SEHH
FEHH
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Avances en Cáncer Hematológico

4 de febrero de 2017

Introducción

Leucemia linfática crónica (LLC)

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Leucemia aguda linfoblástica (LAL)

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Mieloma múltiple asintomático (MMA)

Mieloma múltiple (MM)

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

Linfoma de Hodgkin (LH)

Linfoma no Hodgkin (LNH)

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Mielofibrosis primaria (MP)

Policitemia vera (PV)

Trombocitemia esencial (TE)

Introducción

Dr. Jorge Sierra
Presidente de la SEHH

Esta introducción acompaña un conjunto de resúmenes con los **avances más destacados en el campo de las hemopatías malignas durante 2016**. Han sido elaborados por destacados expertos de cada materia, pertenecientes a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Su estructura es común y contempla aspectos de prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas enfermedades.

La prevención todavía es un reto pendiente, ya que la mayor parte de las hemopatías malignas son, en general, consecuencia de mutaciones o reordenamientos adquiridos en los procesos de replicación celular. Con todo, se han descubierto características en células germinales que predisponen al desarrollo de leucemias, particularmente de leucemia mieloide aguda. Respecto al conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de muchas neoplasias hematológicas y en su evolución, se han descubierto nuevas mutaciones que determinan la adquisición de la enfermedad, por sí solas o mediante cooperación con eventos moleculares. Estos aspectos, junto con las alteraciones que determinan la resistencia del proceso neoplásico al tratamiento con emergencia de clones tumorales inicialmente minoritarios, se han puesto de manifiesto al aplicar **técnicas innovadoras,** como la secuenciación masiva de nueva generación (*Next Generation Sequencing* –NGS–).

En el diagnóstico, es de destacar la aparición de la clasificación actualizada de las neoplasias mieloides y linfoides según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta clasificación reconoce entidades nuevas con características genéticas específicas y da luz en las áreas frontera entre patologías, como es el caso de las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Introducción

Dr. Jorge Sierra
Presidente de la SEHH

En el ámbito del pronóstico, varios marcadores moleculares descubiertos recientemente predicen la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Otro aspecto con gran impacto es la persistencia de enfermedad residual después del tratamiento inicial, ya sea en cantidad mínima en pacientes en remisión morfológica de una leucemia aguda, como en mayor volumen y detectada por PET-TC en los linfomas. La evaluación de esta enfermedad residual es útil para la toma de decisiones de intensificación terapéutica.

En el progreso del tratamiento de las hemopatías malignas destacan dos aspectos: por un lado, la **terapia de precisión dirigida a dianas moleculares**, aislada o en combinación con fármacos tradicionales; por otro, los **avances en inmunoterapia**. Con respecto al primer grupo, se han descubierto y aplicado con eficacia nuevos inhibidores de tirosina quinasa y de NFKβ, así como de proteínas antiapoptóticas. En cuanto a la inmunoterapia –una estrategia muy prometedora en las hemopatías malignas–, han aparecido nuevos anticuerpos monoclonales (inhibidores de la inmuno-tolerancia al tumor) y se ha impulsado la terapia celular con células NK y T. Con respecto a este último aspecto, los resultados con células T CAR son espectaculares, sobre todo en niños y jóvenes con leucemia linfoblástica de línea B resistente a tratamientos previos. Las células T CAR tienen un receptor quimérico que incluye la porción variable de un anticuerpo monoclonal dirigido a un antígeno presente en el tumor, una parte de activación del linfocito T y, entre ellas, uno o más dominios co-estimuladores. La unión del antígeno y la parte extracelular del CAR provoca un potentísimo efecto citotóxico de la célula T que destruye el tumor. Ello no está exento de efectos adversos, ya que se produce una tormenta de citosinas, potencialmente muy grave, que debe manejarse en unidades de Cuidados Intensivos de centros especializados. Sin temor a equivocarme, puedo afirmar que el tratamiento con células T CAR es muy prometedor y su desarrollo está garantizado en 2017.

SEHH FEHH
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Leucemia Aguda Linfoblástica

Prevención

- Los avances en prevención son modestos, ya que **no se conocen** factores que causen directamente la enfermedad y que sean prevenibles.
- Se van identificando **polimorfismos genéticos** relacionados con la predisposición a sufrir leucemia aguda linfoblástica (LAL), y es posible que próximamente nos ayuden a identificar a individuos con mayor riesgo, aunque no caben medidas preventivas al tratarse de alteraciones genéticas.

"No cabe duda de que, en un futuro no muy lejano, el tratamiento de la LAL cada vez será más específico y personalizado"

Dr. Josep María Ribera
Grupo Español de Leucemia Aguda Linfoblástica (GELAL-PETHEMA)

Leucemia Aguda Linfoblástica

"No cabe duda de que, en un futuro no muy lejano, el tratamiento de la LAL cada vez será más específico y personalizado"

Dr. Josep María Ribera
Grupo Español de Leucemia Aguda Linfoblástica (GELAL-PETHEMA)

Diagnóstico

- La aplicación de las **modernas técnicas de biología molecular** ha permitido identificar nuevos subtipos de LAL:
  - **LAL BCR-ABL *like***, que tiene un perfil propio de lesiones genéticas, próximo al de la LAL con cromosoma Filadelfia, pero sin tener dicho cromosoma (su incidencia es del 25% de los casos). El conocimiento de estas lesiones genéticas está llevando al diseño de tratamientos específicos para este subtipo de LAL, de momento en el seno de ensayos clínicos.
  - **LAL de fenotipo T muy inmaduro (*early pre-T*)**, con un fenotipo T y mieloide, que parece originarse en una célula muy inmadura, comparte características linfoides y mieloides, y por ahora no tiene un tratamiento específico.

SEHH FEHH
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Leucemia Aguda Linfoblástica

Pronóstico

- Se ha confirmado el enorme valor pronóstico que tiene la cantidad de **enfermedad residual** (es decir, la cuantía de células leucémicas ocultas, que no podemos identificar con el microscopio), y que nos sirve de guía para diseñar los modernos protocolos de tratamiento de la LAL.
- Por otro lado, se están identificando **alteraciones en determinados genes** que comportan un pronóstico desfavorable: las mutaciones del gen *IKZF1* o *Ikaros* son las más emblemáticas.

"No cabe duda de que, en un futuro no muy lejano, el tratamiento de la LAL cada vez será más específico y personalizado"

Dr. Josep María Ribera
Grupo Español de Leucemia Aguda Linfoblástica (GELAL-PETHEMA)

Leucemia Aguda Linfoblástica

"No cabe duda de que, en un futuro no muy lejano, el tratamiento de la LAL cada vez será más específico y personalizado"

Dr. Josep María Ribera
Grupo Español de Leucemia Aguda Linfoblástica (GELAL-PETHEMA)

Tratamiento

- En los últimos años se está asistiendo a una revolución en el tratamiento de la LAL, que ha venido de la mano de la **inmunoterapia**, fundamentalmente, cuyos principios han demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes en recaída (superior a la de la quimioterapia convencional de rescate). Actualmente se está investigando la utilidad en primera línea de:
  - Los **anticuerpos monoclonales** (rituximab, inotuzumab ozogamicina, blinatumomab).
  - Los **linfocitos T genéticamente modificados** para atacar directamente las células leucémicas (los linfocitos T CAR o CAR T cells en la bibliografía anglosajona).
- También se han producido avances en las **terapias dirigidas** a determinadas lesiones genéticas de la LAL (*targeted therapy*):
  - La **inclusión de ponatinib** en el tratamiento de la LAL con cromosoma Filadelfia parece tener una actividad superior a la de los inhibidores de tirosina quinasa empleados hasta ahora.
  - Otros agentes prometedores en este campo son los **inhibidores de *JAK2***.

Leucemia Linfocítica Crónica

"Hemos asistido a una mayor consolidación de los nuevos tratamientos dirigidos contra dianas biológicas propias de la LLC"

Dr. Pau Abrisqueta
Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

Prevención

- **No ha habido avances.**

Leucemia Linfocítica Crónica

Diagnóstico

- La **mejor comprensión de los mecanismos moleculares** de la enfermedad ha sustentado la base del progreso en el conocimiento de la biología de la leucemia linfocítica crónica (LLC).
- En este sentido, se ha obtenido un **mayor conocimiento de las características biológicas de la linfocitosis B monoclonal**; es decir, de la presencia en individuos sanos de pequeñas poblaciones de linfocitos B clonales con un inmunofenotipo propio de LLC, y de su relación con la LLC.

"Hemos asistido a una mayor consolidación de los nuevos tratamientos dirigidos contra dianas biológicas propias de la LLC"

Dr. Pau Abrisqueta
Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

Leucemia Linfocítica Crónica

Pronóstico

- A través de las **técnicas de secuenciación masiva** se ha obtenido un conocimiento sin precedentes sobre la arquitectura subclonal de la LLC y su impacto en la progresión de la enfermedad.
- Se han producido importantes avances en la **integración en índices pronósticos de diferentes factores clínicos y moleculares** de la enfermedad. Así, el desarrollo de un índice pronóstico internacional para la LLC, el CLL-IPI, constituye un progreso significativo en este campo y permite una estratificación más precisa del pronóstico de los pacientes con LLC.

"Hemos asistido a una mayor consolidación de los nuevos tratamientos dirigidos contra dianas biológicas propias de la LLC"

Dr. Pau Abrisqueta
Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

Leucemia Linfocítica Crónica

"Hemos asistido a una mayor consolidación de los nuevos tratamientos dirigidos contra dianas biológicas propias de la LLC"

Dr. Pau Abrisqueta
Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)

Tratamiento

- Hemos asistido a una mayor **consolidación de los nuevos tratamientos dirigidos contra dianas biológicas** propias de la LLC, como los inhibidores de proteínas quinasas de la vía del receptor de células B, e inhibidores de moléculas antiapoptóticas como BCL2.
- En este sentido, **ibrutinib (inhibidor de BTK)** ha ampliado su indicación en la LLC y ha sido ya aprobado como tratamiento de primera línea en esta enfermedad.
- **Venetoclax**, un potente inhibidor de BCL2, ha obtenido la aprobación acelerada, tanto por la FDA como por la EMA, como tratamiento de rescate en pacientes con LLC con deleción de 17p, factor de pronóstico muy adverso en la LLC, lo que ha ampliado las opciones terapéuticas para estos pacientes.
- Se ha obtenido una mayor experiencia en las prometedoras terapias celulares, como las **células CAR T dirigidas contra CD19** tanto en la LLC como en otros síndromes linfoproliferativos B.

Leucemia Mieloide Aguda

"En los próximos años sabremos si los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares mejoran las expectativas de vida de los pacientes con LMA"

Dr. Pau Montesinos
Grupo Español de Leucemia Aguda Mieloblástica (GELAM-PETHEMA)

Prevención

- La OMS ha reconocido una **nueva entidad diagnóstica** para la leucemia mieloide aguda) (LMA): las neoplasias mieloides con predisposición familiar.
- A raíz de diversos estudios recientemente publicados, **se han identificado nuevos subtipos de LMA con origen y agregación familiar**, caracterizados por la presencia de mutaciones específicas en células de línea germinal (es decir, presentes en todos los tejidos) heredadas de forma autosómica dominante, que conducen al desarrollo de LMA en el portador.
- Se estima que este tipo de leucemias "hereditarias" podrían representar entre **un 2-4% de los casos**, aunque no se puede descartar que su frecuencia aumente conforme se identifiquen otras mutaciones en línea germinal que sigan un modelo hereditario.

Leucemia Mieloide Aguda

Diagnóstico

- Asistimos a un **mejor conocimiento de las mutaciones** presentes en las células leucémicas gracias a técnicas de secuenciación genómica de nueva generación.
- Gracias a estas técnicas de secuenciación masiva y a la citometría de flujo de última generación, se ha profundizado en el **conocimiento de los mecanismos de leucemogénesis**, así como en la **descripción de la arquitectura clonal de la LMA**, tanto al diagnóstico como en las diferentes fases de la enfermedad.

"En los próximos años sabremos si los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares mejoran las expectativas de vida de los pacientes con LMA"

Dr. Pau Montesinos
Grupo Español de Leucemia Aguda Mieloblástica (GELAM-PETHEMA)

Leucemia Mieloide Aguda

Pronóstico

- El pronóstico de la LMA se ha basado durante décadas en factores asociados a las características del paciente y de la enfermedad, y sobre todo en la respuesta al primer tratamiento administrado; sin embargo, cada vez tiene mayor valor pronóstico el grado de **enfermedad residual detectable** tras la administración de un tratamiento quimioterápico.

- Esta enfermedad residual se detecta mediante citometría de flujo o técnicas moleculares, y **da cuenta de la calidad de la respuesta y de la capacidad de erradicación definitiva de la LMA por el tratamiento inicial**.

"En los próximos años sabremos si los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares mejoran las expectativas de vida de los pacientes con LMA"

Dr. Pau Montesinos
Grupo Español de Leucemia Aguda Mieloblástica (GELAM-PETHEMA)

Leucemia Mieloide Aguda

"En los próximos años sabremos si los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares mejoran las expectativas de vida de los pacientes con LMA"

Dr. Pau Montesinos
Grupo Español de Leucemia Aguda Mieloblástica (GELAM-PETHEMA)

Tratamiento

- Se están desarrollando **nuevos fármacos** con diversos mecanismos de acción que podrían significar un cambio en el manejo y pronóstico de la LMA:
  - Ha habido datos prometedores en estudios clínicos con **nuevos agentes quimioterápicos** que poseerían algunas ventajas farmacológicas respecto a los citostáticos clásicos.
  - Se han están llevando a cabo varios ensayos clínicos con **anticuerpos monoclonales conjugados** frente a proteínas presentes en la superficie de las células leucémicas, lo que ofrecería la posibilidad de dirigir el efecto nocivo de la quimioterapia hacia la célula leucémica, minimizando el daño sobre los tejidos sanos.
  - Se están desarrollando varios estudios con **pequeñas moléculas** que inhiben selectivamente la acción de proteínas responsables de la proliferación y supervivencia de las células leucémicas: los **inhibidores de tirosina quinasa tipo 3 (FLT3)** son los que más recorrido tienen y los que parecen tener un efecto antileucémico más acusado frente a las células con la mutación de FLT3.

Leucemia Mieloide Crónica

Prevención

- Desgraciadamente, **poco se sabe de la etiología** de la leucemia mieloide crónica (LMC) como para poder prevenirla.
- No obstante, los datos del subestudio español del EUTOSPopulation muestran que **en España la LMC debuta con un perfil pronóstico más favorable** que en otros países europeos.

"La supervivencia de un paciente con LMC es similar a la de una persona de su misma edad que no padece la enfermedad"

Dr. Juan Luis Steegmann
Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC)

Leucemia Mieloide Crónica

"La supervivencia de un paciente con LMC es similar a la de una persona de su misma edad que no padece la enfermedad"

Dr. Juan Luis Steegmann
Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC)

Diagnóstico

- Incorporación de la **PCR digital**, más sensible que la PCR cuantitativa convencional.
- Incorporación de la **ultrasecuenciación**, que permite detectar:
  - Mutaciones en otros genes distintos al *BCR-ABL*.
  - Mutaciones del gen *BCR-ABL* presentes en cantidades inferiores al umbral de la técnica de detección de Sanger.

Leucemia Mieloide Crónica

Pronóstico

"La supervivencia de un paciente con LMC es similar a la de una persona de su misma edad que no padece la enfermedad"

Dr. Juan Luis Steegmann
Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC)

- Demostración de que la **supervivencia de un paciente con LMC** es similar a la de una persona de su misma edad que no padece la enfermedad.

Leucemia Mieloide Crónica

"La supervivencia de un paciente con LMC es similar a la de una persona de su misma edad que no padece la enfermedad"

Dr. Juan Luis Steegmann
Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC)

Tratamiento

- Incorporación de **bosutinib** y **ponatinib** al arsenal terapéutico contra la LMC: en el caso concreto de España, bosutinib ya ha conseguido precio de autorización, mientras que ponatinib sigue en espera, lo que convierte a nuestro país en el único de la Unión Europea donde ponatinib sigue siendo de uso compasivo.

- Acúmulo de evidencia de que la **discontinuación de inhibidores de la tirosina quinasa** en pacientes con respuesta molecular completa prolongada, puede ser una opción rutinaria en un futuro próximo.

Mieloma múltiple

"A día de hoy, la esperanza de curar o, al menos, de controlar el mieloma múltiple es ya una realidad"

Dr. Juan José Lahuerta
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Prevención

- El **tratamiento precoz** de pacientes con mieloma múltiple (MM) quiescente con alto riesgo de activación retrasa de forma muy significativa la progresión y prolonga la supervivencia.
- El ensayo GEM-CESAR, del Grupo Español de Mieloma (GEM), explora la posibilidad de curar el MM activo con tratamientos intensos en la fase de MM indolente.

Mieloma múltiple

"A día de hoy, la esperanza de curar o, al menos, de controlar el mieloma múltiple es ya una realidad"

Dr. Juan José Lahuerta
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Diagnóstico

- Aunque el diagnóstico del MM no suele revestir especial dificultad, los medios técnicos actualmente disponibles permiten mejorar el conocimiento de sus características biológicas en un paciente determinado, propiciando una **mejor definición del MM activo en fase subclínica y abriendo una nueva oportunidad al tratamiento precoz**:
  - Detección de perfiles inmunofenotípicos indolentes y agresivos.
  - Realización de extensos análisis genéticos con técnicas moleculares de secuenciación masiva.
  - Mejora de la definición de la afectación tumoral con nuevas técnicas de imagen.

Mieloma múltiple

"A día de hoy, la esperanza de curar o, al menos, de controlar el mieloma múltiple es ya una realidad"

Dr. Juan José Lahuerta
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Pronóstico

- Han sido necesarias dos décadas de observación para demostrar que el MM es una enfermedad **potencialmente curable**, con un pronóstico fundamentalmente relacionado con la profundidad de la respuesta al tratamiento, aunque algunos pacientes con un perfil inmunofenotípico similar al de la gammapatía monoclonal de significado incierto pueden permanecer indefinidamente sin progresión clínica en ausencia de remisión.
- Como en otras enfermedades hemato-oncológicas, la enfermedad mínima residual, medible por citometría multiparamétrica o secuenciación masiva, se convierte en una herramienta terapéutica clave en la búsqueda de la curación de esta enfermedad.

Mieloma múltiple

"A día de hoy, la esperanza de curar o, al menos, de controlar el mieloma múltiple es ya una realidad"

Dr. Juan José Lahuerta
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Tratamiento

- La nueva época terapéutica determinada por la disponibilidad de dos generaciones de nuevos fármacos con singulares mecanismos de acción, cuya eficacia supera la de la quimioterapia convencional, ha incrementado notablemente la capacidad de citorreducción tumoral, mejorando las tasas y la profundidad de las respuestas. Esto se traduce en una drástica mejoría en los periodos libres de enfermedad y, por tanto, en la supervivencia, hasta el punto en que es lícito asegurar que algunos o muchos de los pacientes tratados en la actualidad alcanzarán la curación.

- La optimización del tratamiento con los recursos actuales, basados en **inhibidores de proteasomas, inmunomoduladores** y **nuevos anticuerpos monoclonales con dianas tumorales**, es un complejo proceso que exige un largo camino de investigación clínica aún en desarrollo.

SEHH FEHH
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Mieloma múltiple asintomático

"En la actualidad, es posible identificar el riesgo que tiene cada paciente con mieloma múltiple asintomático"

Dra. María Victoria Mateos
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Prevención

- **No hay ninguna estrategia** para prevenir la aparición de un mieloma múltiple asintomático (MMA).
- Muchos de estos pacientes han sido previamente diagnosticados de una entidad llamada **gammapatía monoclonal de significado incierto**, que representa una fase anterior y que hay que seguir anualmente, pues es susceptible de progresar, aunque este riesgo es muy bajo.

Mieloma múltiple asintomático

"En la actualidad, es posible identificar el riesgo que tiene cada paciente con mieloma múltiple asintomático"

Dra. María Victoria Mateos
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Diagnóstico

- El diagnóstico se realiza mediante la identificación de un componente monoclonal en el suero ≥ 3 g/dl y/o una infiltración en la médula ósea entre 10 y 60 por ciento de células plasmáticas, en ausencia de la sintomatología que define al mieloma (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas).

Mieloma múltiple asintomático

"En la actualidad, es posible identificar el riesgo que tiene cada paciente con mieloma múltiple asintomático"

Dra. María Victoria Mateos
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Pronóstico

- El mieloma múltiple asintomático es una **entidad heterogénea**, donde podemos identificar:
  - Pacientes con un **riesgo bajo** de progresar a mieloma activo (1% por año, mediana de tiempo hasta la progresión de 19 años).
  - Pacientes con un **riesgo intermedio** (3% por año, mediana de tiempo hasta la progresión de 7 años).
  - Pacientes con un **riesgo alto** (10% por año, con una mediana de tiempo hasta la progresión de 2 años).

Mieloma múltiple asintomático

"En la actualidad, es posible identificar el riesgo que tiene cada paciente con mieloma múltiple asintomático"

Dra. María Victoria Mateos
Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)

Tratamiento

- No existe ningún tratamiento aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple asintomático.
- Los pacientes de riesgo bajo e intermedio tienen que ser valorados periódicamente: de 6 meses a un año.
- Los pacientes de alto riesgo se benefician de un tratamiento precoz que retrasa de manera significativa la progresión a mieloma activo y, además, prolonga la supervivencia global, según ha demostrado el ensayo GEM-CESAR.

Linfoma de Hodgkin

"Los nuevos fármacos llegan a beneficiar al 80% de los pacientes con LH resistente o en recaída"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Prevención

- No ha habido avances

Linfoma de Hodgkin

"Los nuevos fármacos llegan a beneficiar al 80% de los pacientes con LH resistente o en recaída"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diagnóstico

- Se han mejorado las **técnicas de detección de mutaciones** en células tumorales, permitiendo identificar las del gen de la beta-2-microglobulina o las de la exportina-2 (XPO2) como las más frecuentes.
- Estas mutaciones permiten el uso de la **biopsia líquida** en pacientes con linfoma de Hodgkin y la monitorización de la evolución del linfoma mediante **técnicas de enfermedad mínima residual**.
- Se han encontrado **mutaciones en genes de la vía del BCR** que podrían ayudar a explicar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la BTK en algunos pacientes.

Linfoma de Hodgkin

"Los nuevos fármacos llegan a beneficiar al 80% de los pacientes con LH resistente o en recaída"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Pronóstico

- Se ha consolidado el papel del **PET-TC como técnica clave** en la predicción del pronóstico de los pacientes, en especial tras el tratamiento.
- Se ha reincorporado con fuerza un biomarcador ya conocido, el denominado **TARC** o **CCL17**, que es producido por las células de Reed-Sternberg y regula la actividad celular T.

Linfoma de Hodgkin

"Los nuevos fármacos llegan a beneficiar al 80% de los pacientes con LH resistente o en recaída"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Tratamiento

- Se han ampliado y mejorado las **indicaciones de brentuximab vedotin**, que ya no solo permite tratar las recaídas sino también prevenir su aparición.
- Se han añadido **dos nuevos fármacos, nivolumab y pembrolizumab,** al arsenal terapéutico de estos pacientes. Su revolucionario mecanismo de acción, que elimina el freno que las células tumorales imponen al sistema inmune, permite que sean las propias células defensivas del paciente las que eliminen las células linfomatosas. Hemos sabido que los nuevos fármacos en LH superan los resultados en tumores sólidos –como cáncer de pulmón o melanoma–, beneficiando al 80% de los pacientes con LH resistente o en recaída

Linfoma no Hodgkin

"Los nuevos fármacos y conocimientos moleculares plantean diversos retos en la terapia de los pacientes con LNH"

Dra. Dolores Caballero
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Prevención

- No ha habido avances

Linfoma no Hodgkin

"Los nuevos fármacos y conocimientos moleculares plantean diversos retos en la terapia de los pacientes con LNH"

Dra. Dolores Caballero
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diagnóstico

- Los estudios biológicos están ayudando a perfilar los **diferentes tipos de linfoma B difuso de célula grande**, como el de Centro Germinal y el ABC (o de célula activada).
- Las **alteraciones en *c-myc* y *bcl-2*** están definiendo mejor un subtipo de pacientes que requieren una aproximación terapéutica diferente.
- Conocemos **mutaciones características de algunos síndromes linfoproliferativos** que no están presentes en otros.

Linfoma no Hodgkin

"Los nuevos fármacos y conocimientos moleculares plantean diversos retos en la terapia de los pacientes con LNH"

Dra. Dolores Caballero
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Pronóstico

- Se ha establecido un **nuevo índice pronóstico en el linfoma folicular**, que incorpora alteraciones moleculares; aunque estos hallazgos están pendientes de validación.

Linfoma no Hodgkin

"Los nuevos fármacos y conocimientos moleculares plantean diversos retos en la terapia de los pacientes con LNH"

Dra. Dolores Caballero
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

- Los **nuevos tratamientos aprobados en 2016** cambian el paradigma de la terapia en linfomas, porque implican dianas terapéuticas, biológicas o nuevos anticuerpos monoclonales contra antígenos de las células B y otros anticuerpos monoclonales encaminados a estimular el sistema inmune contra las células del LNH.

Síndromes Mielodisplásicos

"Calcular el porcentaje de blastos de la médula ósea de células no eritroides mejora la evolución del pronóstico de los SMD"

Dr. Guillermo Sanz
Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

Prevención

- No ha habido avances

Síndromes Mielodisplásicos

"Calcular el porcentaje de blastos de la médula ósea de células no eritroides mejora la evolución del pronóstico de los SMD"

Dr. Guillermo Sanz
Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

- Independientemente de la presencia de hiperplasia eritroide, **calcular el porcentaje de blastos de la médula ósea de células no eritroides** mejora la evaluación del pronóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD).
- Las **mutaciones somáticas** han propiciado un mejor conocimiento de la biología de los SMD y una mejor evaluación de la enfermedad..

Síndromes Mielodisplásicos

"Calcular el porcentaje de blastos de la médula ósea de células no eritroides mejora la evolución del pronóstico de los SMD"

Dr. Guillermo Sanz
Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

Pronóstico

- El **perfil mutacional** permite una mejor estratificación pronóstica.

Síndromes Mielodisplásicos

"Calcular el porcentaje de blastos de la médula ósea de células no eritroides mejora la evolución del pronóstico de los SMD"

Dr. Guillermo Sanz
Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

Tratamiento

- Los SMD conllevan un **significativo exceso de mortalidad** –incluso en las categorías de riesgo más bajas– debido fundamentalmente a factores no relacionados con la evolución a leucemia, y dicha mortalidad se incrementa con la edad, el sexo masculino y categorías de riesgo más pobres.
- La excesiva **mortalidad se ha incrementado en los últimos años en los pacientes de mayor riesgo**, debido probablemente al tratamiento activo de pacientes de mayor edad y con más comorbilidades.
- En el tratamiento de los **pacientes de bajo riesgo**, especialmente con mutaciones de SF3B1, luspatercept parece ser el fármaco más prometedor. El beneficio a largo plazo de emplear agentes hipometilantes (HMA) a dosis bajas de HMA para mejorar las citopenias es incierto.
- En el tratamiento de los **pacientes de alto riesgo**, los HMA son el estándar de tratamiento cuando no se puede realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; la única estrategia curativa. Actualmente, se está evaluando la combinación de diversos agentes, como rigosertib, anticuerpos monoclonales o inhibidores del punto de control inmune, con HMA (algunos de ellos nuevos) para mejorar el mal pronóstico de estos enfermos, especialmente cuando falla el tratamiento con HMA.

Macroglobulinemia de Waldenström

"Las mutaciones parecen condicionar la respuesta al tratamiento, pero no está claro que influyan en el pronóstico"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Prevención

- Se sabe que la macroglobulinemia de Waldenström (MW) es más frecuente entre **familiares de pacientes y sujetos con antecedentes de hepatitis C**.
- No obstante, la **baja frecuencia de esta enfermedad** hace que la información que se tiene que transmitir a pacientes y familiares sea que no tienen riesgo real de padecer una macroglobulinemia.

Macroglobulinemia de Waldenström

"Las mutaciones parecen condicionar la respuesta al tratamiento, pero no está claro que influyan en el pronóstico"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diagnóstico

- Hoy se sabe que todos los pacientes con MW tienen **mutaciones somáticas** (sólo en las células tumorales).
- La más frecuente es la **mutación L265P en el gen *MYD88***, que aparece en el 90% de los pacientes, seguida de la **mutación tipo WHIM en el gen *CXCR4*** (~35%).
- La presencia de estas mutaciones parece condicionar la **respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)**, ya que los pacientes con *MYD88* tipo "salvaje" son más resistentes a estos fármacos.
- También parece que los pacientes con **mutaciones *CXCR4*^{WHIM}** son menos sensibles.

Macroglobulinemia de Waldenström

"Las mutaciones parecen condicionar la respuesta al tratamiento, pero no está claro que influyan en el pronóstico"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Pronóstico

- Se mantienen los factores **pronósticos adversos convencionales**: anemia, trombopenia, elevado componente M, alta B2M y edad avanzada.
- Las **mutaciones** parecen condicionar la respuesta al tratamiento, pero **no está claro que influyan en el pronóstico**.
- Se sabe que los pacientes con **mutaciones *CD79b*** tienen mayor riesgo de evolución a linfomas agresivos.

Macroglobulinemia de Waldenström

"Las mutaciones parecen condicionar la respuesta al tratamiento, pero no está claro que influyan en el pronóstico"

Dr. Ramón García Sanz
Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Tratamiento

- Se ha consolidado el **tratamiento con ibrutinib** como una gran alternativa en pacientes con enfermedad resistente, y probablemente lo sea también para pacientes con baja tolerancia a quimioinmunoterapia.
- Se están observando **resistencias asociadas** a la carencia de mutaciones en *MYD88* y a la presencia de las mismas en el gen BTK.
- Están apareciendo **inhibidores de BTK de 2.ª generación** muy prometedores, como BGB-3111, que tiene una afinidad mayor y más específica por la BTK.

Mielofibrosis Primaria

"Se ha confirmado el papel pronóstico de las mutaciones genéticas que caracterizan la mielofibrosis primaria"

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Prevención

- No ha habido avances

Mielofibrosis Primaria

"Se ha confirmado el papel pronóstico de las mutaciones genéticas que caracterizan la mielofibrosis primaria"

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Diagnóstico

- La OMS ha publicado una **actualización de los criterios diagnósticos** de esta enfermedad.

Mielofibrosis Primaria

"Se ha confirmado el papel pronóstico de las mutaciones genéticas que caracterizan la mielofibrosis primaria"

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Pronóstico

- Se ha confirmado el papel pronóstico de las **mutaciones genéticas** que caracterizan la mielofibrosis:
  - Las mutaciones del **gen Calreticulina (tipo I)** se asocian a un buen pronóstico con bajo riesgo de progresar a leucemia.
  - Los pacientes con mielofibrosis que no presentan mutaciones en los **genes *JAK2***, **Calreticulina** y ***MPL***, denominados "triples negativos", tienen un peor pronóstico.

Mielofibrosis Primaria

"Se ha confirmado el papel pronóstico de las mutaciones genéticas que caracterizan la mielofibrosis primaria"

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Tratamiento

- Están pendientes de valoración y aprobación dos fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de la mielofibrosis: **pacritinib** y **momelotinib**.
- Se trata de dos **inhibidores de las quinasas JAK**, de cuyos ensayos clínicos de fase III ya se tiene información.

Policitemia Vera

"Las novedades diagnósticas contribuirán a una detección más precoz y a una mejor prevención de las complicaciones"

Dr. Manuel Pérez Encinas
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Prevención

- Se desconoce la causa primaria de esta enfermedad, por lo que **no hay opciones** de prevención conocidas.

Policitemia Vera

"Las novedades diagnósticas contribuirán a una detección más precoz y a una mejor prevención de las complicaciones"

Dr. Manuel Pérez Encinas
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Diagnóstico

- La OMS ha publicado una actualización de los criterios diagnósticos de las neoplasias hematológicas que reconoce la denominada previamente **policitemia vera (PV) enmascarada**, caracterizada por hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) solo discretamente elevados, pero con clínica similar a la PV manifiesta.
- Actualmente se debe considerar la posibilidad de una PV ante valores de Hb mayores de 16 o 16,5 g/dl y de Hto mayores de 48-49%.

Policitemia Vera

"Las novedades diagnósticos contribuirán a una detección más precoz y a una mejor prevención de las complicaciones"

Dr. Manuel Pérez Encinas
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Pronóstico

- El pronóstico de la PV **depende de muchos factores y del riesgo a evaluar** (trombosis, leucemia aguda, mielofibrosis y supervivencia). Existen índices pronósticos útiles para evaluar cada riesgo.
- **Pacientes resistentes o intolerantes a la hidroxiurea** pueden tener un riesgo más alto de evolución a leucemia aguda.
- Las **técnicas de secuenciación genética masiva** ayudarán a definir mejor el riesgo de transformación a leucemia.
- La identificación precisa de los **pacientes de mayor riesgo** beneficiará a los pacientes, al posibilitar un cambio precoz de tratamiento o la inclusión en ensayos clínicos.

Policitemia Vera

"Las novedades diagnósticos contribuirán a una detección más precoz y a una mejor prevención de las complicaciones"

Dr. Manuel Pérez Encinas
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Tratamiento

- El tratamiento citorreductor más habitual es la **hidroxiurea**, que ayuda a corregir los valores altos de Hb y Hto y a reducir el riesgo de trombosis, pero **no modifica el curso de la enfermedad**.
- **Ruxolitinib** se utiliza en **pacientes con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea** y sus datos de eficacia se han confirmado en 2016.
- Los **interferones** son eficaces en la PV, pero su pobre tolerancia, necesidad de administración subcutánea varias veces por semana y falta de aprobación por gran parte de las agencias reguladoras, hacen que su uso clínico sea menor.
- Los **interferones pegilados** permiten una administración más espaciada que los originales y son mejor tolerados.
- En 2016, se presentaron por primera vez datos de **dos ensayos de fase III que comparan interferón con la hidroxiurea: PROUD-PV y MPD-RC**. Ambos ensayos sugieren que los interferones pegilados –todavía no aprobados por la EMA– son opciones eficaces en el control hematológico de la PV, aunque se necesita un mayor seguimiento para conocer la tolerancia de los interferones a largo plazo y si modifican la evolución natural de la enfermedad.

Trombocitemia Esencial

"La nueva clasificación diagnóstica incorpora las mutaciones en el gen CALR como criterio mayor"

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Prevención

- No ha habido avances

Trombocitemia Esencial

"La nueva clasificación diagnóstica incorpora las mutaciones en el gen CALR como criterio mayor"

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Diagnóstico

- Se ha publicado la propuesta de nuevos criterios diagnósticos para la TE. Con respecto a la clasificación de 2008, se incorporan las **mutaciones en el gen *CALR*** como criterio mayor. La principal consecuencia práctica es que el estudio mutacional de este gen es imprescindible en los pacientes con trombocitosis persistente en los que la mutación JAK2V617F ha resultado negativa.

- Se han identificado por primera vez **mutaciones en el exón 4 del gen *MPL*** en pacientes con TE sin marcador molecular. Por tanto, aquellos pacientes en los que las mutaciones de *JAK2V617F*, *CALR* y *MPL505/515* han resultado negativas, podrían ser candidatos a estudiar dicha región de MPL.

Trombocitemia Esencial

"La nueva clasificación diagnóstica incorpora las mutaciones en el gen CALR como criterio mayor"

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Pronóstico

- El **riesgo de tromboembolismo** venoso está incrementado fundamentalmente en el periodo posparto, lo que justifica la profilaxis con heparina de bajo peso molecular tras el mismo y no antes.
- Los pacientes con mutación en *CALR* de tipo 1 podrían tener un mayor **riesgo de evolucionar a mielofibrosis**.

Trombocitemia Esencial

"La nueva clasificación diagnóstica incorpora las mutaciones en el gen CALR como criterio mayor"

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN)

Tratamiento

- Los antiagregantes plaquetarios no reportan ningún beneficio a los **pacientes con trombocitemia esencial (TE) de bajo riesgo con mutación en CALR**. Por tanto, estos pacientes pueden manejarse de forma segura con observación cuidadosa mientras se mantengan asintomáticos.
- En 2016 **no se han publicado resultados de ensayos clínicos** aleatorizados.

Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de
Hematología y Hemoterapia