

# PONENCIAS



## V JORNADAS GRANEL - GAMM

Córdoba, 11 y 12 de mayo de 2023  
Sede: Hotel Córdoba Center



# ÍNDICE

## Bloque 1: SESIÓN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

<b>Linfoma de Hodgkin Clásico en adolescente y adulto joven (AYA-HL). Distintas aproximaciones en el abordaje terapéutico y seguimiento de largos supervivientes</b> .....	6
<i>Dra. Verónica Celis Passini. Hospital Sant Joan de Dèu. Barcelona</i>	
<b>Inmunosenescencia y fragilidad en IHC en edad avanzada: nuevos agentes en IHC en primera línea y recaída/refractario</b> .....	14
<i>Dra. Francisca Hernández Mohedo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	

## Bloque 2: SESIÓN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

<b>Tratamiento de primera línea</b> .....	20
<i>Dra. Ángeles Medina Pérez. Hospital Costa del Sol. Marbella</i>	
<b>Nuevos tratamientos en Leucemia linfocítica crónica B en recaída o refractaria</b> .....	24
<i>Dra. Fátima de la Cruz Vicente. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	
<b>Abordaje terapéutico de la transformación de Richter</b> .....	26
<i>Dr. Eduardío Ríos Herranz. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla</i>	

## Bloque 3: LINFOMA B DIFUSO CÉLULAS GRANDES 2ª LÍNEA

<b>Papel del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos</b> .....	28
<i>Dr. Pedro González Sierra. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	
<b>Terapia CAR-T en 2ª línea en linfoma B difuso de células grandes</b> .....	32
<i>Dra. Nuria Martínez Cebrián. Hospital Clínic Barcelona</i>	
<b>Tratamientos alternativos</b> .....	38
<i>Dr. Guillermo Rodríguez García. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	

## Bloque 4: GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL (GMSR). UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR

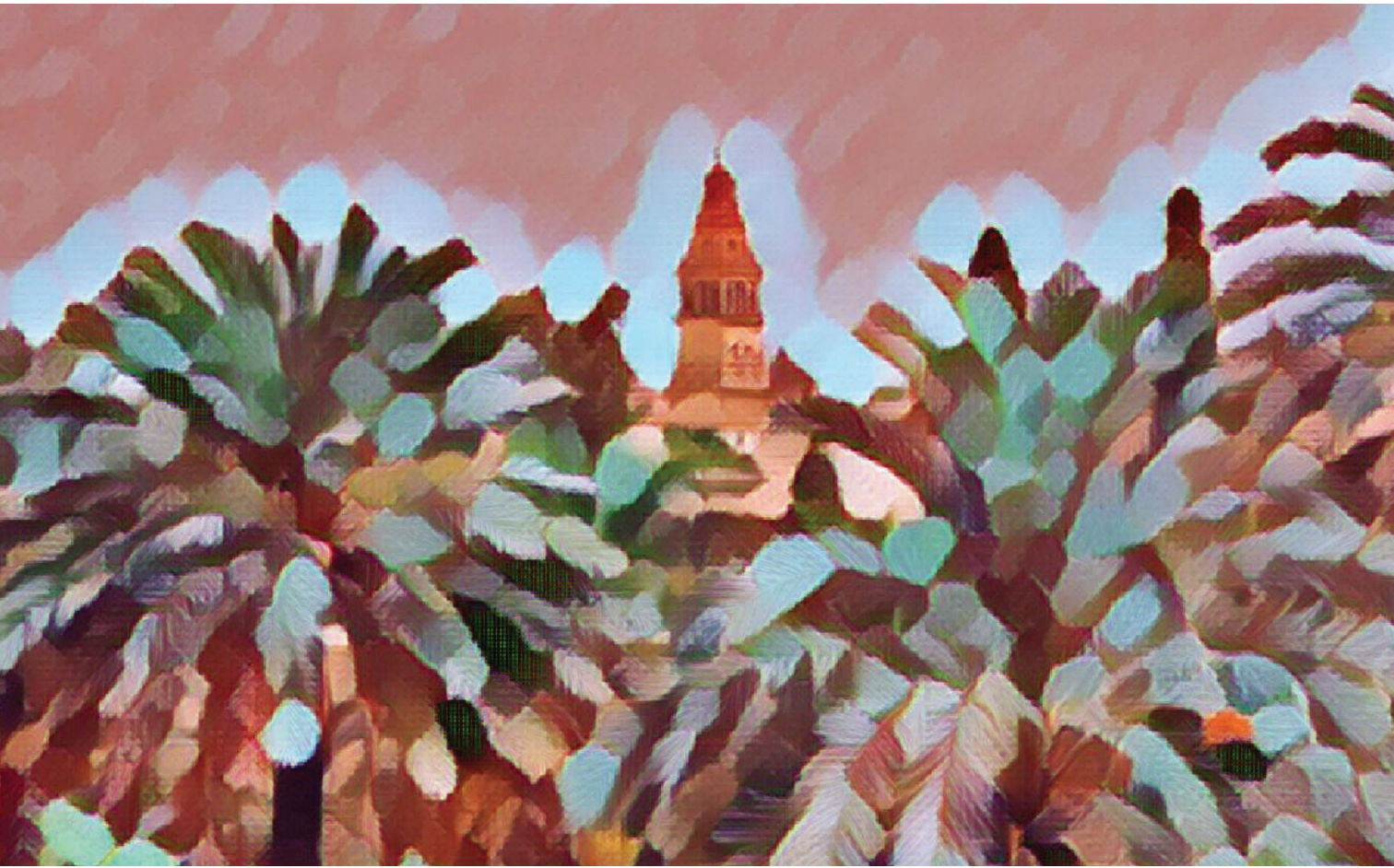
<b>¿Qué debemos saber de la GMSR?</b> .....	40
Dra. Isabel García Cabrera. <i>Hospital Universitario San Cecilio. Granada</i>	

## Bloque 5: NUEVAS TERAPIAS: BUSCANDO LA CURACIÓN DEL MIELOMA

<b>Qué debemos saber de los biespecíficos. Manejo práctico. Experiencia en el Hospital Costa del Sol</b> ..	44
Dra. María Casanova Espinosa. <i>Hospital Costa del Sol. Marbella</i>	
<b>Nuevas moléculas</b> .....	52
Dr. Rafael Alonso Fernández. <i>Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid</i>	
<b>Actualización de la terapia CART en mieloma. ¿Para cuándo?</b> .....	58
Dr. Juan Luis Reguera Ortega. <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

<b>Sarcoma histiocítico diseminado <i>BRAF V600E</i> negativo con buena respuesta a tratamiento antiPD-1 en tercera línea</b> .....	64
Dr. Javier Camuña Correa. <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	
<b>Experiencia exitosa en paciente con linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico</b> ....	66
Dra. María Jiménez Moreno	
<b>Linfoma T helper folicular con clínica B de meses de evolución</b> .....	70
Dra. Beatriz Sagristà. <i>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla</i>	
<b>Manejo y evolución de paciente FIT con Linfoma T angioinmunoblástico y desarrollo de linfoma de Hodgkin</b> .....	76
Dr. Rubén Clavero López. <i>Hospital Regional Universitario de Málaga</i>	





Moderadora:

**Dra. Fátima de la Cruz Vicente**

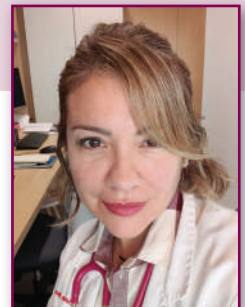
*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Bloque 1:

## **SESIÓN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO**

**Linfoma de Hodgkin Clásico en adolescente y adulto joven (AYA-HL). Distintas aproximaciones en el abordaje terapéutico y seguimiento de largos supervivientes**

**Dra. Verónica Celis Passini**  
*Hospital Sant Joan de Dèu. Barcelona*



## OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer la estratificación de riesgo actual del linfoma de Hodgkin en niños, adolescentes y adulto joven y su tratamiento de primera línea.
- Describir las estrategias de tratamiento emergentes para el linfoma de Hodgkin en este grupo etario tanto en primera línea como en rescate en recaídas.
- Identificar los efectos secundarios de las terapias actuales y las estrategias para prevenirlas

## I. INTRODUCCIÓN

Los linfomas malignos de la infancia son la tercera neoplasia maligna infantil más común después de la leucemia y los tumores cerebrales. Representan aproximadamente el 12 % de todas las neoplasias diagnosticadas en niños menores de 15 años y hasta el 15% en niños y adolescentes menores de 20 años. (Figura 1) (1)

El linfoma maligno es una proliferación clonal de una célula linfocítica alterada que tiene su origen fuera de la médula ósea. Incluyen el linfoma de Hodgkin (LH) y los linfomas no Hodgkin (LNH), dos entidades que presentan una biología y tratamiento con más diferencias que similitudes, por lo que se tratarán por separado en este tema.

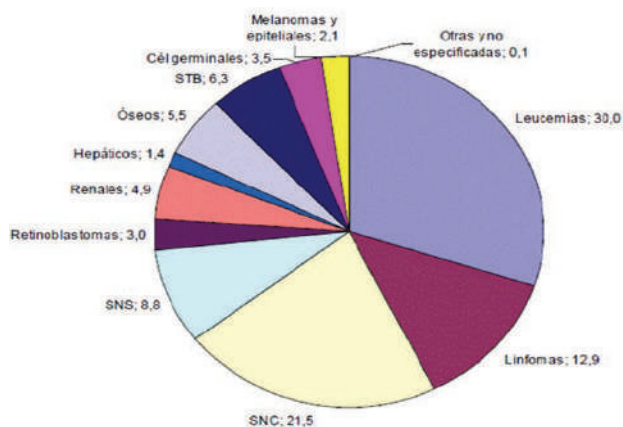
## II. LINFOMA DE HODGKIN

### 1. Epidemiología y factores de riesgo

El LH representa el 7% de las neoplasias en la edad pediátrica y el 1% de la mortalidad debida al cáncer infantil. Es más frecuente en adolescentes que en niños. La incidencia del LH es mucho mayor en los niños blancos no hispanos que en otras razas / etnias. (2,3)

Se cree que la fisiopatología del LH está relacionada con enfermedades infecciosas, inmunológicas y alteraciones cito-

**Figura 1:** Distribución de la incidencia del cáncer infantil en España (2018-2022)



genéticas. A diferencia de muchas otras neoplasias malignas pediátricas, no se conoce una clara anomalía citogenética.

### 2. Diagnóstico y estadiaje

El LH se presenta como una tumoración ganglionar no dolorosa en la región cervical, supraclavicular o mediastínica. La masa mediastínica está presente en el 75% de los casos, y en el 30% es "bulky", es decir, con un volumen superior a los 200 mL. Algunos pacientes pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos, que se conocen como síntomas B y tiene valor pronóstico. Otros síntomas que pueden aparecer son prurito generalizado, fatiga, anorexia y, en caso de masa mediastínica, puede haber tos, disnea, estridor, disfagia y síndrome de vena cava superior. (2,3)

Los exámenes complementarios incluirán una analítica básica y una radiografía de tórax. A diferencia del adulto, solo la velocidad de sedimentación globular (VSG), y el tener una masa bulky y/o signos B se han asociado a peor pronóstico.

El diagnóstico se completa con el estudio de extensión por tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia

magnética (RM) que nos permitirá clasificarla según el sistema de Ann-Arbor modificada por Costwold (Tabla 1 y Figura 2).

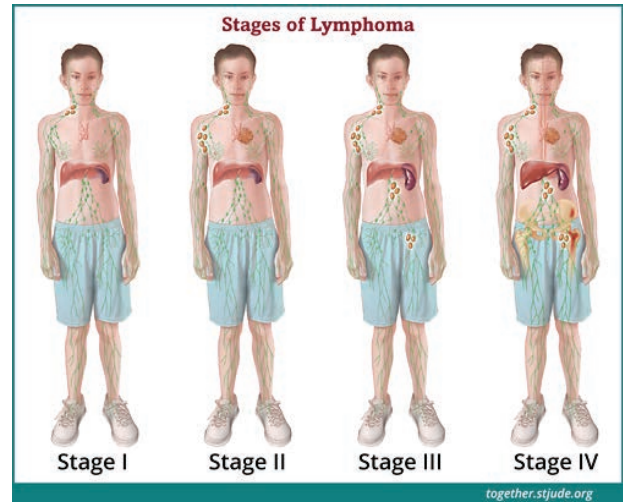
Después de la evaluación física y radiológica del paciente, se debe establecer el diagnóstico mediante la biopsia de uno o más ganglios linfáticos periféricos. El LH se caracteriza histológicamente por la escasa presencia de células malignas en el tumor (<1%) y la abundancia de células reactivas no malignas acompañantes, como linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. La clasificación de los Tumores de los Tejidos Linfoides y Hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce dos tipos de LH clínica y biológicamente distintos: el clásico (90-95% de los casos) y el nodular (5-10% de los casos), de predominio linfocítico. En el LH clásico, las células malignas se denominan células de Hodgkin cuando son mononucleares, células de Reed-Sternberg cuando son multinucleares o, en conjunto, células de Hodgkin Reed-Sternberg. Las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) suelen estar presentes en los pacientes con LH recién diagnosticado, aunque se desconoce el papel que juega el virus en el desarrollo del tumor.

La afectación de la médula ósea (MO) en el LH ocurre de forma nodular o parcheada, por lo que, a menudo, la biopsia o el

**Tabla 1: Clasificación de Ann-Arbor modificada por Costwold**

<p><b>Estadio:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Afectación de una única región ganglionar</li> <li>II. Afectación de 2 o más regiones ganglionares de un mismo lado del diafragma</li> <li>III. Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma</li> <li>IV. Afectación extranodal que no sea 'E'</li> </ol>
<p><b>Anotaciones a la definición de estadio:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A) Ausencia de síntomas B</li> <li>B) Síntomas B presentes: pérdida de peso inexplicable &gt; 10% en 6 meses, fiebre &gt; 38°C inexplicable persistentes o recurrente, sudoración nocturna masiva.</li> <li>C) Afectación extraganglionar contigua: el cáncer se ha extendido en un órgano o tejido adyacente fuera del sistema linfático.</li> </ol>

**Figura 2: Estadios del linfoma de Hodgkin.** [www.Together.saintjude.org](http://www.Together.saintjude.org)



aspirado de MO son negativos por lo que no se recomienda y el PET TC demostrado alta sensibilidad para su detección.

Antes de tratamiento se debe preservar la fertilidad, con preservación de semen u ovárica especialmente en pacientes con afectación a nivel abdominal o pélvico por el eventual uso de la radioterapia, además de ECG y analíticas completa. Actualmente, desde el 2023, la SEHOP (Sociedad Española de Hemato-oncología pediátrica) recomienda intensificar la quimioterapia a fin de evitar la radioterapia, por lo que la sugerencia de preservación de semen y tejido ovárico se recomienda a los pacientes de riesgo intermedio y alto.

### 3. Tratamiento y pronóstico

Los pacientes se clasifican en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto para planificar el tratamiento. La clasificación varía mucho entre los diversos grupos de investigación pediátrica, en general, se considera el estadio, el compromiso extra ganglionar, la presencia de síntomas B y otros factores de riesgo como la masa ( $\geq 200$  mL) o la VSG. (Tabla 2)



El tratamiento actual de primera línea consiste en varios bloques de quimioterapia, con o sin radiación, adaptado al grupo de riesgo. Se busca minimizar el riesgo de complicaciones tardías asociadas con la radioterapia como la enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca, neoplasias malignas secundarias sin reducir la tasa de curación. En Europa, la mayoría de países participan en el ensayo clínico EuroNet-PHL-C2 (NCT02684708) (*Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents*), multicéntrico, aleatorizado, para todos los pacientes menores de 18 años de LH clásico en primera línea, para investigar diferentes abordajes terapéuticos (intensidad de la quimioterapia o radioterapia) según el grupo de riesgo y la respuesta a tratamiento, con el fin de ajustarlo a las necesidades de cada paciente y reducir las complicaciones a largo plazo. Este ensayo clínico busca sobre todo disminuir la indicación de radioterapia intensificando la quimioterapia de consolidación, el racional se basa sobre todo en los resultados del ensayo previo EuroNet-PHL-C1. Todos los pacientes reciben inicialmente dos ciclos de quimioterapia con OEPA (vincristina, etopósido, doxorubicina y prednisona). A los pacientes con un resultado

negativo en la PET después de 2 ciclos de quimioterapia con OEPA no se les administrará radioterapia. Los pacientes con nivel de riesgo 1 reciben dos ciclos de OEPA y solo un ciclo de COPDAC. Todos los pacientes en estadios intermedio y avanzado se asignaban al azar a recibir entre 2 y 4 ciclos de quimioterapia de consolidación COPDAC-28 (cada 28 días) o DECOPDAC-21 intensificado (cada 21 días), respectivamente. Los ciclos DECOPDAC contienen los mismos fármacos (ciclofosfamida, a una dosis superior, vincristina, prednisona y dacarbacina) que los ciclos COPDAC, además de doxorubicina y etopósido. Este estudio cerró en diciembre del 2020, ya hay datos estadísticamente significativos del ensayo que tras un seguimiento de 36 meses avalan la recomendación actual en los grupos intermedios y de alto riesgo es consolidar con DE-COPDAC, independiente de la respuesta del PET TAC de evaluación precoz. Esta intensificación de quimioterapia ha demostrado tener una toxicidad aceptable, mejorar la supervivida libre de eventos y reducir la indicación de radioterapia ya que esta se haría solo ante enfermedad persistente en el PET TAC de fin de tratamiento.

**Tabla 2:** Diferencias en la estratificación del riesgo en diferentes grupos cooperativos y protocolos de LH infantil. E= diseminación extraganglionar; X = cáncer con gran masa tumoral, TG grupo de tratamiento; TL nivel de tratamiento; RF = factores de riesgo; VSG  $\geq 30$  mm/h o masa  $\geq 200$  mL. (5)

Grupo de estudio	Riesgo	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
COG	AHOD0431-Bajo								
	AHOD0031-Intermedio	E X		E X					
	AHOD0831-Alto								
EuroNet-PHL-C1*	TG1-Bajo								
	TG2-Intermedio	E RF	E RF	E RF					
	TG3-Alto					E	E		
EuroNet-PHL-C2	TL1- Bajo								
	TL2- Intermedio	E RF	E RF	E RF					
	TL3- Alto					E	E		

Se espera que hasta un 95% de los niños y adolescentes con LH recién diagnosticados se curen, evitando en un porcentaje mayor que en ensayos previos la radioterapia.

El LH en recaída todavía es una enfermedad curable. Los factores pronósticos adversos después de una recaída son la presencia de síntomas B, enfermedad extra ganglionar, recaída temprana (3 a 12 meses después de terminar el tratamiento) y la respuesta inadecuada al tratamiento inicial de segunda línea. Los niños con recidiva de enfermedad localizada favorable (recaída  $\geq$ 12 meses después de terminar el tratamiento), cuyo tratamiento original incluyó ciclos reducidos de terapia adaptada al riesgo, con quimioterapia sola o dosis bajas de radioterapia dirigida al campo comprometido, tienen una probabilidad alta de lograr una supervivencia a largo plazo después del tratamiento con quimioterapia convencional más intensiva.

Las opciones de tratamiento del LH infantil en recaída o refractario incluyen quimioterapia y terapia dirigida, tratamiento con inhibidores de puntos de control (*checkpoint*), quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo y quimioterapia seguida de TPH alogénico, además de la radioterapia local.

No hay un consenso sobre la mejor estrategia de rescate, sin embargo hay una Guía Europea actualizada que orienta en las líneas a seguir según el grupo de riesgo de la recaída y el tipo de tratamiento recibido previamente, incluso contemplan la opción de mantenimiento con brentuximab en el grupo de Alto Riesgo.

La elección del tratamiento de segunda línea depende de las características de la recaída y/o progresión/ refractariedad, si bien uno de los tratamientos más utilizados es el ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) también están abiertos ensayos con inmunoterapia como se detalla más adelante con muy buenos resultados y como puentes a la consolidación con radioterapia y/o trasplante.

La quimioterapia mielosupresora con TPH (autólogo) es el abordaje recomendado como consolidación para pacientes que presentan enfermedad resistente al tratamiento durante la terapia o enfermedad que recae dentro del año de terminado el tratamiento. Además, este abordaje también se

recomienda para quienes presentan una recidiva con enfermedad diseminada después del primer año de terminado el tratamiento o quienes presentan una recidiva después de un tratamiento inicial que incluyó quimioterapia multifarmacológica intensiva (alquilantes y antraciclina) y radioterapia. (6-7).

Entre factores de riesgo de un desenlace adverso después de un TPH autólogo, se incluye la enfermedad extraganglionar al momento de la recaída, masa mediastínica voluminosa al momento del trasplante, estadio avanzado al momento de la recaída, enfermedad con resistencia primaria al tratamiento, respuesta deficiente a la quimioterapia y PET positivo antes del trasplante.

Para pacientes cuyo TPH autólogo fracasó o para pacientes con enfermedad resistente a la quimioterapia, se ha utilizado el TPH alogénico con resultados alentadores. En las investigaciones sobre trasplante alogénico de intensidad reducida para el que generalmente se usa fludarabina o dosis bajas de irradiación corporal total para proporcionar una inmunodepresión no tóxica, se demostraron tasas aceptables de mortalidad relacionada con el tratamiento.

En cuanto a la inmunoterapia, se han realizado varios ensayos clínicos para determinar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia en LH infantil en recaída o refractario, entre los que se incluyen: el anticuerpo anti-CD30 brentuximab vedotina (BV) (NCT01780662), anticuerpos anti-PD-1 nivolumab (NCT02304458) y pembrolizumab (NCT02332668) y el anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab (NCT02541604), además de combinaciones como BV y nivolumab (*Checkmate* 755, NCT02927769).

### **Brentuximab vedotina**

En el estudio fase I/II del COG (NCT01780662) de BV y gemcitabina en niños y adultos jóvenes con HL resistente o en recaída temprana, se determinó la dosis recomendada para pediatría de 1,8 mg/kg. Tras 4 ciclos de tratamiento, se obtuvo una respuesta completa en 28 de 42 pacientes (67%) tratados con esta dosis. (6).

En otro estudio fase II con pacientes pediátricos con LH clásico en recidiva o resistente al tratamiento (n=19) y linfoma anaplásico de células grandes (n=17), se administró BV a la dosis

de 1,8 mg/m<sup>2</sup> un máximo de 16 ciclos (mediana, 10 ciclos). La toxicidad fue razonable, un 33 % de los pacientes presentaron neuropatía periférica pasajera de escasa gravedad. Entre los participantes con LH, se consiguió una respuesta global del 47% de los pacientes (33 % respuesta completa, 13 % respuesta parcial), sirviendo de puente hacia el TPH para algunos pacientes. En noviembre 2022, la FDA aprobó la indicación de bv combinado con quimioterapia en primera línea en adolescentes y niños a partir de 2 años de edad con LH clásico, a la dosis de 1,8 mg/Kg (máximo 180 mg) cada 3 semanas, hasta 5 dosis.

### **Nivolumab**

En un estudio de fase I/II (NCT02304458) de nivolumab en niños con neoplasias malignas resistentes al tratamiento, se encontró que la monoterapia de nivolumab se toleraba bien y exhibía actividad antitumoral. Entre los 10 niños con LH, hubo 1 respuesta completa, 2 respuestas parciales y 5 estabilizaciones de la enfermedad. (10)

### **Pembrolizumab**

En un estudio de fase I/II multicéntrico, con 154 niños con diferentes tumores sólidos en recaída o refractarios (15 de ellos con LH) se trataron con pembrolizumab en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. Dos pacientes obtuvieron respuestas completas y 7 pacientes obtuvieron respuestas parciales para una tasa general de respuesta objetiva de 60 %. Se registraron eventos adversos en 97 %, en la mayoría toxicidades de grado 1 a 2. Se observaron episodios de grados 3 a 5 en un 45 % de los casos, en su mayoría anemia y linfopenia. La mayoría de las interrupciones del tratamiento se debieron a elevación inespecífica de las transaminasas, hipertensión, derrame pleural y neumonía; 2 defunciones se atribuyeron a la administración del fármaco (una como resultado de edema pulmonar, y la otra por derrame pleural y neumonía) (11).

En febrero de 2021 pembrolizumab recibió la opinión favorable de la EMA para la indicación de pacientes pediátricos de 3 años y mayores con LH refractario o que han recaído después de 3 o más líneas de tratamiento previas o tras un TPH autólogo.

## **4. Seguimiento de los supervivientes**

En los pacientes que logran la remisión, se recomiendan visitas de seguimiento cada 2 a 4 meses durante los primeros 1 a 2 años y cada 3 a 6 meses durante los siguientes 3 a 5 años. La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 3 años después de la terapia. La mayoría de las complicaciones tardías se deben a los efectos de la quimioterapia y la radiación.

El hipotiroidismo después de la irradiación del cuello y el tórax es frecuente y afecta hasta al 50% de los pacientes que sobreviven LH pediátrico 10 años después del tratamiento.

Las complicaciones cardíacas y pulmonares después de la radioterapia dependen de las dosis acumuladas de antraclicinas (efectos cardíacos) y bleomicina (efectos pulmonares) y de la dosis de radiación.

Las niñas, y especialmente los niños, tienen un alto riesgo de infertilidad después de recibir regímenes que contienen altas dosis de agentes alquilantes. Por lo tanto, los adolescentes deben recibir asesoramiento sobre cómo almacenar su esperma en un banco de esperma, cuando sea apropiado, antes de iniciar dicho régimen.

Hasta el 30% de los pacientes que sobreviven al LH infantil desarrollan una neoplasia maligna secundaria hasta 30 años después de que se diagnostica el LH, sobre todo los que reciben radioterapia. Por eso, el objetivo de los ensayos y protocolos actuales es disminuir las indicaciones de radioterapia en pediatría y adultos jóvenes. Las neoplasias malignas secundarias más comunes son cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de piel sin melanoma, LNH y leucemia aguda.

Los supervivientes a largo plazo del LH tienen más probabilidades de morir por complicaciones relacionadas con el tratamiento 30 años después del diagnóstico que por el LH.

## **DIRECCIONES FUTURAS LINFOMAS MALIGNOS**

Los avances en la histopatología, inmunología, citogenética y biología molecular que se han producido en las últimas dos décadas, así como la aparición de nuevos tratamientos y mejora de la terapia de soporte han mejorado drásticamente el pronóstico de los linfomas malignos en la infancia, de modo que la mayoría de los niños con linfoma ahora se pueden curar.

Existen aún desafíos en el tratamiento de los niños con linfomas malignos. Uno de los retos en los próximos años será mantener las tasas de curación mientras se minimiza la toxicidad aguda y a largo plazo, incluidas las segundas neoplasias malignas relacionadas con la radiación y la quimioterapia y las muertes cardíacas tardías. Para conseguir estos objetivos, es fundamental continuar con la colaboración pediátrica internacional entre los grupos cooperativos en la realización de ensayos clínicos. Cualquier niño diagnosticado con un linfoma maligno debería considerarse candidato para participar en un ensayo clínico. Es importante que la planificación del tratamiento la realice un equipo multidisciplinar de especialista cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores infantiles en centros de referencia, con el fin de determinar, coordinar y poner en práctica un tratamiento que logra mejorar la supervivencia.

## GLOSARIO

**BV:** Brentuximab vedotina

**COG:** Children's Oncology Group

**COPDAC:** Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbacina

**DECOPDAC:** Doxorubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbacina.

**EMA:** European Medicines Agency

**ICE:** Ifosfamida, carboplatino y etopósido

**LDH:** Lactado deshidrogenasa

**LH:** Linfoma de Hodgkin

**LNH:** Linfoma no Hodgkin

**OEPA:** Vincristina, etopósido, doxorubicina y prednisona

**PET:** siglas en inglés para Tomografía por emisión de positrones

**RC:** Remisión completa

**SG:** Supervivencia global

**SLE:** Supervivencia libre de evento

**SNC:** Sistema nervioso central

**SVC:** Síndrome de vena cava

**TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos

**TC:** Tomografía computarizada

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

## BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Noviembre 2020.
2. Mauz-Körhlz C et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*,33 (27): 2975 – 2985. 2015
3. Carl E. Allen et al. Pediatric Lymphomas and Histiocytic Disorders of Childhood. *Pediatr Clin N Am* 62: 139-165. 2015
4. Lister TA, Crowther D, and Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7 (11): 1630-6. 1989
5. Baker KS, Gordon BG, Gross TG, et al.: Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 17 (3): 825-31. 1999.
6. Akhtar S, Rauf SM, Elhassan TA, et al.: Outcome analysis of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in adolescent and young adults with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 95 (9): 1521-35, 2016.
7. Shafer JA, Heslop HE, Brenner MK, et al.: Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution. *Leuk Lymphoma* 51 (4): 664-70, 2010.
8. Cole PD, McCarten KM, and Pei Q, et al.: Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 19 (9): 1229-1238.
9. Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 5 (10): e450-e461. 2018.
10. Davis KL, Fox E, and Merchant MS, et al.: Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 21 (4): 541-550, 2020.
11. Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al.: Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEY-NOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 21 (1): 121-133, 2020.
12. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
13. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571. 2007. 105:9 48–58. 2005.

NOTAS

---



Moderadora:

**Dra. Fátima de la Cruz Vicente**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Bloque 1:

## **SESIÓN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO**

**Inmunosenescencia y fragilidad en IHC en edad avanzada: nuevos agentes en IHC en primera línea y recaída/refractario**

**Dra. Francisca Hernández Mohedo**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*



El Linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) presenta una distribución epidemiológica bimodal, de manera que aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados tienen más de 65 años, con una incidencia que se ha mantenido estable durante las últimas décadas, si bien, teniendo en cuenta el aumento progresivo de la esperanza de vida, esperamos que este subgrupo de pacientes esté cada vez más representado (Milunovic V et al. *Biomedicines* 2022).

Los pacientes con LHC de edad superior a 60 años tienen un pronóstico significativamente inferior al de los pacientes jóvenes, con supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años inferior al 50% (Zhang et al. *Frontiers in Oncol* 2022), independientemente del tratamiento utilizado, ya que con frecuencia presentan mayor agresividad clínica, histologías más agresivas, positividad para EBV, síntomas B y estadios avanzados. Por otro lado, aspectos relacionados con comorbilidad y pérdida de la capacidad funcional, exigen de una valoración geriátrica integral (VGI), que comprenda aspectos como, estado funcional, comorbilidad, estado cognitivo, nutrición, soporte social/ calidad de vida y síndromes geriátricos, que nos ayu-

dará a conocer de una manera más objetiva la capacidad que tiene el paciente para recibir un tratamiento determinado, con una finalidad curativa o paliativa, en función de su grado de fragilidad (Milunovic V et al. *Biomedicines* 2022).

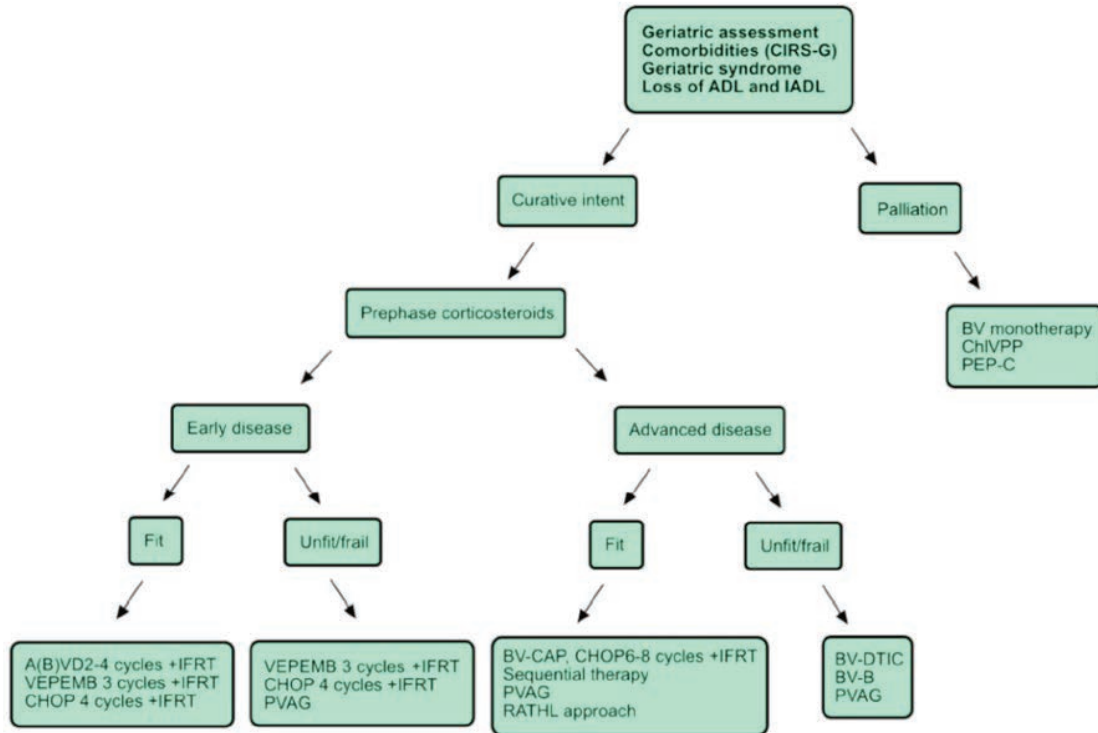
El uso de escalas geriátricas de comorbilidad CIRS-G (cumulative illness rating scale - geriatrics) o escala GAH (Geriatric Assessment in Hematology), resultan herramientas gran utilidad, con la finalidad de evaluar la edad biológica o funcional, como factor predictivo pronóstico más importante en este grupo de edad, que los sistemas clásicos de estratificación pronóstica, lo que a su vez se correlaciona con mayor grado de toxicidad y tendencia a sufrir toxicidad secundaria y mielosupresión. Un estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes de edad avanzada con LHC muestra como una edad superior a 70 años y la pérdida de capacidad funcional medida por escalas geriátricas (CIRS-G), son factores pronósticos adversos que afectan a las expectativas de curación, en especial al subgrupo de pacientes frágiles y con comorbilidades (Evans AM et al. *JCO* 2018)

**Table 1: The Geriatric Approach to Elderly Patients with Malignant Lymphoma**

Domain	Explanation	Tools Used in Aggressive Lymphomas and Proposed by ASCO
Non-cancer life expectancy	Comorbidities predicting the non-cancer-related mortality	CIRS-G [5-7] * HCT-CI [8,9]
Geriatric syndrome	The aggregate of "symptoms and signs associated with any morbid process, and constituting together the picture of the disease" [10]	GA [11] ** and G8 [12,13] ***
Function	Loss of activities of daily life (ADL) and instrumental activities of daily life (IADL)	Katz index for ADL [14-16] Schonberg index for IADL [17] ****; other indexes [16,18-20]
Falls	Number of falls in the last 6 months [4]	Single-item question
Cognition	Cognitive impairment is associated with worse outcomes [4]	Various indexes [21-23] *****
Depression	Depression in cancer patients is related to multiple variables, ranging from treatment feasibility and mortality to functional decline [4] *****	GDS [24]
Nutrition	Unintentional weight loss and BMI are associated with mortality [4]	SMM, CT and PET-CT [25] *****
Toxicity	Risk factors for treatment-related toxicity	GA [11], G8 [12], GRI [22], nutrition [25] and CARG toxicity tool [26]

(Milunovic V et al. *Biomedicines* 2022)

Propuesta de algoritmo terapéutico en paciente con LHC de edad avanzada basado en valoración geriátrica integral



(Milunovic V et al. Biomedicines 2022)

El pronóstico desfavorable del LHC en pacientes de edad avanzada, frente a las altas tasas de curación alcanzadas en pacientes jóvenes, hacen de esta neoplasia linfóide un modelo atractivo para el estudio de la interrelación entre edad, inmunosenescencia y fragilidad en cáncer.

La inmunosenescencia o envejecimiento del sistema inmune, hace referencia a los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa del envejecimiento y se trata de un proceso biológico complejo que afecta la inmunidad innata y adaptativa, así como del estado proinflamatorio asociado a la edad, que como última consecuencia determinaría una pérdida de la diversidad del repertorio TCR, un incremento de células T exhaustas y una profunda disfunción de la subpo-

blación de células T CD4, todos estos cambios favorecerán el desarrollo de un estado crónico proinflamatorio. Es bien conocido que la inmunidad innata y adaptativa son esenciales en la inmunovigilancia antitumoral y que la inmunosenescencia puede favorecer fenómenos de inmunotolerancia y escape de la célula tumoral (Mancuso S et al. *Immunity & Ageing* 2018).

La inmunosenescencia explicaría en parte el aumento de la prevalencia de la mayoría de las neoplasias hematológicas en pacientes de edad avanzada y parece jugar un papel esencial pero no bien conocido en el desarrollo de la linfomagénesis y a su vez determinante en el pobre pronóstico de LHC en pacientes de edad avanzada (Bron D et al. *Haematologica* 2016; Mancuso S et al. *Immunity & Ageing* 2018).



Un aspecto clave sería poder identificar biomarcadores específicos de inmunosenescencia, en este sentido, un estudio del grupo italiano en pacientes con LHC de edad avanzada, propone la cuantificación de la nueva producción de linfocitos T tímicos (T-cell receptor excision circles; TRECs) y linfocitos B medulares (K-deleting recombination excision circles; KRECs) en sangre periférica, siendo su descenso progresivo un biomarcador de inmunosenescencia (Tessitore et al. *J Transl* 2017).

Debido a las diferentes características biológicas del LHC en pacientes de edad avanzada y a la inferior tolerancia a los esquemas quimioterápicos, no existe un estándar terapéutico en este subgrupo de pacientes, siendo muy pobres los resultados que obtenemos con los esquemas quimioterápicos estándar en mayores de 60 años, con tasas de mortalidad relacionada con tratamiento superiores a 9% y SLP a 5 años inferiores al 50% (Kambhampati S and Herrera F. *Hematology* 2022).

En este contexto cobra especial relevancia la inmunoterapia, que podría consolidarse como la mejor opción terapéutica, más allá de la quimio o radioterapia y a su vez la evaluación de la fragilidad del paciente mediante escalas geriátricas.

En relación con nuevos agentes, la incorporación del anticuerpo monoclonal conjugado antiCD30, Brentuximab vedotina en primera línea en mayores de 60 años, en esquema secuencial BV-AVD (2 ciclos BV en monoterapia seguidos de AVD x 6 y consolidación con BV x 4 en respondedores), ha mostrado resultados prometedores en EC fase 2, esta aproximación obtuvo una tasa de respuestas globales y completas del 95% y 90% respectivamente, con SLP a 2 años del 84%,

siendo los efectos adversos más frecuentes neutropenia y neuropatía grado-2 (Evans AM et al. *JCO* 2020). Por otro lado, la utilización de Brentuximab en monoterapia ofrece resultados más pobres en tasas de RC y SLP media entre 7.3 y 10.5 meses y el esquema BV-AVD concomitante (ECHELON-1), no muestra resultados tan favorables en mayores de 60 años, debido a la mayor toxicidad, en forma de neutropenias febriles y neurotoxicidad (Evans AM, *Haematologica* 2022; Allen P et al. *Leukemia Lymphoma* 2020). Otros esquemas en combinación, como BV-Dacarbacina o BV-Bendamustina, ofrecen resultados muy favorables en LHC en primera línea en mayores de 60 años, con tasas de respuestas globales y completas (100% y 65-70% respectivamente, con SLP media superior a 46 meses), si bien el segundo esquema presenta una toxicidad significativa (Kambhampati S and Herrera F. *Hematology* 2022).

La inmunoterapia en pacientes con LHC de edad avanzada con inhibidores del check point inmune anti-PD1, como Nivolumab o Pembrolizumab en monoterapia muestra resultados favorables (Connors JM et al. *Lancet Hematol* 2020). Otras combinaciones con quimioterapia, como Nivo-Vinblastina parecen prometedoras en pacientes mayores de 60 años y CIRS-G >6, con SLP media de 9,8 meses y SG a 2 años 78,6% (Lazarovizi J et al. ASH LYSA fase 2 trial. *Blood* 2021), o esquemas libres de quimioterapia en combinación Brentuximab-Nivolumab, con buenos resultados preliminares, respuestas globales del 64% y completas 52%, en pacientes de edad avanzada no candidatos a quimioterapia, pero sin llegar a alcanzar el objetivo primario de eficacia, por lo que este ensayo fue interrumpido precozmente (ACCRU trial. Chenson BD et al. *Lancet Hematol* 2020).

### Ensayos clínicos con nuevos agentes en primera línea en LHC de edad avanzada

Trial	N	Clinical disease features	Median age, y	Therapy received/arms of treatment	Median follow-up, y	Response	PFS	OS
BV	27	≥60 years cHL	78	BV monotherapy×16 cycles		ORR 92%, CR 73%	Median PFS 10.5 months	Median OS not reached
BV (BREVITY) <sup>40</sup>	38	Stage II with B-symptoms or bulky disease, stage III, stage IV unfit for standard chemotherapy	77	BV monotherapy×16 cycles	3	ORR 83.9%, CR 25.8%	Median PFS 7.3 months	Median OS 19.5 months
BV+bendamustine (HALO) <sup>42</sup>	59	Stages III, IV, elderly HL	70.3	BV+bendamustine	1.7		2-year PFS 54%	2-year OS 83%
BV+DTIC <sup>41,43</sup>	19	Stages I-IV, aged ≥60 years	69	BV+dacarbazine	4.83	ORR 100%, CR 68%	Median PFS 46.8 months	Median PFS 64 months
BV+bendamustine <sup>41,43</sup>	20	Stages I-IV, aged ≥60 years	75	BV+bendamustine	4.3	ORR 100%, CR 88%	Median PFS 40.3 months	Median OS 46.9 months
BV+nivo (≤16 cycles) <sup>43</sup>	21	Stages I-IV, aged ≥60 years	72	BV+nivolumab for up to 16 cycles	1.6	ORR 95%, CR 79%	Median PFS not reached	Median OS not reached
Sequential BV → AVD in elderly <sup>47</sup>	69	Stages I, II, III, IV, aged ≥60 years	69	BV×2 → AVD×6 → BV×4	0.52	ORR 82%, CR 36%	2-year PFS 84%	2-year OS 93%
BV+nivolumab (8 cycles) (ACCRU RU051505) <sup>46</sup>	46	Stages I, II, III, IV, aged ≥60 years or unsuitable for standard chemotherapy	71.5	BV+nivolumab for 8 cycles	1.8	ORR 64%, CR 52%	Median PFS 18.3 months	Median OS not reached

DTIC, dacarbazine; HL, Hodgkin lymphoma.

(Kambhampati S and Herrera F. Hematology 2022)

Otro campo de interés en pacientes de edad avanzada es el uso de la radioterapia, donde esta modalidad terapéutica cobra especial importancia, no solo en los estadios localizados, sino también, como demuestran recientes estudios, como consolidación terapéutica asociada a la inmunoterapia, con la que muestra un efecto sinérgico, que ha sido llamado efecto abscopal, y que, sin duda, sería interesante explorar en este subgrupo de pacientes (Baues Ch. et al. *Inmunotherapy* 2017; MacManus MP et al. *Int J Radial Oncol Biol* 2020)

En cuanto al manejo de pacientes de edad avanzada con LHC recaída/refractario, al igual que en primera línea, no existe un estándar terapéutico y los regímenes quimioterápicos clásicos ofrecen resultados muy pobres con elevada toxicidad,

siendo la mayoría de los pacientes abordados con intencionalidad paliativa. Nuevos agentes como Brentuximab (anti-CD30) o inhibidores del check point inmune (Nivolumab o Pembrolizumab), solos o en combinación, en esquema libres de quimioterapia. BV-Nivo (EC fase 2) SLP a 3 años 77% y SG 93% (Advani R, Blood 2021) o asociados a quimio, parecen ofrecer resultados más favorables, con inferior toxicidad en LHC R/R. Así un estudio asiático multicéntrico en vida real muestra resultados muy favorables con anti-PD1 en monoterapia en LHC R/R con más de 2 líneas previas con manejables efectos adversos, incluso en pacientes de edad avanzada (Wenyan Y et al. *Lancet Hematol* 2020).

Por último, se están explorando nuevos agentes, que podrán incorporarse en futuro próximo, como CART anti-CD30, nuevos inhibidores del check point inmune anti-LAG3 (favelis-

mab), biespecíficos anti-CD30/CD16A (AFM13) o anti-CD25 (Camidanlumab), anti-CD123 (BAY-943), si bien aún están en fases precoces (Zhang et al. *Frontiers in Oncol* 2022).

### Ensayos clínicos con nuevos agentes en LHC R/R en pacientes de edad avanzada

Agents	Function	Intervention	Phase	NCT number
AZD7789	Anti-PD-1 and anti-TIM-3 antibody	Drug: AZD7789	Phase 1/2	NCT05216835
THOR-707	Non- $\alpha$ -selective IL-2	Drug: THOR-707	Phase 2	NCT05179603
Azacitidine	Cytosine nucleoside analogs	Drug: pembrolizumab Biological: nivolumab	Phase 1	NCT05162976
Ipilimumab	Anti-CTLA-4 monoclonal antibody	Drug: oral azacitidine Drug: brentuximab vedotin Biological: ipilimumab Biological: nivolumab	Phase 1/2	NCT01896999
AZD4573	Cyclin-dependent kinase 9 inhibitor	Drug: AZD4573	Phase 2	NCT05140382
Ruxolitinib	JAK1/2 inhibitor	Drug: ruxolitinib Drug: nivolumab	Phase 1/2	NCT03681561
Decitabine	2-Deoxycytidine analogs	Drug: camrelizumab and decitabine	Phase 2/3	NCT04510610
Chidamide	Histone deacetylase inhibitor	Drug: chidamide Drug: camrelizumab Drug: decitabine	Phase 2	NCT04233294
TQB2450	Anti-PD-1 antibody	Drug: TQB2450	Phase 2	NCT03800706
CD30.CAR-EBVST cells	CD30.CAR in EBV-specific T cells	Biological: CD30.CAR-EBVST cells	Phase 1	NCT04288726
HSP-CAR30	Anti-CD30 CAR-T cells	Biological: HSP-CAR30	Phase 1/2	NCT04288726
AFM13	Anti-CD30/CD16A monoclonal antibody	Biological: AFM13 Drug: cyclophosphamide Drug: fludarabine Drug: fludarabine phosphate Biological: genetically engineered lymphocyte therapy	Phase 1	NCT04074746

(Zhang et al. *Frontiers in Oncol* 2022)

En conclusión, en la actualidad existe una necesidad no cubierta, en el abordaje terapéutico de pacientes de edad avanzada con LHC, la evaluación integral de estos pacientes, considerando comorbilidades y nivel de funcionalidad, a través de escalas geriátricas es fundamental, para poder determinar el beneficio clínico que podemos obtener con los distintos esquemas terapéuticos en primera línea y en especial en LHC recaído/ refractario.

La incorporación de nuevos agentes en primera línea en monoterapia o en combinación con quimioterapia o en es-

quemias libres de quimioterapia, pueden mejorar los pobres resultados obtenidos con los esquemas estándar de quimio/radioterapia en pacientes mayores de 60 años, si bien no están libres de toxicidad y se requieren de datos más maduros y ensayos clínicos fase 3, para poder establecer estos esquemas como recomendaciones o estándar en el manejo clínico de nuestros pacientes. Así pues, se requieren más ensayos clínicos dirigidos específicamente al subgrupo de pacientes de edad avanzada y estudios de registro den vida real, que nos permitan confirmar los datos hasta ahora publicados.



Moderadora:

**Dra. Margarita Fernández de la Mata**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 2:

## SESIÓN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

---

### Tratamiento de primera línea

**Dra. Ángeles Medina Pérez**

*Hospital Costa del Sol. Marbella*



La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la forma más frecuente de leucemia en los adultos de los países occidentales tanto en términos de incidencia como prevalencia, donde representa alrededor del 30% de las leucemias.

Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en primera línea como en las recaídas) definida por la presencia de uno de los criterios del IWCLL<sup>1</sup>.

Las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: *del(17p)*, mutación de TP53 y estado mutacional de IGHV, así como del estado funcional del paciente, presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes. Por todo ello, es imprescindible disponer de toda esta información antes de establecer cualquier indicación terapéutica.

En general, en la mayoría de los pacientes, las terapias dirigidas se posicionan por delante de la inmunoterapia en primera línea.

Se comentarán principalmente aquellas opciones que actualmente se encuentran aprobadas y con precio de reembolso en nuestro sistema sanitario.

## ESTUDIOS QUE AVALAN LAS DIFERENTES OPCIONES TERAPÉUTICAS (POR ORDEN ALFABÉTICO):

### Acalabrutinib:

1. **Ensayo ELEVATE-TN:** ensayo prospectivo fase 3 en que los pacientes se aleatorizaban a recibir monoterapia con acalabrutinib, acalabrutinib-obinutuzumab (AO), o clorambucil-obinutuzumab (ClbO) en pacientes mayores de 65 años (o en menores de 65 años con comorbilidades). Con un seguimiento medio de 28,3 meses, no se alcanzó la mediana de SLP para AO frente a ClbO (22,6 meses,  $p < 0,0001$ ). Tampoco se alcanzó la SLP en pacientes tratados con acalabrutinib en comparación con ClbO ( $p < 0,0001$ ). La SLP estimada a los 24 meses fue del 93 % en el brazo de AO, 87 % para acalabrutinib y 47% para ClbO. AO demostró mejorar SLP estimada a los 24 meses en comparación con ClbO en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes con IGHV no mutada (88% vs 76%), IGHV mutada (96% vs 76 %) y *del(17p)* (88 % frente a 22 %) (Nivel de Evidencia Ib)<sup>2</sup>.

En la actualización publicada en ASCO y EHA 2022, con una mediana de seguimiento de 58,2 meses, la eficacia y la seguridad de AO y acalabrutinib se mantuvieron en relación con ClbO, con una supervivencia global más prolongada en el brazo AO en comparación con el brazo de OClb. La PFS fue significativamente más larga para los brazos que contenían acalabrutinib (no alcanzado) frente a ClbO (27,8 meses). La SLP estimada a los 60 meses fueron del 84% para AO y del 72% para acalabrutinib en monoterapia<sup>3</sup>.

### Ibrutinib:

1. **Ensayo RESONATE-2,** fase 3 en primera línea para pacientes mayores de 65 años, no candidatos a regímenes intensivos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ibrutinib vs clorambucil (Clb) en monoterapia. A los 18,4 meses de seguimiento, no se alcanzó la mediana de SLP para los pacientes tratados con ibrutinib en comparación con 18,9 meses para los pacientes tratados con Clb, con una disminución correspondiente en el riesgo de muerte del 84% en grupo de ibrutinib (HR, 0,16;  $p = 0,001$ )<sup>4</sup>.

Con un seguimiento de 8 años (rango 0,1-96,6; mediana, 82,7 meses), se observó un beneficio significativo mantenido en la SLP para ibrutinib versus clorambucilo (HR 0,154 [IC 95%: 0,108-0,220]). A los 7 años, la SLP fue del 59 % para ibrutinib frente al 9 % para clorambucilo. También se observó un beneficio en la SLP para pacientes con ibrutinib en aquellos pacientes con características genómicas de alto riesgo: *del(11q)* (HR 0,033 [IC 95 %: 0,010-0,107]) o IGHV no mutado (HR 0,112 [IC 95 %: 0,065- 0,192]). La SG a los 7 años fue del 78 % con ibrutinib<sup>5</sup>.

2. **Ensayo iLLUMINATE,** fase 3, que compara ibrutinib en combinación con obinutuzumab (IO) o con clorambucil (ClbO) en pacientes mayores de 65 años (o en menores de 65 años con comorbilidades). Con una mediana de seguimiento de 31,3 meses, no se alcanzó la SLP para pacientes tratados con IO vs 19 meses para pacientes tratados con ClbO. La SLP a los 30 meses fue del 79 % para IO y del 31 % para ClbO. En pacientes con *del17p*, la mediana de SLP no se alcanzó con IO en comparación con 11,3 meses con Clb. De manera similar, los pacientes con IGHV no mutada tenían mejor SLP (no alcanzada frente a 14,6 meses), pero no hubo

diferencias en la SLP en pacientes con *IGHV* mutada. Nivel de Evidencia Ib<sup>6</sup>.

Tras una mediana de seguimiento de 45 meses, la mediana de SLP siguió siendo significativamente mayor en el brazo de IO que en el de ClbO (mediana no alcanzada frente a 22 meses; HR, 0,25; intervalo de confianza del 95%: 0,16-0,39; P<0,0001). En este análisis final con hasta 52 meses de seguimiento, IO mostró un beneficio clínico sostenido, en términos de SLP, incluso en pacientes con características de alto riesgo<sup>7</sup>.

3. **Ensayo Alliance**, donde se comparó ibrutinib vs ibrutinib-rituximab (IR) vs BR en pacientes mayores de 65 años. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, ibrutinib e IR demostraron una SLP superior en comparación con BR (HR, 0,38 y 0,39, respectivamente), sin que se encontraran diferencias en la SLP entre ibrutinib e IR, y la SLP a los 2 años fue del 87% con ibrutinib, 88% con IR y 78% con BR. No hubo diferencia en SG entre los brazos que contienen ibrutinib y BR. Nivel de Evidencia Ib<sup>8</sup>.

Con un seguimiento mayor (55 meses) la mediana de SLP fue de 44 meses (IC del 95 %: 38-54) en el grupo de pacientes tratados con RB y no se alcanzó en los otros dos grupos. Las estimaciones de SLP a los 48 meses fueron del 47 %, 76 % y 76 % para RB, ibrutinib e IR respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la SG entre los brazos (p=0,49). Por tanto, esta actualización continúa mostrando que los regímenes de ibrutinib prolongan la SLP sobre la BR para pacientes mayores con CLL sin tratamiento previo, que ocurre además en todos los subgrupos, incluidos aquellos asociados con una enfermedad de mayor riesgo (no parece haber una SLP inferior para los pacientes con anomalías en *TP53*)<sup>9</sup>.

4. **Ensayo ECOG 1912**, que compara ibrutinib + rituximab (IR) frente a FCR en pacientes jóvenes (< 70 años). Con una mediana de seguimiento de 34 meses, la SLP y la SG fueron superiores en la rama de ibrutinib: SLP del 89,4 % (IC del 95 %, 86-93) en el brazo IR en comparación con el 72,9% (IC 95%, 65,3-81,3) en el de FCR (HR, 0,35; P < 0,001). También se observó una mejoría de SG a 3 años para IR frente a FCR (98,8 % frente a 91,5 %; HR por muerte, 0,17; IC 95%, 0,05-0,54; p < 0,001). En análisis de grupos, la ventaja de SLP

observada con ibrutinib fue estadísticamente significativa para *IGHV* no mutada, pero no alcanzó significado para el grupo de pacientes con *IGHV* mutada. Nivel de Evidencia Ib<sup>10</sup>.

Recientemente, con una mediana de seguimiento de 5,8 años, la mediana de SLP fue superior para los pacientes tratados con ibrutinib (HR, 0,37; P < .001), tanto en pacientes con *IGHV* mutada (HR: 0,27; P < .001) como en aquellos sin mutación del gen *IGHV* (HR: 0,27; P < 0,001). Entre los 354 pacientes aleatorizados a recibir ibrutinib, 214 (60,5%) permanecen actualmente en tratamiento. Entre los 138 pacientes que interrumpieron el tratamiento, 37 (10,5%) lo hicieron por progresión de la enfermedad o muerte, mientras que 77 (21,9%) discontinuaron ibrutinib por acontecimientos adversos y 24 (6,8%) por otras razones.

La mediana del tiempo transcurrido desde la interrupción del tratamiento con ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o la muerte de los pacientes que lo interrumpieron por un motivo distinto de la progresión fue de 25 meses.

Se observó una mejoría de la SG en los pacientes tratados con ibrutinib (HR, 0,47; P < .018). El tratamiento continuo con ibrutinib se tolera durante más de 5 años en la mayoría de los pacientes con LLC<sup>11</sup>.

### Venetoclax- obinutuzumab:

1. **Ensayo CLL-14:** Fase 3 que compara 1 año de tratamiento con venetoclax-obinutuzumab (VenO), frente a 6 meses de Clb-obinutuzumab (ClbO), en pacientes con comorbilidades. Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, la SLP a los 24 meses fue del 88,2 % en el grupo VenO y 64,1 % en el grupo de ClbO (HR, 0,39; IC 95 %, 0,22-0,44; P < 0,0001). Nivel de Evidencia Ib<sup>12</sup>.

Con una mediana de seguimiento de 65,4 meses, la SLP siguió siendo significativamente superior para Ven-Obi en comparación con Clb-Obi (mediana no alcanzada frente a 36,4 meses; [HR] 0,35 [95 % IC 0,26-0,46], p<0,0001). Cinco años después de la aleatorización, la tasa de SLP estimada fue del 62,6 % después de Ven-Obi y del 27,0 % después de Clb-Obi. El TTNT fue significativamente más largo después

de Ven-Obi (TTNT de 5 años 72,1 % frente a 42,8 %; HR 0,42, IC del 95 % 0,31-0,57,  $p < 0,0001$ ). En ambos brazos, la mayoría de los siguientes tratamientos fueron inhibidores de BTK (54,3 % en el brazo Ven-Obi, 47,1 % en el brazo Clb-Obi). La diferencia de SLP y TTNT se mantuvo en todos los grupos de riesgo, incluidos los pacientes con mutación/delección de TP53 (SLP a 5 años 40,6 % frente a 15,6 %; TTNT a 5 años 48,0 % frente a 20,8 %) e IGHV no mutada (SLP a 5 años 55,8 % vs 12,5%; TTNT a 5 años 66,2% vs 25,1%). El análisis multivariante demostró que la del (17 p) y la alta carga tumoral de enfermedad permanecían como factores pronósticos independientes para la SLP en pacientes tratados con Ven-Obi<sup>13</sup>.

### Bibliografía:

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018 131:2745-2760.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
- Jeff Porter Sharman, Miklos Egyed, Wojciech Jurczak, et al. Acabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. Abstract presented at: 64rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2425-37.
- Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8 Years Follow-up From RESONATE-2: First-Line Ibrutinib Treatment for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450
- Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022 Sep 1;107(9):2108-2120.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Long-term results of Alliance A041202 show continued advantage of ibrutinib-based regimens compared with bendamustine plus rituximab (BR) chemoimmunotherapy [abstract 639]. Abstract presented at: 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 11-14, 2021.
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5):432-443.
- Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112-120.
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23): 2225-2236.
- Othman Al-Sawaf, Can Zhang, Sandra Robrecht, et al. Venetoclax obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized cli14 study. Abstract presented at: 64rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022.



Moderadora:

**Dra. Margarita Fernández de la Mata**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 2:

## **SESIÓN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

### **Nuevos tratamientos en Leucemia linfocítica crónica B en recaída o refractaria**

**Dra. Fátima de la Cruz Vicente**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*





La leucemia linfocítica crónica B es la leucemia más frecuente del adulto, con una edad de presentación mediana en la séptima década de la vida. A pesar de los avances en los últimos años en el tratamiento de esta enfermedad, que han contribuido a una mejora en la supervivencia de estos pacientes, se sigue considerando una enfermedad incurable en la actualidad. Al igual que sucede al diagnóstico, no todos los pacientes requieren tratamiento en el momento de la recidiva de la enfermedad y hemos de esperar a que desarrollen enfermedad sintomática, insuficiencia medular o bien dupliquen la cifra linfocitaria en menos de seis meses para instaurar un tratamiento. Del mismo modo que al inicio de la primera línea, es importante determinar la presencia de alteraciones genéticas y moleculares para ofrecer al paciente la mejor alternativa terapéutica disponible en función de las características biológicas de su enfermedad, ajustándonos siempre a las características basales de los pacientes, sus comorbilidades y tratamientos concomitantes. Tras el primer inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton (iBTK), ibrutinib, aprobado en un primer momento para pacientes con LLC-B en recidiva y con del 17p o mutación en p53, se han unido al arsenal terapéutico de esta enfermedad fármacos de diferente clase, aunque también dirigidos a dianas, como son el venetoclax (inhibidor de bcl-2) o idelalisib (inhibidor de

la fosfoinositol 3 kinasa, PI3K). Nuevos inhibidores de la BTK, como acalabrutinib y zanubrutinib, han demostrado su eficacia en estudios aleatorizados frente a ibrutinib, y con menor toxicidad, estando disponibles para su uso en práctica diaria. Sin embargo, los pacientes acabarán por perder respuesta a todos estos fármacos, desarrollando mutaciones que les hacen resistentes a estos mecanismos, por lo que están en desarrollo diferentes estrategias para evitarlo como son las combinaciones entre los fármacos con diferentes mecanismos de acción, en algunos casos ya con datos de ensayos clínicos y reciente aprobación y precio en nuestro país como es el caso de la combinación de ibrutinib con venetoclax. En estudio se encuentran mecanismos alternativos de acción como son los inhibidores no covalentes de la BTK, como pirtobrutinib y nemtabrutinib, que, por su diferente lugar de unión a la molécula, son eficaces en pacientes que han desarrollado mutaciones que les hacen resistentes a los iBTK covalentes, los anticuerpos monoclonales biespecíficos y la terapia con linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor antigénico quimérico (terapia CAR-T). Revisaremos durante la presentación los estudios más relevantes, sus resultados y la aproximación actual del tratamiento de estos pacientes.



Moderadora:

**Dra. Margarita Fernández de la Mata**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 2:

## **SESIÓN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

### **Abordaje terapéutico de la transformación de Richter**

---

**Dr. Eduardo Ríos Herranz**

*Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*



El *síndrome Richter*<sup>1</sup> hace referencia a la transformación de la leucemia linfática crónica (LLC) a linfoma B, mayoritariamente linfoma B de células grandes (de morfología centroblastica en 60-80% de casos y mayoritariamente de fenotipo no centro-germinal), y en menor medida (apenas 1% de casos) a linfoma de Hodgkin clásico (generalmente asociado a VEB) o más raro aún a tumores de células histiocíticas/dendríticas u otros linfomas agresivos. En la mayoría de los casos (80-90% en caso de linfoma B y 30-50% en caso de linfoma de Hodgkin) las células están relacionadas clonalmente con la LLC, pero puede desarrollarse con un origen clonal distinto como neoplasia secundaria, en cuyo caso el comportamiento y pronóstico es similar a un linfoma de *novo*.

Fenotípicamente no tiene por qué conservar la típica expresión CD5+ CD23+ (incluso puede mostrar discordancia en la expresión de cadena ligera), pero característicamente las formas clonalmente evolucionadas a partir de LLC expresan PD-1 en 80%, lo que es inusual en los casos de *novo*<sup>2</sup>. Su diagnóstico es exclusivamente histológico pero un PET con SUV > 5 en una LLC es sugestivo de síndrome de Richter con valor predictivo positivo de 40-50%<sup>3</sup>. Dos series recientes<sup>4,5</sup> han recogido las principales características clínicas de este cuadro.

Tiene un riesgo de incidencia de 0.5-2% anual<sup>6</sup>, que no se ha modificado con la introducción de los nuevos fármacos, con una mediana de debut desde el diagnóstico de LLC en torno 2-4 años y se cree que es debido a adquisición de defectos genéticos secundarios, aunque algunas hipótesis actuales consideran la posibilidad de que subclonas Richter puedan existir desde el inicio de la enfermedad. En 60-80% de pacientes se identifican mutaciones de TP53, así como MYC (40%), CDKN2A (30%) ó NOTCH1 (30%). Factores pronósticos asociados a rictización son la presencia de marcadores genéticos y biológicos adversos como mutaciones en TP53, ATM, NOTCH1, CDKN2A/CDKN2B, activación MYC, expresión de ZAP70, CD49d ó CD38+, estado IGHV no mutado, presencia de trisomía 12 o deleciones en 11q ó 17p, cariotipos complejos, citopenias, elevación de LDH, estadios avanzados y adenopatías voluminosas y tratamiento con alquilantes y análogos de purinas<sup>7,8</sup>, pero sobre todo reordenamiento NOTCH1 con IGHV4-39/IGHD6-13 (subset #8)<sup>9</sup>. Implica una supervivencia sin progresión media de 6-12 meses, aunque depende de los factores adversos con los que debuta, sobre todo si el paciente ha recibido ya tratamiento previo o no; los casos asociados a inhibidores diana

parecen mostrar supervivencia menor, aunque tal vez pudiera justificarse esto por motivo de sesgo selectivo.

No existe terapia estándar y suele usarse RCHOP ya que no hay evidencia de mayor eficacia de los esquemas intensificados<sup>10</sup>. No parece que los inhibidores BTK mejoren el control de la enfermedad, aunque existen estudios (como el ensayo STELLAR) que están analizando el papel de la combinación de estos con la inmunoterapia. Los pacientes respondedores a estos tratamientos (40-60%) que son candidatos a trasplante se pueden beneficiar de un trasplante alogénico y si no es posible, autólogo (aunque las recaídas tras autólogo son frecuentes). Ya se empieza a tener los primeros resultados con terapia CAR-T que dan esperanza a mejorar el manejo de esta enfermedad.

Es importante diferenciar esta entidad de las llamadas *LLC acelerada*<sup>11</sup>, que se caracterizan por la presencia en el tejido ganglionar de expansión de centros proliferativos con Ki67 elevado (en general > 40%) pero donde sigue predominando la célula propia de la LLC. El desarrollo de cuadros linfoproliferativos causados por *infección viral* (generalmente virus de Epstein-Barr), como ocurre asociados a la terapia con fludarabina o anticuerpos monoclonales (sobre todo alemtuzumab), o los debidos a suspensión de inhibidores BTK<sup>12</sup> (actualmente denominado síndrome pseudo-Richter) no se considera síndrome de Richter ya que biológicamente no implica transformación y clínicamente son autolimitados.

## Referencias:

1. Condoluci A, Rossi D. *Front Oncol.* 2022 Mar 22;12:829983.
2. He R, Ding W, Viswanatha DS, et al. *Am J Surg Pathol.* 2018 Jul;42(7):843-854.
3. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, et al. *J Nucl Med.* 2006 Aug;47(8):1267-73.
4. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. *Haematologica.* 2020 Mar;105(3):765-773.
5. Abrisqueta P et al. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(6):854-863.
6. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. *Leukemia.* 2021 Jan;35(1):169-176.
7. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. *Blood.* 2011 Mar 24;117(12):3391-401.
8. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2343-51.
9. Rossi D, Spina V, Cerri M, et al. *Clin Cancer Res.* 2009 Jul 1;15(13):4415-22.
10. Briski R, Taylor J. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 20;15(6):1857.
11. Giné E, Martínez A, Villamor N, et al. *Haematologica.* 2010 Sep;95(9):1526-33.
12. Hampel PJ, Call TG, Rabe KG, et al. *Oncologist.* 2020 Nov;25(11):974-980.



Moderador:

**Dr. Joaquín Sánchez García**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 3:

## **LINFOMA B DIFUSO CÉLULAS GRANDES 2ª LÍNEA**

### **Papel del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos**

**Dr. Pedro González Sierra**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*



## INTRODUCCIÓN

El Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B (LNH-DCCGB) es una enfermedad curable, dado que el 60% de los pacientes no requieren tratamiento de rescate después del tratamiento inicial basado en quimioterapia tipo CHOP asociando Rituximab.<sup>1</sup>

Sin embargo, el pronóstico de los pacientes que no responden o presentan recaída de su proceso de base son pobres. Definir la estrategia terapéutica adecuada en este subgrupo sigue siendo una necesidad médica no cubierta. La incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico, las diferentes modalidades de Trasplante Hematopoyético disponibles y, sobre todo, la inmunoterapia basada en terapia celular con CART, ha supuesto una mejora en el pronóstico de estos pacientes.

## INDICACIÓN TRASPLANTE

El tratamiento con quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de células madre (TASPE) constituye la opción de rescate de elección en pacientes con recaída o refractarios (R/R), debido a la edad avanzada y comorbilidades coexistentes, sólo la mitad de los pacientes son considerados candidatos para trasplante.

Los regímenes de rescate basados en platino comúnmente utilizados (rituximab con dexametasona, citarabina en dosis altas y cisplatino [R-DHAP], rituximab con ifosfamida, carboplatino y etopósido [R-ICE] y Rituximab con gemcitabina, dexametasona y cisplatino [R-GDP]) han mostrado una eficacia similar en ensayos aleatorizados, y la elección del régimen puede depender de la preferencia institucional o de la perfil de efectos secundarios. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una respuesta al TASPE, con una tasa de curación general en el rango de 25 a 35%.<sup>2</sup>

El trasplante alogénico también puede ser curativo; sin embargo, la ventaja del efecto injerto contra tumor se ve contrarrestada por una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento. A la luz de la disponibilidad de nuevos agentes, el papel del trasplante alogénico en pacientes en los que ha fallado el TACM no está claro.

## FACTORES PREDICTIVOS RESPUESTA A TASPE

Ciertas características de la enfermedad, como la refractariedad primaria, un índice pronóstico ajustado a edad (IPI-a) elevado, el perfil biológico del linfoma (reordenamiento de MYC con BCL2 o BCL6 [o ambos]) podrían limitar la probabilidad de respuesta a la terapia de rescate con TASPE. Los pacientes cuya enfermedad no responde a la quimioterapia de rescate y aquellos que no se consideran candidatos a TASPE tienen un pronóstico infausto. Estos pacientes pueden beneficiarse de terapias de segunda línea que tienen diferentes mecanismos de acción.<sup>3</sup>

En el estudio SCHOLAR-1 se evaluó retrospectivamente los resultados en pacientes con LNHDCGB refractario, definido como progresión o enfermedad estable como la mejor respuesta en cualquier momento durante la quimioterapia o recaída menor a 12 meses del trasplante autólogo de células madre. Se incluyeron 636 fueron incluidos sobre la base de criterios de inclusión de enfermedad refractaria. Para los pacientes con DLBCL refractario, la tasa de respuesta objetiva fue del 26 % (tasa de respuesta completa, 7 %) a la siguiente línea de terapia, y la mediana de supervivencia general fue de 6,3 meses. El veinte por ciento de los pacientes estaban vivos a los 2 años. Los resultados fueron consistentemente pobres en todos los subgrupos de pacientes y cohortes de estudio.<sup>4</sup>

Por otro lado, recientemente, Shadman et al ha comparado los pacientes con diagnóstico de LNHDCGB en respuesta parcial tras terapia de rescate con aquellos que recibían axicabtagene ciloleucel en la misma situación. En el análisis univariable, la supervivencia libre de progresión a 2 años y la tasa de mortalidad sin recaída a los 100 días no fueron diferentes entre las 2 cohortes, pero la consolidación con TASPE se asoció con una tasa más baja de recaída/progresión y una supervivencia global (SG) superior a los 2 años. En el análisis de regresión multivariable, el tratamiento con TASPE se asoció con un riesgo significativamente menor de tasa de recaída/progresión y una SG superior.<sup>5</sup>

## CONCLUSIONES

Clásicamente, el TASPE constituía la terapia de rescate en pacientes con LNHDCGB en R/R.

En cualquier caso, en la actualidad, será necesario definir el paciente con LNHDCGB en R/R en el que el TASPE no sea la opción de rescate adecuada y puedan beneficiarse de las nuevas terapias disponibles (CART, anticuerpos biespecíficos..).

Dados los resultados recientemente publicados, los pacientes primariamente refractarios o aquellos con recaídas a la 1ª línea inferiores a 1 año, constituyen un subgrupo de pacientes que no se benefician de la realización del TASPE como terapia de rescate, siendo candidatos a nuevas terapias.<sup>6,7</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):842-858
2. Alencar AJ, Moskowitz CH. Autologous Stem Cell Transplantation in the Management of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 10;39(5):467-475.
3. Gisselbrecht C, Sibon D. Do we have to exclude all relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients not in complete remission from autologous stem cell transplant? *Br J Haematol*. 2023 Jan;200(1):13-14.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808.
5. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, Chen Y, Turtle CJ, Hematti P, Cohen JB, Khimani F, Ganguly S, Merryman RW, Yared JA, Locke FL, Ahmed N, Munshi PN, Beitinjaneh A, Reagan PM, Herrera AF, Sauter CS, Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood*. 2022 Mar 3;139(9):1330-1339.
6. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022 May 5;139(18):2737-2746.
7. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J, Farooq U, van Meerten T, Reagan PM, Sureda A, Flinn IW, Vandenberghe P, Song KW, Dickinson M, Minnema MC, Riedell PA, Leslie LA, Chaganti S, Yang Y, Filosto S, Shah J, Schupp M, To C, Cheng P, Gordon LI, Westin JR; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):640-654.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Joaquín Sánchez García**

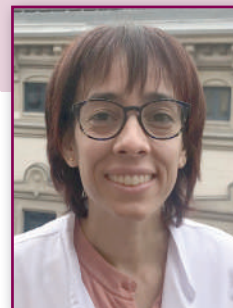
*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 3:  
**LINFOMA B DIFUSO CÉLULAS GRANDES**  
**2ª LÍNEA**

**Terapia CAR-T en 2ª línea en linfoma B difuso  
de células grandes**

**Dra. Nuria Martínez Cebrián**

*Hospital Clinic Barcelona*





## Introducción

Actualmente la terapia CAR-T está aprobada en nuestro país para pacientes con linfoma B de células grandes en tercera línea (3ªL). Los dos productos aprobados son axicabtagene ciloleucl (axi-cel, Yescarta®) y tisagenlecleucl (tisa-cel, Kymriah®). Lisocabtagene maraleucl (liso-cel, Breyanzi®) por ahora no se encuentra disponible en nuestro país. Estos tres productos son CAR-Ts de segunda generación, anti-CD19 que comparten el mismo dominio de unión al antígeno, y su aprobación está basada en los resultados de los ensayos clínicos fase 2.

Ante los mejores resultados de la terapia CAR-T frente a la quimioterapia convencional en 3ªL nacen 3 ensayos clínicos

randomizados en los que su objetivo es comparar la terapia CAR-T en 2ªL frente al tratamiento estándar actual - quimioterapia basada en cisplatino seguido de trasplante autólogo (TASP) en los respondedores.

## Ensayos clínicos ZUMA 7, TRANSFORM y BELINDA

Si bien el objetivo de los 3 ensayos es el mismo (supervivencia libre de evento, SLE) existen diferencias entre ellos que hace que no sean del todo comparables.

En la siguiente tabla se muestran algunas de las diferencias que existen:

	ZUMA-7 (axi-cel)	TRANSFORM (liso-cel)	BELINDA (tisa-cel)
Histologías incluidas	LDCGB NOS, linfoma B alto grado, LBRCTH, LCGB primario de la piel (TP)	LDCGB NOS, linfoma B alto grado, LBRCTH, LF3B, LPM	LDCGB NOS, linfoma B alto grado, LBRCTH, LCGB primario de la piel (TP), LF3B, LPM, LBCG-IV, LBCG ALK+, LBCG HHV-8
Definición de primariamente refractario	<ul style="list-style-type: none"> <li>EP como mejor respuesta</li> <li>ES después de al menos 4 ciclos</li> <li>RP con biopsia positiva o EP &lt; 12 meses tras inicio de la 1ªL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EP, ES, RP como mejor respuesta</li> <li>RC con progresión &lt; 3 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EP, ES como mejor respuesta</li> </ul>
Definición de recaída tras 1ª L	RC seguida de biopsia positiva < 12 meses tras fin de 1ªL	RC seguida de biopsia positiva 3-12 meses tras fin de 1ªL	Biopsia positiva ≤12 meses tras fin 1ªL
Edad incluida	≥18 años	18-75 años	≥18 años
Estratificación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refractario vs recaído</li> <li>IPI ajustado por edad en la 2ªL (0-1 vs 2-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refractario vs recaído</li> <li>IPI ajustado por edad en la 2ªL (0-1 vs 2-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refractario vs recaído (&lt;6m, 6-12m)</li> <li>IPI (&lt;2vs ≥2)</li> <li>EEUU vs no-EEUU</li> </ul>
Momento de la leucoaféresis	Sólo pacientes de la rama CART tras la randomización	A todos los pacientes antes de la randomización	A todos los pacientes antes de la randomización
Terapia puente	Sólo DXM ≤40mg durante ≤ 4 días	R-ICE, R-GDP, R-DHAP	R-ICE, R-GDP, R-DHAP, R-GemOx

	ZUMA-7 (axi-cel)	TRANSFORM (liso-cel)	BELINDA (tisa-cel)
Quimioterapia de linfodeplección	Flu 30mg/m <sup>2</sup> x 3 días CFM 500mg/m <sup>2</sup> x 3 días	Flu 30mg/m <sup>2</sup> x 3 días CFM 300mg/m <sup>2</sup> x 3 días	Flu 25mg/m <sup>2</sup> x 3 días CFM 250mg/m <sup>2</sup> x 3 días o Bendamustina 90mg/m <sup>2</sup> x2 días
Dosis CART	2 x10 <sup>6</sup> CARTs/kg	1 x10 <sup>8</sup> CARTs	0,6- 6x10 <sup>8</sup> CARTs
Quimioterapia de 2ª línea	R-ICE R-GDP R-DHAP R-ESHAP	R-ICE R-GDP R-DHAP	R-ICE R-GDP R-DHAP R-GemOx
Cruce a la rama CART	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; RC o PR en la semana 9</li> <li>• EP en cualquier momento</li> <li>• Necesidad de nuevo tratamiento tras 18 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; RC o RP en la semana 12 (tras fallar 2 regímenes)</li> <li>• EP en cualquier momento</li> </ul>
Supervivencia libre de evento (desde la randomización hasta:)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EP</li> <li>• Muerte</li> <li>• No RC ni RP en el día 150</li> <li>• Inicio de nuevo tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EP</li> <li>• Muerte</li> <li>• No RC ni RP en la semana 9</li> <li>• Inicio de nuevo tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EP</li> <li>• Muerte</li> <li>• No RC ni RP en/tras la semana 12</li> </ul>

**Abreviaciones:** CFM: ciclofosfamida; DXM: dexametasona; EP: enfermedad progresiva; ES: enfermedad estable, FL3B: linfoma folicular grado 3B; Flu: fludarabina; LBCG ALK+: linfoma B de célula grande ALK positivo; LBCG HHV-8: linfoma B de célula grande HHV-8 positivo NOS; LBCG-IV: linfoma B de célula grande intra-vascular; LBRCTH linfoma B rico en células T e histiocitos; LCGB -TP: linfoma células grandes B primario de la piel (o tipo pierna); LDGCB NOS: linfoma difuso de células grandes B; LPM linfoma primario mediastínico; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

	ZUMA-7 (axi-cel)		TRANSFORM (liso-cel)		BELINDA (tisa-cel)	
	axi-cel	SOC	liso-cel	SOC	tisa-cel	SOC
N	180	179	92	92	162	162
Mediana edad, rango, años	58 (21-80)	60 (26-81)	60 (20-74)	58 (26-75)	59,5 (19-79)	58 (19-77)
Edad ≥65, %	28	32	39	27	33	29
LDCGB, %	70	67	58	53	62	70
LB alto grado, %	17	14	24	23	24	17
2ºL AAPII 2-3, %	46	44	39	40	65	58
Refractario, %	74	73	73	76	66	67
Terapia puente, %	36	–	63	–	83 36: 1 ciclo 47: 2 ciclos/ tratamiento	–
Recibieron CART,%	94	–	97	–	96	–
Recibieron > 1 SOC	–	–	–	–	–	54
Recibieron TASP, %	–	36	–	47	–	33
Cruce, %	–	– 56# fuera de ensayo clínico	–	66	–	51
Mediana seguimiento (m)	24,9		17,5		10	
RG/ RC, %	83 / 65 *	50 / 32	87 / 74 *	49 / 43	46 / 28	43 / 28
Mediana SLE (m)	8,3	2	NA	2,4	3	3
SLE, %	41 (24m) *	16 (24m)	NA (18m)*	20,8 (18m)	–	–
Mediana SLP (m)	14,7	3,7	NA	6,2	–	–
SLP, %	46 (24m)	27 (24m)	58,2 (18m)*	28,8 (18m)	–	–
Mediana SG, (m)	NA	35,1	NA	29,9	16,9	15,3

	ZUMA-7 (axi-cel)		TRANSFORM (liso-cel)		BELINDA (tisa-cel)	
	axi-cel	SOC	liso-cel	SOC	tisa-cel	SOC
SG, %	61 (24m)	52 (24m)	73,1 (18m)	60,6 (18m)	–	–
Muertes por EA, %	4	1	2	2	6	8
EA $\geq 3$ , %	91	83	92	89	84	90
SLC / $\geq 3$ , %	92 / 6	–	49 / 1	–	61 / 5	–
NT / $\geq 3$ , %	60 / 21	–	11 / 4	–	10 / 2	–
Neutropenia $\geq 3$ , %	69	41	82	52	40	39
Trombocitopenia $\geq 3$ , %	15	57	60	68	32	48
Infecciones $\geq 3$ , %	14	11	15	21	17	15

**Abreviaciones:** EA: efecto adverso;  $\geq 3$ : grado  $\geq 3$ ; m=meses; NA: no alcanzada; NT: neurotoxicidad; RG: respuesta global; SG: supervivencia global; SLC: síndrome de liberación de citocinas; SLE supervivencia libre de evento; SLP: supervivencia libre de progresión; SOC: rama tratamiento estándar # como tratamiento estándar (3ª línea)

\*estadísticamente significativo

Dos comentarios acerca del estudio BELINDA, como se muestra en la tabla, el porcentaje de pacientes que recibió terapia puente es el más alto y de ellos la mayoría recibió o 2 ciclos del mismo régimen o 2 tratamientos, esto podría reflejar una enfermedad más agresiva/ con mayor carga tumoral. Igualmente, el tiempo entre la leucoaféresis e infusión fue el más largo de todos, 52 días, este tiempo fue mayor en países no estadounidenses (57 días vs 41 en EEUU).

### Conclusiones

Los resultados de los ensayos clínicos ZUMA-7 y TRANSFORM justifican un cambio en el algoritmo terapéutico del LDCGB, recomendando la terapia CAR T en segunda línea en aquellos casos refractarios o recaídos durante el primer año tras completar el tratamiento de primera línea.

El estudio BELINDA muestra la limitación de la terapia CAR T cuando esta se administra de manera retardada y/o en pacientes con enfermedad poco controlada.

### Bibliografía:

- Neelapu et al. N Engl J Med. 2017; 377:2531-44
- Locke F et al. Lancet Oncol. 2019; 20:31-42
- Schuster et al. N Engl J Med. 2019; 380:45-56
- Abramson et al. Lancet Oncol. 2020; 396:839-52
- Crump et al. Blood. 2017; 130: 1800-1808
- Locke F et al. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654
- Kamdar M, et al. Lancet. 2022;399(10343):2294-2308
- Abramson JS, et al. Blood 2022. doi: 10.1182
- Bishop MR, et al. N Engl J Med. 2022; 386(7):629-639
- Westin J, et al. Blood 2022;139(18):2737-2746

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Joaquín Sánchez García**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 3:

## **LINFOMA B DIFUSO CÉLULAS GRANDES 2ª LÍNEA**

---

### **Tratamientos alternativos**

**Dr. Guillermo Rodríguez García**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



Los pacientes diagnosticados de Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) recaen o son refractarios a la 1ª línea de tratamiento quimioterápico en el 35% - 40% de los casos. El tratamiento estándar actualmente en los pacientes candidatos a trasplante es realizar tratamiento intensivo de rescate y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, aunque tan sólo un 50% de los pacientes responde adecuadamente al tratamiento de rescate y pueden llegar a trasplantarse. En caso de nueva recidiva el tratamiento estándar en la actualidad es la terapia CAR-T. Pero, ¿qué ocurre con los pacientes que no son candidatos a trasplante, a terapia CAR-T o que recidivan tras estos tratamientos? Reciben tratamientos alternativos que cada vez presentan una mayor tasa de respuestas y control a medio y largo plazo del LBDCG.

Como alternativa a los tratamientos intensivos previos al trasplante autólogo utilizamos principalmente 2 esquemas de tratamiento inmunquimioterápico:

- GemOx-Rituximab
- Bendamustina-Rituximab-Polatuzumab

Los resultados del esquema GemOx-Rituximab se obtienen de varios ensayos fase 2 con un número limitado de pacientes, mostrando unas respuestas globales del 43-78%, con una supervivencia libre de progresión a 1 ó 2 años del 29-43%.

Los resultados del esquema Bendamustina-Rituximab-Polatuzumab se describen en un ensayo fase 2 randomizado que incluyó 80 pacientes en situación de recidiva o refractariedad tras una mediana de 2 líneas de tratamiento previas, obteniendo respuesta en un 70% de los pacientes (58% completas) durante el tratamiento, disminuyendo hasta el 45% al final de los 6 ciclos de quimioterapia (40% completas), alcanzando una supervivencia libre de progresión mediana de 9,2 meses.

La eficacia de ambos esquemas de tratamiento no ha sido comparada en un ensayo clínico, por lo que no podemos afirmar la superioridad de uno sobre otro.

Previsiblemente dispongamos a corto/medio plazo de un nuevo esquema de tratamiento sin quimioterapia ya auto-

rizado por la FDA: Lenalidomida-Tafasitamab. Tafasitamab es un anticuerpo dirigido contra el CD19 que en combinación con Lenalidomida ha conseguido en un ensayo fase 2 que incluyó 80 pacientes con una mediana de 2 líneas de tratamiento previas una tasa de respuestas globales del 60% (completas 43%), con una buena tolerancia al tratamiento, aunque se debe destacar que por una enmienda se limitó la inclusión de pacientes primariamente refractarios y que la diana es la misma de los CAR-T comerciales.

Otros tratamientos que han sido autorizados por la FDA son Selinexor, Loncastuximab y Glofitamab.

- Selinexor: es una molécula de administración oral que inhibe la exportina XPO-1, provocando la acumulación intranuclear de proteínas supresoras de tumores. En un ensayo fase 2 que incluyó 267 pacientes en recidiva o refractarios que habían recibido entre 2 y 5 líneas de tratamiento previas, alcanzó unas respuestas globales del 28% (completas 12%), tanto en pacientes refractarios a la última línea de tratamiento recibida como en pacientes que habían alcanzado respuesta.
- Loncastuximab: es un anticuerpo con especificidad anti-CD19, conjugado con SG3199, el cual se internaliza en la célula tumoral y produce enlaces cruzados en su DNA. En un ensayo fase 2 que incluyó 147 pacientes en recidiva o refractarios que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento previas, alcanzó unas respuestas globales del 48% (completas 24%).
- Glofitamab: es un anticuerpo con biespecífico, con especificidad anti-CD20 y anti-CD3. En un ensayo fase 2 que incluyó 154 pacientes en recidiva o refractarios que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento previas, alcanzó unas respuestas globales del 52% (completas 39%).

Estos fármacos, junto a los nuevos tratamientos actualmente en estudio dentro de ensayos clínicos hacen que cada vez podamos ser más optimistas a la hora de afrontar el tratamiento de un Linfoma B Difuso de Células Grandes en recaída o refractario a las líneas previas.



Moderadora:

**Dra. Ricarda García Sánchez**

*Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

Bloque 4:

## **GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL (GMSR). UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR**

---

**¿Qué debemos de saber de la GMSR?**

**Dra. Isabel García Cabrera**

*Hospital Universitario San Cecilio. Granada*





La gammapatía monoclonal de significación renal (GMSR) representa un grupo de trastornos en los que una inmunoglobulina monoclonal secretada por un linfocito B no maligno o premaligno o un clon de células plasmáticas causa daño renal. Por definición, estos trastornos no cumplen los criterios diagnósticos de mieloma múltiple sintomático o de trastorno linfoproliferativo. El término GMSR fue propuesto en 2012 por el International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group para describir colectivamente a los pacientes que cumplen criterios de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) pero que demuestran una lesión renal atribuible a la proteína monoclonal subyacente.

## PATOGÉNESIS

En la GMSR las lesiones renales son causadas principalmente por el depósito o actividad anormal de proteínas monoclonales en el riñón. Estas proteínas monoclonales, que pueden ser cadenas ligeras, cadenas pesadas o inmunoglobulinas intactas, son producidas por clones de células B o células plasmáticas, no malignas o premalignas. El depósito de las proteínas monoclonales puede ocurrir dentro de los glomérulos, túbulos, vasos o intersticio del riñón, dependiendo de las características bioquímicas específicas de las cadenas patógenas ligeras y/o pesadas implicadas.

Además del depósito de proteínas monoclonales dentro del riñón, se han descrito otros mecanismos para la patogénesis de GMSR

## Afectación renal

Las enfermedades renales asociadas a GMSR abarcan un amplio espectro de patología renal e incluyen lesiones como: la amiloidosis asociada a inmunoglobulina, las enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD; enfermedad por depósito de cadena ligera, enfermedad por depósito de cadena pesada y enfermedad por depósito de cadena ligera y pesada), glomerulonefritis proliferativas con depósitos de inmunoglobulina monoclonal (PGNMID), glomerulopatía C3 con gammapatía monoclonal, tubulopatía proximal de cadena ligera, otras...

## CLÍNICA

Al igual que las enfermedades renales asociadas a mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales malignas, las asociadas con GMSR pueden presentarse con lesión renal aguda o subaguda, enfermedad renal crónica, proteinuria y/o síndrome nefrótico, o anomalías electrolíticas. Los síntomas de presentación más frecuentes son el deterioro de la función renal y la proteinuria, con o sin hematuria.

## DIAGNÓSTICO

**Cuando sospechar MGRS:** el diagnóstico debe sospecharse en los siguientes pacientes:

- Todos los pacientes con una gammapatía monoclonal **no maligna o premaligna** (p. ej., gammapatía monoclonal de significado incierto [GMSI], mieloma múltiple latente, macroglobulinemia de Waldenström latente o linfocitosis de células B monoclonales [MBL]) que presenten deterioro de la función renal inexplicable y/o proteinuria.
- Todos los pacientes que presenten deterioro inexplicable de la función renal y/o proteinuria y se encuentre que tienen una gammapatía monoclonal (mediante electroforesis de proteínas en suero u orina o inmunofijación o mediante determinación de cadenas ligeras libres en suero) durante su evaluación de la enfermedad renal.

**Diagnóstico de certeza:** La GMSR se diagnostica mediante la demostración de depósitos monoclonales en el riñón. Una biopsia renal generalmente está indicada para proteinuria significativa y/o insuficiencia renal, pero es aún más importante cuando hay una gammapatía monoclonal.

## Estudios complementarios:

– Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas y en orina de 24 horas y determinación de cadena ligera libre en suero. La determinación de cadenas libres en orina no proporciona información adicional y no se recomienda solicitar esta prueba. La combinación de estos estudios maximiza la sensibilidad de detectar una proteína monoclonal, particularmente entre pacientes con clones pequeños que pueden producir niveles bajos de proteína monoclonal circulante. La identificación de una proteína monoclonal en suero u orina,

si está presente, también es importante para monitorizar la respuesta al tratamiento.

–Aspirado y biopsia de médula ósea: el análisis de la médula ósea debe incluir inmunohistoquímica y citometría de flujo (para células B y células plasmáticas) para marcadores de superficie e intracelulares de células plasmáticas y células B. Además, se debe realizar la tinción de las cadenas ligeras kappa y lambda para demostrar la misma restricción de cadenas ligeras que los depósitos monoclonales en el riñón. Los análisis citogenéticos mediante fish pueden ser útiles en algunos casos.

–En pacientes que no tienen un clon detectable con las pruebas anteriores o que tienen una proteína monoclonal IgM tienen más probabilidades de tener un linfocito B o un clon linfoplasmocítico. En estos casos sería necesario realizar una prueba de imagen para detectar un cuadro poliadenopático. Además, la citometría de flujo de linfocitos de sangre periférica, que puede detectar clones pequeños de bajo grado, como los de la leucemia linfocítica crónica y la MBL.

Por razones desconocidas, la mayoría de los pacientes (70 a 80 por ciento) con glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal (PGNMID) no presentan componente monoclonal en suero ni en orina y no tienen células plasmáticas o clones de células B detectables en aspirado y biopsia de médula ósea. En estos pacientes, la proteína monoclonal sólo se encuentra en el riñón, y el diagnóstico de GMSR generalmente se establece cuando estos pacientes se someten a una biopsia renal para evaluar el deterioro inexplicable de la función renal y/o la proteinuria o la disfunción del aloinjerto renal.

## TRATAMIENTO

A pesar de su naturaleza no maligna, estas enfermedades se asocian con una gran morbilidad e incluso mortalidad por el deterioro progresivo de la función renal que en algunos casos lleva a la situación de fracaso renal irreversible con la necesidad de diálisis y/o trasplante renal. Y si esta no se trata, la paraproteína es capaz de replicar la enfermedad renal en el injerto, como se ha observado en numerosas series de casos.

Muchos de estos pacientes no reciben tratamiento adecuado, debido a que, al no cumplir criterios de enfermedad neoplásica, los profesionales se han mostrado reacios al uso de tratamientos con esquemas basados en quimioterapia.

El objetivo del tratamiento debe ser preservar la función renal y si hay una lesión renal ya establecida, evitar la progresión de la misma.

El enfoque del tratamiento va a estar determinado por:

- El tipo patológico de la lesión renal.
- La naturaleza del clon que produce la inmunoglobulina
- Probabilidad de evitar y/o revertir el daño renal.

La respuesta renal está estrechamente relacionada con la respuesta hematológica, por tanto, es necesario monitorizar dicha respuesta.

Aunque en la mayoría de los casos, el daño renal está provocado por el depósito de la inmunoglobulina, no existen terapias disponibles para inhibir este depósito en los tejidos o para eliminar el material ya depositado. La estrategia de tratamiento puede incluir terapias frente a mieloma o trastornos linfoproliferativo, incluyendo el trasplante. Debe ser el hematólogo el que decida protocolo a usar en cada caso.

Para la mayoría de los pacientes con glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal se sugiere el uso de tratamiento antineoplásico dirigido frente al clon productor de la inmunoglobulina. Sin embargo, en pacientes que no tienen clones o proteínas monoclonales detectables en suero u orina, función renal normal y proteinuria menor de 1 gr/día, se prefiere terapia conservadora con agentes antiproteinúricos y control de la presión arterial. Si no hay reducción de la proteinuria o mejoría de la función renal después de tres meses, es razonable una prueba con tratamiento antineoplásico.

En pacientes con glomerulopatía C3 con gammapatía monoclonal, se sugiere el mismo enfoque comentado frente al uso de inmunosupresores o terapia conservadora.

En pacientes con enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal el tratamiento debe dirigirse frente a la discrasia de células plasmáticas subyacente mediante las mis-

mas terapias empleadas para pacientes con mieloma múltiple, en casos seleccionados se incluirá en trasplante autólogo.

En los casos de glomerulonefritis fibrilar y glomerulopatía inmuntactoide la decisión es compleja y sobre esta influye la determinación de que se traten de procesos idiopáticos o secundarios. Sólo trataremos las secundarias y en estos hay que descartar que no existan otras causas que estén provocando el daño renal como otras neoplasias, infecciones o enfermedades autoinmunes. El tratamiento siempre será de la causa subyacente. Si se descartan otras habrá que usar el tratamiento oportuno frente al clon productor de inmunoglobulina.

En los casos de GMSR en relación a amiloidosis AL, POEMS o crioglobulinemia monoclonal el tratamiento será el propio de dicha patología en cada caso.

En pacientes con enfermedad renal en fase terminal sólo se planteará tratamiento a aquellos pacientes candidatos a trasplante renal para evitar la recurrencia sobre el injerto. En estos pacientes es muy importante conseguir la remisión hematológica completa antes del trasplante.



Moderador:

**Dr. Miguel Ángel Álvarez Rivas**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

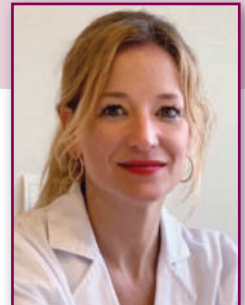
Bloque 5:

## **NUEVAS TERAPIAS: BUSCANDO LA CURACIÓN DEL MIELOMA**

**Qué debemos saber de los biespecíficos. Manejo práctico. Experiencia en el Hospital Costa del Sol**

**Dra. María Casanova Espinosa**

*Hospital Costa del Sol. Marbella*



## 1. INTRODUCCIÓN:

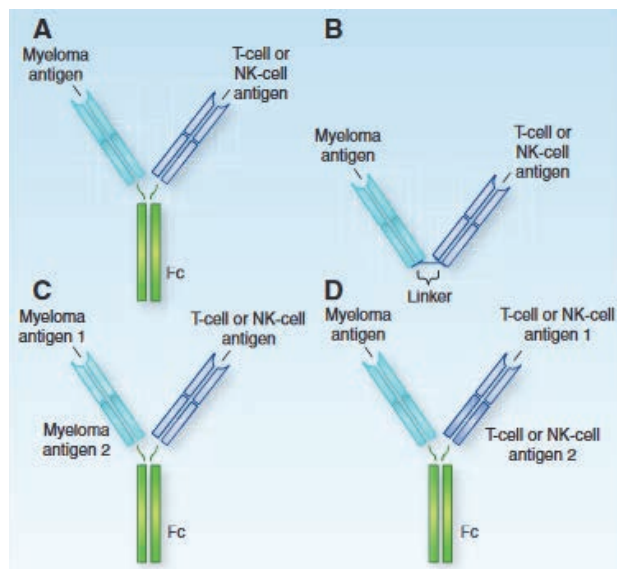
A pesar de los grandes avances que se han producido en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM), aún nos encontramos con necesidades no cubiertas para pacientes en recaída y refractarios con los tratamientos aprobados en la actualidad. En particular, los pacientes que son penta refractarios -refractarios a dos inmunomoduladores (IMid), a dos inhibidores de proteasoma (IP), y a un anti CD38)- tienen una mediana supervivencia global de menos de 6 meses. La inmunoterapia, en sus distintas modalidades, ha mejorado la supervivencia libre de progresión de los pacientes con mieloma en recaída y refractarios. Diferentes estrategias basadas en la inmunoterapia se han desarrollado en los últimos años como la terapia con células Car T, los anticuerpos conjugados y, más recientemente, los anticuerpos biespecíficos (biespecific T cell engagers BiTE). Cada una de ellas tiene sus ventajas e inconvenientes. Durante esta ponencia revisaremos los anticuerpos biespecíficos en fase más avanzada de su desarrollo clínico y se presentará la experiencia de uso clínico precoz con teclistamab (JNJ-64007957), anticuerpo biespecifico frente a BCMA que ha demostrado en ensayo Fase I-II una alta tasa de profundidad de respuesta y duración de respuesta en pacientes con MM triples expuestos y en recaída/refractarios.

El acceso previo a la autorización, también conocido a veces como uso compasivo, permite obtener acceso a un medicamento antes de que lo autorice una autoridad sanitaria. Este tipo de acceso se plantea en los casos de pacientes con una enfermedad o dolencia grave o potencialmente mortal en los que no exista un tratamiento alternativo o estos ya se hayan agotado. Durante los meses de junio y agosto de 2022 en el Hospital Costa del Sol tuvimos la posibilidad de solicitar el acceso precoz de teclistamab para 8 pacientes con MM recaída/refractarios.

## 2. RESUMEN DE LA PRESENTACIÓN:

Los anticuerpos biespecíficos se han diseñado para unirse a antígenos expresados en la célula plasmática maligna y en las células efectoras inmunes (células T/natural Killer) para facilitar la sinapsis y permitir la activación de linfocitos T y células NK y la destrucción de la célula plasmática. Los anticuerpos

**Figura 1: Estructura de los anticuerpos biespecíficos y trispecíficos**



biespecíficos se han diseñado con o sin una región Fc. Los que se construyen con la región Fc han mostrado tener una mayor vida media y poder establecer una frecuencia menor de administración de la dosis. Por este motivo, todos los biespecíficos que se encuentra en ensayos en Fase I-II (con la excepción de AMG420 que ha sido discontinuado) incluyen esta región en su estructura. Hay más de 30 ensayos Fase I-II en marcha con biespecíficos dirigidos a 4 antígenos (BCMA, CD38, GPRC5D y FcRH5) que se expresan con alta frecuencia en la célula plasmática maligna. En adición a estos ensayos hay múltiples estudios preclínicos en desarrollo.

**EFICACIA:** El paciente con MM triple refractario y penta refractario tienen una mediana de supervivencia global de menos de 1 año y una tasa de respuestas global de no más de un 30%. Varios fármacos ensayados en monoterapia (selinexor, belantamab mafodotin, melflufen) han sido aprobados por la FDA para esta población con tasas de respuestas en torno a un 30% y supervivencia libre de progresión de 3-4 meses.

Los criterios de inclusión de los ensayos con biospecíficos incluyen pacientes con MM recaída/refractario que han recibido  $\geq 3$  líneas previas incluyendo un IMid, IP y un anti CD38.

Los pacientes triple refractarios suponen el 60-100% de la población de los ensayos y la mediana de líneas previas está entre 5-8. La tasa de respuesta globales oscila entre un 61-78% con muy buenas respuestas parciales entre 39-78%. La mediana de duración de la respuesta no se ha alcanzado porque muchos de los estudios Fase I están activos y muchos pacientes continúan recibiendo tratamiento.

El seguimiento varía entre los estudios con una mediana entre 3.7 a 10 meses, y la mayoría de los pacientes (61-100%) se mantienen en respuesta. La mediana en respuestas es rápida (3-4 semanas).

Los estudios preliminares muestran resultados muy favorables para esta población de pacientes tan difícil de rescatar por ser pacientes muy tratados y refractarios.

**SEGURIDAD:** Los principales efectos adversos (EAs) se muestran a continuación (tabla 3). En general son grados leves y de fácil manejo. El síndrome de liberación de citoquinas, más conocido por sus siglas en inglés CRS (Cytokine Release Syndrome), es muy frecuente al igual que ocurre en la terapia con CAR-T.

La fiebre es el síntoma más frecuente pero también incluye hipotensión, hipoxia etc. Hay diferentes sistemas de graduación del CRS y esto hace difícil de comparar este EA entre los ensayos. En los 6 ensayos que usan anti BCMA, el rango de cualquier CRS está entre 39-95%. Grado 3 de CRS es muy poco frecuente (0-9%). Suele producirse durante el primer ciclo y casi todos los ensayos utilizan una fase de escalado para minimizar la presencia del mismo.

La neurotoxicidad es menos frecuente que con la terapia CAR-T, se describen en torno a un 5-28% pero solo 0-2% grado  $\geq 3$ .

La toxicidad hematológica es también frecuente incluye anemia (cualquier grado 21-42%, grado 3-4 17-42%), neutropenia (cualquier grado 16-57%, grado 3-4 14-53%), linfopenia (cualquier grado 15-40%, grado 3-4 12-36%), leucopenia (cualquier

grado 23-32%, grado 3-4 14-16%), y trombocitopenia (cualquier grado 8-40%, grado 3-4 6-25%).

La infección aparece en torno a un 21-52% con  $\geq 3$  en un 8-30%. Hay que tener en cuenta que la población de pacientes es muy tratada y refractaria. Hay evidencia de una situación de inmunosupresión multifactorial. Emerge el tratamiento con inmunoglobulinas debido a la hipogammaglobulinemia descrita en los estudios.

Otros efectos descritos son la fatiga, náuseas, diarrea, dolor óseo, artralgias, cefalea etc.

### 3. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL COSTA DEL SOL:

Presentaremos el protocolo creado junto a Enfermería y Farmacia para el tratamiento precoz con Teclistamab.

Describiremos el perfil de los pacientes que han iniciado terapia con biospecíficos en nuestro centro. Entre los meses de junio y agosto de 2022, 8 pacientes iniciaron tratamiento. Se han recogido los datos principales de los 8 pacientes, pero han sido evaluados por respuesta 6 pacientes. 1 paciente se excluye por exitus precoz por progresión, solo recibió las tres primeras dosis de escalada. 1 paciente recibe dos dosis y decide no recibir más dosis de este fármaco por presentar CRS y neumonía que supuso un ingreso prolongado.

Los 8 pacientes son triple expuestos, el 50% (4/8) son triples refractarios. Todos son refractarios a lenalidomida y anti CD38. La mediana de líneas previa fue de 3(3-8). La mediana desde el diagnóstico es de 5 años (1.8-13) años.

Con una mediana de seguimiento de 10 meses, 6 pacientes son evaluables para respuesta. 5 pacientes han conseguido  $\geq$  respuesta parcial. 3/6 pacientes están con enfermedad mínima residual negativa. Solo 1 paciente no responde al tratamiento.

Los 6 pacientes en respuesta continúan vivos y en seguimiento actual. Los efectos adversos más frecuentes han sido CRS, dolor óseo severo, síntomas digestivos, fatiga, neumonía, celulitis, déficit de IgG. La mayoría de pacientes en tratamiento han precisado la administración de inmunoglobulinas por hipogammaglobulinemia severa y episodios de infección respiratoria y celulitis

#### 4. CONCLUSIÓN:

Nuestra experiencia con biespecífico anti BCMA ha sido muy buena. La elaboración de un protocolo pre inicio del tratamiento facilitó el conocimiento de este nuevo fármaco y su manejo a todo el equipo colaborador (hematólogos, enfermeros, farmacéuticos) Los programas de uso precoz de nuevos fármacos son una estrategia muy beneficiosa para nuestros pacientes con mieloma muy tratados y sin opciones de res-

cate financiadas. El uso de fármacos pre comercialización favorecen la familiarización con estos nuevos medicamentos para un buen uso en el futuro.

5 de 6 pacientes con mieloma múltiple refractario, todos triples expuestos, todos refractarios a lenalidomida y anti CD38 y el 50% triple refractarios siguen en respuesta y están vivos con una mediana de seguimiento de 10 meses.

**Tabla 1:** Diferencia entre diferentes modalidades de inmunoterapia

	ADCs	Bispecific antibodies/ BiTEs	CAR T cells
Off the shelf	Yes	Yes	No*
Logistics/ease of administration	Easiest, outpatient dosing†	More difficult, requires hospitalization for initial dosing, familiarity with CRS/ neurotoxicity management	Most difficult, requires leukapheresis, specialty center with CAR T expertise, delays owing to manufacturing, hospitalization, familiarity with CRS/neurotoxicity management
Repeated dosing required	Yes	Yes	No
Dependent on patient T-cell "fitness"	No	Yes	Yes
Unique toxicities	Infusion reactions, toxin dependent	CRS, neurotoxicity	CRS, neurotoxicity
Toxicity duration	Ongoing	Ongoing	Usually 7-21 d
Durable clinical activity seen	Yes	Yes	Yes

\*Allogeneic "off-the-shelf" CAR T cells are in development for MM, but no clinical data are available yet.  
†The anti-BCMA ADC GSK2857916 does require close monitoring with an ophthalmologist owing to corneal toxicity; other non-MMAF-containing ADCs should not have this issue.

Tabla 2: Biespecíficos en desarrollo

Target	Agent	Type	Comments	Clinical trials no.*
BCMA	AMG 420 (BI 836909)	BiTE	7 of 10 (70%) ORR in phase 1 expansion at MTD; single-agent phase 1b/2 ongoing	NCT02514239, NCT03836053
BCMA	PF-06863135	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03269136
BCMA	JNJ-64007957	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03145181
BCMA	TNB-383B	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03933735
BCMA	REGN5458	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03761108
BCMA	CC-93269 (EM901)	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03486067
BCMA	AMG 701	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03287908
BCMA	AFM26	Bispecific	CD16 × BCMA, targets NK cells, preclinical	
BCMA	HPN217	Bispecific	Preclinical	
BCMA	EM801	Bispecific	Preclinical	
CD38	AMG 424	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03445663
CD38	GBR 1342	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03309111
FcRH5	BFCR4350A	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03275103
GPRC5D	JNJ-64407564	Bispecific	Single-agent phase 1	NCT03399799

ORR, overall response rate (partial response or better).  
 \*Search conducted on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) on May 15, 2019.



Tabla 3: Efectos Adversos

Agent	AMG701 (69)	CC-93269 (75)	PF- 06863135 (76)	REGN5458 (73)	JNJ-64007957 (teclistamab) (72)	TNB-383B (70)	JNJ- 64407564 (talquetamab) (74)	BFCR4350A (cevastamab) (71)
<b>Target</b>	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	BCMA	GPC5D	FcRH5
<b>Patients (N)</b>	65	19	30	49	149 (84 i.v., 65 s.c.)	58	157 (102 i.v., 55 s.c.)	53
<b>CRS (grade ≥3)</b>	65% (9%)	90% (5%)	73.3% (0%)	39% (0%)	55% (0%)	45% (0%)	54% (3%)	76% (2%)
<b>Infection (grade ≥3)</b>	(17%)	NR (26%)	NR (30%)	47% (18%)	52% (15%)	21% (14%)	38% (8%)	NR
<b>Anemia (grade ≥3)</b>	42%	NR (42%)	20% (16.7%)	37% (22%)	55% (32%)	21% (17%)	48% (27%)	28% (19%)
<b>Neutropenia (grade ≥3)</b>	25%	NR (53%)	33.3% (26.7%)	16% (14%)	57% (46%)	19% (16%)	47% (31%)	17% (15%)
<b>Lymphopenia (grade ≥3)</b>	NR	NR	16% (16%)	18% (12%)	NR	NR	40% (36%)	15% (15%)
<b>Thrombocyto- penia (grade ≥3)</b>	21%	NR (21%)	8% (5%)	18% (6%)	40% (22%)	17% (14%)	32% (13%)	32% (25%)
<b>Neurotoxicity (grade ≥3)</b>	NR	NR	20%	12% (0%)	5% (1%)	NR	6% (2%)	28% (0%)
<b>Other common SE (grade ≥3)</b>	Diarrhea 31%, hy- pophos- phatemia 31%	NR	NR	Fatigue 35% (6%), nausea 31% (0%), pyrexia 31% (2%), back pain 27% (4%)	Pyrexia 30% (0%), diarrhea 23% (1%), nausea 22% (1%), fatigue 22% (1%), head- ache 22% (0%), cough 21% (2%)	Fatigue 24% (2%), headache 22% (2%), nausea 21% (0%)	Skin-related disorder 45%, dysgeusia 38%, fatigue 29% (1%), headache 27% (1%), pyrexia 27% (1%), diarrhea 25% (3%), nail disorders 17%	Hypomagne- semia 28% (0%), diarrhea 28% (2%), hypokalemia 21% (4%)

Abbreviations: i.v., Intravenous; NR, not reported; s.c., subcutaneous; SE, side effect.

## 5. BIBLIOGRAFÍA:

---

- Jadoon Y, Siddiqui MA. Immunotherapy in multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;29:100468. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100468. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34653747.
- Kegyess D, Constantinescu C, Vrancken L, Rasche L, Gregoire C, Tigu B, Gulei D, Dima D, Tanase A, Einsele H, Ciurea S, Tomuleasa C, Caers J. Patient selection for CAR T or BiTE therapy in multiple myeloma: Which treatment for each patient? *J Hematol Oncol*. 2022 Jun 7;15(1):78. doi: 10.1186/s13045-022-01296-2. PMID: 35672793; PMCID: PMC9171942.
- Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Parekh SS, Richard S, Richter J, Sanchez L, Chari A. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov*. 2021 Aug 17;2(5):423-433. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0028. PMID: 34661161; PMCID: PMC8510808.
- Pillarsetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, Zhang X, Mendonça M, Majewski N, Nanjunda R, Chin D, Packman K, Elsayed Y, Attar R, Gaudet F. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020 Sep 22;4(18):4538-4549. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002393. PMID: 32956453; PMCID: PMC7509877
- Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):985-1005. doi: 10.1038/s41375-020-0734-z. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055000; PMCID: PMC7214244.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Miguel Ángel Álvarez Rivas**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 5:

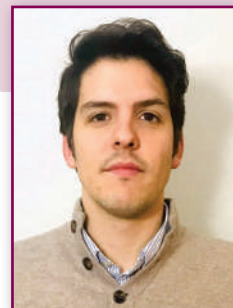
## **NUEVAS TERAPIAS: BUSCANDO LA CURACIÓN DEL MIELOMA**

---

### **Nuevas moléculas**

**Dr. Rafael Alonso Fernández**

*Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid*



## 1. CELMoDs

El sistema de degradación de proteínas juega un papel importante en la fisiología celular normal que puede ser, si cabe, más relevante en el caso de las células tumorales. Esta circunstancia es particularmente notoria en el caso del mieloma múltiple (MM), donde el sistema ubiquitín-proteosoma ha sido una exitosa diana de tratamiento sobre la que se ha sustentado la terapia anti-mieloma con inhibidores del proteosoma (IPs) e inmunomoduladores (IMiDs) durante los últimos 20 años.<sup>1</sup> Aunque el papel de la talidomida en MM comenzó a estudiarse en los años 90 y posteriormente se desarrolló la lenalidomida, comprobándose la gran variedad de actividades biológicas que presentaban estos fármacos, el mecanismo de acción molecular preciso que sustentaba sus propiedades antitumorales se desconocía. No fue hasta pasada la primera década del siglo XXI cuando se identificó a cereblon como la diana molecular a la que se unían los IMiDs.<sup>2,3</sup> Cereblon se une a otras 3 proteínas (CUL4, DDB1 y ROC1) para formar el complejo CRL4 con actividad E3-ubiquitín-ligasa. La unión de un IMiD a cereblon modifica su estructura y permite reclutar ciertos sustratos, como los factores de transcripción Ikaros y Aiolos, los cuales son ubiquitinados por el complejo lo que permite su destrucción por el proteosoma. La reducción de estos factores de transcripción modifica la expresión de las proteínas que habitualmente regulan, mediando el efecto antitumoral (reducción de IRF4 o c-Myc) o inmunomodulador (aumento de IL2) objetivado con estos fármacos.<sup>4,5</sup>

Los nueva generación de fármacos en desarrollo con este mecanismo de acción, denominados CELMoDs (*Cereblon E3 Ligase Modulators*), comparten con los IMiDs clásicos (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) parte de su estructura química (anillo glutarimídico) pero incorporan modificaciones del anillo ftalimídico las cuales incrementan hasta 20 veces su afinidad por cereblon para inducir una proteólisis más rápida de Ikaros y Aiolos logrando mayor potencia en su efecto y superando *in vitro* la resistencia a lenalidomida o pomalidomida.<sup>6,7</sup>

Aunque hay múltiples CELMoDs en desarrollo para el tratamiento de distintas neoplasias B, iberdomida (CC-220) fue el primero en ser estudiado en MM. En la fase 1 del ensayo clínico CC-220-MM-001 se llevó a cabo un estudio de escalada

de dosis de iberdomida entre 0,3 y 1,6 mg los días 1-21 de cada ciclo de 28 días junto con dexametasona semanal en pacientes con al menos 2 líneas previas incluyendo lenalidomida o pomalidomida y un IP. En los 90 pacientes incluidos se obtuvo una tasa de respuesta global (TRG) del 32% y solo hubo 2 toxicidades limitantes de dosis (infecciones), sin alcanzar la dosis máxima tolerada. De este modo, se incorporó una fase 2 de expansión con la dosis de 1,6 mg de iberdomida y dexametasona con 107 pacientes con una mediana de 6 líneas previas de tratamiento y 97% triple-refractarios que alcanzaron una TRG del 26% con mediana de duración de la respuesta (DoR) de 7 meses y medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) de 3 meses y supervivencia global (SG) de 10,7 meses.<sup>8</sup> Esta eficacia parecía mantenerse en los 41 pacientes pre-tratados con terapias frente a BCMA de la cohorte I de la fase de expansión (83% triple-refractario y mediana de 7 líneas previas) con TRG de 34,1% y mediana DoR de 7,5 meses.<sup>9</sup>

Adicionalmente, y en base a la sinergia demostrada en estudios preclínicos con anticuerpos monoclonales e IPs, iberdomida se ha estudiado en combinación con otros fármacos en cohortes adicionales del ensayo CC-220-MM-001. Así la combinación IberDd (n=37) aporta una TRG de 45,9% con mediana DoR no alcanzada; IberVd (n=25) consigue TRG 56% y DoR mediana de 35,7 semanas; e IberKd (n=8) logra TRG 50% y DoR mediana no alcanzada. En todas estas cohortes las diferentes combinaciones mostraron un perfil de seguridad favorable que se corresponde con las toxicidades ya conocidas de cada uno de los fármacos.<sup>10</sup> Actualmente está en marcha el ensayo de fase 3 EXCALIBER (CC-220-MM-02) en el cual se analizará la combinación IberDd empleando como control el esquema DVd en pacientes con MM con 1-2 líneas previas.

CC-92480 o mezigdomida es un CELMoD diseñado para potenciar sus propiedades antitumorales e inmunomoduladoras con respecto a los IMiDs clásicos, que también ha demostrado en estudios preclínicos obtener sinergias en combinación con otros fármacos anti-MM. En el ensayo de fase 1/2 CC-92480-MM-001 se probaron distintas pautas de administración y dosis durante la fase 1, seleccionándose la dosis de 1 mg los días 1-21 de cada ciclo de 28 días. Recientemente se han comunicado los resultados de la fase de expansión donde la combinación mezigdomida-dexametasona en 101 pacientes con MM (mediana de 6 líneas previas, 100%

triple-refractarios y 29,3% expuestos a anti-BCMA). La TRG fue del 40,6% llegando al 50% en pacientes expuestos a anti-BCMA. Aunque el seguimiento es corto todavía, la DoR mediana fue de 8,3 meses y la mediana de SLP fue de 4,6 meses.<sup>11</sup> Además existen resultados preliminares del estudio fase 1/2 CC-92480-MM-002 donde se analizan diferentes combinaciones con mezigdomida. En concreto, se han comunicado datos de la fase 1 con MeziVd en 19 pacientes (mediana de 3 líneas previas y 21,1% triple-refractarios) con una TRG de 73,7% y una DoR mediana de 10,4 meses.<sup>12</sup>

En los estudios realizados hasta la fecha el perfil de toxicidad de los CELMoDs parece ser consistente y de manejo asequible con ajustes de dosis, primando la toxicidad hematológica, fundamentalmente la neutropenia (neutropenia grado 3 45% con iberdomida y 53% con mezigdomida), pero también anemia y trombopenia; siendo las infecciones los eventos adversos no hematológicos de grado  $\geq 3$  más frecuentes. Las discontinuaciones de causa tóxica representan <5% en los diferentes estudios. La astenia, la toxicidad digestiva y el rash cutáneo están presentes pero mayoritariamente en grados 1-2.<sup>8,10,11</sup>

## 2. Selinexor

La exportina-1 (XPO-1) es una proteína responsable de exportar fuera del núcleo celular ARNs y proteínas, de manera que es sobreexpresada por muchos tumores para poder extraer del núcleo proteínas supresoras tumorales y ARNm de oncoproteínas lo que permite favorecer la supervivencia y el crecimiento celular y evitar la apoptosis. Estos efectos pueden ser contrarrestados por selinexor, un inhibidor selectivo y reversible de XPO-1, que al bloquear su función retiene los supresores tumorales en el núcleo y evita la traducción de oncoproteínas, favoreciendo la parada del ciclo y la muerte celular.<sup>13</sup>

El ensayo de fase 2 STORM analizó la potencial eficacia de la combinación selinexor (80 mg 2 veces por semana) y dexametasona por vía oral en 79 pacientes con MM altamente pre-tratado (mediana de 7 líneas previas de tratamiento y 39% penta-refractarios), logrando una TRG del 21% con mediana de SLP de 2,3 meses y de SG de 9,3 meses.<sup>14</sup> Estos datos se confirmaron en la parte 2 del estudio en la que se incluye-

ron 122 pacientes 100% penta-refractarios que lograron una TRG del 26,2% con medianas de SLP y de SG de 3,7 y 8 meses, respectivamente.<sup>15</sup> Los eventos adversos más frecuentes globalmente fueron trombopenia (73%), astenia (73%) y náuseas (72%); destacando entre los eventos adversos  $\geq$  grado 3 la toxicidad hematológica, sobre todo trombopenia (59%), y la hiponatremia (22%). Hasta un 18% de pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, y un 80% precisaron interrupciones o reducciones de dosis especialmente durante los 2 primeros ciclos de tratamiento. El tratamiento de soporte con adecuada hidratación, antieméticos, estimulantes del apetito, G-CSF, agonistas de trompopoietina, etc, ha demostrado ser fundamental para mejorar la tolerancia y evitar discontinuaciones.

Selinexor se ha estudiado en líneas más tempranas en el ensayo de fase 3 BOSTON donde la combinación SvD (selinexor 100 mg/semana) fue comparada con Vd en 402 pacientes con 1-3 líneas previas. SvD demostró mayor eficacia que Vd, logrando un 76,4% de TRG y una mediana de SLP de 13,9 meses y confirmado el perfil de toxicidad previamente descrito.<sup>16</sup> Selinexor-dexametasona está siendo estudiado en combinación con diferentes fármacos anti-MM en los distintos brazos del ensayo STOMP, empleando dosis única semanal de entre 40-100 mg para tratar de mejorar la tolerabilidad del fármaco. Así, por ejemplo, SPd logró en una población (n=20) con mediana de 2 líneas previas y 26% triple-refractarios una TRG del 65% con mediana de SLP de 8,9 meses; y SKd en pacientes 100% triple-refractarios y con mediana de 4 líneas previas (n=12) alcanzó una TRG del 66,7% con mediana de SLP de 13,8 meses.<sup>17,18</sup> En ambos casos el perfil de toxicidad se correspondió con lo esperado de cada uno de los fármacos, confirmando los hallazgos previos con selinexor.

## 3. Venetoclax

La familia BCL-2 se compone de múltiples proteínas esenciales en la regulación de la apoptosis e incluye factores pro-apoptóticos (como BAX, BAK o BIM) y anti-apoptóticos (como BCL-2, BCL-XL o MCL-1), estos últimos conocidos como BH3. Venetoclax es un mimético BH3 que ejerce su efecto antitumoral mediante la inhibición selectiva de la proteína anti-apoptótica BCL-2, incrementando los niveles de BAX y BAK que inducen la apoptosis celular. Este mecanismo de

acción permite su aplicación potencial en múltiples tipos de tumores y, de hecho, actualmente tiene indicación en leucemia linfática crónica y en leucemia mieloide aguda.

La evidencia pre-clínica apuntaba a un posible papel antitumoral de venetoclax en células de MM, además con posibilidad de sinergia en combinación con dexametasona e IPs.<sup>19</sup> Sin embargo, la eficacia en los primeros estudios realizados fue modesta: venetoclax en monoterapia obtuvo un 21% de TRG (aunque superaba el 40% en pacientes con t(11;14)) y tiempo hasta progresión (THP) de 2,6 meses en pacientes con mediana de 5 líneas previas y 60% doble-refractarios.<sup>20</sup> Sin embargo, venetoclax-dexametasona en una población seleccionada con t(11;14) y mediana de 5 líneas previas lograba un 48% de TRG y THP de 10,8 meses.<sup>21</sup>

Pero la evidencia más importante hasta la fecha se obtuvo en el ensayo de fase 3 BELLINI, donde se aleatorizó a 291 pacientes con MM con 1-3 líneas previas a recibir Vd + venetoclax o placebo (2:1) manteniendo el doble ciego.<sup>22,23</sup> La dosis de venetoclax empleada fue de 800 mg/día en ciclos de 21 días con bortezomib los días 1, 4, 8 y 11 los primeros 8 ciclos; y posteriormente en ciclos de 35 días con bortezomib los días 1, 8, 15 y 22. La combinación con venetoclax fue superior en SLP alcanzando una mediana de 23,4 meses (HR 0,58; IC95% 0,43-0,78), sin embargo, parecía asociar un incremento de la mortalidad con respecto al control (40% vs. 37%) atribuido a causa infecciosa como primera posibilidad. En un análisis realizado posteriormente se comprobó que ese exceso de mortalidad con VenVd parecía producirse fundamentalmente a expensas de pacientes sin t(11;14); y, precisamente, aquellos pacientes portadores de t(11;14) se beneficiaban especialmente del triplete VenVd con TRG del 84%, una mediana de SLP de 36,8 meses (HR 0,12; IC95% 0,03-0,44) y mediana de SG no alcanzada (HR 0,61; IC95% 0,16-2,32). Los eventos adversos más frecuentemente descritos con venetoclax frente a placebo fueron digestivos (diarrea, náusea, estreñimiento), si bien entre los eventos adversos grado  $\geq 3$  destacaba la toxicidad hematológica (sobre todo neutropenia y trombopenia) y las infecciones (35% con venetoclax vs. 29% con placebo) y hasta un 26% de los pacientes precisaron discontinuación de venetoclax por toxicidad. Los resultados de este estudio resaltaron la importancia de realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos a recibir el tratamiento y marca-

ron el camino hacia la posible primera terapia dirigida a una alteración genética o molecular concreta en MM.

Algunos otros estudios han aportado resultados preliminares de combinaciones alternativas con venetoclax, como VenKd con TRG 80% en pacientes con 1-3 líneas previas<sup>24</sup> o VenDd con TRG 96% en pacientes con mediana de 2,5 líneas previas.<sup>25</sup> Actualmente está en marcha el ensayo CANOVA que compara las combinaciones venetoclax-dexametasona vs. pomalidomida-dexametasona en pacientes con MM con  $\geq 2$  líneas previas de tratamiento y portadores de t(11;14) y contribuirá a definir el papel exacto que venetoclax puede jugar en el paciente con MM y t(11;14).

## Bibliografía

- Mani A, Gelmann EP. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4776-4789. doi:10.1200/JCO.2005.05.081
- Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 2010;327(5971):1345-1350. doi:10.1126/science.1177319
- Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*. 2011;118(18):4771-4779. doi:10.1182/blood-2011-05-356063
- Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Identification of cereblon-binding proteins and relationship with response and survival after IMiDs in multiple myeloma. *Blood*. 2014;124(4):536-545. doi:10.1182/blood-2014-02-557819
- Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 2014;343(6168):301-305. doi:10.1126/science.1244851
- Matyskiela ME, Zhang W, Man HW, et al. A Cereblon Modulator (CC-220) with Improved Degradation of Ikaros and Aiolos. *J Med Chem*. 2018;61(2):535-542. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01921
- Bjorklund CC, Kang J, Amatangelo M, et al. Iberdomide (CC-220) is a potent cereblon E3 ligase modulator with antitumor and immunostimulatory activities in lenalidomide- and pomalidomide-resistant multiple myeloma cells with dysregulated CRBN. *Leukemia*. 2020;34(4):1197-1201. doi:10.1038/s41375-019-0620-8
- Lonial S, Popat R, Hulin C, et al. Iberdomide plus dexamethasone in heavily pretreated late-line relapsed or refractory multiple myeloma (CC-220-MM-001): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(11):e822-e832. doi:10.1016/S2352-3026(22)00290-3

9. Lonial S. IBERdomide (IBER) in Combination with Dexamethasone (DEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Exposed Cohort of the CC-220-MM-001 Trial. In: ASH; 2022. Accessed December 22, 2022. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper158180.html>
10. Lonial S, Richardson PG, Popat R, et al. OAB-013: IBERdomide (IBER) in combination with dexamethasone (DEX) and daratumumab (DARA), bortezomib (BORT), or carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021;21:S9. doi:10.1016/S2152-2650(21)02087-5
11. Richardson P. Mezigdomide (CC-92480), a Potent, Novel Cereblon E3 Ligase Modulator (CELMoD), Combined with Dexamethasone (DEX) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Preliminary Results from the Dose-Expansion Phase of the CC-92480-MM-001 Trial. In: ASH; 2022. Accessed December 22, 2022. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper157945.html>
12. Richardson PG, Ocio E, Raje NS, et al. CC-92480, a Potent, Novel Cereblon E3 Ligase Modulator (CELMoD) Agent, in Combination with Dexamethasone (DEX) and Bortezomib (BORT) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Preliminary Results from the Phase 1/2 Study CC-92480-MM-002. *Blood*. 2021;138:2731. doi:10.1182/blood-2021-147812
13. Balasubramanian SK, Azmi AS, Maciejewski J. Selective inhibition of nuclear export: a promising approach in the shifting treatment paradigms for hematological neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(3):601-612. doi:10.1038/s41375-021-01483-z
14. Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, et al. Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):859-866. doi:10.1200/JCO.2017.75.5207
15. Chari A, Vogl DT, Dimopoulos MA, et al. Results of the Pivotal STORM Study (Part 2) in Penta-Refractory Multiple Myeloma (MM): Deep and Durable Responses with Oral Selinexor Plus Low Dose Dexamethasone in Patients with Penta-Refractory MM. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):598. doi:10.1182/blood-2018-99-116663
16. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10262):1563-1573. doi:10.1016/S0140-6736(20)32292-3
17. White DJ, Chen CI, Baljevic M, et al. Once Weekly Oral Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):2748. doi:10.1182/blood-2021-148759
18. Schiller GJ, Tuchman SA, Callander N, et al. Once Weekly Selinexor, Carfilzomib and Dexamethasone (XKd) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):10050-10053. doi:10.1182/blood-2022-158011
19. Matulis SM, Gupta VA, Nooka AK, et al. Dexamethasone treatment promotes Bcl-2 dependence in multiple myeloma resulting in sensitivity to venetoclax. *Leukemia*. 2016;30(5):1086-1093. doi:10.1038/leu.2015.350
20. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(22):2401-2409. doi:10.1182/blood-2017-06-788786
21. Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, et al. Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2021;96(4):418-427. doi:10.1002/ajh.26083
22. Kumar S, Harrison SJ, Cavo M, et al. Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):84. doi:10.1182/blood-2021-145757
23. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1630-1642. doi:10.1016/S1470-2045(20)30525-8
24. Costa LJ, Davies FE, Monohan GP, et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2021;5(19):3748-3759. doi:10.1182/bloodadvances.2020004146
25. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, et al. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3602-3612. doi:10.1200/JCO.21.00443



NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Miguel Ángel Álvarez Rivas**

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bloque 5:

## **NUEVAS TERAPIAS: BUSCANDO LA CURACIÓN DEL MIELOMA**

**Actualización de la terapia CART en mieloma.  
¿Para cuándo?**

**Dr. Juan Luis Reguera Ortega**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



Desde la primera década del siglo XXI, la introducción de los inhibidores de proteasoma (IP) y de los inmunomoduladores (IMiDs) han mejorado la supervivencia de los pacientes con MM.

Actualmente tratamiento estándar del MM requiere de combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción y que presentan sinergia entre ellos, concretamente IP (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), IMiDs (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), agentes alquilantes (melfalan, ciclofosfamida, bendamustina), corticoides y, más recientemente, anticuerpos monoclonales, específicamente los anticuerpos anti-CD38 (daratumumab, isatuximab).

Además la reciente incorporación de la inmunoterapia representada por anticuerpos conjugados (belantamab mafadotin) o anticuerpos biespecíficos (talquetamab, teclistamab), supone una importante mejoría en las expectativas de supervivencia para pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento, pero todavía la mayoría de los pacientes fallecen debido a una recaída resistente.

En los últimos años se ha desarrollado un procedimiento de inmunoterapia con células T mediante su modificación genética con receptores quiméricos antígeno-específicos (ampliamente conocidos con el acrónimo anglosajón "CARs"). Los CARs están constituidos por las regiones variables de un anticuerpo monoclonal, que reconoce un antígeno, unido a una secuencia de una molécula coestimuladora de células T y al dominio de señalización intracelular del receptor T. Las células T transducidas con un CAR tienen ventajas muy claras sobre el uso de células T transducidas con un receptor T:

- Reconocimiento de la célula tumoral independiente del HLA del paciente.
- Se pueden generar contra cualquier molécula (proteína, glicolípido o carbohidratos) para la que haya un anticuerpo disponible, aumentando la versatilidad del sistema.
- La metodología de este sistema permite la generación de células T antígeno- específicas en un periodo de tiempo muy inferior al que se necesita cuando se utilizan los procedimientos habituales (aislamiento de células T con TCR específico o modificación genética de células T con un gen

de un TCR antígeno-específico) para generar células T antígeno-específicas, lo cual facilita su aplicabilidad clínica.

En los últimos años se ha mejorado la generación de CARs ("2ª y 3ª generación") con la incorporación de una secuencia de moléculas coestimuladoras (como CD28, 4-1BB) de forma que las células T tienen una mayor capacidad de activación, proliferación y efecto anti-tumoral. Los CARs que poseen una sola molécula coestimuladora se denominan de "2ª generación", mientras que el término "3ª generación" se reserva para aquellas construcciones que poseen 2 moléculas coestimuladoras. En el contexto de neoplasias hematológicas, los principales estudios con terapia CART se han realizado en LNH-B (predominantemente LDCGB), utilizando células T-CAR dirigidas al antígeno CD19, molécula presente en todos los LNH-B. Los resultados en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin (LNH) con anti-CD19 CAR-T han llevado a la búsqueda de nuevas dianas en otras neoplasias, como el mieloma múltiple (MM).

En este contexto, la identificación de nuevos antígenos en la membrana de las células plasmáticas (PC) que puedan ser utilizados como dianas potenciales se ha convertido en una prioridad para desarrollar enfoques terapéuticos basados en inmunoterapia. Uno de estos antígenos es el antígeno de maduración de células B (BCMA), expresado en la superficie de PC malignas con una expresión restringida en tejidos normales, excepto por una expresión de bajo nivel en células B maduras. Desafortunadamente, la mayoría de los ensayos publicados en los que se han utilizado células CAR-T anti-BCMA han descrito una eficacia notable en términos de respuesta, pero las curvas de supervivencia libre de evento no muestran una meseta y la mayoría, si no todos los pacientes, finalmente recaen.

El primer ensayo clínico diseñado con células CART anti-BCMA se llevó a cabo en el National Cancer Institute (NCT02215967) y los resultados fueron presentados por Brudno et al. en 2018. Se incluyeron 24 pacientes, 10 en una fase de escalada de dosis ( $0,3 \times -3 \times 10^6$  células/kg) y 16 fueron infundidos con la dosis más alta ( $9 \times 10^6$  células/kg). Reportaron una tasa de respuesta global (ORR) del 81% entre los 16 pacientes tratados con la dosis más alta, con 2 pacientes alcanzando una remisión completa estricta (sCR), 8 VGPR, 3 respuesta parcial (RP)

y 3 no respondieron al tratamiento. Los picos de niveles de células CAR+ presentes en sangre periférica, que ocurren 7 días después de la infusión, se asociaron con mayores respuestas anti-mieloma. El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) resultante de la activación de las CAR T, y la neurotoxicidad son los principales eventos adversos relacionados con CAR T descritos hasta la fecha. Presentaron SLC grado 3-4 5/16 pacientes infundidos con la dosis más alta (38%) y SLC leve 7/16 pacientes (44%). No se informó de neurotoxicidad excepto un paciente que presentó encefalopatía. Niveles más altos de PC en médula ósea también se asociaron con un SLC más grave. La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 31 semanas.

Cohen et al. describió un ensayo clínico de fase I (NCT02546167) para evaluar la seguridad y eficacia de células CART Anti-BCMA en pacientes con MM en recaída/refractario. Se estudiaron tres cohortes diferentes, cohorte 1: 1-5 × 10<sup>8</sup> BCMA células CAR T/kg infundidos (9 pacientes), cohorte 2: 1-5 × 10<sup>7</sup> células/kg + Ciclofosfamida como linfodepleción (5 pacientes) y cohorte 3: 1-5 × 10<sup>8</sup> células/kg + Ciclofosfamida como linfodepleción (11 pacientes). En este ensayo, los 25 pacientes fueron infundidos en un protocolo dividido en 3 dosis durante 3 días. Presentaron SLC 22/25 pacientes (88%) (g3-4) y neurotoxicidad 8/25 pacientes (32%). Tres pacientes presentaron neurotoxicidad severa (g3-4) que se correlacionó con alta carga tumoral, una dosis de 5 × 10<sup>8</sup> células/kg y CRS de grado 3-4. Las respuestas objetivas dentro de las cohortes fueron: 44% en la cohorte 1, 20% en la cohorte 2 y 64% en la cohorte 3 (ICR, 5 VGPR y 1CRs)

Idecabtagene vicleucel (Ide-cel, e inicialmente nombrado bb2121) fue desarrollado por Bluebird transduciendo linfocitos T autólogos con un vector lentoviral para incorporar un CAR de segunda generación compuesto por una cadena variable única anti-BCMA (4-1BB) como región coestimuladora y un dominio de señalización CD3-zeta. La linfodepleción consistió en fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup>/día) y ciclofosfamida (300 mg/m<sup>2</sup>/día) los días -5, -4 y -3 para la infusión de bb2121 en el día 0. En la fase de escalada de dosis se exploraron infusiones totales (no ajustadas a peso) de 50×10<sup>6</sup>, 150×10<sup>6</sup>, 450×10<sup>6</sup> y 800×10<sup>6</sup> (con un margen de ±20%), la fase de expansión fue con dosis entre 150×10<sup>6</sup> a 450×10<sup>6</sup>. Los resultados de su ensayo clínico fase II (KarMMA) se han publicado en NEJM en febrero de 2021. De los 140 pacientes incluidos, 128 recibieron el producto.

Con una mediana de seguimiento de 13.3 meses, 94/128 (73%) tuvieron respuesta, y 42/128 (33%) alcanzaron respuesta completa. 33/128 (26%) alcanzaron EMR negativa. La mediana libre de progresión fue de 8.8 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron las citopenias: neutropenia 117/128 (91%), anemia 89/128 (70%), y trombocitopenia 81/128 (63%). 107/128 (84%) presentaron SLC, de ellos 7/128 (6%) con SLC ≥G3. 23/128 (18%) presentaron neurotoxicidad, y de ellos únicamente 3/128 (3%) presentaron neurotoxicidad G3. Se confirmó la presencia de células T CAR+ en el 59% de los pacientes a los 6 meses de la infusión y en el 36% a los 12 meses después de la infusión.

El Ciltacabtagene Autoleucel o Cilta-Cel es un CAR bi-específico con dos sitios de unión a BCMA. El primer estudio de toxicidad y eficacia incluyó 57 pacientes, 51 de ellos (90%) presentaron CRS y solamente uno neurotoxicidad. La tasa de respuestas globales fue del 89% y la de remisiones completas 74%. Utilizaron ciclofosfamida en monoterapia como tratamiento de linfodepleción y la infusión del producto la dividieron en tres fracciones a lo largo de una semana (20% día 1, 30% día 3 y 50% día 7). La dosis mediana infundida fue 0.5x10<sup>6</sup> células/Kg (rango entre 0.07 y 2.1x10<sup>6</sup>). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14 meses.

El 90% de los pacientes presentaron SLC, pero solamente el 7% presentaron SLC ≥G3. Únicamente el 2% de los pacientes presentaron neurotoxicidad y ninguno ≥G3. Las células CAR-T ya no eran detectables en sangre periférica a los 4 meses de la infusión.

Los resultados se replicaron en un segundo ensayo fase 1b/2 en Estados Unidos (CARTITUDE-1), en 97 pacientes, todos ellos expuestos a inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos anti-CD38 y con una mediana de 6 líneas previas de tratamiento. La linfodepleción se realizó con ciclofosfamida y fludarabina. La última actualización de datos de este ensayo se ha publicado en la revista JCO por Martin et al en 2022. La tasa de respuestas globales fue del 97,9% y el 82,5% fueron remisión completa estricta. La mediana de tiempo hasta la respuesta completa o mejor fue de 2 meses (rango 1-15). La supervivencia libre de progresión fue del 54,9%, y la supervivencia global del 70,4%, a 27 meses de seguimiento. La mediana de supervivencia libre de progresión no se ha alcanzado hasta el momento. Los eventos adversos G3/4 más

frecuentes son la neutropenia 95%, anemia 68% y trombocitopenia 60%. SLC lo han presentado el 95% de los pacientes (4% G3/4), con una mediana de duración de 4 días y una mediana de aparición en el 7º día de tratamiento. 1 paciente falleció por SLC/HLH G5. La neurotoxicidad apareció en el 21% de los pacientes (10% G3/4).

El grupo de Memorial Sloan Kettering ha desarrollado un CART AntiBCMA humano (JCARH125, Orvacabtagene-Autoleucel, Orva-cel) infundido en un cociente predefinido 1:1 de CD4:CD8 para facilitar la expansión de las células de memoria.

El seguimiento de su ensayo clínico EVOLVE es todavía corto pero la tasa de respuestas globales de los pacientes que recibieron dosis entre 300 y 600x10<sup>6</sup> células CAR-T fue del 92%, y de respuestas completas del 36%. La incidencia de SLC fue del 89% pero con únicamente ≥G3 en el 3% de pacientes. Neurotoxicidad presentaron el 13% de los pacientes y el 3% ≥G3. No hay datos aún de mediana de supervivencia libre de progresión en este estudio.

Una respuesta inmune del receptor frente a un CAR de origen murino es otra potencial limitación para la persistencia del CAR-T. Por este motivo elaborar un constructo CAR completamente humano es un área de investigación activa por parte de diversos grupos.

Para ello el grupo de Hao et al, ha desarrollado un CAR-T AntiBCMA plenamente humano llamado CT053. En el ensayo clínico fase 1 se incluyeron 24 pacientes, obteniendo una tasa de respuestas globales del 87,5% y 79,2% de respuestas completas, con una mediana de duración de la respuesta de 21.8 meses. Ante estos resultados se ha desarrollado en Norteamérica el ensayo fase 1b/2 (LUMMICAR-2) con este mismo producto. Los pacientes recibieron fludarabina y ciclofosfamida en los días -5, -4 y -3. La dosis de CT053 administrada fue de 1.5-3.0 x10<sup>8</sup> en una única infusión. La mediana de edad fue de 59 años y los pacientes tenían una mediana de 6 líneas previas de tratamiento. El 64% de los pacientes eran pentarefractarios y todos recibieron tratamiento puente. Los resultados publicados hasta el momento son 10 pacientes evaluables con una mediana de seguimiento de 4.5 meses. La tasa de respuestas globales fue del 100% y el 40% ha alcanzado al menos RC. Las respuestas han sido independientes a la expresión de BCMA en médula ósea. El pico de expansión del

CAR-T se observó entre los días 7 y 14 después de la infusión. No se han publicado aún datos de toxicidad de este estudio.

También el grupo del Dr. Kochenderfer ha comunicado en el congreso ASH 2020 los resultados de un ensayo clínico fase 1 con un CAR-T plenamente humano que utiliza un dominio de unión único a la cadena pesada de BCMA (FHVH-CD8B-BZ). Se incluyeron 21 pacientes, con una mediana de 6 líneas previas de tratamiento y una mediana de 64 años. Los pacientes recibieron fludarabina y ciclofosfamida en los días -5, -4 y -3 como linfodepleción. La dosis máxima tolerada fue de 6 x10<sup>6</sup> células CAR-T/kg. La tasa de respuestas globales fue del 90%. 10 pacientes mantienen la respuesta en el momento del reporte de datos con un rango de 0-80 semanas de seguimiento. 10 pacientes han salido del estudio (9 por progresión y 1 fallecimiento por V. Influenza). El 95% de los pacientes ha desarrollado SLC (19% G3, ninguno G4), y el 38% algún grado de neurotoxicidad (9% G3).

Con el objetivo de mejorar las respuestas se han diseñado alternativas en el proceso de manufacturación.

Costello et al. Han publicado los resultados preliminares de su producto P-BCMA-101. P-BCMA-101 es una célula CAR-T dirigida a BCMA fabricada usando un sistema basado en transposones llamado piggyBac. Esta tecnología permite introducir material genómico de mayor tamaño en las células con potencial menos inmunogenicidad que un vector basado en virus. Se incluyeron 43 pacientes en su estudio fase 1/2 (PRIME), para recibir de 0.75 a 15 x10<sup>6</sup> P-BCMA-101 CAR-T cells/kg. La tasa de respuestas globales fue del 57%. 17% de los pacientes presentó SLC y solamente 1 paciente presentó neurotoxicidad. T

Bb21217 usa la misma molécula CAR que bb2121. Sin embargo, se cultiva con el inhibidor PI3K bb007 - durante el proceso de fabricación - para enriquecer las células T con un fenotipo similar a la memoria que tiene una capacidad proliferativa superior tras la transferencia adoptiva. En el estudio fase 1 (CRB402) se incluyeron 69 pacientes con una mediana de 6 líneas previas de tratamiento. La tasa de respuestas globales fue del 68%, un 54% de pacientes alcanzó una MBRP o mayor, y mediana de duración de la respuesta fue de 17 meses. La incidencia de SLC fue del 70% y la de neurotoxicidad fue del 16%, aunque la mayoría G1 y G2. Los respondedores tenían un pico

más alto de expansión de las células CAR-T, lo que se asoció con un enriquecimiento de las células T de memoria. Además, las células CAR-T persistieron en 6 de 8 pacientes a los 24 meses, lo que sugiere una persistencia duradera de bb21217.

Una limitación actual de las células CAR-T autólogas está representada por el tiempo necesario antes de la administración del producto y la necesidad de que el paciente presente un recuento mínimo de linfocitos T para obtener un producto adecuado.

ALLO-715 es una célula CAR-T alogénica dirigida a BCMA con un dominio scFv humano y 41BB como molécula coestimuladora. Está fabricado con un knockout de la constante  $\alpha$  del

receptor de células T (TRAC) para minimizar el riesgo de la enfermedad de injerto contra huésped. También contiene un knockout de CD52, que permite usar un anticuerpo anti-CD52 para agotar las células T y mejorar el injerto de las células CAR-T. El estudio de fase 1 UNIVERSAL es el primer ensayo de células BCMA CAR-T alogénicas para MM. Diez pacientes fueron incluidos para recibir de 40 a 480 millones de células después de la linfodepleción con fludarabina, ciclofosfamida y ALLO-647 (Anticuerpo Anti-CD52). La tasa de respuestas globales fue del 60% y un 40% obtuvo una MBRP o mayor. La incidencia de SLC fue del 45% y ningún paciente presentó neurotoxicidad. El pico de expansión se observó a los 7 días. No se ha observado enfermedad injerto contra huésped.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Francisco Javier Capote Huelva**

*Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS



Caso Clínico 1:

**Sarcoma histiocítico diseminado *BRAF V600E*  
negativo con buena respuesta a tratamiento antiPD-1  
en tercera línea**

**Dr. Javier Camuña Correa**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



El sarcoma histiocítico es una patología de muy escasa incidencia, englobada según la última revisión de la OMS (5ª edición, 2022) en el conjunto de las neoplasias de células histiocíticas/dendríticas. Se trata de un tumor derivado de las células del sistema monocito/macrófago, que puede presentarse aislado o en asociación con otras hemopatías mieloides y linfoides, con las que podría tener relación clonal. Tiene una presentación clínica variable, frecuentemente en forma de enfermedad diseminada, pudiendo presentar enfermedad extranodal y curso agresivo. Su diagnóstico histológico es de alta complejidad, requiriendo el uso de estudios inmunohistoquímicos que característicamente muestran positividad para CD68, CD163 y lisozima. De forma similar a lo ocurrido en otras neoplasias de células histiocíticas, se han descrito alteraciones en la vía MAPK, de las cuales la más representativa es la mutación *BRAF V600E*, con implicaciones terapéuticas como diana. No existe estándar de tratamiento establecido, usándose habitualmente regímenes de quimioterapia derivados de los usados en los linfomas agresivos. Presentamos un caso de sarcoma histiocítico actualmente en seguimiento en nuestro hospital.

Se trata de un varón de 32 años con espondiloartropatía axial HLA-B27 negativa y retinopatía congénita no estudiada, sin otros antecedentes médicos o quirúrgicos relevantes. Es remitido a nuestras consultas con diagnóstico histopatológico de sarcoma histiocítico tras ser estudiado en el servicio de medicina interna de nuestro hospital por lesiones maculares en glúteos y fiebre vespertina de al menos 2 meses de evolución, a lo que se añadieron adenopatías inguinales de aspecto patológico.

El estudio histopatológico mostraba pleomorfismo, con células de talla grande, frecuentemente multinucleadas y con nucléolo prominente, así como citoplasma eosinófilo finamente vacuolado, con extensas áreas de necrosis y un alto grado proliferativo (Ki67 80%). Se demostró mediante inmunohistoquímica la positividad para CD68, CD163 y lisozima en las células neoplásicas, con ausencia de otros marcadores. El estudio de mutación *BRAF V600E* fue negativo. No se estudiaron otras mutaciones en la vía MAPK.

Se realizó estudio de extensión (PET/TAC) que mostró una masa en glúteo derecho de dimensiones 15x15x8 cm y un

SUV máximo de 24.24 (SUV mediastino: 2.3), con afectación del tejido musculoesquelético adyacente y múltiples conglomerados adenopáticos supra e infradiaphragmáticos, lo que correspondería con un estadio Ann Arbor IV-BX.

Como tratamiento en primera línea se planteó el uso del esquema DHAP (dexametasona, citarabina, con oxaliplatino), previstos 4 ciclos, requiriendo modificación a esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en el tercer ciclo por desarrollo de hipoacusia neurosensorial moderada bilateral, confirmada con estudio audiométrico.

La valoración con PET/TAC tras el tercer ciclo mostró una respuesta metabólica parcial de la masa glútea, con un SUVmáx de 20,2 y un tamaño aproximado en su conjunto de 6,3x11x12 cm, por lo que tras discutirse con el paciente las opciones terapéuticas disponibles y sus efectos adversos finalmente se aplicó de nuevo el esquema DHAP como cuarto ciclo de quimioterapia. En el control por PET/TAC tras este ciclo para valorar la necesidad de tratamiento de consolidación, se objetiva progresión local y adenopática de la enfermedad. Se indica entonces tratamiento de segunda línea con esquema EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) con dosis ajustadas, del que llega a recibir tres ciclos. Tras dos ciclos de quimioterapia se objetiva enfermedad estable en las pruebas de imagen de reevaluación.

Se propone en este momento revisión de la muestra de biopsia para estudio de posibles dianas terapéuticas alternativas, siendo positiva para PDL-1, con tinción de membrana intensa para el 95% de las células tumorales. En base a estos resultados se decide tratamiento en tercera línea con antiPD-1 (Pembrolizumab) en ciclos de 21 días, asociando radioterapia local sobre la masa glútea, con intención antiálgica e inmunomoduladora (con efecto abscopal sinérgico a la inmunoterapia farmacológica). En la última reevaluación del paciente, tras 11 ciclos de tratamiento, muestra respuesta adenopática completa con muy buena respuesta parcial de la masa glútea, con un tamaño aproximado de 3,3 cm y un SUV máximo de 5,3 (SUV máximo hepático 3,4). Se ha iniciado búsqueda de donante no emparentado con intención de consolidar la respuesta con alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, al no tener el paciente hermanos histocompatibles.



Moderador:

**Dr. Francisco Javier Capote Huelva**

*Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso Clínico 2:  
**Experiencia exitosa en paciente con linfoma  
de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico**

---

**Dra. María Jiménez Moreno**

*Centro Hospitalario de Jaén*



## INTRODUCCIÓN

El linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico (MEITL) es una neoplasia derivada de linfocitos intraepiteliales. Se trata de una entidad provisional en la clasificación de la OMS de 2017, conocido hasta la clasificación de 2008 como linfoma de células T asociado a enteropatía de tipo II (EATL), aquel que no mostraba asociación con la enfermedad celíaca.

Los linfomas T corresponden tan solo al 5% de linfomas del tracto gastrointestinal. En cuanto al MEITL, es una enfermedad agresiva con mal pronóstico, predomina en varones asiáticos y en Sur América, su mediana de supervivencia suele ser de 7 meses.

Histológicamente se caracterizan por la presencia de células monomorfas de pequeño -mediano tamaño que infiltran el epitelio a nivel de la cripta intestinal con presencia de atrofia vellosa, hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial en la mucosa normal adyacente. Inmunofenotípicamente estas células tumorales expresan CD 3 (95 %), CD 8 (77 %) y CD56 (92 %) y generalmente no expresan CD 4 (< 5 %), CD30 (5 %) y EBER (6,9 %). Los tumores expresan receptores de células T (TCR) gamma -delta hasta el 80 % de los casos. No existen ensayos clínicos que permitan recomendar un régimen de tratamiento frente a otro junto con trasplante autólogo de médula ósea, epacientes candidatos, con eficacia variable. El pronóstico es de esta entidad es infausto en la mayoría de las ocasiones.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 63 años de edad que ingresa en Medicina Interna para estudio de cuadro de diarrea crónica de tres meses de evolución asociado a pérdida de 13 kg de peso en 3 meses.

No fiebre. No clínica infecciosa en meses previos. No refiere síntomas B. No exteriorizaciones hemorrágicas a ningún nivel.

Se solicita PET-TAC toracoabdominal que describe importante engrosamiento en recto con hipercaptación sugerente de proceso neoforativo junto con metástasis ganglionares regionales, por lo que se amplía estudio con las siguientes pruebas:

–RMN pélvica: Carcinoma de tercio medio y superior estadio T3d N2b Mx, con invasión venosa extramural y margen circunferencial del mesorrecto afecto.

–Analítica:

- Hemograma: anemia normocítica (Hb 10.4g/dl), resto de series normales.
- Bioquímica: función renal, perfil hepático e iones normales. Beta2-microglobulina 3,28.
- LDH normal.
- Serologías negativas
- Anticuerpos antitransglutaminasa negativos

–Ecocardiograma normal

–Rectoscopia con toma de biopsia de la lesión.

- Resultado anatomopatológico: Células neoplásicas que expresan marcadores de diferenciación T: CD3, CD7 y CD8 con delección de CD5 y CD2. Son positivas además para bcl2, CD43 y CD56 así como para enzimas de citotoxicidad (TIA1, granzima y en menor medida perforina). Han sido negativas las determinaciones para queratina AE1/AE3, CD20, CD79a, CD138, MUM1, CD30, bcl-6, CD10, PD1, CD57 y ALK. El índice proliferativo (porcentaje de células con tinción nuclear para ki67) es de aproximadamente de un 80-90%. El estudio mediante hibridación in situ para la detección de ARN del virus de Epstein Barr ha resultado negativo. Reordenamiento de los genes TCRbeta y TCRgamma.

–Citometría de médula ósea: Población linfoide cuantificada en 10.24% del total celular, diferenciándose 83% de estirpe linfoide T y 9.93% de estirpe linfoide B. No se detecta infiltración por células T ni B aberrantes 0.01%.

Tras recepción de resultados, con diagnóstico de Linfoma T intestinal monomórfico epiteliotrópico (OMS '17), es derivado a consulta de Hematología, desde donde se cursa ingreso hospitalario para inicio de tratamiento quimioterápico según esquema IVE/MTX + TIT, basado en:

–CHOP (día 1): doxorubicina, vincristina, prednisona

–IVE ( Día +21, +49 y +77): ifosfamida, epirubicina y etopósido

–Metrotexate (Día +42, +70 y +98).

Durante el tratamiento, desarrolla mucositis leve e insuficiencia renal limitada con tratamiento de soporte y ajuste de dosis de tratamiento quimioterápico, sin más incidencias.

Se realiza PET-TAC Interim tras administración de dosis IVE del día +49 encontrándose en respuesta metabólica completa (Deauville score 2), manteniendo respuesta en PET-TAC fin de tratamiento.

A la luz de los resultados, se decide consolidación de respuesta con trasplante autólogo de médula ósea (TASPE), que cursa sin complicaciones, dándose de alta con recuperación hemoperiférica completa.

Actualmente, continua revisiones trimestrales en consultas externas de hematología, manteniendo respuesta completa tras 2 años post-TASPE, sin datos de recidiva ni analítica, ni clínica, ni radiológica.

## CONCLUSIÓN

---

Se recoge el caso de un paciente diagnosticado de Linfoma T intestinal tratado exitosamente con tratamiento quimioterá-

pico basado en el esquema IVE/MTX y consolidación con autotrasplante de médula ósea, con mediana de supervivencia no alcanzada tras dos años de seguimiento.

Tal como se ha descrito, este tipo de linfoma tiene una incidencia muy baja, sin haber un esquema estándar de tratamiento, pese a lo cual, dados los resultados alentadores que ofrece el esquema IVE /MTX es el que actualmente recomiendan las guías españolas. No obstante, el pronóstico es infausto con una supervivencia global de 7 – 15 meses, según revisiones. Pese a ello, existen excepciones como el paciente de nuestro caso, con muy buena respuesta al tratamiento, remitiendo por completo la clínica abdominal tras recibir el segundo ciclo, y manteniendo respuesta completa después de 2 años.

Con este caso, también se recalca la necesidad de tener en cuenta dicho subtipo de linfoma, pese a su baja incidencia, en el diagnóstico diferencial de paciente con diarrea de larga data e infiltrado linfocitario intraepitelial, siendo fundamental el estudio inmunohistoquímico para su confirmación.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Francisco Javier Capote Huelva**

*Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

### Caso Clínico 3: **Linfoma T helper folicular con clínica B de meses de evolución**

**Dra. Beatriz Sagristà**

*Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*



## INTRODUCCIÓN

Los linfomas T periféricos son un grupo heterogéneo de linfomas no hodgkinianos que constituyen menos del 10-15% del total. El linfoma angioinmunoblástico, actualmente englobado dentro de los linfomas T *helper* foliculares, es uno de los más comunes y típicamente debuta con síntomas B, fenómenos paraneoplásicos y anomalías inmunes como anemia hemolítica autoinmune, Coombs positivo sin hemólisis, autoanticuerpos o hipergammaglobulinemia policlonal. En biopsia ganglionar muestra un infiltrado polimorfo con una proliferación prominente de vénulas endoteliales altas y células dendríticas foliculares y, formando parte del infiltrado, suelen aparecer linfoblastos de estirpe B. Por inmunofenotipo expresan marcadores de línea T y marcadores del centro folicular (CD10, BCL6, PD1/CD279, CXCL13, ICOS).

## CASO CLÍNICO

Varón de 66 años que inicia estudio por anemia.

El paciente refería pérdida de peso, febrícula, prurito intenso sin lesiones cutáneas y sudoración nocturna variable de unos seis meses de evolución. La exploración física era irrelevante, sin adenopatías ni visceromegalias. Presentaba anemia macrocítica (11.8 g/dl, VCM = 105 fl) arregenerativa, sin otras citopenias asociadas, y eosinofilia mantenida en torno a  $1.5 \times 10^9/l$ ; tenía un Coombs directo positivo a IgG, sin datos de hemólisis, más marcada hipergammaglobulinemia policlonal (6440 mg/dl) con IgG = 4742, IgM = 3313 e IgA = 1022 mg/dl. Los niveles de IgG4 estaban dentro de la normalidad. El patrón de metabolismo férrico era propio de anemia crónica y normales los niveles de B12 y fólico. Tenía positividad a anticuerpos anti músculo liso y anti actina F y negatividad para anticuerpos antinucleares. En la serología vírica presentaba infección pasada por virus Epstein Barr y era negativa para hepatotropos, citomegalovirus, herpes simplex y parvovirus B19.

El estudio de citometría de flujo mostró ausencia de clonalidad B y el estudio de reordenamiento clonal para TCR también descartó clonalidad. El estudio FISH resultó negativo para los reordenamientos PDGFRA (FIP1L1-PDGFRA), PDGFRB (5q32-q33), FGFR1 (8p11), JAK2, CBFβ (16q22) y AML1::ETO.

Por TAC sólo se detectó acúmulo de tejido densidad partes blandas con escasa captación de contraste en situación paraaórtica izquierda (*imagen 1*) englobando hiliros renales, que no estaban afectados, hasta bifurcación iliaca sin afectar a las ilíacas comunes. En este tejido se intuían imágenes pseudonodulares de escasos milímetros sin imágenes adenopáticas de tamaño relevante. Se observaban pequeños ganglios linfáticos muy numerosos en el mesenterio y en las regiones inguinales de tamaño no patológica y ausencia de hepato-esplenomegalia. El estudio PET-TC sólo presentó discreto aumento de captación a nivel hiliomediastino y a nivel paraaórtico retroperitoneal bilateral, de moderada-baja tasa de proliferación celular. Se completó estudio de imagen con radiografía bilateral de fémures para descartar Erdheim-Chester que no mostró lesiones de osteoesclerosis u osteólisis de diáfisis ni metáfisis.

Analizado el caso con Radiología intervencionista, no consideró indicación de biopsia del tejido retroperitoneal ni de ninguna de las microadenopatías presentes por su probable baja rentabilidad. Se procedió por tanto a estudio de médula ósea que fue normal. Presentaba una traslocación robertsoniana 45,XY,rob(14;21)(q10;q10) sin otras alteraciones en el cariotipo.

A pesar de la negatividad de todas las pruebas y dado el alto nivel de sospecha de linfoma posiblemente de línea T se realizó nuevo estudio de citometría de sangre periférica dirigido que mostró una pequeña subpoblación CD3- CD2dim CD7dim CD5++ CD4+ de memoria periférica CD45RO+ CD45RA- CCR7± con expresión débil de CD10 y CD279+ y con TRBC1 negativo.

A los 5 meses de haber iniciado estudio y por tanto casi 10 meses de iniciar la clínica el paciente persistía con ECOG = 1, mismos síntomas B y por primera vez presentó a la exploración una adenopatía palpable axilar derecha. Repetido PET mostró aumento en número, tamaño y grado de captación en regiones cervicales bilaterales, supra/infraclavicular derecha, cadena mamaria interna izquierda y retrocrual izquierda, y nuevos depósitos patológicos en las regiones linfáticas infra-diaphragmáticas que se distribuían por regiones celiaca, hiliros esplénico y hepático, retroperitoneo, ilíacas comunes, internas y externas e inguinales bilaterales y discreto aumento del ta-

maño del hígado y del bazo, siendo el SUV de baja/moderada tasa glucídica (*imagen 2*).

Se procedió a exéresis del ganglio axilar. La histología ganglionar mostró un ganglio linfático con la arquitectura parcialmente distorsionada, con senos aún patentes, población plasmacítica politípica y con algunos folículos linfoides primarios conservados, apreciándose una expansión (paracortical y con afectación periganglionar) por población T de talla variada, con fenotipo CD2+/CD3+/CD5+/CD7+, TCRbetaF1+, CD4+/CD8-, PD.1+, CD10+-, bcl-6-, con índice proliferativo (Ki-67) estimado del 20%. Se acompañaba de una discreta proliferación de células foliculares dendríticas, así como de una escasa proliferación de células EBER+. El estudio fue compatible con LINFOMA T GANGLIONAR DE FENOTIPO "HELPER", TIPO ANGIOINMUNOBLÁSTICO patrón tipo I.

Al paciente se le propuso esquema CHOEP aunque se le informó de las dudas de si adicionar etopósido pudiera en su caso personal mejorar eficacia. Tras 1º ciclo hizo neutropenia febril

grave y toxicidad hematológica de lenta recuperación por lo que ha continuado con esquema estándar CHOP (actualmente en el ciclo 4 y pendiente de evaluar respuesta *interim*).

## CONCLUSIONES

1. Los linfomas T angioinmunoblásticos se caracterizan por la presencia de múltiples manifestaciones paraneoplásicas y disímunes que pueden incluso manifestarse meses antes de la aparición de la afectación ganglionar o de órganos, como en el caso presentado.
2. Aunque la expresión periférica de esta entidad es muy infrecuente, la citometría puede detectar poblaciones patológicas en sangre periférica, si bien el diagnóstico de certeza siempre es por biopsia.
3. Se desconoce el mejor tratamiento para este tipo de linfomas y es importante individualizar los esquemas en función del *performance status*, edad y comorbilidades.

## IMÁGENES DEL CASO

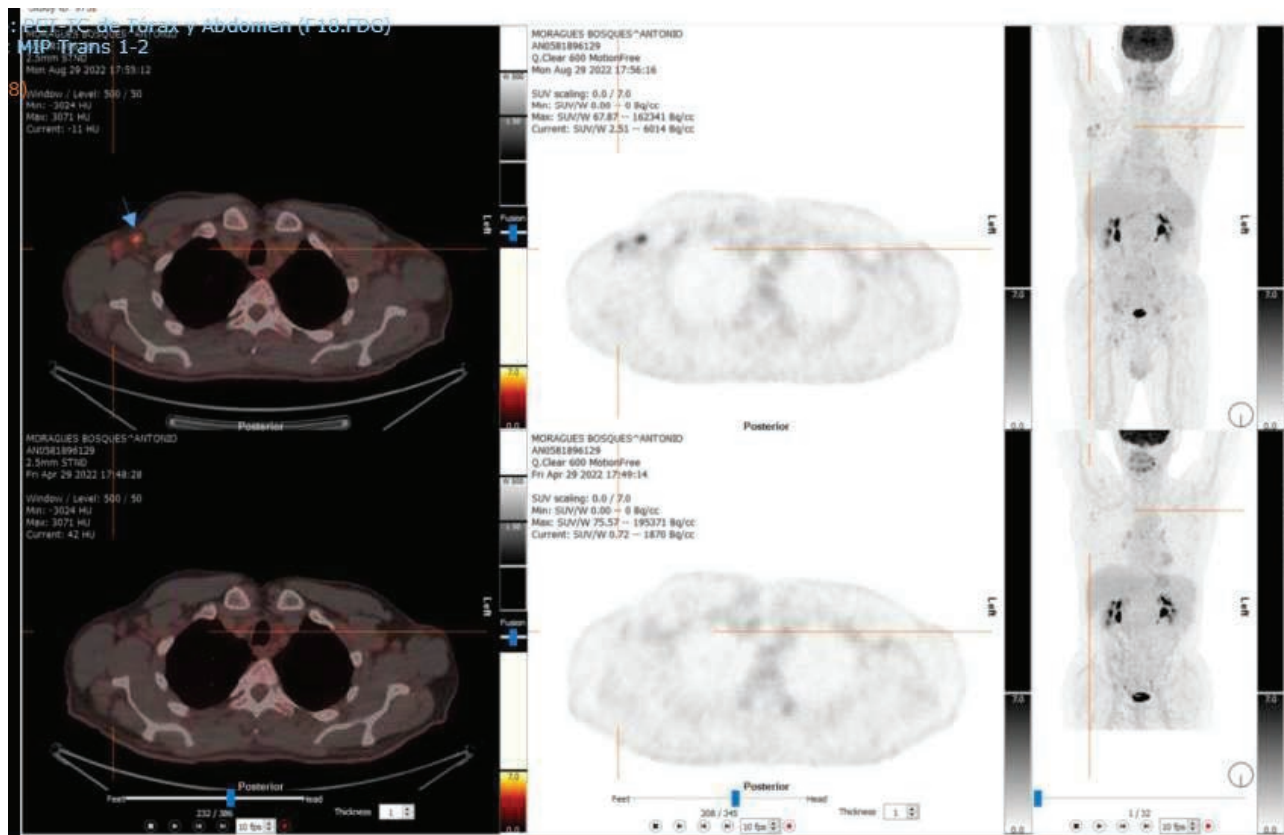
### Imagen 1



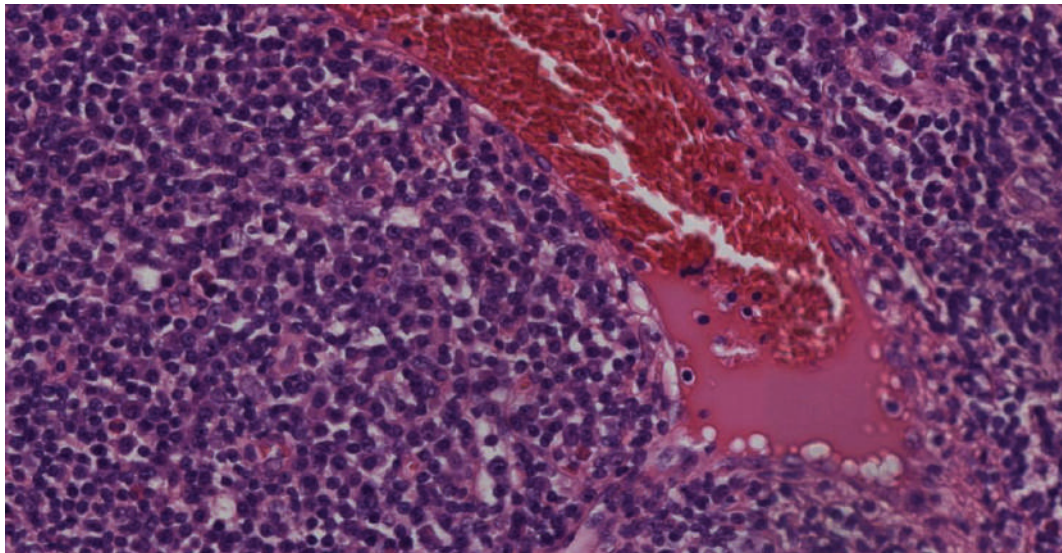
Se aprecia un acúmulo de tejido densidad partes blandas con escasa captación de contraste en situación paraaórtica izquierda.



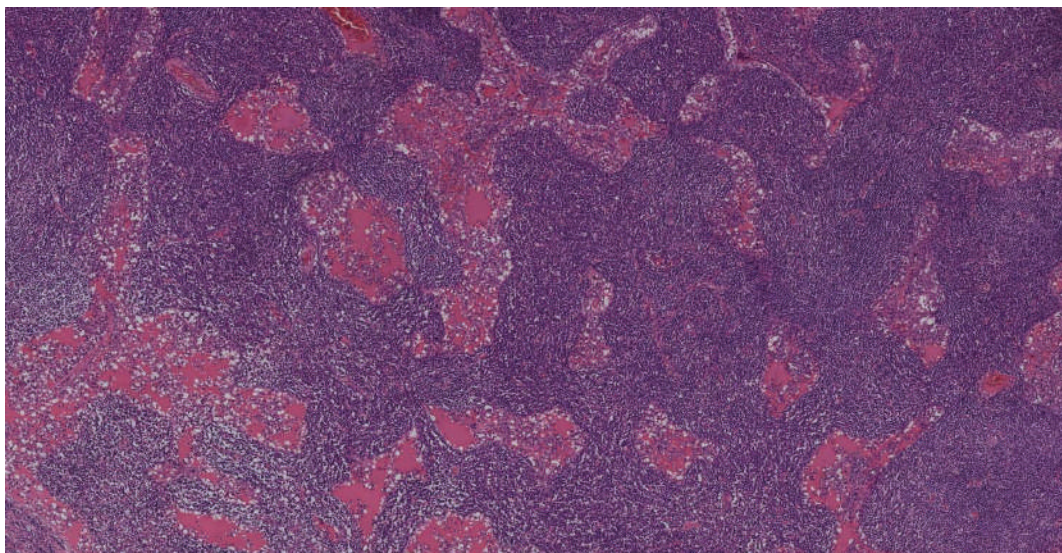
## Imagen 2



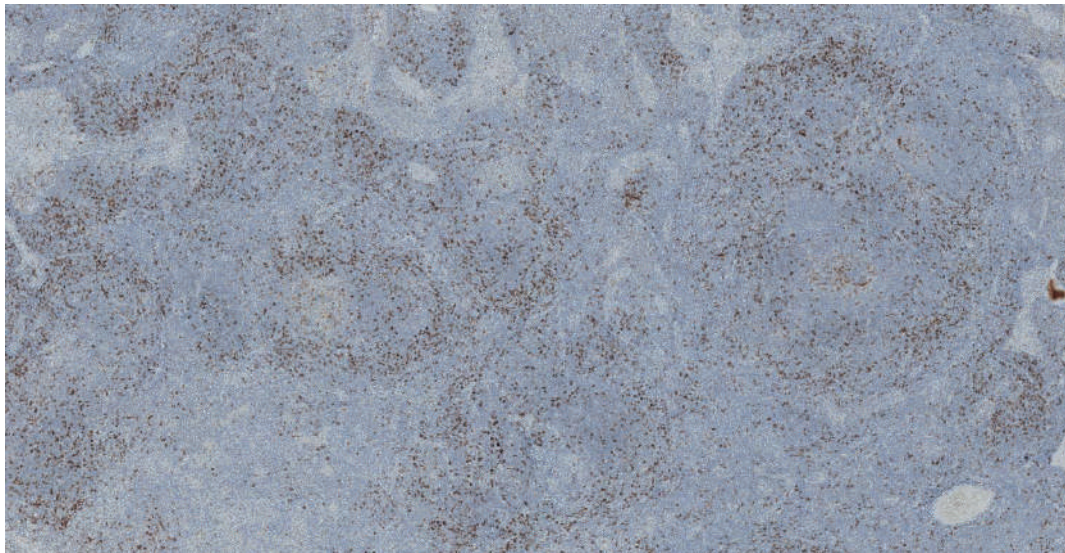
PET-TC donde destaca la persistencia de las adenopatías axilares que han aumentado en número, tamaño y grado de captación y han aparecido varios discretos depósitos patológicos del radiotrazador en otras regiones linfáticas supradiaphragmáticas.

**Imagen 3: Ganglio Linfático (A-D)**

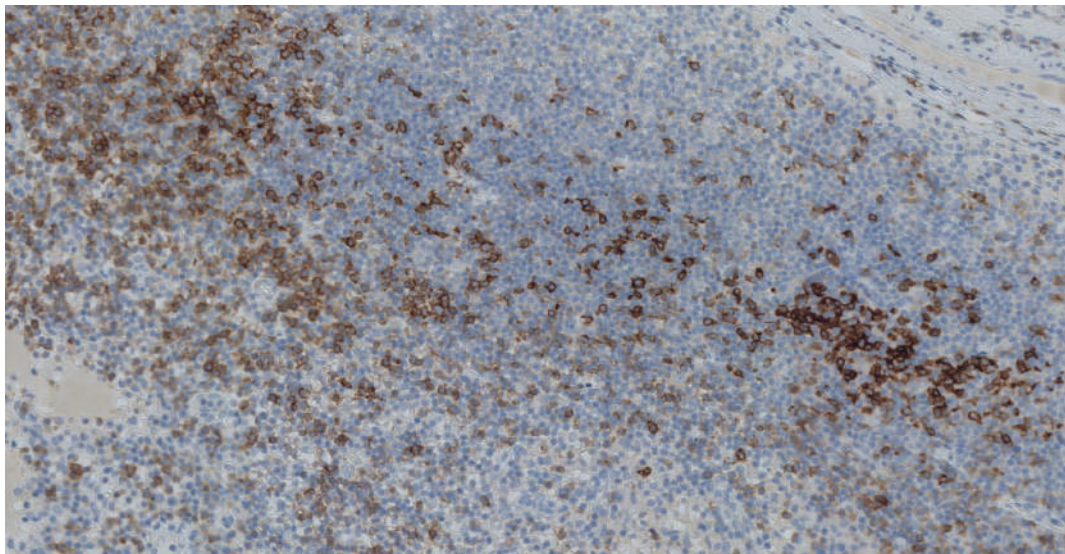
A) linfocitos T perivasculares con ligera atipia.



B) Ganglio linfático ampliamente vascularizado 10 x.



C) CD10 positivo 4 x.



D) PD-1 (CD279) positivo 20 x.



Moderador:

**Dr. Francisco Javier Capote Huelva**

*Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS



Caso Clínico 4:

**Manejo y evolución de paciente FIT con Linfoma T  
angioinmunoblástico y desarrollo de linfoma de Hodgkin**

**Dr. Rubén Clavero López**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

## INTRODUCCIÓN

El linfoma de células T angioinmunoblástico (LTAI) es un subtipo poco común y agresivo de linfomas de células T periféricos maduros. Representa el 1-2 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH), afectando a personas de edad avanzada. Los regímenes de tratamiento más empleados son los de poli quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona, etopósido) seguido de consolidación con auto-TPH en pacientes candidatos a tratamiento intensivo. A pesar de la variabilidad, el pronóstico general sigue siendo pobre, con una mediana de supervivencia a los 5 años del 32%. La presencia de proliferación monoclonal secundaria de células B en el LTAI en relación con el VEB se ha descrito recientemente en LTAI. Sin embargo, el desarrollo de Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) no se ha establecido, aunque según las últimas series se ha descrito la coexistencia de células similares a las de Reed-Sternberg, sin relacionarse con mayor riesgo de evolución a LHc. En estos casos el Brentuximab Vedotin (BV) combinado con regímenes de poli quimioterapia o en monoterapia podría suponer una alternativa terapéutica.

## OBJETIVO, MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión basada en un caso clínico. Se presenta el caso de una paciente con LTAI que tras remisión completa (RC) desarrolla un LH alcanzando RC tras BV en monoterapia.

## RESULTADOS

Mujer de 68 años diagnosticada de LTAI estadio III-A, IPI 2 en agosto de 2018 tras exéresis de conglomerado axilar izquierdo. Inicia CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dexametasona y etopósido) completando 6 ciclos y alcanzando RC. Posteriormente se realiza auto-TPH de consolidación. En octubre de 2021 se constatan mediante PET-TAC adenopatías supra e infradiaphragmáticas junto con incremento metabólico a nivel de glándulas salivares. Debido a la poca accesibilidad de las adenopatías y la dificultad de exéresis de las glándulas,

se repite nuevo PET-TAC en el que se aprecia práctica resolución de dichas adenopatías en relación con probable origen inflamatorio. Durante el transcurso, la paciente presenta múltiples complicaciones a nivel infeccioso con necesidad de ingreso hospitalario entre las que destacan varios episodios de neutropenia febril de origen urinario, neumonía por SARS-CoV2 entre otras infecciones del tracto respiratorio y episodios diarreicos autolimitados. Se repite nuevo PET-TAC en el que se aprecia práctica resolución de adenopatías preexistentes con persistencia de algunas a nivel mediastínico y retroperitoneo de pequeño tamaño y escasa captación sugerentes de proceso infeccioso. Durante su evolución, destaca pancitopenia progresiva hasta objetivarse Hb 9 g/dl, leucocitos  $2.14 \times 10^9/L$  (neutrófilos  $0.88 \times 10^9/L$ ) y plaquetas  $67 \times 10^9/L$  por lo que se decide realización de biopsia-aspirado de médula ósea (BAMO) en junio de 2022. Además, asociaba sintomatología B y deterioro clínico importante. Tras resultados de la BAMO se objetiva infiltración por LHc por lo que se decide inicio con BV + AVD (adriamicina, vinblastina, dacarbacina) debido a las comorbilidades de la paciente y ser estadio IV (Ensayo Echelon 1). Recibe en total dos ciclos. Ingresó nuevamente por cuadro infeccioso con desarrollo de aspergilosis pulmonar y buena respuesta a antifúngicos. Debido a complicaciones infecciosas y citopenias se decide suspender tratamiento con AVD y continuar con BV en monoterapia a dosis de 1.2 mg/kg cada 21 días. Recibe un total de 7 ciclos de BV en monoterapia alcanzando RC. Se realiza nueva BAMO y PET-TAC sin objetivarse infiltración por linfoma hasta la fecha actual.

## CONCLUSIONES

El LTAI es un linfoma agresivo de células T asociada a una alta tasa de mortalidad y de recaídas. Este caso supone todo un reto diagnóstico-terapéutico y resulta de extremada rareza dado el desarrollo posterior de un LHc, no descrito previamente en literatura aunque ambos están relacionados con VEB. En estos pacientes, el uso de BV en monoterapia podría suponer una alternativa terapéutica eficaz.





**Secretaría Técnica:**



Pagés del Corro, 80 - 1ª planta - 41010 Sevilla  
T- 954 574240  
[congresos@viajestr triana.com](mailto:congresos@viajestr triana.com)