

VII JORNADAS GRANEL - GAMM Grupo Linfoma-LLC

Jaén, 22 y 23 de mayo de 2025

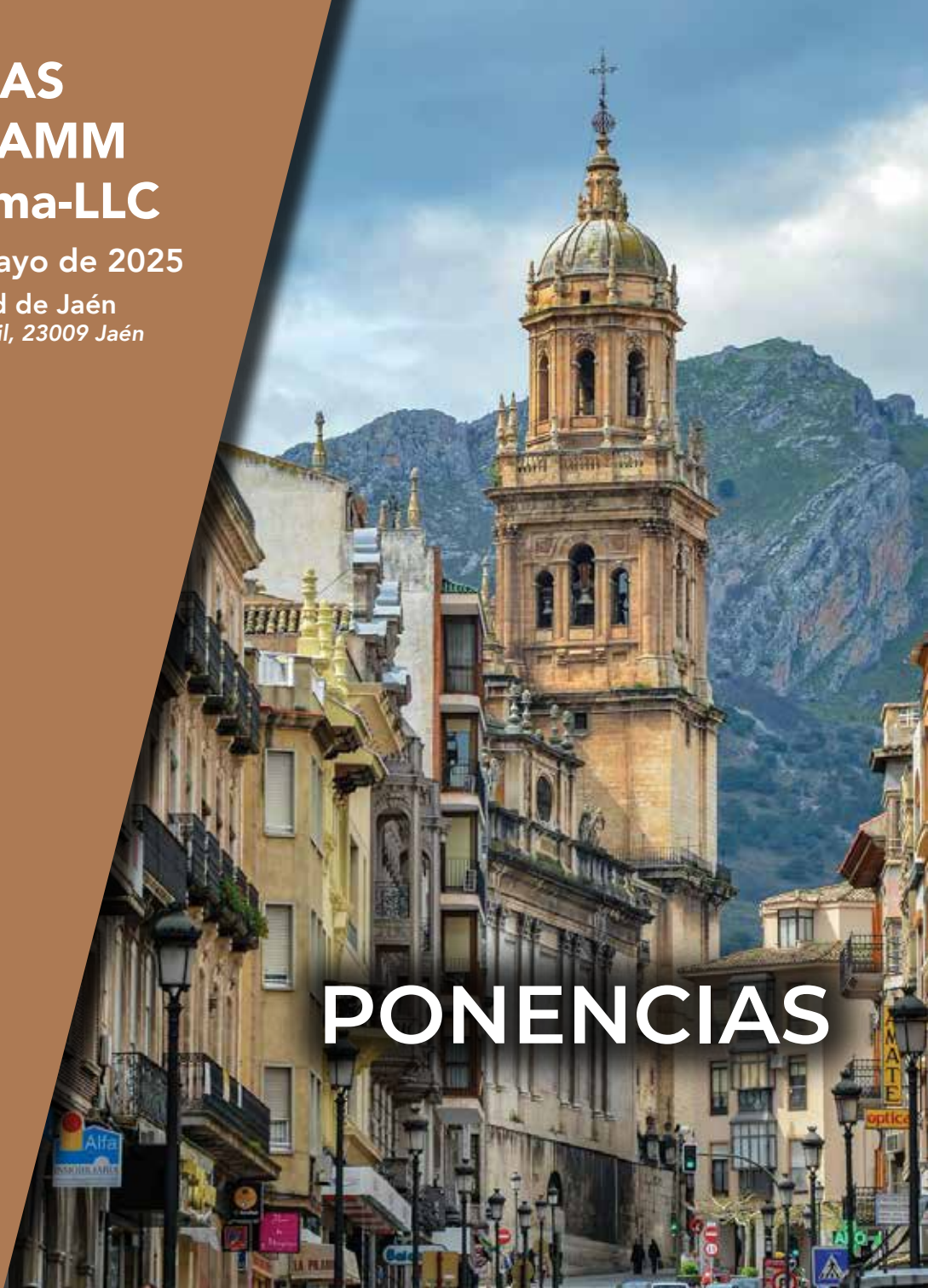
Sede: Hotel HO Ciudad de Jaén
km 36-37, Carr. Bailén-Motril, 23009 Jaén



Fundación Andaluza para el Estudio
y Tratamiento de las Hemopatías



Asociación Andaluza de
Hematología y Hemoterapia



PONENCIAS

ÍNDICE

LINFOMAS INDOLENTES

Linfoma de la zona marginal nodal, actualización y novedades terapéuticas	6
Dr. Antonio González Fernández. <i>Hospital Quirón Salud, Málaga</i>	
Linfoma MALT gástrico, revisión	10
Dr. Francisco Cabrera Ruiz. <i>Hospital Regional Universitario de Málaga</i>	

LECCIÓN MAGISTRAL

Consulta de linfomas, "¿dónde me he metido?"	14
Dra. Ana Marín Niebla. <i>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona</i>	

LINFOMAS AGRESIVOS PRIMARIOS

Linfoma óseo primario	34
Dr. Francisco Javier Capote García. <i>Hospital Quirón Campo de Gibraltar, Cádiz</i>	
Linfoma testicular primario	40
Dra. María del Carmen Martínez Losada. <i>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba</i>	
Linfoma primario de mama	44
Dr. Antonio Miguel Navarro Castro. <i>Hospital Universitario San Cecilio, Granada</i>	

LINFOMA DE HODGKIN, NOVEDADES

Controversias de 1ª línea guiada por PET vs no guiada en estadios avanzados	48
Dra. Francisca Hernández Mohedo. <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada</i>	
Linfoma de Hodgkin en recaída/refractariedad: Updates ISH13	52
Dra. Eva Domingo Domenech. <i>ICO Hospitalet, Barcelona</i>	

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Toreando al linfoma multirrefractario	54
Sra. Beatriz Rossi Vargas. Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz	
Aplasia medular como manifestación inicial de linfoma de Hodgkin: un desafío diagnóstico	60
Sra. Isabel Calero Delgado. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla	
Rescate eficaz con Belinostat en linfoma angioinmunoblástico en recaída: puente a trasplante alogénico	64
Sra. Alicia Aguirre Lora. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba	

INNOVACIÓN EN TERAPIAS PARA LINFOMAS

Inmunoterapia y terapias dirigidas en linfomas no Hodgkin	68
Dra. Sofía Vázquez Díaz. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva	
Actualización en manejo de LLC, más allá de primera línea	72
Dr. Borja Cidoncha Morcillo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga	
Papel de los IBTK en linfoma de células del manto	78
Dra. Rocío Fe Bitaubé. Hospital Universitario de Jerez, Cádiz	





Moderadora:

Dra. Karrol Gómez Correcha

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Jueves, 22 de mayo - MESA 1:

LINFOMAS INDOLENTES

Linfoma de la zona marginal nodal, actualización y novedades terapéuticas

Dr. Antonio González Fernández

Hospital Quirón Salud, Málaga



El linfoma nodal de la zona marginal (LNZM) es una neoplasia linfoide poco frecuente, incluida dentro de los linfomas no Hodgkin indolentes y derivada de células B maduras. Este subtipo representa aproximadamente el 1-2% de todos los linfomas y cerca del 10% de los linfomas de la zona marginal, siendo considerablemente menos común que las variantes extranodal (MALT) y esplénica (1,2). El LNZM suele diagnosticarse en adultos de mediana edad, con una ligera predilección por el sexo femenino, y su presentación clínica habitual consiste en linfadenopatías periféricas indoloras, sin síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) en la mayoría de los casos al momento del diagnóstico (3). En ocasiones, los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con la compresión de estructuras adyacentes, dependiendo de la localización ganglionar afectada, aunque la afectación extranodal primaria es excepcional y, de estar presente, obliga a reconsiderar el diagnóstico (4).

Desde el punto de vista histopatológico, el LNZM se caracteriza por una proliferación de células B pequeñas a medianas, con morfología centrocitoides o monocitoides, que infiltran la zona marginal de los ganglios linfáticos y pueden desplazar los folículos linfoides residuales (5). El inmunofenotipo típico incluye la expresión de CD20 y CD79a, y la ausencia de CD5, CD10 y CD23, lo que permite diferenciarlo de otros linfomas indolentes de células pequeñas, como la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CD5+, CD23+) y el linfoma folicular (CD10+, BCL6+) (6). Además, la expresión de MUM1 puede ser variable, y en algunos casos se observa positividad para CD43. Es fundamental, para el diagnóstico de LNZM, descartar la afectación primaria de bazo o de tejidos extraganglionares, lo que lo diferencia del linfoma de la zona marginal esplénica y del linfoma MALT, respectivamente (7).

El diagnóstico diferencial del LNZM es amplio e incluye tanto procesos reactivos con expansión de la zona marginal, que carecen de clonalidad B y suelen asociarse a antecedentes infecciosos o autoinmunes, como otros linfomas indolentes de células pequeñas (8). Entre estos últimos destacan la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, el linfoma folicular y el linfoma esplénico de la zona marginal. La integración de los hallazgos morfológicos, inmunofenotípicos y, en ocasiones, estudios moleculares, es esencial para una correcta clasificación. En la actualidad, se han identificado al-

teraciones genéticas recurrentes en LNZM, como mutaciones en los genes NOTCH2 y KLF2, que podrían tener implicaciones pronósticas y terapéuticas en el futuro (9,10).

Para la estadificación del LNZM se emplea el sistema Ann Arbor modificado, que permite valorar la extensión de la enfermedad y orientar el manejo terapéutico (11). La evaluación inicial debe incluir una biopsia ganglionar completa, estudios de imagen (TAC o PET-CT) para descartar afectación extraganglionar, así como aspirado y biopsia de médula ósea, ya que la infiltración medular puede observarse en hasta un 40% de los casos (12). Es igualmente importante realizar serología para el virus de la hepatitis C, dada la asociación descrita entre LNZM y esta infección en un porcentaje significativo de pacientes, lo que puede tener implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas (13,14). La evaluación de los síntomas B y del estado funcional del paciente también resulta crucial para la toma de decisiones clínicas.

El pronóstico del LNZM suele ser favorable, con una supervivencia global a cinco años superior al 70% (15). Sin embargo, la historia natural de la enfermedad se caracteriza por un curso indolente, con recaídas frecuentes a largo plazo y una tendencia a la cronicidad. En general, la transformación a linfoma de alto grado es infrecuente, pero puede ocurrir en un pequeño porcentaje de casos, lo que empeora significativamente el pronóstico (16). El tratamiento clásico varía en función del estadio y la sintomatología. En pacientes asintomáticos y con enfermedad localizada, la vigilancia activa puede ser una opción válida, dado el lento crecimiento tumoral y la ausencia de impacto en la supervivencia global en estos casos (17). Para los estadios iniciales, la radioterapia localizada ofrece elevadas tasas de control local, mientras que en enfermedad más avanzada o sintomática, la inmunoterapia basada en rituximab, solo o en combinación con agentes alquilantes como clorambucilo o bendamustina, constituye el estándar terapéutico (18). En casos de transformación histológica a linfoma agresivo, se emplean esquemas como R-CHOP, que han demostrado eficacia en este contexto (19).

En los últimos años, el panorama terapéutico del LNZM ha evolucionado gracias al desarrollo de nuevas estrategias dirigidas. Entre ellas destacan los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), como zanubrutinib, que han de-

mostrado respuestas prometedoras en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída, con tasas de respuesta global superiores al 70% en estudios recientes (20). Asimismo, la combinación de rituximab con agentes inmunomoduladores como lenalidomida (R2) ha mostrado eficacia en pacientes con enfermedad refractaria o intolerantes a la quimioterapia convencional (21). En contextos muy seleccionados y en centros especializados, las terapias celulares como CAR-T están emergiendo como una alternativa en casos de enfermedad de muy difícil manejo, aunque su uso aún es limitado y requiere mayor experiencia clínica (22). Además, la caracterización molecular de este linfoma, con la identificación de alteraciones genéticas específicas, está abriendo la puerta a una medicina más personalizada y a la posibilidad de incorporar biomarcadores pronósticos y predictivos en la práctica clínica (23).

En resumen, el linfoma nodal de la zona marginal es una entidad clínica y biológicamente diferenciada dentro de los linfomas indolentes, cuyo diagnóstico preciso y manejo adecuado requieren un enfoque multidisciplinar y la integración de datos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares. El conocimiento de sus características diferenciales, los avances en la estadificación y la irrupción de nuevas terapias dirigidas están contribuyendo a mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad, aunque persisten retos importantes relacionados con el manejo de las recaídas y la identificación de factores pronósticos que permitan una mayor individualización del tratamiento (24).

REFERENCIAS:

1. Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, 2017.
2. Arcaini L, et al. Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions. *Hematol Oncol.* 2017;35(S1):52-60.
3. Thieblemont C, et al. Nodal marginal zone lymphoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *ASH Education Book.* 2017;2017(1):497-506.
4. Campo E, et al. Nodal marginal zone lymphoma: a diagnostic overview. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):56-65.
5. Zucca E, et al. Marginal zone lymphomas: epidemiology and management. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(1):39-53.
6. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2013;119(3):629-638.
7. Isaacson PG, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Semin Hematol.* 1999;36(2):139-147.
8. Isaacson PG, et al. Diagnosis and management of marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(1):43-53.
9. Rossi D, et al. Molecular pathogenesis of nodal marginal zone lymphoma: lessons from next-generation sequencing. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3226-3234.
10. Ponzone M, et al. Genetic and molecular pathogenesis of nodal marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017;35(S1):61-64.
11. Cheson BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.
12. Conconi A, et al. Clinical course and prognostic factors of nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1176-1182.
13. Arcaini L, et al. Hepatitis C virus infection and marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(1):29-38.
14. Ferreri AJ, et al. Incidence and clinical relevance of hepatitis C virus infection in nodal and extranodal marginal zone lymphomas. *Br J Haematol.* 2002;119(2):435-440.
15. Rule S, et al. Management of marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2017;177(2):198-211.
16. Salar A, et al. Immunochemotherapy in marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(1):95-109.
17. Thieblemont C, et al. R-CHOP as first-line therapy for nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4163-4169.
18. Salar A, et al. Immunochemotherapy in marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(1):95-109.
19. Thieblemont C, et al. R-CHOP as first-line therapy for nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4163-4169.
20. Zhou J, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):6.
21. Fowler NH, et al. Lenalidomide and rituximab for indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(28):3172-3178.
22. Jacobson CA, et al. CAR T-cell therapy for lymphoma. *Annu Rev Med.* 2020;71:203-219.
23. Rossi D, et al. Molecular pathogenesis of nodal marginal zone lymphoma: lessons from next-generation sequencing. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3226-3234.
24. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, 2017.

NOTAS



Moderadora:

Dra. Karrol Gómez Correcha

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Jueves, 22 de mayo - MESA 1:

LINFOMAS INDOLENTES

Linfoma MALT gástrico, revisión

Dr. Francisco Cabrera Ruiz

Hospital Regional Universitario de Málaga



Los linfomas de la zona marginal son un conjunto heterogéneo de neoplasias B maduras de comportamiento indolente y de buen pronóstico que constituyen aproximadamente el 6-8% de todos los LNH, siendo el tercer tipo más frecuente, aunque las tasas de incidencia varían geográficamente. La mediana de aparición es de 60-65 años. Podemos diferenciar tres subtipos: los linfomas extranodales de tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) (70%), el linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM)(20%) y el linfoma nodal de la zona marginal (LNZM) (10%). La etiopatogenia de estas entidades se caracteriza por la presencia de un estímulo crónico antigénico que deriva en una linfomagénesis.

Los linfomas MALT fueron descritos inicialmente por los patólogos Peter Isaacson y Denis Wright (1983), que observaron que la histología de ciertos linfomas gástricos no se asemejaba a la arquitectura de los ganglios linfáticos, sino que simulaban de forma sorprendente las características de las placas de Peyer (agregado fisiológico de células linfoides en el íleon terminal). Estas observaciones pronto se extendieron a otras localizaciones extraganglionares, lo que sentó las bases de la definición actual del linfoma MALT, cuyo diagnóstico se basa en las características patológicas que lo distinguen de otros tipos de linfomas extraganglionares. Fueron aceptados como entidad en 1994 en la clasificación revisada de las neoplasias linfoides europea-americana publicada en la revista Blood. El órgano más afectado suele ser el estómago (1/3 de los casos). Otras localizaciones frecuentes son: piel, glándula salival, anejos oculares, tracto respiratorio, tiroides...

Hay que distinguir la presencia de tejido linfoide asociado a mucosas nativo y adquirido. Normalmente el estómago, a diferencia del intestino, no suele tener tejido linfoide o, al menos, no está presente desde el nacimiento y su desarrollo está condicionado por la susceptibilidad individual a la estimulación crónica antigénica, que deriva en una hiperplasia linfoide con su correspondiente respuesta inflamatoria genotóxica dando lugar a translocaciones cromosómicas y activación de vías de señalización para terminar desembocando en una linfoproliferación dependiente del antígeno.

La presencia de *Helicobacter pylori* (HP) fue demostrada en más del 90% de pacientes con linfoma MALT gástrico. Este descubrimiento, junto a su rol causal en el desarrollo del lin-

foma MALT gástrico, revolucionó el conocimiento de la patología y su tratamiento. Sin embargo, a día de hoy, algunos estudios han mostrado un incremento de los linfomas gástricos HP negativos probablemente relacionado con el uso no controlado de antibióticos en la población. También pueden existir otras especies de *Helicobacter* subyacentes no detectadas que causen la enfermedad. Por otro lado, se ha descrito otros microorganismos implicados en diferentes formas de linfoma MALT como pueden ser *Campylobacter jejuni* (intestinal), *Achromobacter xylosoxidans* y *Chlamydia psittaci* (pulmonar).

Existe una asociación estrecha entre enfermedades autoinmunes y linfoma MALT, describiéndose un 39% de casos en largas series, siendo las patologías más comunes síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune y artritis reumatoide. Además se ha publicado una menor tasa de respuesta a tratamiento erradicador contra el HP en pacientes con una enfermedad autoinmune de base, sugiriendo que influye negativamente en la respuesta a antibióticos pero no modifica la supervivencia a largo plazo ni el efecto de otras terapias.

El diagnóstico se establece mediante criterios histológicos, sin recomendaciones sobre el uso de marcadores moleculares. Incluso la monoclonalidad puede ser un fenómeno transitorio en pacientes con gastritis por HP sin linfoma. El linfoma marginal se caracteriza por la presencia de heterogeneidad de las células neoplásicas (incluidos centrocitos, linfocitos monocitoides, linfocitos pequeños y células plasmáticas). Inmunofenotípicamente presenta marcadores pan-B con negatividad para CD5 y CD10. La aberración más común es la t(11;18)(q21;q21) en un 13-35% de los casos de tipo MALT y no se encuentra presente en linfomas de tipo marginal nodal ni esplénico.

La mayoría se diagnostican en estadio I-II, con baja carga tumoral, excelente estado físico y niveles normales de LDH y B2M. En los casos de linfoma gástrico MALT el síntoma más frecuente es la dispepsia. También pueden presentar dolor abdominal, pérdida de peso u otros síntomas B.

A nivel endoscópico suele descubrirse una o más úlceras y el diagnóstico se realiza mediante un mapeo gástrico con la toma de un número suficiente de biopsias, tanto de zo-

nas afectadas como de zonas de mucosa normal (mínimo 10 biopsias deben ser tomadas).

El uso del PET-TAC no está bien establecido ya que se considera una entidad con baja afinidad por la FDG. En cualquier caso, existen estudios recientes que describen una mejor estadificación con esta técnica a pesar de bajo SUVmax, si bien su impacto clínico no está demostrado. Sería razonable plantear PET, al menos, en casos de posible terapia localizada y sospecha de transformación a linfoma de alto grado.

Para estadificar el linfoma MALT gástrico existen diferentes sistemas (Ann Arbor, París, Lugano...) permitiéndonos, algunos de ellos, especificar la profundidad de infiltración en la pared gástrica y su extensión.

En cuanto a los factores pronósticos, tradicionalmente se ha utilizado el MALT-IPI (edad, estadio y LDH) y, más recientemente, el MZL-IPI (LDH, anemia, linfopenia, trombopenia y diseminación) asociado a una superior predicción y discriminación.

Respecto al tratamiento, la erradicación del HP sigue siendo el estándar de tratamiento de primera línea en todos los linfomas MALT gástricos consiguiendo regresión de la enfermedad en el 75% de los casos. Es necesario no reevaluar la enfermedad al menos hasta haber transcurrido 3 meses desde el tratamiento antibiótico. Pueden persistir incluso alteraciones histológicas que no se resuelven hasta meses después del tratamiento, por lo que se recomienda esperar al menos un año antes de establecer un diagnóstico de refractariedad.

Existe una baja respuesta en pacientes HP negativos y aquellos con translocación (11;18) en los que la radioterapia puede ser el tratamiento ideal a dosis moderadas (20-30Gy en 3-4 semanas). Otras opciones incluyen rituximab (R) en monoterapia o combinado con poliquimioterapia (R-CVP, RBendamustina). La gastrectomía implica una importante morbilidad y ha dejado de estar recomendada.

Zanubrutinib ha demostrado su efecto en todos los tipos de linfoma marginal en recaída/refractario y ya está aprobado y financiado en dicha situación, aunque es verdad que el número de pacientes con MALT de localización gástrica es muy escaso.

BIBLIOGRAFÍA:

- Reid R, Friedberg JW. Management of marginal zone lymphoma. *Oncology* (Williston Park). 2013
- Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017
- Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021
- Zucca E, Berton F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016
- Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016
- Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983
- Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*. 2006
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014.
- Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, Cavalli F, Giovannella L, Ceriani L. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2015. - Ceriani L, Meignan M. Present role and future perspective of PETCT in marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2020
- Tracy SI, Larson MC, Feldman AL, et al. The utility of prognostic indices, early events, and histological subtypes on predicting outcomes in non-follicular indolent B-cell lymphomas. *Am J Hematol*. 2019.
- Conconi A, Thieblemont C, Cascione L, et al. Early progression of disease predicts shorter survival in MALT lymphoma patients receiving systemic treatment. *Haematologica*. 2020.
- Network NCC. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines – B-cell Lymphomas 2017; Version 6.
- Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005.
- Saifi O, Lester SC, Rule W, et al. Comparable efficacy of reduced dose radiation therapy for the treatment of early stage gastric extranodal

marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Adv Radiat Oncol*. 2021.

–Smith CD, Gupta S, Sinn Chin Y, Thompson SR. Long term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy: a multi-center retrospective cohort study. *Hematol Oncol*. 2023.

–Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005.

–Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA trial: Zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021.

NOTAS



Presentador:

Dr. Antonio Fernández Jurado

Socio Emérito de la AAHH

Jueves, 22 de mayo

LECCIÓN MAGISTRAL

Consulta de linfomas, "¿dónde me he metido?"

Dra. Ana Marín Niebla

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona



GRANEL-GAMM 2025: LECCIÓN MAGISTRAL DR. ANTONIO FERNÁNDEZ JURADO**Consulta de linfomas, ¿dónde me he metido?****Ana Marín-Niebla**

Unidad de Linfomas
Servicio de Hematología
Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO)
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

*Catedral de Jaén***Jaén, 22 de mayo de 2025****Conflictos de interés**

- Advisory Boards: Johnson & Johnson, Takeda, Roche, Celgene, Kiowa Kirin, Gilead-Kite, Lilly, AstraZeneca
- Ponente en reuniones y workshops científicos: Johnson & Johnson, Roche Pharma, Roche Diagnostics, Celgene, Takeda, Abbvie, Lilly, Gilead-Kite
- Docente en Programas de Formación Continuada: Roche Pharma, Johnson & Johnson, Bayer, Celgene, Amgen, Abbvie, Takeda, Kiowa Kirin, Incyte, AstraZeneca
- Recibí soporte económico de Johnson&Johnson, AstraZeneca, Lilly, Roche, Abbvie and Gilead-Kite para la organización de la Reunión Anual del European Mantle Cell Lymphoma Network en Sevilla en 2022

Linfomas... ¿por dónde empiezo?

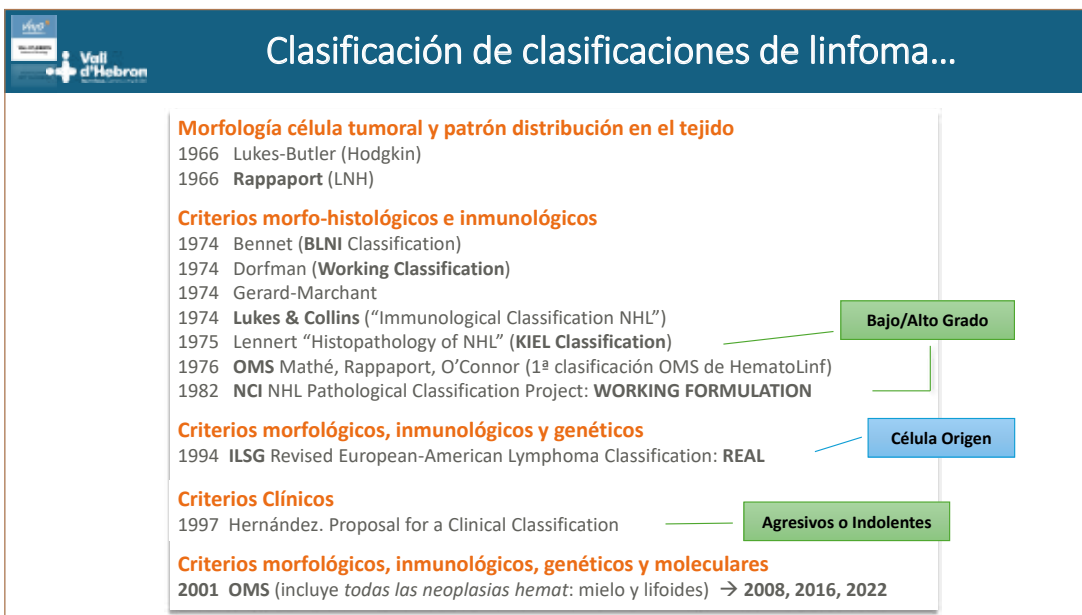
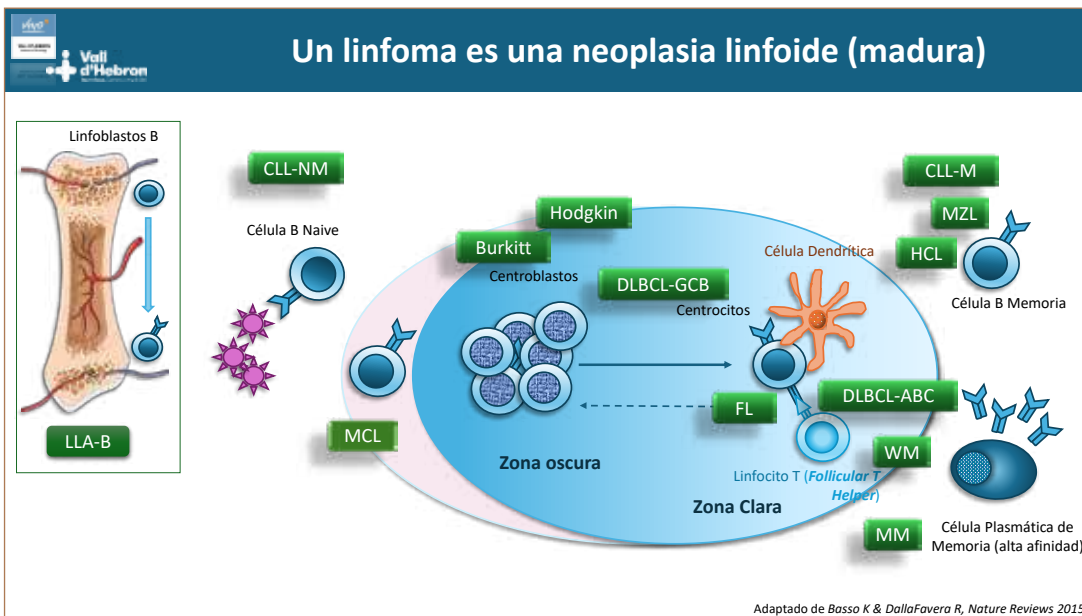


Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en *Linfoide*?

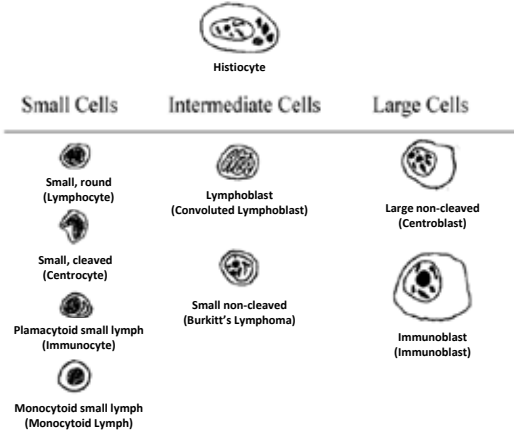
- ¿Qué es un linfoma?
- Diagnóstico de los linfomas
- Estadaje y estudios de extensión
- Tratamiento de los linfomas
- Evaluación de la respuesta
- Seguimiento

Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en *Linfoide*?

- ¿Qué es un linfoma?
- Diagnóstico de los linfomas
- Estadaje y estudios de extensión
- Tratamiento de los linfomas
- Evaluación de la respuesta
- Seguimiento



Clasificación histológica de los LNH

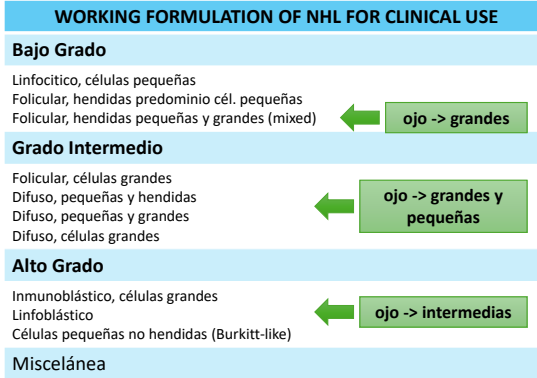


The diagram illustrates the histological classification of Non-Hodgkin's Lymphoma (LNH) based on the 2001 WHO classification. It is organized into three columns: Small Cells, Intermediate Cells, and Large Cells. Each column lists specific cell types with corresponding microscopic images.

Small Cells	Intermediate Cells	Large Cells
Histiocyte		
Small, round (Lymphocyte)	Lymphoblast (Convolut Lymphoblast)	Large non-cleaved (Centroblast)
Small, cleaved (Centrocyte)		
Plasmacytoid small lymph (Immunocyte)	Small non-cleaved (Burkitt's Lymphoma)	Immunoblast (Immunoblast)
Monocytoid small lymph (Monocytoid Lymph)		

2001 Who's WHO in lymphoma (<http://www.pathmax.com/who.html>)

Clasificación histológica de los LNH



The diagram presents a working formulation for the clinical use of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) classification, organized by degree of malignancy. Each degree lists characteristic cell types and growth patterns, with arrows indicating the relationship between the degree and the cell type.

WORKING FORMULATION OF NHL FOR CLINICAL USE
Bajo Grado Linfocítico, células pequeñas Folicular, hendidas predominio cél. pequeñas Folicular, hendidas pequeñas y grandes (mixed)
Grado Intermedio Folicular, células grandes Difuso, pequeñas y hendidas Difuso, pequeñas y grandes Difuso, células grandes
Alto Grado Immunoblástico, células grandes Linfoblástico Células pequeñas no hendidas (Burkitt-like)
Miscelánea

Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage,
The non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project, Cancer 1982



Clasificación clínico-histológica de los LNH

A. Linfomas Indolentes:

- I. Curso clínico Indolente
 - II. Histología **bajo grado**
 - III. Tratables pero incurables
- LLC /LLDCP (SLL)
 - Leucemia Prolinfocítica
 - MZL/MALT/Tricoleucemia
 - LLP/Waldeström

B. Linfomas Agresivos:

- I. Curso clínico Agresivo
 - II. Histología **alto grado**
 - III. Potencialmente “curables”
- LDCGB y subtipos
 - Linfoma del Manto
 - Linfoma de Burkitt
 - Linfomas T y NK



¿linfoma “agresivo” o linfoma de “alto grado”?

- NO son sinónimos
 - agresivo/indolente → concepto clínico
 - alto/bajo grado → concepto histológico
- Pero en la práctica se usan de forma “equivalente”

Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en *Linfoide*?

- ¿Qué es un linfoma?
- **Diagnóstico de los linfomas**
- Estadiaje y estudios de extensión
- Tratamiento de los linfomas
- Evaluación de la respuesta
- Seguimiento

Estudios diagnósticos necesarios al inicio

Diagnóstico: **Biopsia ganglio/tejido** (Morf, patrón, Ki-67, IHQ, GM)

- MO/SP (si no se dispone de biopsia tejido): Morfología, Citometría, Genética (cariotipo, FISH, OGM...) y Molecular (PCR, NGS, etc)

● Laboratorio

- Hemograma, retis, VSG
- SP: Fenotipo CFM, FISH, BM
- Coagulación básica
- BQ (básica, renal, hepática)
- LDH, b2mg
- Proteinograma e Ig
- Serología VIH, VHB, VHC, otros
- Criopreservación

● Extensión

- PET-TAC
- BMO (AP)
- Endoscopia (G-C)
 - Si clínica, no rutina
- PL (Morf/CFM)
 - Si clínica
 - Si FFRR: testicular, manto blastoide, Burkitt, LDCGB CNS-IPI

¿Cómo se diagnostica un linfoma?

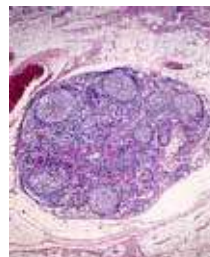
El diagnóstico de linfoma requiere **BIOPSIA** (no PAAF, BAG, etc)

1. BIOPSIA ESCISIONAL DE GANGLIO

- Evita retrasos (falsos negativos) y errores diagnósticos
- Necesario material
 - Confirmar la sospecha de linfoma (focal, morfología, patrón...)
 - Disponer de muestra para todos los estudios necesarios
 - Inmunohistoquímica
 - Estudios genéticos y/o moleculares
 - Citometría de Flujo
 - Guardar muestra en Banco de Tejidos/ADN...

Si se puede elegir:

- Evitar los inguinales
- Coger el más grande



2. BIOPSIA INCISIONAL DE MASA O TEJIDO EXTRANODAL

3. BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA (no aspirado)



Vall
d'Hebron

¿Cómo se diagnostica, HOY, un linfoma?

El diagnóstico de linfoma es un **Diagnóstico Integrado: WHO (2022)**



Neoplasias Hematológicas:

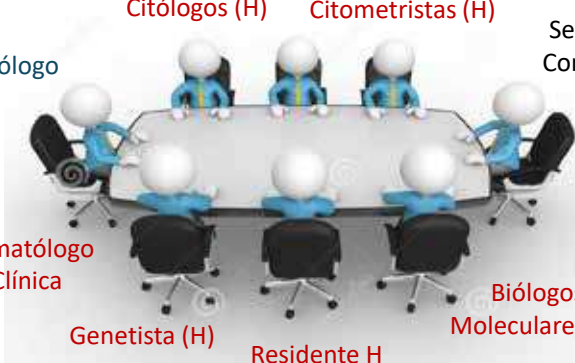
- Histología
- Inmunohistoquímica
- Citología Hematológica
- Citometría de Flujo
- Citogenética Hematológica
- Biología Molecular



Vall
d'Hebron

¿Cómo se diagnostica, HOY, un linfoma?

Comité de Diagnóstico Integrado: HUVH



Patólogo

Citólogos (H)

Citometristas (H)

Secretario
Comité DHI

Hematólogo
Clínica

Genetista (H)

Residente H

Biólogos
Moleculares (H)

Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en *Linfoide*?

- ¿Qué es un linfoma?
- Diagnóstico de los linfomas
- **Estadaje y estudios de extensión**
- Tratamiento de los linfomas
- Evaluación de la respuesta
- Seguimiento



En Hematología no hablamos de “metástasis” ¿para qué estadiar un linfoma?

Objetivos:

1. **Determinar extensión de la enfermedad**
→ evaluación de la respuesta
2. **Estimar riesgo y pronóstico**



Individualizar el manejo del paciente

Sistema Ann Arbor (Costwolds → Lugano)

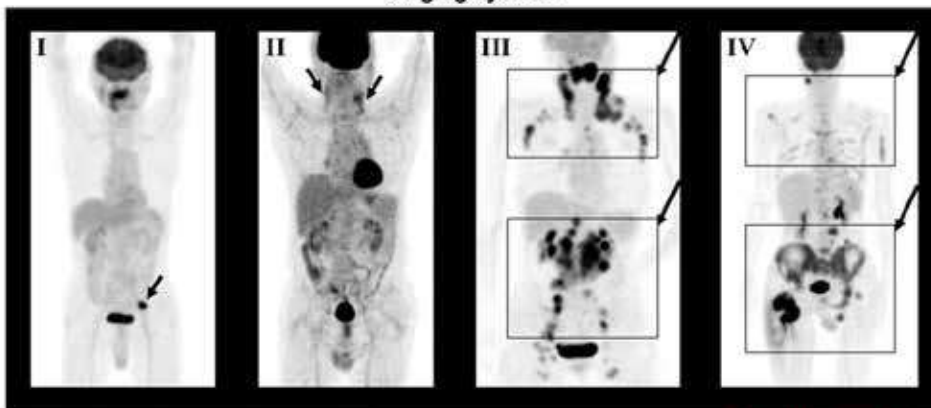
Estadío	Afectación Linfática	Afectación Extranodal (E)
I	• 1 foco <u>único</u>: nódulo o tejido linfático (bazo, timo o Waldeyer) • 1 grupo ganglios adyacentes	IE : 1 lesión extranodal única, <u>sin</u> <u>nódulos</u> afectados
II	• ≥ 2 grupos nodales en el MISMO lado del diafragma	IIIE : afectación por contigüidad en <u>estadios I o II</u>
II "bulky"	Estadío II + masa "bulky" (Hodgkin: IIX)	
III	• Nódulos a AMBOS lados del diafragma • Nódulos supradiafragmáticos + BAZO	
IV	Afectación extralinfática a distancia o diseminada, con o sin adenopatías * MO, hígado, pleura y LCR SIEMPRE SON IV	

- "S": Bazo ≥13 cm, LOEs, afectación difusa miliar o masa voluminosa.
- "E" valor pronóstico sólo en estadios I y II (Hodgkin y LNH). Registrar siempre.
- "A"/"B" y "X" no son imprescindibles (sólo EH). Pero siempre registrar síntomas y diámetro máx.

Cheson JCO 2014; Lister JCO 1989; Carbone Cancer Res 1971

Sistema Ann Arbor (Costwolds → Lugano)

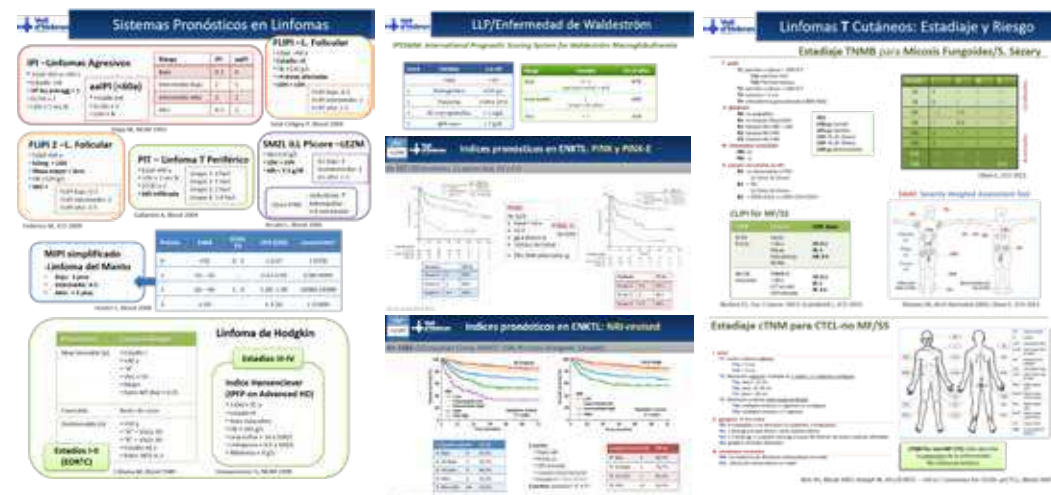
PET scans illustrate the classification of specific cases of NHL according to the Ann Arbor staging system.



Okada M et al. Radiographics 2019;30:939-957
©2010 by Radiological Society of North America

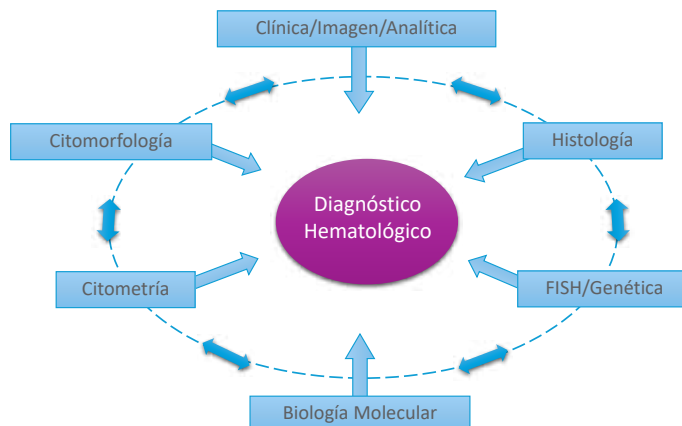
RadioGraphics

Estimación del riesgo del paciente al debut



Esquemas Riesgo autoría de la ponente

El estudio de un linfoma es **multidisciplinar**



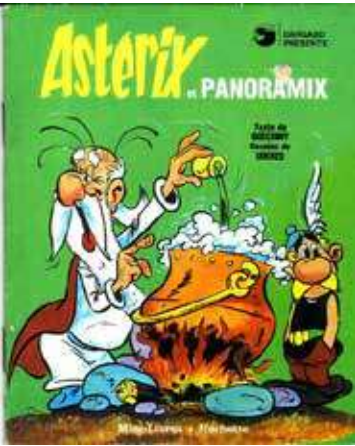
Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en *Linfoide*?

- ¿Qué es un linfoma?
- Diagnóstico de los linfomas
- Estadíaje y estudios de extensión
- **Tratamiento de los linfomas**
- Evaluación de la respuesta
- Seguimiento

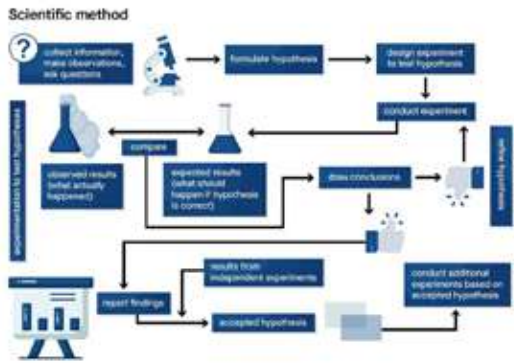


El manejo del linfoma *no es “arte”*

Nada de inspiración, arte, “a ojo”...



Scientific method



El manejo en **Onco-Hematología** se basa en la **evidencia científica** disponible





¿Cómo manejamos los linfomas actualmente?

Citostáticos

Inmunoterapia

Agentes dirigidos

- Atenuados: Clorambucil, Ciclofosfamida, CP, Benda-LD...
- Estándar: CHOP, GEMOX, Bendamustina, Pentostatina
- Intermedios: ESHAP, DHAP, EPOCH, GDP, RBAC, maxiCHOP
- Intensivos: Burkimab, HyperCVAD, CHOP/DHAP, DA-EPOCH
- Transplante autólogo de PH

- AcMo: Rituximab, Obinutuzumab, Tafasitamab, Alemtuzumab
- Ac Conjugados: Polatuzumab, Brentuximab, Loncastuximab
- Ac Biespecíficos: Glofitamab, Epcoritamab, Mosunetuzumab...
- CAR-T: axicel/brexucel, lisocel, tisacel...
- Transplante alogénico, ILD

- Inhibidores Proteasoma: Bortezomib, Carfilzomib
- Inmunomoduladores: Lenalidomida
- Inhibidores de BTK: ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, pirtobrutinib
- Inhibidores de BCL2: venetoclax, sonrotoclax
- Inhibidores Checkpoint: nivolumab, pembrolizumab...
- Degradadores BTK

Combinaciones sinérgicas:

1. Con quimio

R-CHOP
R-Bendamustina
Obi-Bendamustina
R-Gemcitabina
DA-EPOCH-R
BV-CHP
BV-AVD
Pola-CHP
VR-CAP
RB-Acalabrutinib
Ibru/RCHOP/RDHAP

1. Sin quimio

Tafa/Lena
R-Lenalidomida
Ibru-Venetoclax
Obi-Venetoclax
Pirto-Glofitamab
Ibru-Brexucel
...infinitas!

...y no olvidemos el “watch & wait” ! (indolentes/bajo riesgo)





Tratamiento validado, consensado y homogéneo



Protocolos y guías clínicas

Requisitos:

- Basados en **evidencia científica** (datos de eficacia y seguridad, superioridad de unos sobre otros, recomendaciones de expertos)
- **Discutido y consensuado** en el Servicio

Beneficios:

- Homogeneidad
- Apoyo del equipo en las decisiones (experiencia, casos complejos o inesperadas)
- Facilita evaluación de resultados (base de datos, presentación y publicaciones, nuevos proyectos y estudios...)



Importancia de los ensayos clínicos

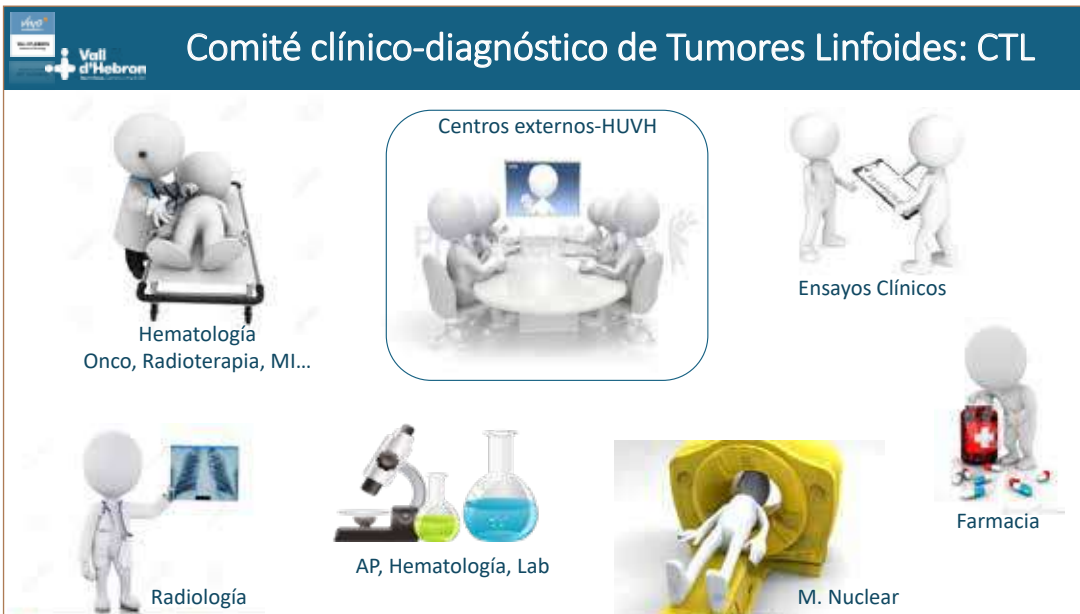
¿Por qué participar y/o diseñar y proponer EECC?

Promover o colaborar en la investigación de mejores opciones de tratamiento, de diagnóstico, de prevención de enfermedades o de avanzar en el conocimiento de las enfermedades hematológicas

Unidad de Ensayos Clínicos HUVH:

- **Investigación Clínica** (ya pasada fase experimentación animal) → Fase I a III-IV
- Ensayos clínicos con nuevos agentes activos en Hematología
- Eficacia y/o seguridad
- Protocolo del EC:
 - Elegibilidad
 - Calendario de pruebas y de tratamiento
 - Duración del estudio





Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en *Linfoide*?

- ¿Qué es un linfoma?
- Diagnóstico de los linfomas
- Estadaje y estudios de extensión
- Tratamiento de los linfomas
- **Evaluación de la respuesta**
- Seguimiento

Evaluación de la Respuesta: Criterios de Lugano

Respuesta	Linfático (gg/extragg)	Lesiones no medibles	Nuevas lesiones	Organomegalias	Médula
Completa	Score 1, 2 ó 3 sin masa residual en SPS	No aplicable	No	No aplicable	No captación MO
	PET/TAC RC imagen TAC Gg/masas>1.5cm No extralinfático	Ausentes	No	Regresión a la normalidad	No aplicable
Parcial	Score 4-5 con disminución captación sb basal. • Interim= Quimiosensible • Fin-d-tto= Enf. Residual	No aplicable	No	No aplicable	Capta pero menos q al inicio (DD efecto QT en MO)
	PET/TAC RP: TODOS LOS SIGUIENTES • ≥50% reducción en 6 focos medibles • Si no medible, asignar 5x5mm	Ausentes. Reducidas si hubo	No	Bazo reducido >50%	No aplicable
EE/No Resp	Score 4-5 sin reducción sb basal (ni interim ni final)	No aplicable	No	No aplicable	No cambios sb basal
	PET/TAC TAC <50% reducción de 6 focos medibles, sin aumentos	No aumentos	No	No aumentos	No aplicable
Progresión	Score 4-5 con aumento captación o nuevos focos	Nuevos focos compatibles con linfoma (no inflamac... Si need: biopsia o repetir)	No aplicable	No aplicable	Nueva captación o nuevos focos MO+
	PET/TAC TAC -MÍNIMO UNO DE ÉSTOS: • Aumento PPD • 1 lesión única>50% sb basal	Bazo >50% del incremento previo sb basal (no duplicarse bazo) Nuevas megalias, nuevas lesiones no medibles, progresión de lesiones no medibles previas,			No aplicable

Adaptado de Cheson JCO 2014

Los linfomas se pueden razonar, ¿cómo pensar en Linfoide?

- ¿Qué es un linfoma?
- Diagnóstico de los linfomas
- Estadiaje y estudios de extensión
- Tratamiento de los linfomas
- Evaluación de la respuesta
- Seguimiento

Evaluación de la Respuesta: Criterios de Lugano

Objetivos del seguimiento en los LNH

1. Vigilancia de la respuesta
2. Control de la toxicidad
3. Aparición de posibles eventos a largo plazo

Años tras fin del tto	Intervalo visitas
1 ^o -2 ^o	3 meses
≥ 3 ^o	6 meses

- Historia clínica
- Examen físico
- Laboratorio:
 - Hemograma
 - BQ (básica, hepática, renal)
 - LDH, b2mg
 - Proteinograma e Ig

Seguimiento por IMAGEN

- TAC **NO** de rutina. Sólo si:
 - Clínica sugestiva de recidiva o EP
 - Enfermedad persistente no accesible a EF
- PET **NO** en seguimiento

Ante sospecha de recidiva: **SIEMPRE REBIOPSIAR**

Conclusiones

1. El diagnóstico de linfoma es complejo

- BIOPSIA reduce riesgo de falsos negativos y retrasos
- Es INTEGRADO con todas las técnicas lab → OMS 2022
- El estudio completo es MULTIDISCIPLINARIO

2. El tratamiento de los linfomas

- Necesario siempre al diagnóstico en agresivos; no siempre en indolentes
- Mejor un diagnóstico completo y correcto, “lo antes posible”
- Basado en evidencia científica, consensuado, homogéneo
- Participación en EECC

3. Seguimiento en los linfomas

- Exploración física y anamnesis – No imagen de rutina
- Ante sospecha de recidiva SIEMPRE REBIOPSIAR



- "Debemos agradecerle a Hipócrates que Curar dejara de ser un arte oculto y se convirtiera en una ciencia"
- "¡Pero mira todo lo que tenemos que estudiar ahora!"
- "¡Siii!...¡convirtámoslo de nuevo en un arte oculto!"



Fuentes de Jaén



*Castillo de Santa Catalina
Sierra de Jaén*

Gracias, Jaén
Gracias, AAHH

NOTAS



Moderador:

Dr. Guillermo Rodríguez García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Viernes, 23 de mayo - MESA 1:

LINFOMAS AGRESIVOS PRIMARIOS

Linfoma óseo primario

Dr. Francisco Javier Capote García

Hospital Quirón Campo de Gibraltar, Cádiz



INTRODUCCIÓN GENERAL

El linfoma óseo primario (PBL, por sus siglas en inglés) representa una entidad poco frecuente dentro de los linfomas no Hodgkin. Su relevancia clínica radica en que, pese a su escasa incidencia, suele tener un pronóstico favorable si se diagnostica de manera oportuna y se trata adecuadamente. Su definición incluye la presencia de una o múltiples lesiones óseas sin evidencia de afectación ganglionar periférica ni visceral, lo que lo distingue del linfoma con afectación ósea secundaria.

El interés en esta patología ha aumentado en las últimas décadas, especialmente con el desarrollo de técnicas de imagen funcional como el PET-CT y la introducción de terapias inmunológicas, como el uso de rituximab, que han cambiado el pronóstico radicalmente. Su estudio representa también una ventana al conocimiento de las enfermedades linfoproliferativas extranodales en general.

HISTORIA Y DEFINICIÓN CLÍNICA

El primer caso de linfoma óseo fue reportado en 1928 por Oberling, quien describió un sarcoma reticulocelular del hueso. Durante décadas, su definición fue objeto de debate debido a la dificultad para diferenciarlo de otros tumores óseos linfoides y de linfomas sistémicos con afectación secundaria del esqueleto.

Hoy en día, se define al PBL como un linfoma no Hodgkin con compromiso óseo exclusivo, con o sin ganglios linfáticos regionales, pero sin afectación a distancia. Esta definición se sustenta en la clasificación de la OMS de tumores hematolinfoides, actualizada en 2020, que reconoce al PBL como una entidad clínico-patológica diferenciada. La distinción entre linfoma primario óseo y linfoma sistémico con afectación ósea sigue siendo compleja, especialmente cuando existen múltiples lesiones óseas sin afectación nodal ni visceral.

CLASIFICACIÓN MODERNA

El linfoma óseo primario se puede clasificar desde distintos enfoques: clínico, radiológico, histológico y molecular. Clínicamente, se reconocen tres variantes principales:

1. PBL solitario (estadio IE), caracterizado por una única lesión ósea.

2. PBL con ganglios regionales (estadio IIE), donde se identifica afectación de ganglios linfáticos adyacentes a la lesión ósea.
3. PBL multifocal, en el cual hay múltiples lesiones óseas sin evidencia de enfermedad visceral o ganglionar distante.

Una clasificación alternativa lo separa en:

- Enfermedad localizada (uno o dos sitios adyacentes),
- Polioestótica (multifocal)
- Diseminada (secundaria a linfoma sistémico).

Esta diferenciación tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas importantes.

EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El linfoma óseo primario representa menos del 5% de todos los linfomas extranodales y alrededor del 3%–7% de los tumores óseos malignos primarios. Se observa con mayor frecuencia en adultos entre la cuarta y sexta décadas de vida, con una mediana de edad de 55 años. Presenta un discreto predominio masculino.

No se han identificado factores geográficos determinantes, aunque algunos estudios sugieren una mayor proporción de casos de linfoma T en regiones asiáticas. En la población pediátrica, los casos son extremadamente raros y habitualmente corresponden a linfoma linfoblástico B.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

Las localizaciones más frecuentes del PBL incluyen el fémur, la tibia, el húmero, la pelvis y la columna vertebral. Las lesiones suelen afectar la diáfisis o metáfisis de los huesos largos. En casos menos frecuentes, puede comprometer huesos planos como el esternón, la escápula o los huesos del cráneo.

El compromiso de la médula espinal puede producir síntomas neurológicos que requieren intervención urgente. La distribución multifocal plantea retos diagnósticos, ya que puede simular metástasis óseas o mieloma múltiple.

SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

El síntoma predominante es el dolor óseo persistente, no relacionado con traumatismo ni ejercicio, y de carácter progre-

sivo. Puede acompañarse de edema, enrojecimiento o masa palpable en la región afectada. En hasta un 20% de los casos, la presentación inicial incluye fractura patológica.

Los síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) conocidos como síntomas B, están presentes en menos del 15% de los pacientes. En lesiones vertebrales, puede haber síntomas neurológicos por compresión medular, requiriendo descompresión quirúrgica o radioterapia urgente.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las modalidades de imagen desempeñan un papel clave en el diagnóstico, estadificación y seguimiento del linfoma óseo primario. Las radiografías simples, aunque accesibles, tienen una sensibilidad limitada y suelen mostrar lesiones osteolíticas, escleróticas o mixtas.

La tomografía computarizada (TC) permite evaluar mejor los márgenes corticales, la destrucción ósea y la extensión a tejidos blandos. La resonancia magnética (RM) es ideal para valorar la infiltración de médula ósea, extensión a partes blandas y compresión medular.

El PET-CT con 18F-FDG se ha consolidado como la herramienta más sensible y específica para evaluar la carga tumoral total y la respuesta al tratamiento. También es útil para diferenciar lesiones activas de cambios residuales cicatriciales o posquirúrgicos.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La biopsia ósea es esencial para confirmar el diagnóstico. El tipo histológico más común es el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), representando más del 80% de los casos. Otros subtipos menos frecuentes incluyen el linfoma folicular, linfoma de células T periférico, linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico.

Los hallazgos histológicos típicos incluyen una proliferación de células linfoides grandes con núcleos vesiculosos, nucléolos prominentes y escaso citoplasma. La inmunohistoquímica muestra positividad para CD20, CD45, PAX5, y BCL6. En linfomas T, los marcadores incluyen CD3, CD30 y ALK, en los casos de ALCL.

Los avances moleculares han revelado alteraciones genéticas comunes como reordenamientos del gen IgH, translocaciones MYC y BCL2/BCL6, aunque su frecuencia varía respecto al linfoma nodal.

ESTUDIO MOLECULAR Y GENÉTICA

El perfil molecular del PBL está siendo caracterizado en mayor profundidad gracias a la genómica y transcriptómica. Aunque se considera que la mayoría de los casos corresponden al subtipo germinal center B-cell-like (GCB), también se han identificado formas activated B-cell-like (ABC) con peor pronóstico.

Entre las alteraciones genéticas frecuentes se encuentran:

- Translocaciones t(14;18) (BCL2), t(3;14) (BCL6) y t(8;14) (MYC).
- Mutaciones puntuales en genes como EZH2, CREBBP y CARD11.
- En pacientes pediátricos, se han descrito mutaciones en FANCA y SBDS, relacionadas con síndromes de predisposición genética.

Estos hallazgos están permitiendo desarrollar terapias dirigidas específicas, como inhibidores de BTK o moduladores epigenéticos.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación del PBL sigue el sistema Ann Arbor modificado. La enfermedad localizada (estadio IE y IIE) implica una o dos lesiones óseas contiguas con o sin ganglios regionales. Las formas multifocales (más de un hueso, no contiguo) se clasifican como estadio IV por muchos autores.

El PET-CT se ha convertido en la herramienta estándar para la estadificación, superando al TAC en sensibilidad y especificidad. Permite una valoración funcional del tumor, identifica lesiones ocultas y es útil para valorar la respuesta metabólica durante y después del tratamiento.

La estadificación incluye también pruebas de laboratorio (LDH, hemograma, función hepática y renal) y en algunos casos, punción lumbar o biopsia de médula ósea, según la sospecha clínica.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento de primera línea para el PBL es la inmunoterapia basada en R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La adición de rituximab ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia global y libre de enfermedad.

En estadios localizados, se recomienda radioterapia consolidativa sobre el sitio óseo primario, generalmente entre 30–40 Gy. Este enfoque ha demostrado reducir el riesgo de recaída local y mejorar el control duradero.

No se ha demostrado beneficio adicional con volúmenes extensos de irradiación.

La radioterapia puede administrarse después de la quimioterapia, no antes.

La cirugía se reserva para situaciones específicas como fracturas patológicas, compresión medular o cuando se requiere material tisular diagnóstico en zonas de difícil acceso. En la mayoría de los casos no se requiere intervención quirúrgica.

La recurrencia en el sistema nervioso central tiene baja tasa de incidencia en pacientes con estadio localizado y no se recomendaría profilaxis de manera rutinaria, sin embargo, se recomienda evaluación cuidadosa (LCR + RM cerebral) y considerar profilaxis si hay compromiso craneal o espinal.

MANEJO EN RECAÍDAS

En pacientes que recaen tras tratamiento inicial, el manejo incluye esquemas de rescate como R-ICE o R-GDP, con posibilidad de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos si hay una segunda remisión completa.

La radioterapia paliativa puede considerarse en lesiones dolorosas o inestables. Las recaídas localizadas pueden beneficiarse de tratamientos localizados, mientras que las recaídas sistémicas requieren inmunoterapia intensiva.

En la era actual, se están evaluando terapias innovadoras como CAR-T, inhibidores de BTK, y bispecíficos anti-CD20/CD3, especialmente en pacientes refractarios.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El pronóstico del PBL suele ser favorable en estadios tempranos. La supervivencia global a 5 años puede superar el 85% en pacientes con enfermedad localizada y tratamiento óptimo. Factores pronósticos incluyen edad, estado funcional, nivel de LDH y respuesta metabólica al tratamiento.

El seguimiento debe incluir evaluación clínica, analítica y estudios por imagen. El PET/CT es la herramienta más precisa para controlar la respuesta y detectar recaídas. Se recomienda realizarlo cada 3–6 meses los primeros 2 años y luego cada 6–12 meses hasta completar 5 años.

La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 2–3 años, por lo que el control temprano es esencial. La vigilancia también debe incluir evaluación ortopédica en casos con secuelas óseas o fracturas previas.

PERSPECTIVAS ACTUALES

El uso combinado de PET y RM (PET-MRI) promete mejorar la evaluación de la respuesta precoz y la diferenciación entre enfermedad activa y fibrosis. Además, la inteligencia artificial se está explorando para identificar patrones radiológicos predictivos de respuesta y recaída.

La integración de plataformas moleculares y de imagen puede permitir la estratificación precisa de los pacientes y optimizar el tratamiento individualizado, especialmente en casos pediátricos o refractarios.

El futuro del tratamiento del PBL está orientado a la personalización terapéutica. Las terapias dirigidas basadas en alteraciones moleculares específicas están en fase de investigación. Entre ellas destacan los inhibidores de BTK (ibrutinib), lenalidomida, CAR-T anti-CD19.

El uso de anticuerpos bispecíficos (anti-CD20/CD3) representa una alternativa prometedora, especialmente en pacientes refractarios o con recaída. Asimismo, los estudios con inhibidores de histona deacetilasas (HDAC), BCL2 y PI3K están en desarrollo.

La colaboración internacional y la creación de registros específicos para esta enfermedad permitirán una mejor caracterización y personalización del tratamiento en el futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanavos T. et al. Primary Bone Lymphoma: A Review of the Literature with Emphasis on Histopathology and Histogenesis. *Diseases*. 2023;11(42).
2. Barz M. et al. Spinal Manifestation of Malignant Primary and Secondary Bone Lymphoma. *Curr Oncol*. 2021;28(5):3891–3899.
3. Zhang M. et al. Primary lymphoma of bone in children: Three case reports and literature review. *Pediatric Discovery*. 2023;1:e15.
4. Abeyakoon C. et al. Clinical characteristics and disease outcomes of primary bone lymphoma in the rituximab era. *Leukemia & Lymphoma*. 2025.
5. Messina C. et al. Primary and Secondary Bone Lymphomas. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(3):235–246.
6. Ng VY. Primary (Malignant) Lymphoma of Bone. *Medscape Reference*. Updated 2023.
7. WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed.
8. Utility of F-18 FDG PET/CT on the evaluation of primary bone lymphoma Wang, Li-juan et al. *European Journal of Radiology*, Volume 84, Issue 11, 2275–2279.
9. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol*. 1997;8(8):727–737.
10. Oertel S, et al. Radiotherapy of osseous lymphomas: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2004;24(5B):3123–3130.
11. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer*. 2006;106(12):2652–2656.

NOTAS



Moderador:

Dr. Guillermo Rodríguez García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Viernes, 23 de mayo - MESA 1:

LINFOMAS AGRESIVOS PRIMARIOS

Linfoma testicular primario

Dra. María del Carmen Martínez Losada

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba



INTRODUCCIÓN:

El linfoma testicular primario (LTP) es una forma infrecuente y agresiva de linfoma no hodgkin (LNH) extranodal, que supone el 5% de las neoplasias malignas testiculares y del 1% al 2% de los casos de LNH. Con una edad media al diagnóstico de 66-68 años, el LTP es la neoplasia testicular más frecuente en varones mayores de 60 años y su incidencia anual se estima de 0,09 a 0,26 cada 100.000/habitantes.

Desde el punto de vista fenotípico, este tipo de neoplasia muestra características post-centrogerminal, con fuerte coexpresión de MYC y BCL-2 (doble positivo). Este tipo de neoplasia presenta un tropismo característico por territorios santuario (por ejemplo, SNC, suprarrenal) en su diseminación y este evento condiciona el pronóstico. La detección de infiltración del LCR por métodos ultrasensibles como la identificación de mutaciones en el ADN tumoral circulante es un reto actual para el diagnóstico precoz de la diseminación al SNC. A nivel de los subtipos genéticos del LBDCG se encuadra dentro del MCD, que asocia mutaciones en CD79B, MYD88 y TBL1XR1.

La presentación típica consiste en una masa testicular firme, indolora sin preferencia por ningún lado, inseparable del testículo afectado, con hidrocele en el 40% de los casos. La afectación bilateral sincrónica supone del 6% al 10% de los casos. Los síntomas constitucionales al diagnóstico son infrecuentes, pero si están presentes, sugieren fuertemente una afectación sistémica, que está presente entre el 20%-30% de los pacientes.

Aunque hay pocos datos sobre los factores de riesgo, la infección por VIH es uno de ellos, presentando con mayor frecuencia localizaciones primarias extraganglionares, incluido el testículo. Los pacientes VIH-positivos son más jóvenes, siendo más frecuente la histología inmunoblástica, plasmablástica o de tipo Burkitt.

DIAGNÓSTICO:

Las modalidades de imagen que pueden ayudar al diagnóstico incluyen la ultrasonografía, que muestra áreas focales o difusas de hipoecogenicidad con hipervascularidad en un testículo agrandado, y la resonancia magnética, que permite la evaluación simultánea de ambos testículos, los espacios

paratesticulares y el cordón espermático. Cuando se sospecha LTP, la orquiectomía inguinal es de elección para una muestra patológica adecuada.

Para el estudio de extensión, se recomienda PET/TAC y biopsia de médula ósea cuando el PET es negativo, al igual que para el resto de LBDCG. Además, análisis del LCR por citología y citometría de flujo +/- resonancia magnética cerebral. Al igual que con otras formas de LNH, el sistema de estadificación es de Ann Arbor. Los pacientes con afectación bilateral aislada tienen un pronóstico similar al de los pacientes con enfermedad en estadio I/II; por lo tanto, las recomendaciones son considerar estos casos como estadio I. Por otro lado, los pacientes con LTP en estadio III/IV pueden considerarse idénticos a los pacientes con LBDCG ganglionar sistémico con afectación testicular secundaria. La distinción entre ambas entidades es difícil porque normalmente no se puede decir de forma retrospectiva si la masa testicular era realmente el foco inicial de la enfermedad, siendo el pronóstico de ambos similar.

FACTORES PRONÓSTICOS:

Se han descrito numerosos factores pronósticos para la LTP, en gran parte derivados de pequeñas series retrospectivas, que a menudo incluían pacientes que tenían enfermedad diseminada con afectación testicular. Así, aunque el IPI y sus componentes se han descrito con frecuencia como factores pronósticos, son marcadores indirectos de una carga tumoral elevada y de enfermedad diseminada. Para la mayoría de los pacientes con LTP que presentan enfermedad en estadio limitado, el IPI suele ser <2 y, por lo tanto, tiene una utilidad pronóstica limitada. Una característica particular es el patrón temporal de recaídas continuas, incluso hasta 15 años después del tratamiento inicial, produciéndose a menudo en múltiples localizaciones extraganglionares, incluyendo SNC, testículo contralateral, pulmón, tejidos blandos, glándulas suprarrenales, hígado y médula ósea. La incidencia bruta de afectación del SNC es más frecuente que en el LBDCG ganglionar, siendo más a menudo en parénquima.

Los marcadores pronósticos adversos para la supervivencia libre de enfermedad son: edad >70 años, estadios avanzados, síntomas B, ECOG >1 , >1 área extranodal afecta, afectación de área extranodal diferente a testículo, diámetro tumoral >10

cm, LDH elevada, aumento de b2-microglobulina, hipoalbuminemia, afectación testículo izquierdo.

TRATAMIENTO Y RESULTADOS:

Históricamente, el resultado del LTP ha sido inferior al del LD-CBG ganglionar. La orquiectomía sola está indicada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, pero los resultados de los pacientes tratados sólo con cirugía y/o radioterapia son malos. Se han utilizado muchas estrategias de quimioterapia, pero la rareza del tumor ha impedido realizar comparaciones prospectivas aleatorizadas entre estrategias de quimioterapia. El pronóstico de los pacientes con LTP ha ido mejorando gradualmente y actualmente se considera que el esquema **CHOP con rituximab** a intervalos de 21 días proporciona los mejores datos de SG y SLP. Los intentos de mejorar este resultado con la adición de bleomicina, el aumento de dosis o el uso de estrategias más intensivas como hiper-CVAD, se han limitado a pequeñas series retrospectivas que no demostraron ninguna mejora apreciable.

No esta bien definida la pauta óptima de **profilaxis del SNC**. En un estudio retrospectivo nórdico se objetivaron los buenos resultados de administrar profilaxis sistémica intravenosa combinada con el tratamiento de inducción en comparación con R-CHOP sólo, especialmente en pacientes de 70 años o mayores, al diagnóstico. En este estudio la profilaxis intratecal del SNC no tuvo impacto en los resultados. Sin embargo, otros estudios basados en la profilaxis intratecal del SNC tuvieron tasas de recaída en el SNC iguales o inferiores concluyendo que es un tema que aún no está bien consolidado.

Los primeros estudios de LTP incluyeron pacientes tratados sólo con orquiectomía y RT locorregional y se asociaron con altas tasas de recaída. El uso de RT sola para LPT se consideraría sólo para pacientes que rechazan o no son aptos para quimioterapia sistémica. En la serie del IELSG, la recaída testicular supuso un 45% de los 195 fracasos del tratamiento, con una incidencia a 15 años de recaída testicular contralateral del 42% en ausencia de irradiación escrotal. La radiación escrotal profiláctica se asoció a una reducción significativa de la incidencia de recaída testicular ($P = 0,011$) y a una mejora tanto de la SLP a 5 años (70% frente a 36%; $P = 0,00001$) como de

la SG (66% frente a 38%; $P = 0,00001$). Por tanto, en todos los pacientes con intención curativa se debe plantear siempre la **radiación de testículo contralateral**.

El pronóstico de los pacientes con LTP que experimentan una recaída es malo, asociado a alta frecuencia de recaídas en el SNC y la edad avanzada del paciente promedio, que presenta comorbilidades que impiden estrategias de rescate agresivas.

En **conclusión**, las principales recomendaciones internacionales son orquiectomía de la masa inicial seguida de inmunoterapia de inducción con seis ciclos de RCHOP o similar cada 21 días. Se recomienda como profilaxis del SNC el uso de quimioterapia sistémica intravenosa a dosis que atraviese barrera hematoencefálica, tales como metotrexato a altas dosis o citarabina a altas dosis y/o quimioterapia intratecal, además de radiación o resección del testículo contralateral.

BIBLIOGRAFIA:

1. Umberto Vitolo, Annalisa Chiappella, Andrés J M Ferreri et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011 Jul 10;29(20):2766-72.
2. Jennifer C Ho¹, Bouthaina S Dabaja¹, Sarah A Milgrom et al. Radiation therapy improves survival in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2833-2844.
3. Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, Mochizuki K et al. High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: Immunohistochemical and genetic analyses. *Pathol Int*. 2015 Oct;65(10):528-35.
4. Conconi A, Chiappella A, Ferreri AJM et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2024 Mar 26;8(6):1541-1549.
5. Twa DDW, Mottok A, Savage KJ, Steidl C. The pathobiology of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: Implications for novel therapies. *Blood Rev*. 2018 May;32(3):249-255.
6. Deng L, Xu-Monette ZY, Lohgavi S, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. *eukemia*. 2016 Feb;30(2):361-72.
7. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014 Jan 23;123(4):486-93.
8. Linfomas 360°. ISBN: 978-84-125780-8-9.

NOTAS



Moderador:

Dr. Guillermo Rodríguez García

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Viernes, 23 de mayo - MESA 1:

LINFOMAS AGRESIVOS PRIMARIOS

Linfoma primario de mama

Dr. Antonio Miguel Navarro Castro

Hospital Universitario San Cecilio, Granada



El cáncer de mama afecta a millones de mujeres en el mundo y es una de las principales causas de muerte precoz.

El cáncer de mama deriva del tejido epitelial o estromal del parénquima mamario, mientras que el linfoma primario surge del tejido linfóide de la mama.

Los criterios diagnósticos de PBL fueron propuestos por Liao y Wiseman en 1972 que establecen que la presentación inicial del linfoma es la mama, sin historia previa ni evidencia de enfermedad diseminada en los 6 meses desde el diagnóstico. El diagnóstico se confirma mediante biopsia de los tejidos mamarios. Se admite la afectación ganglionar axilar ipsilateral.

Esta definición excluye aquellos linfomas que de forma secundaria afectan a la mama.

- Representan <1% de todos LNH.
- <0.5% de todos los tumores de mama.
- Afectan a mujeres.
- 11% son bilaterales

Los linfomas primarios de mama no tienen ni clínica ni imagen característica, siendo indistinguibles de otros tumores de mama.

La mayoría son linfomas de fenotipo B (90%):

- DLBCL (50%)
- Folicular
- Marginal
- Burkitt

Linfomas de fenotipo T (10%)

Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)

- ALK positivo
- ALK negativo asociado a prótesis (BIA-ALCL): Ha aumentado su incidencia en las últimas dos décadas asociado a los implantes mamarios texturizados.

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTE MAMARIO (BIA-ALCL)

El BIA-ALCL es un linfoma que aparece en pacientes portadoras de implantes mamarios texturizados. La incidencia acumulada a los 14 años es de 3,3 casos por 1000 implantes.

La presentación más habitual es la presencia de un seroma localizado entre el implante y la cápsula. Sólo el 10% de los seromas tardíos son secundarios a BIA-ALCL.

En cuanto al diagnóstico:

Ante la presencia de un seroma de aparición tardía por ecografía mamaria y axilar realizaremos una punción con aguja fina para aspiración completa del líquido, debiendo obtener al menos 50 cc. que se remitirán a anatomía patológica para su estudio citológico e inmunohistoquímico y a citometría de flujo para realización de inmunofenotipo.

Las células tumorales son células grandes (unos 5 veces el tamaño de un linfocito normal), con núcleos arriñonados, a veces segmentados con nucléolos evidentes y citoplasma amplio y eosinófilo que expresan fuertemente CD30, positividad variable para resto marcadores T y negatividad para marcadores B y ALK. Presentan reordenamiento del TCR.

En cuanto al estadiaje se utiliza el sistema TNM:

- Estadio I: Las células tumorales se detectan en el líquido intracapsular y pueden infiltrar la capsula (T1-T3).
- Estadio IIA: Las células tumorales afectan al tejido mamario (T4)
- Estadio IIB: Afectación ganglionar locoregional única (T1-T3 N1 M0)
- Estadio III: Afectación ganglionar múltiple (T4 N1-2 M0)
- Estadio IV: Afectación a distancia (M1).

Una vez confirmado el diagnóstico, previo a la cirugía realizaremos una resonancia mamaria y un PET-TAC.

En estadio IA-IB el tratamiento recomendado es la capsulectomía en bloque y la retirada de implante. Se recomienda también la retirada de la prótesis contralateral por existir un 2-4 % de linfomas incidentales.

En estadios 1C-2A, o si capsulectomía incompleta o invasión de pared torácica se recomienda radioterapia por el riesgo de recidiva local (24-36 Gy)

En estadios IIB-IV: Los regímenes de inmunoterapia recomendados son CHOP, Brentuximab-CHP.

COCLUSIONES:

Los linfomas anaplásicos de mama asociados a implantes mamarios presentan muy buen pronóstico en estadios localizados, por lo que es fundamental la detección precoz de los mismos. Por ello se hace necesario una buena educación sanitaria de las pacientes portadoras de los implantes texturizados con el fin de que sepan reconocer los signos de alarma asociados al linfoma.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Guía NCCN versión 1.2025 Breast Implant-Associated ALCL.
2. Pina-Oviedo, S; Ortiz-Hidalgo C; Carballo-Zarate, AA. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: Current concepts and molecular pathogenesis of a heterogeneous group of large T-cell lymphomas. *Cancers* 2021, 13,4667-4667.
3. Turton,P; El-Sharkawi,D; Lyburn, Iain; Sharma ,Bhupinder et al. UK guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma on behalf of the medicines and healthcare products regulatory p agency plastic, reconstructive and aesthetic surgery expert advisory group. *BJH* 2021, 192, 444-458
4. James, ER; Miranda, RN; Turner, SD. Primary lymphomas of the breast: A Review. *JPRAS* 2022, 127-143

NOTAS



Moderadora:

Dra. Francisca Almagro Torres

Hospital Universitario de Jaén

Viernes, 23 de mayo - MESA 2:

LINFOMA DE HODGKIN, NOVEDADES

Controversias de 1ª línea guiada por PET vs no guiada en estadios avanzados

Dra. Francisca Hernández Mohedo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada



El Linfoma de Hodgkin Clásico (LHc) supone entre un 10-11% de las neoplasias linfoides, siendo una entidad altamente curable con esquemas basados en poliquimioterapia, por lo que en la última década la tendencia ha sido utilizar estrategias adaptadas al riesgo, guiadas por PET interim, con el fin de reducir toxicidad¹.

A pesar de las altas tasas de curación alcanzadas, pacientes en estadios avanzados, definidos como III-IV, según EORTC/GELA, o III-IV y IIB con factores de riesgo, como masa Bulky y/o enfermedad extranodal según GHSG y con alta carga tumoral en PET basal, tienen un pronóstico más desfavorable y las probabilidades de curación no son tan elevadas (75-80%)^{1,2}.

Las estrategias guiadas por PET interim han puesto en evidencia la pérdida de capacidad predictiva del modelo clásico IPS-7 de Hasenclever (alto riesgo definido como IPS $\geq$ 4), lo que ha impulsado nuevos modelos, como el simplificado IPS-3, publicado en 2015 por Eastern Cooperative Oncology Group, en el que análisis multivariante, sólo edad, estadio y hemoglobina, mantiene capacidad predictiva en supervivencia global (SG) y edad y estadio en supervivencia libre de progresión (SLP)³, o más recientemente en 2023, el A-HIPI (advanced-stage HL International prognostic index), desarrollado por el consorcio Hodgkin Lymphoma International Study for Individual Care (HoLISTIC), a su vez, validado por varios grupos europeos para pacientes menores de 65 años, muestra como factores pronósticos independientes edad, sexo, estadio, enfermedad bulky, recuento de linfocitos, hemoglobina y albúmina, todas ellas como variables continuas y parece mejorar la capacidad predictiva de IPS7 a nivel de SG, aunque no a nivel de SLP^{4,5}.

Estos datos ponen en evidencia la necesidad de más estudios prospectivos que incluyan factores dinámicos, que no están incluidos en los modelos predictivos clásicos, como la selección de quimioterapia inicial y modificación posterior del tratamiento guiado por PET interim, además de incorporar parámetros metabólicos subrogados de carga tumoral (VMTT y TLG) y nuevos biomarcadores, como el ADN libre circulante plasmático, que nos permitan mejorar en la estratificación de riesgo y personalizar el abordaje de pacientes con LHc en estadios avanzados en primera línea^{2,6}.

El tratamiento estándar con esquemas ABVD o BEACOPP-escalado guiados por PET, se fundamenta en los ensayos clíni-

cos fase 3 basados en ABVD (RATHL TRIAL) o en BEACOPP (HD18 y AHL2011/LYSA trial), con posibilidad de desescalado, para reducir la toxicidad o escalado, en función de la respuesta alcanzada en PET-2, lo que no se traduce en inferior eficacia, SG ni SLP^{1,2}. Si bien, el esquema BEACOPP-escalado ha demostrado superioridad frente a ABVD en términos de SG (beneficio en SG a 5 años del 10%), también se asocia a elevada toxicidad gonadal y riesgo de secuelas y segundas neoplasias en largos supervivientes, no siendo recomendado en mayores de 60 años y/o pacientes con comorbilidades, además supondría sobretratar a un 70% de pacientes, que podrían ser curados con ABVD. Por todo ello en Europa, Estados Unidos y en nuestro medio, el estándar terapéutico en primera línea ha sido ABVD^{1,2}.

La reciente incorporación de nuevos agentes (Brentuximab o Nivolumab) en primera línea en estadio avanzados, en combinación con quimioterapia, ha cambiado el paradigma de tratamiento, con resultados superiores a los esquemas clásicos en estudios randomizados fase 3, como el esquema A+AVD vs. ABVD (ECHELON-1), BrECADD vs. BEACOPP (HD21) o Nivo-AVD vs. BV-AVD (SWOG S-1826)^{1,2}.

De todos estos estudios pivotaes, del que tenemos datos más maduros es del esquema ECHELON-1 para estadios avanzados III-IV, con datos de seguimiento a 7 años, que muestran un perfil de eficacia superior al estándar ABVD, con SLP a 7 años del 82.3% (95% IC, 79.1-85.0) para BV-AVD vs. 74.5% (95% IC 70.8-77.7; HR 0,68 (95% IC 0.53-0.86; p=0.001) para ABVD y a nivel de SG con BV-AVD del 93.5% (95% IC 91.1-95.2) vs. 88.8% con ABVD (95% IC 85.8 -91.1), con una reducción del riesgo de progresión, HR 0.62 (95% IC 0.42 -0.90; p=0.01), el análisis por subgrupos muestra ventajas en SG en todos ellos y un buen perfil de seguridad, si bien se asocia a un incremento en neuropatía periférica (19% vs. 9%), neutropenia febril (19% vs. 11%) y necesidad de profilaxis primaria con G-CSF. Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar fue inferior en rama BV-AVD, esto no refleja el manejo actual con eliminación de Bleomicina tras 2º ciclo en PET2 negativos (RATHL trial)¹. Un subanálisis de este estudio mostró que el mayor beneficio se alcanzaba en pacientes <60 años, estadio IV y de alto riesgo IPS, lo que ha dado lugar a su aprobación por la EMA para estadios IV Ann-Arbor (grado de recomendación A)^{1,7,8}.

Más recientemente, el ensayo clínico randomizado fase 3, HD21, compara BrECADD vs eBEACOPP, en pacientes con LHC en estadios avanzados, definidos como III-IV y IIB, con al menos un factor de riesgo: enfermedad bulky mediastínica y/o enfermedad extranodal, siendo uno de los criterios de exclusión edad superior a 60 años. Este esquema es guiado por PET-2 interim (BrECADD × 2: PET Interim, seguido de 2 ciclos si PET2-/4 ciclos si PET2+), plantea como dos objetivos co-primarios: mejor tolerancia (morbilidad relacionada con tratamiento) y no inferioridad en SLP frente a BEACOPP (predefinida como margen inferior al 6%) y un posterior análisis de superioridad si se alcanzaba objetivo de no inferioridad. Se incluyen 1500 pacientes, 749 asignados a BrECADD y 751 a eBEACOPP y 1482 pacientes en el análisis por intención de tratar (ITT). La mediana de edad de los pacientes fue de 51 años (rango: 24-42) ⁹.

La morbilidad relacionada con el tratamiento fue significativamente inferior en rama experimental BrECADD (42%) vs. eBEACOPP (59%); riesgo relativo: 0,72 [IC del 95%: 0,65-0,80]; $p < 0,0001$). La incidencia de fiebre neutropénica grado ≥ 3 fue similar (21% eBEACOPP vs. 28% BrECADD) y no se observan diferencias en grado de neuropatía periférica (2% grado ≥ 2 tras 1 año de finalizado tratamiento) en ambas ramas ⁹.

Un 64% de los pacientes de ambas ramas alcanzan PET-2 negativo y reciben sólo 4 ciclos, con similar tasa de RC (80% y 82%) y similar % de pacientes reciben RT de consolidación (15%). En los pacientes PET-2 positivo, un 43% reciben los 6 ciclos de BEACOPP a dosis plenas vs. 67% en grupo BrECADD ⁹.

Tras una mediana de seguimiento de 48 meses, BrECADD mejora la SLP estimada a 4 años 94,3 % (IC 95 %: 92,6-96,1) vs. 90,9 % (IC 95 %: 88,7-93,1) para eBEACOPP, con hazard ratio de 0,66 (0,45-0,97; $p = 0,035$). Sin diferencias en SG estimada a 4 años, 98,6% (95% IC 97,7-99,5) para BrECADD y 98,2% (95% IC 97,2-99,3) para eBEACOPP. Los autores concluyen que BrECADD es mejor tolerado y más eficaz que la eBEACOPP en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con LHC en estadio avanzado y como valor añadido de este estudio, BrECADD guiado por PET-2 logra altas tasas de respuesta, y la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con cuatro ciclos ⁹.

Un aspecto relevante observado es que PET-2 negativo se asoció a ventajas en SLP en ambos grupos, 96.8% (95% CI 95.0-98.5) y HR 0.41 [0.21-0.77] para BrECADD y 92.9% (90.4-95.4) y HR 0.65 [95% CI 0.39-1.09] para eBEACOPP. Mientras que pacientes PET-2 positivos muestran una SLP a 4 años del 90.3% (86.6-94.3) y 87.8% (83.4-92.4), respectivamente. Para el subgrupo de pacientes con estadio Ann Arbor III and IV, la SLP a 4 años fue del 93.9% (91.9-95.9) BrECADD y 91.0% (88.7-93.4) eBEACOPP, respectivamente ⁹.

Los datos de SLP en pacientes PET-2 positivos de ensayo H21, superan a los publicados previamente, y confirman la necesidad de estrategias personalizadas, guiadas por PET interim. Si bien el ensayo ECHELON-1 (NCT01712490) no aplica una estrategia guiada por PET y muestra superioridad de BV-AVD vs. ABVD con SLP a 6 años del 82.3% (95% CI 79.1-85.0), comparativamente HD21 supondría una ventaja en SLP a favor de BrECADD del 10% en seguimiento a 3 años. En base a los datos publicados, actualmente en curso una fase 2 para pacientes 61-75 años con BrECADD ⁹.

Otro estudio fase 3 recientemente publicado por Alex Herrera y col, SWOG S-1826 (Nivolumab-AVD vs BV-AVD), para pacientes con estadios avanzados (III y IV), con amplio rango de edad (≥ 12 años; rango 12-83) y objetivo primario SLP. Se incluyen 994 pacientes, 496 N-AVD y 498 BV-AVD. Con una mediana de seguimiento de 2,1 años, el esquema N-AVD muestra resultados muy favorables en cuanto a eficacia y tolerabilidad, y superioridad en SLP a 2 años para esquema experimental, 92% (95% IC, 89 a 94) con N+AVD vs. 83% (95% IC, 79 a 86) con BV+AVD, con HR para progresión o muerte de 0.45 (95% IC, 0.30 a 0.65), sin diferencias en SG a 2 años 99% N+AVD vs. 98% BV+AVD (HR, 0.39; 95% IC, 0.15 to 1.03). La superioridad de esquema N-AVD en SLP se mantiene en subanálisis por subgrupos de edad, estadios III y IV e IPS score. Los efectos adversos inmunomediados fueron infrecuentes con nivolumab; mientras que un mayor número de pacientes en rama de BV-AVD discontinúan tratamiento (22% vs. 9,4%) y menos del 1% reciben RT al final de tratamiento (opcional según protocolo, si persistencia de captación residual)⁹. La evidencia reciente de ensayos aleatorios realizados por el Grupo Alemán de Estudio de Hodgkin (GHSG) demuestra una fuerte correlación entre la SLP y SG (r de Pearson: 0,72-0,83), lo que sugiere

que la SLP puede servir como un subrogado fiable de la SG en ensayos clínicos de LHc ¹⁰.

Por último, hay diferencias importantes en el diseño de los ensayos ECHELON-1, HD21 y SWOG -1826, que impiden realizar una comparación indirecta entre ellos, como la definición de estadio avanzado (III y IV) en ECHELON-1 y SWOG-1826, mientras que en HD21 también se incluye estadio IIB, rango de edad, inferior a 60 años en HD21 vs. ≥12 años en SWOG S-1826, estrategias no guiadas por PET Interim (ECHELON-1 y SWOG S1826) vs. guiadas por PET en HD21 y uso opcional de RT de consolidación. Si bien, en pacientes adolescentes y de edad superior a 60 años “fit”, el perfil de seguridad y eficacia es más favorable N-AVD frente BV-AVD o BrECADD, y como ventaja adicional se reduce significativamente la exposición a RT de consolidación (<1% N+AVD vs. 14% BrECADD).

En la actualidad, hay en curso distintos ensayos fase 2, como BrECADD en mayores de 60 años, COBRA, con PET precoz tras 1º ciclo de BV-AVD y escalado a BrECADD en PET positivos o en combinación con Nivo-BV-Doxorrubicina y Dacarbacina, así como estudios en vida real con nuevos agentes guiados por PET interim, que exploran las estrategias óptimas, si bien, en la actualidad emergen como nuevo paradigma en primera línea, en LHc en estadio avanzado, esquemas basados en combinación con Bruntuximab o Nivolumab (ECHELON-1, HD21, y SWOG S-1826). Se requieren datos más maduros para poder establecer cuál de estas es la mejor secuencia terapéutica en primera línea y en recaídos/refractarios ¹¹⁻¹³.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hodgkin Lymphoma. Version 2.2025
2. Adam Phillip Gordon Braun & Alex Herrera. Advanced stage classical Hodgkin lymphoma (cHL): biology, clinical features, therapeutic approach, and management at relapse. *Leukemia & Lymphoma* 2024, 65:14, 2088-2095
3. Catherine S Diefenbach ¹, Hailun Li ², Fangxin Hong. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(4):530-8. doi: 10.1111/bjh.13634. Epub 2015 Sep 7.
4. Rodday AM, Parsons SK, Upshaw JN et al (2023) The Advanced-Stage hodgkin lymphoma international prognostic index: development and validation of a clinical prediction model from the holistic consortium. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):2076-2086. doi: 10.1200/JCO.22.02473.
5. Jørgensen RK, Eloranta R, Christensen S JH, et al (2023) Age-Based validation of the Advanced-Stage hodgkin lymphoma international prognostic index (A-HIPI) in a Real-World Danish study: suboptimal performance in older patients. *Blood* 2023 (142):4455.
6. Tutino F, Puccini G, Linguanti F, et al. Baseline metabolic tumor volumen calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin Lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. *Nuc Med Com*. 2021;42(3):284-91
7. Stephen M Ansell, J Radford, JM Connor, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387(4):310-320
8. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e410-e421.
9. Peter Borchmann, Justin Ferdinandus, Gundolf Schneider, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet Vol* 404 July 27, 2024
10. A.F. Herrera, M. LeBlanc, S.M. Castellino, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2024, 391(15):1379-1389
11. Bröckelmann PJ, Müller H, Fuchs M et al (2024) Correlation between progression-free and overall survival in patients with hodgkin lymphoma: a comprehensive analysis of individual patient data from randomized German hodgkin study group (GHSG) trials. *Ann Oncol*. 2025 Apr;36(4):393-402. doi: 10.1016/j.annonc.2024.12.009
12. Chiara Rusconi, Angelica Barone, Andrea Visentin, et al. Interim-PET predicts progression-free survival in stage IV Hodgkin lymphoma treated with upfront brentuximab vedotin-AVD. *Leuk Lymphoma* 2025 May;66(5):879-887.
13. Hun Ju Lee, Rod Ramchandren, Judah Friedman, et al. Brentuximab vedotin, nivolumab, doxorubicin, and dacarbazine for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2025; 145(3): 290-299.



Moderadora:

Dra. Francisca Almagro Torres

Hospital Universitario de Jaén

Viernes, 23 de mayo - MESA 2:

LINFOMA DE HODGKIN, NOVEDADES

Linfoma de Hodgkin en recaída/refractariedad: Updates ISH13

Dra. Eva Domingo Domenech

ICO Hospitalet, Barcelona



El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica poco frecuente, con una distribución bimodal en cuanto a la edad de aparición, observándose un primer pico entre los 15 y los 30 años y un segundo en mayores de 55 años. La mayoría de los pacientes se cura con esquemas de quimioterapia y radioterapia, aunque entre un 20% y un 25% experimentarán una recaída o presentarán una enfermedad primariamente refractaria (R/R). La mediana de edad de los pacientes con LH en recaída se sitúa típicamente en la treintena. Esta edad relativamente joven implica que, además de seleccionar la siguiente estrategia de rescate, el equipo tratante debe considerar modalidades terapéuticas capaces de proporcionar un control duradero e idealmente la curación.

Si bien la terapia de altas dosis seguida de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) puede lograr la curación en aquellos pacientes que responden a tratamientos de rescate, únicamente alrededor de la mitad alcanzará un control duradero de la enfermedad. En la última década, la introducción de nuevos agentes, especialmente brentuximab vedotina (BV) y los inhibidores de puntos de control inmunológico (CPI), ha revolucionado el abordaje terapéutico de los pacientes con LH R/R. Más recientemente, estos fármacos se han incorporado rápidamente a líneas más precoces de tratamiento, incluyendo la consolidación tras el TASPE, el tratamiento de rescate previo al trasplante y los esquemas de primera línea.

El anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 BV, fue aprobado por la FDA en 2011 para el tratamiento del LH en recaída, en 2015 como mantenimiento tras el TASPE en pacientes de alto riesgo, y en 2018 como parte del tratamiento de primera línea en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina en estadios avanzados de LH. Aunque el papel de BV en el tratamiento del LH R/R está consolidado, actualmente

dada su incorporación en la primera línea, su papel como re-tratamiento en monoterapia o combinación con esquemas de quimioterapia de rescate en la R/R supone un nuevo escenario a investigar, sobre todo por la existencia de los CPIs.

Los CPIs han demostrado una alta eficacia y un perfil de toxicidad favorable cuando se combinan con esquemas quimioterápicos basados en doxorubicina, vinblastina y dacarbazina en pacientes sin tratamiento previo. Asimismo, representan una opción eficaz en escenarios de enfermedad R/R. En pacientes candidatos a TASPE, la combinación de pembrolizumab con gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina liposomal ha mostrado una eficacia destacada como régimen previo al trasplante. En pacientes no elegibles para TASPE o que recaen tras el mismo, tanto pembrolizumab como nivolumab en monoterapia han demostrado ser opciones eficaces incluso tras múltiples líneas terapéuticas, consolidándose como un componente esencial del manejo del LH.

La creciente utilización de estos tratamientos ha conducido a una disminución en el uso tanto del TASPE, como del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes con LH R/R.

Todo y la alta tasa de respuestas obtenidas con BV y los CPIs, un porcentaje de pacientes será R/R a ambas estrategias, considerándose doble refractarios. Para estos pacientes se están desarrollando múltiples estrategias terapéuticas que incluyen anticuerpos bi-específicos (ej AFM13), terapias con CART anti CD30 y nuevas moléculas diana.

En esta revisión se analiza el papel cambiante de BV y los CPIs en el manejo del LH, así como los estudios en curso que buscan definir su uso óptimo. También revisaremos la definición de paciente doble refractario, y cuales son las estrategias actuales en desarrollo para estos pacientes.

Moderadoras:

Dra. María Sánchez de Castro

Hospital Universitario de Jaén



Dra. Remedios Gómez Núñez

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería



Viernes, 23 de mayo - MESA 3:

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso 1:

Toreando al linfoma multirrefractario

Sra. Beatriz Rossi Vargas

Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz



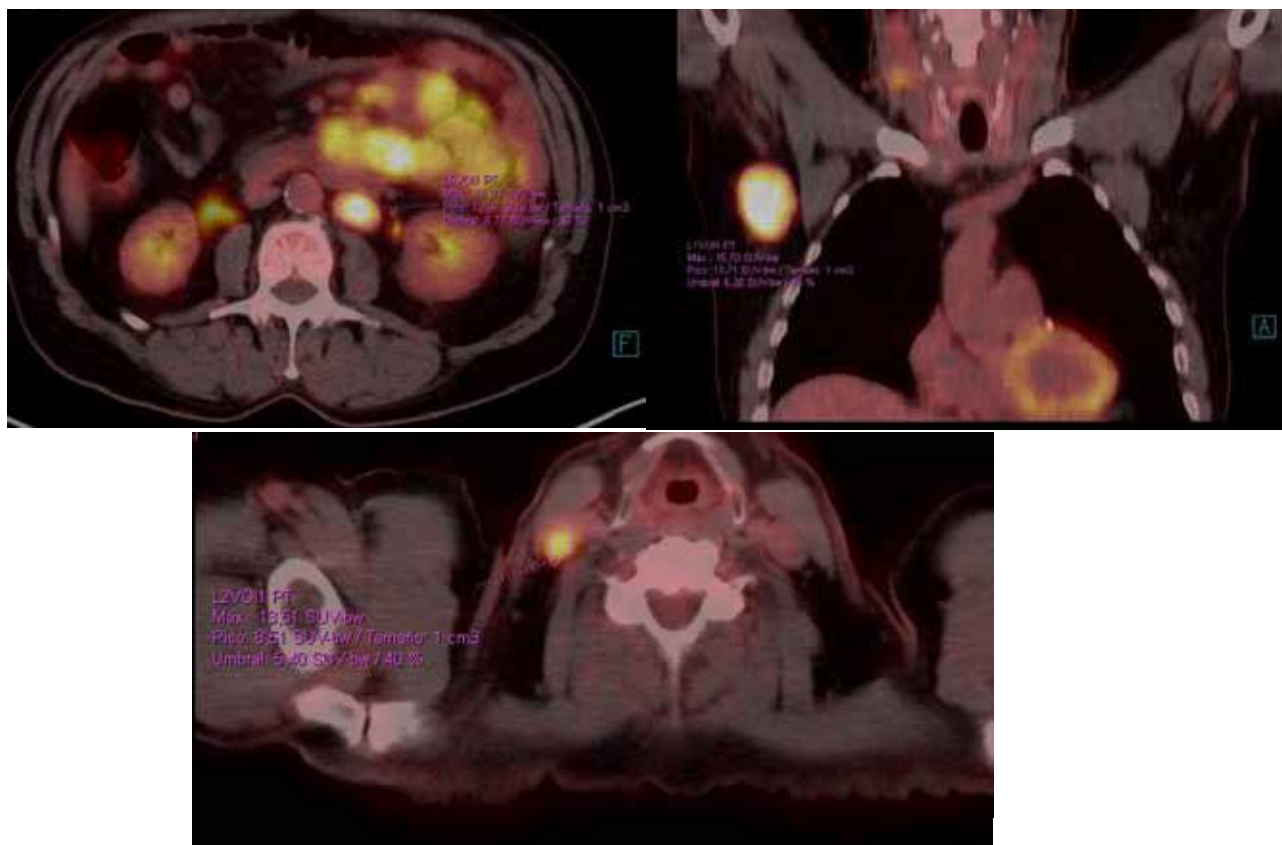
Paciente de 71 años, torero de profesión, que en noviembre de 2020 consulta por aparición de adenopatía laterocervical derecha de unos 2cm. No presentaba síntomas B al diagnóstico. Se realiza TAC de cuello y tórax donde se observa cuadro poliadenopático (cervical, axilar y retroperitoneal).

Analíticamente el paciente presentaba una LDH en 242, B-2 microglobulina en 2.38 con hemograma normal. Se realiza

BAG de adenopatía axilar derecha, se confirma el diagnóstico de LDCGB. Perfil de inmunohistoquímica: cd20+, cd10+, cd23-, BCL2+, BCL6+, ciclinaD1-, cd79+, MUM1-, cd30- y Ki67+ (85%).

En PET TAC (figura 1) se objetiva afectación adenopática supra e infradiaphragmática, destacando masa bulky mesenérica con probable infiltración intestinal por contigüidad (5.9x10x7.7cm y SUVmáx 15.1g/mL).

Figura 1



Se confirma el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes b centro germinal (OMS 2017), estadio IIIXE (masa bulky mesentérica y posible afectación intestinal por continuidad. IPI intermedio bajo, IPlae intermedio-bajo, NCS-IPI riesgo intermedio.

Se inicia tratamiento con R-CHOP sin incidencias. Tras 4 ciclos se realiza PET/TAC de reevaluación compatible con muy buena respuesta metabólica (parcial a nivel Mesentérico DS4).

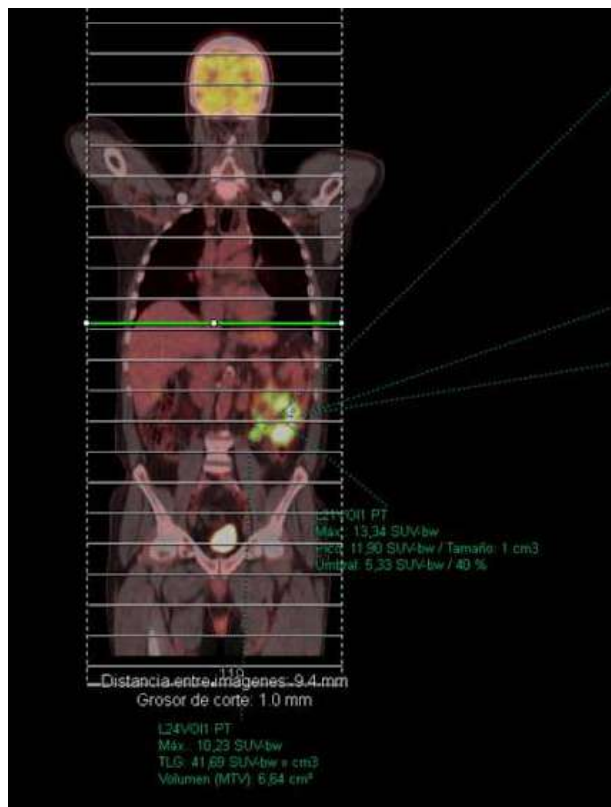
El paciente recibió 6 ciclos de R-CHOP y 2 dosis de rituximab adicionales. Se realizó PET TAC tras finalizar el tratamiento objetivándose una respuesta metabólica completa (mayo 2021). Se realiza seguimiento en consulta sin grandes incidencias. En diciembre de 2021 el paciente ingresa ante cuadro de melenas y dolor en hipocondrio izquierdo de 1 mes de evolución. En endoscopia digestiva alta no se observan lesiones sangrantes. Se realiza TAC toracoabdominal en el que se objetiva una masa mesentérica situada en vacío izquierdo de unos 10x7 cm de diámetro, con áreas hipodensas por necrosis englobando asas intestinales, cuadro compatible con recaída de su linfoma.

Se solicita PET TAC (figura 2) que confirma la recidiva: "Cuatro masas hipermetabólicas de nueva aparición en el flanco izquierdo, destacando una de mayor tamaño que envuelve asas intestinales y presenta captación heterogénea en relación con áreas necróticas, y medidas aprox. de 5.9 x 8.4 x 9 cm y SUVmáx 13.3".

Dado que el paciente presenta buen estado general (ECOG 0), se plantea tratamiento de rescate con R-ESHAP y autotrasplante. Recibe 1º ciclo sin incidencias en diciembre de 2021. Cuando ingresa para el 2º ciclo, se solicita TAC abdominal ante aparición de dolor intenso en flanco izquierdo en el que se observa refractariedad al tratamiento, necrosis con área de gas y fistulización de la masa a intestino. Es valorado por Cirugía que decide cirugía derivativa, se realiza bypass intestinal yeyunoyeyunal L-L por fistulización de la masa a intestino sin complicaciones (enero 2022).

Se inicia tratamiento de rescate con R-ICE y se solicita Terapia CAR T al Comité de Terapias Avanzadas, siendo aceptado para Tisagenlecleucel. Se realiza linfoaferesis en HUVR y posteriormente recibe un 2º y 3º ciclo de R-ICE.

Figura 2



Previo a la infusión del CAR-T, se realiza nuevo PET-TAC donde se observa persistencia de lesión hipermetabólica en región mesentérica izquierda (Deauville 4). En marzo de 2022 recibe terapia CAR-T (Tisagenlecleucel), siendo alta en el día +9 sin complicaciones reseñables, no CRS ni ICANS.

Se realiza PET TAC (figura 3) al mes, objetivándose progresión metabólica de la lesión mesentérica izquierda (Deauville 5). Dimensiones 50 x 41 x 39 mm y SUV máximo de 14.65 (estudio previo 31 x 22 x 23 mm y SUV máximo de 9.32).

Inicia tratamiento de rescate con PolaR-bendasmustina (5ª línea) en mayo 2022. Se realiza PET TAC (figura 4) tras 4 ciclos

Figura 3

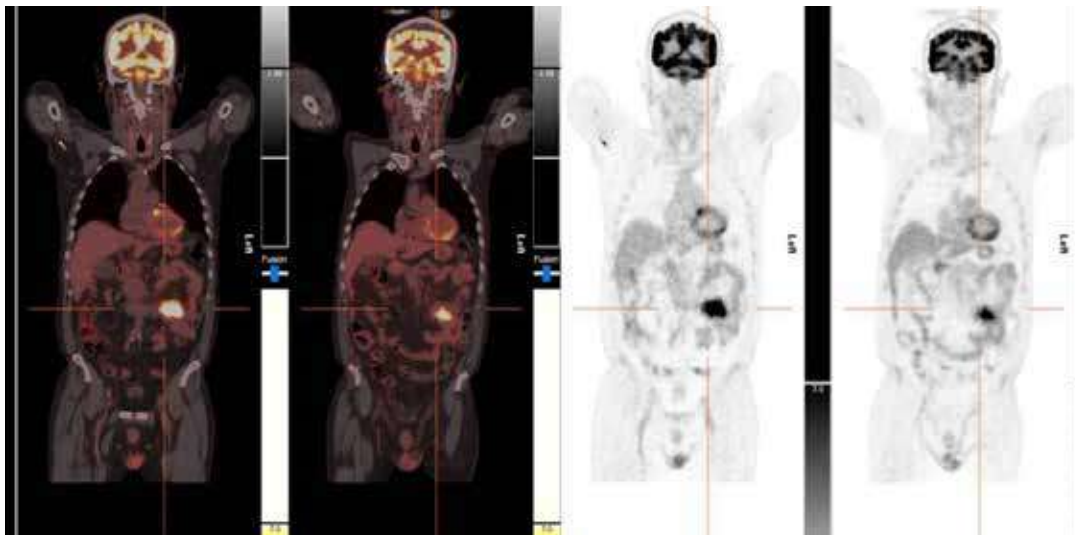


Figura 4



donde se observa aumento de tamaño de la masa cavitada en el flanco izquierdo.

Ante datos de progresión, se interrumpe el tratamiento con Pola-RBendamustina y se propone ensayo clínico en HUVR con 2 ramas terapéuticas: Gemox-R vs Glofitamab, Rituximab, Obinutuzumab, Tocilizumab.

El paciente es incluido en el ensayo EC GO41944 y recibe el 1º ciclo de GemOx-Rituximab, Obinutuzumab y Glofitamab en agosto de 2022. Presenta una infección persistente por SARS Cov 2, motivo por el cual debe abandonar el ensayo clínico.

Se plantea el caso en el comité de linfoma y se inicia tratamiento con Ibrutinib-venetoclax (6º línea). Previo al inicio del tratamiento (octubre 2022), se realiza TAC donde se observa una disminución significativa de la masa cavitada a nivel de flanco izquierdo.

En enero de 2023, tras 2 ciclos de Ibrutinib-venetoclax, se solicita PET-TAC, donde se observa una reducción morfológica de la masa mesentérica conocida, actualmente de SUV_{máx} 4.9 y aproximadamente 3.4x5cm (previo 6x4.5cm).

Deauville Score 4. Ante datos de respuesta parcial, continúa con el tratamiento. En PET TAC e abril 2023 se objetiva normalización de captación a nivel de masa mesentérica, compatible con respuesta completa.

En octubre de 2023, el paciente sufre un IAM con revascularización percutánea mediante angioplastia con balón farmacológico, motivo por el cual se suspende el ibrutinib. Se

mantiene el venetoclax 400mg/24h en monoterapia. PET TAC noviembre de 2023: Respuesta metabólica completa de su proceso linfoproliferativo.

Se realizó TAC de abdomen en marzo de 2025 por hernia abdominal donde no se objetivaron signos de recaída. Actualmente el paciente se encuentra estable, en respuesta completa y continúa con venetoclax 400mg/24h en monoterapia.

NOTAS

Moderadoras:

Dra. María Sánchez de Castro

Hospital Universitario de Jaén



Dra. Remedios Gómez Núñez

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería



Viernes, 23 de mayo - MESA 3:

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso 2:

**Aplasia medular como manifestación inicial
de linfoma de Hodgkin: un desafío diagnóstico**

Sra. Isabel Calero Delgado

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla



INTRODUCCIÓN:

La aplasia medular adquirida es una patología caracterizada por pancitopenia y una médula ósea hipocelular como resultado de una destrucción de los progenitores hematopoyéticos. Actualmente, su etiología es desconocida, y sólo en un pequeño porcentaje de pacientes se puede identificar la causa (trastornos congénitos, fármacos, infecciones, etc.) aunque se postula que probablemente en la totalidad de los casos están implicados mecanismos autoinmunes.

Esta entidad como manifestación paraneoplásica asociada a neoplasias hematológicas, particularmente en el caso del linfoma de Hodgkin (LH), es infrecuente y está poco descrita en la literatura, reportada en escasas publicaciones como casos clínicos aislados.

Presentamos este caso clínico de aplasia medular adquirida como primera manifestación de un LH ya que consideramos que puede tratarse de un reto diagnóstico y terapéutico.

RESUMEN DEL CASO:

Varón de 34 años, fumador y sin otros antecedentes personales ni familiares de interés, salvo padre fallecido por cáncer de colon. Ingresa en noviembre de 2017 en la planta de Hematología por pancitopenia como hallazgo incidental en analítica de revisión laboral y clínica de infección respiratoria de vías altas sin fiebre de dos semanas de evolución, sin síndrome constitucional ni síntomas B. En la exploración no se palpan adenopatías ni organomegalias.

Estudio de extensión inicial:

- Hemograma : Hemoglobina 7.7 g/dl, leucocitos $2,59 \times 10^9$ /L neutrófilos $1,26 \times 10^9$ /L, linfocitos $1,20 \times 10^9$ /L plaquetas 80×10^9 /L. Reticulocitos: 40×10^9 /L
- Bioquímica: no déficit de factores madurativos. Proteínograma normal. Estudio de autoinmunidad negativa. Test de Coombs directo positivo IgG + C3d. Ferritina 1813 ng/ml. Resto de bioquímica sin alteraciones (incluidas LDH y B2-microglobulina). No se dispone de VSG.
- Frotis de Sangre Periférica: anisopoiquilocitosis con estomatocitos y dacriocitos. Linfocitos con población heterogénea

madura. No se observan células inmaduras ni agregados plaquetarios. No displasia en ninguna de las 3 series.

- Serología: VIH, VHC y VHB negativo. Parvovirus B19 IgG+/IgM-, CMV IgG+/IgM-, VEB IgG-/IgM-.
- Aspirado de médula ósea (AMO): citología compatible con aplasia medular.
- Inmunofenotipo de médula ósea: no infiltración por linfoma no Hodgkin B (LNH B). Linfocitos T sin alteraciones
- Cariotipo de médula ósea: falta de celularidad que impide el estudio.
- 1ª Biopsia de médula ósea (BMO): compatible con hipoplasia/aplasia medular grado II/III.
- Inmunofenotipo de sangre periférica: ausencia de clona de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
- Ecografía abdominal: esplenomegalia 15.27cm.

Con las pruebas anteriores, es diagnosticado de Aplasia Medular No Grave; siendo dado alta con seguimiento ambulatorio, precisando transfusión de hematíes irradiados en varias ocasiones por síndrome anémico y cuadros virales en domicilio.

Tras un mes del diagnóstico; ingresa el 31/1/18 para inicio de tratamiento inmunosupresor (TIS): globulina antitumoral (ATG) + ciclosporina + prednisona, además de inicio de quelación de hierro. Durante dicho ingreso, se repiten tanto la BMO como la ecografía de abdomen:

- 2ª BMO con diagnóstico más compatible con SMD hipoplásico (25% celularidad) con megacariocitos relativamente numerosos con rasgos displásicos, pero no hay fibrosis reticulínica ni blastos CD34+.
- Ecografía abdominal durante el ingreso con esplenomegalia de 15-16cm con micronódulos hipoeocogénicos.

Tras finalización de TIS, es dado de alta, pero ingresa el 15/2/18 por neutropenia febril con sospecha de IFI y candidiasis esplenica, y se inicia tratamiento con anfotericina B asociados a cobertura antimicrobiana de amplio espectro, finalmente sin aislamientos tras exhaustivo despistaje microbiológico, salvo carga elevada de CMV. En la exploración, destaca la aparición de adenopatías laterocervicales y axilares, no presentes previamente. Debido a ello, se decide solicitar:

- TC con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis: se visualizan múltiples adenopatías laterocervicales bilaterales, hepatomegalia y esplenomegalia de 18cm con múltiples lesiones focales hipodensas (abscesos o lesiones tumorales).
- Serología VEB: IgM-/IgG-.
- Carga viral de CMV: 168 copias/ml. Quantiferon: negativo.
- Adenectomía cervical: biopsia compatible con diagnóstico de LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO DE TIPO CELULARIDAD MIXTA (CD15+, CD30+ y EBER positivo en las células tumorales).
- PET-TC (*Imagen 1*): afectación linfática supra e infradiaphragmática, esplénica, médula ósea, y probablemente hueso e hígado siendo el SUV máximo de 6,73.
- BMO con infiltración por LH clásico (CD30+, CD15+/-, VEB negativo, resto de inmunohistoquímica negativa).

Se llega al diagnóstico de LH celularidad mixta, estadio IVB, IPS de 3. El 9/4/2018 comienza esquema de poliquimioterapia ABVD por 6 ciclos, finalizando el 4/10/2018. Durante el tratamiento sin incidencias de interés, con PET intermedio y final en respuesta metabólica completa y con normalización progresiva de las 3 series hematopoyéticas. Se repite BMO al finalizar el tratamiento, con médula ósea normocelular, hematopoyesis global conservada y ausencia de infiltración por LH.

Actualmente, está en seguimiento habitual en consultas externas, permaneciendo en respuesta completa tanto del LH como de la aplasia medular después de 6 años y medio de finalizar el tratamiento.

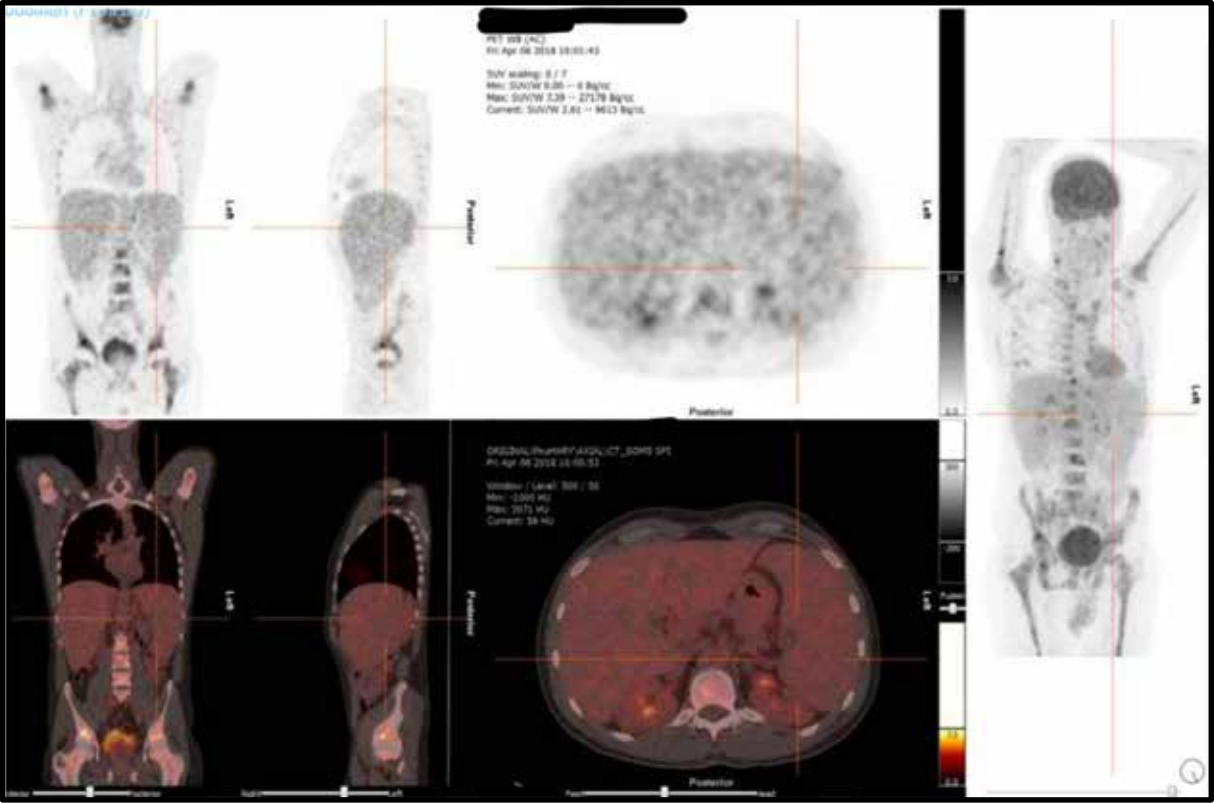
CONCLUSIÓN:

La presentación de una aplasia medular secundaria como manifestación inicial de un LH representa un hallazgo infrecuente y con un diagnóstico diferencial complejo, principalmente con una aplasia medular primaria, un síndrome mielodisplásico hipoplásico o con la propia infiltración linfomatoso.

Revisando la literatura, la presentación simultánea de una aplasia medular y un LH es prácticamente anecdótico, y se cree que la aplasia puede ser un fenómeno autoinmune paraneoplásico del linfoma sobre la médula ósea.

En este caso, el tratamiento para la aplasia recomendado es el del LH, como en nuestro caso, que conseguimos la respuesta completa de ambas entidades. Sospechamos que en nuestro paciente, el LH estaba presente desde el diagnóstico, ya que presentaba una mínima esplenomegalia y que el TIS favoreció la diseminación del linfoma de forma precoz.

Imagen 1



Moderadoras:

Dra. María Sánchez de Castro

Hospital Universitario de Jaén



Dra. Remedios Gómez Núñez

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería



Viernes, 23 de mayo - MESA 3:

CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Caso 3:

**Rescate eficaz con Belinostat en linfoma
angioinmunoblástico en recaída:
puente a trasplante alogénico**



Sra. Alicia Aguirre Lora

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Paciente de 69 años, sin antecedentes personales previos de interés que es diagnosticada en abril 2022 de linfoma T periférico NOS, estadio IV-B, IPI 3, PIT grupo 3, en hospital privado. Es derivada a nuestro centro para tratamiento, recibiendo 6 ciclos de CHOP, alcanzando buena respuesta, aunque persiste una adenopatía cervical de 2x2 cm, con SUVmáx 7.17. En enero de 2023 se realiza autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) en modalidad domiciliaria, con acondicionamiento BEAM, bien tolerado y sin incidencias relevantes. Posteriormente en la reevaluación mediante PET, persiste la adenopatía cervical, por lo que se decide su exéresis, siendo el resultado negativo para malignidad, estando entonces en REMISIÓN COMPLETA.

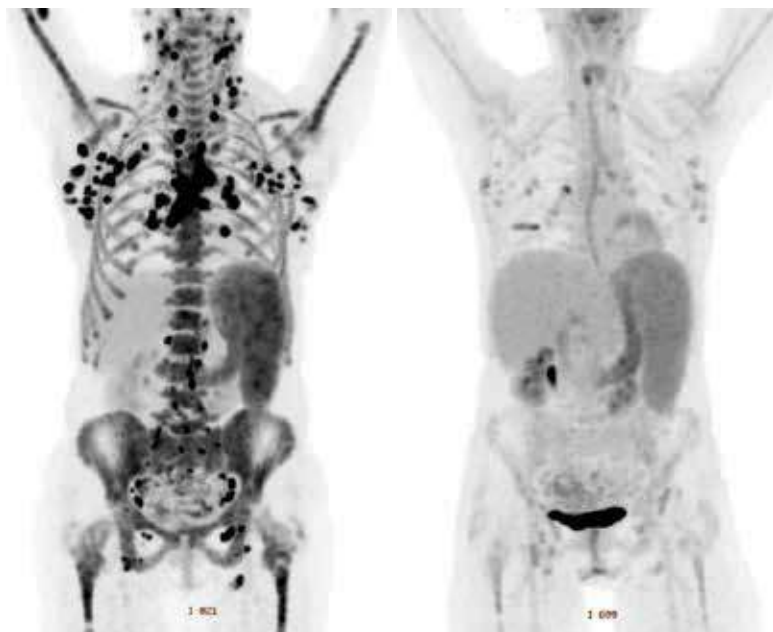
En septiembre 2024, la paciente adelanta la cita en consulta por síndrome constitucional. Se realiza PET, donde se objetiva recaída del linfoma además de nódulo mamario sugestivo de malignidad. Se realiza biopsia de adenopatía axilar y mamaria,

confirmándose la recaída de la enfermedad como LINFOMA ANGIOINMUNOBLÁSTICO estadio IVB, IPI 4 (alto riesgo) y PIT grupo 3 y de forma concomitante, carcinoma ductal infiltrante usual grado histológico 1 en mama derecha.

Tras presentación en comité de mama, se decide iniciar tratamiento para su enfermedad hematológica con GMOX, recibiendo 3 ciclos. Sin embargo, en la reevaluación por PET se objetiva PROGRESIÓN (noviembre 2024).

Ante esta situación, se decide tratamiento para Ca de mama, realizándose tumorectomía y se solicita belinostat como medicación de uso extranjero. Tras aprobación por el comité de farmacia, se administra con un primer ciclo los días 10 al 14 de diciembre y un segundo del 31 de diciembre al 3 de enero. La única toxicidad relevante fue náuseas y vómitos autolimitados en el tercer día del segundo ciclo, sin otras complicaciones. En el PET de enero se objetiva MUY BUENA RESPUESTA METABÓLICA si bien aún no completa (Deauville score 4-5).

Imagen 1: PET antes y después de recibir tratamiento con 1 ciclo de Belinostat



Se acepta en sesión para trasplante alogénico haploide (donante hijo, ABO compatible), con acondicionamiento de intensidad reducida (fludarabina + treosulfán + ciclofosfámido post a dosis reducidas), realizado el 11 de febrero de 2025. Como incidencias destacables presenta diarrea y hematocoma leve en el día +9 coincidiendo con trombopenia severa, sin aislamiento microbiológico, que se resuelve de forma autolimitada. En día +10 presenta pico febril, aislándose *E. coli multisensible* y *Streptococcus mitis/oralis* en hemocultivos, con buena evolución tras antibioterapia.

En día +22 se traslada a hospitalización domiciliar dada su excelente estado general y la ausencia de complicaciones relacionadas con el trasplante.

En día +28, el aspirado de médula ósea muestra aplasia medular postratamiento (<1% celularidad), con presencia aislada de precursores eritroides y mieloides, sin megacariocitos, estando la mayoría de celularidad constituida por macrófagos

con detritus. Ante neutropenia progresiva tras premedicación inicial y quimerismo mixto (15%), se diagnostica de fallo secundario del injerto realizándose boost de CD34+ el día 10 de abril de 2025 (+58 postTPH). Actualmente se encuentra en el día +23 post-boost, con cifras de neutrófilos normales (sin G-CSF), plaquetas en torno a 90.000/mm³ y Hb 10-11 g/dL (ya retirados avatrombopag y eritropoyetina). Su estado general es excelente, con ECOG 0-1.

DISCUSIÓN:

Se trata de la segunda paciente a nivel andaluz que ha recibido Belinostat, y la primera que alcanza una calidad de respuesta que brinda la posibilidad de consolidación con trasplante alogénico. Belinostat puede considerarse una opción terapéutica en pacientes seleccionados con diagnóstico de linfoma angioinmunoblástico, que permite un rescate libre de quimioterapia como puente a un trasplante alogénico (si se dispone de donante), con excelente tolerancia y fácil manejo.

NOTAS



Moderador:

Dr. Emil de León Marcano

Hospital Universitario de Jaén

Viernes, 23 de mayo - MESA 4:

INNOVACIÓN EN TERAPIAS PARA LINFOMAS

Inmunoterapia y terapias dirigidas en linfomas no Hodgkin

Dra. Sofía Vázquez Díaz

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva



En los últimos años se ha producido un cambio muy significativo en el modo de tratar los Linfomas no Hodgkin, priorizando terapias dirigidas, libres de quimioterapia muchas de ellas, más selectivas y eficaces que el clásico tratamiento con inmunquimioterapia.

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

1ª línea

A pesar de no disponer actualmente de financiación en España destaca el ensayo clínico POLARIX, un estudio fase III donde se sustituyó la Vincristina del esquema RCHOP por el anticuerpo conjugado anti-CD79 Polatuzumab, mostrando mejores resultados en comparación con el esquema clásico RCHOP, con una tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) superior (en el seguimiento a 5 años 64,9% VS 59,1%). Con el objetivo de mejorar los resultados de POLARIX se encuentra actualmente en fase de reclutamiento el ensayo SKYGLO en el cual se quiere realizar la comparación entre Pola-RCHP vs el anticuerpo biespecífico Glofitamab + Pola-RCHP en 1ª línea.

Por último, respecto a la 1ª línea, mencionar que también se encuentra en fase de reclutamiento el ZUMA-23, un fase III para evaluar beneficio de Axicel en 1ª línea en pacientes con Linfoma B de Alto Riesgo.

2ª línea

Uno de los mayores cambios en el tratamiento de los LB-DCG ha sido la financiación de la terapia CART en 2ª línea en pacientes con recaída/progresión en un periodo inferior a 12 meses desde fin de la 1ª línea gracias a los resultados del ensayo clínico fase III ZUMA-7. En dicho ensayo se confirmó superioridad de Axi-cel respecto al estándar de tratamiento (inmunquimioterapia + consolidación con trasplante autólogo de progenitores hemato-poyéticos) siendo la mediana de supervivencia libre de eventos (EFS) de 10,8 vs 2,3 meses respectivamente. Estos resultados también se han corroborado en estudios de vida real sin diferencias significativas en respuestas globales y EFS en pacientes elegibles o no elegibles para ZUMA-7.

En aquellos pacientes no aptos para terapia CART y tampoco aptos a la segunda línea clásica de inmunquimioterapia + TASPE tenemos dos terapias muy interesantes: R-Bendamustina-Polatuzumab y Lenalidomida-Tafasitamab.

R-Bendamustina-Polatuzumab ha demostrado en su ensayo fase Ib/II superioridad en supervivencia libre de progresión (SLP) (9,2 vs 3,7 meses) y supervivencia global (OS) (12,4 vs 4,7 meses) respecto a R-Bendamustina y, a su vez, Lenalidomida-Tafasitamab en su fase II de un único brazo ha conseguido una tasa de respuesta global a 5 años del 57,5% (más evidentes en 2ª línea que en líneas posteriores) con un aceptable perfil de seguridad.

3ª línea

En este escenario hay que destacar la llegada de los anticuerpos biespecíficos.

Para LBCG sólo se encuentra financiado en España Epcoritamab pero aprobados por la EMA se encuentran además Glofitamab y Odronextamab.

A continuación, se describen los resultados de tres ensayos clínicos pivotaes de tratamientos con biespecíficos LBDCG y transformados de linfoma folicular.

1. Epcoritamab (Epcore NHL-1):

RESULTADOS: Tasa de respuesta global (R) fue del 5% en LB-DCG y 50% en transformados. Tasa de respuesta completa (RC) fue del 41% y 44%. Mediana de PFS (supervivencia libre de progresión) de 4,2 meses, que aumentó a 37 meses en quienes alcanzaron RC. La mediana de SG (supervivencia global) fue de 18,5 meses en la población general, pero no se alcanzó en quienes alcanzaron RC. El 75% de los pacientes en RC no necesitaron nueva línea de tratamiento a los 36 meses. Los eventos adversos (EAs) más comunes fueron el síndrome de liberación de citoquinas (CRS), fatiga y fiebre.

2. Glofitamab (NP30179):

RESULTADOS: Tasa de RC fue del 40%, con una tasa de respuesta global del 52%. La mediana de tiempo hasta alcanzar RC fue de 42 días. Los eventos adversos fueron principalmente CRS de grado 1/2, citopenias y fiebre. La supervivencia en

pacientes con RC fue del 74,6% a los 2 años, con una mediana de 44,8 meses de SG. Esto resalta la importancia de lograr una RC precoz para una mayor supervivencia.

3. Odronextamab (ELM-2):

RESULTADOS: Tasa de R global del 80%, con una tasa de RC del 73%. La PFS fue de 4,4 meses, pero aumentó a 20,4 meses en pacientes con RC. La mediana de SG fue de 9,2 meses en la población general, pero no se alcanzó en los pacientes con RC. La seguridad fue similar a la de otros tratamientos, con CRS, fiebre y citopenias como eventos adversos principales.

Los resultados demuestran que alcanzar una respuesta completa (RC) es un factor predictivo clave de una mejor supervivencia en el tratamiento con biospecíficos. Los pacientes que lograron una RC mostraron significativamente mejores resultados en términos de supervivencia global y progresión de la enfermedad en comparación con aquellos con respuestas parciales (RP).

LINFOMA FOLICULAR

1ª línea

En cuanto a las terapias para el Linfoma Folicular, en la primera línea no hay novedades aprobadas ni financiadas. Actualmente, se está llevando a cabo el ensayo clínico fase 3 Olympia-1, que compara Odronextamab con la terapia seleccionada por el investigador.

3ª línea

En la segunda línea tampoco hay avances importantes, ya que todo sigue en fase de investigación. Sin embargo, en la tercera línea destaca el tratamiento con el biospecífico Mosunetuzumab, el único biospecífico para LF financiado en nuestro país. En un ensayo fase 2 con 90 pacientes que habían recibido al menos dos líneas previas. Con un seguimiento de 5 años, la mediana de PFS fue de 24 meses, y la mediana de SG no se alcanzó. Los EAs fueron comunes (50% de los pacientes), y las más frecuentes fueron respiratorias. En cuanto a la forma subcutánea de Mosunetuzumab, se demostró su no

inferioridad respecto a la intravenosa, con tasas de respuesta similares y menos EAs relacionados con las citocinas.

En la cohorte de extensión del ensayo Epcore NHL-1 de Epcoritamab en LF la tasa de respuesta global fue del 82% (RC 62,5%) siendo la mediana de tiempo hasta alcanzar respuesta de 1,4 meses. Tras un análisis ajustado post-hoc (debido a la alta incidencia de Covid 19 durante el estudio) con un seguimiento de 18 meses la PFS estimada fue de 49,4% y de SG del 70,2%. Al igual que en la mayoría de biospecíficos los EAs fueron CRS (66% de cualquier grado/2% grado ≥ 3) y no se produjeron discontinuaciones del tratamiento debido a esta causa.

Por otro lado, el estudio ELM-2 para Odronextamab mostró buenas tasas de respuesta global (80,5%) y de respuesta completa (73,4%), con una mediana de duración de respuesta de un año (71,9%) y 46,3% a los dos años. La mediana de SG no se alcanzó, y los EAs más comunes fueron CRS, neutropenia y fiebre.

4ª línea

El tratamiento con CAR-T (Axi-cel) en el ensayo ZUMA-5 reportó tasas de respuesta globales del 90%, con un 75% de respuestas completas en todos los pacientes (incluyendo pacientes con Linfoma Folicular y Linfoma de la Zona Marginal). En linfoma folicular, las tasas fueron del 94% de respuesta global y 79% de respuesta completa. La mediana de duración de la respuesta fue de 60 meses en linfoma folicular, y la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos. La mortalidad por progresión de la enfermedad fue baja, y se reportaron pocos casos de muertes relacionadas con infecciones o toxicidad.

LINFOMA DEL MANTO

1ª línea

El ensayo fase III Triangle es un comparativo de 3 brazos: A (RCHOP/RDHAP + TASPE), A+I (RCHOP+Ibrutinib/RDHAP + TASPE) e I (RCHOP+Ibrutinib/RDHAP). Con un seguimiento de 4 años se ha demostrado superioridad en EFS (A 70%, A+I 82% e I 81%) así como en OS (A 81%, A+I 88% e I 90%). No se ha podido demostrar superioridad de A+I respecto a I en términos de PFS. Subanálisis sugieren que quizás el TASPE pueda

tener beneficio en pacientes con características de alto riesgo (P53 mutado, variante blastoide y Ki67 >50%).

2ª línea

En segunda línea mencionar el ensayo fase III Sympatico que compara en pacientes que han recibido de 1 a 5 líneas previas de tratamiento Ibrutinib en monoterapia respecto a Ibrutinib + Venetoclax. Con una mediana de seguimiento de 5 años se ha alcanzado el objetivo principal del estudio con superioridad en SLP en el esquema Ibrutinib+ Venetoclax respecto a Ibrutinib en monoterapia (SLP: 31.9 VS 22.1 meses y SG: 44.9 VS 38,6 meses).

3ª línea

En 3ª línea actualmente existen dos terapias con financiación en nuestro país:

–Terapia CART: la aprobación de esta terapia se basa en los resultados de Zuma 2, un ensayo fase II en el que se evaluó la seguridad y eficacia de Brexucel en pacientes con Linfoma del Manto (LCM) en situación de recaída/refractoriedad y que hubieran recibido previamente un inhibidor de BTK. Con un seguimiento de 5 años la tasa de respuesta global alcanzada es muy elevada (91%), la mediana de PFS es de 25,8 meses y de OS 46,4 meses. Respecto a la seguridad se ha reportado una mayor incidencia de CRS que en otros

ensayos de CART (grado ≥ 3 15%), ICANS (grado ≥ 3 31%) así como infecciones (grado ≥ 3 32%).

–Pirtobrutinib: Es un inhibidor de BTK no covalente indicado para el tratamiento de pacientes con LCM en recaída o refractario tras recibir previamente un inhibidor BTK covalente. La financiación en España requiere, además, que el paciente no haya recibido previamente terapia CART. La aprobación se basa en el ensayo fase I/II BRUIN. En este ensayo se incluyeron pacientes con otros síndromes linfoproliferativos B (principalmente Leucemia Linfática Crónica). Centrándonos en los resultados de LCM, con una mediana de seguimiento de 15 meses aproximadamente la tasa de RG fue del 49,3%, la mediana de SLP 5,6 meses, mediana de duración de respuesta 21,6 meses y de OS 23,5 meses. Finalmente, respecto a la seguridad, Pirtobrutinib ha demostrado ser una opción terapéutica muy segura con una baja incidencia de eventos adversos, destacando un 0% de EAs grado ≥ 3 de especial interés (fibrilación auricular, sangrado o hipertensión arterial).

Con estos resultados respecto a la 3ª línea en LCM concluimos en que ambas opciones terapéuticas son adecuadas, siendo la terapia CART más efectiva, pero con un perfil de toxicidad superior respecto a Pirtobrutinib, por lo que será necesario individualizar la 3ª línea en función de las características de cada paciente.



Moderador:

Dr. Emil de León Marcano

Hospital Universitario de Jaén

Viernes, 23 de mayo - MESA 4:

INNOVACIÓN EN TERAPIAS PARA LINFOMAS

Actualización en manejo de LLC, más allá de primera línea

Dr. Borja Cidoncha Morcillo

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga



La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es un Síndrome Linfoproliferativo Crónico ocasionado por la expansión neoplásica de un clon de linfocitos B inmunológicamente incompetentes. Se caracteriza por la acumulación de linfocitos B de pequeño tamaño y aspecto maduro en sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. La expansión clonal de linfocitos B inmunocompetentes supone una alteración de la inmunidad humoral.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La LLC es el tipo de leucemia más frecuente en la práctica clínica en Occidente con una incidencia de 4-5 casos cada 100.000 habitantes al año.

La mediana de edad en el diagnóstico es de 72 años, y afecta en una proporción 2:1 a varones.

1.2. CLÍNICA

La LLC tiene un comienzo lento e insidioso. Los motivos de consulta más frecuentes son las adenopatías, astenia, pérdida de peso. Sin embargo, en más de la mitad de los casos la enfermedad se diagnostica tras observarse una linfocitosis en un hemograma de rutina en individuos asintomáticos.

–Linfocitosis

–**Adenopatías:** en múltiples territorios ganglionares. Son de consistencia elástica, no adheridas e indoloras

–Esplenomegalia

–**Infecciones de repetición:** por la inmunodeficiencia humoral (característicamente por bacterias encapsuladas: neumococo, H.influenzae... y virus herpes)

–Anemia y trombopenia:

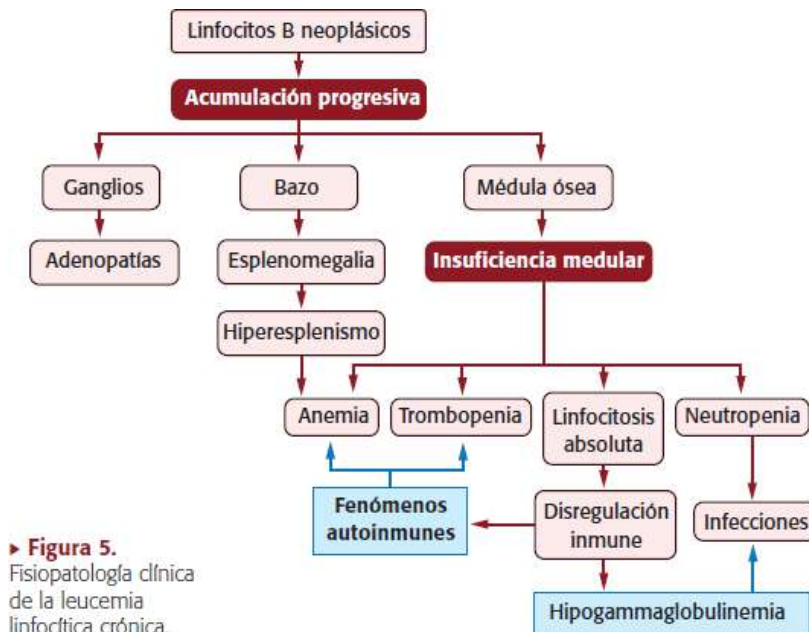
* La infiltración de la médula ósea por la clona en expansión supone el desplazamiento de los progenitores hematopoyéticos normales dando un síndrome de insuficiencia medular en estadios evolutivos tardíos.

* Por fenómenos autoinmunes (**Síndrome de Evans:** cuando se combinan la anemia hemolítica autoinmune y la trombopenia autoinmune)

–**Síntomas B:** fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia intensa...

–**Segundas neoplasias:** los pacientes con LLC debido al defecto autoinmune que presentan tienen un riesgo mayor de desarrollar segundas neoplasias especialmente a nivel cutáneo, digestivo y pulmonar (3 veces mayor que la población)

*****Síndrome de Richter:** en el 5-10% de los casos se produce una transformación a un linfoma de alto grado. En estos casos ocurre un aumento rápido de las adenopatías y esplenomegalia, aparición o empeoramiento de los síntomas B aumento de LDH e hipercalcemia.



1.3. DIAGNOSTICO

1. Hemograma

Leucocitosis elevada a expensas de linfocitos. En términos absolutos linfocitos $>5 \cdot 10^9/L$

2. Morfología en sangre periférica (frotis)

Se observan linfocitos de pequeño tamaño, redondos, con cromatina condensada y presencia de abundantes células rotas (**sombras de Grumprecht**).

3. Inmunofenotipo (citometría de flujo)

Suelen expresar marcadores de línea B (CD19, CD20...) acompañados del siguiente inmunofenotipo:

- a) **CD5 positivo** (marcador de línea T, pero característicamente positivo en LLC...)

- b) **CD23 positivo**

- c) IgS (inmunoglobulina de superficie) débil o negativo

- d) FMC7 negativo

- e) CD22 o CD79 débil o negativo

Si cumple 4 o 5 de estos criterios orienta a diagnóstico de LLC.

La citometría también nos sirve para demostrar la clonalidad de estos linfocitos viendo la proporción de cadenas ligeras kappa y lambda de la población patológica (al proceder del mismo clon todas las cadenas expresadas deberían ser iguales: kappa o lambda)

4. Citogenética y FISH

Se solicitan antes de comenzar un tratamiento ya que marcan pronóstico.

- **Del (13)q:** la más frecuente. Indica buen pronóstico
- **Del (11)q:** aquí se localiza el gen ATM. Mal pronóstico.

- **Del (17)p:** aquí se localiza el gen p53. Indica refractariedad a los regímenes quimioterápicos convencionales. Menor supervivencia.
- **Trisomía del cromosoma 21:** pronóstico intermedio.

5. Biología molecular

- **Mutación del gen p53:** mal pronóstico cuando está mutado.
- **Estado mutacional del gen IgHV** (gen de la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas):
 - IgHV no mutado (naïve): mal pronóstico.
 - IgHV mutado: buen pronóstico.

Criterios diagnósticos

- Linfocitosis B clonal $\geq 5 \times 10^9/L$ (5.000/ μL) mantenida al menos 3 meses, en su mayor parte linfocitos clonales pequeños y maduros
- Inmunofenotipo: CD5+, CD19+, CD20+ débil, inmunoglobulina de superficie monoclonal débil (κ o λ), CD23+
- Linfocitos atípicos/inmaduros o prolinfocitos $\leq 55\%$

1.4. EVOLUCIÓN. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA POR ESTADIOS

La supervivencia de los pacientes con LLC es **superior al 80 % a los 5 años del diagnóstico**, un dato muy positivo si se tiene en cuenta que la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 72 años. Sin embargo, la evolución de la enfermedad es muy heterogénea, con algunos pacientes que viven décadas y otros con un curso fatal en pocos años. En las siguientes tablas se exponen las **clasificaciones por estadios de Rai y de Binet**, que se utilizan de manera habitual en la práctica clínica por su simplicidad y por su correlación con el pronóstico de los pacientes.

Clasificación de Rai modificada para el estadiaje de pacientes con LLC

Riesgo	Estadio	Descripción
Bajo	0	Linfocitosis en sangre o médula ósea
Intermedio	I	Linfocitosis y linfadenopatía
	II	Linfocitosis con hepatomegalia o esplenomegalia, con o sin linfadenopatía
Alto	III	Linfocitosis con anemia <11 g/dL de Hb, con o sin linfadenopatía o visceromegalias
	IV	Linfocitosis con trombopenia $<100 \times 10^9/L$ con o sin linfadenopatía o visceromegalias

Clasificación de Binet para el estadiaje de pacientes con LLC

Estadio	Descripción
A	Una o dos áreas ganglionares afectadas ¹
B	Más de tres áreas ganglionares afectadas ¹
C	Presencia de anemia (Hb <10 g/dL) o trombopenia ($<100 \times 10^9/L$)

¹áreas ganglionares: cervicales, axilares, inguinales, bazo e hígado.

1.5. TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha evolucionado significativamente con la incorporación de agentes dirigidos, desplazando en gran medida a la quimioterapia convencional. La selección del tratamiento óptimo debe basarse en criterios clínicos y biológicos específicos, incluyendo la presencia de mutaciones genéticas, comorbilidades y estado funcional del paciente.

Indicaciones de tratamiento

El inicio del tratamiento debe estar guiado por los criterios clásicos de la IWCLL, como citopenias progresivas o sintomáticas, esplenomegalia o linfadenopatía de tamaño clínicamente significativo, síntomas constitucionales marcados (como pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna) y progresión rápida de la enfermedad. Los pacientes asintomáticos con LLC en estadios iniciales no deben recibir tratamiento fuera de un ensayo clínico.

Estratificación basada en biomarcadores

Antes de iniciar cualquier terapia, es imprescindible determinar el estado mutacional del gen **TP53** (mediante secuenciación) y la presencia de **deleción 17p** (mediante FISH). La presencia de cualquiera de estas anomalías confiere un mal pronóstico y predice una escasa respuesta a la quimioterapia, lo que indica la necesidad de recurrir a terapias dirigidas.

Asimismo, el estado mutacional de las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (**IGHV**) debe determinarse, ya que las mutaciones se asocian con una evolución más indolente y mejor respuesta a ciertos tratamientos.

Terapia de primera línea

En pacientes con LLC sin mutación de TP53 ni del(17p), las opciones terapéuticas incluyen:

- **Inhibidores de BTK** (p. ej., *ibrutinib*, *acalabrutinib*, *zanubrutinib*): agentes orales que han demostrado eficacia tanto en monoterapia como en combinación, con tasas de respuesta elevadas y control prolongado de la enfermedad. Se pre-

fieren por su administración continua hasta progresión o intolerancia.

- **Venetoclax** (inhibidor de BCL-2) en combinación con **obinutuzumab**: se administra durante una duración definida (12 ciclos), con una alta tasa de respuestas profundas y mínimas tasas de enfermedad residual medible (ERM).

Para pacientes con comorbilidades importantes o edad avanzada, se prefiere venetoclax-obinutuzumab por su duración limitada y perfil de toxicidad manejable.

En pacientes con **mutaciones de TP53** o **deleción 17p**, los **inhibidores de BTK** son el tratamiento de elección. El uso de venetoclax puede considerarse en ciertas situaciones, particularmente en recaída, pero los estudios sugieren una menor durabilidad de la respuesta en estos subgrupos.

Tratamiento en recaída/refractoriedad

La elección del tratamiento en recaída debe considerar el tratamiento previo, la duración de la respuesta y la presencia de mutaciones de TP53 o del(17p). En general:

- Se recomienda cambiar de clase terapéutica (BTK ↔ venetoclax) si el paciente progresa bajo un agente determinado.
- Los pacientes que hayan recibido previamente **inhibidores de BTK** pueden beneficiarse de **venetoclax más rituximab**.
- Aquellos que progresan tras **venetoclax** pueden beneficiarse de iniciar un **inhibidor de BTK**, en especial zanubrutinib, por su menor tasa de toxicidad cardiovascular.

En pacientes que han progresado tras ambas clases terapéuticas (BTK y BCL2), el pronóstico es reservado. En estos casos deben considerarse:

- **Terapias celulares** (como CAR-T en el contexto de ensayo clínico).
- **Ensayos clínicos** con agentes novedosos (p. ej., inhibidores de PI3K, degradadores de BTK, terapias bispecíficas).
- **Alotrasplante hematopoyético**, en casos seleccionados y con buena reserva funcional.

Consideraciones generales

La vigilancia estrecha de la enfermedad residual mínima (ERM) está cobrando importancia como herramienta pronós-

tica y de toma de decisiones terapéuticas, especialmente en terapias con duración definida. Sin embargo, su implementación rutinaria aún requiere validación en la práctica clínica general.

La elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando la eficacia, toxicidad, preferencias del paciente, comorbilidades y acceso a las terapias. La toma de decisiones compartida es fundamental, especialmente en una enfermedad de curso crónico como la LLC

NOTAS



Moderador:

Dr. Emil de León Marcano

Hospital Universitario de Jaén

Viernes, 23 de mayo - MESA 4:

INNOVACIÓN EN TERAPIAS PARA LINFOMAS

Papel de los IBTK en linfoma de células del manto

Dra. Rocío Fe Bitaubé

Hospital Universitario de Jerez, Cádiz



INTRODUCCIÓN:

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) que representa aproximadamente entre el 5 % y el 7 % de las neoplasias malignas linfoides en Europa Occidental. Es una enfermedad incurable, la mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y típicamente predomina en el sexo masculino (ratio 3:1). El LCM suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (III-IV) con adenopatías, esplenomegalia y, frecuentemente, con la afectación de territorios extraganglionares (90%) incluyendo médula ósea (60-80%), sangre periférica (50%), tubo digestivo y anillo de Waldeyer.

El LCM se asociaba con un mal pronóstico, con una supervivencia global (SG) media de 3 a 5 años. Sin embargo, se han logrado avances importantes en su tratamiento, particularmente con la incorporación de citarabina y rituximab en el tratamiento de inducción, seguido de autotrasplante. Además, la introducción del mantenimiento con rituximab, especialmente en pacientes no candidatos a autotrasplante, ha mejorado significativamente las tasas de supervivencia en este grupo de pacientes.

INHIBIDORES DE BTK:

El tratamiento del LCM ha experimentado una transformación en los últimos años con la incorporación de nuevas herramientas terapéuticas, especialmente tratamientos dirigidos, como los inhibidores de BTK (IBTK), incluyendo recientemente la terapia CAR-T. Los IBTK han logrado desplazar por completo la inmunoterapia en las recaídas, y actualmente se trabaja activamente en su incorporación en la primera línea de tratamiento.

El primer inhibidor de BTK aprobado, de primera generación, para el LCM en recaída o refractario fue el **ibrutinib**, basado en el estudio fase 2 SPARK, que mostró tasas de respuesta global (TRG) del 67 % y un 23 % de respuesta completa (RC), resultados que fueron confirmados en el estudio fase 3 RAY. Para reducir las toxicidades asociadas a los efectos no deseados del ibrutinib, se desarrollaron inhibidores de BTK más selectivos de segunda generación acalabrutinib y zanubrutinib. El estudio fase 2 ACE-LY-2004 de **acalabrutinib** en pacientes con LCM recaída o refractario reportó una TRG del

81 % con un 48 % de RC. Con una mediana de seguimiento de 38,1 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 22 meses, sin haber alcanzado la mediana de supervivencia global (SG). En el estudio pivotal de fase 2 de **zanubrutinib** en pacientes con LCM R/R, la TRG fue del 84% con una RC del 69%, con una mediana de seguimiento de 3 años, la mediana de SLP fue de 33 meses. Recientemente, se ha aprobado y financiado el **pirtobrutinib**, un inhibidor no covalente y reversible, indicado para pacientes refractarios o intolerantes a otros IBTK. Las TRG de pirtobrutinib son del 62 % con un 24 % de RC, y la duración de la respuesta en los pacientes que responden es de aproximadamente dos años (Ensayo BRUIN).

ADELANTANDO USO DE IBTK A PRIMERAS LÍNEAS

Dado los buenos resultados obtenidos con los IBTK, se están evaluando en combinación con quimioterapia o en combinaciones completamente libres de quimioterapia. Comenzamos a tener datos muy sólidos con evidencia científica muy elevada para pasar este tipo de tratamiento a primera línea de tratamiento, y cambiar el algoritmo actual de tratamiento.

En pacientes candidatos a trasplante, destaca el ensayo fase III **TRIANGLE**, que evaluó la incorporación de ibrutinib tanto en la fase de inducción como en el mantenimiento en pacientes jóvenes. Las dos ramas que incluían ibrutinib demostraron una clara superioridad frente al tratamiento estándar, con beneficios significativos en la supervivencia libre de fallo y en la supervivencia global (SG), alcanzando una SG a 4 años cercana al 90 %. Estos resultados posicionan al ensayo TRIANGLE como el nuevo estándar terapéutico en este grupo de pacientes, y respaldan la incorporación de ibrutinib en primera línea de tratamiento, con la posibilidad de prescindir del autotrasplante, lo que representa un cambio sustancial en el abordaje del LCM.

En pacientes **no candidatos** a trasplantes, también hay evidencias y solidez científica, aunque menos contundente que en aquellos que sí lo son. En este grupo es importante considerar que los IBTK se administran hasta progresión de la enfermedad. El estudio **SHINE** publicado hace algunos años, evaluó la adición de ibrutinib al esquema estándar de R-Bendamustina en comparación con R-Bendamustina solo, de-

mostrando una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP), aunque con un aumento significativo de la toxicidad y sin impacto en la supervivencia global (SG), por lo que no se aprobó su indicación. Más recientemente, el ensayo **ECHO**, que combinó acalabrutinib con R-Bendamustina, mostró también una mejora en la SLP, con una toxicidad menor que la observada en SHINE y una tendencia favorable en SG. Ha recibido una opinión positiva por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y se encuentra pendiente de aprobación, lo que podría consolidarlo como una opción terapéutica viable. Por otro lado, el estudio **ENRICH** representa una estrategia libre de quimioterapia, comparando por primera vez R-Ibrutinib frente a inmunquimioterapia convencional. En este ensayo, se observó una mejora de la SLP en el brazo experimental, lo que sugiere que podría ser una opción terapéutica prometedora para este grupo de pacientes.

En pacientes con LCM en recaída o refractarios tras el tratamiento con inhibidores de BTK (IBTK), actualmente disponemos de dos opciones recientemente aprobadas: la terapia CAR-T con brexucabtagene autoleucel (**Brexucel**) y **pirtobrutinib**, el primer IBTK no covalente y reversible. Aunque no son directamente comparables, la terapia CAR-T ha mostrado tasas de respuesta superiores. No obstante, pirtobrutinib presenta ventajas como un acceso más sencillo, un perfil de seguridad más favorable, y puede ser una alternativa viable incluso en pacientes intolerantes a ibrutinib en segunda lí-

nea. En España, está financiado para pacientes previamente tratados con IBTK que no hayan recibido terapia CAR-T, y comenzamos a tener datos que respaldan su uso como tratamiento puente.

Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos que evalúan esquemas de tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) de duración finita en subgrupos definidos de pacientes. Estos estudios permitirán una mejor estratificación terapéutica, facilitando la identificación de las combinaciones más eficaces y seguras según las características clínicas de cada perfil de paciente.

CONCLUSIONES:

En resumen, los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) han marcado un cambio de paradigma en el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM), inicialmente en el contexto de enfermedad refractaria o en recaída. A partir de los resultados favorables obtenidos, su evaluación se ha ampliado a numerosos ensayos clínicos, incluyendo esquemas combinados con el objetivo de utilizarlos en la primera línea de tratamiento, principalmente en pacientes jóvenes, aunque también en adultos mayores. Como resultado, el algoritmo terapéutico del LCM está siendo redefinido, adelantando el uso de los inhibidores de BTK a etapas más tempranas del tratamiento.

NOTAS

Secretaría Técnica:



triana congresos

Pagés del Corro, 80 - 1ª planta - 41010 Sevilla
T- 954 574240
congresos@viajestr triana.com