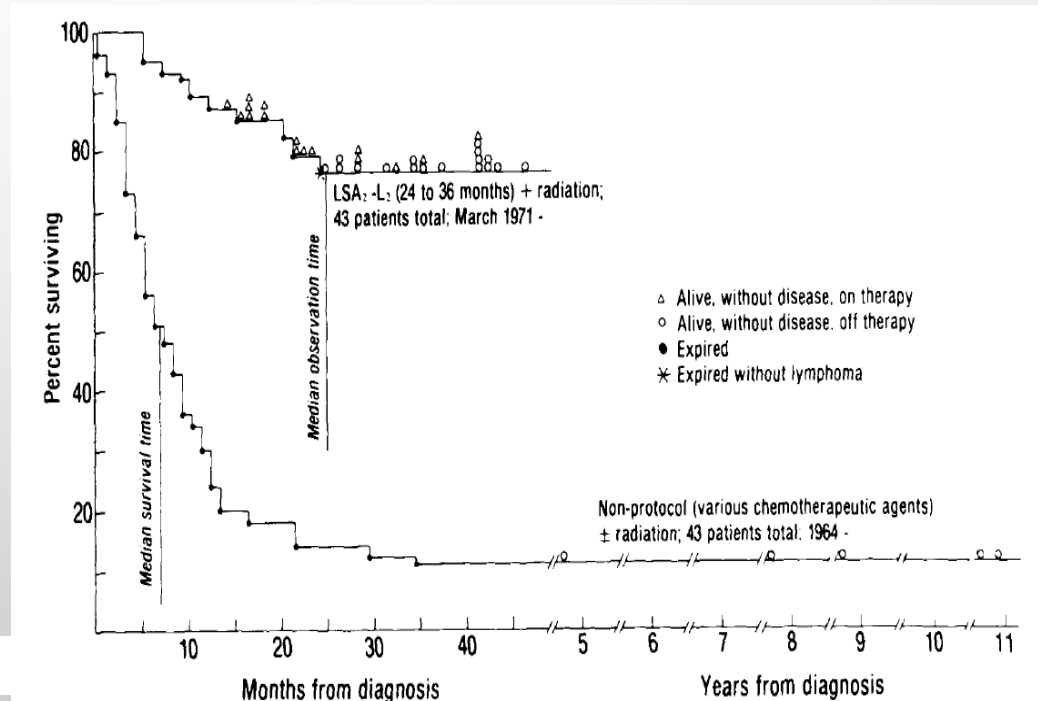
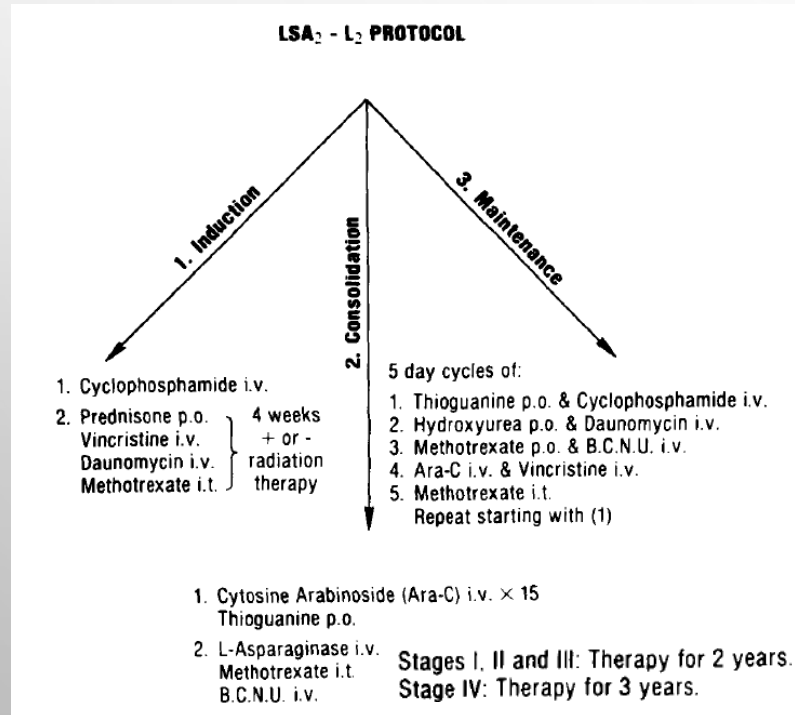


LINFOMA LINFOBLÁSTICO

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN *A Comparative Study of Two Modalities of Therapy*

N. WOLLNER, MD, J. H. BURCHENAL, MD, P. H. LIEBERMAN, MD,
P. EXELBY, MD, G. D'ANGIO, MD, AND M. L. MURPHY, MD

Cancer 37:123-134, 1976.



Modificaciones al protocolo:

- Introducción de MTX-AD (5 g/m²)
- Reducción/Exclusión de Radioterapia
- Aumento de dosis de Asparraginasa
- Dexametasona vs Prednisona

Tratamiento semicontinuo-prolongado (2 años)

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

EURO-LB 02



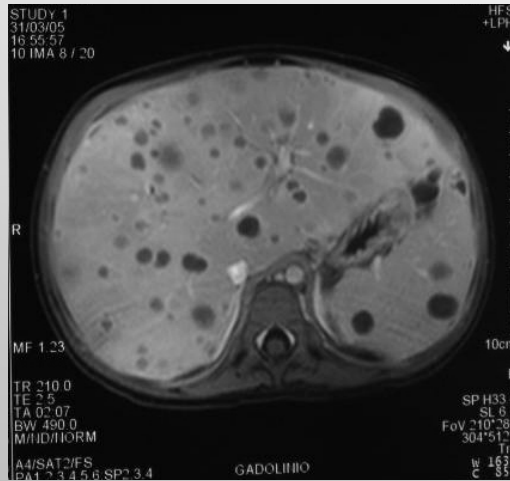
P	INDUCCIÓN	PROT M	REINDUCCIÓN	MANTENIMIENTO	
Semana 1	9-11	19-21	28-30	≠	108

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

Toxicidad Aguda

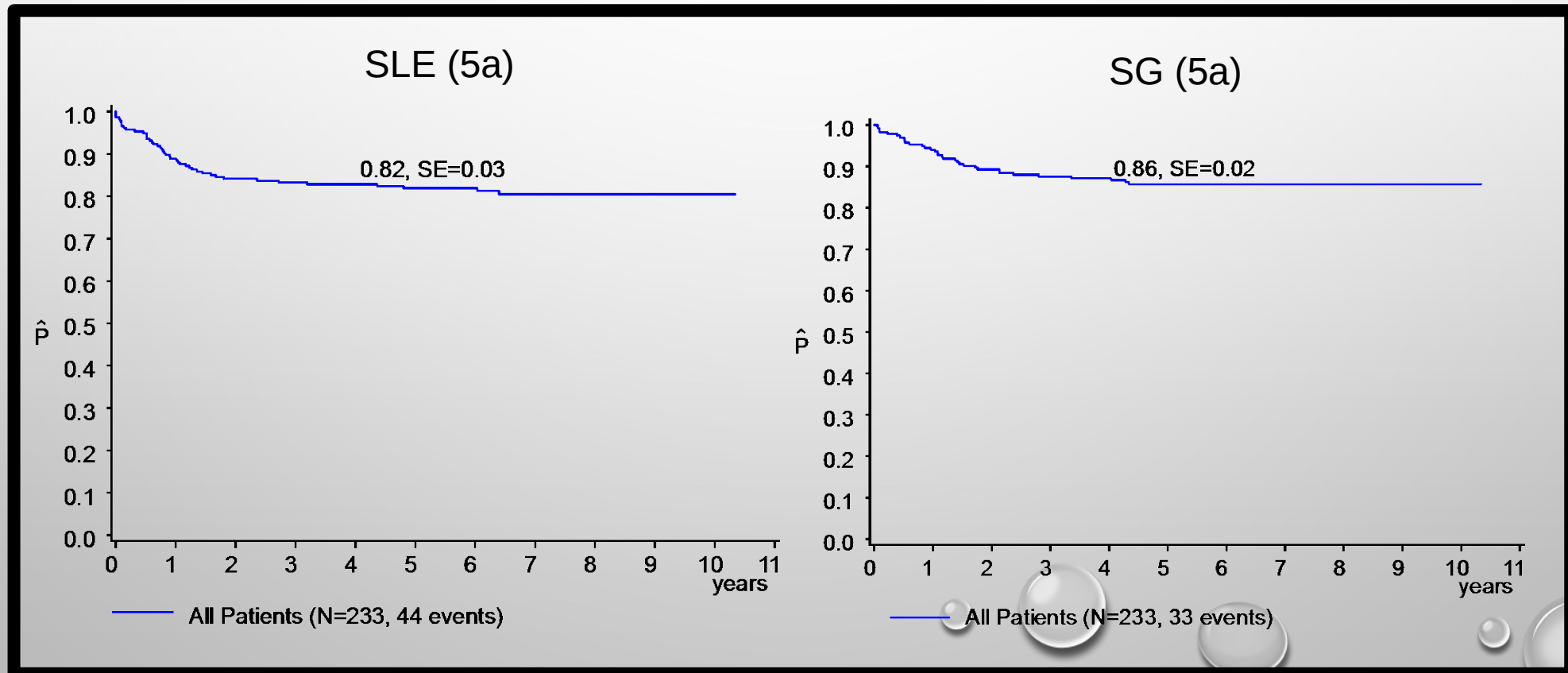


Alteraciones hematológicas
Alteraciones electrolíticas
Vómitos/Diarrea
Mucositis
Dermatitis
Pancreatitis
Infecciones



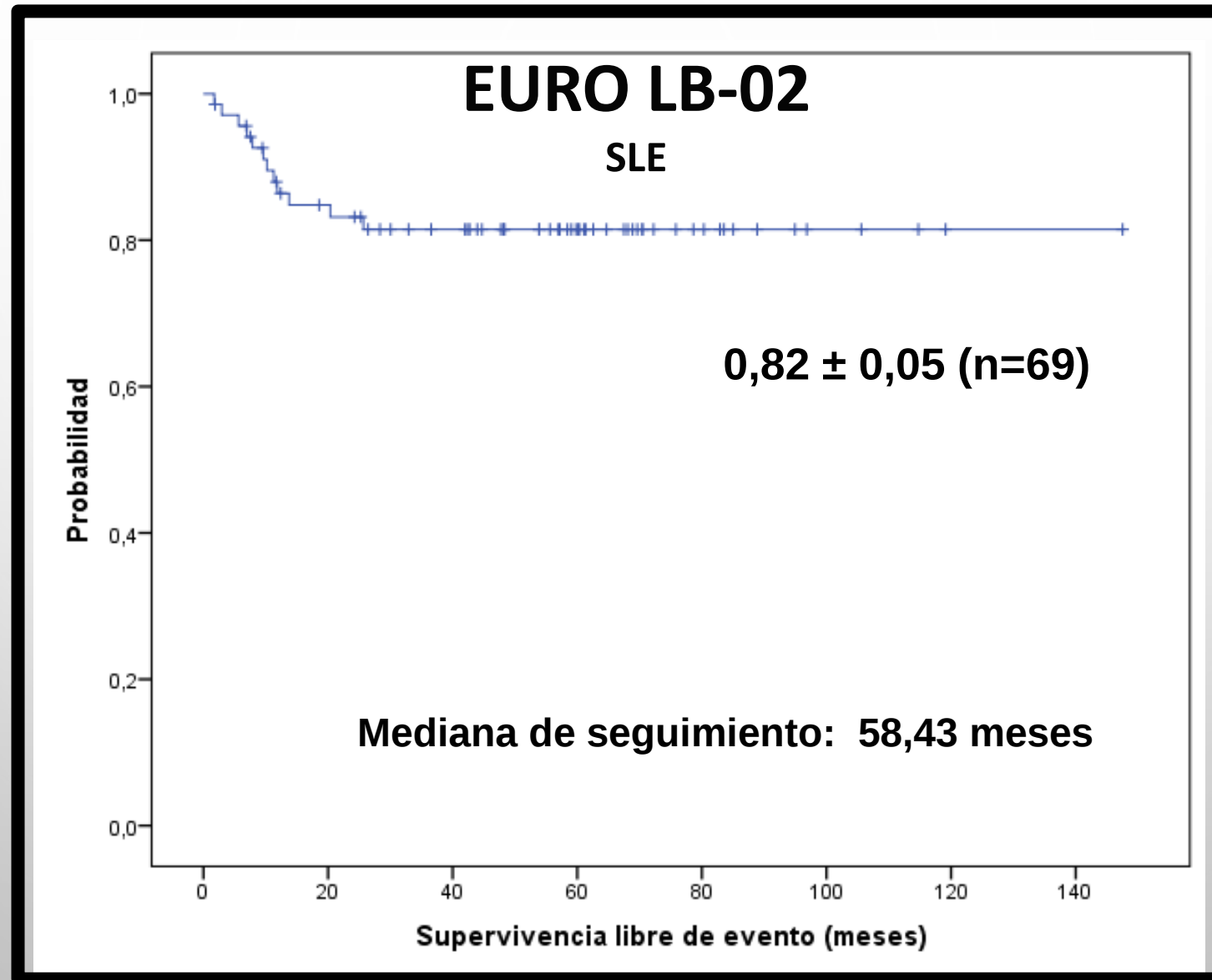
LINFOMA LINFOBLÁSTICO

EURO-LB 02: T-LBL



LINFOMA LINFOBLÁSTICO

ESPAÑA. SHOP



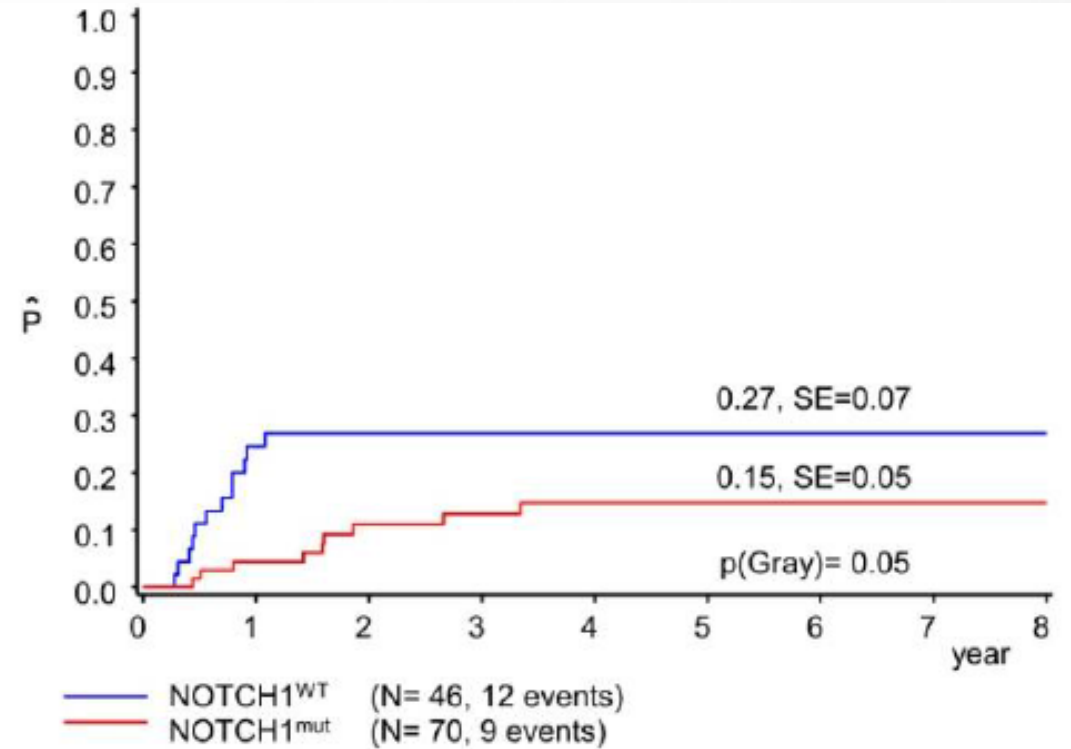
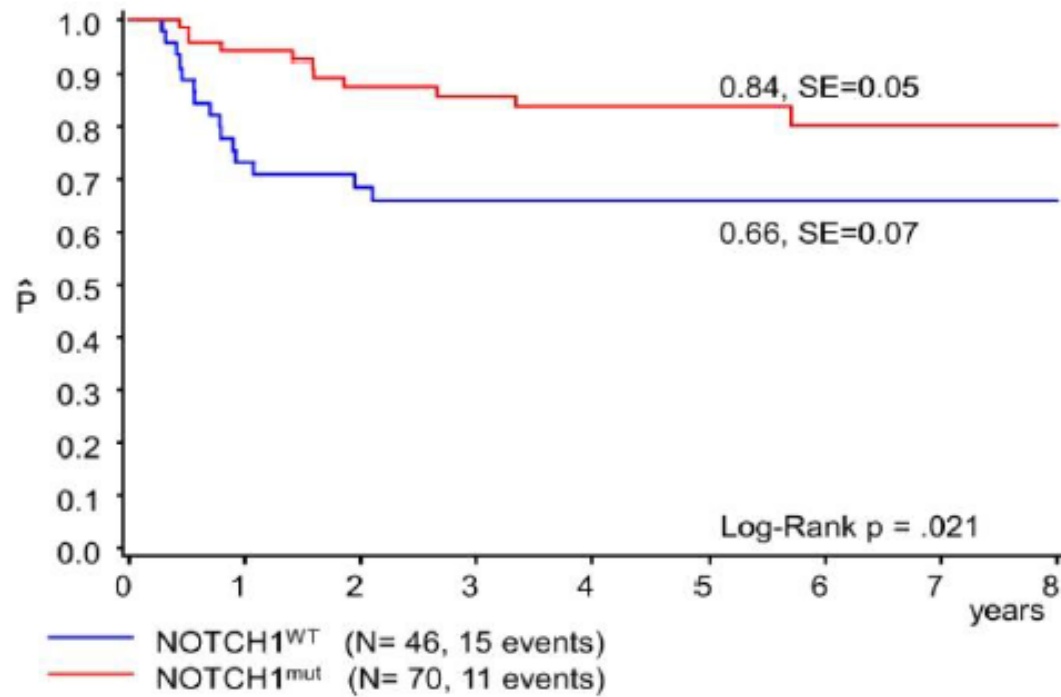
LINFOMA LINFOBLÁSTICO

CUESTIONES A RESOLVER

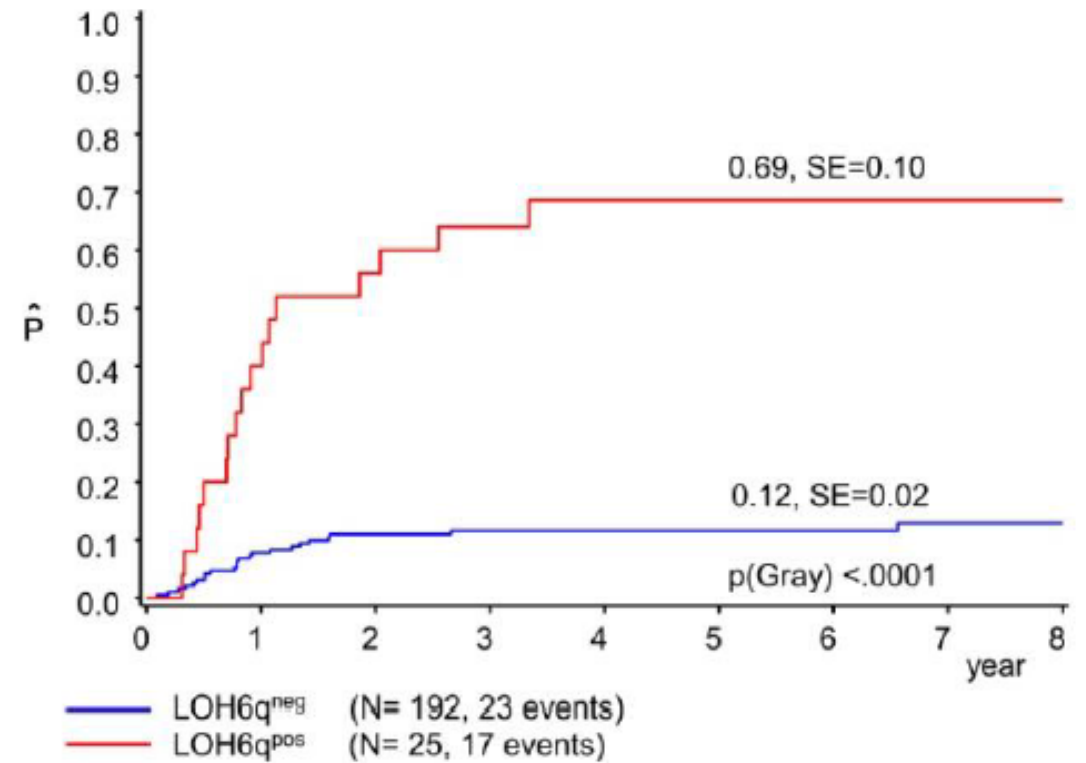
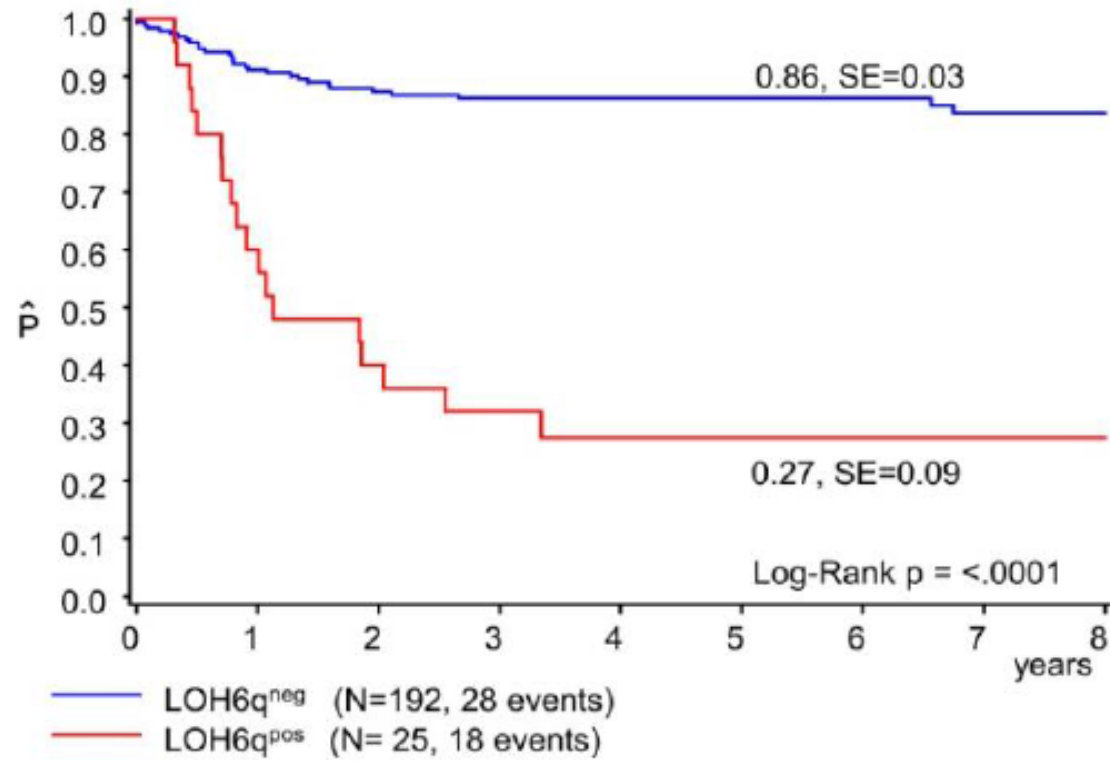
- Toxicidad aguda y mortalidad relacionada con el tratamiento
- Toxicidad a largo plazo:
 - Osteonecrosis
 - Alteración de la Fertilidad
 - Segundos tumores
- **Necesidad de encontrar factores pronósticos que permitan diferenciar grupos de pacientes con diferentes necesidades terapéuticas**

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

MUTACIONES NOTCH1

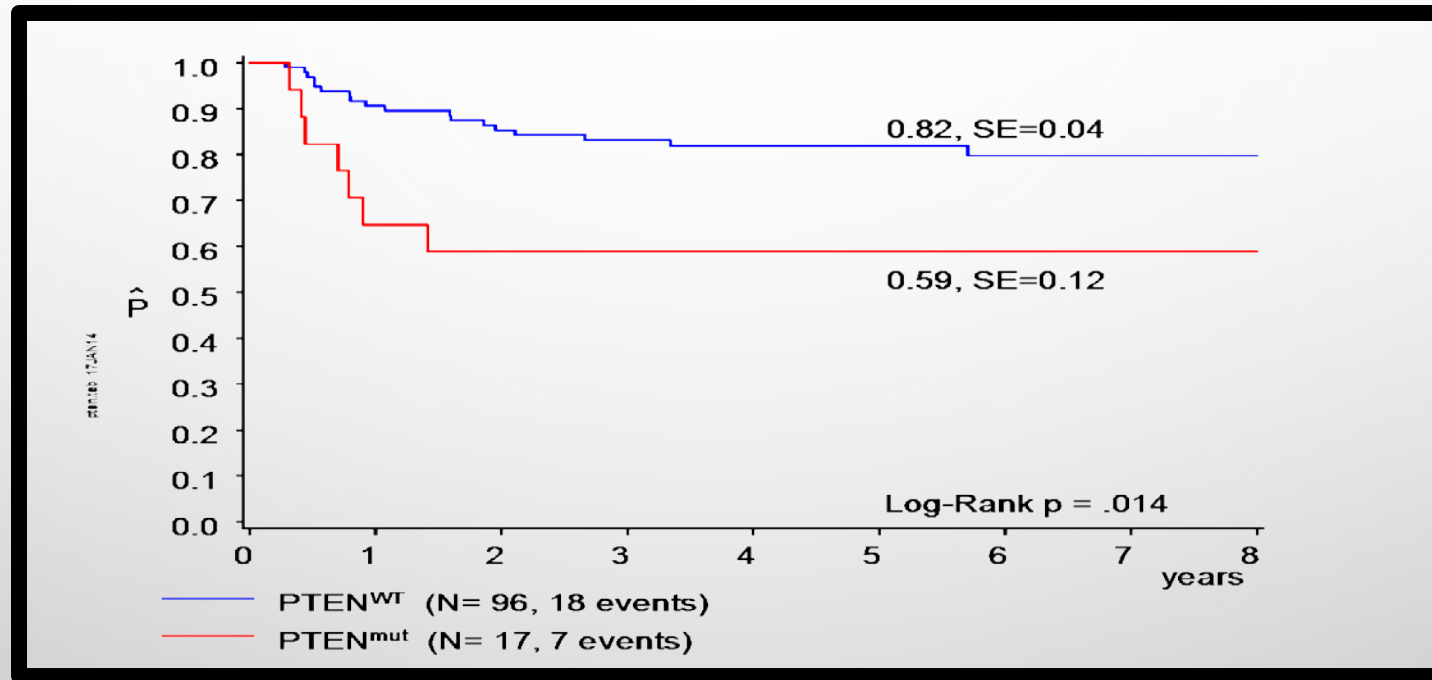


PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD EN 6q



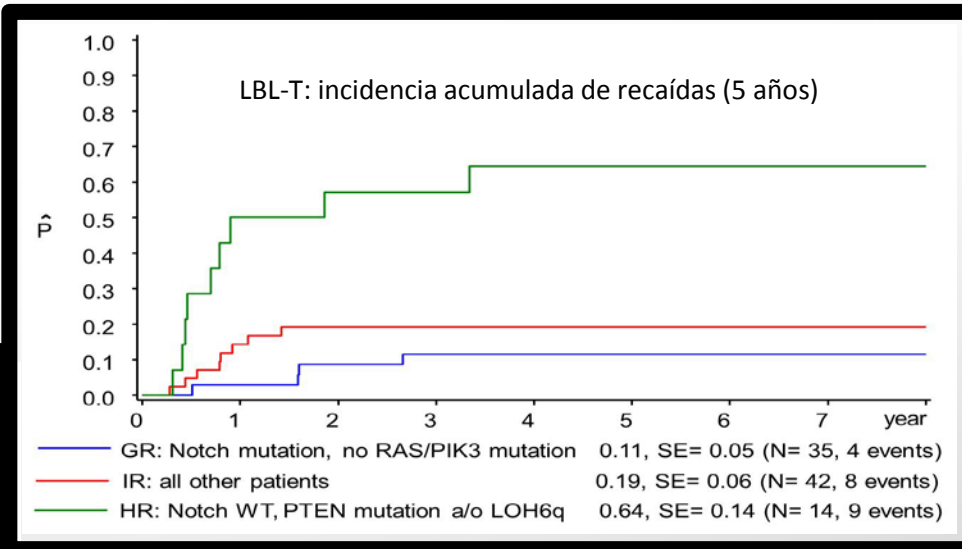
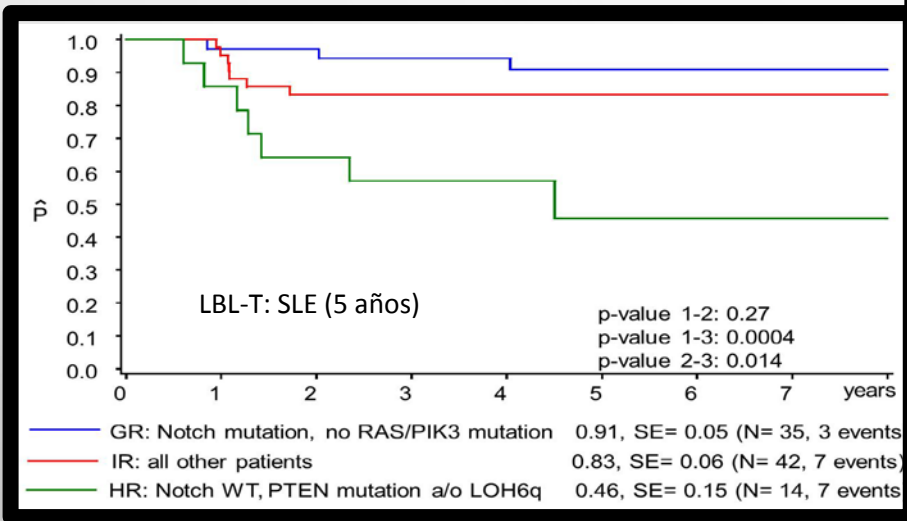
LINFOMA LINFOBLÁSTICO

MUTACIONES PTEN en LLA-T y LBL-T pediátricos

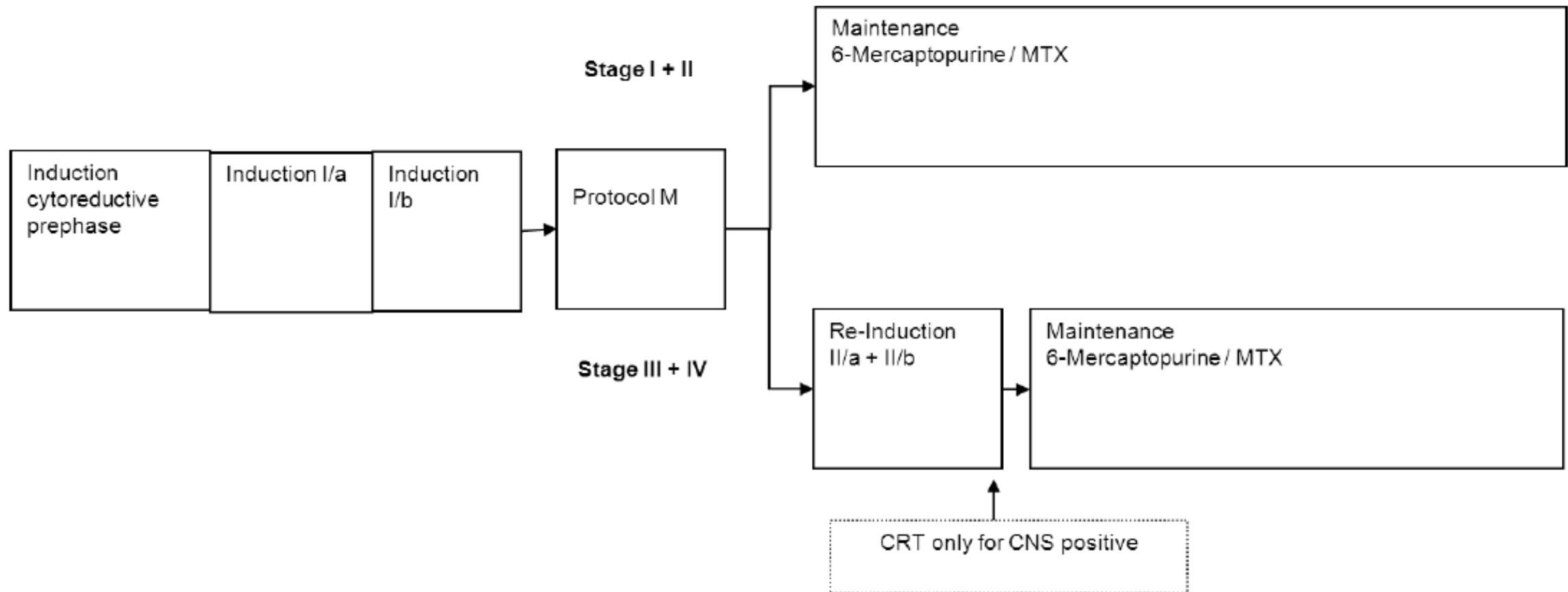


Balbach et al., Leukemia, 2015

Propuesta de clasificación genética LBL-T

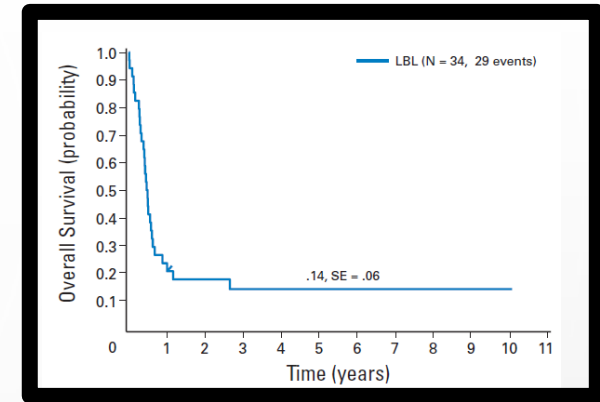


LINFOMA LINFOBLÁSTICO. EICNHL



Refractariedad-Recidivas

- 10-20%
- Frecuentemente local: Mediastino
- Muy mal pronóstico (SLE < 30%).
- TPH alogénico si se consigue RC
- Nuevos medicamentos:
 - Nelarabina
 - Clofarabina
- Nuevas estrategias:
 - Blinatumomab (Anti-CD19-CD3)
 - CAR-T



LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

Subtipo de LNH poco frecuente (10-15%)

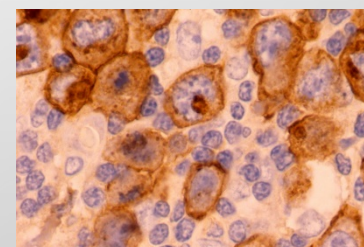
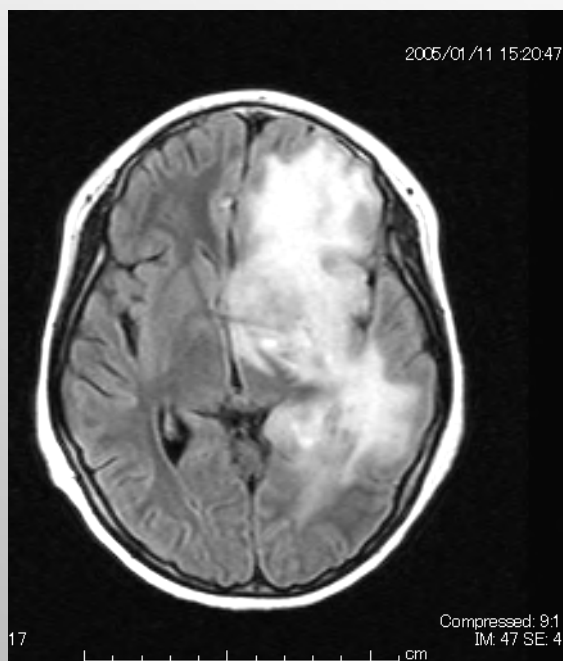
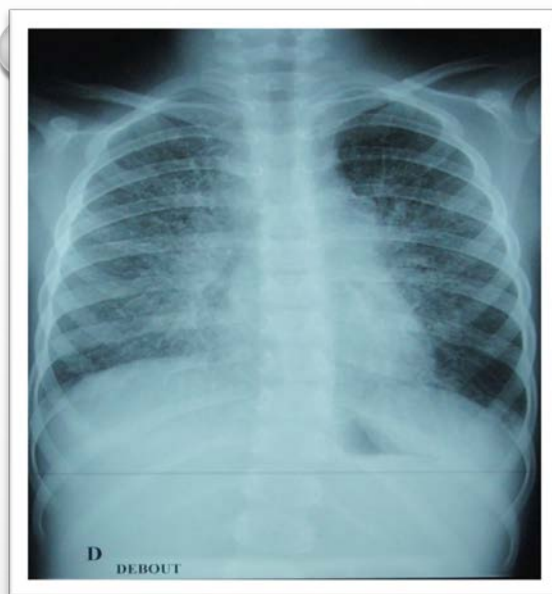
PRESENTACIÓN CLÍNICA TÍPICA:

- Expresión nodal (> 90%) y extranodal
- Síntomas B (> 50%)
- Localizaciones muy diversas
- Afectación SNC rara (< 5%)

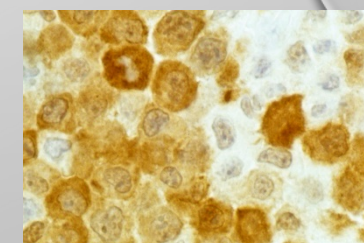
ATÍPICA:

- Linfocitosis hemofagocítica
- Formas leucémicas
- Lesiones cutáneas aisladas

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)



CD30 (+)



ALK (+)

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

TRATAMIENTOS

Protocolo	Periodo	Estrategia	Duracion	Nº	SLE	SG
SFCE	89-97	B (COPADM + mantenimiento)	7-8 m	82	66%	83%
BFM90	90-95	B (BFM-B)	2-5 m	89	76%	-
UKCCSG	90-98	B (LMB)	4-5 m	72	59%	65%
AIEOP	94-97	T	24 m	34	68%	85%
POG3915	94-00	APO ± IMTX-HiDAC	12m	86	72%	88%
CCG5941	96-01	T	11 m	86	68%	80%
ANHL0131	04-08	APO ± vinblastine	12 m	125	76%	84%

EICNHL. ALCL 99 (LACG99)

1. Adición de Vinblastina semanal al protocolo BFM en pacientes de alto riesgo
2. Comparar eficacia y toxicidad de dos dosis y formas de administración diferentes de MTX:

1 g/m² en 24 h con IT

3 g/m² en 3 h sin IT

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

ALCL 99 (LACG99)

P

A

B

A

B

A

B

Prefase

Ciclofosfamida	300 mg/m ²	D1
Dexametasona	10 mg/m ²	D1-5
Triple IT	D1	

Ciclo A

Ciclo B

MTX según aleatorización		D1
Ifosfamida	200 mg/m ²	D1-5
Etopósido	100 mg/m ²	D4-5
Ara-C	300 mg/m ²	D4-5
Dexametasona	10 mg/m ²	D1-5

MTX según aleatorización		D1
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	D1-5
Doxorrubicina	25 mg/m ²	D4-5
Dexametasona	10 mg/m ²	D1-5

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

ALCL 99 (LACG99)

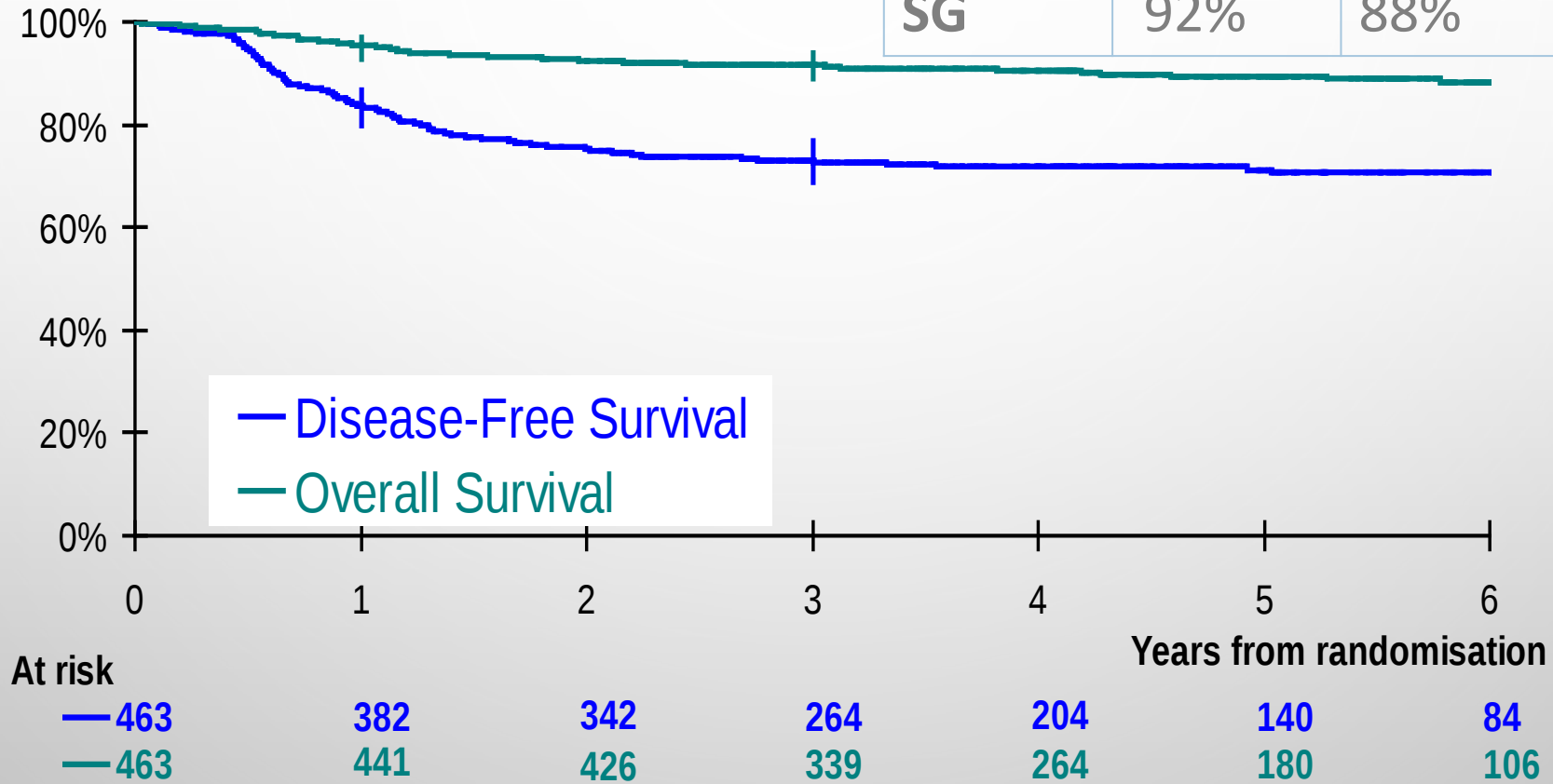
Conclusiones LACG 99:

- No diferencia entre dos formas de administración de MTX, pero mayor toxicidad $1 \text{ g/m}^2 + \text{IT}$
- Adición de VBL no cambia evolución

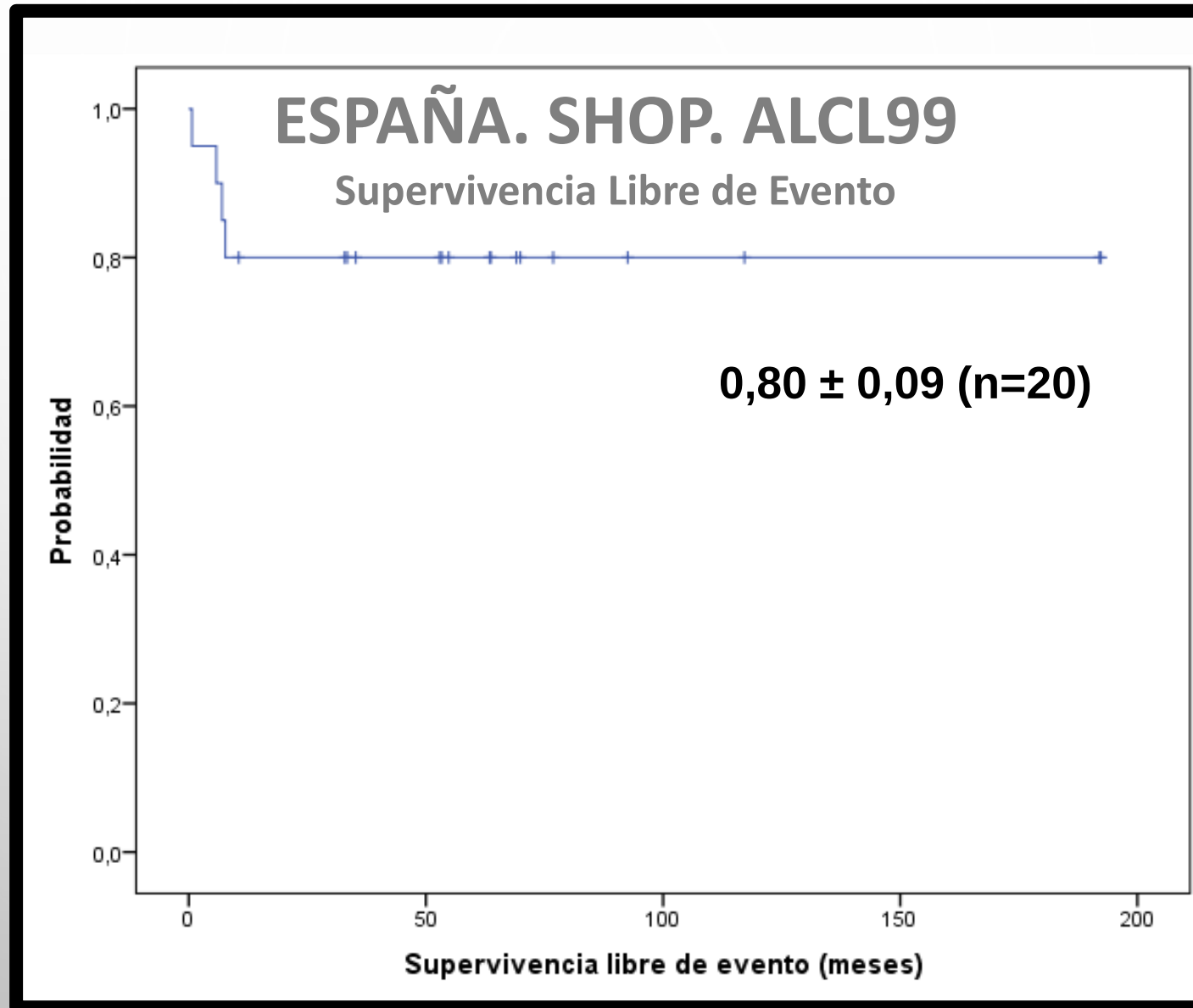
LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

ALCL 99 (LACG99)

	3 a	10 a
SLE	73%	65%
SG	92%	88%



LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)



LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- Mejor definición de grupos de riesgo basados en factores pronósticos
- Introducción de nuevos medicamentos:
 - Ac. Monoclonales: Brentuximab-vedotín
 - Anti-ALK:
 - Crizotinib
 - Ceritinib

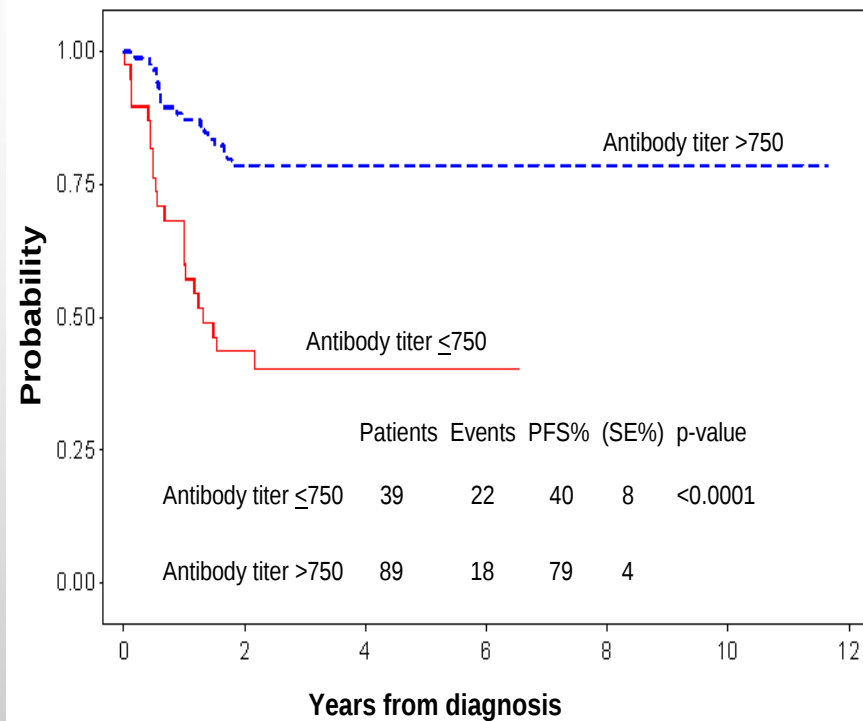
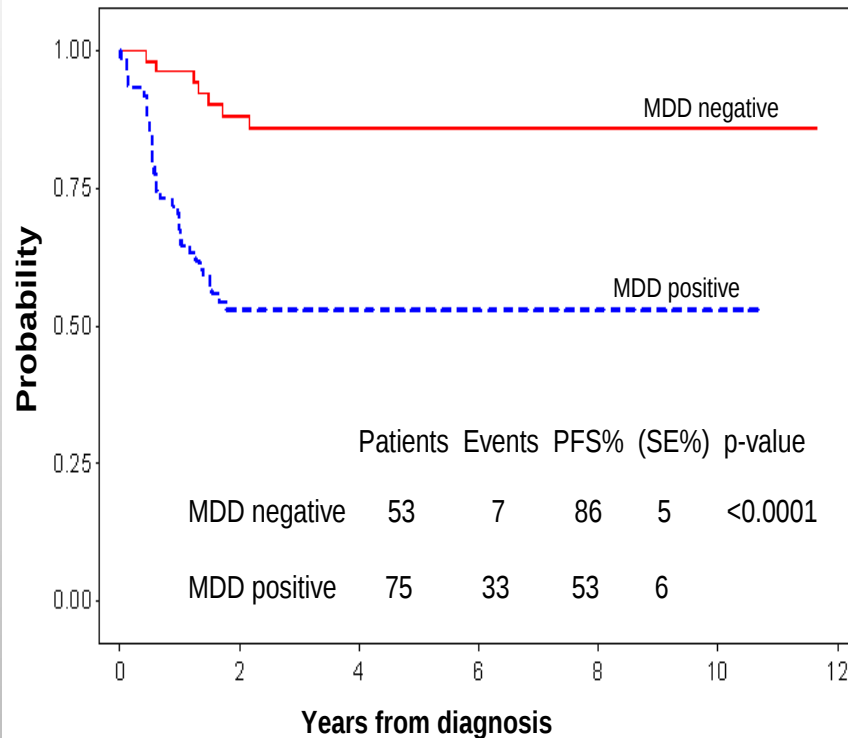
LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

FACTORES PRONÓSTICOS

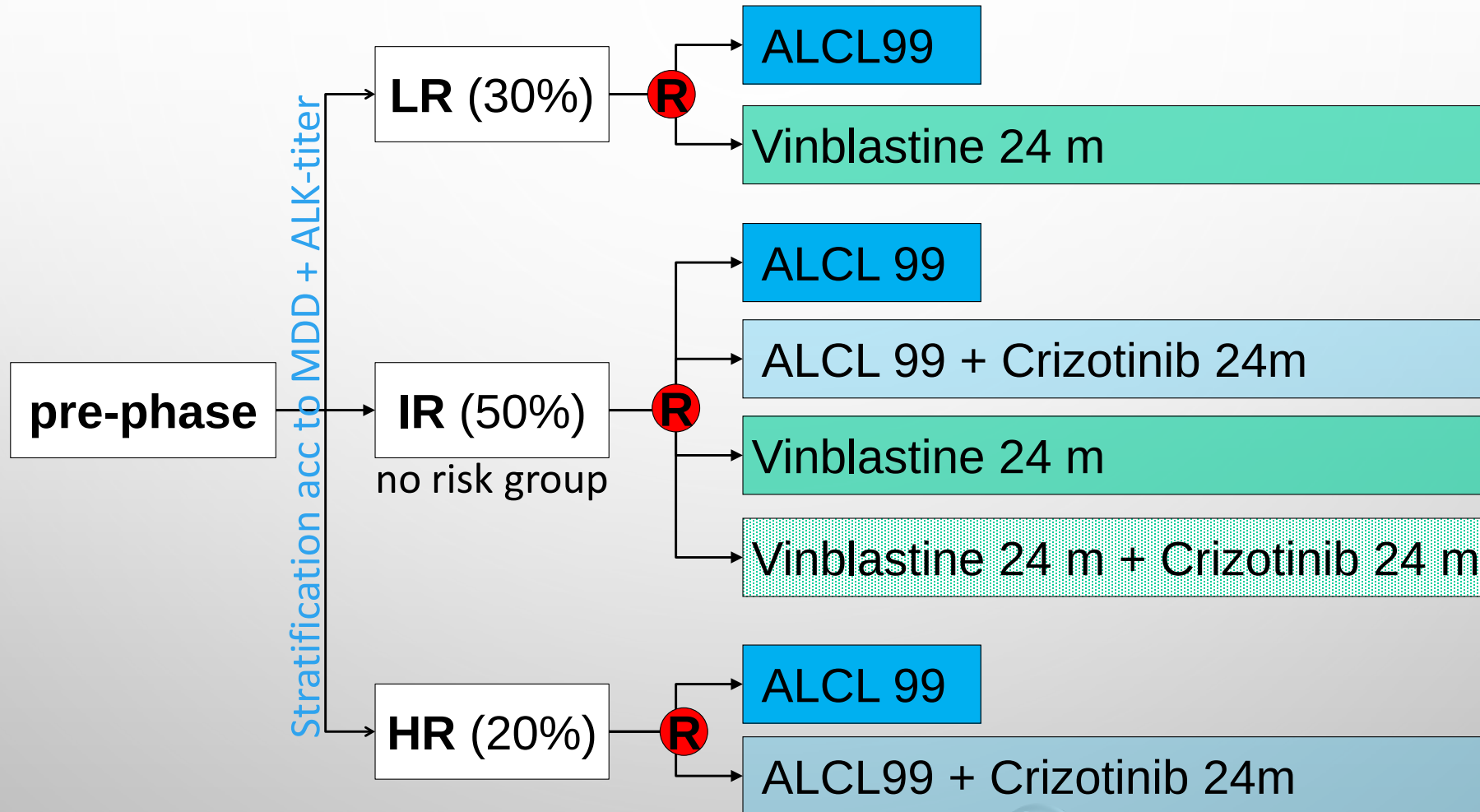
Leukemia (2013) 27, 416–422
© 2013 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/13
www.nature.com/leu

ORIGINAL ARTICLE
Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis

L Mussolin^{1,4}, C Damm-Welk^{2,4}, M Pillon¹, M Zimmermann², G Franceschetto¹, K Pulford³, A Reiter², A Rosolen^{1,5} and W Woessmann^{2,5}

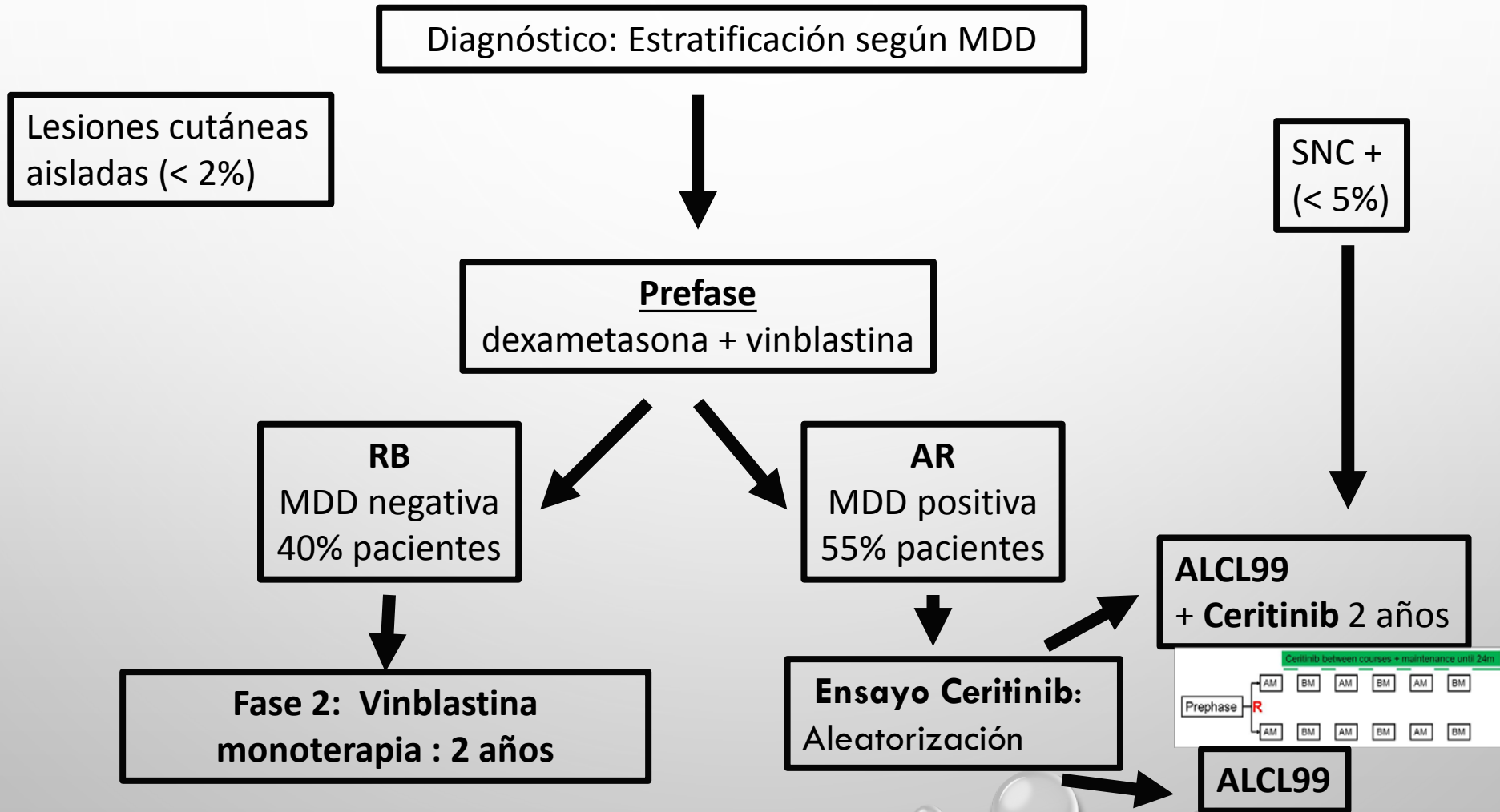


NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS. EICNHL. LACG 2



LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS. EICNHL. LACG 2



RECIDIVAS

RECOMENDACIONES ACTUALES:

Recidivas de alto riesgo (durante el tratamiento) :
Crizo/Ceritinib o Brentuximab-Vedotín +
TPH alogénico

Recidivas de riesgo estándar:
Vinblastina durante 2 años

RECIDIVAS

ESTRATEGIAS FUTURAS:

Nuevos inhibidores de ALK
Nuevos anticuerpos monoclonales
Anti PD-1 (Nivolumab)

CONCLUSIONES

- Aumento notable de la **supervivencia** en LNH pediátrico.
- Mejor conocimiento de la naturaleza de la enfermedad: Análisis profundo de **factores de riesgo**. Colaboración con patólogos y biólogos. Aplicación a tratamiento
- Fase inicial: Ausencia de medicamentos nuevos, pero cambios en **dosis, tiempo y tipo de administración**
- Fase actual: **Nuevos medicamentos** adaptados a alteraciones moleculares

MUCHAS GRACIAS

J. Colomer



O. Hartmann



J. Brines



J. Donat



Servicio de Pediatría
HCUV



Pacientes y familiares



COMITÉ LNH