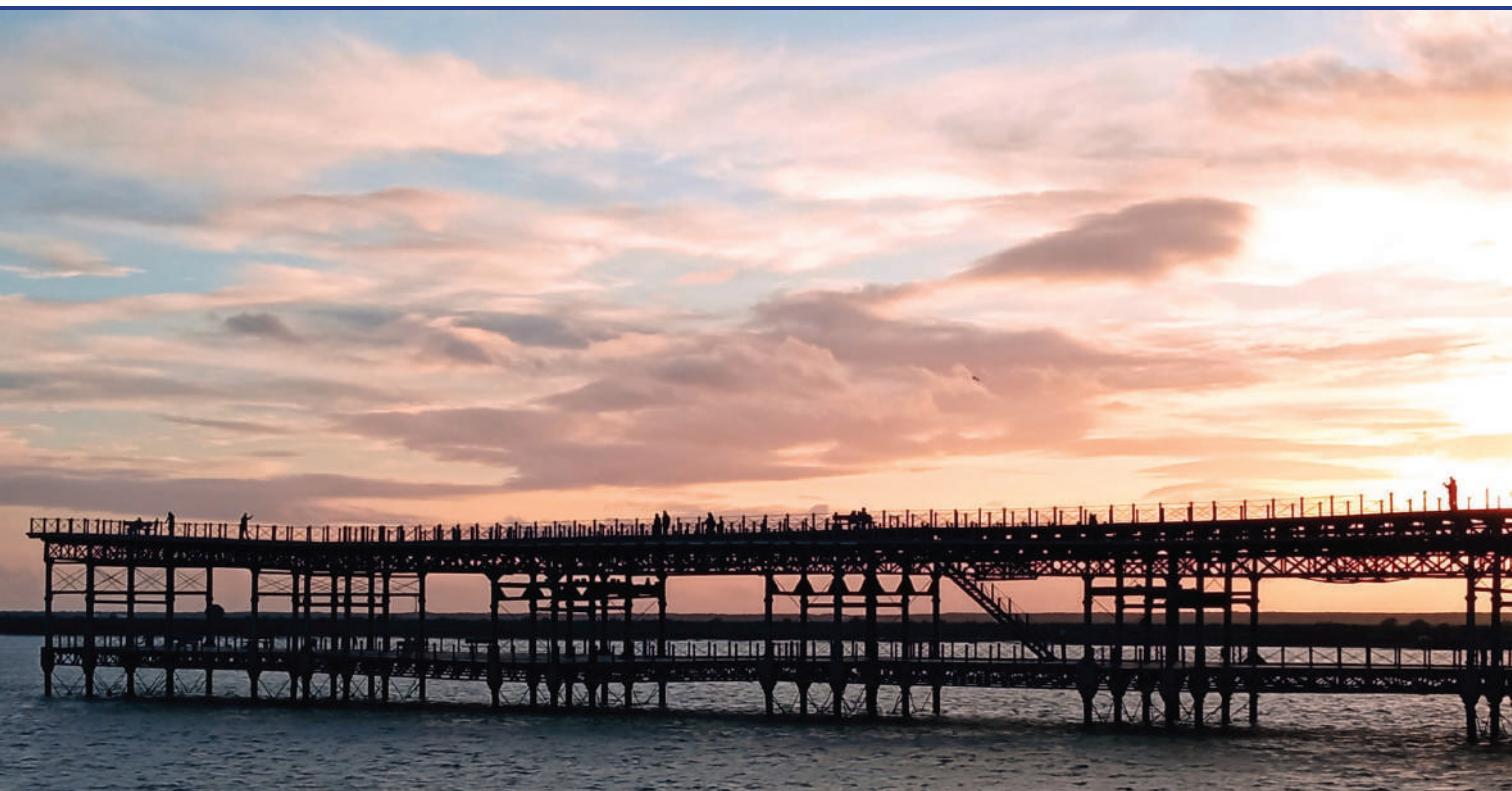


# PONENCIAS



## **VI JORNADAS GRANEL - GAMM**

Huelva, 23 y 24 de mayo de 2024

Sede: Hotel NH Luz Huelva



## ÍNDICE

### ENSAYOS CLÍNICOS

<b>Actualización de la Situación de la Plataforma Andaluza de Ensayos Clínicos</b> .....	6
<b>Dr. Guillermo Rodríguez García.</b> <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	
<b>Ensayos Clínicos en Linfomas. Resultados actuales</b> .....	10
<b>Dra. Fátima de la Cruz Vicente.</b> <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	

### LECCIÓN MAGISTRAL

<b>Programa HEDO, un modelo adaptado a necesidades asistenciales</b> .....	12
<b>Dr. Abel García Sola.</b> <i>Hospital Regional Universitario de Málaga</i>	

### CAR-T

<b>CAR-T en Linfomas. Datos de Vida Real</b> .....	16
<b>Dr. Javier Delgado Serrano</b> <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	
<b>Aspectos de Laboratorio del CAR-T</b> .....	18
<b>Dra. Beatriz Herruzo Delgado.</b> <i>Hospital Regional Universitario de Málaga</i>	

### LINFOMA DE HODGKIN

<b>Nuevos Agentes en los Tratamientos de Primera Línea</b> .....	22
<b>Dra. Francisca Herández Mohedo</b> <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	
<b>Recomendaciones de Seguimiento en Largos Supervivientes de Linfoma de Hodgkin</b> .....	24
<b>Dr. Manuel Espeso de Haro.</b> <i>Hospital Regional Universitario de Málaga</i>	

## LINFOMAS CUTÁNEOS

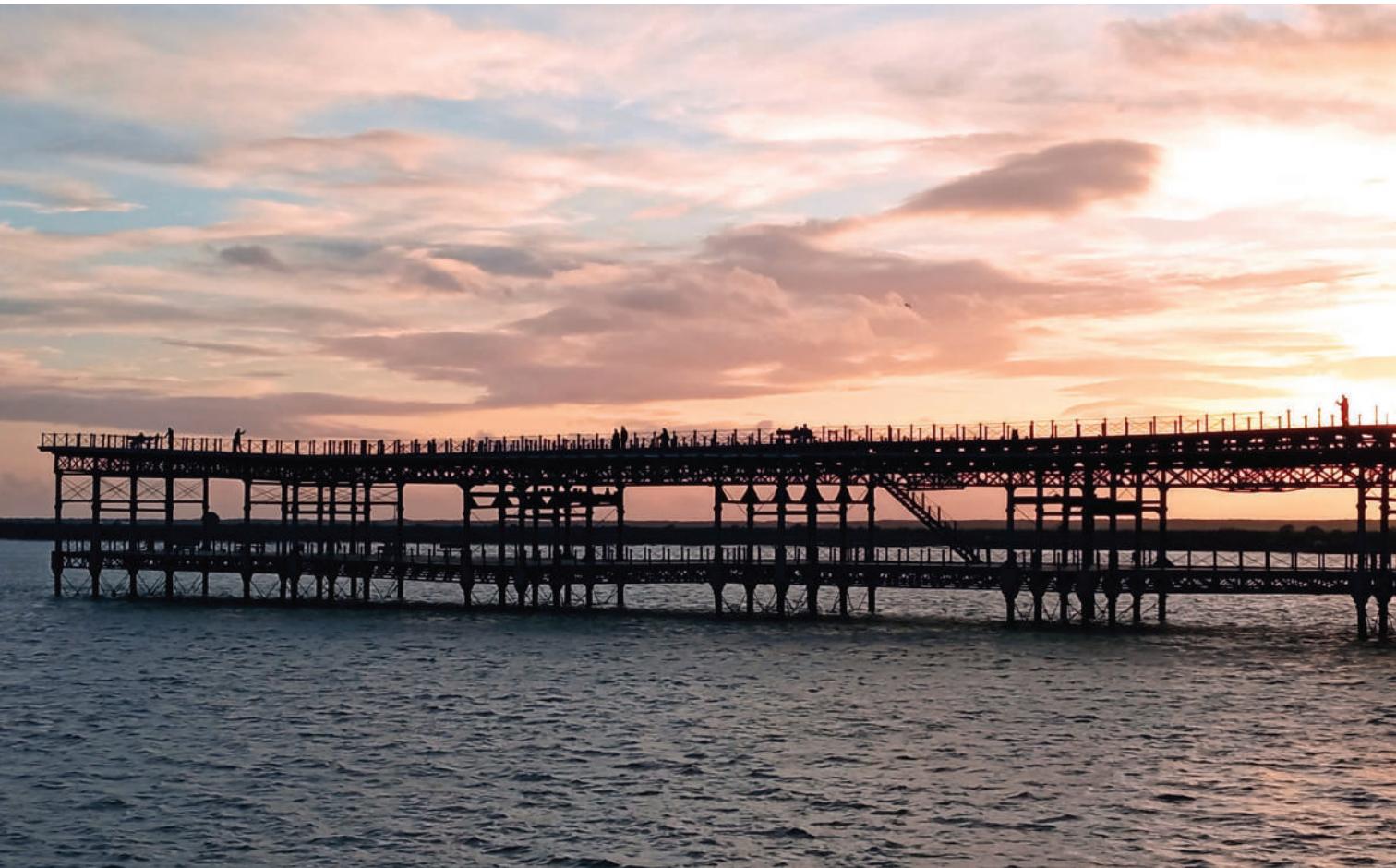
<b>Linfomas Cutáneos B. Espectro Clínico y Tratamiento</b> .....	36
Dra. Nazaret Domínguez Velasco. <i>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla</i>	
<b>Nuevos Agentes en el Tratamiento de los Linfomas Cutáneos T</b> .....	40
Dra. María Sánchez de Castro. <i>Hospital Universitario de Jaén</i>	

## ASPECTOS CLÍNICOS EN LINFOMAS

<b>Tratamiento y Profilaxis de Linfomas del SNC</b> .....	42
Dr. Virgilio Calama Ruiz-Mateos. <i>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla</i>	
<b>Nuevos Fármacos en el Tratamiento de los LBDCG</b> .....	46
Dr. Javier Capote Huelva. <i>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz</i>	
<b>Patología Linfoide Emergente: Linfocitosis monoclonales de significado incierto y Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares</b> .....	50
Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez. <i>Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva</i>	

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

<b>Leucemia de linfocitos grandes granulares con aplasia pura de serie roja: un reto terapéutico</b> .....	56
Dra. Cristina Marrero Cepeda. <i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	
<b>Manejo Clínico del Linfoma B asociado a implante mamario. Una entidad excepcional</b> .....	60
Dr. Pablo Galindo Navarro. <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	
<b>Más allá del cáncer de mama. Mamoplastia con una repercusión hematológica inesperada</b> .....	66
Dra. Anna Atroshko. <i>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla</i>	





Moderador:

**Dr. Manuel Espeso de Haro**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

Jueves, 23 de mayo - MESA 1:  
**ENSAYOS CLÍNICOS**

## **Actualización de la Situación de la Plataforma Andaluza de Ensayos Clínicos**

---

**Dr. Guillermo Rodríguez García**  
*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



El tratamiento de las hemopatías ha experimentado notables cambios en los últimos años gracias a la investigación de nuevos fármacos, cuyo proceso para poder asegurar su eficacia y seguridad es muy complejo y costoso. Se estima que sólo 10 ó 20 de cada 10.000 moléculas estudiadas de forma preclínica llegan a ensayos clínicos fase 2, y que finalmente sólo 1 llega a ser comercializada.

Los ensayos clínicos se dividen en 4 tipos:

- **Fase I:** en el que se determina la dosis máxima tolerada, la mejora forma de administración y la seguridad del fármaco (especial énfasis en la detección y asignación de causalidad de los efectos secundarios). Habitualmente tienen un diseño 3+3, en el que se incluyen pacientes en bloques de 3, interrumpiendo el reclutamiento tras completar cada bloque hasta confirmar la farmacocinética, tolerancia y efectos secundarios del fármaco, momento en el que se reabre el reclutamiento y se modifica la dosis de administración del fármaco, hasta conseguir determinar la dosis máxima tolerada y la posología a utilizar en los ensayos fase II.
- **Fase II:** estudian la eficacia del fármaco en condiciones ideales, es decir, en pacientes cuyas características están muy seleccionadas para tratar de obtener resultados que no se vean sesgados por comorbilidades u otros factores. Ocasionalmente son randomizados, con un número moderado de pacientes (habitualmente 60-100) que nos permite realizar una comparación entre la eficacia del fármaco experimental y el tratamiento convencional, algo que se debe realizar en un ensayo fase III, pero se acepta su uso como estudio preliminar o en patologías con un número moderado de pacientes en la línea de tratamiento analizada, en los que no es posible/factible reunir un elevado número de pacientes.
- **Fase III:** permiten comparar la eficacia del tratamiento experimental con el convencional en una situación ideal (pacientes seleccionados, administración del tratamiento según pautas estrictas y detalladas del protocolo del ensayo clínico). El tratamiento convencional puede venir acompañado de un placebo con aspecto y forma de administración similar al fármaco experimental, para que el paciente (y en muchas ocasiones el investigador principal) no conozca quién recibe el tratamiento experimental y el convencional, de forma que el manejo, la valoración de los

efectos adversos y los resultados no se vean sesgados por el efecto placebo. Este tipo de ensayos suelen ser pivotales, es decir, permiten autorizar en la ficha técnica (si los resultados son estadísticamente significativos) el uso del fármaco experimental en la patología, línea de tratamiento y tipo de pacientes estudiados. El análisis estadístico es diferente en función de la orientación que demos al ensayo clínico: se puede estudiar si el fármaco experimental es superior al convencional o si no es inferior. Esto da lugar a resultados que pueden parecer incongruentes, ya que si se realiza un ensayo clínico de no inferioridad y los resultados son (cuantitativa/visualmente) muy superiores a los del tratamiento convencional, sólo podremos afirmar que el fármaco experimental es no inferior al tratamiento convencional, pero no que presenta resultados superiores, aunque parezca obvio que los presenta.

- **Fase IV:** permiten estudiar la eficacia y eficiencia del fármaco en vida real.

Una de las barreras con las que nos encontramos para poder llevar a cabo ensayos clínicos en nuestro medio es la escasa familiarización de la población con los ensayos clínicos, que muchos pacientes asocian con la experimentación de laboratorio o con riesgos potenciales de los que no van a ser informados. La realidad es muy distinta, los ensayos clínicos están extremadamente controlados, tanto por legislación como por la comunidad científica, facilitan al paciente toda la información disponible hasta el momento del medicamento experimental (ensayos previos, eficacia obtenida y efectos secundarios), así como todos los detalles respecto a la forma de aplicación del fármaco, pruebas complementarias a realizar (en un cronograma), los beneficios y riesgos potenciales que se esperan, además de una justificación para estas estimaciones. El paciente deberá tener tiempo para revisar esta información y consultar sus dudas, siendo completamente libre de participar o de rechazar su inclusión en el ensayo, además de poder revocar su consentimiento en cualquier momento, incluso una vez iniciadas las pruebas de selección o el tratamiento del ensayo.

Otra de las barreras para realizar la inclusión de pacientes en ensayos clínicos es la complejidad del proceso, requiere que el facultativo responsable del paciente (que con frecuencia

no es el investigador principal del ensayo ni pertenece al equipo ni al centro donde está disponible el ensayo) conozca en tiempo real todos los ensayos disponibles con reclutamiento activo en ese momento en su zona, los criterios de inclusión y exclusión (alrededor de 40-50 habitualmente), además de poder contactar de forma sencilla y ágil con el investigador principal del ensayo, para poder concertar la visita de selección del paciente en el centro que tenga abierto el ensayo clínico.

Para evitar que el escaso tiempo que disponemos habitualmente en la asistencia clínica convencional suponga una limitación para conocer y tener acceso a ensayos clínicos de nuestra área desarrollamos a través de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia un buscador de ensayos clínicos, el ECAHFinder (Ensayos Clínicos de Andalucía en Hematología) que, de la forma más ágil que nos ha sido posible, permite:

1. Disponer de la información actualizada de los ensayos clínicos de hematología abiertos actualmente en Andalucía, sus distintas fases e indicaciones (patología, línea de tratamiento, indicación o no de trasplante), pudiendo seleccionar en qué provincias buscar estos ensayos en función de

las preferencias y capacidad del paciente de desplazarse en caso de disponer de un ensayo clínico adecuado.

2. Disponer de los criterios de inclusión y exclusión de cada ensayo, de forma que podamos confirmar que las características de nuestro paciente permiten a priori la inclusión de nuestro paciente en el ensayo.
3. Disponer de una vía de contacto ágil con el centro que tiene abierto el ensayo clínico, para poder comentar el caso y citar al paciente para la visita de selección.

ECAHFinder se ha diseñado para poder buscar dentro de los criterios de inclusión de todos los ensayos términos específicos (doble hit, sistema nervioso central, linfoma folicular transformado, etc), que permite encontrar con facilidad ensayos para indicaciones que están excluidas en la mayoría de los ensayos, agilizando de forma significativa su búsqueda.

Hasta la fecha ECAHFinder ha tenido más de 300 visitas realizadas por más de 70 usuarios únicos y esperamos que este uso vaya creciendo progresivamente para poner a disposición de los pacientes andaluces alternativas o posibilidades de mejorar su tratamiento convencional.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Manuel Espeso de Haro**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

Jueves, 23 de mayo - MESA 1:

## **ENSAYOS CLÍNICOS**

### **Ensayos Clínicos en Linfomas. Resultados actuales**

---

**Dra. Fátima de la Cruz Vicente**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



Los ensayos clínicos son la base para continuar incorporando nuevas armas terapéuticas para las diferentes enfermedades, debido a que proporcionan el nivel científico más fidedigno a la hora de saber si un nuevo medicamento es útil y seguro, respecto a otro ya aprobado para su uso. Gracias a los ensayos clínicos, hemos avanzado significativamente en las últimas décadas en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos como por ejemplo ha sido incorporar rituximab al tratamiento de los pacientes con linfomas no Hodgkin B o los inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton, entre otros, al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica B, o brentuximab vedotina y los inhibidores de Checkpoint en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Existen aún numerosas enfermedades en las que explorar nuevos agentes, por lo que debemos continuar investigando y para ello, es necesaria la participación de los pacientes.

Aunque en un primer momento, el simple hecho de ofrecer la participación en un ensayo clínico a un paciente, puede generar rechazo ante la idea equivocada de verse como un "conejillo de indias", la realidad es que la participación en los mismos conlleva mayor número de ventajas tanto para un paciente concreto, como para el conjunto de ellos, que de riesgos o inconvenientes.

Nosotros, como médicos, debemos saber explicar al paciente adecuadamente, el por qué pensamos que su participación en un ensayo clínico es la opción terapéutica más apropiada para él en ese momento de su enfermedad, qué alternativas terapéuticas existen y qué beneficios esperamos que encuentre en el ensayo clínico, tanto individuales como colectivos. Por último, debemos también explicarles cuales son los inconvenientes de su participación, que a menudo, nada tienen que ver con la seguridad del fármaco a estudio.

Gracias al esfuerzo de muchos pacientes y compañeros, estamos asistiendo a un momento de desarrollo de nuevas moléculas que están ofreciendo nuevas oportunidades a nuestros pacientes, incrementando su supervivencia, y en muchos casos disminuyendo los efectos secundarios.

Durante la reunión, revisaremos los resultados de los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales biespecíficos, la terapia celular con linfocitos CAR-T, y los inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton no covalentes, como principales armas terapéuticas que están revolucionando el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos en los últimos años, entre otros.



Presentador:

**Dr. Antonio Fernández Jurado**

*Socio Emérito de la AAHH*

Jueves, 23 de mayo - MESA 1:  
**LECCIÓN MAGISTRAL**

## **Programa HEDO, un modelo adaptado a necesidades asistenciales**

**Dr. Abel García Sola**

*Hospital Reional Universitario de Málaga*



## INTRODUCCIÓN

El modelo de hospitalización domiciliaria tiene su origen en Nueva York. En concreto, fue en 1947 cuando el Hospital Guido Montefiore de esta ciudad implantó este sistema de atención médica. El objetivo fue poder disponer de más camas en el hospital, que estaba saturado, y dar a los pacientes la posibilidad de recuperarse en un ambiente más familiar.

Tras él, llegaron otras experiencias asistenciales, y será el Hospital Clínic de Barcelona de la mano de Enric Carreras y Francesc Fernández quienes implementan la ambulatorización del paciente hematológico tras la publicación de su experiencia en 2006.

Se expondrá la experiencia obtenida en nuestro centro desde la implementación de este cambio de paradigma en el manejo y seguimiento de los pacientes que precisan de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos dentro de su estrategia de aproximación terapéutica.

## RESUMEN DE LA PRESENTACIÓN

### Justificación para la implementación del programa HEDO

En nuestra actividad diaria debemos de intentar dar respuesta a las necesidades que se nos presentan en el ámbito sanitario. Actualmente inmersos en un contexto cambiante en lo que se refiere a la individualización de los tratamientos y terapias dirigidas, nos encontramos en un punto de inflexión para el manejo de efectos secundarios severos de procedimientos novedosos. Todo esto con unos recursos limitados que obligan adaptarnos a las necesidades de los pacientes.

En nuestro centro, remontándonos a inicios de 2019, centro de referencia para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de 2 provincias y las 2 ciudades autónomas, se implementa un sistema de hospitalización domiciliaria con objeto de dar respuesta a las demandas asistenciales de algo más de 2.5 millones de habitantes.

### Programa HEDO

El programa de HEMatología DOMiciliaria se inicia el 5 de marzo de 2019 con la inclusión del primer caso para administración de un trasplante de progenitores hematopoyéticos

de sangre periférica autóloga en un paciente adolecido de mieloma múltiple, una de las indicaciones de dicho procedimiento. Junto a ésta, se pueden presentar algunos de los más frecuentes procesos linfoproliferativos en primera recaída o en primera remisión completa para los procesos más agresivos como una opción clínica según las indicaciones de la asociación *European Bone Marrow Transplant*. En la actualidad se han completado 166 procedimientos, siendo de todos ellos, 78 casos de síndromes linfoproliferativos los que se han beneficiado del programa HEDO.

Debido al curso predecible del trasplante autólogo, parece ésta la opción más razonable para iniciar un programa de hospitalización domiciliaria, y para ello, se mantiene la estructura modelo del Hospital Clínic de Barcelona. Desde su inicio, se han venido incorporando pacientes de distinto perfil de hospitalización, completando un total 454 pacientes para distintas hemopatías (incluyendo aloTPH y terapia CAR) en distintos estadios de su tratamiento.

Con una consulta creada para valoración de estos previo al procedimiento, se tienen en cuenta varios aspectos de inclusión en el programa HEDO, tanto desde el prisma médico como por parte de la enfermería (una figura esencial), como es la disponibilidad de un cuidador durante 24h durante el procedimiento, ECOG <2 y consentimiento del paciente para someterse al procedimiento en régimen domiciliario.

Uno de los focos de este programa es la minimización y prevención de efectos secundarios, que eviten el reingreso de los pacientes, siendo en nuestro centro del 1.2% para trasplante autólogo, lo cual garantiza su continuidad desde el punto de vista coste-efectivo.

Del mismo modo que se pondera desde el punto de vista de la eficiencia, se han evaluado efectos secundarios del procedimiento, con una reducción significativa de los mismos. Se establecen unos mecanismos de prevención de las complicaciones más frecuentes, a saber: neutropenia febril, síndrome de implante, mucositis, trombosis relacionada con CVC... lo cual conlleva una reducción en las estancias consumidas por el procedimiento del procedimiento para lo que establece la norma definida por CMBD (conjunto mínimo básico de datos) y una mejor satisfacción del paciente. En este sentido, se han evaluado diversas escalas de satisfacción acerca de la

experiencia y resultados de su proceso por parte del paciente (evaluación PREMS y PROMS), con resultados satisfactorios, gracias a un acercamiento a la confortabilidad del paciente que se desenvuelve en un ambiente cercano, fuera del hospitalario que le resulta ajeno.

### Resultados.

El programa HEDO nos permite un incremento en la eficiencia y utilización de los recursos hospitalarios, de manera que los pacientes pendientes de trasplante autólogo no tienen que esperar a una cama de hospitalización, y se marcan los tiempos que su proceso hematológico dicta, de manera que reciben su trasplante en tiempo y forma, en base a su proceso, y no a la disponibilidad de recursos de hospitalización. Esto ha tenido un impacto económico que se estima en un ahorro del 30% directo.

El hecho de no tener que depender de este recurso, tiene igualmente un impacto de ahorro indirecto a nivel de farmacia, no sólo en nuestro centro, sino en aquellos de los que somos referentes, al no tener que esperar ese recurso de hospitalización. Además, ese esfuerzo asistencial podrá re-dirigirse en aquellos procedimientos que lo precisen, en una hematología cambiante como la que vivimos hoy en día con la incorporación de nuevas terapias al arsenal terapéutico que pueden presentar complicaciones graves.

Igualmente se demuestra que se trata de un procedimiento seguro para los pacientes, con minimización de complicaciones. Esto ha promovido unas mejoras en los circuitos de hospitalización para aquellos casos residuales que precisan de hospitalización para recibir un trasplante autólogo, y minimicen sus efectos secundarios.

Del mismo modo, se analiza la perspectiva de la percepción del paciente, evaluando aspectos PREMS y PROMS, con unos resultados de experiencia del paciente, más que satisfactorios, que aporta valor al programa.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hao Meng Yip, Kwee Yong, Dunnya De-Silva, Neil Rabin. Assessing the safety of autologous stem cell transplant pathway via ambulatory care for patients with multiple myeloma. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. Volume 14, Issue 2. 2021. Pages 160-162. ISSN 1658-3876
2. Francesc Fernández-Avilés, Enric Carreras, Alvaro Urbano-Ispizua, Montserrat Rovira, Carmen Martínez, Anna Gaya, Miquel Granell, Laia Ramiro, Cristina Gallego, Adela Hernando, Susana Segura, Lourdes García, Manel González, Montserrat Valverde, and Emili Montserrat. Case-Control Comparison of At-Home to Total Hospital Care for Autologous Stem-Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol* 24:4855-4861.
3. Robin M. Reid, Andrea Baran, Jonathan W. Friedberg, Gordon L. Phillips II, Jane L. Liesveld, Michael W. Becker, Lucy Wedow, Paul M. Barr & Laurie A. Milner. Outpatient administration of BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for lymphoma is safe, feasible, and cost-effective. *Cancer Medicine* 2016; 5(11):3059-3067.
4. Owattanapanich et al. Risk of febrile neutropenia among patients with multiple myeloma or lymphoma who undergo inpatient versus outpatient autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* (2018) 18:1126.
5. David Gómez-Almaguer et al. Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Ther Adv Hematol* 2022, Vol. 13: 1-11.
6. González MJ, Urizar E, Urtaran-Laresgoiti M, Nuño-Solinís R, Lázaro-Pérez E, Vázquez L, et al. (2021) Hospital and outpatient models for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A systematic review of comparative studies for health outcomes, experience of care and costs. *PLoS ONE* 16(8): e0254135.
7. Ruiz-Boy, S.; Pedraza, A.; Prat, M.; Salas, M.Q.; Carcelero, E.; Riu-Viladoms, G.; Suárez-Lledó, M.; Monge-Escartín, I.; Rodríguez Lobato, L.G.; Martínez-Roca, A.; et al. At-Home Foscarnet Administration in Patients with Cytomegalovirus Infection Post-Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Unicentric, Safe, and Feasible Program. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1741.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Antonio Palma Vallellano**

*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

Viernes, 24 de mayo - MESA 1:

**CAR-T**

---

## **CAR-T en Linfomas. Datos de Vida Real**

**Dr. Javier Delgado Serrano**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



Las opciones de tratamiento curativo para el linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo de células B recidivante o refractario (r/r) son limitadas a pesar del rápido desarrollo de nuevos fármacos inmunoterápicos y antineoplásicos.

El tratamiento con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR), ha mostrado tasas de respuesta duraderas en ensayos clínicos para varios tipos de neoplasias malignas. Actualmente, hay cuatro tratamientos con células T-CAR disponibles a nivel mundial para el LNH de células B. Axicabtagene ciloleucl (axi-cel), tisagenlecleucl (tisa-cel) y lisocabtagene maraleucl (liso-cel) fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2017, 2018 y 2021, respectivamente, para el linfoma de células B grandes (LBCL) r/r después de dos líneas de terapia sistémica, mientras que brexucabtagene autoleucl (BA) fue aprobado para el linfoma de células del manto r/r en 2020.

Durante estos años hemos recibido de forma paulatina la aprobación para la utilización de algunas de estas terapias en nuestro país, hasta las indicaciones que disponemos actualmente: Linfoma B difuso de células grandes refractario a 1ª línea, en recaída precoz tras 1ª línea o r/r a partir de 2ª línea, linfoma folicular refractario a 3ª línea, o linfoma del manto refractario a dos líneas de tratamiento incluyendo inhibidor de tirosina-kinasa.

Desde la aprobación de estas terapias, los distintos grupos de trabajo a nivel nacional e internacional han ido publicando su experiencia del uso de terapia CAR-T en vida real, que revisaremos a lo largo de esta sesión. Esta experiencia, más allá de confirmar o en algunos casos mejorar los resultados mostrados en los ensayos clínicos, ha servido para optimizar el manejo de complicaciones e identificar los factores relacionados con una mayor o menor expectativa de respuesta.

A nivel andaluz se comenzaron a tratar pacientes con linfoma agresivo refractario más allá de la 2ª línea en 2019, inicialmente en el Hospital Virgen del Rocío (HUVR) de Sevilla al que se han ido sumando nuevos centros con el paso de los años. Los resultados expuestos en esta sesión hacen referencia a los pacientes infundidos en el HUVR.

Con más de 200 pacientes ya infundidos con terapia T-CAR en nuestra comunidad entre tratamientos comerciales y ensayos clínicos, hemos podido ver cómo un porcentaje importante de pacientes con mal pronóstico han alcanzado remisiones completas duraderas. El uso de estas terapias ha favorecido además el desarrollo de relaciones entre los distintos centros, necesarias para el seguimiento conjunto y el manejo de complicaciones a largo plazo de estos pacientes.



Moderador:

**Dr. Antonio Palma Vallellano**

*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

Viernes, 24 de mayo - MESA 1:

**CAR-T**

---

## **Aspectos de Laboratorio del CAR-T**

**Dra. Beatriz Herruzo Delgado**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*



La terapia CAR-T se ha instaurado rápidamente en la práctica clínica como un tratamiento más disponible que debemos conocer y manejar ya sea como centro derivador, de aféresis o infusor.

Esta terapia exige una alta demanda de recursos a nivel clínico y logístico de una manera multidisciplinar, puesto que no implica sólo al hematólogo, y no requiere únicamente conocimientos clínicos, sino que implica trabajar en y con la “Calidad”.

Dividiremos la ponencia en dos partes:

- Aspectos técnicos de la terapia CAR-T en el área de aféresis (circuitos CAR-T, obtención e infusión).
- Aspectos técnicos de Calidad en la terapia CAR-T.

## 1. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA TERAPIA CAR-T EN EL ÁREA DE AFÉRESIS

### 1.1. Circuito CAR-T

Comienza con la valoración clínica del paciente y su aprobación en el Comité CAR-T de cada centro (considerando, además, la aprobación del Ministerio), continúa en la Unidad de Obtención/Aféresis que programa la leucoaféresis coordinándose con el centro de producción para la fabricación del medicamento que, una vez elaborado, se almacena en la Unidad de Criopreservación asignada y finaliza con la infusión, previo acondicionamiento/linfodeplección, bajo el cuidado de la Unidad Clínica, que seguirá al paciente posteriormente tanto en el periodo peri- infusional como tardío.

### 1.2. Aféresis CAR-T

El procedimiento por el que obtenemos linfocitos de un paciente se llama leucoaféresis y es utilizado en la terapia CAR-T como materia prima para la producción del medicamento en fábrica. La separación celular se realiza mediante centrifugación en nuestros equipos de aféresis y puede durar varias horas.

Para su realización es indispensable disponer de buenos accesos venosos (en caso contrario será precisa la canalización de un catéter venoso central). Es necesario, además, realizar una evaluación pre-aféresis con: peso y talla, analítica (serolo-

gía, grupo sanguíneo, hemograma, coagulación, bioquímica general) y tratamiento pre- aféresis (valorando posible fase de lavado).

Entre las complicaciones más frecuentes están la hipocalcemia, que puede solventarse fácilmente con la administración de calcio antes y durante el procedimiento siendo importante vigilar síntomas y signos de hipocalcemia, y las relacionadas con el catéter (hematoma, sangrado, dolor...).

### 1.3. Infusión CAR-T

Para la infusión CAR-T es precisa una compleja coordinación multidisciplinar e intercentros, implicando tanto al Servicio de Hematología como a otras unidades (Farmacia, UCI, Neurología) y otros centros/empresas (CTTC e industria).

La infusión CAR-T se realiza durante ingreso hospitalario y posterior a la administración de un acondicionamiento/linfodeplección. Tras la infusión, hay que vigilar la aparición de posibles complicaciones (a destacar SLC e ICANS) y tener disponibles fármacos como el tocilizumab desde antes de la infusión.

Hay que destacar que para la infusión del CAR-T es preciso premedicar al paciente evitando los corticoides y la descongelación del producto debe realizarse “a pie de cama” para infundirlo en poco tiempo.

## 2. ASPECTOS TÉCNICOS DE CALIDAD (SGC) EN LA TERAPIA CAR-T

Para poder administrar terapia CAR-T (o colaborar en la producción del CART mediante el paso previo de aféresis), es preciso ser capacitado como centro infusor (o de aféresis) por la industria y/o por el Ministerio.

Para adquirir esta capacitación, se exige disponer de un SGC (Sistema de Gestión de Calidad) que funcione (y tenga registro de ello en cada paso del procedimiento). Para ello, fundamentalmente en el caso de las CAR-T comerciales, se sigue una estructura similar a la que dictan los estándares JACIE (que suelen ser conocidos por las Unidades de TPH).

Es imprescindible disponer de una amplia documentación que describa todos los procedimientos y procesos del área

clínica (complicaciones de la terapia CAR-T: SLC, ICANS, terapias de acondicionamiento, manejo y seguimiento del paciente CAR-T...), de aféresis/obtención (aféresis e infusión CAR-T, transporte, almacenamiento, etiquetado, trazabilidad,

mantenimiento de equipos...) y del SGC (manual de calidad, manual de biovigilancia, control de documentación, control de cambios, gestión de incidencias y no conformidades, gestión de auditorías, formación...).

NOTAS

---



Moderadora:

**Dra. M.ª del Mar Romero González**

*Hospital de La Línea de la Concepción. Cádiz*

Viernes, 24 de mayo - MESA 2:  
**LINFOMA DE HODGKIN**

## **Nuevos Agentes en los Tratamientos de Primera Línea**

---

**Dra. Francisca Herández Mohedo**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*



El Linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) presenta una distribución epidemiológica bimodal. Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen más de 60 años al diagnóstico. Su incidencia se ha mantenido estable durante las últimas décadas, si bien, dado 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).

Se trata de una entidad altamente curable con esquemas basados en poliquimioterapia, por lo que en la última década la tendencia ha pasado a ser utilizar esquemas adaptados al riesgo, guiados por PET-TC interim, basados en esquema ABVD o BEACOPP-escalado. Aunque el esquema BEACOPP-escalado ha demostrado superioridad frente a ABVD en supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP), también se asocia a superior toxicidad y riesgo de secuelas a largo plazo, no siendo recomendado en mayores de 60 años o pacientes con comorbilidades. Por ello en nuestro medio, el estándar terapéutico en primera línea se fundamenta en los ensayos clínicos fase 3 guiados por PET-TC basados en ABVD (RATHL TRIAL) o en BEACOPP (AHL2011 LYSA trial) (Guías GELTAMO y GRANEL 2019).

A pesar de las altas tasas de curación alcanzadas en LHC, pacientes en estadios avanzados (III-IV), con alta carga tumoral y/o de alto riesgo (IPS>4), tiene peor pronóstico y las probabilidades de curación no son tan elevadas (75-80% en estadios III-IV).

Recientemente se ha incorporado como esquema en primera línea para estadio avanzados A+AVD (Echelon-1), al haber mostrado un perfil de eficacia superior al estándar ABVD (SLP a 6 años favorable a A+AVD 82.3% vs 74.5% (p=0.009), con una reducción del 41% en riesgo de progresión (HR (95% CI): 0.68 (0.53, 0.86), y un buen perfil de seguridad, si bien se asocia a un incremento en neuropatía periférica y necesidad de uso de

G-CSF, para evitar neutropenias febriles. Estos datos maduros a 6 años, han dado lugar a su aprobación y recomendación para estadios IV Ann-Arbor (grado de recomendación A) (Ansell SM, et al. *N Engl J Med*. 2022).

Más recientemente en 2022, se han presentado los datos de 2 nuevos ensayos clínicos fase 3, en los que se incorporan a primera línea nuevos agentes en combinación: HD21: BrE-CADD vs escBEACOPP, que muestra no inferioridad frente a escBEACOPP (SLP a 3 años 94.9%) y NCI/SWOG 1826: Nivolumab + AVD vs BV + AVD, que muestra superioridad en SLP de Nivolumab + AVD, con seguimiento a 1 año (94% vs 86%).

Por otro lado, los pacientes con LHC de edad superior a 60 años tienen un pronóstico significativamente inferior al de los jóvenes, con SLP a 3 años inferior al 50%, independientemente del tratamiento utilizado, ya que con frecuencia presentan histologías más agresivas, síntomas B y estadios avanzados. Aspectos relacionados con comorbilidad y pérdida de la capacidad funcional, exigen de una valoración geriátrica integral (VGI), ya que esta nos ayudará 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 (Zhang et al. *Frontiers in Oncol* 2022).

Como conclusiones, en la actualidad existe una necesidad no cubierta, en el abordaje terapéutico de pacientes con LH en estadio avanzado. La incorporación de nuevos agentes en primera línea en combinación con quimioterapia, pueden mejorar los resultados obtenidos con los esquemas estándar de quimioterapia en pacientes jóvenes y mayores de 60 años, reduciendo la toxicidad y secuelas a largo plazo. Se requieren de datos más maduros para poder establecerlos como recomendaciones o estándar en el manejo clínico de nuestros pacientes.



Moderadora:

**Dra. M.ª del Mar Romero González**

*Hospital de La Línea de la Concepción. Cádiz*

Viernes, 24 de mayo - MESA 2:  
**LINFOMA DE HODGKIN**

## Recomendaciones de Seguimiento en Largos Supervivientes de Linfoma de Hodgkin

---

**Dr. Manuel Espeso de Haro**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*



El alto porcentaje de supervivencia global con los tratamientos estándar (> 80% a 5 años) convierte a los pacientes de Linfoma de Hodgkin (LH) en largos supervivientes, pero todo tiene un precio, y los efectos secundarios tras tratamiento incrementan la morbi-mortalidad, su detección precoz ayuda a controlar, tratar y reducir su gravedad potencial, mejorando calidad de vida<sup>1-8,20 y 21</sup>. A continuación se muestran las más relevantes.

## 1. ENDOCRINOPATÍAS

### A) Alteraciones tiroideas

Tras la RT cervical o supraclavicular pueden estar presentes en > 60% (según series hasta del 79%), siendo la más frecuente la hipofunción tiroidea. Sin embargo, nódulos tiroideos, hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto e incluso carcinoma de tiroides secundarios al tratamiento (radioterapia +/- quimioterapia) parecen ser bastante menos frecuentes<sup>1-8,20 y 21</sup>.

#### Hipotiroidismo

Suele aparecer a los 2 o 3 años de la RT (2 meses – 11 años; mediana de 6 años), pero se han descrito casos tardíos de hasta 20 años después de la misma, apreciándose una tasa creciente con el discurrir del tiempo. El riesgo de desarrollar hipotiroidismo se ha correlacionado con la dosis de radiación recibida, siendo de hasta 62.5% si es  $\geq 30$  Gy. Se recomienda realizar una determinación de TSH anual a partir del primer año de seguimiento o antes si existen síntomas clínicos de sospecha<sup>1,20,21</sup>.

### B) Diabetes

El desarrollo de diabetes en supervivientes de LH se ha observado sobre todo en pacientes que habían recibido RT abdominal. El mayor riesgo se ha observado en pacientes que presentaban menos de 25 años, radiados a nivel paraaórtico y con dosis superiores a 36 Gy<sup>2</sup>.

### C) Esterilidad y alteraciones de la función sexual endorina

Tanto la quimioterapia (QT) con la RT pueden afectar de forma transitoria o permanente la fertilidad del paciente.

Este efecto depende de la dosis acumulada de QT y/o RT, la edad a la que se recibe el tratamiento (mayor en mujeres > 30 años), los fármacos empleados y sus dosis totales<sup>3-6,9</sup>.

- a) RT: La disfunción ovárica depende de la edad, dosis empleada y el tipo de fraccionamiento. La esterilidad permanente puede ocurrir en el 60% de las mujeres que reciben 5-6 Gy de irradiación sobre ambos ovarios. Además, la RT sobre la región uterina se ha asociado a un cremento de pérdidas fetales, prematuridad y recién nacidos de bajo peso. En el caso de los varones, las dosis iguales o superiores a 1,2 Gy sobre los testículos provocan esterilidad que habitualmente es permanente.
- b) QT: Los regímenes que contienen alquilantes (MOPP, COPP o BEACOP) producen tasas de esterilidad mucho mayores que aquellos que no los incluyen (ABVD). La frecuencia de infertilidad en mujeres varía desde el 67% tras 8 ciclos de BEACOPP escalado, hasta prácticamente el 0% en mujeres que reciben 6 o menos ciclos de ABVD. El régimen de BEACOPP escalado produce esterilidad en el 90% de los varones. Por otro lado, el esquema ABVD, si bien puede producir amenorrea u oligospermia, generalmente son transitorias, con recuperación en la mayoría de los casos tras 12-24 meses de finalizar quimioterapia 3-6,9. Cabe destacar el posible uso profiláctico de agonistas de GnRH, como inhibidores de la secreción de gonadotropinas endógenas en la prevención de infertilidad en mujeres en edad fértil, pues si bien no existe un claro consenso sobre su eficacia, estudios recientemente publicados, como el fase III S0230/POEMS, en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, muestran su eficacia al reducir el periodo de amenorrea postquimioterápica (20% en terapia con goserelin mensual vs. 45% sin este) y la incidencia acumulada de embarazos a 5 años es de un 23.1% y 12.2% respectivamente (odds ratio = 2.34; 95% CI = 1.07 a 5.11; P = .03). Por lo que actualmente, estaría recomendado especialmente cuando no disponemos de recursos para realizar criopreservación de ovocitos y utilizamos regímenes más intensivos quimioterápicos, para reducir el riesgo de fallo ovárico como secuela de estos tratamientos<sup>10</sup>.

Durante el seguimiento, debemos realizar un estudio hormonal completo en las mujeres que presenten amenorrea o

síntomas menopáusicos después del tratamiento. Si el estudio hormonal demuestra un patrón postmenopáusico que se mantiene durante más de un año, debe administrarse terapia hormonal sustitutiva para prevenir osteoporosis y envejecimiento cardiovascular precoz. En el caso de los varones, las

células de Leydig son más resistentes al tratamiento y es poco habitual observar descensos en la producción de testosterona y el estudio de la función hormonal testicular solo debe realizarse si existe clínica de hipogonadismo<sup>3-6,9</sup>.

**Tabla 1: Riesgo de infertilidad tras el tratamiento del LH (modificado de Lambertini M, et al.)<sup>4</sup>**

Riesgo	Tratamiento	
	Mujeres	Hombres
<b>Alto Riesgo</b> >80% (amenorrea en mujeres, azoospermia en hombres)	≥6 Gy en mujeres adultas RT abdominopélvica ≥15 Gy en niñas prepuberales ≥10 Gy en niñas postpuberales TPH: Cy+ICT o CyBu	Radiación >2,5 Gy testículos Cy (19 g/m <sup>2</sup> ) Procarbazona (4 g/m <sup>2</sup> ) Melfalán (140 mg/m <sup>2</sup> ) Cisplatino (500 mg/m <sup>2</sup> ) BCNU (1 g/m <sup>2</sup> )
<b>Riesgo Intermedio</b> 40-60%	Agentes alquilantes (Cy*, Ifosfamida, Busulfán, Melfalán, BCNU) Protocolos que incluyen procarbazona: MOPP, MVPP, COPP, ChVPP, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD	Busulfán (600 mg/kg) Ifosfamida (42 g/m <sup>2</sup> ) BCNU (300 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Bajo riesgo</b> <20%	Regímenes sin alquilantes: ABVD, CHOP	ABVD** Carboplatino (2 g/m <sup>2</sup> ) Doxorubicina 70 mg/m <sup>2</sup> Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> Vinblastina (50 g/m <sup>2</sup> ) Vincristina (8 g/m <sup>2</sup> )
*Riesgo insuficiencia ovárica con dosis acumulada de Cy: 20 g a los 20 años, 9 g a los 30 años, 5 g a los 40 años. **Azoospermia temporal con espermiograma normal a los 18 meses.		

Tabla 2: Riesgo de infertilidad en función del esquema quimioterápico

Autores	Pacientes	n	Seguimiento	Objetivo	Tratamiento	Resultados	Factores de riesgo
Behringer et al. 2009 <sup>1</sup>	Mujeres	405	32 a	Amenorrea	RT ABVD 2COPP/ABVD 4COPP/ABVD 8BEACOPP 8BEACOPPesc	6,3% 3,9% 6,9% 375% 22,6% 51,4%	Agentes alquilantes Edad Estado enfermedad No anticoncepción oral
Behringer et al. 2013 <sup>2</sup>	Mujeres Hombres	502 761	46 meses 48 meses	FSH, AMH, InHb Ciclos regulares Oligospermia según FSH/InHb Descendencia	2 ABVD 4 ABVD 2ABVD/2BEACOPP 8BEACOPPesc  2 ABVD 4 ABVD 2ABVD/2BEACOPP 8BEACOPPesc	Mujeres Hombres 30-45 a 97% 12,2% 94% 7% 90% 29% 55% 88,8%  10% 9% 12% 18% 26% 4% 5% 4%	Empiezo de BEACOPP y número de ciclos
Kleinod et al. 2007 <sup>3</sup>	Mujeres Hombres	91 120	10 años	Descendencia	OT bajo riesgo <sup>4</sup> OT riesgo medio <sup>5</sup> OT alto riesgo <sup>6</sup> OT bajo riesgo OT riesgo medio OT alto riesgo	55% 21% 27% 85% 35% 18%	Dosis alquilante Edad (solo mujeres)
Van der Kaaij et al. 2007 <sup>7</sup>	Hombres	349	26 meses	FSH	Con alquilantes Sin alquilantes	Recuperación fertilidad 82% Recuperación fertilidad 50%	Dosis alquilante
Sionawski et al. 2008 <sup>8</sup>	Hombres	112	17,4 meses	Azoospermia	RT ABVD 2(COPP)ABVD 4(COPP)ABVD 8BEACOPP 8BEACOPPesc	1% 0% 56% 91% 99% 87%	Agentes alquilantes
Paoli et al. 2015 <sup>9</sup>	Hombres	244*	24 meses	Análisis semen T0, T6, T12, T24	ABVD+RT** BEACOPPesc***	0% azoospermia 100% azoospermia	BEACOPPesc
Bujtél et al. 2014 <sup>10</sup>	Hombres	57	24 meses	Análisis semen T0, T3, T6, T12, T24	ABVD +/- RT	0% azoospermia T0-T24 90-92% espermatogénesis normal T24	

<sup>1</sup>OT bajo riesgo: ABVD/0, BBVD; <sup>2</sup>OT riesgo medio: CHVP <4 ciclos, MVPP <4 ciclos, CHOR, MME; OT alto riesgo: CHVP >4 ciclos, MVPP >4 ciclos, TAPF anodidoneo BEAC/BEAM; AMH: hormona anti-Mülleriana \*Analiza el semen antes del tratamiento en 59 pacientes y en 244 tras tratamiento RT; \*\*n=202; \*\*\*n=16; 3 reciben 2-4 ciclos y recuperan espermatogénesis a los 3-4 años, 13 6-8 ciclos con 100% azoospermia

## 2. INMUNOSUPRESIÓN Y AUMENTO DEL RIESGO DE INFECCIONES

Tanto la deficiencia de inmunidad celular previa, así como la humoral con niveles reducidos de IgM y pobre producción de anticuerpos debidas a la RT (campo extendido, ICT y esplénica) y la QT pueden aumentar el riesgo de infecciones. En pacientes con asplenia se aconseja vacunación contra gérmenes encapsulados e *Haemophilys influenzae*. La vacunación antigripal se aconseja en pacientes tratados con Bleomicina y RT mediastínica<sup>11</sup>.

## 3. ALTERACIONES PULMONARES

Los pacientes curados de LH que han recibido tratamiento con RT mediastínica, bleomicina, adriamicina, vinblastina, dacarbazina, gemcitabina o BCNU, pueden presentar secuelas pulmonares tardías tales como fibrosis pulmonar y neumonitis intersticial clínica o subclínica. Hasta el 20% de los largos supervivientes presentan alteraciones en la capacidad funcional pulmonar. Dentro de ellos, con mayor frecuencia, pacientes con factores de riesgo previos, como fumadores, con antecedentes de enfermedad pulmonar o que reciben el tratamiento quimioterápico por encima de los 40 años de edad, de igual modo, el uso de G-CSF concomitante con la bleomicina es otro factor que incrementa el riesgo de toxicidad pulmonar<sup>9,15</sup>.

Durante el seguimiento a corto y largo plazo, debemos vigilar signos que puedan indicar posible toxicidad pulmonar, ya que su detección precoz indicaría la recomendación de la retirada de fármacos potencialmente implicados en esta toxicidad pulmonar, de igual modo, debemos insistir en el abandono del tabaco y en la profilaxis de las infecciones respiratorias<sup>9,9,15</sup>.

## 4. ATROFIA MUSCULAR

La aplicación de RT sobre la zona cervicoescapular (mantle) puede provocar muy tardíamente un raro cuadro de debilidad muscular en la zona que se manifiesta como "síndrome de cabeza caída". Su fisiopatología es desconocida pero se le supone un origen mixto con un daño combinado del músculo y el nervio. Su manejo es puramente ortopédico<sup>7,9</sup>.

## 5. FATIGA CRÓNICA

En los largos supervivientes del LH se ha descrito una alta prevalencia de fatiga crónica en comparación con grupos control. El origen de este cansancio es probablemente multifactorial: alteraciones en la función pulmonar o cardíaca, ansiedad, depresión y otras comorbilidades. En estos casos se ha recomendado la práctica de ejercicio físico regular<sup>8,9,12</sup>.

## 6. PROBLEMAS CARDIOVASCULARES Y LESIONES MIOCÁRDICAS

La RT sobre el área cardíaca y los regímenes de QT que contienen antraciclínicos se han asociado con arritmias, infarto de miocardio y coronariopatía, pericarditis, miocarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, y muerte súbita. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce el daño cardiovascular es diferente en ambos tipos de tratamiento. La RT produce daño endotelial que favorece la arteriosclerosis prematura, mientras que los antraciclínicos provocan una pérdida de masa miocárdica, lo que lleva a una remodelación y disfunción celular. En los pacientes largos supervivientes, el riesgo actuarial de desarrollar una coronariopatía sintomática es del 6% a los 10 años y del 10- 20% a los 20 años. De igual manera, el riesgo actuarial de muerte por isquemia es 2-6% a los 10 años y del 10-12% a los 15 a 25 años, riesgo 5 veces superior al de la población general. Por eso, es recomendable que se realice un ecocardiograma y ECG a los pacientes tratados con antraciclínicos (a una dosis equivalente a  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> de adriamicina) y/o aquellos que hayan sido irradiados en la región mediastínica. La frecuencia con la que deben realizarse estas pruebas varía según las guías, así la NCCN recomienda su realización cada 10 años<sup>8,9,16</sup>.

Por otro lado, el riesgo actuarial de complicaciones vasculares no cardíacas (por ejemplo, carotídeas o subclavias) es del 3% a los 10 años y del 7% a los 20 años. También se ha descrito un aumento del riesgo de valvulopatía con unas tasas del 4% a los 15 años y 6% a los 20 años, lo que representa un incremento del riesgo relativo de la necesidad de recambio valvular. Además, la irradiación del cuello y/o del mediastino, especialmente cuando se administra a pacientes jóvenes se ha asociado con mayor riesgo de accidente vascular cerebral. Las guías NCCN recomiendan la realización de una ecografía

doppler de carótidas cada 10 años en aquellos pacientes que hayan recibido RT cervical<sup>16</sup>.

Aunque el riesgo se ha reducido mediante regímenes de RT que limitan la dosis de radiación que recibe el corazón, los pacientes tratados con una dosis  $\geq 35$  Gy sobre el mediastino

son subsidiarios de detección precoz de enfermedad coronaria a partir de los 5 - 10 años de haber completado la terapia. El resto de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, obesidad, dislipemia, hipertensión, hiperglucemia) también deben controlarse durante el tratamiento y posteriormente<sup>16</sup>.

**Tabla 3: Recomendaciones de seguimiento de supervivientes de LH: enfermedades cardiovasculares**

NCCN	Children's Oncology Group	Dutch BETER consortium
Cardiopatía: Considerar prueba de esfuerzo y ecocardiograma a intervalos de 10 años tras el tratamiento en pacientes con historia de RT torácica	Cardiopatía: Ecocardiograma y electrocardiograma (ECG) periódico dependiendo de la edad en el momento de la exposición y dosis acumulativas en pacientes con historia de tratamiento con antraciclina o RT torácica	Detección precoz solo recomendada tras: QT cardiotóxica con dosis acumuladas de doxorubicina o equivalente $\geq 300$ mg/m <sup>2</sup> RT torácica sola o combinada con QT cardiotóxica, independiente de la dosis
Enfermedad carotídea: Considerar ecografía carotídea a intervalos de 10 años en pacientes con historia de RT cervical	Enfermedad carotídea: Examen de pulsos y ruidos carotídeos en pacientes tratados con RT cervical	
Factores de riesgo cardiovascular: Control anual de tensión arterial y lípidos. Tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular		Ecocardiograma cada 5 años si tratado con QT cardiotóxica; solo una vez, 15 años tras el diagnóstico, cuando tratados solo con RT  Cada 5 años, hasta la edad de 70 años: examen físico (por ejemplo, tensión arterial), lípidos, glucosa, biomarcadores (BNP o NTproBNP)  ECG una vez 5 años tras el diagnóstico

## 7. NEOPLASIAS SECUNDARIAS

Incluyen neoplasias hematológicas y tumores sólidos. El riesgo de leucemia aguda tiene un pico de incidencia entre 5 y 9 años, mientras que el de los tumores sólidos se incrementa progresivamente desde los 10 años y hasta más de 25 años después del tratamiento<sup>8, 9, 17</sup>.

A) Neoplasias hematológicas: Se han relacionado fundamentalmente con el tratamiento quimioterápico (alquilantes).

Los principales tumores observados (tasas más altas de incidencia) son las leucemias agudas, los síndromes mielodisplásicos y los linfomas. La incidencia de LAM es aproximadamente del 1 al 3%, generalmente en los primeros

10 años tras el tratamiento. La quimioterapia con ABVD (menos tóxica que los regímenes anteriores) se asocia con un menor riesgo de leucemia<sup>8,9,17</sup>.

B) Tumores sólidos: Se relacionan fundamentalmente con la aplicación de RT en sí. Entre los tumores más frecuentemente observados están:

a) Cáncer de mama: Aparece tras un largo periodo de latencia (10-15 años). Las pacientes irradiadas antes de los 30-35 años de edad y las que recibieron dosis altas de RT son las de mayor riesgo. Se debe realizar una mamografía anual en mujeres tratadas con RT supradiagráfica comenzando a los 8-10 años tras el tratamiento

o a la edad de 40 años, lo que ocurra antes. La resonancia nuclear magnética se ha recomendado como técnica adicional, pero puede aumentar los falsos positivos. La combinación de mamografía con ecografía puede ser una alternativa aceptable y menos costosa.

- b) Cáncer de pulmón: Tanto la RT como la exposición a QT (especialmente a alquilantes como procarbazona, mecloretamina y dacarbazina) incrementan el riesgo de sufrir esta neoplasia en una relación dosis-dependiente.

Los pacientes de alto riesgo, esto es, los tratados con RT mediastínica, especialmente si tenían antecedentes de tabaquismo, pueden ser considerados candidatos a seguimiento con TAC torácico a partir de los 5 años de seguimiento.

- c) Otros tumores sólidos: El riesgo de aparición de otros tumores sólidos en general no es despreciable. El cáncer colorrectal se adelanta unos 10 años respecto a la población general y el riesgo de un paciente de 40 años tratado a la edad de 15 años o de 25 años es 6,1 y 3,9 por 10.000 por año, respectivamente, mientras que, en adultos de 50 a 54 años, cuando empieza a recomendarse la detección precoz rutinaria, es 4,5 por 10.000 por año. Las guías recomiendan la realización de colonoscopias rutinarias cada 5-10 años a partir de los 35-40 años. El riesgo aumentado de cáncer de cuello de útero hace que también haya que insistir en que deba incorporarse a la rutina del

seguimiento el frotis cervical con una periodicidad anual al igual que en la población general. Otros tumores también asociados incluyen: estómago, páncreas, tiroides, melanoma, tejido conectivo, etc.<sup>8,9,17,19</sup>.

En conclusión, el hecho de que el LH sea una neoplasia afortunadamente curable en primera intención en un porcentaje elevado de pacientes, plantea un escenario muy distinto al de otras neoplasias hematológicas. Este, obliga a considerar las consecuencias a largo plazo de las terapias aplicadas.

En la actualidad, la aplicación de regímenes menos intensivos y adaptados al riesgo, la posibilidad de un desescalado terapéutico, con la omisión de bleomicina en pacientes respondedores en PET-i, así como la utilización cada vez limitada de RT sobre campos afectos y guiada por PET, hacen que las complicaciones a medio y largo plazo sean menores por la disminución de la intensidad de QT/RT en función del riesgo del paciente, por lo que hemos de tener presente que la mayoría de los datos publicados y previamente referenciados en este capítulo, están basados en pacientes tratados hace mucho tiempo.

Por tanto, tanto el hematólogo como el propio paciente deben estar advertidos de las mismas de forma que pueda hacerse un seguimiento integral que permita minimizar las secuelas de los tratamientos y anticiparse a potenciales complicaciones.

**Tabla 4:** Recomendaciones de seguimiento de supervivientes de LH: neoplasias secundarias

Complicación	NCCN	Children's Oncology Group	Dutch BETER consortium
Cáncer de mama	Mamografía y RM anuales comenzando a los 8-10 años postratamiento o a la edad de 40 años (lo que ocurra antes) en mujeres con historia de RT torácica entre los 10 y los 30 años de edad	Autoexamen mamario anual comenzando en la pubertad hasta los 25 años, luego cada 6 meses  Mamografía y RM anuales, comenzando 8 años después de la RT o a la edad de 25 años (lo que ocurra más tarde)	Mujeres con historia de RT sobre tórax y/o axilas antes de los 40 años:  • Edad de 25 a 30 años: examen clínico y RM anual  • Edad de 30 a 60 años: examen clínico, mamografía y RM anuales  • Edad de 60 a 70 años: examen clínico y mamografía cada 2 años  • Edad de 70 a 75 años: mamografía cada 2 años
Cáncer de pulmón	Considerar técnicas de imagen de tórax en supervivientes con historia de tabaquismo >30 paquetes/año	Técnicas de imagen y cirugía y/o consulta oncológica, si clínicamente indicado	No recomendado por ausencia de evidencia de efectividad para reducir morbilidad y mortalidad
Cáncer colorrectal	Colonoscopia cada 10 años en supervivientes de edad $\geq 50$ años o de 40 años si mayor riesgo por historia terapéutica	Colonoscopia cada 5 años, comenzando a los 10 años tras la RT o a la edad de 35 años (lo que ocurra antes), si dosis de RT abdominal y/o pélvica $\geq 30$ Gy	
Cáncer de piel	Asesoramiento sobre los riesgos de cáncer de piel	Examen dermatológico anual y autoexamen cutáneo mensual en pacientes con exposición a RT	
Cáncer/nódulo de tiroides	-	Examen tiroideo anual	En pacientes con historia de RT cervical: palpación de la glándula tiroidea cada 1-3 años; TSH anual, si anormal: T4L

### **RECOMENDACIONES GENERALES EN PREVENCIÓN Y SEGUIMIENTOS POSIBLES SECUELAS DE PACIENTES CON LHC SOMETIDOS A QUIMIO/RADIOTERAPIA:**

La vacunación antigripal se aconseja en pacientes tratados con Bleomicina y RT mediastínica y añadir en pacientes con asplenia frente a gérmenes encapsulados e *Haemophilys influenzae*<sup>11</sup>.

Se recomienda realizar una determinación de TSH anual a partir del primer año de seguimiento o antes si existen síntomas clínicos de sospecha<sup>8,9</sup>.

Recomendamos el uso de agonistas de agonistas de GnRH en la prevención de infertilidad en mujeres en edad fértil, especialmente cuando no disponemos de recursos para realizar criopreservación de ovocitos y utilizamos regímenes más intensivos quimioterápicos,

para reducir el riesgo de fallo ovárico como secuela de estos tratamientos<sup>10</sup>.

Se debe realizar una mamografía anual en mujeres tratadas con RT supradiaphragmática comenzando a los 8-10 años tras el tratamiento o a la edad de 40 años, lo que ocurra antes<sup>18</sup>.

Es debe realizar un ecocardiograma y ECG a los pacientes tratados con antraciclinas (a una dosis equivalente a  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> de adriamicina) y/o aquellos que hayan sido irradiados en la región mediastínica. La frecuencia con la que deben realizarse estas pruebas varía según las guías, pero como mínimo se recomienda su realización cada 10 años<sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

## RECOMENDACIONES SEGÚN GUÍA GELTAMO<sup>27</sup>

**Tabla 1: Posibles complicaciones tras el tratamiento del LH**

Toxicidades	Trastorno asociado a
<b>Toxicidades leves</b>	
<i>(suelen desaparecer a los 3 meses de finalizar el tratamiento)</i>	
Disfunción endocrina (hipotiroidismo, hipomenorrea, amenorrea, disminución de la libido)	RT, QT
Inmunosupresión prolongada	LH, QT, RT, corticoides
Infecciones víricas (herpes simple, varicela-zóster, papilomavirus)	LH, QT, RT, corticoides
<b>Toxicidades graves</b>	
<i>(pueden o no desaparecer a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Existe riesgo de cronificación)</i>	
Fibrosis pulmonar	RT, bleomicina
Lesión miocárdica y problemas cardiovasculares	RT, antraciclina
Esterilidad	RT, QT
Infecciones oportunistas	Inmunosupresión prolongada
Astenia	Multifactorial
Problemas psicológicos	Multifactorial
Trastornos psicosociales	Multifactorial
<b>Toxicidades potencialmente mortales</b>	
<i>(pueden aparecer a los pocos meses de finalizar el tratamiento o pasados muchos años)</i>	
Leucemia aguda mieloblástica, síndrome mielodisplásico	QT, RT
Linfomas no Hodgkin	Desconocido
Tumores sólidos (cánceres de pulmón, mama y colon, sarcomas)	RT, QT con alquilantes
Sepsis fulminante	Esplenectomía, irradiación esplénica

**Tabla 2: Recomendaciones específicas de seguimiento de supervivientes de LH según el tipo de terapia previa**

Antecedente	Recomendación
Irradiación cervical	<p>Función tiroidea: TSH y T4L</p> <p>Detección precoz de nódulo/cáncer tiroideo: examen tiroideo anual</p> <p>Detección precoz de enfermedad arterial carotídea: examen anual de pulsos y soplos carotídeos, exploración neurológica anual, ecografía carotídea cada 10 años tras la finalización del tratamiento</p> <p>Salud dental: examen y limpieza cada 6 meses; tratamiento de soporte (sustitutos de saliva, agentes humectantes)</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Irradiación torácica	<p>Detección precoz de factores de riesgo cardíaco: lípidos y tensión arterial anual, ecocardiograma cada 10 años tras la finalización del tratamiento</p> <p>Detección precoz de cáncer de mama anual, comenzando 8-10 años después de finalizar el tratamiento o a los 40 años de edad (lo que ocurra antes); mamografía y RM si se administró la RT entre los 10 y 30 años de edad</p> <p>Detección precoz de cáncer de pulmón: considerar técnicas de imagen en pacientes de alto riesgo. Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar (incluyendo capacidad de difusión pulmonar de CO [DLCO] y espirometría) al inicio del seguimiento; repetir si clínicamente indicado en pacientes con resultados anómalos o disfunción pulmonar progresiva</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Irradiación esplénica o esplenectomía	<p>Prevención/tratamiento de las infecciones: inmunización para neumococo, meningococo y <i>Haemophilus influenzae</i> (revacunaciones cada 5-7 años). Tratamiento precoz de los episodios febriles</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Irradiación abdominal/pélvica	<p>Detección precoz de cáncer colorrectal: colonoscopia cada 5 años (mínimo) comenzando a los 10 años tras la RT o a los 35 años de edad (lo que ocurra más tarde), más frecuentemente si indicado por los resultados de la colonoscopia</p> <p>Evaluación de salud reproductiva: hormona foliculo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LutH) y estradiol basal a los 13 años de edad y por indicación clínica si pubertad retrasada, menstruación irregular, amenorrea primaria o secundaria y/o signos y síntomas clínicos de deficiencia estrogénica; FSH, LutH y testosterona basal a la edad de 14 años y por indicación clínica si pubertad retrasada o signos y síntomas clínicos de deficiencia de testosterona</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Aliquilantes	<p>Evaluación de salud reproductiva: FSH, LutH y estradiol basal a los 13 años de edad y por indicación clínica si pubertad retrasada, menstruación irregular, amenorrea primaria o secundaria y/o signos y síntomas clínicos de deficiencia estrogénica; FSH, LutH y testosterona basal a la edad de 14 años y por indicación clínica si pubertad retrasada o signos y síntomas clínicos de deficiencia de testosterona</p>
Antraciclínicos	<p>Evaluación cardíaca: electrocardiograma basal (incluyendo evaluación del intervalo QTc) al inicio del seguimiento, repetir si clínicamente indicado; ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) basal al inicio del seguimiento, luego periódicamente según edad en el momento del tratamiento, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclina</p>
Bleomicina	<p>Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar (incluyendo DLCO y espirometría) al inicio del seguimiento; repetir si clínicamente indicado en pacientes con resultados anómalos o disfunción pulmonar progresiva</p>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatia S, Ramsay NK, Bantle JP, et al. Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood. *Oncologist* 1996; 1: 62-67.
2. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3257-3263.
3. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980; 53: 271-278.
4. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005: 64-68.
5. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005: 12-17.
6. Sieniawski M, reineke T, Nogova I, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 71-76.
7. van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LD, Pillen S, et al. Progressive muscle atrophy and weakness after treatment by mantle field radiotherapy in Hodgkin lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 612-618.
8. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin Lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014. Nov 27; 124 (23): 3373-3379.
9. Ng AK, Van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma - Late effects of treatment and guidelines for surveillance - Seminar in Hematology 53 (2016): 209-215.
10. Hodgson, D. Hodgkin Lymphoma - The Follow-Up of Long-Term Survivors - *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 233-244.
11. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst.* 2018 doi: 10.1093/jnci/djy185. [Epub ahead of print]
12. Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, et al. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol* 2013; 92: 1023-1032.
13. Jacobsen PB. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of cancer survivors: current status and future prospects. *Cancer.* 2009 Sep 15;115(18 Suppl):4419-29.
14. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7614-20.
15. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van't Veer MB, Baaijens MHA, Boer JPd, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007 March 1, 2007;109(5):1878-86.
16. van Leeuwen FE, Klokman WJ, et al. Long-Term Risk of Second Malignancy in Survivors of Hodgkin's Disease Treated During Adolescence or Young Adulthood. *Journal of Clinical Oncology.* 2000; 18(3):487-9
17. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JeM, et al. Breast Cancer Risk in Female Survivors of Hodgkin's Lymphoma: Lower Risk After Smaller Radiation Volumes. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 September 10, 2009;27(26):4239-46.
18. Kwong A, Hancock SL, Bloom JR, Pal S, Birdwell RL, Mariscal C, et al. Mammographic Screening in Women at Increased Risk of Breast Cancer after Treatment of Hodgkin's Disease. *The Breast Journal.* 2008;14(1):39-48.
19. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood.* 2003 March 1, 2003;101(5):2015-23.
20. Guía de práctica clínica GRANEL-AAHH para Actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente adulto. 2019.
21. Guía de práctica clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. 2019.



Moderador:

**Dr. Eduardo Ríos Herranz**

*Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*

Viernes, 24 de mayo - MESA 3:  
**LINFOMAS CUTÁNEOS**

## **Linfomas Cutáneos B. Espectro Clínico y Tratamiento**

---

**Dra. Nazaret Domínguez Velasco**  
*Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*



## INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios son un tipo de linfoma no Hodgkin y se caracterizan por presentarse exclusivamente en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea. Son pocos frecuentes, se estima una incidencia anual de 1/100.000 habitantes.

Constituyen un grupo muy heterogéneo, con características clínicas, patológicas, fenotípicas, genéticas y pronósticas diferenciadas.

Hay dos grandes grupos: los linfomas cutáneos T que representan la mayoría de los mismos, en torno al 80% de los casos; y los linfomas cutáneos B, mucho menos frecuentes.

Es fundamental para un adecuado manejo de estos pacientes que el diagnóstico sea correcto, para ello debe hacerse siempre mediante una biopsia incisional de piel; pero debe existir una colaboración estrecha entre patólogos y clínicos, ya que hay entidades que son difíciles de diferenciar entre sí si no se tienen en cuenta los datos clínicos.

En 2018, se publicó la clasificación de la OMS-EORTC, la cual establece un consenso para el diagnóstico y clasificación de estos linfomas. Aunque en la última clasificación de la OMS de 2022 hay algunas actualizaciones.

## LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS B

Son linfomas pocos frecuentes, con una incidencia de 3-4 caso por cada millón de habitantes/año. Suelen ser más frecuentes en la quinta o sexta década de la vida, y afecta más a varones. Podemos diferenciar 5 tipos, siendo los más frecuentes el linfoma cutáneo primario de células B centrolículares y el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal.

### 1. Linfoma cutáneo primario de células B Centrolículares (LCPCBCF)

Es el tipo más frecuente de linfomas cutáneos B (50-60% aprox). Se caracteriza por presentar células del centro folicular que presentan un patrón de crecimiento nodular o difuso

y que sólo afecta a la dermis, dejando una zona subepidérmica respetada, también llamada zona de Grenz .

Su presentación clínica es en forma de nódulos, tumores o placas infiltradas. Suelen ser lesiones únicas o agrupadas. Los lugares típicos de afectación son abdomen, tórax, cabella y cuello. También se han descritos formas atípicas, como por ejemplo el linfoma de Crosti que se caracteriza por formas se caracteriza por la presencia de placas y tumores en la espalda rodeados por máculas o pápulas eritematosas de distribución centrífuga y que se acompañan de alopecia.

En cuanto al tratamiento si la lesión es única o localizada (T1 y T2) el tratamiento de elección es la radioterapia local o la cirugía. En segunda línea se puede valorar Rituximab intralésional. Si las lesiones son multifocales (T3) el tratamiento de primera línea sería Rituximab iv, en segunda línea habría que valorar corticoides tópicos. Si hay afectación visceral hay que planear tratamiento sistémico como RCHOP.

El pronóstico es muy bueno debido a su comportamiento indolente. Con una supervivencia global (SG) a los 5 años mayor del 95%, pero son muy frecuentes las recaídas cutáneas. Sin embargo, las recaídas extracutáneas son poco comunes, con menos de un 10% de los casos. Los factores de mal pronóstico son pacientes de más de 55 años, sexo femenino y transformación a un linfoma cutáneas de células grandes.

### 2. Linfoma cutáneo primario de células de la zona marginal (LCPCBZM)

Previamente no existía como entidad propia, sino dentro de los linfomas MALT, hasta la última clasificación de la OMS de 2022 donde sí se le considera como tal.

Está constituido por linfocitos B de pequeño y mediano tamaño. Se presenta en forma de nódulos, pápulas o tumores, mayoritariamente únicos o en áreas contiguas. Suelen estar acompañadas de zona eritematosas y áreas inflamadas rodeando al tumor. Aparecen en tórax o extremidades, especialmente las superiores.

El tratamiento sería el mismo que en el LCPCBCF.

Tienen un curso indolente, lo que le confiere un excelente pronóstico, con una SG del 98% a los 5 años. Sin embargo, son

muy frecuentes las recidivas. Menos de un 10% van a recaer de forma extracutánea, mayoritariamente como linfoma MALT.

### 3. Linfoma cutáneo primario difuso de células grande (LCP-DCG)

También conocido como linfoma leg type. Se caracteriza por presentar células B grandes tipo centroblastos e inmunoblastos, con un crecimiento difuso. Afecta más a mujeres, especialmente en la séptima década de la vida.

Se presenta como tumores eritematosos que afecta al tercio distal de uno o las dos piernas, aunque en un 20% de los casos puede estar fuera de ellas. El crecimiento es muy rápido y fácilmente se ulceran. Suelen afectar a la dermis profunda y panículo adiposo, y presenta una proliferación de células grandes centro o inmunoblásticas que se distribuyen en sábanas. El fenotipo es similar al del linfoma b difuso de células grandes activado.

El tratamiento dependerá de la extensión de la lesión, si es única o localizada se basará en 3-4 ciclos de RCHOP seguido de RT, si las lesiones son multifocales se basará en 6 ciclos de RCHOP; en recaídas se valorará repetir RT y/o QT de rescate. Hay ensayos con resultados esperanzadores con Ibrutinib y Lenalidomida.

En comparación con otros linfomas cutáneos B, tiene un pronóstico pobre al ser un linfoma agresivo con una SG a los 5 años del 50-60%. Suelen ser frecuente que presenta clínica extracutánea, especialmente ganglionar y en SNC. Los factores de mal pronóstico son la edad avanzada, localización en piernas, lesiones multifocales y mutación del MYD88 o MYC.

### 4. Úlcera mucocutánea VEB positiva

Figuraba como entidad provisional en la revisión de la clasificación de la OMS de 2016 y como propia en la de 2022. Su principal característica es que se asocia al VEB en el 100% de los casos. Suele presentar en paciente inmunodeprimidos: VIH, trasplantados o paciente que usan inmunosupresores.

Clínicamente suele debutar como una lesión única, ulcerada y superficial. Aparece principalmente en orofaringe, pero también en piel, o tubo digestivo. Es poco frecuente la afectación ganglionar.

Tratamiento se basa en retirar la inmunosupresión, y si no respuesta valorar Rituximab en monoterapia, o RCHOP.

Suelen tener un curso indolente como curación de la úlcera tras suspensión de la inmunosupresión.

### 5. Linfoma B de célula grande intravascular (LBCG-IV)

Linfoma muy poco frecuente, se caracteriza por una proliferación de linfocitos atípicos en el interiores de capilares y vénulas, produciendo la oclusión de los mismos.

La piel es el órgano más frecuentemente afectado, en forma de placas induradas, purpúricas con telangiectasias. Aunque también pueden presentarse en forma de nódulos. La localización típica suele ser en abdomen, región inframamaria, y parte proximal de extremidades. La afectación extracutánea es muy frecuente, especialmente en SNC, riñón e hígado. También es común que debuten como síndrome hemofagocítico.

Tratamiento se basa quimioterapia con RCHOP junto a profilaxis para SNC, en segunda línea se puede valorar quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Tiene un pronóstico pobre, con una SG a los 5 años de sólo el 20%. Los factores de mal pronóstico son la edad avanzada, afectación extracutánea, trombocitopenia y la no respuesta a antraciclinas.

## REFERENCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* vol. 36,7 (2022): 1720-1748
3. Guía multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con linfoma cutáneo primario. 1ª Edición. Madrid: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO); 2021
4. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cu-

- taneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112(5):1600-9.
5. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1376-82.
  6. Schrader AMR, Jansen PM, Vermeer MH, Kleiverda JK, Vermaat JSP, Willemze R. High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(11):1488-94.
  7. McCormack C, Huang Q. EBV(+) mucocutaneous ulcer: a new entity of WHO 2017. *Blood*. 2018;131(17):1993.
  8. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132(15):1561-7.



Moderador:

**Dr. Eduardo Ríos Herranz**

*Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*

Viernes, 24 de mayo - MESA 3:  
**LINFOMAS CUTÁNEOS**

## **Nuevos Agentes en el Tratamiento de los Linfomas Cutáneos T**

**Dra. María Sánchez de Castro**

*Hospital Universitario de Jaén*



El linfoma cutáneo de células T (LCCT) es una enfermedad heterogénea que incluye varias entidades clínicas. Por ello, el manejo requiere un enfoque multidisciplinar y personalizado, adaptando las diferentes opciones terapéuticas a las características específicas de la enfermedad y del paciente, para mejorar la calidad de vida y minimizar los efectos adversos del tratamiento. En esta revisión, nos enfocaremos principalmente en el manejo terapéutico de las dos variantes más comunes: la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS).

La MF es la forma más prevalente de LCCT, caracterizada por lesiones en la piel que se manejan inicialmente con terapias locales tópicas. El SS, en cambio, es una variante más rara y agresiva que a menudo requiere tratamientos más intensivos y sistémicos.

Los corticosteroides tópicos son la base del tratamiento para la MF en etapas tempranas, con el objetivo de conseguir una remisión prolongada y el control de los síntomas, como el prurito. Incluso la vigilancia estrecha puede ser una opción

en pacientes con nula o escasa sintomatología. La terapia con retinoides tópicos y la fototerapia son otras opciones utilizadas en los estadios tempranos para intentar controlar la enfermedad.

Para el SS y la MF en estadios avanzados, existen varias opciones terapéuticas, como la fotoféresis extracorpórea o los retinoides orales, como el bexaroteno. Sin embargo, nos centraremos fundamentalmente en terapias dirigidas que han cambiado el escenario del tratamiento en estos pacientes. Estos son el mogamulizumab, un anticuerpo que se dirige al receptor CCR4, y brentuximab vedotin, que se dirige a CD30, demostrando altas tasas de respuesta en los pacientes tratados previamente.

Se revisarán además tratamientos innovadores y ensayos clínicos en marcha, como la terapia antiKIR3DL2, antiPD1/PDL1, antiCD47 o terapia CART, que pueden cambiar el paradigma del tratamiento de esta enfermedad.



Moderador:

**Dr. Carlos Clavero Farre**

*Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería*

Viernes, 24 de mayo - MESA 4:

## **ASPECTOS CLÍNICOS EN LINFOMAS**

---

### **Tratamiento y Profilaxis de Linfomas del SNC**

**Dr. Virgilio Calama Ruiz-Mateos**

*Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*



## INTRODUCCIÓN

La clasificación<sup>1</sup> de la OMS de 2017 de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides reconoció una entidad distinta que mostraba características biológicas, moleculares y clínicas propias denominada 'linfoma primario difuso de células B grandes del sistema nervioso central' o linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC). En la edición<sup>2</sup> del año 2022 esta neoplasia se clasificó dentro del grupo de 'Linfomas de células B grandes de sitios inmunoprivilegiados', mientras que se consideró una entidad específica en la clasificación de ICCN<sup>3</sup>. El LPSNC es un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) que se presenta exclusivamente en el cerebro, médula espinal, nervios craneales, leptomeninges y/o ojos. La localización más frecuente es el parénquima cerebral<sup>1</sup>. El LPSNC debe distinguirse de otros linfomas primarios no relacionados con LDCBG que surgen en el SNC, así como del linfoma secundario de SNC que habitualmente se diagnostican en pacientes con LDCGB sistémico que tienen afectación del SNC.

El LPSNC representa aproximadamente el 3-4% de todos los tumores primarios del SNC y en torno 1-2% de todos los linfomas extraganglionares<sup>4</sup>. La incidencia anual según estudios poblacionales se sitúa entre 0,3 y 0,6 casos por 100.000/hab<sup>5</sup>. La incidencia en diferentes países se ha quintuplicado en las últimas décadas<sup>6-8</sup> teniendo en pacientes mayores de 60 años el mayor crecimiento<sup>9</sup> con una tasa de 4,3 casos/100.000 hab. La edad media al diagnóstico es de 67 años<sup>10</sup>.

## TRATAMIENTO

Las recomendaciones generales para mejorar el manejo de los pacientes incluyen derivar a los pacientes a centros de referencia para evitar retrasos en el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado lo más pronto posible.

El LPSNC es potencialmente curable aunque sigue siendo un reto minimizar las toxicidades asociadas al tratamiento. La edad y la situación funcional basal (PS) inicial son dos de las principales variables relacionadas con resultados y ambos influyen en la toma de decisiones terapéuticas. La edad no debe utilizarse exclusivamente a la hora de elegir el tratamiento óptimo ya que pacientes mayores pueden tolerar regímenes intensivos ajustados. Por tanto al decidir el tipo de tratamiento

se deben considerar otros factores como las comorbilidades, la fragilidad, el riesgo de neurotoxicidad y la preferencia del paciente. El PS es un factor pronóstico importante y un factor determinante de la intensidad del tratamiento<sup>11</sup>.

El tratamiento de inducción en paciente apto o fit que mayor eficacia han demostrado con mayores tasas de respuesta son aquellos basados en regímenes intensivos de inmunquimioterapia asociados a altas dosis de metotrexato (AD-MTX – se considera AD una dosis superior a 1 g/m<sup>2</sup>, requiriendo hidratación continua y soporte renal. Cualquier dosis  $\geq 3$  g/m<sup>2</sup> administrada por vía intravenosa logra concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo siendo capaz de atravesar barrera hematoencefálica) seguidas de estrategias de consolidación (trasplante autólogo, radioterapia y/o quimioterapia no mieloablativa). Las diferentes estrategias de consolidación se usan para eliminar la enfermedad residual, maximizar la duración de la respuesta y mejorar la calidad de vida.

Hay escasez de ensayos que hayan comparado diferentes regímenes de combinación de inmunquimioterapia. Las tasas de respuesta para la mayoría de los regímenes son similares por ello pueden emplearse diferentes esquemas como MTR (metotrexato 8 g/m<sup>2</sup>, temozolamida y rituximab) o R-MPV (rituximab, metotrexato 3,5 g/m<sup>2</sup>, procarbazona y vincristina). En el ensayo IELS32 se compararon 3 brazos de tratamiento con resultados positivos en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global para el grupo que recibió metotrexato (3,5 g/m<sup>2</sup>), citarabina, rituximab y tiotepa (MATRix)<sup>12</sup>.

En aquellos pacientes que hayan respondido a la inducción se planten diferentes estrategias de consolidación, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento con tiotepa / BCNU (mayoría de pacientes fit), quimioterapia no mieloablativa (citarabina altas dosis) y radioterapia holocraneal. Existen pocos ensayos comparativos entre estas alternativas y los perfiles de toxicidad varían considerablemente por lo que muchos pacientes no son buenos candidatos para ninguna de las tres estrategias<sup>13-14</sup>.

En cuanto a la enfermedad en recaída/refractoriedad el tratamiento debe ser individualizado y consensuado con el paciente, el pronóstico habitualmente es desfavorable y no existe consenso en el manejo. La selección del mismo se basará en

factores como edad, estado funcional, estado neurológico, comorbilidades, lugar de la recaída, tratamiento previamente recibido y duración de la respuesta.

Aquellos pacientes que respondieron a AD-MTX con un período prolongado de remisión (12 a 24 meses) puede volver a ser considerado su uso y en aquellos muy seleccionados plantear como estrategia de rescate consolidación con TASPE<sup>15-16</sup>.

Existen otras alternativas terapéuticas que pueden ser consideradas como ibrutinib (iBTK), lenalidomida/pomalidomida (iMiD), radioterapia holocraneal y terapia CAR-T en contexto de ensayo clínico (tisagenlecleucel, axicabtagene).

## PROFILAXIS

Los pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) presentan riesgo de recaída en SNC pero existe controversia en cuanto al uso de profilaxis en estos pacientes. El riesgo debe evaluarse empleando índices disponibles como CNS-IPI y tener en cuenta otros factores biológicos (reordenamientos de myc, bcl2/6) así como clínicos (afectación extranodal). En un estudio observacional reciente<sup>17</sup> que incluyó a 2418 pacientes la profilaxis con AD-MTX no se asoció con una reducción clínicamente significativa del riesgo de recaída del SNC a dos años. Según este y otros estudios actualmente no se recomienda administrar de forma rutinaria profilaxis con AD-MTX y en aquellos en los que sí lo sea se valorará de forma individualizada teniendo en cuenta estos y otros factores.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kluin, PM et al. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC 2017; 300-302.
2. Alaggio, R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36, 1720–1748.
3. Campo, E. et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140, 1229–1253.
4. Dandachi, D. et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U.S national data. *Cancer Causes Control* 2019; 30, 477–488.
5. Haldorsen, I. S. et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007; 110, 1803–1814.
6. van der Meulen, M et al. Improved survival in primary central nervous system lymphoma up to age 70 only: a population-based study on incidence, primary treatment and survival in the Netherlands, 1989–2015. *Leukemia* 2017; 31, 1822–1825.
7. Eloranta, S. et al. Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000–2013. *Eur. J. Haematol* 2018; 100, 61–68.
8. Farrall, A.L. et al. Changing incidence and survival of primary central nervous system lymphoma in Australia: a 33-year national population-based study. *Cancers* 2021; 13, 403.
9. Mendez, JS. et al. The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro. Oncol* 2018; 20, 687–694.
10. Houillier, C. et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: an LOC network study. *Neurology* 2020; 94, e1027–e1039.
11. Ferreri, A.J. et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21, 2407–2414.
12. Ferreri AJ. et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia* 2022; 36:1870.
13. Ferreri AJ et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e510.
14. Houillier C et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:823.
15. Plotkin SR et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5643.
16. Pentsova E et al. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2014; 117:161.
17. Lewis KL et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2023; 41:5376.

NOTAS

---



Moderador:

**Dr. Carlos Clavero Farre**

*Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería*

Viernes, 24 de mayo - MESA 4:

## **ASPECTOS CLÍNICOS EN LINFOMAS**

### **Nuevos Fármacos en el Tratamiento de los LBDCG**

---

**Dr. Javier Capote Huelva**

*Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*



Debido a la gran heterogeneidad del LBDCG, un tercio de los pacientes eventualmente fracasará con el tratamiento con R-CHOP, y existen grandes desafíos con respecto a cómo predecir con precisión los resultados y proporcionar terapias de rescate individualizadas.

Los intentos de modificar la columna vertebral de R-CHOP implican estrategias de reducción, intensificación y reemplazo. Algunas de estas modificaciones proporcionan algunos pequeños beneficios incrementales, pero aún tenemos que ver cambios drásticos en las tasas de curación. Algunos enfoques sacrifican la eficacia a cambio de tasas de curación más bajas o más efectos secundarios.

En los últimos años, se han aprobado numerosos agentes específicamente para pacientes con LBDCG, incluidos tafasitamab, loncastuximab tesirina, polatuzumab vedotin, selinexor, rituximab, epcoritamab, glofitamab. También se han evaluado agentes aprobados para otras indicaciones en LBDCG con diversos grados de eficacia, y muchos otros agentes novedosos están en desarrollo activo.

Las células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) están emergiendo rápidamente como una inmunoterapia celular prometedora en el LBDCG recidivante/refractario (*r/r*). Se detallarán sus indicaciones, eficacia y toxicidades en otra ponencia.

Desde la aprobación de rituximab en el tratamiento del LBDCG en 2006, se han desarrollado y probado muchos agentes novedosos dirigidos a antígenos de la superficie celular en el LBDCG.

Muchos anticuerpos monoclonales se desarrollan tanto en forma no conjugada como en forma conjugada con una carga útil citotóxica (conjugado anticuerpo-fármaco, ADC), una molécula radiactiva (mAb radiomarcado) u otro anticuerpo (anticuerpo biespecífico).

**TAFASITAMAB** es un anticuerpo monoclonal selectivo para el antígeno CD19. Tiene indicación en combinación con lenalidomida, para el tratamiento de pacientes recidivantes o resistentes al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM). En una actualización del estudio L-MIND la ORR evaluada por el IRC fue del 58,8 % (n = 47/80) y fue consistente con el análisis primario. El 41,3%

(n=33/80) RC. La mediana de DOR fue de 34,6. La mediana de SG fue de 31,6 con una mediana de seguimiento de 31,8 meses y la mediana de SLP fue de 16,2 meses con una mediana de seguimiento de 22,6 meses. Los eventos adversos de grado 3+ fueron neutropenia (49%), trombocitopenia (17%) y neutropenia febril (12%)

**POLATUZUMAB VEDOTIN** es un anticuerpo conjugado, compuesto por el agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE) conjugado de forma covalente con un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD79b. Recientemente ha sido aprobada la combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) para el tratamiento de pacientes con LBDCG de nuevo diagnóstico. En el estudio POLARIX donde se compara con R-CHOP, después de una mediana de seguimiento de 28,2 meses, el porcentaje de pacientes que sobrevivieron sin progresión fue significativamente mayor en el grupo de pola-R-CHP que en el grupo de R-CHOP (76,7 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 72,7 a 80,8] frente al 70,2 % [IC del 95 %, 65,8 a 74,6] a los 2 años; índice de riesgo para progresión, recaída o muerte, 0,73 según la regresión de Cox; IC del 95%: 0,57 a 0,95; P = 0,02). La supervivencia global a los 2 años no difirió significativamente entre los grupos (88,7 % [IC del 95 %: 85,7 a 91,6] en el grupo pola-R-CHP y 88,6 % [IC del 95 %: 85,6 a 91,6] en el grupo R-CHOP; índice de riesgo de muerte, 0,94; IC del 95%, 0,65 a 1,37; El perfil de seguridad fue similar en los dos grupos.

**BRENTUXIMAB VEDOTIN** es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 que se une de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). En el estudio ECHELON-3 en combinación con lenalidomida la ORR fue del 57 % (IC del 95 %, 39,6-72,5), la CR, del 35 % (IC del 95 %, 20,7-52,6); duración media de la respuesta, 13,1 meses; mediana de PFS, 10,2 meses (IC del 95 %, 5,5-13,7); y mediana de OS, 14,3 meses (IC del 95 %, 10,2-35,6)

**LONCASITAMAB TESIRINE** es un conjugado de anticuerpo con fármaco alquilante dirigido al CD19, compuesto de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, y conjugado con SG3199, un alquilante citotóxico denominado dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), mediante un conector valina-alanina escindible por proteasa. SG3199 acoplado al co-

necto se designa SG3249, conocido también como tesirina. En el análisis principal del estudio LOTIS-2, Lonca demostró actividad antitumoral con una ORR del 48,3 %, una tasa de RC del 24,1 % y respuestas duraderas (mediana de DOR, 10,3 meses) en pacientes con LBDCG R/R muy pretratado. En un análisis de seguimiento a más largo plazo, con una mediana de seguimiento de 35,0 meses en pacientes con RC, estas respuestas duraderas se mantuvieron. La ORR fue consistente con el análisis primario en 48,3%, y un PR se convirtió en CR para una tasa de CR final del 24,8%.

**GLOFITAMAB** es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado anti-CD20 anti-CD3. Recientemente aprobado para el tratamiento en 3ª línea. En el estudio en fase-II con 155 pacientes y una mediana de seguimiento de 12,6 meses, el 39 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 32 a 48) de los pacientes tuvieron una respuesta completa. La mediana del tiempo hasta una respuesta completa fue de 42 días (IC del 95 %, 42 a 44). La mayoría (78%) de las respuestas completas estaban en curso a los 12 meses. La supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 37 % (IC del 95 %, 28 a 46). La interrupción del tratamiento con glofitamab debido a eventos adversos se produjo en el 9% de los pacientes. El evento adverso más común fue el síndrome de liberación de citoquinas (en el 63% de los pacientes). Se produjeron eventos adversos de grado 3 o superior en el 62% de los pacientes, con síndrome de liberación de citoquinas de grado 3 o superior en el 4% y eventos neurológicos de grado 3 o superior en el 3%.

**EPCORITAMAB** es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina humanizada G1 (IgG1) contra los antígenos CD3 y CD20. Recientemente aprobado para el tratamiento en 3ª línea. En el estudio en fase-II se trataron 157 pacientes con enfermedad refractaria primaria: 61,1 %; CART previo: 38,9%. Con una mediana de seguimiento de 10,7 meses, la tasa de respuesta global fue del 63,1 % (IC del 95 %, 55,0 a 70,6) y la tasa de respuesta completa fue del 38,9 % (IC del 95 %, 31,2 a 46,9). La mediana de duración de la respuesta fue de 12,0 meses (entre los que respondieron completamente: no alcanzada). Las tasas de respuesta global y completa fueron similares en los subgrupos clave preespecificados. Los eventos adversos más comunes surgidos durante el tratamiento fueron el síndrome de liberación de citoquinas (49,7%; grado 1 o 2: 47,1%; grado 3: 2,5%), pirexia (23,6%) y fatiga (22,9%). El síndrome de

neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias se produjo en el 6,4% de los pacientes con un episodio mortal.

**MOSUNETUZUMAB** es un isotipo de cadena larga de inmunoglobulina (Ig) G1 humanizada anti-CD20/CD3. No tiene indicación aprobada en LBDCG. En un estudio con 88 pacientes las tasas de respuesta global y RC fueron del 42,0 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 31,6-53,1) y del 23,9 % (IC del 95 %, 15,4-34,1), respectivamente; La tasa de RC no alcanzó significación estadística frente al control histórico (P = 0,36). El tiempo medio hasta la primera respuesta fue de 1,4 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,2 meses (IC del 95 %, 2,2-5,3). La tasa de RC en 26 pacientes que recibieron terapia previa de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) fue del 12%. El SLC fue uno de los eventos adversos más comunes (26,1% de los pacientes).

**ODRONEXTAMAB** es un anticuerpo biespecífico anti-CD20xCD3. En el análisis final del estudio fase2 ELM-2. No tiene indicación aprobada en LBDCG. En un análisis intermedio cuando los primeros 80 pacientes tenían  $\geq 12$  meses de seguimiento, los resultados entre 128 pacientes evaluados demostraron: Tasa de respuesta objetiva (ORR) del 80 %, y 73 % respuesta completa. La mediana de la duración de la respuesta (DoR) fue de 23 meses y la mediana de la duración de la RC fue de 24 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión en los pacientes con respuesta completa fue de 28 meses (IC del 95 %: 20 meses hasta NE) y de 21 meses para todos los pacientes (IC del 95 %: 17 a 28 meses). No se alcanzó la mediana de supervivencia global (SG) (IC del 95 %: 32 meses hasta NE). Los eventos adversos (EA) más comunes que ocurrieron en  $\geq 30$  % de los pacientes fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC; 56 %), neutropenia (48 %), pirexia (36 %), anemia (34 %), COVID-19 (31 % ) y reacciones relacionadas con la perfusión (31%).

**IBRUTINIB** es un inhibidor de BTK. En el estudio PHOENIX, en pacientes menores de 60 años, ibrutinib más R-CHOP mejoró la SLE, la SLP y la SG con una seguridad manejable. En pacientes de 60 años o más, se asoció con una mayor toxicidad. El análisis de las biopsias de pacientes del ensayo PHOENIX revelaron tres subtipos genéticos previamente caracterizados de DLBCL: MCD, BN2 y N1. Los pacientes con dos subtipos genéticos de DLBCL (MCD y N1) tienen una supervivencia

del 100 % cuando se tratan con ibrutinib más R-CHOP, pero solo del 50 % cuando se tratan con R-CHOP. Ambos subtipos adquieren mutaciones que fomentan la señalización del receptor de células B y la dependencia de BTK, lo que explica la respuesta terapéutica.

**ZANUBRUTINIB** es un inhibidor de BTK. Seis ciclos en combinación con R-CHOP fueron bien tolerados y mostraron un resultado de respuesta prometedor en pacientes con LBDCG no-CG doble expresadores no tratados.

Otros agentes, dirigidos contra CD22 o CD74, inhibidores de BCL2 (venetoclax) o de JAK1/2 (ruxolitinib) están en desarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Munoz J, Deshpande A, Rimsza L, Nowakowski GS, Kurzrock R. Navigating between Scylla and Charybdis: A roadmap to do better than Pola-RCHP in DLBCL. *Cancer Treat Rev.* 2024 Mar;124:102691.
- Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, Nagy Z, Obr A, Gaidano G, André M, Kalakonda N, Dreyling M, Weirather J, Dirnberger-Hertweck M, Ambarkhane S, Fingerle-Rowson G, Maddocks K. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):978-988.
- Lynch RC, Poh C, Ujjani CS, Warren EH, Smith SD, Shadman M, Morris K, Lee S, Rasmussen H, Ottemiller S, Shelby M, Keo S, Verni K, Kurtz DM, Alizadeh AA, Chabon JJ, Hogan GJ, Schulz A, Gooley T, Voutsinas JM, Gopal AK. Polatuzumab vedotin with infusional chemotherapy for untreated aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood Adv.* 2023 Jun 13;7(11):2449-2458.
- Ward JP, Berrien-Elliott MM, Gomez F, Luo J, Becker-Hapak M, Cashen AF, Wagner-Johnston ND, Maddocks K, Mosior M, Foster M, Krysiak K, Schmidt A, Skidmore ZL, Desai S, Watkins MP, Fischer A, Griffith M, Griffith OL, Fehniger TA, Bartlett NL. Phase 1/dose expansion trial of brentuximab vedotin and lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2022 Mar 31;139(13):1999-2010.
- Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, Ardesna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Wang Y, Qin Y, Wang L, Xu ZC, Carlo-Stella C. Loncastumab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica.* 2024 Apr 1;109(4):1184-1193.
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, Khan C, Wróbel T, Offner F, Trněný M, Wu SJ, Cartron G, Hertzberg M, Sureda A, Perez-Callejo D, Lundberg L, Relf J, Dixon M, Clark E, Humphrey K, Hutchings M. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Dec 15;387(24):2220-2231.
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Do YR, Feldman T, Gasiorowski R, Jurczak W, Kim TM, Lewis DJ, van der Poel M, Poon ML, Cota Stirner M, Kilavuz N, Chiu C, Chen M, Sacchi M, Elliott B, Ahmadi T, Hutchings M, Lugtenburg PJ. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 20;41(12):2238-2247.
- Bartlett NL, Assouline S, Giri P, Schuster SJ, Cheah CY, Matasar M, Gregory GP, Yoon DH, Shadman M, Fay K, Yoon SS, Panizo C, Flinn I, Johnston A, Bosch F, Sehn LH, Wei MC, Yin S, To I, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Budde LE. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023 Sep 12;7(17):4926-4935.
- Sabarish Ayyappan, Won Seog Kim, Tae Min Kim, Jan Walewski, Seok-Goo Cho, Isidro Jarque, Elzbieta Iskierka-Jazdzewska, Michelle Poon, Sung Yong Oh, Francesca Lorraine Wei Inng Lim, Cecilia Carpio, Tran-Der Tan, Antonio Gutiérrez, Huilai Zhang, Junning Cao, Mingzhi Zhang, Benoit Tessoulin, Jingjin Li, Melanie Ufkin, Saleem Shariff, Lei Chi, Aafia Chaudhry, Hesham Mohamed, Srikanth Ambati, H. Miles Prince; Final Analysis of the Phase 2 ELM-2 Study: Odronektamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 436.
- Wilson WH, Wright GW, Huang DW, Hodgkinson B, Balasubramanian S, Fan Y, Vermeulen J, Shreeve M, Staudt LM. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell.* 2021 Dec 13;39(12):1643-1653.e3.
- Jia Jin, Yalan Wang, Xi Wang, Yonghong Tang, Shan Zeng, Juan Du, Junning Cao; Zanubrutinib Combined with R-CHOP in Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients with BCL2 and MYC Protein Co-Expression: A Multicenter, Phase II Study. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 4468.



Moderador:

**Dr. Carlos Clavero Farre**

*Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería*

Viernes, 24 de mayo - MESA 4:

## **ASPECTOS CLÍNICOS EN LINFOMAS**

### **Patología Linfoide Emergente: Linfocitosis monoclonales de significado incierto y Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares**

---

**Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez**  
*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*



El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico ha permitido reconocer y caracterizar subpoblaciones linfocitarias que, por su frecuencia, plantean todo un reto para los ya sobrecargados Servicios de Hematología. En la presente ponencia se pretenden abordar algunos de estos subgrupos de pacientes.

### LINFOCITOSIS B MONOCLONAL (LBM)

Conocida desde los años 90, se define como una condición asintomática caracterizada por la presencia de una población B monoclonal en ausencia de linfadenopatías, o cualquier otro hallazgo diagnóstico de otro síndrome linfoproliferativo. Es más frecuente con la edad, en varones y en familiares de pacientes con LLC. Aunque se han descrito tres subgrupos: 1.- LBM tipo LLC (70-75%): (Linfocitos  $<5 \times 10^9/l$  CD5+ y CD23+) que se subdivide en: a) de recuento alto: Linfocitos  $>0,5 \times 10^9/l$  y con progresión a LLC: 1% por año, y b) de recuento bajo: Linfocitos  $<0,5 \times 10^9/l$  y progresión a LLC: Similar a la población general; 2.- LBM tipo LLC atípica (Linfocitos  $<5 \times 10^9/l$  CD5+ y CD23 débil o - y CD20 muy +); 3.- LBM NO tipo LLC (Linfocitos  $<5 \times 10^9/l$  CD19+ pero CD5-, excluir también marcadores característicos de otros SLPC como CD103 o CD10). Nos centraremos en el primer tipo por estar los otros dos peor caracterizados hasta ahora. Desde el punto de vista diagnóstico, las LBM son indistinguibles de la LLC desde el punto de vista inmunofenotípico, citogenético y molecular. Mediante el estudio de las mutaciones del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas se sabe que las LBM de recuento alto presentan más casos no mutados. Se considera que la evolución de LBM de recuento alto a LLC se produce por una adquisición progresiva de alteraciones genéticas sobre una posible base de fenómenos inmunes. Por el contrario, las LBM de recuento bajo no se considerarían pre-leucemias sino una respuesta inmune mantenida no específica. Aquellos pacientes con LBM de recuento alto tienen mayor riesgo de infecciones y su progresión a LLC suele suceder en los primeros años. Dada la baja tasa de progresión a LLC, no están justificados per se los estudios medulares y la utilidad de las pruebas de imagen es también dudosa. El seguimiento de estos cuadros, hecho el estudio inicial por el Servicio de Hematología podría llevarse a cabo por el Médico de Familia.

### LINFOCITOSIS T MONOCLONAL (LTM)

Hay muy pocos datos concretos en la literatura y para encontrarlos quizá la mejor opción sería incluir como palabra clave "T-CUS" (T-cell clones of unknown significance). Actualmente, no está reconocida como categoría por la OMS. En realidad, la presencia de clones T en ausencia de patología tumoral T se conoce desde hace mucho tiempo. Estos clones T pueden generarse como parte de una respuesta inmune normal a infecciones virales (CMV o VEB), otras infecciones, neoplasias y, en general, a otros antígenos. También se asocian a la edad (75% de pacientes con  $>65$  años), artritis reumatoide y con recuentos altos de linfocitos. Además, se ha reportado incluso un 13% de individuos sanos que tienen presencia de clones T.

Hasta hace poco tiempo, y mediante citometría de flujo, podía sospecharse una posible clonalidad T por una alteración del cociente CD4/CD8 o la expresión de CD56 en los linfocitos T. Eso obligaba a realizar posteriormente una PCR para confirmar esa clonalidad. Con la introducción del TRBC-1 (Anticuerpo frente a la región constante C1 de la cadena Beta del TCR y por tanto un marcador de clonalidad T), en el panel linfoide (Lymphoid Screening Tube) de Euroflow, los casos de detección de clonalidad T se multiplican. El problema por tanto consiste en distinguir los clones T incidentales de aquellos otros LGL-T. Para ello, es imprescindible coordinar los estudios de clonalidad con los de citometría (que permiten cuantificar la clona) para tratar de separar aquellas clonas muy pequeñas que no se beneficiarán de ninguna intervención (seguimiento).

Desde un punto de vista práctico, nuevamente se establece una distinción entre recuentos altos y bajos de estos linfocitos clonales: A) Recuentos altos: Se consideran poblaciones clonales T relevantes aquellas que presentan  $\geq 500 \times 10^9/l$  linfocitos T clonales en SP o  $\geq 15\%$  en MO. Serían los susceptibles de estudio y seguimiento. B) Recuentos bajos: Son aquellos que presentan  $< 500 \times 10^9/l$  linfocitos T clonales en SP o  $< 15\%$  en MO. Suponen el 50-75% de casos. Son los llamados T-CUS (Condición asintomática caracterizada por la presencia de una población T monoclonal en ausencia de linfadenopatías, o cualquier otro hallazgo diagnóstico de otro síndrome linfoproliferativo). Se consideran en general "benignos". Por otro lado,

se sugiere como límite  $50 \times 10^9/l$  linfocitos T clonales en SP o 5% de linfocitos T clonales en MO para reportar o no el hallazgo.

### LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES (LLGG)

La LLGG es una rara enfermedad linfoproliferativa crónica definida por una expansión clonal persistente (>6 meses) de linfocitos con una morfología característica y llamada por ella linfocitos grandes granulares. En la clasificación OMS/WHO se reconocen dos entidades: LLGG de linfocitos T (85%) y la LLGG de células NK (15%). Suponen el 2-5% de SLPC en países occidentales y 5-6% en países asiáticos. No hay predominancia de sexo y la edad media al diagnóstico es 60-65 años. En general, se consideran procesos indolentes aunque en realidad se trata de enfermedades heterogéneas. Los pacientes con LLGG-T y LLGG-NK presentan las mismas manifestaciones clínicas. Al diagnóstico un 33% de los pacientes están asintomáticos y el resto presentan clínica derivada de citopenias: infecciones bacterianas, cansancio o manifestaciones hemorrágicas. A la exploración se puede apreciar esplenomegalia (25-50%), hepatomegalia (10-25%), lesiones cutáneas (15%) y adenopatías (5%). El estudio de sangre periférica (SP) demuestra linfocitosis leve ( $4-10 \times 10^9$ ) (50%), neutropenia (60-70%. Grave: 30-40%), anemia (25-50%) y trombocitopenia en un porcentaje inferior. Frecuentemente se asocian a procesos autoinmunes (fundamentalmente artritis reumatoide) y neoplásicos, tanto sólidos como hematológicos.

El diagnóstico de estos cuadros puede no resultar fácil ya que no hay un fenotipo concreto asociado al tumor en muchos casos, no tenemos por el momento un marcador clonal molecular para distinguir expansiones clonales vs. oligoclonales, tampoco disponemos de un marcador universal para clonalidad NK y además sabemos que es posible encontrar poblaciones clonales/oligoclonales T y NK en determinados individuos sanos (p.ej. ancianos). No obstante, actualmente, el diagnóstico se establece en base a tres puntos a) demostración de una población clonal de LGG (T o NK) durante >6 meses; b) un contexto clínico apropiado habiendo descartado infecciones virales y esplenectomía, y c) utilizando datos citológicos, inmunofenotípicos y moleculares.

Respecto a los datos citológicos: A) En SP la mera presencia de LGG no implica patología siendo además los LGG normales

citológicamente indistinguibles de los patológicos y, aunque inicialmente se consideró criterio diagnóstico  $LLGG > 2 \times 10^9/l$ , actualmente se valoran cifras de  $0,5-2 \times 10^9/l$  si existe un contexto clínico apropiado. B) La médula ósea no se recomienda de forma rutinaria y sólo se considera en casos de pancitopenia, recuento bajo de LGG en SP, no se aprecia clonalidad o interesa descartar otros procesos hematológicos si se sospechan. La infiltración es usualmente intersticial y difícil de identificar, sin que exista correlación entre el infiltrado linfoide y el grado de citopenias. La presencia de agregados nodulares linfoides no neoplásicos (CD20+ y CD4+) es frecuente y junto con la infiltración intrasinusoidal se considera característica.

En referencia al inmunofenotipo de las LLGG-T, su perfil es: CD2+, CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, raramente TCR $\gamma\delta$ +, CD5 y CD7 pueden ser débiles y heterogéneos, pero en realidad, existe una variedad de cuadros: la mayoría son CD3+, CD8+, CD57+, CD16+, CD4-, CD56+ ó - (los fenotipos CD8+ se asocian más a mutaciones STAT5B y neutropenia); otros fenotipos menos comunes (20-30%) son: CD4+, CD57+, CD8- o CD4+, CD8+ débil (estos fenotipos CD4+ son más sintomáticos, se asocian raramente a neutropenia o enfermedades autoinmunes pero más a tumores sólidos). Respecto a las LLGG-NK son: CD3-, CD8+, CD16+, CD56+; además: CD2+ y CD7+ usualmente pero CD3- invariablemente, CD57- habitualmente y CD94+ (este es un antígeno asociado a células NK).

La demostración de clonalidad en estos casos es imprescindible y para ello disponemos en el caso de las LLGG-T técnicas de PCR (recomendadas) o Southern Blotting. Con ellas lo que se analiza es la configuración de los genes de las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  y del TCR. Estas técnicas no son de utilidad en el caso de las LLGG-NK. En éstas últimas podemos realizar un estudio del KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) que mostraría una restricción o patrón aberrante en las células (positivo en 50% de casos) o utilizar el test de HUMARA (sólo en el caso de mujeres). Para ambos tipos de leucemia puede realizarse el estudio de mutaciones de STAT3. Los estudios citogenéticos carecen de utilidad.

Respecto a la patogénesis del proceso, su origen es realmente desconocido. No obstante, se sabe que el fenotipo de los LGG corresponde a un linfocito T terminal efector de memoria lo que sugeriría que existe una estimulación crónica por

antígenos virales, autoantígenos o antígenos tumorales. Esto explicaría la frecuente asociación del cuadro a enfermedades autoinmunes y tumores. Esa estimulación crónica provocaría la aparición de oligoclonos entre los que prevalecería uno que no se eliminaría por la alteración de la apoptosis. También parecen estar implicadas las mutaciones de las proteínas de señal de la vía JAK. Así, la mutación STAT3 provoca una proliferación y aumento de supervivencia de las células leucémicas (tanto T como NK). Estos pacientes sufren con más frecuencia neutropenia, anemia, enfermedades autoinmunes y necesidad de tratamiento. Aquellos otros con mutación STAT5B (<5% de los pacientes), que es excluyente con la mutación STAT3, son usualmente asintomáticos sin citopenias y corresponden casi exclusivamente a casos de LLGG-T CD4+.

Respecto al pronóstico y seguimiento de estos cuadros, tanto la LLGG-T como la LLGG-NK se consideran procesos indolentes de buen pronóstico con una supervivencia media >10 años, de forma que no se han encontrado diferencias en la supervivencia de estos pacientes respecto a la población general. La principal causa de fallecimiento son las infecciones y la progresión franca de la enfermedad es rara como también lo es su transformación a linfoma T de células grandes. En pacientes asintomáticos se aconseja revisión cada 3-6 meses.

Desde el punto de vista del tratamiento, existe una casi absoluta falta de ensayos clínicos en estos pacientes y las recomendaciones en este sentido se basan en series limitadas, usualmente retrospectivas y en experiencias empíricas. Se sabe que el 30-80% de paciente precisarán en algún momento tratamiento y que éste es el mismo para casos de LLGG-T y LLGG-NK. Las respuestas al tratamiento son lentas: 3-4 meses del inicio y las recaídas son frecuentes. Existe un matiz importante, la respuesta al tratamiento no implica necesariamente la reducción de la clona.

Las indicaciones de tratamiento son: neutropenia grave (<500 NT/mm<sup>3</sup>); neutropenia moderada asociada a infecciones recurrentes; anemia transfusión-dependiente; enfermedad autoinmune asociada que requiere tratamiento; y esplenomegalia progresiva sintomática con incremento rápido de linfocitos en SP. Respecto a los criterios de respuesta que se utilizan son: RC: Normalización de recuentos de SP; RP: Mejoría sin

normalización de los recuentos de SP pero sin dependencia transfusional; y NR: Falta de toda respuesta o progresión.

El tratamiento de primera línea se realiza con habitualmente con inmunosupresores en monoterapia, sin que exista evidencia de superioridad por parte de ninguno de ellos y con una tasa global de respuesta muy variables 21-85% (Mediana 50%). Probablemente el más utilizado ha sido el Metotrexate a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>/sem (puede escalar a 15 mg/m<sup>2</sup>/sem si no se aprecia respuesta a las dosis usuales). Se considera la mejor opción en casos de neutropenia y con enfermedad autoinmune asociada. La tasa de respuestas oscila entre 2-31% y en caso de neutropenia grave se puede asociar Prednisona 30 mg/día durante las primeras 4 semanas. La Ciclofosfamida a dosis de 50-100 mg/día se prefiere para casos de anemia, especialmente aplasia pura de serie roja, su tasa de respuestas es del 29-100% y no se aconseja mantener >1 año por riesgo de 2ª neoplasias. La Ciclosporina a dosis de 3-5 mg/Kg/día también se prefiere para casos de anemia, especialmente aplasia pura de serie roja y su tasa de respuestas oscila entre 4-19%.

Tras fracaso de la primera línea puede considerarse cambiar el inmunosupresor por otro ya que no se ha demostrado resistencia cruzada entre ellos. Otras opciones son: análogos de las purinas como la 2-Deoxicofurcina (79% de respuestas sin toxicidades significativas) o Fludarabina (en monoterapia o combinada con mitoxantrone y dexametasona); Alemtuzumab a dosis bajas (10 mg/día iv x 10 días; 56% de respuestas con buena tolerancia. La poliquimioterapia por el contrario no resulta eficaz. La esplenectomía se reservaría para casos de esplenomegalia sintomática o anemia refractaria pero no resulta útil para tratar la neutropenia. Finalmente, con el trasplante de progenitores hematopoyéticos (tanto alo como auto) hay poca experiencia y sólo se ha utilizado en casos de fracaso terapéutico y enfermedad agresiva. De forma casi testimonial hay respuestas en torno al 50%.

Una parte importante del tratamiento lo constituye el tratamiento de soporte. Las transfusiones y quelación siguiendo los protocolos de cada centro. Respecto a los factores de crecimiento: La EPO ha mostrado resultados muy pobres; el G-CSF también, siendo además su efecto transitorio, de forma que podría utilizarse en cuadros de neutropenia febril cuando se precisa una recuperación rápida de los neutrófilos si respon-

de, además puede provocar aumento de la esplenomegalia y empeoramiento de los dolores asociados a la artritis reumatoide; con los análogos de TPO no hay experiencia.

Como tratamientos experimentales (con escasa experiencia y escasa/hula respuesta) se han utilizado: Mik-Beta 1 (an-

ti-CD122); BNZ-1; Siplizumab (anti-CD2); Tipifarnib (Inhibidor de la RAS farnesiltransferasa); Tofacitinib (Inhibidor específico de JAK-3); o Bortezomib. La vista está puesta actualmente en fármacos dirigidos a la vía de las STAT3.

NOTAS

---



Moderadora:

**Dra. Karoll Gómez Correcha**

*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso Clínico 1:  
**Leucemia de linfocitos grandes granulares  
con aplasia pura de serie roja:  
un reto terapéutico**

**Dra. Cristina Marrero Cepeda**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



## INTRODUCCIÓN

La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG), es un trastorno linfoproliferativo indolente heterogéneo, que se caracteriza por un aumento persistente (mayor a 6 meses), de linfocitos grandes granulares, generalmente entre 2 y 20 x 10<sup>9</sup>/l, sin causa clara identificada.

En la mayoría de los casos, la estirpe leucémica es T (85%), siendo el reordenamiento de TCR  $\alpha\beta$ , el más frecuente y en menor número se trata de células NK (10%).

A continuación, presentaremos un caso de una LLGG-T con una evolución tórpida, con complicaciones asociadas, y necesidad de varias líneas de tratamiento.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años sin antecedentes personales de interés que es derivado desde Atención Primaria en mayo 2020 por neutropenia grado 3, objetivándose además anemia macrocítica y linfocitosis absoluta. Como sintomatología acompañante, presentaba historia de aftosis oral ocasional y astenia. A la exploración, únicamente destacaba una esplenomegalia leve.

La neutropenia era de años de evolución y el paciente se había realizado en junio 2019 un estudio medular en una clínica privada, en el que se apreció una médula ósea normocelular con escasa displasia, solo significativa y en el límite en megacariocitos. En la citometría de flujo (CMF) no se objetivó infiltración por síndrome linfoproliferativo y el cariotipo fue normal.

Ya en nuestras consultas, se realiza frotis de sangre periférica (FSP) con un 76% de linfocitos de tamaño mediano, con contorno mamelonado, y citoplasma con granulación, y se solicita CMF en sangre periférica (SP) en junio 2020, que se encuentra leucemizada por un 56.7% de linfocitos T con fenotipo citotóxico efector, sugestivo de LLGG.

Ante estos resultados, en agosto de 2020 se realiza estudio medular en nuestro centro con una citología compatible con expresión periférica (más manifiesta) y medular de leucemia de linfocitos grandes granulares de célula T y una infiltración por CMF por un 20.9% de linfocitos T CD8+ de fenotipo com-

patible con leucemia de linfocitos grandes granulares diagnosticada. Por biología molecular, presenta una amplificación compatible con la presencia de reordenamiento clonal para el gen TCRg. Asimismo, la anatomía patológica también resulta compatible con el diagnóstico emitido en el resto de estudios.

Ante la anemia moderada y la neutropenia grado 3, se inicia tratamiento con metotrexate 10 mg semanales y esteroides a 1 mg/kg, con pauta descendente precoz.

En octubre 2020, dos meses después, se objetiva resolución de la neutropenia, pero progresión de la anemia hasta anemia grave con necesidad transfusional. Se solicita un estudio de anemias en diciembre 2020 en el que se aprecia una anemia macrocítica grave en contexto de LLGG-T. El estudio sugiere que, dado el sexo masculino del paciente, lo cuantioso de la macrocitosis, la presencia de anemia y neutropenia, y el tamaño pequeño de los linfocitos granulares observado en médula, habría que considerar la presencia de la mutación D661Y en STAT3. Esta mutación se relaciona con aplasia pura de células rojas (APCR), la cual es una causa de anemia grave en la LLGG-T.

Ante la persistencia de la anemia grave y la probable relación con la patología del paciente, tras cuatro meses de tratamiento, en enero de 2021 se suspende el MTX y se sustituye por ciclofosfamida oral (100 mg diarios). Se mantiene el tratamiento con esteroides, a dosis variables en torno a 0,5 mg/kg, además de soporte con epoetina.

En febrero 2021 se repite el estudio medular. La citología muestra anemia hiporregenerativa, con una médula ósea de buena celularidad, con disminución porcentual de la serie roja y dismorfias leves, sin datos concluyentes de síndrome mielodisplásico en este momento. Respecto a la CMF, mantiene un 3.5% de linfocitos T con el fenotipo de grandes granulares. Además, se objetivan alteraciones fenotípicas asociadas a displasia en neutrófilos, monocitos y serie roja, aunque se trata de un paciente bajo tratamiento activo, por lo que dichas alteraciones podrían estar en el contexto del tratamiento. Se realiza un estudio de mutaciones mediante secuenciación masiva, donde no se detectan variantes con significado patogénico. Respecto a la anatomía patológica, continúa siendo compatible con una LLGG-T.

Se realiza también un estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en sangre periférica mediante CMF, sin que se objetive clon compatible con HPN.

Dada la persistencia de las necesidades trasfusionales, se aumentan los esteroides a 1 mg/kg, manteniendo la ciclofosfamida. Un mes después, se inicia de nuevo el descenso lento de corticoterapia, con buena tolerancia. En mayo 2021 se logra la remisión hematológica completa por normalización de las cifras del hemograma, aunque persiste el clon patológico en SP por CMF.

En junio 2021 se suspenden por completo los esteroides y se reduce la dosis de ciclofosfamida a la mitad por sospecha de toxicidad a nivel urinario, aunque posteriormente el cuadro parece relacionado con litiasis vesical.

En enero 2022, tras 12 meses de tratamiento, se suspende la ciclofosfamida. Se realiza nueva CMF en SP, en la que no se separan linfocitos T con el fenotipo de grandes granulares descrito previamente. Por lo tanto, el paciente presenta EMR negativa en SP.

Desde este momento el paciente se ha mantenido con cifras normales en el hemograma y EMR negativa en SP en sucesivos controles, por lo que continúa en observación sin tratamiento.

## DISCUSIÓN

En el paciente presentado, el diagnóstico de LLGG-T estuvo claro desde la llegada a nuestro centro. Para realizar el diagnóstico de esta patología, es suficiente con el FSP y la CMF. Detectar clonalidad TCR por sí sola, no supone el diagnóstico de esta enfermedad, ya que está descrita su presencia en individuos sanos. El estudio medular se recomienda en casos en los que hay linfopenia o en los que quiere descartarse otro trastorno hematológico sincrónico como la aplasia medular, la hemoglobinuria paroxística nocturna, o síndromes mielodisplásicos, con pancitopenia. En el caso presentado, fue necesario realizar el estudio medular en dos ocasiones dada la anemia macrocítica de difícil control.

En los casos en los que se asocian otras patologías hematológicas es frecuente encontrar mutaciones en STAT3, lo que

sugiere la base de la patogénesis. La activación de STAT3 se traslada al núcleo activando moléculas de supervivencia celular como bcl2 y mcl-1. Sin embargo, la mutación de STAT3 por sí sola no parece ser capaz de activar la vía JAK/STAT, siendo necesaria la presencia de otros factores como la IL6, capaces de activar esta vía, de forma que cuando son bloqueados, la apoptosis es restaurada.

Por ello, en este paciente se sugirió la posibilidad de una mutación en STAT3 ante la sospecha diagnóstica de aplasia pura de células rojas (APCR). Además, se ha relacionado la presencia de determinadas mutaciones en STAT, como la Y640F, con la resistencia a metotrexate, también presente en este paciente.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico de la enfermedad. Respecto a la clínica más frecuente, suelen ser los trastornos autoinmunes incluyendo citopenias de naturaleza autoinmune, sobre todo neutropenia con o sin anemia, siendo la trombopenia rara. Ya ha sido descrita previamente la presencia de anemia severa asociada a esta patología, siendo secundaria a una aplasia pura de serie roja, y por tanto es la sospecha diagnóstica en nuestro caso al no encontrar otras alteraciones que justificaran la anemia grave. Esta sospecha está claramente apoyada una vez se consigue con el tratamiento adecuado la desaparición del clon patológico junto con la normalización del hemograma.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de casos tienen un curso indolente y sin progresión, por lo que solo deben tratarse los pacientes con citopenias importantes, esplenomegalia masiva, enfermedad autoinmunes asociadas o hipertensión pulmonar severa.

Los tratamientos más frecuentemente utilizados en primera línea son el metotrexate (MTX), la ciclosporina y la ciclofosfamida. Hay estudios que apoyan el uso de MTX, planteando una duración mayor de la respuesta respecto a ciclosporina y ciclofosfamida. Sin embargo, en este caso el MTX únicamente logró controlar la neutropenia, sin respuesta e incluso con progresión de la anemia. Fue necesaria una segunda línea con ciclofosfamida durante 12 meses para lograr una respuesta completa, por el momento mantenida dos años después de la suspensión.

Respecto a otras posibilidades terapéuticas en caso de recidiva o refractariedad, se han descrito pequeñas series de casos tratados con alemtuzumab y análogos de purinas como la pentostatina, cladribina y fludarabina. En cuanto a terapias emergentes, la inhibición de JAK3, con Tofacitinib, se ha probado en 9 pacientes con LLGG, mostrando respuestas en 6 de ellos, entre ellas, la resolución de la neutropenia.

## CONCLUSIONES

- La LLGG es una entidad poco frecuente, cuya fisiopatología no es del todo conocida, y que puede asociar fenómenos autoinmunes y hematológicos que deben ser tenidos en cuenta.
- El estudio molecular, junto con la citología y la CMF, puede ser de interés para lograr un diagnóstico correcto en casos con presentación y/o curso clínico atípicos.
- No está claro el mejor manejo terapéutico en primera ni en sucesivas líneas, por lo que son necesarios estudios con mayor número de pacientes incluidos en esta dirección.
- El uso de terapias dirigidas en esta enfermedad es un abordaje prometedor en el que se debe seguir profundizando.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Moignet A, Lamy T. Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:616–625. doi: 10.1200/EDBK\_200689. PMID: 30231346.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in clinical Oncology. NCCN Guidelines®. T-Cell Lymphomas. Version 1. 2021-October 5, 2020.
4. Loughran TP Jr, Zickl L, Olson TL, Wang V, Zhang D, Rajala HL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). *Leukemia*. 2015 Apr;29(4):886–94. doi: 10.1038/leu.2014.298. Epub 2014 Sep 13. PMID: 25306898; PMCID: PMC4377298.
5. Munir T, Bishton MJ, Carter I, McMillan A, O'Connor S, Sovani V, et al. Single-center Series of Bone Marrow Biopsy-Defined Large Granular Lymphocyte Leukemia: High Rates of Sustained Response to Oral Methotrexate. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Dec;16(12):705–712. doi: 10.1016/j.clml.2016.08.014. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27640075.
6. Sanikommu SR, Clemente MJ, Chomczynski P, Afaible MG 2nd, Jerez A, Thota S, et al. Clinical features and treatment outcomes in large granular lymphocytic leukemia (LGLL). *Leuk Lymphoma*. 2018 Feb;59(2):416–422. doi: 10.1080/10428194.2017.1339880. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28633612.
7. Osuji N, Matutes E, Tjonnfjord G, Grech H, Del Giudice I, Wotherpoon A, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):570–8. doi: 10.1002/cncr.22032. Erratum in: *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2744. PMID: 16795070.
8. Aribi A, Huh Y, Keating M, O'Brien S, Ferrajoli A, Faderl S, et al. T-cell large granular lymphocytic (T-LGL) leukemia: experience in a single institution over 8 years. *Leuk Res*. 2007 Jul;31(7):939–45. doi: 10.1016/j.leukres.2006.09.003. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17045649.
9. Fortune AF, Kelly K, Sargent J, O'Brien D, Quinn F, Chadwick N, et al. Large granular lymphocyte leukemia: natural history and response to treatment. *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):839–45. doi: 10.3109/10428191003706947. PMID: 20367569.
10. Edelman MJ, O'Donnell RT, Meadows I. Treatment of refractory large granular lymphocytic leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 1997 Apr;54(4):329–31. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199704)54:4<329::aid-ajh13>3.0.co;2-6. PMID: 9092691.
11. Tse E, Chan JC, Pang A, Au WY, Leung AY, Lam CC, Kwong YL. Fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone as first-line treatment for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Leukemia*. 2007 Oct;21(10):2225–6. doi: 10.1038/sj.leu.2404767. Epub 2007 May 24. Erratum in: *Leukemia*. 2007 Dec;21(12):2577. PMID: 17525720.
12. Costa RO, Bellesso M, Chamone DA, Ruiz MA, Hallack Neto AE, Aldred VL, Pereira J. T-cell large granular lymphocytic leukemia: treatment experience with fludarabine. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 Jul;67(7):745–8. doi: 10.6061/clinics/2012(07)07. PMID: 22892917; PMCID: PMC3400163.
13. Bilori B, Thota S, Clemente MJ, et al. Tofacitinib as a novel salvage therapy for refractory T cell large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29:2427–2429.



Moderadora:

**Dra. Karoll Gómez Correcha**

*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso Clínico 2:  
**Manejo Clínico del Linfoma B asociado a implante  
mamario. Una entidad excepcional**

**Dr. Pablo Galindo Navarro**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*



Los síndrome linfoproliferativos crónicos (SLPc) se pueden asociar a dispositivos externos como implantes o prótesis. El linfoma mamario asociado a implantes (LACG-AIM) es un subtipo poco común de linfoma no Hodgkin, clásicamente de estirpe T anaplásico de células grandes, Alk negativo (1). Estos linfomas se caracterizan por ser unilaterales y confinados a la cápsula protésica (4). A diferencia de otros linfomas, se utiliza el sistema TNM para su estadificación similar a los tumores sólidos. Suele manifestarse clínicamente con aumento del tamaño mamario y mastalgia, y se presenta en pacientes con prótesis mamarias de cualquier material con un diagnóstico medio entre 7 y 10 años tras la implantación de la prótesis. El diagnóstico se realiza mediante estudio histológico de la capsulectomía y del implante mamario, y en estadios localizados, la capsulectomía puede tener fines terapéuticos.

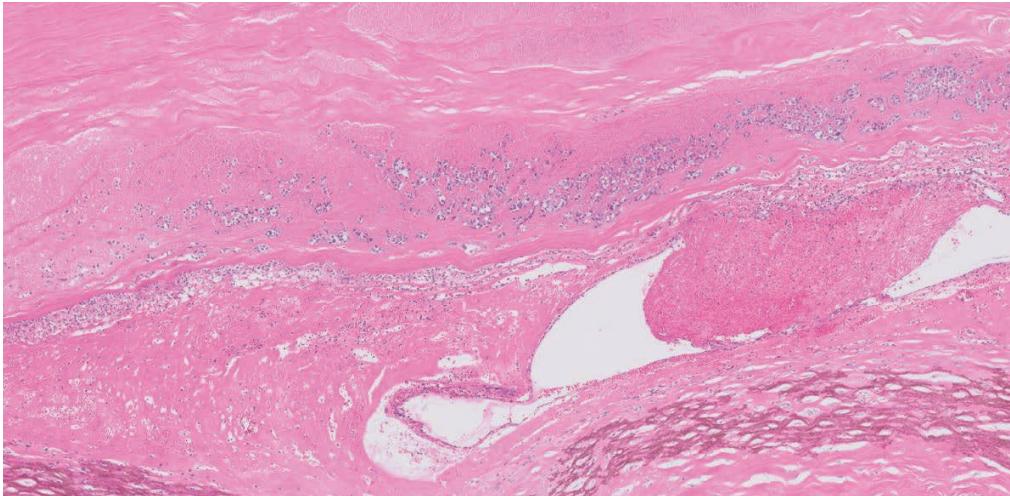
Se presenta el caso de una mujer de 33 años, intervenida de una mamoplastia con implante de prótesis bilateral por malformación mamaria a los 17 años. Trece años después de la cirugía, consulta por induración, dolor y asimetría mamaria evidenciándose por resonancia magnética, un engrosamiento capsular bilateral, con signos de rotura intracapsular en mama derecha. Se retiran los implantes con capsulectomía con fines diagnóstico-terapéuticos y el estudio histológico en mama derecha (imágenes 1 y 2, ANEXO) reveló datos concordantes con diagnóstico de Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) EBV+ asociado a Fibrina (OMS 2017). En estudios complementarios presentó serologías IgG positivas para Citomegalovirus y Virus Ebstein Barr (EBV) y una tomografía por emisión de positrones normal tras la cirugía. La paciente actualmente se encuentra en abstención terapéutica, con seguimiento semestral por Hematología y cirugía plástica. Ha perdido peso de forma voluntaria y se ha sometido en enero de 2024 a cirugía reparadora mamaria, sin presentar nuevas complicaciones.

Las diferencias entre los distintos tipos de linfoma mamario se recogen en la Tabla 1 (1-5). Los linfomas primarios mamarios representan el 0.5% de los tumores malignos mamarios, siendo los linfomas mamarios asociados a implante aún más raros siendo la mayoría LACG-AIM. En los últimos años, con el avance y desarrollo del conocimiento y diagnóstico de la patología linfoide, junto con el aumento de intervenciones de prótesis mamarias, están apareciendo casos de linfomas mamarios asociados a implante de estirpe B. Hasta la fecha, se han reportado 30 casos en la literatura de distinta estirpe histológica, siendo el LBDCG el tipo más común, y destacando un subgrupo asociado a fibrina (5). El tratamiento de elección para la mayoría de los LACG-AIM localizados es la extracción de los implantes con capsulectomía. Sin embargo, debido a la baja incidencia de los linfomas B asociados a implantes, aún no existe un consenso claro sobre su manejo y tratamiento.

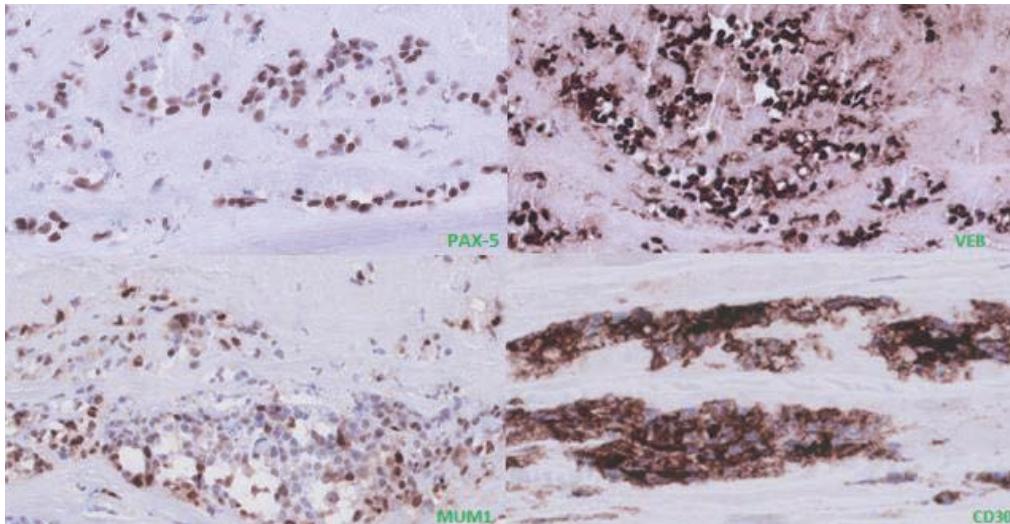
Aunque la etiología del linfoma B asociado a implante no está completamente esclarecida, se puede inferir a partir de la patogénesis del LACG-AIM que se relaciona con el entorno inflamatorio crónico y la consiguiente displasia reactiva y clonalidad linfocitaria derivadas de la implantación de un dispositivo externo. Esta complejidad dificulta la categorización de los linfomas mamarios asociados a implante tipo LBDCG, especialmente entre el Linfoma de célula grande asociado a fibrina y el LBDCG asociado a inflamación crónica según la clasificación de la OMS de 2022 (1,3,5,6). Además, muchos de los linfomas B asociados a implante presentan positividad para EBV, dado que la inflamación crónica confiere un escape inmunológico a las células B infectadas, acelerando su proliferación (5). En este sentido, se requieren más investigaciones para clasificar adecuadamente este subtipo de linfoma B asociado a implante mamario y así poder desarrollar guías consensuadas para establecer su diagnóstico, pronóstico y manejo clínico.

## ANEXOS

**Imagen 1:** Tinción Hematoxilina-Eosina 5x: Imagen del espesor de la cápsula fibrosa que muestra abundante fibrina en zona superior y los grupos de células neoplásicas subyacentes



**Imagen 2:** Técnicas inmunohistoquímicas: células neoplásicas positivas para PAX-5, VEB, MUM-1, CD30



**Tabla 1: Comparativa entre los linfomas que afectan a la mama con más frecuencia (1-5)**

	<b>LINFOMA PRIMARIO MAMARIO</b>	<b>LINFOMA ASOCIADO A IMPLANTE MAMARIO</b>		
		<b>LINFOMAS T (&gt;&gt;)</b>	<b>LINFOMAS B</b>	
		<b>Linfoma anaplásico de célula grande asociado a implante mamario (LACG-AIM)</b>	<b>LBDCG asociado a fibrina (OMS 2022)</b>	<b>Grupo heterogéneo</b>
<b>Edad</b>	<b>5ª - 6ª década</b> de la vida	7-10 años tras implantes	12-14 años tras implantes	
<b>Incidencia</b>	1% LNH, 2% linfomas extranodales	1/30.000 mujeres con implantes a lo largo de la vida (aumenta con la edad)	30 casos en la literatura (50% VEB+, otros sin estudio)	
<b>Clínica</b>	<b>Masa palpable indolora, rápido crecimiento</b>	<b>Aumento y asimetría</b> mamaria, dolor...		
<b>Asociación</b>		<b>Implantes</b> mamarios (inflamación crónica □ displasia reactiva y clonalidad linfocitaria +/- inmunológico )		
<b>Diagnóstico</b>	<b>Histológico:</b> biopsia excisional > BAG	<b>Histología de capsulectomía e implante</b>		
<b>Inmunofenotipo</b>	-Bcl2, Bcl6, c-Myc - Marcadores B (CD20, CD19, CD45) - MUM1, <b>Ki67 &gt;70-80%</b>	<b>ALK- , CD30+</b> <b>Marcadores de células T</b> (CD4, CD3, CD43)	<b>EBER/EBV+</b> PAX5, MUM1	<b>EBER/EBV-</b>
<b>Estirpe histológica</b>	<b>LBDCG (50%) &gt; folicular</b>	<b>Linfoma T anaplásico de célula grande</b>	<b>LBDCG (60%)</b>	MZL, Folicular, Plasmablastico
<b>Tratamiento</b>	<b>QT: R-CHOP +/- RT +/- profilaxis SNC</b>	<b>Retirada implantes y capsulectomía total +/- terapia adyuvante si estadio ≥ II (QT/RT/IT)</b>	El manejo actual se extrapola a las recomendaciones de LACG-AIM por falta de guías consensuadas.	
<b>Pronóstico</b>	Depende del grado histológico e IPI. Peor Px LBDCG	Supervivencia mediana: 13 años. Indolentes	Faltan datos. Los datos actuales orientan a mayor agresividad entre los linfomas EBV+	

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

---

- Alaggio, R. et al. (2022) "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid neoplasms", *Leukemia*, 36(7), pp. 1720-1748.
- Bobillo, S. et al. (2023) "Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma", *Haematologica*, 108(3), pp. 673-689.
- Guo, M. et al. (2022) "Primary breast diffuse large B cell lymphoma", *BMJ case reports*, 15(6).
- Kricheldorf, J. et al. (2018) "Breast implant-associated lymphoma", *Deutsches Arzteblatt international*, 115(38), pp. 628-635.
- Morgan, S. et al. (2021) "Breast implant-associated EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma: Two case reports and literature review", *Pathology, research and practice*, 226(153589), p. 153589.
- Parashar, K. et al. (2021) "Incidentally detected Non-Hodgkin's lymphoma of the breast. A case report with review of literature", *Radiology case reports*, 16(1), pp. 205-209.

NOTAS

---



Moderadora:

**Dra. Karoll Gómez Correcha**

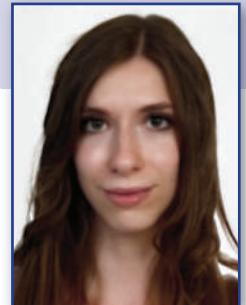
*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso Clínico 3:  
**Más allá del cáncer de mama. Mamoplastia con una  
repercusión hematológica inesperada**

**Dra. Anna Atroshko**

*Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*



## INTRODUCCIÓN

El Linfoma anaplásico de células grandes asociado a prótesis mamaria (BIA-ALCL) es un trastorno linfoproliferativo T poco común perteneciente a la categoría de linfomas no Hodgkin de células T maduras, morfológica e inmunofenotípicamente indistinguible de otros ALCL con expresión negativa de ALK negativo que se desarrolla característicamente en asociación a implantes de superficie texturizada. Afecta a 1:1.000/10.000 implantes normalmente entre los 7 y 10 años de su colocación.

En el 60-80% de los casos debuta como seroma agudo, el 10-20% asocia masa palpable en la cápsula alrededor del implante y el 15% presenta afectación ganglionar.

Su pronóstico se relaciona con una pronta detección y una correcta extirpación quirúrgica y estatificación.

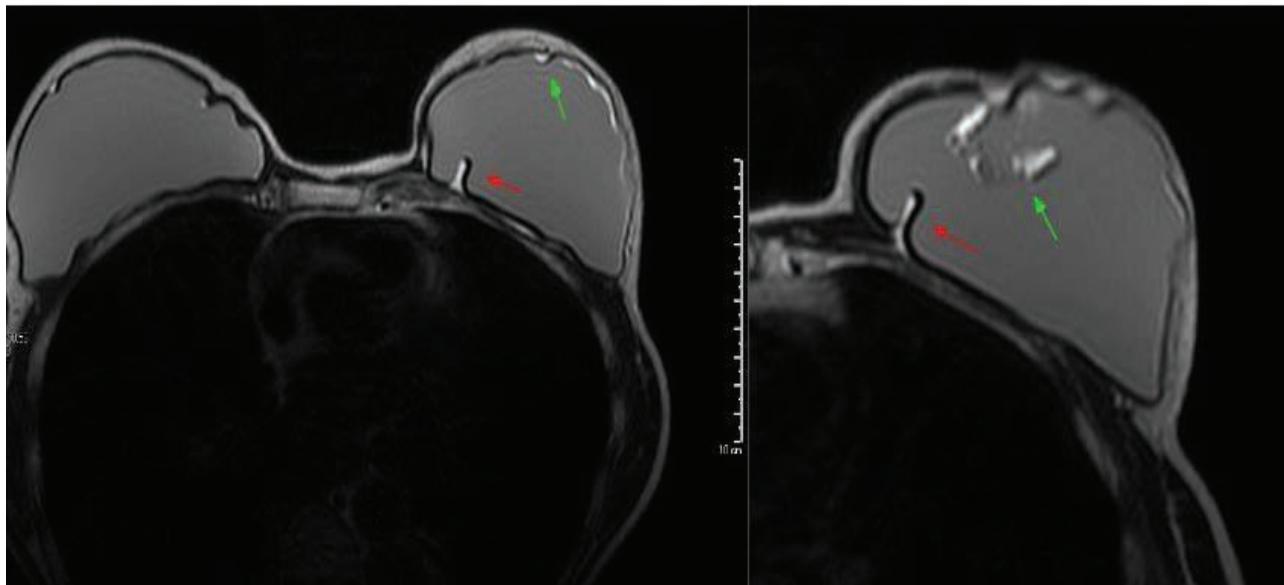
## RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico que tuvo lugar en nuestro centro con diagnóstico de BIA-ALCL.

Mujer de 73 años, fumadora de 4 paquetes/día y con diagnóstico en 1997 de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda tratado con mastectomía, vaciamiento ganglionar axilar y tamoxifeno 5 años. En 2008 es sometida a mastectomía total simple profiláctica de mama derecha. En 2018 se intervino para colocación de prótesis bilateral texturizada tipo Allergan LX.

Desde octubre/2022 comienza a desarrollar asimetría mamaria, con aumento de tamaño de mama izquierda con respecto a contralateral, y prurito local. En ecografía se describe seroma y en resonancia magnética rotura intracapsular de la prótesis izquierda (Imagen 1).

**Imagen 1: RM bilateral**



La prótesis izquierda: evidentes signos de rotura intracapsular. Presenta el signo **del ojo de la cerradura** (flechas rojas) y separación de la cubierta de la prótesis y la cápsula fibrosa en región anteromedial (flechas verdes).

En marzo/2023 se planifica cirugía en centro privado para reemplazo bilateral de prótesis con hallazgo intraoperatorio de masas subprotésicas izquierdas adyacentes a la pared torácica. Se lleva a cabo extracción de prótesis y cápsula derecha, extracción de prótesis izquierda y escisión de masa, dejando cápsula e implantes costales.

El examen anatomopatológico (Imagen 2) reveló el diagnóstico de linfoma BIA-ALCL.

Con estos resultados, la paciente acude a nuestro centro para continuidad asistencial. En PET-TAC (Imagen 3) se evidencian 4 lesiones sólidas en cuadrantes internos y externo inferior izquierdos (SUVmax12), adenopatías a nivel de cadena mamaria interna izquierda y axilar ipsilateral (SUVmax2) y nódulo de 10 mm en lóbulo superior del pulmón derecho (SUVmax2)

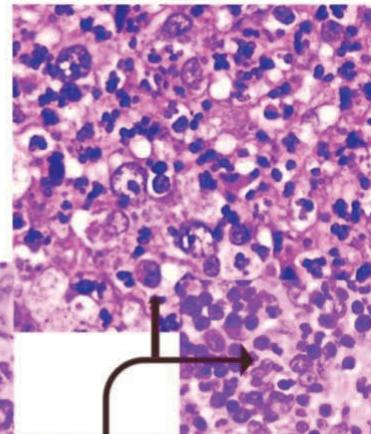
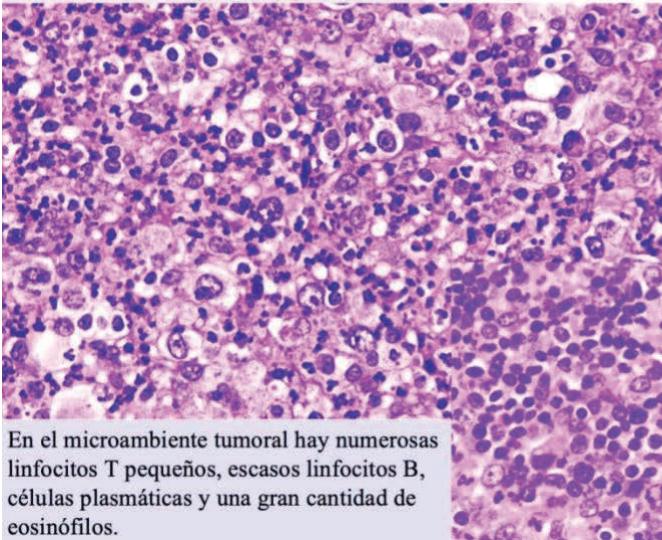
Dada la complejidad del caso, se discute en comité multidisciplinar: el diagnóstico obligaba a nueva intervención para extracción de cápsula y limpieza de la zona, pero además re-

sultaba indispensable conocer si existía afectación ganglionar o a distancia para decidir si se administraba o no tratamiento sistémico asociado. Se practica BAG de lesión pulmonar (negativa), exéresis ganglionar (negativa) y estudio de médula ósea (negativo) Por este motivo, se acuerda una nueva intervención terapéutica y de estadificación, con participación de Cirugía Plástica y Reparadora y Cirugía Torácica en la que se realiza capsulectomía izquierda, vaciamiento ganglionar izquierdo, resección en bloque del 3°- 5° arcos costales izquierdos y reconstrucción con malla de Gore y placas de titanio. El análisis de piezas quirúrgicas demostró invasión neoplásica a nivel óseo y afectación adenopática, situando a la paciente en un estadio IV según la clasificación TNM (MD Anderson Staging for Breast Implant Associated ALCL).

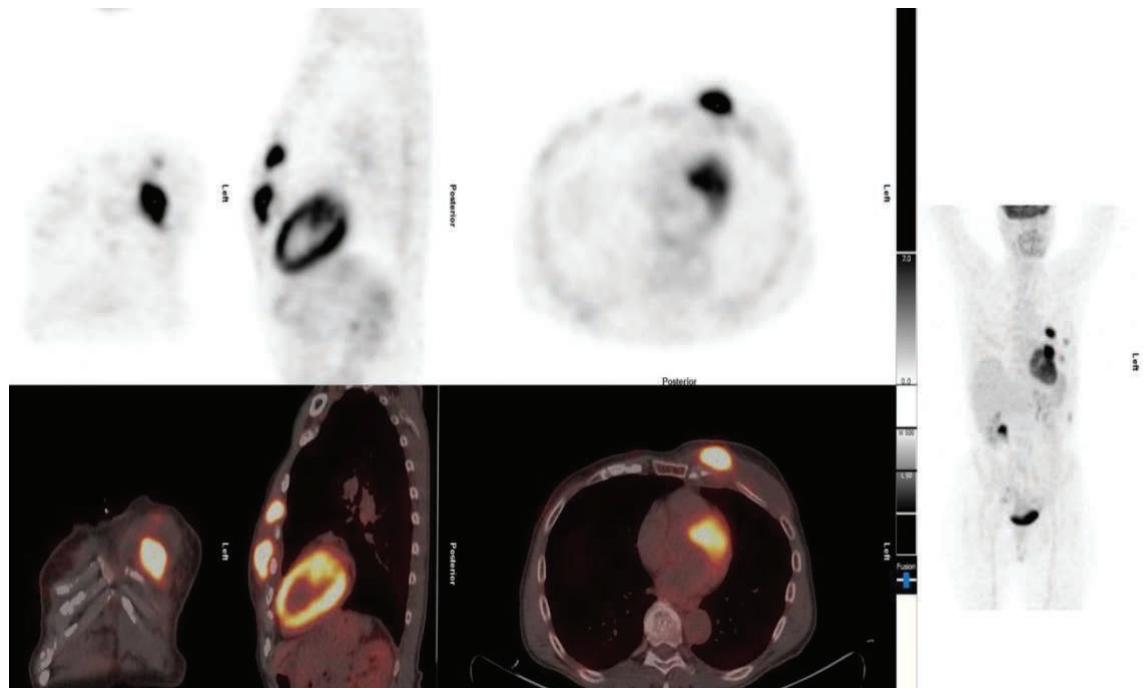
En el caso que presentamos, se optó por un régimen de quimioterapia sistémica en base al tratamiento empleado en el Linfoma anaplásico de células grandes ALK - (ALCL ALK-) con Brentuximab-CHP guiado por PET x4-6 ciclos. En PET interim tras ciclo 4 alcanzó RC, decidiendo finalizar tratamiento. En

**Imagen 2:** Fragmento de pieza de nódulo mamario. Tinción Hematoxilina-Eosina. Objetivo 63x

Numerosas células grandes y pleomorfas



**Imagen 3:** PET-TAC. Prótesis mamaria izquierda asociada a cuatro lesiones sólidas hipermetabólicas, en cuadrantes internos y externo inferior, sugestivas de malignidad



PET final se confirmó RC mantenida. Actualmente se encuentra en seguimiento.

## CONCLUSIONES

- BIA-ALCL es una patología poco frecuente que hay que sospechar ante la aparición de asimetría o síntomas locales en mujeres portadoras de prótesis mamarias.
- Independientemente de la extensión de la enfermedad al diagnóstico, son imprescindibles la explantación del implante, la realización de una capsulectomía total y la exéresis de las zonas afectadas, logrando márgenes sin afectación tumoral con una técnica oncológica estricta.
- En casos de enfermedad residual tras abordaje quirúrgico, afectación ganglionar o a distancia, debe plantearse tratamiento sistémico con inmuno/quimioterapia. La evidencia científica hoy día es escasa debido a su baja prevalencia y la mayoría de guías se basan en recomendaciones de expertos.
- En nuestro caso, un abordaje multidisciplinar, con tratamiento quirúrgico completo y 4 ciclos de Bretuximab-CHP lograron el control de la enfermedad.

**Secretaría Técnica:**



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