

¿Vale la pena el esfuerzo de conseguir terapias innovadoras en 2L de Linfoma T?
¿Son mejor que la quimioterapia?

Dra. Laura Korin

Instituto Alexander Fleming
Buenos Aires, Argentina

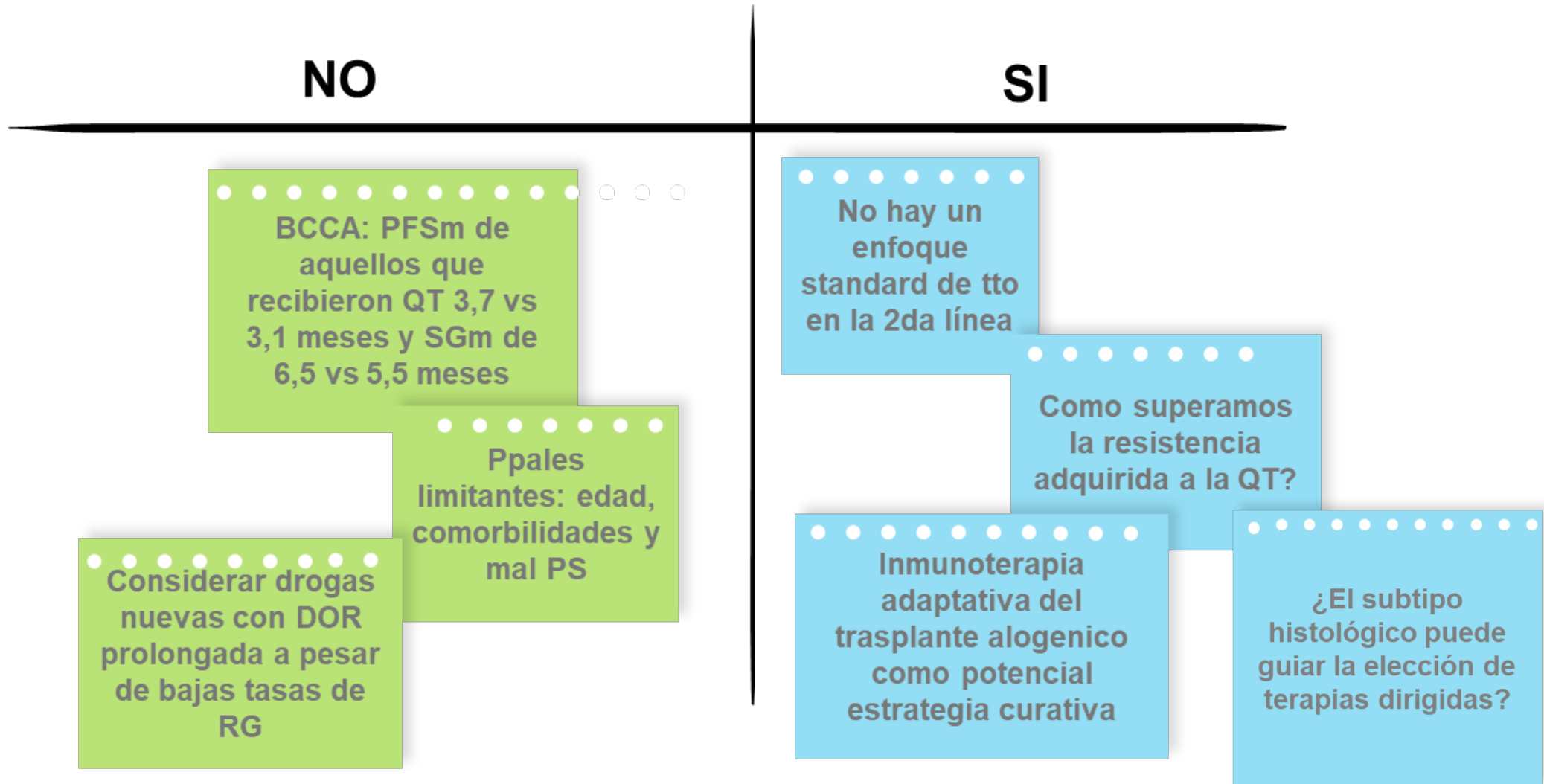
✕ [laura_korin](#)



Conflictos de interés (Dra Laura Korin)

Lugar de Trabajo	Instituto Alexander Fleming
Empleado	Instituto Alexander Fleming
Propiedad accionaria	N/A
Fondos de investigación	N/A
Honorarios por conferencia	Takeda, Pint-Pharma, Astra Zeneca, Roche, Abbvie, Knight, Scienza
Formar parte del comité de asesores	Takeda, Roche, Raffo, Pint-Pharma, Abbvie

Tengo intención curativa con este paciente?



Cómo superamos la quimioresistencia?

Perspectiva histórica:
-QT convencional
-Estrategia "prestada" de
linfomas B agresivos



Perspectiva basada en la
biología de la enfermedad:
-Drogas nuevas
-Relevancia puede variar
según el subtipo
histológico

simple
QT

- bueno
- bonito
- barato

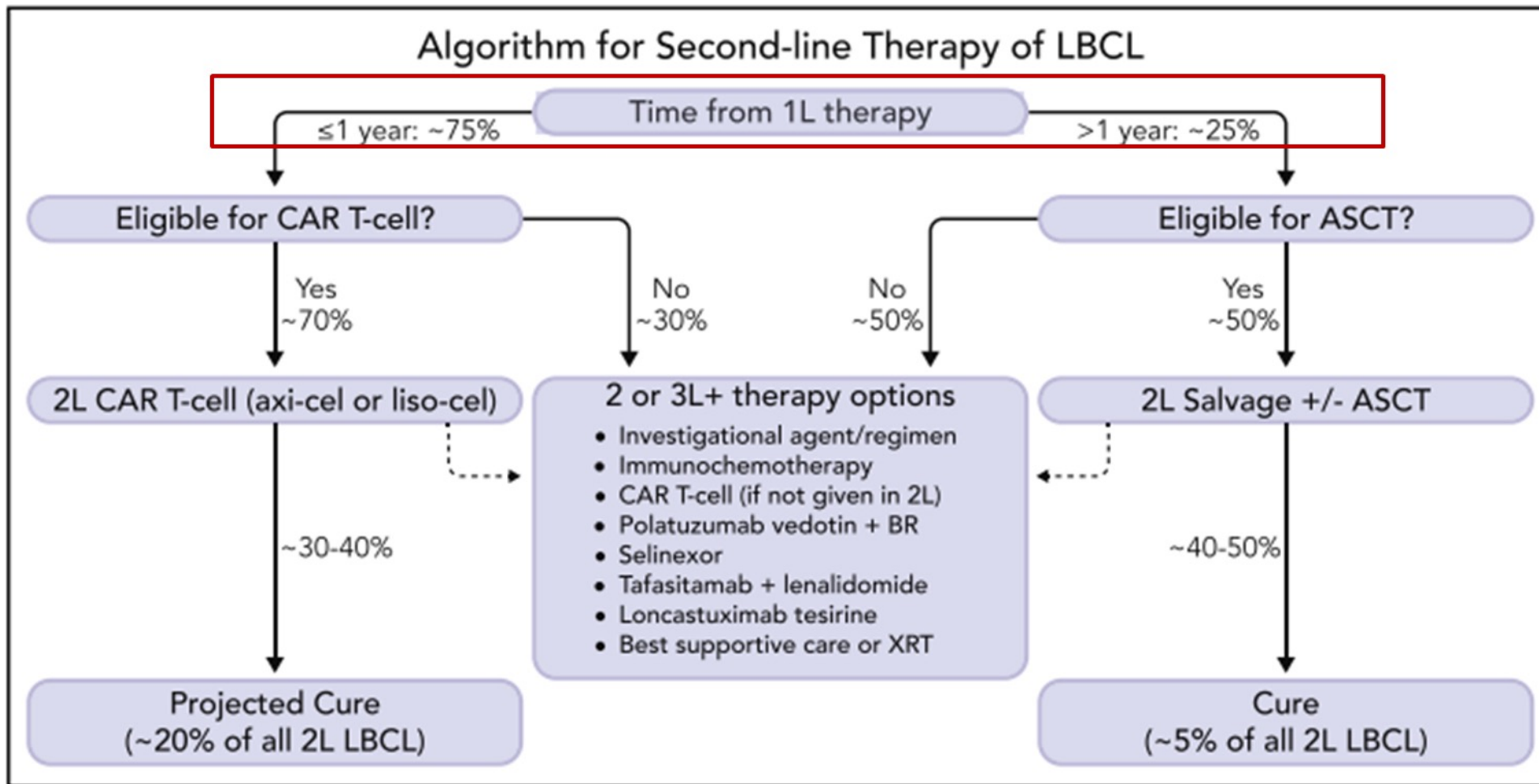
simple QT

simple QT

simple QT

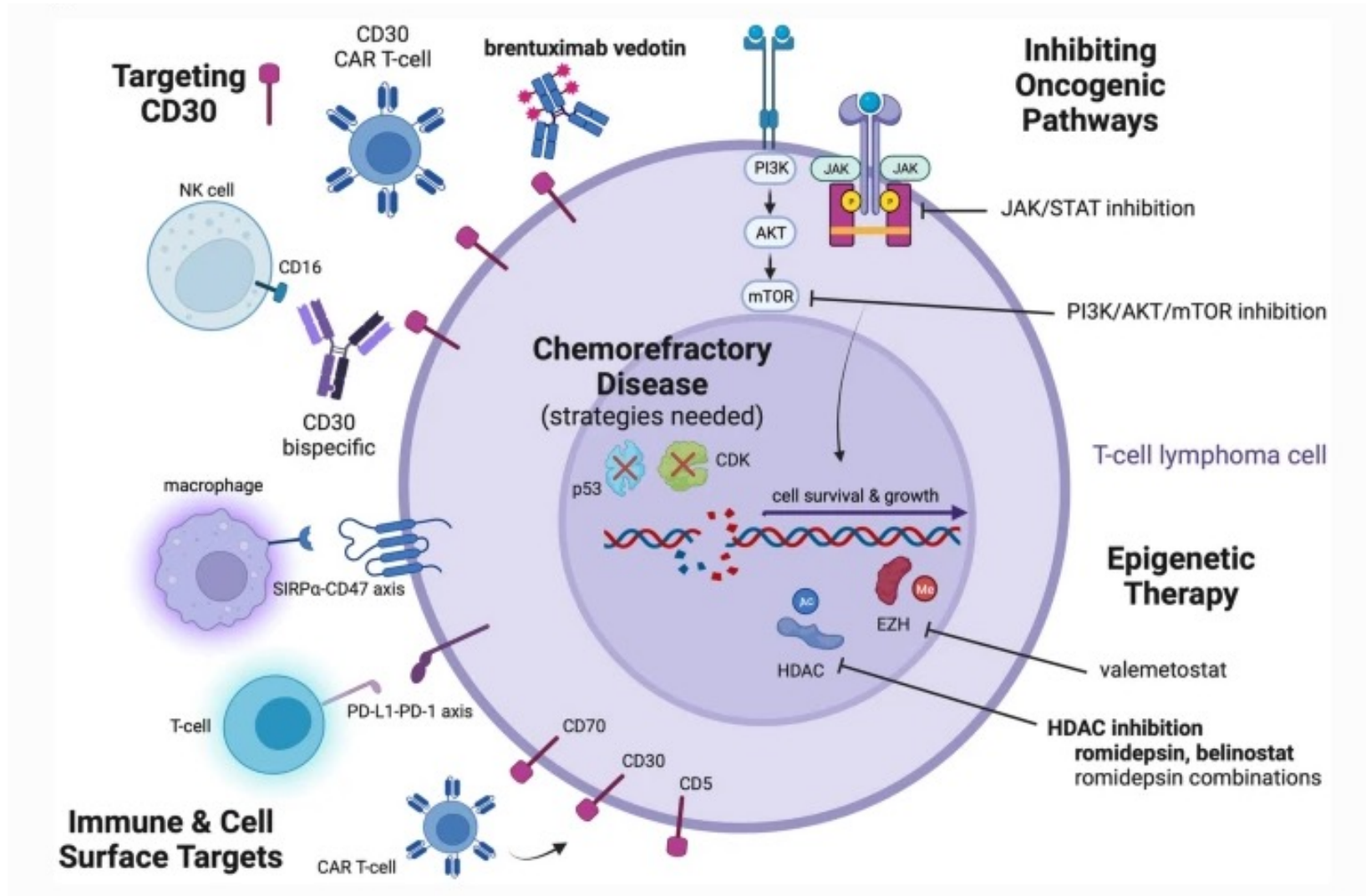


QT de rescate: estrategia “prestada” y **abandonada** en Linfomas B agresivos



OS, median in months	NR	23.7	19.7	19.9	NR	18.4
OS HR (95% CI)	0.708 (0.515-0.972)†		NR		0.51 (0.26-1.004)	

Estrategias basadas en la biología de la enfermedad



Drogas nuevas vs QT convencional

Registro COMPLETE:

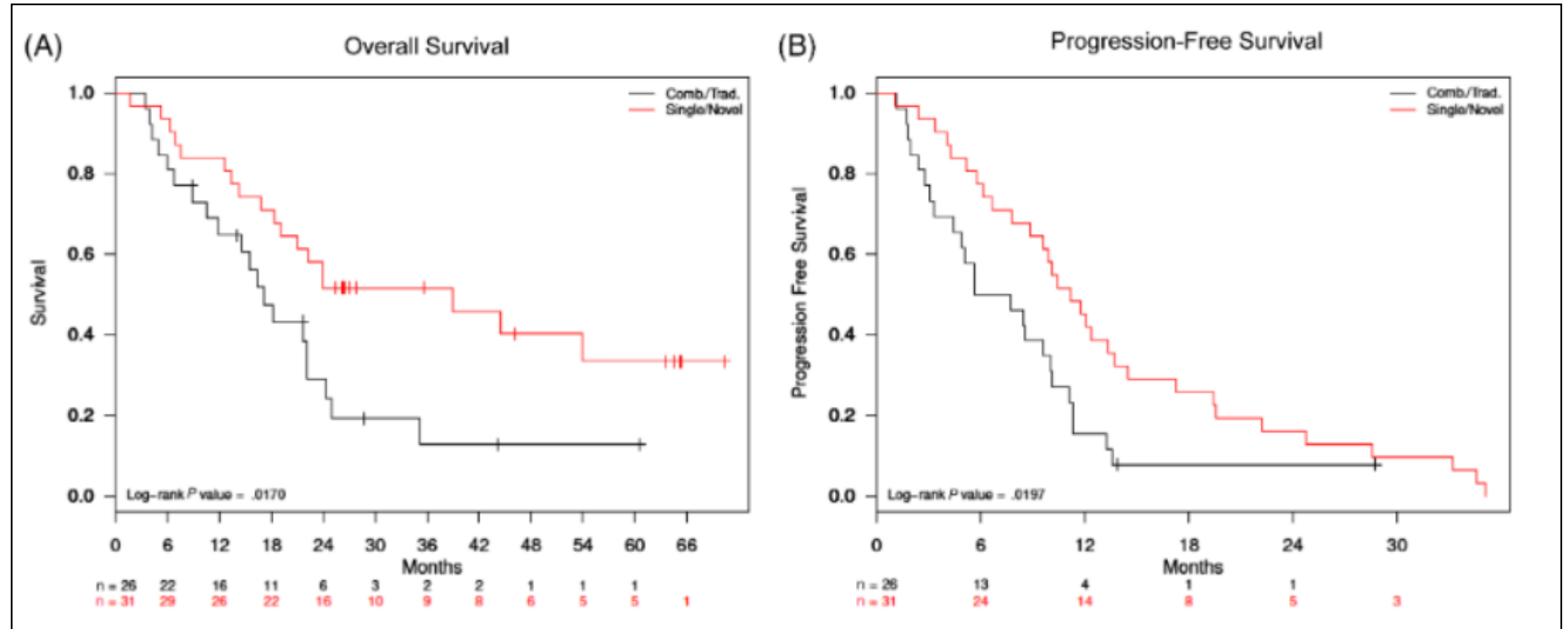
n: 57 pac r/r al tto QT inicial

Tto de rescate:

-46% QT combinada

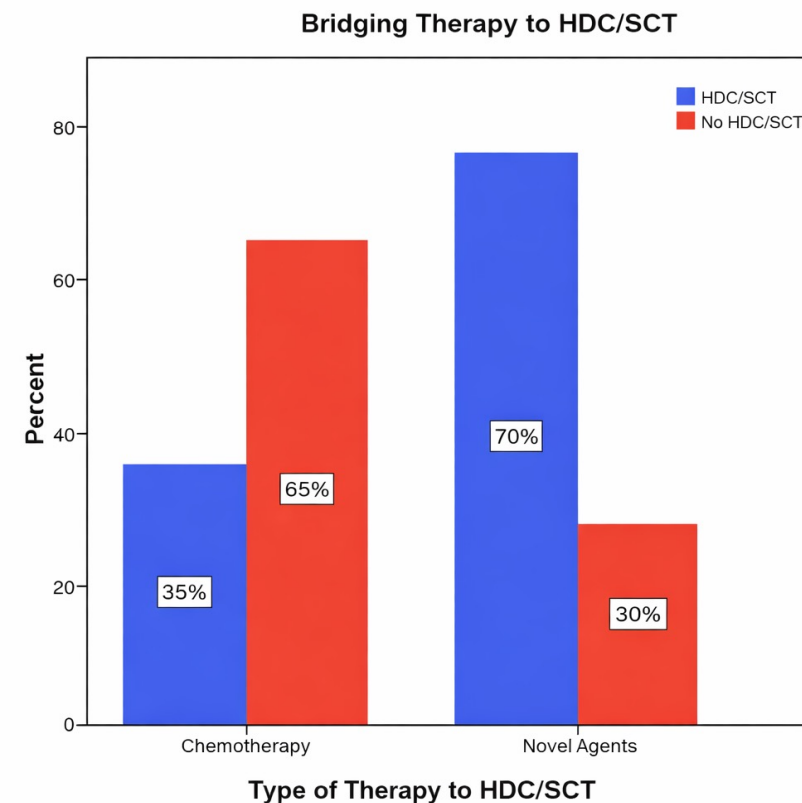
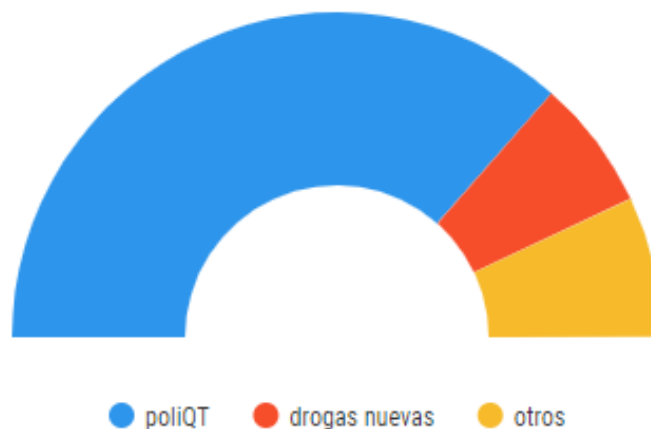
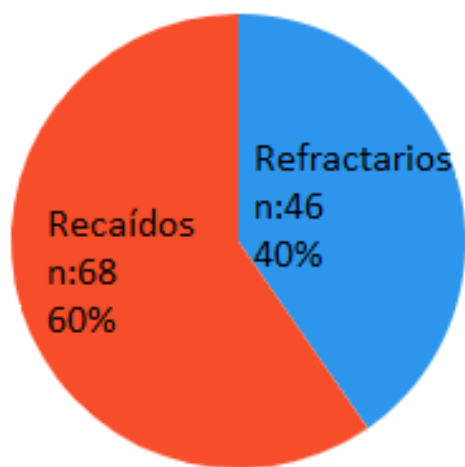
-54% Drogas nuevas

Tasas de rta y curvas de supervivencia > con monoterapia con drogas nuevas



Drogas nuevas vs QT convencional

Outcomes en pacientes tratados con intención curativa



Response to Second-line Therapy:

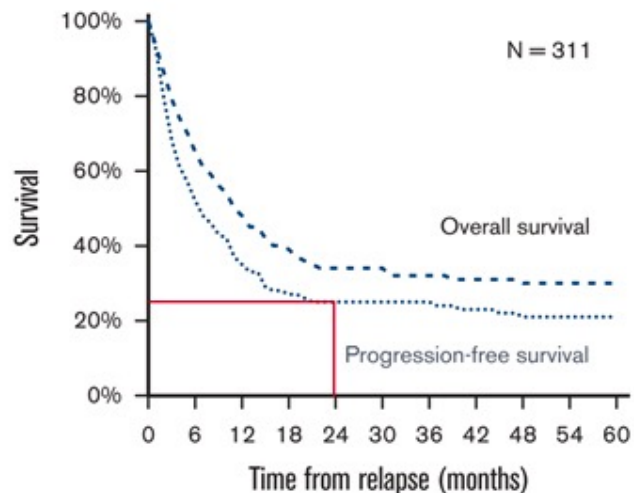
- Overall response rate (ORR): 61% (24% CR; 37% PR); Relapse > refractory (ORR 81% vs 41%, p=0.002)
 - GDP: ORR 61% (17% CR; 44% PR)
 - BV: ORR 75% (25% CR; 50% PR)

Treatment and outcome in relapsed peripheral T-cell lymphoma

Netherlands Cancer Registry

- Patients ≥ 18 years
- ALCL, AITL, PTCL-NOS
- Period of diagnosis 2014-2019
- N = 821 newly diagnosed
- ➔ N = 311 relapses
- ➔ N = 243 treated at relapse

Survival analysis

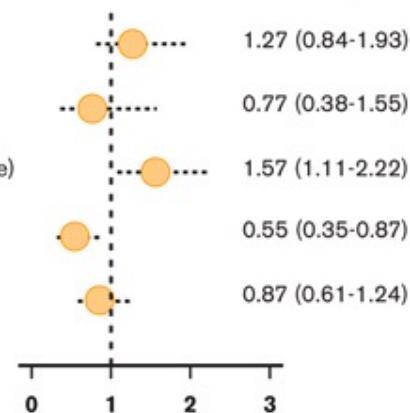


Multivariable analysis with IPI, stage, histological subtype, time until relapse, and 1st and 2nd line treatment

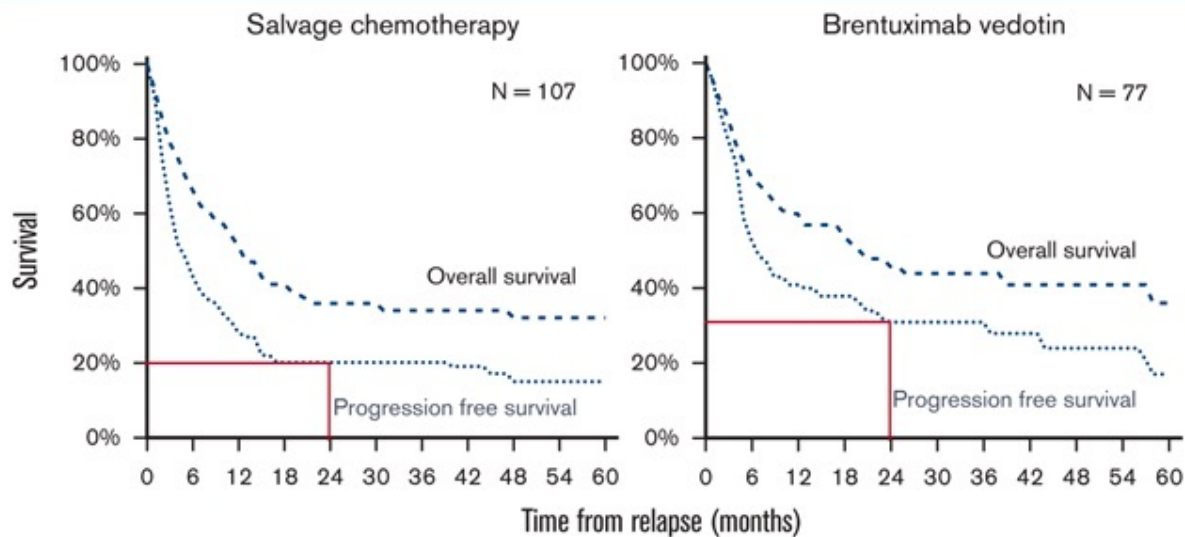
Risk of second relapse

- CHO(E)P-ASCT (vs. CHO(E)P+ASCT)
- Other therapy (vs. CHO(E)P+ASCT)
- 0-12 mo. to relapse (vs. > 12 mo. to relapse)
- Brentuximab vedotin (vs. DHAP/GDP)
- Other therapy (vs. DHAP/GDP)

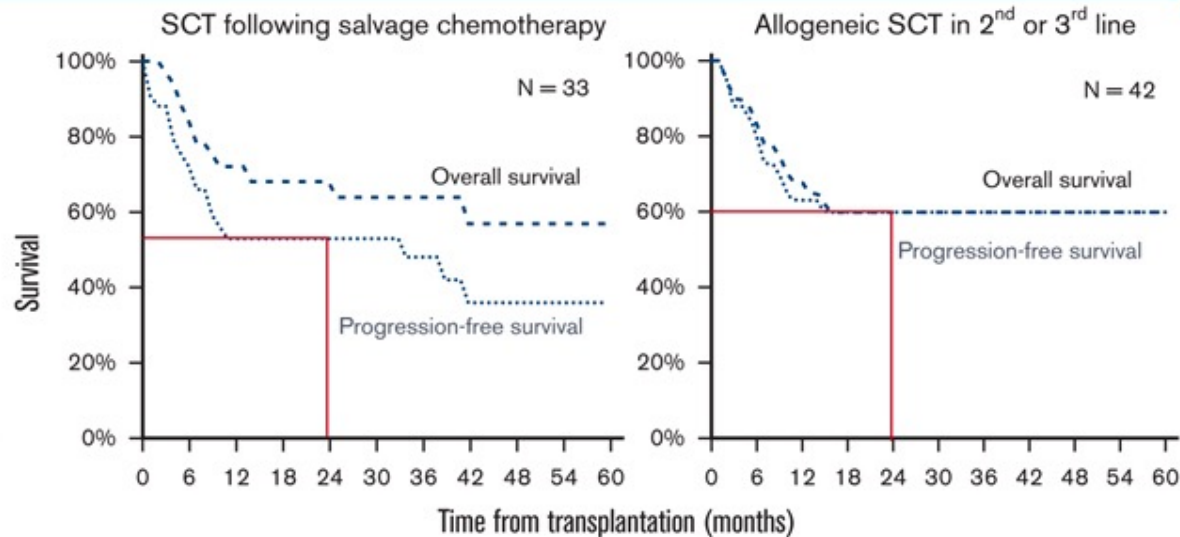
Hazard ratio (95% CI)



Second-line treatment



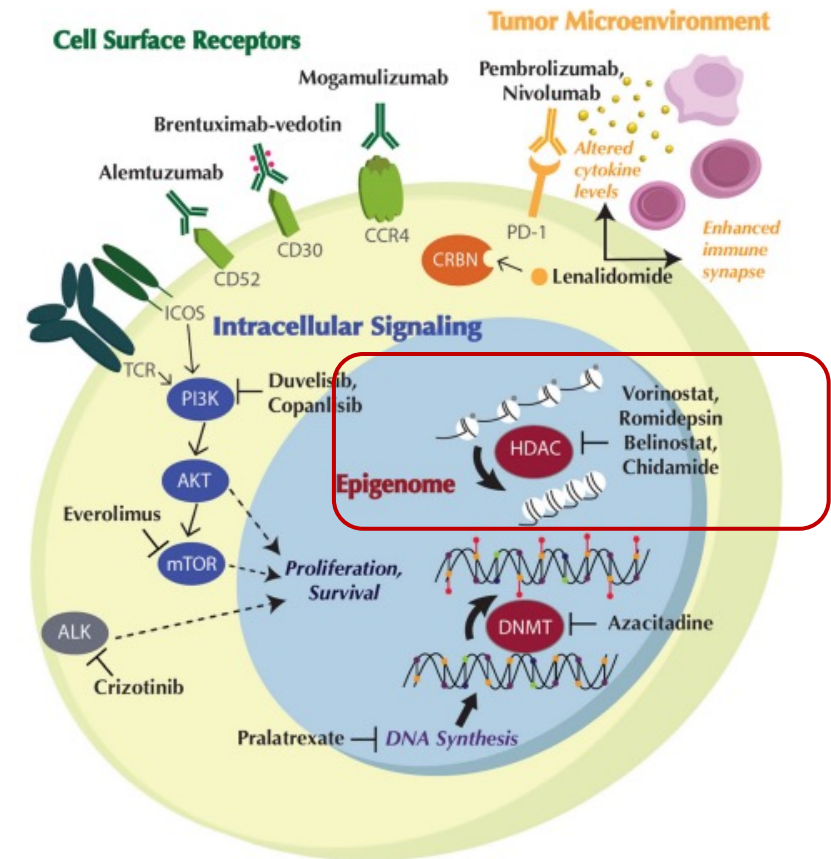
Hematopoietic transplantation (consolidation)



¿El subtipo histológico puede guiar la elección de terapias dirigidas?

Terapia epigenética para linfoma T angioinmunoblastico o linfoma T con fenotipo TFH

- Mayor incidencia de mutaciones en genes que regulan la función epigenética
 - Mutación de TET2 (80%)
 - Mutación de DNMT3A (20%)
 - Mutación de IDH2 (25-30%)



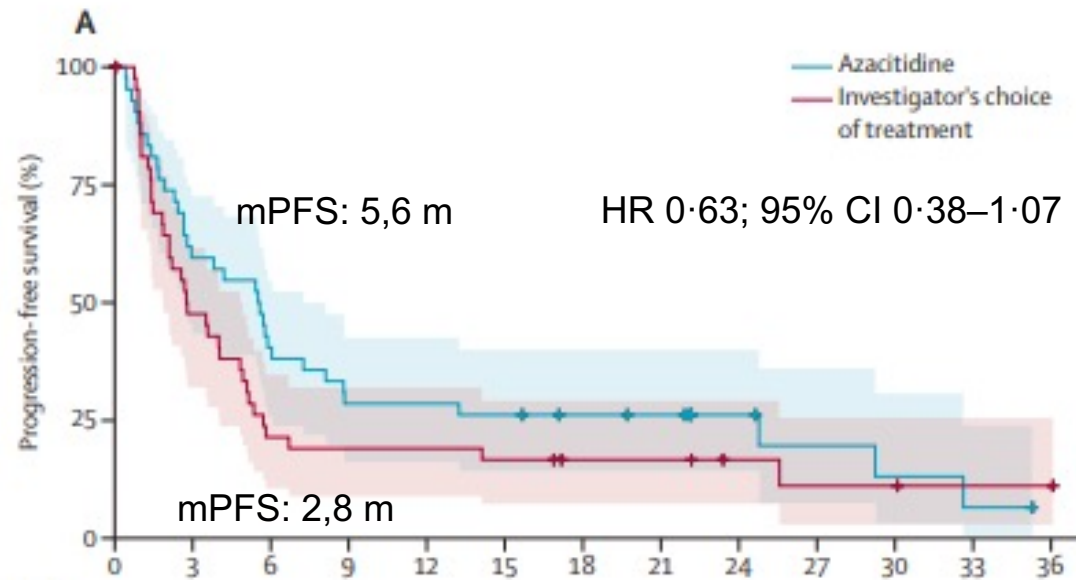
¿El subtipo histológico puede guiar la elección de terapias dirigidas?

Study	Agent	N	ORR, %	CR, n (%)	Median PFS, mo	Median OS, mo	Median DOR, mo
PROPEL ^[1]	Pralatrexate	109	29 AITL: 8	12 (11)	3.5	14.5	10.1
Phase II trial ^[2,3]	Romidepsin	130	25 AITL: 30	19 (15)	20 (w/response)	30 (w/response)	28
BELIEF ^[4]	Belinostat	120	25.8 AITL: 45	10.8	1.6	7.9	13.6
Phase II trial ^[5]	Brentuximab (ALCL only)	58	86	66	20	NR	25.6
Phase II trial ^[6]	Chidamide*	256	39	10.5	129 days	--	148 days

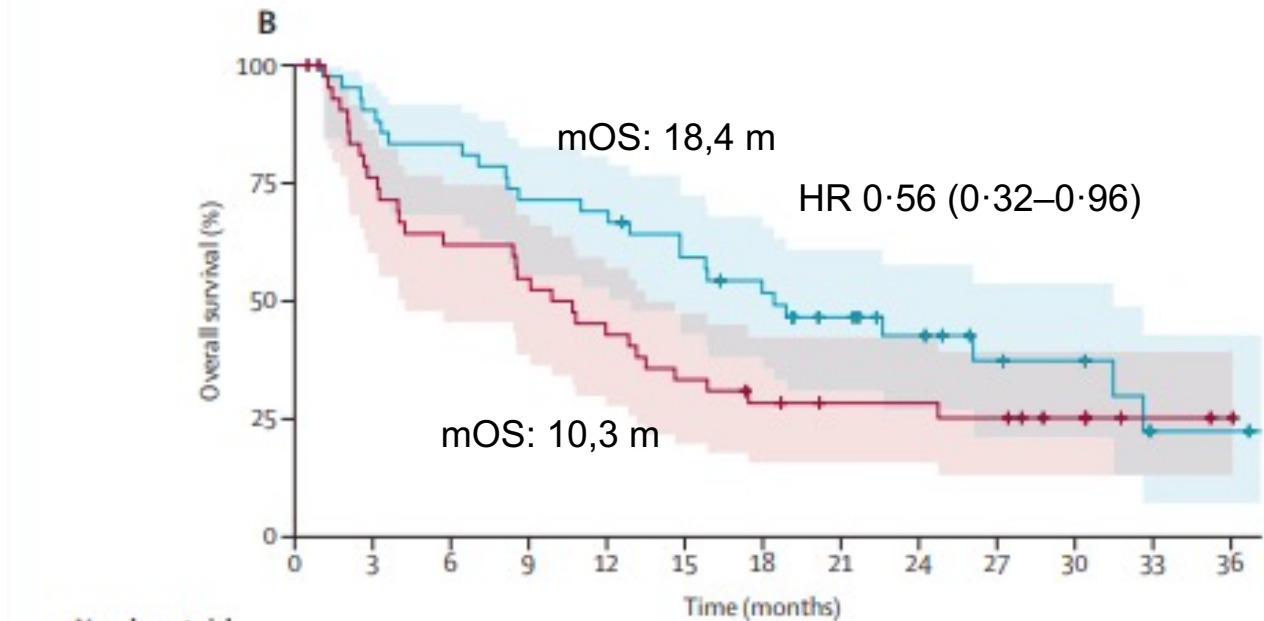
*Chidamide approved in China only.

1. O'Connor. J Clin Oncol. 2011;29:1182. 2. Coiffier. J Clin Oncol. 2012;30:631. 3. Coiffier. J Hematol Oncol. 2014;7:11. 4. O'Connor. J Clin Oncol. 2015. 5. Pro. Blood. 2017;130:2709. 6. Shi. J Hematol Oncol. 2017;10:69.

Azacitidina VO en pacientes con linfoma TFH R/R: Oracle study

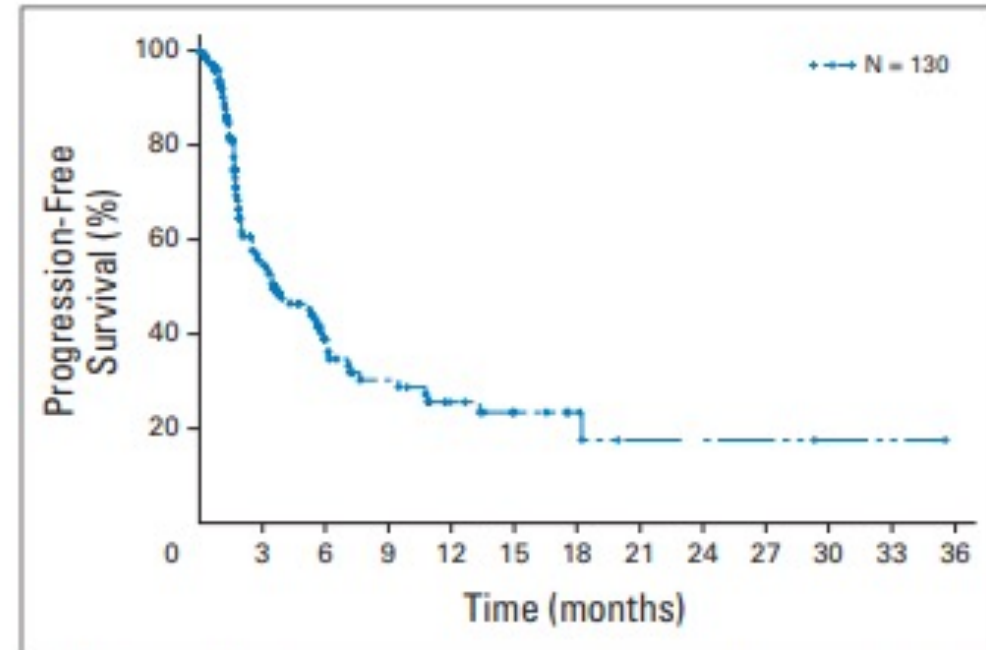
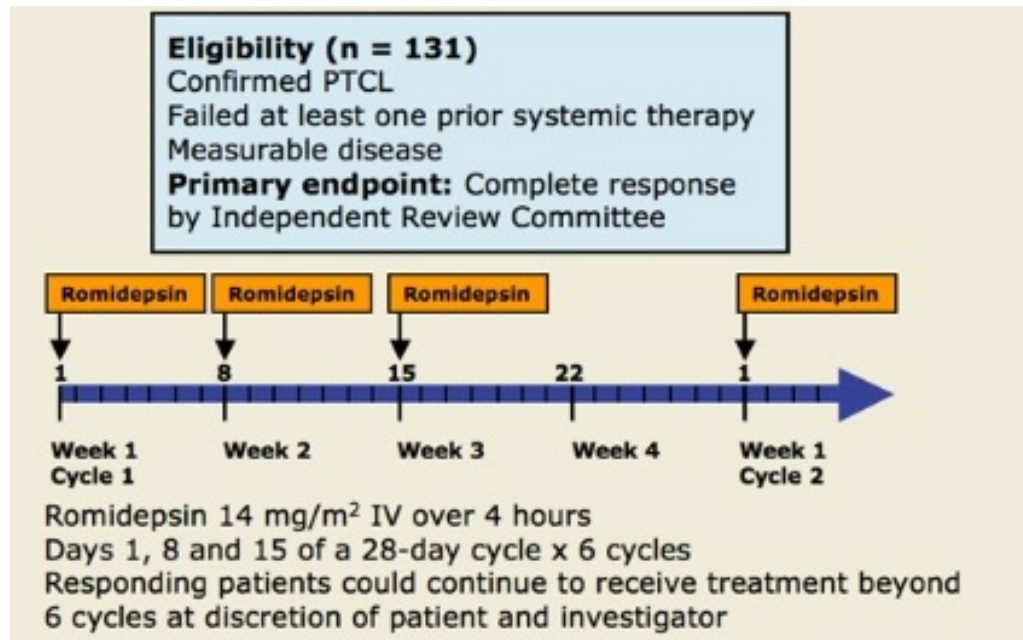


Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Azacitidine	42 (0)	17 (0)	12 (0)	9 (2)	5 (6)	2 (7)	0 (8)						
Investigator's choice of treatment	44 (0)	9 (2)	8 (2)	5 (4)	3 (6)	2 (6)	1 (7)						



Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Azacitidine	42 (0)	35 (0)	29 (0)	20 (2)	11 (8)	6 (12)	2 (14)						
Investigator's choice	44 (0)	26 (2)	18 (2)	11 (3)	9 (5)	5 (8)	1 (12)						

Romidepsin en pacientes con linfoma T R/R

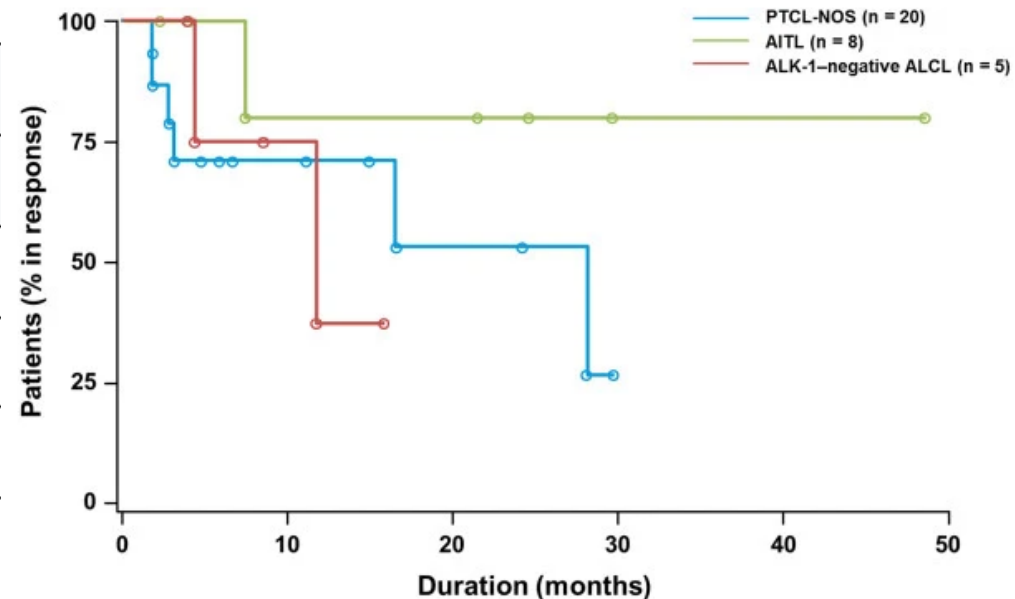


SLPm: 4 meses
SLPm para pac en RC: 18 meses
DORM: 17 meses

Romidepsin en pacientes con linfoma T R/R

T follicular helper phenotype predicts response to histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma

Response
Overall (n = 127)
Single agent (n = 97)
Combinations (n = 30)



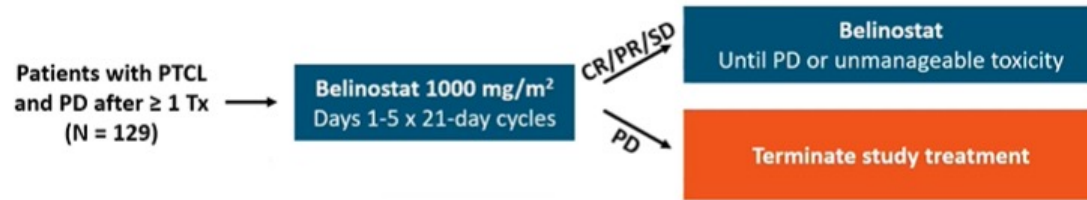
CR, n/total (%)	P*
10/51 (19.6)	.0035
3/38 (21.0)	.0371
2/12 (16.6)	.0717

Ghione et al. *Blood Adv* (2020) 4 (19): 4640–4647.

Coiffier et al. *Journal of Hematology & Oncology* 2014, 7:11

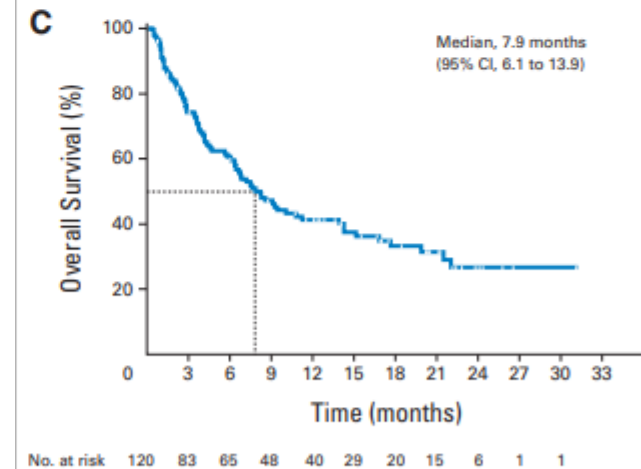
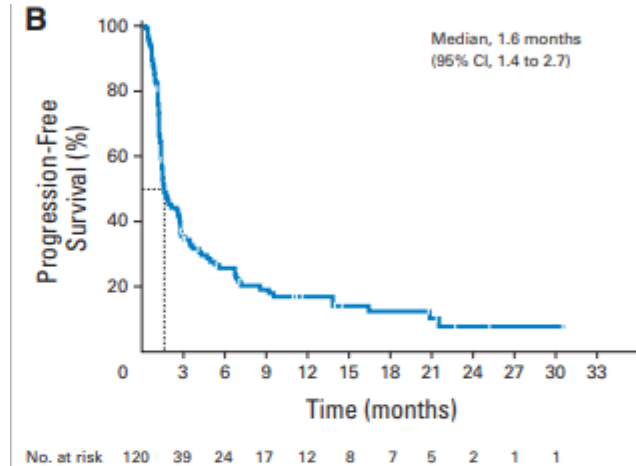
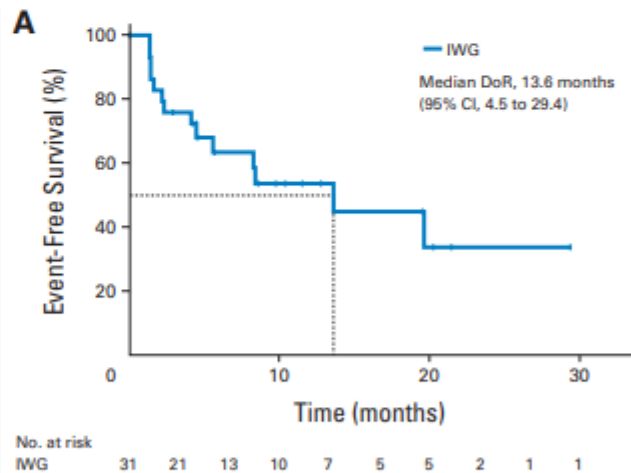
Belinostat en pacientes con linfoma T R/R: BELIEF study

- International, open-label, single-arm phase II study



- Exploratory analyses conducted to determine response by PTCL subtype
- ORR (primary endpoint; n = 120 evaluable patients): 26%
-CR: 11%

All patients*	n = 120
Overall response rate	26%
Median progression-free survival	1.6 months
Patients with AITL*	
Overall response rate	46%
Median progression-free survival (n = 22)	4.2 months



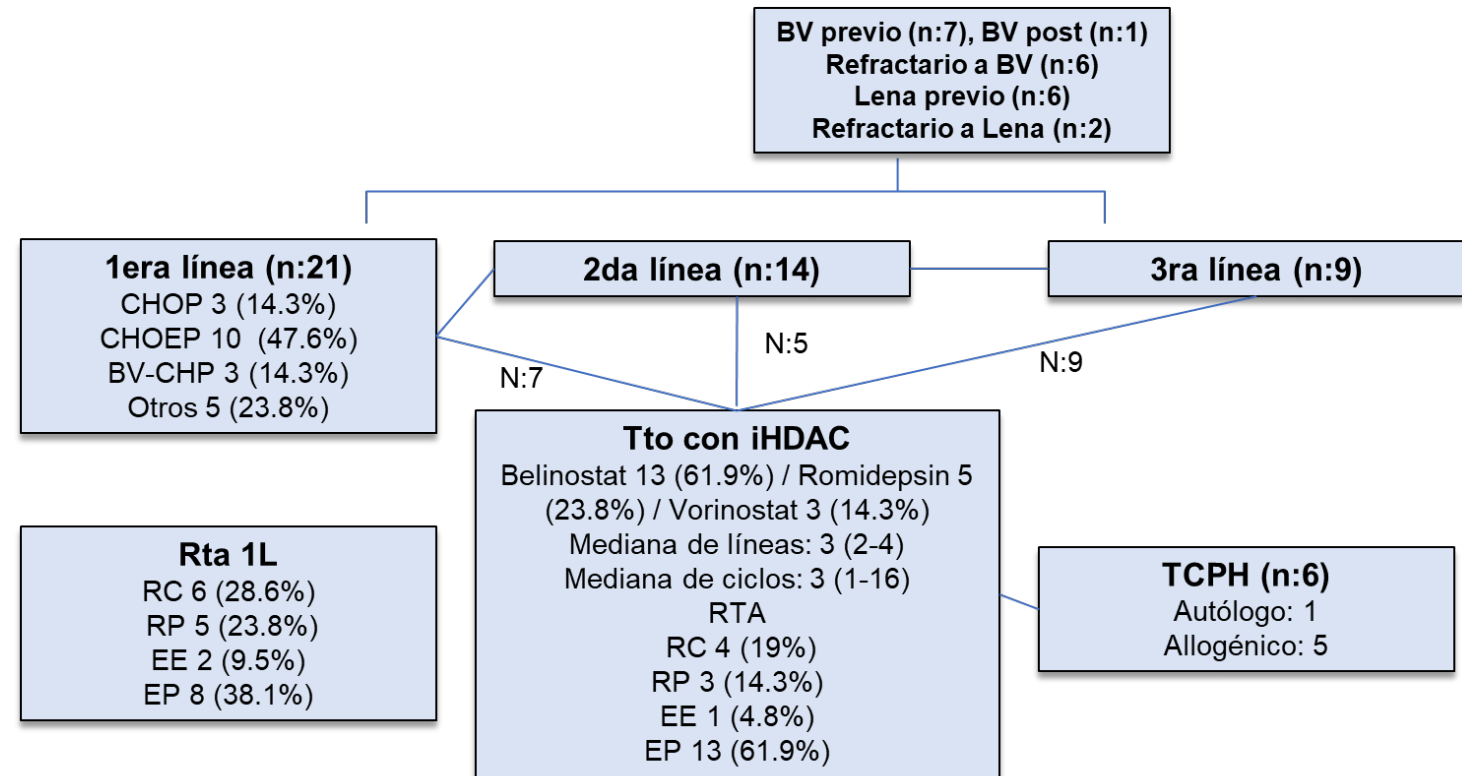
Resultados de la vida real de los inhibidores de histona deacetilasa en linfoma T periférico recaído/refractario: estudio retrospectivo multicéntrico de Argentina

Laura Korin¹ Lorena Fiad² Fernando Warley³ Jose Trucco⁴ Sofia Rivarola⁵ Flavia Figueroa^{6, 7} Javier Romano⁸ Veronica Ventriglia⁸ Virginia Gilli⁹ Lucia Moreira¹⁰ Romina Montiveros¹¹ María Cecilia Foncuberta¹

¹ Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina, ² Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires, Argentina, ³ Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, ⁴ Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina, ⁵ Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, ⁶ Hospital Néstor Kirchner, Tucuman, Argentina, ⁷ Inizio, Tucumán, Argentina, ⁸ Hospital Nacional Posadas, Buenos Aires, Argentina, ⁹ Hospital San Martín de Paraná, Buenos Aires, Argentina, ¹⁰ Leben Salud, Cipolletti, Argentina, ¹¹ Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

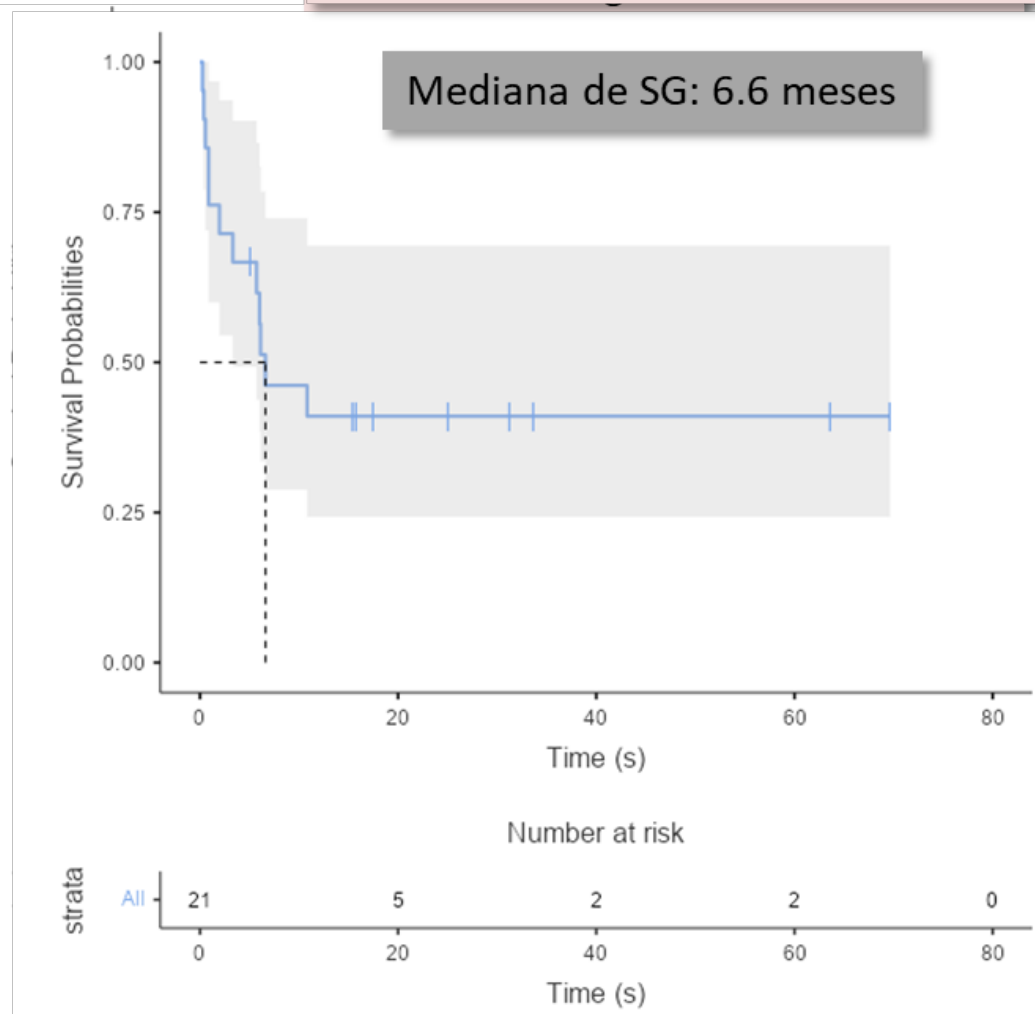
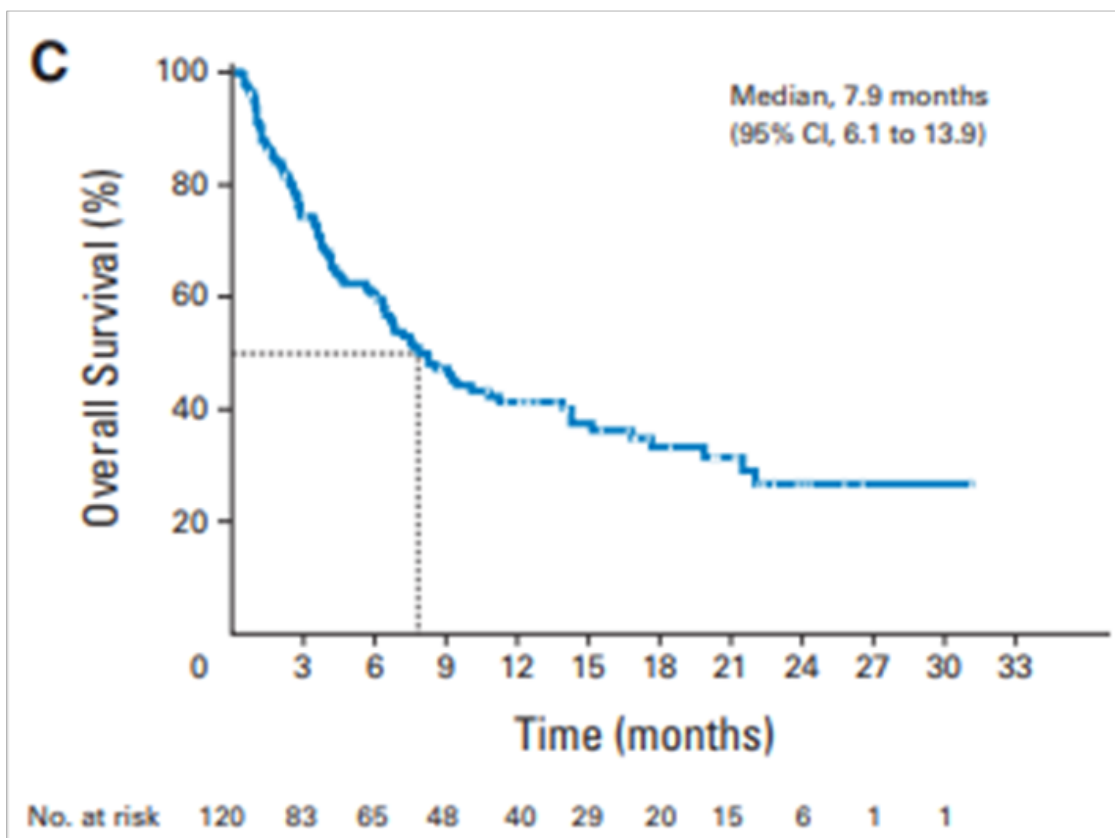
Características basales y diagrama de tratamiento

N (%)	21 (100)
Edad: mediana (rango) – años.	53 (18–77)
Sexo Femenino – n°. (%)	7 (33.3)
Estadio Ann Arbor III-IV– n°. (%)	20 (95.2)
ECOG PS ≥ 2 – n°. (%)	3 (14,3)
Subtipo Histológico- n°. (%)	
Angioinmunoblastico	6 (28.6)
LCTP NOS	7 (33.3)
Anaplásico ALK-	3 (14.3)
Anaplásico ALK+	1 (4.8)
Otro	4 (19)
IPI – n°. (%)	
Bajo	5 (25)
Intermedio-bajo	7 (35)
Intermedio-alto	5 (25)
Alto	3 (15)
PIT – n°. (%)	
0 variables	5 (25)
1 variable	6 (30)
2 variables	7 (35)
3-4 variables	2 (10)



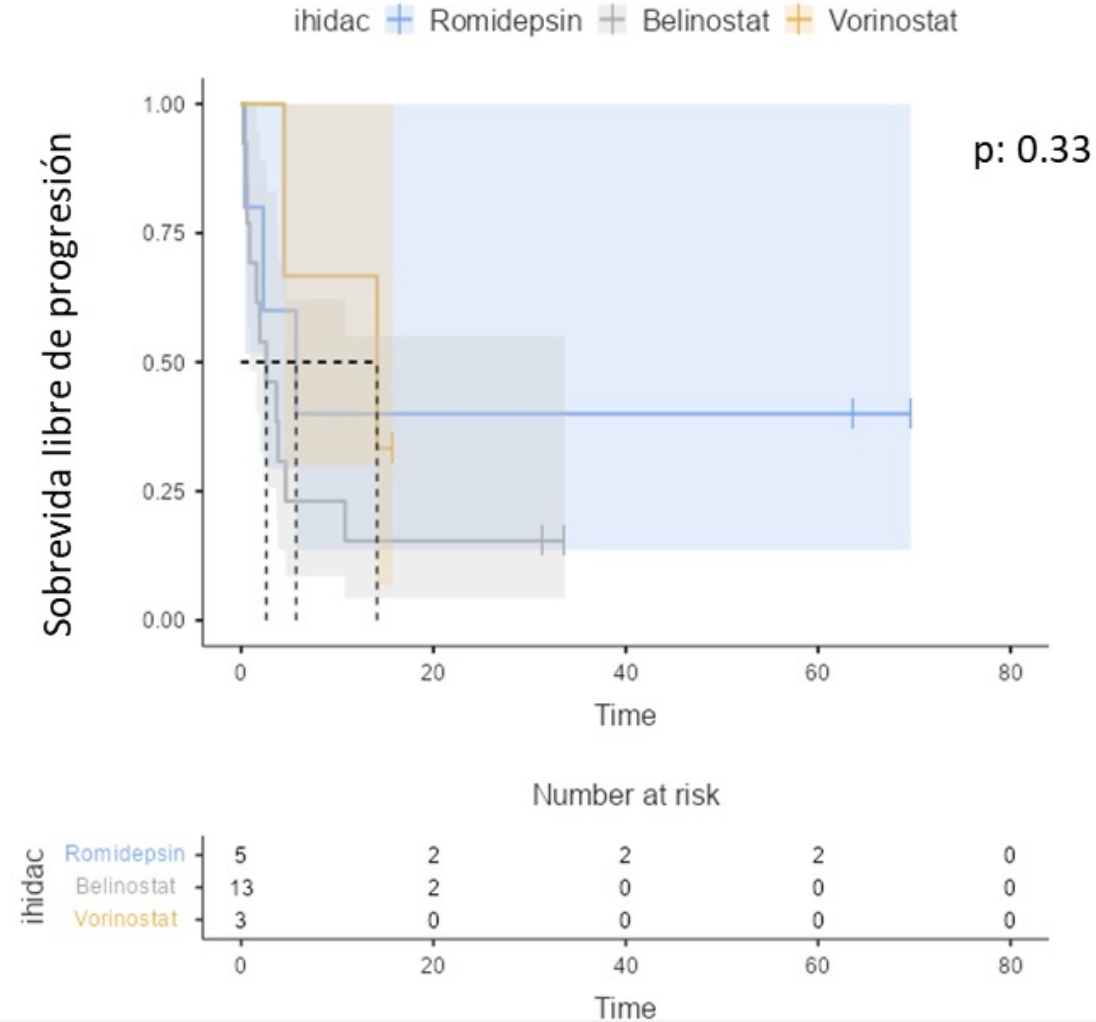
Sobrevida global de progresión

Mediana de seguimiento: 6.1 meses

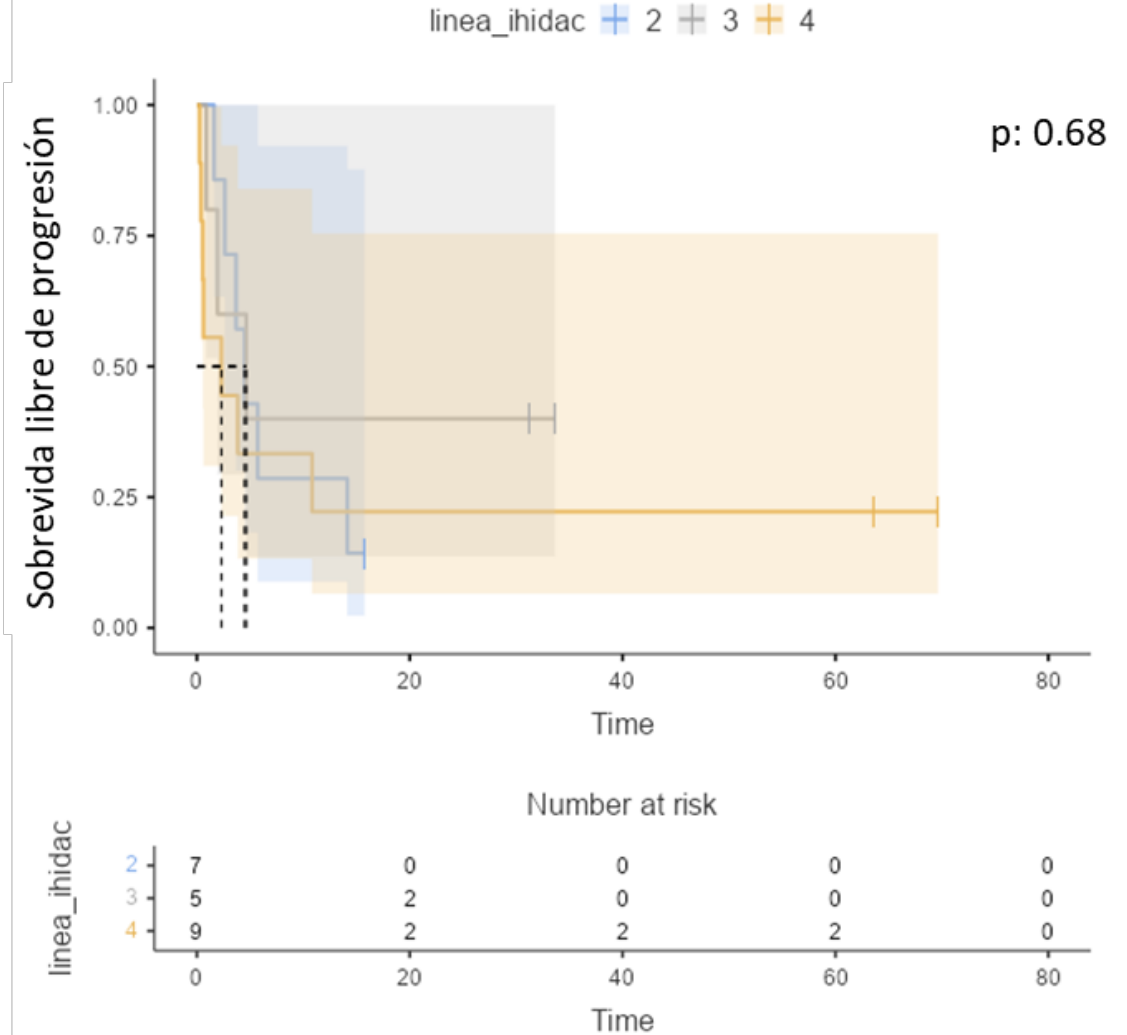


O'Connor Clin Oncol 2015 Aug 10;33(23):2492-9
 Karin JGM 2025
 Korn: ICML 2025

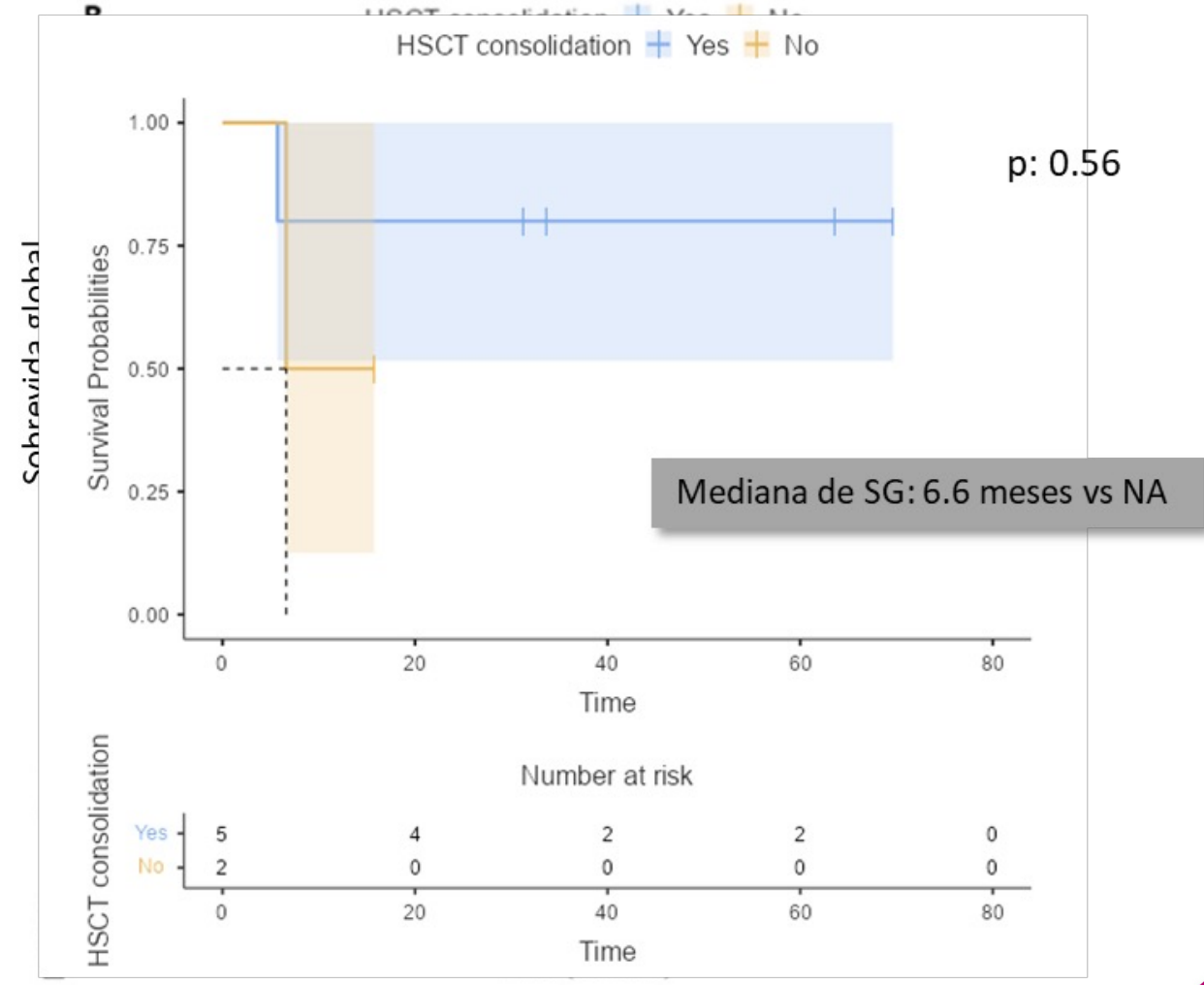
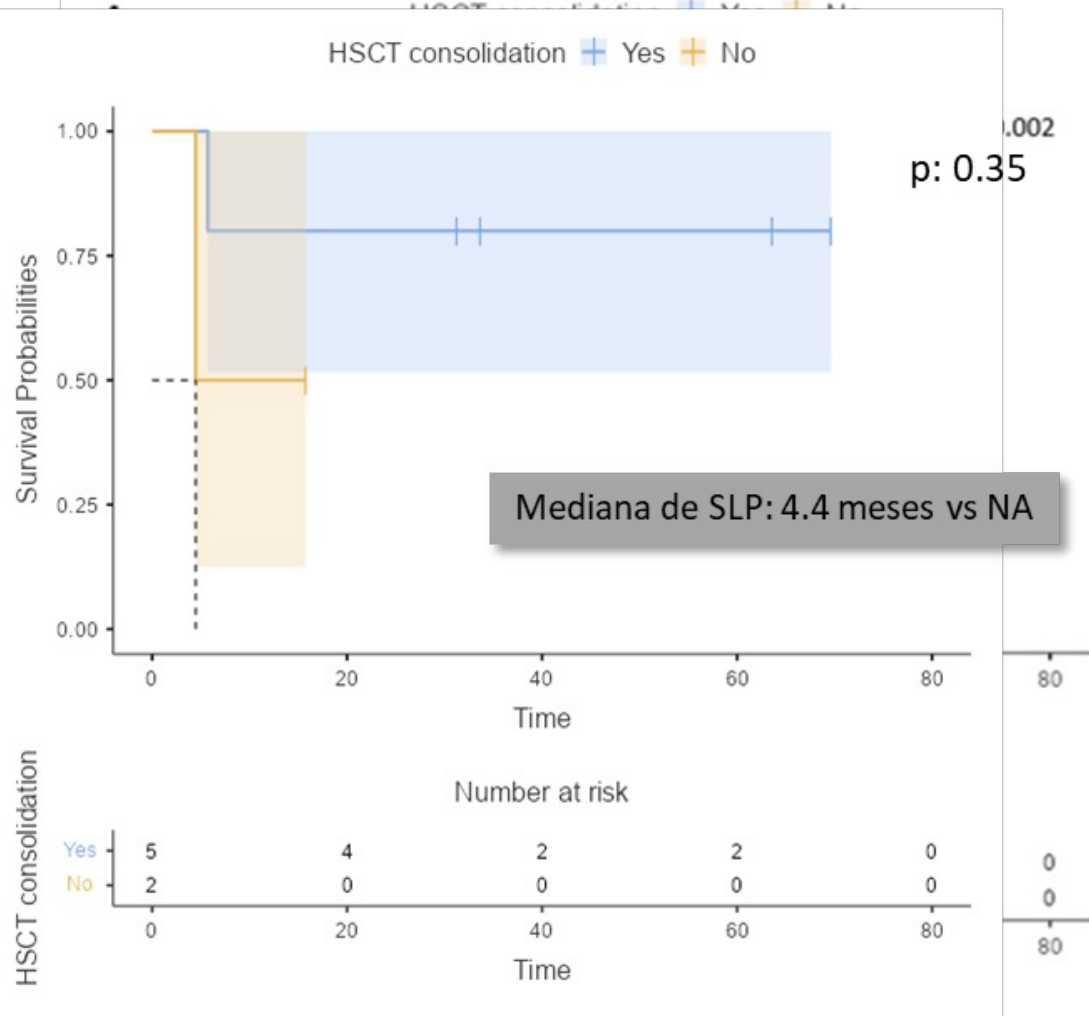
Impacto del subtipo de iHDAC




Impacto del núm líneas previas



Supervivencia según consolidación con TCTCP en subgrupo con rta a iHDAC



Debemos incorporar drogas innovadoras en 2L de linfomas T?....



Son las drogas blanco una buena alternativa para superar la resistencia adquirida a la QT en Linfoma T R/R?




El tratamiento de pacientes con LNH T R/R aún representa una necesidad clínica insatisfecha y no hay un gold standard de tto en este escenario.

No hay estudios randomizados que comparen QT vs terapias blanco dirigidas. Aunque los resultados desalentadores con el paradigma histórico de QT "empujan" en dirección a las drogas nuevas.

Varios estudios observacionales muestran beneficio en sobrevida de terapias innovadoras x sobre QT en pacientes con enf R/R, incluso como tratamientos puente a un TCPH.

Debemos incorporar drogas innovadoras en 2L de linfomas T?....




El subtipo histológico puede guiar la elección de las terapias blanco dirigidas?



El linfoma T angioinmunoblástico presenta alteraciones moleculares y epigenéticas recurrentes que lo convierte en un candidato ideal para terapias dirigidas

Si bien la presencia de mutaciones no siempre implica dependencia oncogénica ni garantiza respuesta a inhibidores selectivos, la mayor tasa de respuestas globales y de RC en este subtipo histológico vs otros subtipos de linfoma T periférico sugieren una mayor sensibilidad biológica a estas estrategias.

Debemos incorporar drogas innovadoras en 2L de linfomas T?....




Los resultados de las terapias blanco dirigidas se reproducen en la vida real?




Las tasas de supervivencia en un estudio de la vida real en LCTP R/R en Argentina son similares a las publicadas en ensayos clínicos pivotaes, a pesar de tratarse de pts fuertemente pretratados. No se identificaron factores pronósticos significativos respecto del subtipo de iHDAC ni del número de líneas previos. Los pts que respondieron al iHDAC y luego consolidaron con TCPH mostraron resultados especialmente alentadores, enfatizando el papel de estos agentes como un posible puente hacia el TCPH como es el caso de nuestro paciente.


Debemos incorporar drogas innovadoras en 2L de linfomas T?....



Son las drogas blanco una buena alternativa para superar la resistencia adquirida a la QT en Linfoma T R/R?



El subtipo histológico puede guiar la elección de las terapias blanco dirigidas?



Los resultados de las terapias blanco dirigidas se reproducen en la vida real?





 [laura_korin](#)

